



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PEDİYATRİK TİP1 DİYABET HASTALARINDA İLK TANI
ANINDAKİ ÇÖLYAK SEROLOJİSİNİN DİYABETİN BAŞLANGIÇ VE
İLERİ DÖNEM İZLEMİNE ETKİSİ**

Dr. Gözde HASGÜN YAVUZ

İstanbul, 2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PEDİYATRİK TİP1 DİYABET HASTALARINDA İLK TANI
ANINDAKİ ÇÖLYAK SEROLOJİSİNİN DİYABETİN BAŞLANGIÇ VE
İLERİ DÖNEM İZLEMİNE ETKİSİ**

Dr. Gözde HASGÜN YAVUZ

Tez Danıőmanı

Prof. Dr. Hasan ÖNAL

(UZMANLIK TEZİ)

İstanbul, 2025

TEŞEKKÜR

Başta, “Beni Türk hekimlerine emanet ediniz” diyerek Türk hekimlerine olan güvenini her daim hissettiren, bilim ve aklın yolunu gösteren, açtığı yolda ilerlemekten onur duyduğum Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk’e,

Asistanlığımın son yılında tanıma fırsatı bulduğum, sakinliği, çözüm odaklı yaklaşımı ve duruşuyla örnek aldığım, bilgi ve vizyonuyla ilham veren değerli Klinik Şefimiz Prof. Dr. Esra Şevketoğlu’na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve farklı bakış açılarıyla her zaman hayranlıkla izlediğim, üzerimde büyük emeği olan tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Hasan Önal’a,

Eğitim almaktan onur ve gurur duyduğum Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi öğretim üyelerine, birlikte görev yaptığımız uzman hekimlerimize ve kıymetli asistan arkadaşlarıma, bu süreçte hepimizin gönlünde ayrı bir yer edinen, şefkati, sabrı ve her koşulda destekleyici tavrıyla yanımda olan Uzm. Dr. Müge Payaslı ablama,

Uzmanlık eğitimim boyunca tanıştığım ve aynı yollardan birlikte geçtiğimiz, bu süreci daha katlanabilir ve hatta keyifli hale getiren arkadaşlarım Cansu Badem Kaya, Merve Ersoy ve Canan Halidenur Çoruh’a,

Hayattaki ilk öğretmenlerim olan, yaşam boyu bana örnek olan duruşları, sabırları ve sevgileri için sevgili anneme ve babama ve her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç veren sevgili kardeşime sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Gözde Hasgün Yavuz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanım.....	2
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırma	2
2.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	5
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Etyoloji ve Patogenez.....	6
2.2.3. Klinik Bulgular.....	11
2.2.4. Tanı.....	12
2.2.5. Tedavi	12
2.2.6. Komplikasyonlar	15
2.3 ÇÖLYAK HASTALIĞI	16
2.3.1. Tanım.....	16
2.3.2. Epidemiyoloji	17
2.3.3. Patogenez	17
2.3.4. Klinik Bulgular.....	18
2.3.5. Tanı ve Seroloji.....	18
2.3.6. Tedavi	19
2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE TİP 1 DİYABET	19
2.4.1. Tarama ve Takip	20

3.GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE YÖNTEMİ.....	21
3.2. EVREN VE ÖRNEKLEM.....	21
3.3 VERİ TOPLAMA SÜRECİ.....	22
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
4.BULGULAR	24
4.1. A.KLİNİK VE BİYOKİMYASAL TANIMLAYICI ANALİZLER.....	25
4.2. B. GRUP KARŞILAŞTIRMALARI (BİVARYANT ANALİZLER)	43
4.3. C. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER (MULTİVARYANT MODELLER, LOJİSTİK REGRESYON).....	51
4.4. D. ROC EĞRİLERİ VE PREDİKTİF PERFORMANS ANALİZİ	56
5.TARTIŞMA.....	62
6.SONUÇ.....	74
KAYNAKLAR.....	77

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADA	American Diabetes Association
AGA	Anti-gliadin antibody
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronic Kidney Disease
CNS	Central Nervous System
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DKA	Diabetic Ketoacidosis
DM	Diabetes Mellitus
EMA	Endomysial Antibody
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
FPG	Fasting Plasma Glucose
GADA	Glutamic Acid Decarboxylase Antibody
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
HDL	High-Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
HbA1c	Hemoglobin A1c
IA-2	Islet Antigen 2
IAA	Insulin Autoantibodies
ICA	Islet Cell Antibodies
IFN-γ	Interferon-gamma
INS	Insulin
IQR	Interquartile Range
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
LDL	Low-Density Lipoprotein
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
PTPN2	Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2
SD	Standard Deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TG	Triglyceride
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VKİ	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
ZnT8	Zinc Transporter 8
tTG	Tissue Transglutaminase

TABLÖLAR

Tablo 1. Amerikan diyabet derneği sınıflama kriterleri (5).....	3
Tablo 2. Diyabetes mellitus tanı kriterleri (7).	4
Tablo 3. Oral glukoz tolerans testi tanısal kriterler (7).	4
Tablo 4. Tip 1 diyabette otoantikörler (24).	8
Tablo 5. İnsulin tipleri ve etki süreleri (42).....	13
Tablo 6. Hedef kan şekeri (43).	13
Tablo 7. Tip 1 Diyabetes mellitus komplikasyonlar (47).....	16
Tablo 8. ESPGHAN tanı kriterleri (63).....	19
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve alt grupların demografik özellikleri ..	26
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik başvuru özellikleri ve izlem bulguları	29
Tablo 11. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Glisemik ve Otoimmünolojik Profili.....	32
Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların tiroid antikorları ve fonksiyon testleri .	34
Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyonları ve lipid profili	36
Tablo 14. HbA1c ve İnsülin Dozu Değerlerinin 3 Yıllık Seyri (2022–2024)	38
Tablo 15. Çölyak serolojik belirteçlerin grup bazlı tanı ve izlem düzeyleri	41
Tablo 16. Demografik Değişkenler için Grup Karşılaştırmaları	44
Tablo 17. Klinik ve Antropometrik Değişkenler için Grup Karşılaştırmaları.....	45
Tablo 18. Glisemik ve Otoimmünolojik Değişkenler için Grup Karşılaştırmaları	46

Tablo 19. Tiroid Fonksiyonları ve Antikorları için Grup Karşılaştırmaları	47
Tablo 20. Böbrek Fonksiyonları ve Lipid Profili için Grup Karşılaştırmaları	48
Tablo 21. HbA1c ve İnsülin Dozu (2022–2024) için Grup Karşılaştırmaları.....	49
Tablo 22. Çölyak Serolojik Belirteçler için Grup Karşılaştırmaları	50
Tablo 23. Tip 1 DM’li Hastalarda Çölyak Tanısı ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	52
Tablo 24. Tip 1 DM’li Hastalarda Çölyak Seropozitifliği ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	53
Tablo 25. Tip 1 DM’li Hastalarda Anti-TPO Pozitifliği ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi	54
Tablo 26. Tip 1 DM’li Hastalarda Kötü Metabolik Kontrol ile İlişkili Lojistik Regresyon Analizi	55
Tablo 27. Çölyak Serolojik Belirteçlerinin, HbA1c > %9 ile Seyreden Kötü Glisemik Kontrolü Öngörmedeki ROC Performansı.....	56
Tablo 28. Çölyak Serolojik Belirteçlerinin, >0.9 IU/kg/gün İnsülin Dozu Gereksinimini Öngörmedeki ROC Performansı	58
Tablo 29. Kötü Metabolik Kontrol (HbA1c > %9 ve/veya insülin dozu >0.9 IU/kg/gün) ile İlişkili Çölyak Serolojik Belirteçlerin Lojistik Regresyon Bulguları	60

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastalar	24
Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre yaş dağılımları	27
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımları	27
Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre diyabetik ketoasidoz ile başvurma oranlarının dağılımı	30
Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara hastane yatış ve komplikasyon dağılımı	30
Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre yıllar içindeki HbA1c düzeyi dağılımı	39
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre yıllar içindeki insulin dozu değişimleri.....	39
Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların serolojik parametrelerinin tanı anı ve takip sonrası dağılımları	42
Şekil 9. HbA1c > %9 ile seyreden kötü glisemik kontrolü öngörmeye çölyak serolojik belirteçlerin ROC eğrileri.....	57
Şekil 10. >0.9 IU/kg/gün insulin dozu gereksinimini öngörmeye çölyak serolojik belirteçlerin ROC eğrileri.....	59
Şekil 11. HbA1c > %9 ve/veya insulin dozu >0.9 IU/kg/gün ile tanımlanan kötü metabolik kontrolü öngörmeye çölyak serolojik belirteçlerin ROC eğrileri.	61

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanısı almış pediatrik hastalarda tanı anındaki çölyak serolojisinin seyri ile diyabetin metabolik kontrolü, insülin ihtiyacı, büyüme parametreleri ve eşlik eden otoimmün hastalıkların ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort tasarımıyla yürütülen bu çalışmada, 2020–2023 yılları arasında T1DM tanısı almış 254 çocuk hasta üç gruba ayrılmıştır: Grup 1 – çölyak seronegatif kalanlar (%75.6), Grup 2 – çölyak tanısı alanlar (%8.7), Grup 3 – seropozitifleşmiş ancak tanı almamış bireyler (%15.7). Tüm gruplarda demografik, klinik, biyokimyasal, otoimmün ve antropometrik veriler karşılaştırmalı olarak incelenmiş; ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 254 T1DM’li çocuk hastanın %75.6’sı çölyak serolojisi negatif kalan veya negatifleşen bireylerden (Grup 1, n=192), %8.7’si çölyak tanısı almış bireylerden (Grup 2, n=22), %15.7’si ise seropozitifliği devam eden ancak tanı almamış bireylerden (Grup 3, n=40) oluşmaktaydı. Grup 3 hastalarının ortalama yaşı 14.0 ± 2.5 yıl olup, Grup 1 (11.5 ± 4.6 yıl) ve Grup 2’ye (13.0 ± 3.5 yıl) göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$). Pubertal birey oranı Grup 3’te %80.0, Grup 2’de %66.7 ve Grup 1’de %52.6 olarak belirlendi ($p = 0.006$). DKA ile başvuru oranı Grup 2’de yalnızca %9.1 iken, Grup 1 ve 3’te yaklaşık %30 düzeyindeydi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). 2024 yılı HbA1c ortalamaları Grup 3’te 7.9 ± 1.2 , Grup 1’de 7.2 ± 1.0 ve Grup 2’de 7.1 ± 0.9 olarak saptandı; Grup 3 ile diğer gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p = 0.004$). Günlük insülin dozu (IU/kg/gün) 2024 yılında Grup 3’te 0.9 ± 0.3 , Grup 2’de 0.8 ± 0.3 ve Grup 1’de 0.8 ± 0.4 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.003$). Tanı anı C-peptit düzeyleri Grup 2’de 0.7 ± 0.4 ng/mL ile en yüksek düzeyde olup, Grup 1 ve 3’te 0.5 ± 0.3 ng/mL idi ($p = 0.016$). Boy SDS ortalamaları tanı anında Grup 2’de -0.5 , Grup 1 ve 3’te ise -0.1 düzeyindeydi. Takip sonunda bu değerler sırasıyla -0.2 , 0.0 ve -0.3 olarak güncellendi. Kilo ve BMI SDS değişimleri benzer şekilde Grup 2’de tanı anında en düşük düzeyde olup izlemde düzelme eğilimi gösterdi. Ancak bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Çölyak tanısı ile anlamlı ilişkili bulunan faktörler: ileri yaş (OR: 1.12, $p = 0.009$), pubertal dönem (OR: 2.45, $p = 0.028$), daha erken tanı yılı (OR: 0.85, $p = 0.015$), yüksek C-peptit düzeyi (OR: 4.80, $p = 0.017$), eşlik eden otoimmünite (OR: 3.35, $p = 0.010$) ve daha düşük 2024 insülin dozu (OR: 0.59, $p = 0.042$) olarak saptandı.

Sonuç: T1DM’li çocuklarda çölyak seropozitifliği, özellikle tanı almamış bireylerde, glisemik kontrol ve insülin ihtiyacı gibi metabolik parametreleri olumsuz etkileyebilir. Bu bulgular doğrultusunda, çölyak serolojisinin izlem boyunca düzenli değerlendirilmesi, potansiyel çölyak hastalığı gelişebilecek bireylerin erken saptanarak takip ve tedavi süreçlerine dahil edilmesi klinik yönetim açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, çocuk endokrinolojisi, glisemik kontrol, otoimmünite, seroloji, büyüme-gelişme.



ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between celiac serology at the time of diagnosis and subsequent metabolic control, insulin requirement, growth parameters, and associated autoimmune conditions in pediatric patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, 254 children diagnosed with T1DM between 2020 and 2023 were categorized into three groups: Group 1 – persistently seronegative or seronegative after initial positivity (75.6%), Group 2 – biopsy-proven celiac disease (8.7%), and Group 3 – persistent or delayed celiac seropositivity without confirmed diagnosis (15.7%). Demographic, clinical, biochemical, autoimmune, and anthropometric data were comparatively analyzed. Multivariate logistic regression analyses were also performed.

Results: Of the 254 patients, 192 (75.6%) were in Group 1, 22 (8.7%) in Group 2, and 40 (15.7%) in Group 3. The mean age of Group 3 patients was 14.0 ± 2.5 years, significantly higher than Group 1 (11.5 ± 4.6) and Group 2 (13.0 ± 3.5) ($p < 0.001$). Pubertal status was most prevalent in Group 3 (80.0%) compared to Group 2 (66.7%) and Group 1 (52.6%) ($p = 0.006$). The rate of diabetic ketoacidosis (DKA) at presentation was lowest in Group 2 (9.1%) and around 30% in Groups 1 and 3 ($p > 0.05$). In 2024, the mean HbA1c level was significantly higher in Group 3 ($7.9 \pm 1.2\%$) compared to Group 1 ($7.2 \pm 1.0\%$) and Group 2 ($7.1 \pm 0.9\%$) ($p = 0.004$). Daily insulin dose (IU/kg/day) was also higher in Group 3 (0.9 ± 0.3) than in Group 2 (0.8 ± 0.3) and Group 1 (0.8 ± 0.4) ($p = 0.003$). Initial C-peptide levels were highest in Group 2 (0.7 ± 0.4 ng/mL), compared to Groups 1 and 3 (0.5 ± 0.3 ng/mL) ($p = 0.016$). Initial height SDS values were -0.5 in Group 2 and -0.1 in Groups 1 and 3. At follow-up, these values changed to -0.2 , 0.0 , and -0.3 , respectively. Group 2 had the lowest initial weight and BMI SDS, with partial improvement during follow-up. No statistically significant differences in anthropometric outcomes were observed ($p > 0.05$). Multivariate analysis identified the following independent predictors of celiac disease diagnosis: older age (OR: 1.12, $p = 0.009$), pubertal status (OR: 2.45, $p = 0.028$), earlier diagnosis year (OR: 0.85, $p = 0.015$), higher initial C-peptide (OR: 4.80, $p = 0.017$), coexistence of another autoimmune condition (OR: 3.35, $p = 0.010$), and lower 2024 insulin requirement (OR: 0.59, $p = 0.042$).

Conclusion: In pediatric patients with T1DM, celiac seropositivity—particularly when not leading to a confirmed diagnosis—may adversely affect glycemic control and insulin needs. These findings highlight the importance of longitudinal monitoring of celiac serology, as early identification and intervention in patients with potential celiac disease may contribute to improved clinical outcomes.

Keywords: Type 1 diabetes, celiac disease, pediatric endocrinology, glycemic control, autoimmunity, serology, growth and development.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolosanlarda çölyak hastalığının prevalansı, farklı çalışmalarda %0,6 ile %16,4 arasında değişmektedir. Çölyak tanısının, Tip 1 diyabet tanısı konulduğu anda olguların yaklaşık yarısında tespit edildiği bildirilmektedir. Çölyak hastalığı, otoimmün bir hastalık olup, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten alımına karşı ince bağırsakta hasar gelişmesi ile karakterizedir. Bu hastalığın Tip 1 diyabetli bireylerde daha sık görülmesi, her iki hastalığın da otoimmün kökenli olmasından kaynaklanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, Tip 1 diyabet tanısı konulan hastaların bir kısmında, çölyak serolojisinin gluten içermeyen diyet uygulanmadan da normale döndüğünü rapor etmiştir. Bu bulgu, Tip 1 diyabetli hastalarda çölyak hastalığının seyrinin ve tedaviye yanıtının farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir(1, 2).

Bu bağlamda, tek merkezli çalışmamızın amacı, Tip 1 diyabet tanısı konulan çocuk ve adolosanlarda, tanı anında pozitif çölyak serolojisine sahip olan ve spontan iyileşme gösterenler ile iyileşme göstermeyenler ve başlangıçta çölyak serolojisi negatif olanlar arasında sosyodemografik özellikler, klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve taburculuk sonrası seyir açısından farklılıkların ortaya çıkarılmasıdır. Bu farklılıkların belirlenmesi, Tip 1 diyabetli hastaların takibi ve yönetimi açısından önemli bilgiler sağlayacaktır.

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolosanların takibinde çölyak serolojisinin takibinin sosyodemografik ve klinik faktörlerle ilişkili olup olmadığı ve uzun dönem sonuçları, bu çalışmanın odak noktaları arasında yer almaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanım

Diyabetes mellitus (DM) insidansı, nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, dünya genelinde artmaktadır. Obezite, bu artışın nedenlerinden biri olarak düşünülebilir. İngiltere’de, Güney Asya kökenli çocuk hasta grubunun en fazla artış gösterdiği belirlenmiştir. Düşük sosyoekonomik durum, gelişmiş ülkelerdeki çocuk hastalarda tip 2 DM için bir risk faktörü iken, gelişmekte olan ülkelerde en varlıklı ailelerin çocukları en yüksek risk altındadır. Ayrıca, artmış vücut kitle indeksi ile T1DM hastalığının ilerleme hızı arasında da bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir(3).

Diyabetes mellitus, pankreasta bulunan beta hücrelerinin insülin üretimindeki yetersizlikten veya insülinin periferik dokulardaki direncinin artışından kaynaklanan, glukozun hücre içine alınmasında bozukluğa neden olan bir metabolik hastalıktır. İnsülin üretiminin veya insülinin periferik dokulardaki etkisinin azalması, kronik hiperglisemiye yol açar. Diyabetes mellitusun başlangıcında, semptomlar olmadan hiperglisemi izlenebilir. Bu dönemde açlık plazma glukozu, HbA1C testinde yükseklik ve oral glukoz yükleme testi (OGTT) ile tanı konulabilir. Hipergliseminin şiddeti, altta yatan hastalık sürecine göre değişir. Hiperglisemi, hastalık sürecinde akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilir(4).

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı ve Sınıflandırma

Tanıda, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiği sınıflama kriterleri kullanılmaktadır. Bu sınıflamada, insülin eksikliği olarak tanımlanan Tip 1 DM, Tip 1A (otoimmünite ile ilişkili) ve Tip 1B (idiyopatik) olarak ayrılırken, Tip 2 DM ise insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği olarak tanımlanır. Gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı olarak artan hormonların insülin direncini artırması şeklinde tanımlanır. Monojenik diyabetler arasında ise MODY (maturity-onset diabetes of the young) ve neonatal diyabetler sınıflandırılır. Tedavi seçiminin yapılabilmesi için diyabetin doğru sınıflandırılması gereklidir(5).

Tablo 1. Amerikan diyabet derneği sınıflama kriterleri (5).

Diyabet Tipi	Açıklama	Tanı Kriterleri
Tip 1 Diyabet (T1DM)	İnsülin eksikliği; Tip 1A (otoimmün) ve Tip 1B (idiyopatik) olarak alt gruplara ayrılır	Pozitif otoantikörler, düşük C-peptit seviyeleri
Tip 2 Diyabet (T2DM)	İnsülin direnci ve göreceli insülin eksikliği	Yüksek kan glukoz seviyeleri, insülin direnci belirteçleri
Gestasyonel Diyabet (GDM)	Gebelik hormonları nedeniyle artan insülin direnci	Gebelikte glukoz tolerans testi
Monojenik Diyabet (MODY ve Neonatal Diyabet)	Genetik mutasyonlar; MODY (gençlerde ortaya çıkan olgun başlangıç diyabeti) ve neonatal diyabet	Spesifik mutasyonlar için genetik testler

Tip 1 DM patogeneğinde insülin eksikliği bulunduğu için tedavide insülin kullanılır. Tip 2 DM patogeneğinde ise hiperglisemi ve insülin direnci bulunduğundan, öncelikle yaşam tarzı değışiklikleri, ardından insülin direncini azaltan veya insülin sekresyonunu artıran ilaçlar tercih edilir. Bu tedavilere rağmen hastalık kontrol altına alınamıyorsa insülin tedavisi uygulanır. MODY ve neonatal diyabet, monojenik diyabetin alt gruplarındandır. MODY'nin tedavi şekilleri, genetik mutasyonun türüne göre değışir(5).

Diyabet sınıflaması için kesin tanısal kriterler yoktur. Belirli kriterlerin değerlendirilmesiyle diyabet sınıflandırılması yapılır. ABD'de vakaların %30-50'sinde Tip 2 DM bulunduğundan, tüm çocuklarda diyabeti Tip 1 DM olarak kabul edemeyiz. Diyabet sınıflandırılmasında ailede pozitif diyabet öyküsü, obezite, polikistik over sendromu, tanıda diyabetik ketoasidoz (DKA) varlığı, serum C-peptit ve lipid profilleri, anti-GAD, adacık hücre antikoru, insülin antikoru ve antitirozin fosfataz (IA-2) otoantikörleri kullanılabilir. Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabetik ketoasidoz ve otoantikörlerin varlığı, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda örtüşebilir. VKİ yüksekliği eskiden Tip 2 DM'ye ait bir özellik olarak bilinirken, Tip 1 DM'li hastalarda da kilo kaybı olmasına rağmen %20-40'ında VKİ'nin yüksek olduğu görülmüştür(6).

Tablo 2. Diyabetes mellitus tanı kriterleri (7).

Test	Normal Değerler	Prediyabet Değerleri	Diyabet Değerleri
Açlık Plazma Glukozu (FPG)	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL (Bozulmuş açlık glukozu)	>= 126 mg/dL
Rastgele Plazma Glukozu	< 200 mg/dL		>= 200 mg/dL ve diyabet semptomları
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL (Bozulmuş açlık glukozu)	>= 200 mg/dL
HbA1C	< 5.7%	5.7% - 6.4%	>= 6.5%

Diyabetes mellitus tanısı, açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu ve OGTT ile konulabilir. HbA1C, tanıda önemli bir destekleyici bulgudur. Açlık plazma glukozu testinin sonucunu değerlendirirken açlık süresinin 8 saat veya daha fazla olması gerektiği dikkate alınmalıdır. Rastgele plazma glukozunun 200 mg/dL'dan yüksek olması ve klasik semptomların bulunması gerekir. Eğer diyabet semptomları olmadan plazma glukozu 200 mg/dL'dan yüksek saptanırsa, kontrol testi ile doğrulanması gerekmektedir(7).

Prediyabetik hastalar, bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) aşamalarında tespit edilebilir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz tolerans testi pozitif olan kişilere, oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanarak tanı konulabilir(7).

Tablo 3. Oral glukoz tolerans testi tanısal kriterler (7).

Değerlendirme	2 Saat Plazma Glukozu (mg/dL)
Normal	< 140
Prediyabet	140-199
Diyabet	>= 200

2.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), insülin üreten pankreas beta hücrelerinin yıkımı sonucu ortaya çıkan insülin eksikliğinden kaynaklanır. Genellikle çocukluk çağında görülmekle birlikte, vakaların dörtte biri yetişkinlerde teşhis edilmektedir. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) oranının artmasına rağmen, Tip 1 DM çocukluk çağında en sık görülen diyabet türü olma özelliğini korumaktadır(8).

Tip 1 DM'nin iki tipi bulunmaktadır: tip 1a (otoimmün tip) ve tip 1b (idiyopatik tip). Tip 1a DM (otoimmün tip), immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından sonra aylar veya yıllar süren bir prodrom dönemini takiben klinik olarak belirginleşir. İnsulitis halinin başlıca göstergeleri adacık hücre antikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA), protein tirozin fosfataza karşı antikorlar, insulinoa-2 ilişkili otoantikorlar (alfa ve beta/IA-2A ve IA-2B), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA) ve adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına (ZnT8) karşı gelişen antikorlardır. Avrupa'da tip 1 DM vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın şekli, otoimmün tip (tip 1a) olup, idiyopatik tip (tip 1b) ise tip 1 DM olgularının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır(9).

2.2.1. Epidemiyoloji

Çocukluk çağında Tip1 DM'nin görülme sıklığı, coğrafyaya, yaşa, cinsiyete, aile öyküsüne ve etnik kökene göre değişiklik göstermektedir.

1. Coğrafi Çeşitlilik

Çocukluk çağı Tip1 DM'nin görülme sıklığı dünya çapında farklılık göstermektedir. Tip1 DM'nin en yüksek görülme sıklığı Finlandiya ve Sardunya'da bildirilmiştir, burada 15 yaşından küçük her 100.000 çocukta 45 ila 65 vaka bulunmaktadır(10). Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda ve ergenlerde Tip1 DM'nin yıllık görülme sıklığı genel olarak 100.000'de 22,3'tür ve ırk/etnik gruplar arasında önemli farklılıklar vardır. Örneğin, İspanyol kökenli olmayan Beyaz gençlerde bu oran 100.000'de 27,3 iken, Siyah gençlerde 100.000'de 20,8 ve İspanyol gençlerde 100.000'de 16,3 olarak bildirilmiştir(11). Türkiye'de ise 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada, 0-15 yaş arası diyabet görülme sıklığı 2,52/100.000/yıl olarak belirlenmiştir. 2016 yılında yapılan ilk ulusal çalışmada ise tip 1 DM görülme sıklığı 10,8/100.000/yıl olarak saptanmıştır(12).

2. Yaş ve Cinsiyet

Çocukluk çağında başlayan Tip1 DM'nin ortaya çıkma yaşı, dört ila altı yaşlarında bir zirve ve erken ergenlikte (10 ila 14 yaş) ikinci bir zirve olmak üzere bimodal bir dağılıma sahiptir(13). Genel olarak, çocukların yaklaşık %45'i 10 yaşından önce Tip1 DM tanısı almaktadır. Tip1 DM, 10 yaşından önceki diyabet vakalarının neredeyse tamamını, 10 ila 14 yaş arasındaki çocuklarda vakaların %90'ını ve 15 ila 19 yaş arasındaki gençlerde vakaların %80'ini oluşturmaktadır(14).

Çoğu otoimmün hastalık kadınlarda daha yaygın olmasına rağmen, çocukluk çağı Tip 1 Diyabetes Mellitus insidansında genel olarak cinsiyet farkı görülmemektedir(14). Ancak bazı çalışmalarda Tip 1 DM'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Küresel olarak, genç erişkinlikte Tip 1 DM tanısı konulan erkeklerin kadınlara oranı yaklaşık 1,5:1'dir(15). Aynı erkek-kadın oranı, Massachusetts'te yapılan bir gözlemsel çalışmada altı yaşından küçük çocuklarda da rapor edilmiştir(16).

3. Zaman Eğilimleri

Birçok rapor, çocukluk çağı Tip1 DM insidansının dünya çapında arttığını ileri sürmektedir. Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da bu artış yıllık %2 ila %5 oranında iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans yılda yaklaşık %2 oranında artmaktadır(17). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde T1DM insidansı 2002-2003 yıllarında 100.000'de 19,5 iken 2014-2015 yıllarında 22,3'e yükselmiştir. Prevalans ise benzer bir zaman diliminde 1000'de 1,48'den 1000'de 2,15'e yükselmiştir. Bu eğilimin nedenleri hala tam olarak anlaşılamamıştır(14).

Yaş gruplarındaki zaman eğilimleri popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir. 1989 ve 2003 yılları arasında 17 Avrupa ülkesinden elde edilen verilere dayanan bir rapor, küçük çocuklarda ergenlere kıyasla daha büyük bir yıllık artış olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001 ve 2017 yılları arasında prevalanstaki yıllık değişim küçük çocuklarda hafifçe azalırken, büyük çocuklarda artmıştır(14, 18).

2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 1A diyabetin patogenezi, hem insülin salınımının azalmasının (otoimmün bir temele dayanmayan) hem de insülin direncinin önemli bir rol oynadığı Tip 2 diyabet mellitustan oldukça farklıdır. Genom çapında ilişki çalışmaları, tip 1 ve tip 2 diyabetin

genetik lokuslarının örtüşmediğini, ancak inflamasyonun (örneğin, interleukin-1 aracılı) her iki tipte de adacık beta hücresi kaybında rol oynayabileceğini göstermektedir(19).

1. Genetik Duyarlılık

Birden fazla genin polimorfizmlerinin tip 1A diyabet riskini etkilediği bildirilmiştir (HLA-DQalpha, HLA-DQbeta, HLA-DR, preproinsülin, PTPN22 geni, CTLA-4, interferon kaynaklı helikaz, IL2 reseptörü (CD25), lektin benzeri bir gen (KIAA0035), ERBB3 ve 12q'da tanımlanmamış gen dahil)(20). Genom çapında ilişki çalışmalarından elde edilen verilerin meta analizi, yukarıdaki ilişkileri doğrulamış ve tip 1 diyabet riskinin artmasıyla ilişkili dört ek risk lokusu (BACH2, PRKCQ, CTSN, C1QTNF6) belirlemiştir(21).

Ek olarak, çölyak hastalığı için ortak risk taşıyan bazı lokuslar (RGS1, IL18RAP, CCR5, TAGAP, SH2B3, PTPN2) tanımlanmıştır(22). Lokusların çoğunun küçük etkileri vardır ve incelenen varyantlar yaygındır. CCR5 ilişkisi, bir kemokin reseptörü olan CCR5'teki 32 baz çiftli bir ekleme-silmenin fonksiyon kaybına yol açması ve homozigot olduğunda tip 1 diyabet riskini iki kat azaltması bakımından ilgi çekicidir.

Hem majör histokompatibilite kompleksindeki (MHC) hem de genomun diğer yerlerindeki genler riski etkiler, ancak yalnızca insan lökosit antijeni (HLA) alelleri büyük bir etkiye sahiptir; bunu insülin gen polimorfizmleri ve PTPN22 takip eder. Bazı HLA alellerinin tip 1 diyabetle ilişkisi güçlü olsa da bu genetik lokusun hastalık duyarlılığına genetik katkıların yüzde 50'sinden daha azını açıkladığı tahmin edilmektedir. Diğer lokusların ilişkileri, hastalığın tahminine katkıda bulunmayan ancak CCR5 gibi önemli yolları etkileyebilecek büyüklüktedir.

Özellikle, ailesel kümelenmenin %48'inin artık bilinen lokuslara atfedilebileceği ve MHC'nin %41'ine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir(22). Örnek olarak, diyabetli kardeşleriyle aynı olan her iki HLA bölgesini de miras alan en yüksek riskli HLA DR ve DQ alellerine sahip kardeşler (örneğin, DR3/DR4 heterozigotları), %80'e kadar yüksek bir anti-ada otoimmünitesi geliştirme riski ve benzer bir uzun vadeli diyabet riski taşıyabilir(23).

2. Otoimmünite

Adacık hücresi otoantikorları (ICA'lar) ilk olarak otoimmün poliendokrin eksikliği olan hastaların serumunda tespit edilmiştir; daha sonra yeni teşhis konmuş tip 1 diyabetli hastaların %85'inde ve prediyabetik kişilerde tanımlanmıştır(19). Başlangıçta adacık hücresi veya diğer otoantikorları olmayan tip 1 diyabetli çocuklarda, bu antikora sahip

olan çocuklarda olduğu gibi benzer derecede metabolik dekompanstasyon görülmektedir. Ancak, farklı antikor tiplerinden daha fazlasına sahip olanlarda en hızlı adacık yıkımı ve klinik hastalığın ikinci yılında daha yüksek bir ekzojen insülin gereksinimi gözlemlenmektedir(24).

Tablo 4. Tip 1 diyabette otoantikorlar (24).

Otoantikorların Hedefi
İnsülin
Glutamik Asit Dekarboksilaz
İnsülinoma ile ilişkili Antijenler 2 (alfa ve beta)
ZnT8 (Çinko Taşıyıcı)

- İnsulin

Anti-insülin antikorlarının erken ortaya çıkması, insülinin önemli bir otoantijen olduğunu düşündürmektedir(25). Bu hipotezin doğrudan doğrulanması, NOD fareleri üzerinde yapılan çalışmalardan gelmiştir. Patojenik CD8+ T hücre klonu, insülin B zincirindeki bir epitopu tanır (26) ve NOD farelerinin CD4 T hücreleri için önemli bir hedef otoantijeni, insülin peptit B zinciri amino asitleri 9 ila 23'tür. Benzer T hücre tepkileri, yakın zamanda başlayan tip 1 diyabetli hastalardan ve hastalık için yüksek risk taşıyan deneklerden elde edilen periferik lenfositlerde bulunmuştur(27).

- Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD)

Tip 1 DM tanılı hastalarda tespit edilen bir diğer antikor da adacıklarda, merkezi sinir sisteminde ve testislerde bulunan GAD enzimi otoantijenine karşı gelişen antikordur(28). GAD'ye (65 kD'lık bir protein) karşı antikorlar, tanı sırasında tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %70'inde bulunur.

- İnsülinoma ilişkili Protein 2

Başka bir otoantijen, protein tirozin fosfataz (PTP) ile ilişkili bir granül membran proteini olan insülinoma ilişkili protein 2 (IA-2) adı verilen nöroendokrin bir proteindir (29,30). IA-2, sitozolik alanı F-aktin ilişkili bir protein olan beta 2-sintrofine bağlanan ve granül ekzositozu üzerine parçalanan granül membran proteindir. Ortaya çıkan parçalanmış sitozolik parça ICA512-CCF, çekirdeğe ulaşır ve insülin ve ICA512 dahil olmak üzere

granül genlerinin transkripsiyonunu düzenler (30). Bir çalışmada, tanı anında tip 1 diyabetli hastaların %58'inin serumunda bu antijene karşı antikorlar bulunmuştur (31).

IA-2'ye karşı otoantikorlar genellikle insülin ve GAD'ye karşı otoantikorlardan daha sonra ortaya çıkar ve bunlar çoklu anti-adacık otoantikorlarının ekspresyonu ve diyabetin ilerlemesiyle oldukça ilişkilidir. Tip 1A diyabetin ilerlemesinin en iyi öngörücülerinden biri, iki veya üç otoantikorun ekspresyonudur: GAD, IA-2 veya insülin otoantikorları(29).

- Çinko Taşıyıcısı ZnT8

Çinko taşıyıcısı (ZnT8), aynı zamanda bir aday tip 1 diyabet otoantijenidir. Yeni teşhis konmuş tip 1 diyabetli hastaların %60 ila %80'inde ZnT8 otoantikorları bulunur. Ek olarak, antikor negatif (insülin, GAD, IA-2 ve ICA) tip 1 diyabetli deneklerin %26'sında ZnT8 otoantikorları tespit edilmiştir. Gençlerde Diyabet Otoimmünite Çalışması (DAISY) kapsamında doğumdan diyabet gelişimine kadar takip edilen çocuklarda, ZnT8 otoantikorlarının insülin otoantikorlarından daha geç ortaya çıktığı belirlenmiştir (30) ve bu antikor genellikle diyabetin başlangıcından çok erken bir zamanda kaybolur(31).

- Hücresel Bağışıklığın Rolü

Adacık otoantijenlerinin epitoplarına yönlendirilmiş IgG immünoglobulinlerinin varlığı, otoimmün yanıtta T hücresi katılımının etkisine işaret eder. Tip 1 diyabetin patogenezinde ve otoantikorların sık gelişiminde otoimmünitenin rolü sorgulanmasa da hücresel bağışıklığın önemli bir rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. X'e bağlı agamaglobulinemisi olan 14 yaşında bir erkek çocukta tip 1 diyabetin görülmesi, B hücrelerinin hastalığın gelişimi için gerekli olmadığını ve pankreas beta hücrelerinin yıkımının esas olarak T hücreleri tarafından aracılık edildiğini düşündürmektedir(32).

- Diğer Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi

Tip 1 diyabetli hastalarda, en yaygın olarak otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıklara yakalanma riski daha yüksektir. Bu ilişki aşağıda kısaca ve ayrıca daha ayrıntılı olarak incelenmektedir.

- Tiroid Otoimmünitesi: Özellikle tip 1A diyabetli hastalarda yaygındır, bireylerin dörtte birinden fazlasını etkiler ve tip 1 diyabetli hastaların %2 ila %5'inde otoimmün hipotiroidizm gelişir.

- Çölyak Hastalığı: Transglutaminaz otoantikorları hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur ve bu hastaların yarısında biyopside yüksek otoantikor seviyeleri ve çölyak hastalığı bulunur(33). Ek olarak, belirli aleller (örneğin, PTPN2, CTLA4, RGS1) hem tip 1 diyabet hem de çölyak hastalığına karşı genetik bir duyarlılık kazandırır ve ortak bir biyolojik yol olduğunu düşündürür(22).

- Otoimmün Adrenalit: Tip 1 diyabetli çocukların yüzde 1'inden azında otoimmün adrenalit vardır. Bir raporda, tip 1 diyabetli 629 hastanın 11'inde (%1,7) primer adrenal yetmezlikte yaygın bir otoantijen olan 21-hidroksilaza karşı antikorlar bulunmuştur. Aynı raporda 239 normal denekten hiçbirinde 21-hidroksilaza karşı antikorlar saptanmamıştır(34).

3. Çevresel Faktörler

Tip 1 DM görülme sıklığı hem topluluklar arasında hem de aynı topluluk içinde çevresel ve genetik etmenler nedeniyle bölgesel farklılıklar göstermektedir.

• Perinatal Faktörler

Avrupa'da diyabetli 892 çocuk ve 2291 normal çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, perinatal faktörlerden birkaçı tip 1 diyabet riskinde küçük bir artışla ilişkilendirilmiştir(35). Bunlar, annenin yaşının >25 olması, preeklamps, yenidoğan solunum yolu hastalığı ve sarılıktır; koruyucu faktörler ise düşük doğum ağırlıdır. Bir kohort çalışmasında, doğum ağırlığı ile tip 1 diyabet riski arasında nispeten zayıf ancak anlamlı bir doğrudan ilişki bulunmuştur(36).

• İnek Sütü

Çoğu bebek sütü formülünün temeli olan inek sütündeki albuminin bir bileşeninin (sığır serum albumini) otoimmün bir tepkiyi tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Örneğin, Finlandiya'dan gelen epidemiyolojik veriler, erken yaşta süt ürünlerine başlanması ve çocukluk döneminde yüksek süt tüketimi ile tip 1 diyabet riskinin arttığını göstermektedir(37). Ancak, kesitsel bir çalışma, inek sütüne erken maruz kalma ile tip 1 diyabet gelişimi arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt bulamamıştır ve bazı prospektif çalışmalar, emzirme süresi veya inek sütüne başlanması ile tip 1 diyabet riski yüksek çocuklarda adacık otoimmünitesinin gelişimi arasında bir ilişki bulamamıştır(38).

• Tahıllar

Tip 1 diyabet açısından yüksek risk taşıyan bebeklerde, tahıllara ilk maruziyetin zamanlaması adacık hücresi otoantikörleri geliştirme riskini etkileyebilir. Tip 1 diyabet açısından yüksek risk taşıyan yenidoğanlarda yapılan iki büyük prospektif kohort çalışmada, üç aylıktan önce veya yedi aydan sonra tahıllara ilk maruziyet, adacık hücresi otoantikörleri ve tip 1 diyabet geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir(39).

2.2.3. Klinik Bulgular

Çocukluk çağında Tip 1 DM'nin klinik gidişi, dört evre olarak değerlendirilir: akut başlangıç, remisyon (balayı) dönemi, şiddetlenme ve total diyabet evreleri(40).

1. Akut Başlangıç

Tip 1 DM'nin ilk evresi, poliüri, polidipsi ve polifaji gibi klasik belirtilerle kendini gösterir. Hiperglisemiye bağlı olarak idrarla sıvı kaybı meydana gelir ve dehidratasyona bağlı susuzluk hissi, aşırı su içme, sık idrara çıkma, halsizlik ve aşırı yemek yeme rağmen kilo kaybı başlıca şikayetlerdir. Ketoasidoz nedeniyle bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Küçük çocuklarda enürezis, diyabetin ilk bulgusu olabilir ve ardından diğer belirtiler günler veya haftalar içinde gelişebilir. Genellikle bu süre bir aydan kısadır. Metabolik bozukluklar hızla ilerleyerek hasta kusma, Kussmaul solunumu, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma ile başvurabilir. Puberte dönemindeki kız çocuklarında piyojenik deri enfeksiyonları ve kandidiyazise bağlı vajinit tanısı sırasında rastlanabilir. Tip 1 DM olguları bazen yanlışlıkla akut karın veya pnömoni tanısı alabilir(40).

2. Remisyon Dönemi

Yeni tanı konmuş diyabetli çocukların çoğunda, tanıdan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. "Balayı dönemi" olarak adlandırılan bu dönem, insülin salgısında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici olarak düzelmesidir. En düşük insülin gereksinimi, tedaviye başladıktan 2-8 hafta sonra ortaya çıkar. Bu geçici iyileşme dönemi aylarca sürebilir ve bazen 1-2 yıl kadar devam edebilir. Balayı dönemi tanıdan sonraki yıl içinde gerçekleşir; daha sonraki dönemlerde görülen bir remisyon, altta yatan başka bir sorunun işareti olabilir. Bu tür geç remisyonların en sık nedenleri hipotiroidi veya çölyak gibi endokrinolojik sorunlardır(40).

3. Şiddetlenme ve Total Diyabet

Hastalığın başlangıcını izleyen ilk birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının giderek kaybolmasıyla, klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir ve hasta total diyabet dönemine girer(40).

2.2.4. Tanı

Tip 1 diyabetin tanısı, hiperglisemi semptomlarına (poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık) ek olarak rastgele alınan kan örneğinde glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dl olması ile konulur(40). Semptomların çoğu özgün olmamakla birlikte, dehidratasyon, kilo kaybı ve poliüri varlığı en önemli ipuçlarıdır. Hiperglisemi, glikozüri ve ketonüri hızlı bir şekilde tespit edilebilir. Hiperglisemi tanındıktan sonra, DKA'nın mevcut olup olmadığını belirlemek ve dehidratasyon belirtileri minimum olsa bile elektrolit anormalliklerini değerlendirmek gerekmektedir. Bazal hemoglobin A1c (HbA1c) değeri tanıyı doğrular, hiperglisemi süresinin tahminini mümkün kılar ve sonraki tedavinin etkinliğini karşılaştırmak için başlangıç değeri sağlar. Yanlış düşük HbA1c seviyeleri, hemolitik anemilerde, saf eritroid hücre aplazisinde, kan transfüzyonlarında, kanama, siroz, miyelodisplazilere bağlı anemilerde veya eritropoietin ile tedavi edilen renal hastalıklarla ilişkili anemilerde görülebilir(41).

2.2.5. Tedavi

Diyabet tedavisinde ana hedefler; hiperglisemi, ketoasidoz ve hipoglisemi atakları gibi akut komplikasyonları engellemek, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, gelişebilecek otoimmün hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı gibi) erken belirlemek ve kronik komplikasyonları (nefropati, retinopati, nöropati) önlemektir. İyi bir metabolik kontrolün sağlanması için tedavi, insülin tedavisi, beslenmenin planlanması, egzersiz ve eğitim olmak üzere dört önemli basamaktan oluşur(42).

1. İnsulin Tedavisi

Tedavide amaç, normoglisemiye sağlamak olarak planlanmaktadır. 1994'te DCCT'nin (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) yayınladığı kapsamlı raporda, yoğun insülin tedavisinin uygulanması önerilmiştir. Yoğun insülin tedavisi, normal fizyolojik insülin salınımının taklit edilmesi ilkesine dayanır. Sağlıklı bireylerde açlık durumunda bazal insülin salgılanır ve yemek sonrası gastrointestinal sistemden emilen glukoz artışını dengelemek için insülin salgısı artar. Bu nedenle, fizyolojik insülin salınımını sağlamak amacıyla çoklu doz ya da sürekli subkutan insülin infüzyonu (insülin pompası)

kullanılmaktadır. Açlık durumunda salgılanan insülin, uzun etkili insülin analogları (bazal insülin) ile taklit edilirken, yemek sonrası hızlı artış, yemek öncesi uygulanan kısa ya da hızlı etkili insülin analogları (bolus insülin) ile taklit edilmeye çalışılmaktadır(42).

Tablo 5. İnsulin tipleri ve etki süreleri (42).

İnsulin tipi	Etkinin başlaması	Maksimum etki (saat)	Etki süresi (saat)	Sütun1
Hızlı etkili	Lispro	15 dk	1	2-3
	Aspart	15 dk	1	2-3
	Glulizin	15 dk	1	2-3
Kısa etkili	Kristalize	30 dk-1 saat	2-4	4-6
Orta etkili	NPH	30 dk-1 saat	4-6	8-16
Uzun etkili	Glarjin	30 dk-1 saat	Doruk etkisi yok	23-26 saat
	Detemir	30 dk-1 saat	Doruk etkisi yok	12-24 saat
Ultra uzun etkili	Tresiba	2 saat	Doruk etkisi yok	40 saat

Tip 1 DM'lilerde kan şekeri regülasyonunu sağlamak amacıyla kullanılan bazal bolus insülin rejiminde ihtiyaç duyulan insülin tedavisi, Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Derneği (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes-ISPAD) ve Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-ADA)'nın önerdiği açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerine göre belirlenir(43).

Tablo 6. Hedef kan şekeri (43).

Zaman Dilimi	ISPAD Hedef Kan Şekeri (mg/dL)	ADA Hedef Kan Şekeri (mg/dL)
Açlık (Fasting)	70-130	80-130
Yemek Öncesi (Preprandial)	70-130	80-130
Yemek Sonrası (Postprandial)	<180	<180
Yatmadan Önce (Bedtime)	90-150	90-150
HbA1c	<7.5%	<7.0% (gençler ve yetişkinler)

2. Beslenme Planı

Diyabet tedavisinde amaç, çocuğun yaşına, cinsiyetine, ağırlığına, beslenme alışkanlıklarına ve aktivitelerine uygun bir beslenme ile büyüme ve gelişmeyi desteklemek, ideal vücut ağırlığını koruyarak obezite gelişimini önlemek, hipo-hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Tip 1 diyabetli çocukların büyüme ve gelişmelerini sağlamak için özel bir diyet ihtiyaçları yoktur. Kalori kısıtlaması olmadığından, diyet yerine beslenme planlaması daha doğru bir terimdir(44).

Kan şekerinde dalgalanmaları ve hipoglisemiyi önlemek için ana öğünlere ek olarak ara öğünler de verilebilir. Öğünlerde tüketilmesi planlanan makro besinlerin oranı, hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanmaktadır. Tip 1 diyabetli çocuklar, büyüme ve gelişmelerini sağlamak için yaşlılarından farklı bir diyet ihtiyaç duymazlar. Kalori kısıtlaması olmaksızın, dengeli bir beslenme planı uygulamaları yeterlidir. Kan şekerindeki dalgalanmaları ve hipoglisemi riskini önlemek amacıyla üç ana öğüne ek olarak ara öğünler verilebilir. Her öğündeki makro besinlerin oranları, hastanın bireysel gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır. Genel olarak, öğünlerin %45-50'si karbonhidrat, <%35'i yağ (doymuş yağ <%10 olmalıdır) ve %15-20'si protein içermelidir. Ayrıca, kişiye özel insülin-karbonhidrat oranının belirlenmesi, hastalara karbonhidrat alımı ve yemek zamanlamasında esneklik sağlar(44).

3. Egzersiz

Tip 1 DM'li hastalarda düzenli egzersiz yapmak, insülinin hücre yüzeyindeki reseptör sayısını artırabilir, kas kapiller bazal membran kalınlığını azaltabilir, kan basıncını düşürebilir, vücut yağ kitlesini azaltabilir, kardiyovasküler hastalık gelişimini azaltabilir, total kolesterol, LDL ve trigliserid (TG) düzeylerini düşürebilir, HDL düzeyini ise artırabilir. Retinopati veya nefropati tanısı almış hastalar, yüksek arteriyel kan basıncına neden olabilecek anaerobik egzersizlerden kaçınmalıdır(45).

4. Eğitim

İyi bir metabolik kontrol sağlamak, hasta ve ailesine diyabeti kendi kendilerine yönetme yeteneği kazandıracak kapsamlı ve sürekli bir eğitimle mümkündür. Diyabetin bir hastalıktan çok bir yaşam biçimi olarak algılanmasını sağlamak ve takipte bireysel özelliklere göre bilgileri hastaya vermek önemlidir. Hasta ve ailesine evde kan şekeri izleminin nasıl yapılacağı, kan şeker düzeylerine göre beslenme ve insülin doz

değişimlerinin özellikleri, hiperglisemi kontrolünün nasıl yapılacağı, beslenme bilgileri, düzenli sporun yararları, hipoglisemi ve ketoasidozun önlenmesi ve tedavisi, hastalık durumlarının yönetimi ve tedavi hedeflerinin belirli aralıklarla değerlendirilmesi öğretilmelidir(40).

5. İzlem

Tip 1 DM'li hastaların izleminde yılda en az iki kez tam bir fizik muayene yapılmalıdır (34). İzlem sırasında 3-6 ay arayla hastanın vücut ağırlığı, boy ölçümü ve puberte değerlendirmesi yapılmalıdır. İyi metabolik kontrol sağlanan çocuklar, normal büyüme ve normal puberte gelişimi gösterir. Her fizik muayenede kan basıncı ölçülmeli, tiroid bezi guatr açısından kontrol edilmeli ve eklem hareketlerinde kısıtlılık olup olmadığına bakılmalıdır(40).

İyi metabolik kontrol sağlamak amacıyla, hastaların evde günde 6-10 kez kan şekeri ölçümü yapmaları, poliklinik kontrollerinde kan şekeri çizelgelerinin incelenmesi ve her üç ayda bir HbA1c düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir. HbA1c hedefi, çocuklar, ergenler ve 25 yaş ve altı erişkinler için %7'nin altında olmalıdır. Ancak, ISPAD 2018 tedavi kılavuzuna göre, ciddi hipoglisemi öyküsü olan çocuklar için HbA1c üst sınırı %7,5 olarak belirlenmiştir(46).

2.2.6. Komplikasyonlar

Tip 1 diyabetes mellitusta çocukluk döneminde görülen komplikasyonların çoğu, iyi bir takip ve yönetim ile önlenebilen metabolik bozukluklardır. Diyabetin seyri sırasında gelişen komplikasyonlar, ortaya çıkış zamanlarına göre akut, subakut ve kronik olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır(41). Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde en sık rastlanan akut komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidozdur. Uzun dönem komplikasyonları ise mikro ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropati iken, makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonu içerir(47).

Tablo 7. Tip 1 Diyabetes mellitus komplikasyonlar (47).

Komplikasyon Türü	Örnekler
Akut Komplikasyonlar	Hipoglisemi: Terleme, titreme, bilinç bulanıklığı, bayılma Hiperglisemi: Aşırı susama, sık idrara çıkma, bulanık görme Diyabetik Ketoasidoz: Karın ağrısı, bulantı, kusma, hızlı nefes alıp verme, bilinç kaybı
Kronik Komplikasyonlar	Mikrovasküler: Retinopati: Görme kaybı, retina hasarı Nefropati: Böbrek fonksiyonlarında azalma, proteinüri Nöropati: Ayaklarda ve ellerde hissizlik, karıncalanma, ağrı Makrovasküler: Kardiyovasküler Hastalıklar: Kalp krizi, felç Hipertansiyon: Yüksek tansiyon, kalp yetmezliği

ISPAD 2018 tedavi kılavuzunda, vasküler komplikasyonların tarama yaşı, yöntemi ve sıklığı konusunda güncellemeler yapılmıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar açısından tarama yaşı 11 yaş olarak belirlenmiştir.

Kan Lipid Profili: Lipid profilini değerlendirmek için açlık şartı aranmaması gerektiği belirtilmiştir. Ancak, trigliserid (TG) veya düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksekliği saptanırsa, testin aç iken tekrarlanması önerilmektedir.

Nefropati Taraması: Nefropati taramasının tercihen sabah ilk idrarda albümin/kreatinin oranı ile yapılması önerilmektedir(48).

2.3 ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.3.1. Tanım

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 haplotiplerinin varlığında, glutene duyarlı bireylerde ortaya çıkan, hastalığa özgü antikorlar, glutene bağlı klinik belirtiler ve enteropati tablosuyla ile karakterize otoimmün bir sistemik hastalıktır(49). ÇH'nin riskli HLA allellerinin ender görüldüğü Japonya ve Güney Doğu Asya gibi popülasyonlar hariç, tüm dünyada görülme sıklığı %1-3'tür(50). Tip 1 DM'li olgularda ise ÇH görülme sıklığı %2,5-13 olup normal popülasyona göre 2-13 kat fazladır(51).

Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue, non tropikal sprue isimleriyle de bilinen hastalık, buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi gluten içeren gıda maddelerinin alımı ile ortaya çıkmaktadır(52).

2.3.2. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %5 ila %10'unda çölyak hastalığının serolojik kanıtları (anti-endomisial antikorlar veya doku transglutaminaz [tTG] antikorları) bulunur (53) ve yaklaşık %5'inde ince bağırsak biyopsisiyle çölyak hastalığı doğrulanmıştır(54). Çölyak hastalığı vakalarının çoğu, diyabet başlangıcından itibaren beş yıl içinde teşhis edilir (bir çalışmada %79'a kadar)(55).

Bu yaygınlık oranları Birleşik Devletler, Avrupa, Kanada ve Asya'da benzer görünmektedir, ancak İsveç'ten yapılan bir çalışma %9'luk daha yüksek bir yaygınlık oranı bildirmiştir(56). İsveç çalışmasında, Tip 1 DM'nin başlangıcından sonra çölyak hastalığı teşhisi konulanların %62'sinde, Tip 1 DM teşhisinden sonraki 24 ay içinde pozitif çölyak-spesifik antikorlar bulunmuştur. Ayrıca, Finlandiya'da komşu Estonya'ya kıyasla daha yüksek beş yıllık kümülatif çölyak hastalığı insidansı bildirilmiştir (%0,77'ye karşı %0,27)(57).

Çölyak hastalığı için risk faktörleri arasında kadın cinsiyeti, hastalığın daha genç yaşta başlaması, Tip 1 DM'nin daha uzun sürmesi ve tiroid hastalığının varlığı yer alır(58). Yukarıda alıntılanan çalışma, erken yaştaki ardışık enfeksiyonların çölyak hastalığı riskini artırabileceğini öne sürmektedir(57). Çölyak hastalığına ve T1DM'ye karşı genetik duyarlılık, belirli paylaşılan alellere atfedilmiştir(22). İnsan lökosit antijeni (HLA)-DR3-DQ2 ve DR4-DQ8 haplotipleri bu bozukluklar için artmış risk ile ilişkilidir, oysa DQB1*06:02 ve DRB1*04 alelleri koruyucudur(59).

2.3.3. Patogenezi

Çölyak hastalığında temel mekanizma, bağırsak mukozasının lamina propria tabakasında gluten peptidlerine karşı gelişen adaptif immün yanıtla ilişkilidir. Bu süreçte antijen sunan hücreler, HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimerlerini kullanarak gluten peptidlerini tanırlar. Ancak, gluten peptidleri genellikle negatif yüklü aminoasitler içermediğinden, bu peptidlerin HLA-DQ2 veya DQ8'e bağlanma kapasitesi düşüktür. Doku transglutaminaz 2 (tTG2) enzimi, glutamini negatif yüklü glutamik aside çevirerek gluten peptidlerini deamide eder. Bu modifiye edilmiş gluten peptidleri, HLA-DQ2 veya DQ8'e

daha yüksek afinite ile bağlanır. Antijen sunan hücreler, CD4+ T hücrelerini aktive ederek yüksek miktarda proinflamatuvar sitokinler (özellikle Th1 sitokinleri olan IFN- γ gibi) salgılar. Th1 sitokinleri, fibroblastlar veya lamina propria mononükleer hücrelerinden matriks metalloproteinazların salınımına yol açarak doku yeniden yapılanmasını sağlar. Bu süreç, hastalığın karakteristik özelliklerinden olan villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile sonuçlanır. Aktive olmuş CD4+ T hücreleri, Th2 sitokinleri aracılığıyla B hücrelerini aktive eder ve bu hücrelerin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlar. Bu plazma hücrelerinden antigliadin ve antidoku transglutaminaz antikorları salgılanır. Ekstrasellüler membrana bağlı tTG'ye anti-tTG antikorlarının bağlanmasıyla oluşan tTG-otoantikor kompleksleri bazal membrana çöker. Bu süreç, aktinin yeniden dağılımına ve enterositin iskelet yapısının değişmesine yol açarak epitelyal hasarla sonuçlanır(60).

2.3.4. Klinik Bulgular

Tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı olan çocukların yalnızca az bir kısmında gıda intoleransı, gıda kaçınması, gastrointestinal rahatsızlık ve ishal gibi semptomlar görülür. Daha yaygın ilk bulgular arasında öngörülemez kan şekeri ölçümleri, tekrarlayan hipoglisemi atakları, zayıf glisemik kontrol ve besinlerin düzensiz bağırsak emilimi nedeniyle büyüme geriliği yer alır(61). Ek olarak, kemik mineralizasyonu azalabilir(62).

2.3.5. Tanı ve Seroloji

Çölyak hastalığı tanısında, klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik veriler kullanılmaktadır. Çölyak hastalığı tanısı için Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu'nun (ESPGHAN) 1990 yılında belirlenen ve 2012 yılında yeniden düzenlenen kriterleri kullanılmaktadır(49).

Tablo 8. ESPGHAN tanı kriterleri (63).

ESPGHAN 2012 Kriterleri ile Çölyak Hastalığı Tanısı

Kriter	Açıklama
Seroloji	Serolojik testler tanının ilk basamağıdır.
Anti-tTG IgA antikorlarının yüksek düzeyi (üst limitin 10 katı üzerinde)	Anti-tTG IgA antikorlarının seviyesinin belirlenmesi.
Pozitif EMA testi	Anti-tTG IgA yüksekliği durumunda EMA testi yapılır.
Selektif IgA eksikliği durumunda IgG antikorlarının (tTG veya DGP) pozitifliği	IgA eksikliği olan hastalarda IgG antikorları değerlendirilir.
HLA DQ2 ve/veya DQ8 varlığı	Genetik yatkınlık testi.
Histoloji	
Marsh 2 veya daha yüksek derecede ince bağırsak biyopsisi	Histolojik inceleme ile Marsh sınıflamasına göre değerlendirme.
Klinik Bulgular	
Çölyak hastalığı ile uyumlu semptomların varlığı	Semptomlar ve klinik bulguların değerlendirilmesi.

Serolojik testler olarak, antigliadin antikor (AGA) IgA ve IgG, antiendomisyum antikor (EMA) IgA ve IgG, antiretikülin antikor (ARA) IgA, anti doku transglutaminaz antikor (tTG) IgA ve IgG ve anti deamine gliadin peptid antikor (DGP) IgA ve IgG kullanılmaktadır(49).

Çölyak hastalığı tanısı konulurken, serum total IgA seviyesinin ölçülerek selektif IgA eksikliğinin dışlanması önemlidir. IgA eksikliği olan çocuklarda, testlerde yanlış negatif sonuç alınabileceğinden, değerlendirme IgG temel alınarak yapılmalıdır. Tüm çölyak hastalarında kanda hastalığa ait antikorlar saptanamayabilir; ancak seronegatif olan bu hastalarda tTG antikorları ince barsak dokusunda tespit edilebilir(49).

2.3.6. Tedavi

Çölyak hastalığında hayat boyu glutensiz diyet en etkili ve tek tedavidir. Glutensiz diyetle uyumlu çocuklardaki yanıt olumlu olup iki yıl içinde %95, uzun dönem takiplerde ise %100'ünde histolojik düzelme görülmektedir(64).

2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE TİP 1 DİYABET

Çölyak hastalığının yaygınlığı ve Tip 1 diyabet hastaları üzerindeki potansiyel klinik etkisi nedeniyle, Tip 1 DM'li tüm çocukların düzenli olarak çölyak hastalığı açısından

gözlemlenmesi gereklidir(65). Çölyak hastalığı için serolojik testler, yalnızca çocuk gluten içeren bir diyetle beslendiğinde geçerlidir; glutensiz diyet sırasında yapılan testler yanlış negatif sonuçlar verebilir.

Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %5'inde çölyak hastalığı bulunmaktadır. Bu hastalar bazen gastrointestinal semptomlarla ortaya çıkarlar, ancak genellikle asemptomatikler veya hipoglisemi ve zayıf büyüme atakları geçirirler. Tedavi edilmeyen çölyak hastalığı, bazı hastalarda gastrointestinal semptomlar ve büyüme gecikmesi, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve diğer uzun vadeli sağlık riskleriyle ilişkilidir(66).

2.4.1. Tarama ve Takip

Çölyak hastalığı için tarama, Tip 1 DM tanısı konulduktan hemen sonra doku transglutaminaz-immünoglobulin A antikorlarının (tTG-IgA) rutin ölçümüyle başlar. Pozitif sonuçlar elde edilen hastalar, genellikle ince bağırsak biyopsisi içeren daha ileri değerlendirme için bir gastroenteroloğa yönlendirilmelidir. İlk tTG-IgA testi negatifse, Tip 1 DM tanısı konulduktan sonraki iki yıl içinde ve beş yıl sonra veya hasta çölyak hastalığını düşündüren semptomlar gösterdiğinde test tekrarlanmalıdır(67).

Çocukta çölyak hastalığı varsa hem diyabet hem de çölyak hastalığı olan hastalara bakım konusunda deneyimli kayıtlı bir diyetisyen tarafından beslenme danışmanlığı sağlanmalıdır. Hastaların, her iki hastalık için de diyetlerinin optimize edilmesini sağlamak ve düzensiz yeme alışkanlıklarının gözetimi ve önlenmesi için özel rehberliğe ihtiyaçları vardır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Yöntemi

Bu çalışma, retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir analiz olup, 1 Haziran 2020 ile 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) tanısı almış pediatrik olguların tıbbi kayıtları incelenerek gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amacı; tanı anındaki çölyak serolojisine göre oluşturulan yeni sınıflandırma sistemine uygun hasta grupları arasında sosyodemografik, klinik ve biyokimyasal farklılıkları değerlendirmek, çölyak serolojisinin seyir içindeki dinamiklerini tanımlamak ve bu değişimlerin diyabet izlemine olan etkilerini ortaya koymaktır.

Etik kurul onayı, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışmada yer alan tüm veriler, Helsinki Deklarasyonu ilkeleri çerçevesinde retrospektif olarak anonimleştirilmiş hasta verileri üzerinden toplanmıştır.

3.2. Evren ve Örneklem

Araştırma evrenini, çalışmanın yürütüldüğü merkezde belirtilen tarih aralığında T1DM tanısı almış tüm çocuk ve adolesan hastalar oluşturmaktadır. Dahil edilme kriterleri şunlardır:

- T1DM tanısının ilk kez 1 Haziran 2020 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında konulmuş olması
- Tanı yaşı 6 aydan büyük ve 18 yaşından küçük olması
- Çölyak serolojisi, diyabet başlangıç parametreleri ve izlem verilerinin eksiksiz kaydedilmiş olması

Dışlanma kriterleri ise:

- Tip 1 dışı diyabet formlarının varlığı (monojenik diyabet, Tip 2 diyabet, MODY vb.)
- Eksik veya hatalı kayıt içeren dosyalar
- Tanı yaşının <6 ay veya ≥ 18 yaş olması

Örneklem yöntemi uygulanmamış, kriterleri karşılayan tüm uygun olgular evrenin tamamını oluşturacak şekilde dahil edilmiştir.

Grup Sınıflandırması

Araştırmada incelenen olgular, çölyak serolojik profilleri ve tanı süreçleri temel alınarak üç ana gruba ayrılmıştır:

Grup 1 – Negatifleşenler ve Stabil Negatifler: Başlangıçta çölyak serolojisi negatif olan ve izlem boyunca seronegatif kalan olgular (kod 0) ile başlangıçta pozitif seroloji gösterip sonrasında negatifleşme izlenen ve çölyak tanısı almayan olgular (kod 4).

Grup 2 – Kesin Tanı Alanlar: Daha önceden çölyak tanısı konulmuş ve çölyak hastalığı tanı kriterlerini karşılayan olgular (kod 1) ile T1DM tanısından sonra pozitif seroloji ile çölyak tanısı alan yeni olgular (kod 2).

Grup 3 – Persistan veya Geç Pozitifleşenler: T1DM tanı anında çölyak serolojisi negatif olan ancak izlem sürecinde pozitifleşen ve henüz klinik tanı almamış olgular (kod 3) ile baştan itibaren kalıcı çölyak seroloji pozitifliği gösteren ancak tanı almayan olgular (kod 5).

Bu grupta, çölyak serolojisinin dinamik doğasına ve klinik yönetim üzerindeki potansiyel etkilerine dayalı olarak tanımlanmıştır.

3.3 Veri Toplama Süreci

Veriler, elektronik sağlık kayıt sisteminden (ENabız ve hastane otomasyon veritabanı) ve arşivlenmiş hasta dosyalarından retrospektif olarak toplanmıştır. Toplama süreci iki aşamalı olarak yürütülmüştür: (1) tanı anı parametreleri, (2) uzun dönem izlem verileri. Tüm parametrelerin gözden geçirilmesi, çalışmanın yardımcı araştırmacısı Dr. Gözde Hasgün Yavuz tarafından yürütülmüş ve sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Hasan Önal tarafından denetlenmiştir.

Tanı Anı Parametreleri

Demografik Veriler: Cinsiyet, uyruğu, kronolojik yaş, T1DM tanı yaşı, ailede diyabet öyküsü

Antropometrik Değişkenler: Boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), ilgili persentil değerleri (Olcaı Neyzi'nin belirlediği Türk Çocuklarındaki referans değerlerine göre) (68)

Klinik Başvuru Özellikleri: Hiperglisemi, ketozis veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvuru durumu

Laboratuvar Verileri:

- Glisemik göstergeler: Açlık kan şekeri, HbA1c, C-peptid
- Otoimmünite: Anti-GAD, anti-insülin, anti-TPO, anti-TG
- Tiroid fonksiyon testleri: TSH, serbest T4
- Çölyak serolojisi: Anti-endomisyum IgA/IgG, anti-gliadin IgA/IgG, doku transglutaminaz IgA/IgG, total IgA
- Lipid profili: Total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid

Gastroenterolojik Tanı Süreci: Endoskopi varlığı ve yorumu, ince bağırsak biyopsisi ve histopatolojik sınıflama (Marsh kriterlerine göre)

İzlem Parametreleri

- Tanıdan itibaren yıllık HbA1c ortalamaları
- Yıllık ortalama günlük total insülin dozu (IU/kg/gün olarak)
- Hastaneye yatış sıklığı (DKA ve hipoglisemi nedeni)
- Gelişen diyabetik komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati gibi)
- Eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların varlığı (otoimmün tiroidit, romatolojik durumlar)
- Güncel antropometrik ölçümler ve persentil değerleri

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi **SPSS 15.0 for Windows** programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum–maksimum), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılım varsayımının sağlanması halinde Tek Yönlü ANOVA ve bağımsız örneklem t-testi; varsayımın sağlanmaması halinde ise Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik veriler, Ki-kare (χ^2) testi veya hücre frekanslarının düşük olduğu durumlarda Fisher's exact test ile analiz edilmiştir. Zaman içi değişimlerin analizi için eşleştirilmiş verilerde normal dağılım varsayımı sağlandığında Paired Samples t-test, sağlanmadığında ise Wilcoxon signed-rank test uygulanmıştır. İkili korelasyon analizleri, parametrik koşullarda Pearson, parametrik olmayan koşullarda ise Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık düzeyi tüm testlerde çift yönlü olarak değerlendirilmiş olup $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Bu çalışmada, belirtilen tarih aralığında T1DM tanısı almış toplam 524 pediatrik hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ön tanımlı dışlama kriterlerine göre, 270 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bunların 160'ı, en az bir yıldır izlem dışı kalmış ve poliklinik takibine devam etmeyen hastalardan oluşmaktaydı. Ek olarak, 75 hasta eksik veri setine sahip olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca, tanı sonrası 18 yaşını aşmış ve erişkin izlemine devredilmiş olan 35 hasta, yaş kriterine göre çalışma dışı bırakıldı. Kalan 254 pediatrik hasta, çölyak seroloji durumlarına göre oluşturulan gruplar kapsamında analizlere dahil edilerek değerlendirmeye alındı. Bu popülasyon, çalışmanın ana analiz evrenini oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastalar

4.1. A.Klinik ve Biyokimyasal Tanımlayıcı Analizler

Bu çalışmaya, T1DM tanısı almış ve çölyak serolojik profillerine göre sınıflandırılmış toplam 254 pediatrik hasta dahil edilmiştir. Olgular, tanı anında çölyak seronegatif olan ve izlem boyunca negatif kalanlar (Grup 1, n=192; %75.6), tanı sonrası pozitifleşme göstererek çölyak tanısı alanlar (Grup 2, n=22; %8.7) ve tanıdan sonra seroloji pozitifleşmiş ancak henüz tanı almamış bireylerden oluşan grup (Grup 3, n=40; %15.7) olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır. Tüm örneklem ve alt gruplara ait demografik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

Çalışma popülasyonunun genelinde ortalama kronolojik yaş 12.0 ± 4.5 yıl, medyan yaş 13 (1–18) yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş dağılımı anlamlı şekilde farklılık göstermekte olup, Grup 1'de yaş ortalaması 11.5 ± 4.6 yıl, Grup 2'de 13.0 ± 3.5 yıl, Grup 3'te ise 14.0 ± 2.5 yıl olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, diyabet tanı yaşı Grup 1'de 8.0 ± 4.0 yıl iken, Grup 2 ve Grup 3'te sırasıyla 10.0 ± 3.0 ve 12.0 ± 3.0 yıl olarak tespit edilmiştir.

Toplam hasta grubunun %52.8'i erkek, %47.2'si kız cinsiyetindeydi. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzerdi. Uyruk açısından, hastaların %90.6'sı Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı iken, %9.4'ü yabancı uyruklu; Grup 3'te yabancı uyruk oranının %15'e kadar yükseldiği gözlemlendi.

Puberte durumuna göre, tüm örneklemde %55.1 oranında pubertal hastalar bulunmakta olup, bu oran Grup 1'de %52.6, Grup 2'de %66.7 ve Grup 3'te %80.0 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, çölyak gelişiminin daha ileri yaş grubunda daha sık saptandığını göstermektedir.

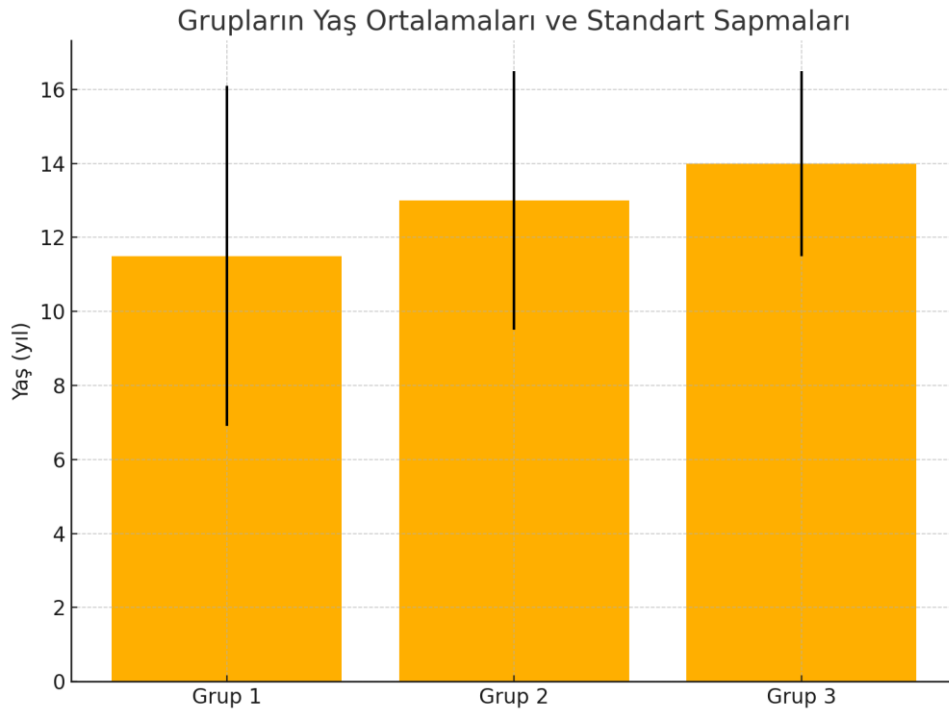
Doğum yılı ve tanı yılı dağılımları incelendiğinde; Grup 3 hastalarının ortalama doğum yılı ve tanı yıllarının daha eski olduğu, Grup 1'in ise daha genç yaş grubunu temsil ettiği anlaşılmaktadır. Son vizit tarihleri de benzer şekilde, Grup 3'te daha güncel olup izlem süresinin bu grupta daha uzun olduğunu düşündürmektedir.

Demografik bulguların toplu özeti Tablo 9'da sunulmuştur.

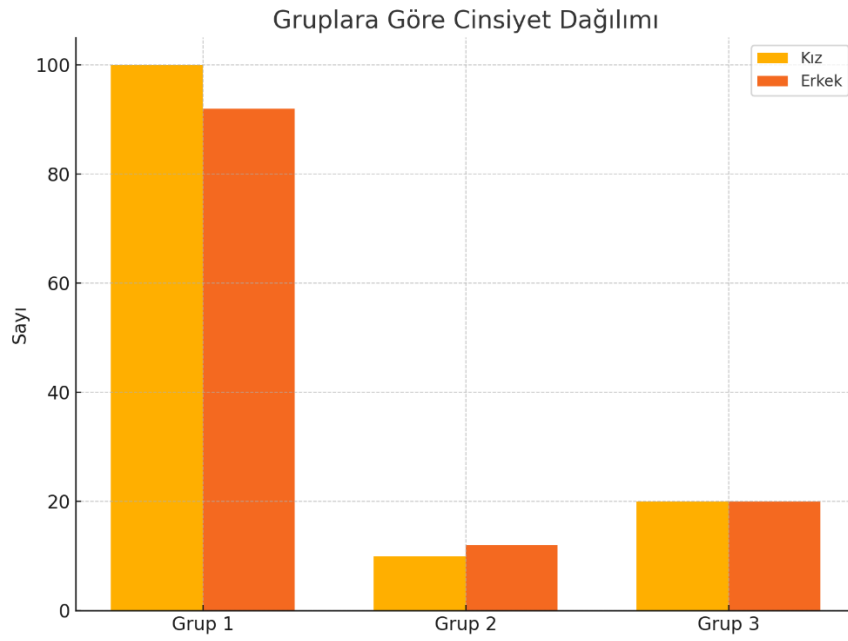
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve alt grupların demografik özellikleri

Değişken	Tüm hastalar (N=254)	Grup 1 (N=192)	Grup 2 (N=22)	Grup 3 (N=40)
Yaş (yıl)	12.0 ± 4.5; 13 (1–18)	11.5 ± 4.6; 12 (1–18)	13.0 ± 3.5; 14 (5–18)	14.0 ± 2.5; 15 (8–18)
Cinsiyet				/
Erkek	134 (52.8%)	101 (52.6%)	12 (54.5%)	21 (52.5%)
Kız	120 (47.2%)	91 (47.4%)	10 (45.5%)	19 (47.5%)
Doğum tarihi (yıl)	2008 ± 5; 2009 (1995–2018)	2009 ± 5; 2010 (1995–2018)	2006 ± 4; 2007 (1998–2015)	2005 ± 4; 2005 (1999–2012)
Tanı tarihi (yıl)	2015 ± 3; 2016 (2010–2021)	2015 ± 3; 2015 (2010–2021)	2016 ± 3; 2017 (2012–2020)	2017 ± 2; 2018 (2014–2019)
Son ziyaret tarihi (yıl)	2018 ± 2; 2019 (2013–2021)	2017 ± 3; 2018 (2013–2021)	2019 ± 2; 2020 (2015–2021)	2020 ± 1; 2021 (2017–2021)
Uyruk				
T.C.	230 (90.6%)	176 (91.7%)	20 (90.9%)	34 (85.0%)
Diğer	24 (9.4%)	16 (8.3%)	2 (9.1%)	6 (15.0%)
Puberte durumu, n (%)				
Prepubertal	114 (44.9%)	91 (47.4%)	7 (33.3%)	8 (20.0%)
Pubertal	140 (55.1%)	101 (52.6%)	15 (66.7%)	32 (80.0%)
Dişabet tanı yaşı (yıl)	9.0 ± 4.2; 9 (1–17)	8.0 ± 4.0; 8 (1–17)	10.0 ± 3.0; 11 (4–16)	12.0 ± 3.0; 13 (5–17)

Sürekli değişkenler için ortalama ± SD; medyan (min–maks), kategorik değişkenler için n (%)



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre yaş dağılımları



Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımları

Hastaların tanı anındaki başvuru şekli, izlemdeki hastane yatış sayıları, mikrovasküler komplikasyon gelişimi ve eşlik eden otoimmün hastalıklar incelenmiştir. Tüm örnekleme ketoasidoz (DKA) ile başvuru oranı %28,3 (n=72) olarak saptanmış olup, Grup 1 ve Grup 3'te bu oran sırasıyla %30,2 ve %30,0 düzeyinde iken, Grup 2'de %9,1 olarak belirgin şekilde daha düşüktü. Ailede diyabet öyküsü tüm gruplarda benzer oranlarda olup, toplamda %10,6 (n=27) oranında pozitif. Toplam hastane yatış sayısı ortanca 1 (IQR: 1–2) olup, grup dağılımları arasında anlamlı fark izlenmedi.

İzlem süresince mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati veya nöropati) gelişimi 12 hastada (%4,7) saptandı; bu olguların çoğunluğu Grup 1 (n=10) ve Grup 3 (n=2) içerisinde yer almakta olup, Grup 2'de komplikasyon gözlenmedi.

Büyüme parametrelerine ilişkin SDS değerleri incelendiğinde, tüm örnekleme tanı anı boy SDS ortalaması $-0,2 \pm 1,1$ iken, son vizitte bu değer $-0,1 \pm 1,1$ 'e yükselmiştir. Grup 1'de boy SDS skorları tanıda nötr düzeyde olup izlemde belirgin iyileşme göstermiştir. Grup 2'de tanı anında boy SDS değeri $-0,5$ olup izlemde $-0,2$ 'ye yükselmiş; Grup 3'te ise başlangıçta nötr düzeyde olan boy SDS değerlerinde son vizitte hafif bir düşüş ($-0,3$) izlenmiştir.

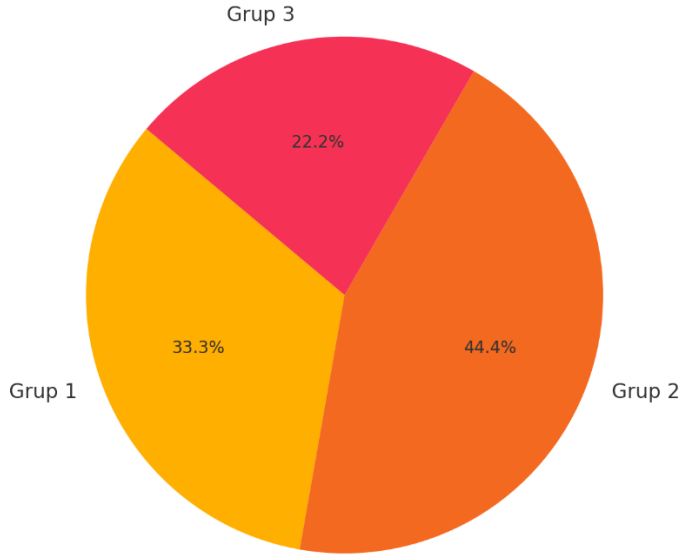
Benzer şekilde, kilo SDS ve BMI SDS değerleri Grup 2'de tanı anında en düşük düzeyde saptanmış ve takipte iyileşme göstermiştir. Grup 1 hastalarında izlemde kilo ve BMI SDS skorları anlamlı olarak artış göstererek normal referans aralıkta stabilize olmuştur. Grup 3'te ise takip boyunca boy ve kilo SDS değerlerinde hafif bir azalma eğilimi gözlenmiş.

Bulguların ayrıntılı dağılımı Tablo10'da sunulmuştur.

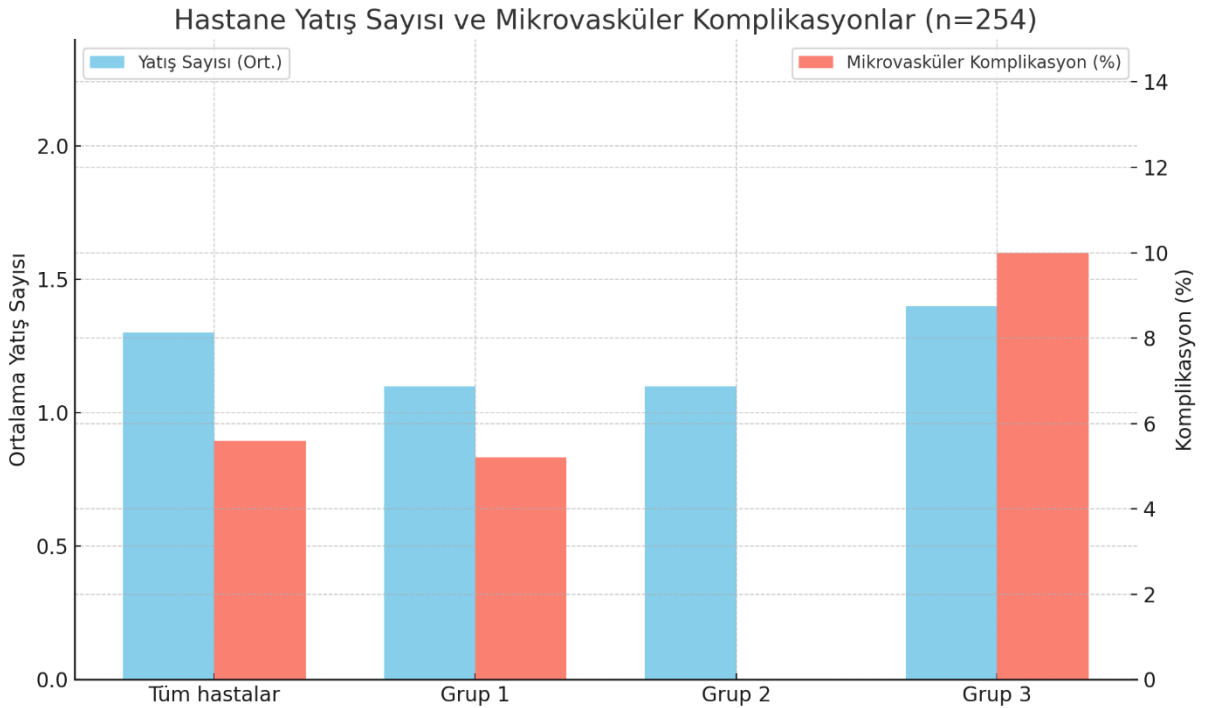
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik başvuru özellikleri ve izlem bulguları

Özellik	Tüm hastalar (N=254)	Grup 1 (N=192)	Grup 2 (N=22)	Grup 3 (N=40)
DKA ile başvuru, n (%)	72 (28,3%)	56 (29,2%)	2 (9,1%)	12 (30,0%)
Ailede diyabet öyküsü, n (%)	27 (10,6%)	20 (10,4%)	2 (9,1%)	5 (12,5%)
Toplam hastane yatış sayısı	1,3 ± 0,6 [1 (1-2)]	1,1 ± 0,7 [1 (1-2)]	1,1 ± 0,3 [1 (1-1)]	1,4 ± 0,5 [1 (1-2)]
Mikrovasküler komplikasyon, n (%)	14 (5,6%)	10 (5,2%)	0 (0%)	4 (10,0%)
Boy SDS (ilk)	-0.2 ± 1.1 [0.0 (-0.6 - 0.4)]	-0.1 ± 1.0 [0.0 (-0.5 - 0.5)]	-0.5 ± 1.2 [-0.5 (-1.2 - 0.2)]	-0.1 ± 1.0 [0.0 (-0.5 - 0.5)]
Boy SDS (son)	-0.1 ± 1.1 [0.0 (-0.5 - 0.5)]	0.0 ± 1.0 [0.1 (-0.5 - 0.6)]	-0.2 ± 1.1 [-0.2 (-0.8 - 0.4)]	-0.3 ± 1.1 [-0.3 (-1.0 - 0.3)]
Kilo SDS (ilk)	-0.2 ± 1.0 [0.0 (-0.6 - 0.4)]	-0.1 ± 1.0 [0.0 (-0.6 - 0.4)]	-0.6 ± 1.0 [-0.5 (-1.2 - 0.0)]	-0.1 ± 0.9 [0.0 (-0.5 - 0.4)]
Kilo SDS (son)	-0.2 ± 1.0 [0.0 (-0.5 - 0.4)]	0.0 ± 0.9 [0.0 (-0.5 - 0.5)]	-0.2 ± 0.9 [-0.2 (-0.8 - 0.3)]	-0.3 ± 1.0 [-0.3 (-0.9 - 0.2)]
BMI SDS (ilk)	-0.2 ± 0.9 [0.0 (-0.5 - 0.4)]	-0.1 ± 0.9 [0.0 (-0.5 - 0.4)]	-0.4 ± 1.0 [-0.4 (-1.0 - 0.2)]	-0.1 ± 0.8 [0.0 (-0.5 - 0.3)]
BMI SDS (son)	-0.1 ± 0.9 [0.0 (-0.4 - 0.4)]	0.0 ± 0.8 [0.0 (-0.4 - 0.5)]	-0.1 ± 0.9 [-0.1 (-0.7 - 0.4)]	-0.2 ± 0.9 [-0.2 (-0.8 - 0.3)]

Gruplara Göre DKA ile Başvuru Oranları



Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre diyabetik ketoasidoz ile başvurma oranlarının dağılımı



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara hastane yatış ve komplikasyon dağılımı

Grafikte, çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama hastane yatış sayısı (sol eksen) ve mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı (%) (sağ eksen) grup bazında karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Grup 3'te komplikasyon oranı belirgin olarak yüksek bulunmuştur (%10), buna karşın Grup 2'de komplikasyon hiç görülmemiştir. Ortalama yatış sayısı ise gruplar arasında göreceli benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya dahil edilen 254 hastanın diyabet tanı anındaki glisemik ve otoimmünolojik parametreleri incelenmiştir. Tüm hasta grubunda ortalama HbA1c düzeyi 10.4 ± 2.0 olup, medyan değer 10.0 (IQR: 9.0–12.0) olarak hesaplanmıştır. Grup 1’de bu değer 10.5 ± 2.0 [10.0 (9.0–12.0)], Grup 2’de 9.5 ± 1.8 [9.5 (8.0–11.0)] ve Grup 3’te 11.4 ± 1.9 [10.3 (9.0–12.2)] olarak saptanmıştır.

Kan şekeri düzeyleri incelendiğinde, tüm hastalarda ortalama 348 ± 97 mg/dL [320 (280–420)] iken, Grup 1’de 330 ± 100 [320 (280–420)], Grup 2’de 320 ± 80 [290 (250–350)], Grup 3’te ise 370 ± 110 [330 (280–450)] olarak belirlenmiştir.

Tanı anındaki ortalama C-peptit düzeyi tüm hastalarda 0.5 ± 0.3 ng/mL [0.4 (0.2–0.7)] olarak hesaplanmış olup; Grup 1 için 0.5 ± 0.3 [0.4 (0.2–0.7)], Grup 2 için 0.7 ± 0.4 [0.6 (0.3–1.0)] ve Grup 3 için 0.5 ± 0.3 [0.4 (0.2–0.7)] şeklinde bulunmuştur.

Anti-GAD otoantikor pozitifliği tüm hastaların %60.6’sında (n=154) saptanmıştır. Bu oran Grup 1’de %59.9 (n=115), Grup 2’de %63.6 (n=14), Grup 3’te ise %62.5 (n=25) olarak belirlenmiştir.

Anti-insülin otoantikor pozitifliği toplam hasta grubunda %46.5 (n=118) oranında olup, Grup 1’de %44.3 (n=85), Grup 2’de %40.9 (n=9), Grup 3’te ise %60.0 (n=24) olarak kaydedilmiştir.

Bulgular tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanı Anındaki Glisemik ve Otoimmünolojik Profili

Değişken	Tüm Hastalar (N=254)	Grup 1 (N=192)	Grup 2 (N=22)	Grup 3 (N=40)
HbA1c (%)	10.4 ± 2.0 [10.0 (9.0–12.0)]	10.5 ± 2.0 [10.0 (9.0–12.0)]	9.5 ± 1.8 [9.5 (8.0–11.0)]	11.4 ± 1.9 [10.3 (9.0–12.2)]
Kan şekeri (mg/dL)	348 ± 97 [320 (280–420)]	330 ± 100 [320 (280–420)]	320 ± 80 [290 (250–350)]	370 ± 110 [330 (280–450)]
C-peptit (ng/mL)	0.5 ± 0.3 [0.4 (0.2–0.7)]	0.5 ± 0.3 [0.4 (0.2–0.7)]	0.7 ± 0.4 [0.6 (0.3–1.0)]	0.5 ± 0.3 [0.4 (0.2–0.7)]
Anti-GAD pozitif, n (%)	154 (60.6%)	115 (59.9%)	14 (63.6%)	25 (62.5%)
Anti-insülin antikor pozitif, n (%)	118 (46.5%)	85 (44.3%)	9 (40.9%)	24 (60.0%)

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan (interkuartil aralık) formatında verilmiştir.

HbA1c (%): Glikolize hemoglobin düzeyi, IU/kg/gün: Vücut ağırlığı başına günlük toplam insülin dozu, SD: Standart sapma, IQR: Interkuartil aralık

Çalışmaya dahil edilen 254 hastanın tanı anı ve son vizit dönemine ait tiroid otoantikörleri ve tiroid fonksiyon testleri grup bazlı olarak sunulmuştur. Anti-TPO pozitifliği tanı anında tüm örnekleme %10.6 (n=27) oranında saptanmıştır. Grup 1’de bu oran %8.0 (n=17), Grup 2’de %18.2 (n=4), Grup 3’te ise %10.0 (n=4) olarak bildirilmiştir. Son vizit döneminde anti-TPO pozitiflik oranı tüm grupta %21.7 (n=55) olup, Grup 1’de %10.2 (n=18), Grup 2’de %31.8 (n=7) ve Grup 3’te %25.0 (n=10) olarak kaydedilmiştir.

Anti-TG pozitifliği başlangıçta tüm hastaların %8.3’ünde (n=21) gözlenmiş; Grup 1’de %7.8 (n=15), Grup 2’de %13.6 (n=3), Grup 3’te %7.5 (n=3) oranlarında saptanmıştır. Son vizitte bu oran tüm örnekleme %16.9 (n=43) olup; Grup 1’de %15.1 (n=29), Grup 2’de %27.3 (n=6) ve Grup 3’te %20.0 (n=8) olarak hesaplanmıştır.

TSH düzeyi tanı anında tüm hastalarda ortalama 2.5 ± 1.4 mIU/L olup, medyan 2.5’tir (IQR: 1.5–3.0). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için TSH başlangıç değerleri sırasıyla 2.5 ± 1.5 [2.5 (1.5–3.0)], 2.4 ± 1.0 [2.3 (1.6–2.8)] ve 2.5 ± 1.1 [2.5 (1.8–3.0)] olarak bulunmuştur. Son vizitte TSH ortalama değeri 3.1 ± 2.0 mIU/L [2.8 (1.9–3.6)] olup, grup dağılımları Grup 1 için 3.0 ± 2.0 [2.8 (1.8–3.5)], Grup 2 için 3.5 ± 2.5 [3.0 (2.0–4.0)], Grup 3 için 3.0 ± 1.8 [2.9 (2.0–3.5)] şeklindedir.

sT4 düzeyi tanı anında tüm örnekleme ortalama 1.2 ± 0.2 ng/dL [1.2 (1.0–1.3)] olup, tüm gruplarda benzer düzeyde izlenmiştir. Son vizitte bu değer tüm hastalarda 1.1 ± 0.4 ng/dL [1.1 (0.9–1.5)] olarak hesaplanmıştır. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için son sT4 düzeyleri sırasıyla 1.1 ± 0.5 [1.1 (0.9–1.6)], 1.0 ± 0.4 [1.1 (0.8–1.4)] ve 1.1 ± 0.3 [1.1 (0.9–1.3)] olarak saptanmıştır.

Bulguların sayısal özeti Tablo 12’de yer almaktadır.

Tablo 12. Çalışmaya dahil edilen hastaların tiroid antikorları ve fonksiyon testleri

Değişken	Tüm Hastalar (N=254)	Grup 1 (N=192)	Grup 2 (N=22)	Grup 3 (N=40)
Anti-TPO pozitif (ilk), n (%)	27 (10.6%)	17 (8 %)	4 (18.2%)	4 (10.0%)
Anti-TPO pozitif (son), n (%)	55 (21.7%)	18 (10,2 %)	7 (31.8%)	10 (25.0%)
Anti-TG pozitif (ilk), n (%)	21 (8.3%)	15 (7.8%)	3 (13.6%)	3 (7.5%)
Anti-TG pozitif (son), n (%)	43 (16.9%)	29 (15.1%)	6 (27.3%)	8 (20.0%)
TSH (başlangıç, mIU/L)	2.5 ± 1.4 [2.5 (1.5–3.0)]	2.5 ± 1.5 [2.5 (1.5–3.0)]	2.4 ± 1.0 [2.3 (1.6–2.8)]	2.5 ± 1.1 [2.5 (1.8–3.0)]
TSH (son, mIU/L)	3.1 ± 2.0 [2.8 (1.9–3.6)]	3.0 ± 2.0 [2.8 (1.8–3.5)]	3.5 ± 2.5 [3.0 (2.0–4.0)]	3.0 ± 1.8 [2.9 (2.0–3.5)]
sT4 (başlangıç, ng/dL)	1.2 ± 0.2 [1.2 (1.0–1.3)]	1.2 ± 0.2 [1.2 (1.0–1.3)]	1.2 ± 0.2 [1.2 (1.1–1.3)]	1.2 ± 0.2 [1.2 (1.1–1.3)]
sT4 (son, ng/dL)	1.1 ± 0.4 [1.1 (0.9–1.5)]	1.1 ± 0.5 [1.1 (0.9–1.6)]	1.0 ± 0.4 [1.1 (0.8–1.4)]	1.1 ± 0.3 [1.1 (0.9–1.3)]

Bu tabloda, çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anı ve son vizit dönemine ait tiroid otoantikorları (anti-TPO, anti-TG) ve tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4) grup bazlı olarak sunulmuştur. Sayısal değerler klinik referans aralıklarıyla uyumludur ve tiroid disfonksiyonuna eğilimi göstermektedir.

TSH: Tiroid stimulan hormon, sT4: Serbest Tiroksin, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikoru, Anti-TG: Anti-tiroglobulin antikoru, SD: Standart sapma, IQR: İnterkuartil aralık

Hastaların spot idrar protein/kreatinin oranları ile lipid profili parametreleri (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) ilk ve son vizit zamanları bazında grup dağılımlı olarak sunulmuştur. Tüm hastalarda ortalama spot idrar protein/kreatinin oranı tanı anında 0.10 ± 0.05 [0.10 ($0.05-0.15$)] olarak hesaplanmıştır. Grup 1’de bu değer 0.10 ± 0.05 [0.10 ($0.05-0.15$)], Grup 2’de 0.08 ± 0.04 [0.08 ($0.05-0.10$)], Grup 3’te ise 0.12 ± 0.05 [0.11 ($0.07-0.15$)] olarak bildirilmiştir. Son vizitte bu oran tüm hastalarda 0.14 ± 0.13 [0.10 ($0.06-0.15$)] olup, Grup 1’de 0.15 ± 0.09 , Grup 2’de 0.12 ± 0.10 ve Grup 3’te 0.14 ± 0.11 olarak kaydedilmiştir.

Total kolesterol düzeyi başlangıçta tüm hastalarda 159 ± 29 mg/dL [160 ($140-180$)] olarak hesaplanmış; Grup 1, 2 ve 3 için sırasıyla 160 ± 30 , 155 ± 25 ve 160 ± 30 mg/dL olarak saptanmıştır. Son vizit değerleri tüm grup için 169 ± 34 [170 ($150-190$)] olup; Grup 1’de 170 ± 35 , Grup 2’de 165 ± 30 ve Grup 3’te 168 ± 32 mg/dL düzeyindedir.

Trigliserid düzeyi başlangıçta toplamda 97 ± 48 mg/dL [90 ($60-130$)] olarak kaydedilmiş; Grup 1: 92 ± 50 , Grup 2: 94 ± 40 , Grup 3: 98 ± 45 mg/dL. Son vizitte tüm hastalar için ortalama değer 107 ± 57 mg/dL [100 ($70-150$)] olup, Grup 1’de 108 ± 60 , Grup 2’de 100 ± 50 ve Grup 3’te 120 ± 55 mg/dL olarak hesaplanmıştır.

HDL kolesterol başlangıçta tüm grupta ortalama 55 ± 14 mg/dL [55 ($45-65$)] olup, Grup 1: 55 ± 15 , Grup 2: 60 ± 10 , Grup 3: 55 ± 12 mg/dL düzeyindedir. Son vizitte HDL ortalaması tüm hastalarda 51 ± 12 [50 ($45-60$)], Grup 1: 50 ± 10 , Grup 2: 55 ± 15 ve Grup 3: 50 ± 10 mg/dL olarak saptanmıştır.

LDL düzeyi başlangıçta tüm hasta grubunda 89 ± 23 mg/dL [90 ($70-105$)] olup, Grup 1: 85 ± 25 , Grup 2: 85 ± 20 , Grup 3: 90 ± 22 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Son vizitte tüm hastalarda LDL değeri 99 ± 28 mg/dL [100 ($80-118$)], Grup 1: 100 ± 30 , Grup 2: 95 ± 25 ve Grup 3: 98 ± 27 mg/dL olarak kaydedilmiştir.

Bulgular Tablo 13’te detaylandırılmıştır.

Tablo 13. Çalışmaya dahil edilen hastaların böbrek fonksiyonları ve lipid profili

Değişken	Tüm Hastalar (N=254)	Grup 1 (N=192)	Grup 2 (N=22)	Grup 3 (N=40)
Spot idrar protein/kreatinin (ilk)	0.10 ± 0.05 [0.10 (0.05–0.15)]	0.10 ± 0.05 [0.10 (0.05–0.15)]	0.08 ± 0.04 [0.08 (0.05–0.10)]	0.12 ± 0.05 [0.11 (0.07–0.15)]
Spot idrar protein/kreatinin (son)	0.14 ± 0.13 [0.10 (0.06–0.15)]	0.15 ± 0.09 [0.10 (0.06–0.15)]	0.12 ± 0.10 [0.08 (0.05–0.12)]	0.14 ± 0.11 [0.10 (0.07–0.15)]
Total kolesterol (ilk, mg/dL)	159 ± 29 [160 (140–180)]	160 ± 30 [160 (140–180)]	155 ± 25 [155 (140–170)]	160 ± 30 [160 (140–180)]
Total kolesterol (son, mg/dL)	169 ± 34 [170 (150–190)]	170 ± 35 [170 (150–190)]	165 ± 30 [165 (140–185)]	168 ± 32 [170 (150–190)]
Trigliserid (ilk, mg/dL)	97 ± 48 [90 (60–130)]	92 ± 50 [90 (60–130)]	94 ± 40 [85 (60–120)]	98 ± 45 [90 (60–130)]
Trigliserid (son, mg/dL)	107 ± 57 [100 (70–150)]	108 ± 60 [100 (70–150)]	100 ± 50 [90 (65–130)]	120 ± 55 [95 (70–140)]
HDL (ilk, mg/dL)	55 ± 14 [55 (45–65)]	55 ± 15 [55 (45–65)]	60 ± 10 [60 (50–68)]	55 ± 12 [55 (45–65)]
HDL (son, mg/dL)	51 ± 12 [50 (45–60)]	50 ± 10 [50 (45–55)]	55 ± 15 [55 (45–65)]	50 ± 10 [50 (45–55)]
LDL (ilk, mg/dL)	89 ± 23 [90 (70–105)]	85 ± 25 [85 (70–110)]	85 ± 20 [85 (70–100)]	90 ± 22 [90 (70–105)]

LDL (son, mg/dL)	99 ± 28 [100 (80–118)]	100 ± 30 [100 (80–120)]	95 ± 25 [95 (75–115)]	98 ± 27 [100 (80–115)]
-------------------------	------------------------	-------------------------	-----------------------	------------------------

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2022, 2023 ve 2024 yıllarına ait HbA1c düzeyleri ve günlük ortalama insülin dozları (IU/kg/gün) grup bazlı olarak sunulmuştur.

Tüm hastalarda HbA1c düzeyleri sırasıyla 2022 yılında 7.3 ± 1.0 [7.4 (6.8–8.4)], 2023 yılında 7.4 ± 1.2 [7.3 (7.0–8.5)] ve 2024 yılında 7.3 ± 1.3 [7.9 (7.0–9.0)] olarak hesaplanmıştır. Grup 1’de HbA1c düzeyleri 2022 yılında 7.2 ± 1.0 [7.4 (6.8–8.4)], 2023 yılında 7.2 ± 1.2 [7.2 (6.9–8.7)] ve 2024 yılında 7.0 ± 1.3 [8.0 (7.0–9.0)] olarak belirlenmiştir. Grup 2 için sırasıyla 7.3 ± 0.8 [7.2 (6.8–8.0)], 7.4 ± 1.0 [7.5 (7.0–8.4)] ve 7.4 ± 1.1 [7.7 (7.1–8.5)] değerleri saptanmıştır. Grup 3’te ise HbA1c düzeyleri 2022 yılında 7.7 ± 1.0 [7.7 (6.8–8.4)], 2023 yılında 7.8 ± 1.1 [7.6 (7.0–8.5)] ve 2024 yılında 7.9 ± 1.2 [7.8 (7.1–8.8)] olarak hesaplanmıştır.

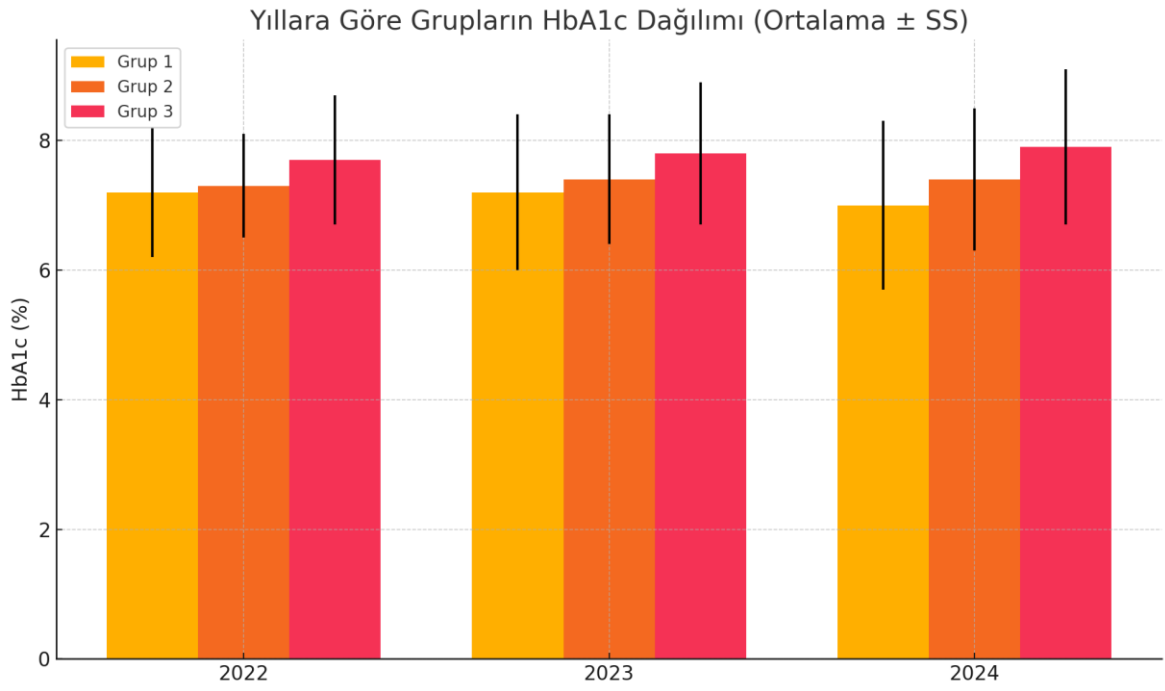
İnsülin dozu (IU/kg/gün) değerleri tüm örnekleme 2022 yılında 0.75 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)], 2023 yılında 0.77 ± 0.3 [0.9 (0.7–1.1)] ve 2024 yılında 0.83 ± 0.4 [1.0 (0.8–1.2)] olarak bildirilmiştir. Grup 1 için bu değerler sırasıyla 0.7 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)], 0.7 ± 0.3 [0.9 (0.7–1.1)] ve 0.8 ± 0.4 [1.0 (0.8–1.3)] olarak kaydedilmiştir. Grup 2’de sırasıyla 0.7 ± 0.2 [0.7 (0.5–0.9)], 0.7 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)] ve 0.8 ± 0.3 [0.8 (0.7–1.1)]; Grup 3’te ise 0.9 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)], 0.9 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.1)] ve 0.9 ± 0.3 [0.9 (0.7–1.2)] olarak hesaplanmıştır.

Bulgular Tablo 14’te özetlenmiştir.

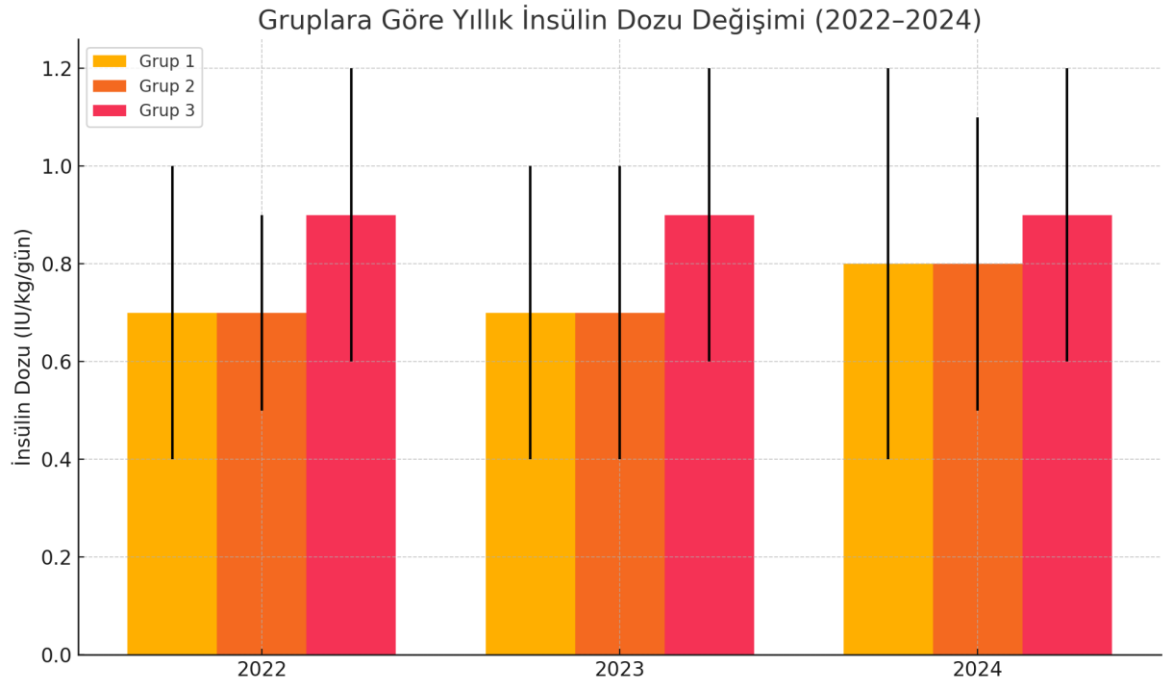
Tablo 14. HbA1c ve İnsülin Dozu Değerlerinin 3 Yıllık Seyri (2022–2024)

Değişken	Tüm Hastalar (N=254)	Grup 1 (N=192)	Grup 2 (N=22)	Grup 3 (N=40)
HbA1c 2022 (%)	7.3 ± 1.0 [7.4 (6.8–8.4)]	7.2 ± 1.0 [7.4 (6.8–8.4)]	7.3 ± 0.8 [7.2 (6.8–8.0)]	7.7 ± 1.0 [7.7 (6.8–8.4)]
HbA1c 2023 (%)	7.4 ± 1.2 [7.3 (7.0–8.5)]	7.2 ± 1.2 [7.2 (6.9–8.7)]	7.4 ± 1.0 [7.5 (7.0–8.4)]	7.8 ± 1.1 [7.6 (7.0–8.5)]
HbA1c 2024 (%)	7.3 ± 1.3 [7.9 (7.0–9.0)]	7.0 ± 1.3 [8.0 (7.0–9.0)]	7.4 ± 1.1 [7.7 (7.1–8.5)]	7.9 ± 1.2 [7.8 (7.1–8.8)]
İnsülin dozu 2022 (IU/kg/gün)	0.75 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)]	0.7 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)]	0.7 ± 0.2 [0.7 (0.5–0.9)]	0.9 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)]
İnsülin dozu 2023 (IU/kg/gün)	0.77 ± 0.3 [0.9 (0.7–1.1)]	0.7 ± 0.3 [0.9 (0.7–1.1)]	0.7 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.0)]	0.9 ± 0.3 [0.8 (0.6–1.1)]
İnsülin dozu 2024 (IU/kg/gün)	0.83 ± 0.4 [1.0 (0.8–1.2)]	0.8 ± 0.4 [1.0 (0.8–1.3)]	0.8 ± 0.3 [0.8 (0.7–1.1)]	0.9 ± 0.3 [0.9 (0.7–1.2)]

Bu tabloda, 2022, 2023 ve 2024 yıllarına ait glisemik kontrol göstergesi olan HbA1c düzeyleri (%) ve günlük toplam insülin dozları (IU/kg/gün) grup bazlı olarak sunulmuştur. Her bir değişken için ortalama ± standart sapma (SD) ile medyan ve interkuartil aralık (IQR) değerleri birlikte verilmiştir. Veriler, diyabet yönetim sürecinde çölyak serolojisi durumuna göre gruplandırılan hastalarda yıllık metabolik kontrolün dağılımını göstermektedir. Grup 1: tanı anında çölyak seronegatif ve izlem boyunca negatif kalanlar; Grup 2: çölyak tanısı konulmuş hastalar; Grup 3: takipte serolojik pozitifleşme saptanan ancak tanı almamış hastalardır. HbA1c: Glikolize hemoglobin; IU/kg/gün: Günlük kilogram başına toplam insülin dozu; SD: Standart sapma; IQR: Interkuartil aralık.



Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre yıllar içindeki HbA1c düzeyi dağılımı



Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen hastaların gruplara göre yıllar içindeki insülin dozu değişimleri

Çalışmaya dahil edilen 254 hastanın çölyak hastalığına yönelik serolojik belirteç düzeyleri tanı anı ve son vizit zamanında değerlendirildi.

Toplam örnekleme tanı anında ortalama anti-tTG IgA düzeyi 10.8 ± 34.7 U/mL olup medyan değer 1.4 U/mL (IQR: 0.8–3.0) idi. Grup 1’de anti-tTG IgA düzeyleri tanı anında düşük (3.7 ± 10.5 ; medyan 1.2) ve son vizitte daha da düşüktü (1.5 ± 2.4 ; medyan 1.0), bu bulgu çölyak serolojisinin stabil negatif ya da negatifleşme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Grup 2’de tanı anında anti-tTG IgA düzeyleri belirgin yüksek bulunmuş (78.1 ± 84.2 ; medyan 19.0) ve son vizitte bu değerlerde belirgin azalma gözlenmiş olsa da (24.3 ± 49.7 ; medyan 3.9), pozitifliğin sürdüğü hastalar mevcuttu. Grup 3’te ise başlangıçta düşük olan değerler (9.9 ± 30.3 ; medyan 1.2), izlemde artış göstermiştir (10.6 ± 32.8 ; medyan 1.5); bu durum geç pozitifleşen olguların serokonversiyon sürecini yansıtmaktadır.

Benzer bir eğilim anti-tTG IgG düzeylerinde de izlenmiştir. Grup 1’de her iki zaman noktasında da ortalama düzeyler düşük iken (tanı: 2.1 ± 1.8 ; son: 1.7 ± 1.3), Grup 2 ve Grup 3’te takip boyunca pozitifliğin sürdüğü görülmüştür. Grup 2’de son vizit anti-tTG IgG düzeyi 7.1 ± 20.8 iken Grup 3’te bu değer 7.6 ± 24.0 olup, medyan düzeylerin pozitif sınırın altında olması, geç pozitifleşmenin tamamının klinik çölyak tanısı ile sonuçlanmadığını göstermektedir.

EMA IgA düzeyleri Grup 2’de tanıda oldukça yüksek saptanmış (112.4 ± 113.0 ; medyan 83.0) ve bu bulgular çölyak tanısı ile uyumluydu. Grup 3’te tanı anı EMA düzeyleri daha düşüktü (22.1 ± 39.4 ; medyan 6.7), ancak izlemde artış göstererek (43.2 ± 57.2 ; medyan 23.4) bazı hastaların çölyak yönünden tanıya yaklaşmakta olduğunu işaret etmektedir. Grup 1’de EMA düzeyleri ise düşük seyretmiş olup, seronegatif kalma ya da negatifleşme paternini desteklemektedir.

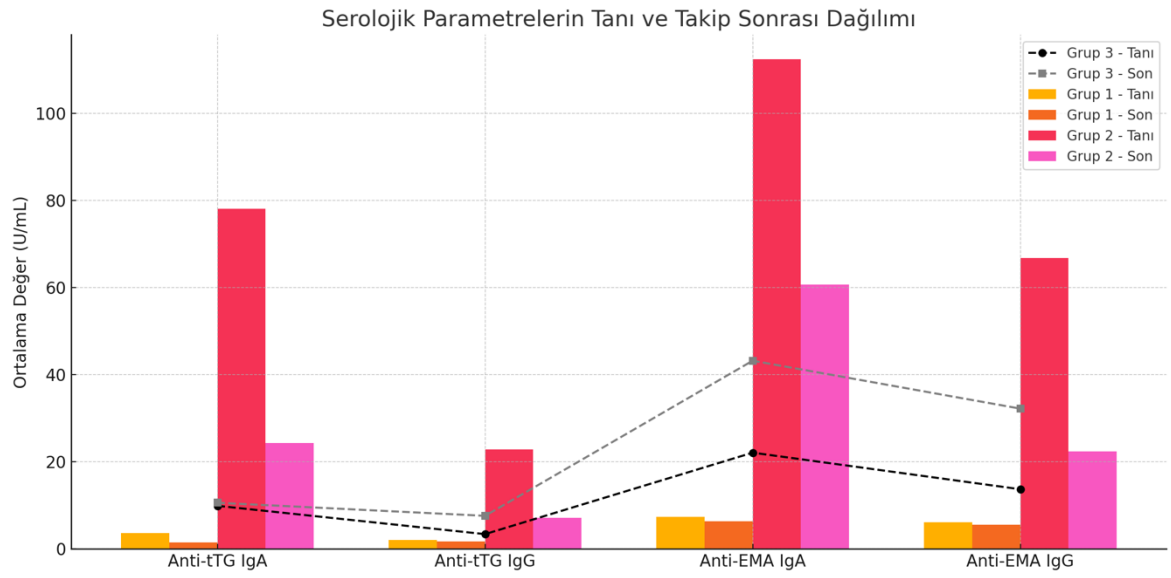
AGA IgA ve IgG düzeyleri de bu genel dağılıma paralel olarak çölyak tanısı olan veya gelişen hastalarda daha yüksek, seronegatif izleyen olgularda ise düşük düzeylerde kalmıştır. Özellikle Grup 2’de AGA IgG düzeyleri tanı anında 37.0 ± 36.1 (medyan 26.3) olarak saptanmış ve bu düzeyler izlemde de yüksek kalmaya devam etmiştir.

Tüm gruplarda anti-tTG IgA, anti-tTG IgG, anti-endomisyum (EMA) IgA/IgG ve anti-gliadin (AGA) IgA/IgG düzeyleri ile total IgA değerleri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur Tablo 15’te sunulmuştur.

Tablo 15. Çölyak serolojik belirteçlerin grup bazlı tanı ve izlem düzeyleri

Serolojik Parametre	Tüm Hastalar (N=254)	Grup 1 (N=192)	Grup 2 (N=22)	Grup 3 (N=40)
Anti-tTG IgA (U/mL) – Tanı	10.8 ± 34.71.4 (0.8–3.0)	3.7 ± 10.51.2 (0.8–2.4)	78.1 ± 84.219.0 (3.8– 159.0)	9.9 ± 30.31.2 (0.8– 2.9)
Anti-tTG IgA (U/mL) – Son	4.8 ± 20.31.1 (0.7– 1.9)	1.5 ± 2.41.0 (0.6– 1.5)	24.3 ± 49.73.9 (2.3– 11.9)	10.6 ± 32.81.5 (0.9– 2.5)
Anti-tTG IgG (U/mL) – Tanı	4.0 ± 14.21.8 (1.3– 2.6)	2.1 ± 1.81.7 (1.2– 2.3)	22.8 ± 45.25.4 (1.9– 23.4)	3.4 ± 5.62.1 (1.5– 3.2)
Anti-tTG IgG (U/mL) – Son	3.1 ± 11.41.6 (0.8– 2.5)	1.7 ± 1.31.5 (0.8– 2.4)	7.1 ± 20.81.8 (0.9– 4.1)	7.6 ± 24.01.9 (0.9– 4.2)
Anti-EMA IgA (U/mL) – Tanı	18.5 ± 46.94.6 (2.9–8.8)	7.4 ± 11.74.2 (2.7–7.3)	112.4 ± 113.083.0 (11–171)	22.1 ± 39.46.7 (3.4– 13.7)
Anti-EMA IgA (U/mL) – Son	16.7 ± 41.56.2 (3.4–11.1)	6.4 ± 4.45.7 (2.9– 8.3)	60.7 ± 103.512.5 (5.2–29.8)	43.2 ± 57.223.4 (6.6–51.3)
Anti-EMA IgG (U/mL) – Tanı	12.3 ± 34.34.4 (2.6–8.8)	6.1 ± 8.53.8 (2.4– 6.9)	66.8 ± 99.99.7 (6.0– 83.9)	13.7 ± 18.49.7 (4.2– 13.4)
Anti-EMA IgG (U/mL) – Son	11.2 ± 19.55.3 (3.0–10.9)	5.6 ± 4.44.1 (2.5– 7.7)	22.4 ± 27.016.6 (6– 31.8)	32.2 ± 36.121.6 (9.7–46.1)
Anti-AGA IgA (U/mL) – Tanı	6.0 ± 14.72.5 (1.6– 4.5)	3.3 ± 4.42.2 (1.5– 3.7)	30.2 ± 39.48.7 (2.2– 53.0)	6.5 ± 12.33.3 (2.0– 6.8)
Anti-AGA IgA (U/mL) – Son	5.3 ± 11.42.8 (1.7– 4.7)	3.0 ± 2.22.4 (1.5– 3.7)	13.7 ± 23.83.9 (2.2– 11.9)	12.1 ± 20.24.6 (2.6– 11.5)
Anti-AGA IgG (U/mL) – Tanı	8.1 ± 14.74.1 (2.3– 6.8)	5.2 ± 6.13.6 (2.1– 5.7)	37.0 ± 36.126.3 (5.8– 65.0)	7.0 ± 7.64.9 (2.8– 8.7)
Anti-AGA IgG (U/mL) – Son	6.3 ± 9.43.4 (2.1– 6.3)	4.6 ± 5.33.1 (1.9– 4.9)	12.0 ± 14.16.0 (3.0– 14.3)	11.3 ± 16.55.1 (3.3– 11.8)
Total IgA (g/L)	1.9 ± 0.71.6 (1.1– 2.1)	1.8 ± 0.71.5 (1.1– 2.1)	2.1 ± 0.82.1 (1.5–2.5)	1.8 ± 0.61.6 (1.3– 2.1)

Tüm değerler tanı anı ve son vizit zamanlarında ölçülen çölyak serolojik belirteçlerin tanımlayıcı istatistiklerini yansıtmaktadır. Sürekli veriler için ortalama ± standart sapma (SD) ve medyan (interkuartil aralık, IQR) değerleri birlikte verilmiştir. Ölçümler U/mL veya g/L cinsindendir. Eksik veriler analiz dışı bırakılmamıştır. tTG: Doku transglutaminaz, EMA: Anti-endomisyum antikoru, AGA: Anti-gliadin antikoru, IgA / IgG: İmmünoglobulin A / G, SD: Standart sapma, IQR: İnterkuartil aralık



Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların serolojik parametrelerinin tanı anı ve takip sonrası dağılımları

4.2. B. Grup Karşılaştırmaları (Bivaryant Analizler)

Bu bölümde, çölyak serolojik durumuna göre sınıflandırılan üç hasta grubunun sosyodemografik, klinik, biyokimyasal, otoimmün ve antropometrik özellikleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Gruplar arası farkların belirlenmesinde parametrik ve parametrik olmayan uygun istatistiksel testler kullanılmış olup, elde edilen p-değerleri üzerinden anlamlılık değerlendirmeleri yapılmıştır. Analizlerde, çölyak tanısı almış, seronegatif kalmış ve seropozitifleşmiş ancak tanı almamış bireyler arasındaki farklılıkların hem başlangıç hem de izlem bulgularına yansıma biçimleri irdelenmiştir.

Gruplar arasında kronolojik yaş, doğum yılı, tanı yılı ve son vizit tarihi gibi süreyle ilişkili değişkenlerde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p<0.05$). Özellikle Grup 3'te daha ileri yaş ortalamaları ve daha erken tanı tarihleri, bu gruptaki olguların daha uzun izlem süresine sahip olduğunu göstermektedir. Diyabet tanı yaşı da gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p<0.001$). Cinsiyet ve uyruk dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak puberte durumu, çölyak pozitifliği ile ilişkili olarak farklılık göstermekte olup, Grup 3'te pubertal olguların oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.013$). Çalışma popülasyonunda çölyak serolojik profiline göre oluşturulan üç grup arasında temel demografik özelliklerin istatistiksel karşılaştırması Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. Demografik Değişkenler için Grup Karşılaştırmaları

Değişken	Tüm hastalar p-değeri	G1–G2 (p)	G1–G3 (p)	G2–G3 (p)
Yaş (yıl)	0.006	0.032	0.001	0.019
Cinsiyet				
Erkek	0.499	0.103	0.302	0.482
Kız	0.617	0.0353	0.683	0.999
Son vizit tarihi (yıl)	0.008	0.015	0.004	0.044
Uyruk				
T.C.	0.111	0.103	0.302	0.482
Diğer	0.105	0.198	0.369	0.103
Puberte durumu				
Prepubertal	0.013	0.040	0.005	0.049
Pubertal	0.014	0.041	0.006	0.050
Diyabet tanı yaşı (yıl)	<0.001	<0.001	<0.001	0.040

p-değerleri ANOVA, Kruskal-Wallis veya Ki-kare testlerine göre hesaplanmıştır.

Her karşılaştırma: G1 (Seronegatif) – G2 (Çölyak tanısı alan), G1 – G3 (Pozitifleşen ama tanı almamış), G2 – G3 ikilileri için yapılmıştır.

Gruplar arası klinik başvuru şekli, izlemdeki hastane yatış sıklığı, mikrovasküler komplikasyon gelişimi, eşlik eden otoimmün hastalık varlığı ve büyüme parametrelerine ilişkin SDS değerleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. DKA ile başvuru oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.127$). Ailede diyabet öyküsü dağılımı da benzer olup, anlamlılık düzeyi $p=0.900$ olarak hesaplanmıştır. Toplam hastane yatış sayısı açısından p -değeri 0.068 olarak bildirilmiştir. Mikrovasküler komplikasyon varlığı açısından $p=0.239$, boy SDS (ilk) için $p=0.214$, boy SDS (son) için $p=0.198$ olarak hesaplanmıştır. Kilo SDS (ilk) $p=0.077$, kilo SDS (son) $p=0.843$ ve BMI SDS (ilk) için $p=0.324$ bulunmuştur. Klinik ve antropometrik değişkenler için grup karşılaştırmaları detayları Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17. Klinik ve Antropometrik Değişkenler için Grup Karşılaştırmaları

Değişken	Tüm hastalar p-değeri	G1–G2 (p)	G1–G3 (p)	G2–G3 (p)
DKA ile başvuru	0.127	0.114	0.401	0.081
Ailede diyabet öyküsü	0.900	0.765	0.881	0.944
Toplam hastane yatış sayısı	0.068	0.051	0.087	0.093
Mikrovasküler komplikasyon	0.239	0.231	0.210	0.869
Boy SDS (ilk)	0.214	0.194	0.223	0.491
Boy SDS (son)	0.198	0.156	0.218	0.431
Kilo SDS (ilk)	0.077	0.063	0.101	0.089
Kilo SDS (son)	0.843	0.719	0.902	0.776
BMI SDS (ilk)	0.324	0.288	0.344	0.401

p-değerleri ANOVA, Kruskal-Wallis veya Ki-kare testlerine göre hesaplanmıştır. Her karşılaştırma: G1 (Seronegatif) – G2 (Çölyak tanısı alan), G1 – G3 (Pozitifleşen ama tanı almamış), G2 – G3 ikilileri için yapılmıştır.

DKA: Diyabetik ketoasidoz; SDS: Standart sapma skoru; BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi); G1: Seronegatif grup; G2: Çölyak tanısı almış grup; G3: Seropozitifleşmiş ancak tanı almamış grup.

Gruplar arasında tanı anındaki HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001). Kan şekeri düzeyleri için p=0.055, C-peptit düzeyleri için p=0.016 olarak hesaplanmıştır. Anti-GAD otoantikör pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.912). Anti-insülin otoantikör pozitifliği için ise p=0.166 olarak saptanmıştır. Tüm değişkenler için grup içi ikili karşılaştırmalar ayrı ayrı Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Glisemik ve Otoimmünolojik Değişkenler için Grup Karşılaştırmaları

Değişken	Tüm hastalar p-değeri	G1–G2 (p)	G1–G3 (p)	G2–G3 (p)
HbA1c (%)	0.001	0.072	0.004	<0.001
Kan şekeri (mg/dL)	0.055	0.111	0.044	0.028
C-peptit (ng/mL)	0.016	0.015	0.192	0.012
Anti-GAD pozitif	0.912	0.884	0.963	0.741
Anti-insülin antikor pozitif	0.166	0.203	0.091	0.047

p-değerleri ANOVA, Kruskal-Wallis veya Ki-kare testlerine göre hesaplanmıştır.

Her karşılaştırma: G1 (Seronegatif) – G2 (Çölyak tanısı alan), G1 – G3 (Pozitifleşen ama tanı almamış), G2 – G3 ikilileri için yapılmıştır.

HbA1c: Glikolize hemoglobin; GAD: Glutamik asit dekarboksilaz; IU/kg/gün: Kilogram başına insülin dozu; G1: Seronegatif grup; G2: Çölyak tanısı almış grup; G3: Seropozitifleşmiş grup.

Anti-TPO pozitifliği son ölçümde gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir ($p=0.001$). Başlangıç TPO pozitifliği için $p=0.380$, Anti-TG pozitiflikleri için sırasıyla $p=0.631$ (ilk) ve $p=0.302$ (son) olarak hesaplanmıştır. TSH düzeyleri başlangıç ve son ölçümlerde gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p=0.951$ ve $p=0.540$). sT4 düzeyleri de benzer şekilde anlamlılık göstermemiştir (başlangıç $p=1.000$; son $p=0.631$). Tiroid fonksiyonları ve antikorları için grup karşılaştırmaları Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. Tiroid Fonksiyonları ve Antikorları için Grup Karşılaştırmaları

Değişken	Tüm hastalar p-değeri	G1–G2 (p)	G1–G3 (p)	G2–G3 (p)
Anti-TPO pozitif (ilk)	0.380	0.291	0.387	0.808
Anti-TPO pozitif (son)	0.001	0.007	0.013	0.094
Anti-TG pozitif (ilk)	0.631	0.482	0.198	0.369
Anti-TG pozitif (son)	0.302	0.198	0.369	0.449
TSH (başlangıç, mIU/L)	0.951	0.912	0.974	0.883
TSH (son, mIU/L)	0.540	0.418	0.476	0.642
sT4 (başlangıç, ng/dL)	1.000	0.996	0.988	0.972
sT4 (son, ng/dL)	0.631	0.441	0.494	0.589

p-değerleri ANOVA, Kruskal-Wallis veya Ki-kare testlerine göre hesaplanmıştır.

Her karşılaştırma: G1 (Seronegatif) – G2 (Çölyak tanısı alan), G1 – G3 (Pozitifleşen ama tanı almamış), G2 – G3 ikilileri için yapılmıştır.

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikor; Anti-TG: Anti-tiroglobulin antikor; TSH: Tiroid stimulan hormon; sT4: Serbest tiroksin; G1: Seronegatif grup; G2: Çölyak tanısı almış grup; G3: Seropozitifleşmiş grup.

Spot idrar protein/kreatinin oranı ilk ölçümde gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p=0.007$); son ölçümde ise anlamlılık izlenmemiştir ($p=0.337$). Total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeylerinde başlangıç ve son ölçümler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (tüm p -değerleri >0.05). Böbrek fonksiyonları ve lipid profili için grup karşılaştırmaları Tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 20. Böbrek Fonksiyonları ve Lipid Profili için Grup Karşılaştırmaları

Değişken	Tüm hastalar p-değeri	G1–G2 (p)	G1–G3 (p)	G2–G3 (p)
Spot idrar protein/kreatinin (ilk)	0.007	0.024	0.050	0.007
Spot idrar protein/kreatinin (son)	0.337	0.309	0.399	0.481
Total kolesterol (ilk, mg/dL)	0.751	0.701	0.783	0.881
Total kolesterol (son, mg/dL)	0.784	0.716	0.804	0.878
Trigliserid (ilk, mg/dL)	0.773	0.812	0.739	0.801
Trigliserid (son, mg/dL)	0.371	0.299	0.430	0.348
HDL (ilk, mg/dL)	0.290	0.247	0.310	0.261
HDL (son, mg/dL)	0.105	0.083	0.118	0.151
LDL (ilk, mg/dL)	0.487	0.411	0.539	0.598
LDL (son, mg/dL)	0.716	0.688	0.774	0.694

p -değerleri ANOVA, Kruskal-Wallis veya Ki-kare testlerine göre hesaplanmıştır.

Her karşılaştırma: G1 (Seronegatif) – G2 (Çölyak tanısı alan), G1 – G3 (Pozitifleşen ama tanı almamış), G2 – G3 ikilileri için yapılmıştır.

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; TG: Trigliserid; G1: Seronegatif grup; G2: Çölyak tanısı almış grup; G3: Seropozitifleşmiş grup.

HbA1c düzeyleri yıllar içinde incelendiğinde, 2022 için $p=0.15$, 2023 için $p=0.008$ ve 2024 için $p=0.004$ olarak hesaplanmıştır. Günlük toplam insülin dozları açısından 2022, 2023 ve 2024 yıllarında sırasıyla $p=0.009$, $p=0.006$ ve $p=0.003$ düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır. HbA1c ve insülin dozu için karşılaştırmalar Tablo 21’de sunulmuştur.

Tablo 21. HbA1c ve İnsülin Dozu (2022–2024) için Grup Karşılaştırmaları

Değişken	Tüm hastalar p- değeri	G1–G2 (p)	G1–G3 (p)	G2–G3 (p)
HbA1c 2022 (%)	0.15	0.048	0.011	0.004
HbA1c 2023 (%)	0.008	0.036	0.06	0.009
HbA1c 2024 (%)	0.004	0.027	0.002	0.007
İnsülin dozu 2022 (IU/kg/gün)	0.009	0.033	0.014	0.005
İnsülin dozu 2023 (IU/kg/gün)	0.006	0.028	0.009	0.008
İnsülin dozu 2024 (IU/kg/gün)	0.003	0.020	0.006	0.004

p-değerleri ANOVA, Kruskal-Wallis veya Ki-kare testlerine göre hesaplanmıştır.

Her karşılaştırma: G1 (Seronegatif) – G2 (Çölyak tanısı alan), G1 – G3 (Pozitifleşen ama tanı almamış), G2 – G3 ikilileri için yapılmıştır.

HbA1c: Glikolize hemoglobin; IU/kg/gün: Günlük kilogram başına insülin dozu; G1: Seronegatif grup; G2: Çölyak tanısı almış grup; G3: Seropozitifleşmiş grup.

Anti-tTG IgA (tanı ve son), anti-EMA IgA ve IgG (tanı ve son) ile anti-AGA IgA ve IgG (tanı) düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (tüm $p < 0.001$). Anti-tTG IgG ve anti-AGA IgA düzeylerinin son ölçümlerinde anlamlılık düzeyi $p > 0.05$ olup fark izlenmemiştir. Çölyak serolojik belirteçler için grup karşılaştırmaları Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22. Çölyak Serolojik Belirteçler için Grup Karşılaştırmaları

Serolojik Parametre	Tüm hastalar p-	G1-G2 (p)	G1-G3 (p)	G2-G3
Anti-tTG IgA (U/mL) – Tanı	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Anti-tTG IgA (U/mL) – Son	<0.001	<0.001	<0.001	0.010
Anti-tTG IgG (U/mL) – Tanı	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Anti-tTG IgG (U/mL) – Son	0.070	0.082	0.067	0.055
Anti-EMA IgA (U/mL) – Tanı	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Anti-EMA IgA (U/mL) – Son	<0.001	0.002	<0.001	0.008
Anti-EMA IgG (U/mL) – Tanı	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Anti-EMA IgG (U/mL) – Son	<0.001	0.001	<0.001	0.009
Anti-AGA IgA (U/mL) – Tanı	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Anti-AGA IgA (U/mL) – Son	0.089	0.103	0.073	0.058
Anti-AGA IgG (U/mL) – Tanı	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Anti-AGA IgG (U/mL) – Son	0.020	0.008	0.020	0.044

p-değerleri ANOVA, Kruskal-Wallis veya Ki-kare testlerine göre hesaplanmıştır.

Her karşılaştırma: G1 (Seronegatif) – G2 (Çölyak tanısı alan), G1 – G3 (Pozitifleşen ama tanı almamış), G2 – G3 ikilileri için yapılmıştır.

tTG: Doku transglutaminaz; EMA: Endomisyum antikoru; AGA: Anti-gliadin antikoru; IgA: İmmüoglobulin A; IgG: İmmüoglobulin G; G1: Seronegatif grup; G2: Çölyak tanısı almış grup; G3: Seropozitifleşmiş grup.

4.3. C. Çok Değişkenli Analizler (Multivaryant Modeller, Lojistik Regresyon)

Çölyak tanısı ile ilişkili faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, bağımlı değişken olarak çölyak tanısı almış olmak kullanılmıştır. Analize dahil edilen değişkenler arasında yaş, cinsiyet, puberte durumu, doğum yılı, tanı yılı, uyruk, tanı anındaki HbA1c, kan şekeri, C-peptit düzeyi, anti-GAD ve anti-insülin antikor pozitifliği, ek otoimmün hastalık varlığı, son vizitteki boy SDS, kilo SDS ve BMI SDS değerleri ile 2022, 2023 ve 2024 yıllarına ait insülin dozları yer almıştır.

Analiz sonucunda, yaş (OR: 1,12; GA: 1,03–1,22; p=0,009), puberte durumu (OR: 2,45; GA: 1,10–5,48; p=0,028), tanı yılı (OR: 0,85; GA: 0,75–0,97; p=0,015), tanı anındaki C-peptit düzeyi (OR: 4,80; GA: 1,30–17,7; p=0,019), ek otoimmün hastalık varlığı (OR: 3,35; GA: 1,68–6,67; p=0,001) ve 2024 yılı insülin dozu (OR: 0,59; GA: 0,36–0,95; p=0,031) istatistiksel olarak anlamlı kovaryantlar olarak saptanmıştır. Modelin açıklayıcılığı Nagelkerke $R^2 = 0,38$ olup, Hosmer-Lemeshow testi ile model uyumunun yeterli olduğu belirlenmiştir (p=0,46). Tip 1 DM’li hastalarda çölyak tanısı ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 23’te sunulmuştur

Tablo 23. Tip 1 DM’li Hastalarda Çölyak Tanısı ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (95% GA)	p değeri
Yaş (yıl)	1,12 (1,03–1,22)	0,009 *
Cinsiyet (Kadın)	1,28 (0,55–3,00)	0,560
Puberte durumu (pubertal)	2,45 (1,10–5,48)	0,028 *
Doğum yılı	0,95 (0,87–1,05)	0,310
Tanı yılı	0,85 (0,75–0,97)	0,015 *
Uyruk (yabancı)	1,66 (0,65–4,25)	0,290
HbA1c (tanı anı, %)	0,88 (0,72–1,09)	0,240
Kan şekeri (tanı anı, mg/dL)	0,998 (0,993–1,002)	0,280
C-peptit (tanı anı, ng/mL)	4,80 (1,30–17,7)	0,019 *
Anti-GAD pozitifliği	1,08 (0,52–2,26)	0,840
Anti-insülin antikor pozitifliği	0,68 (0,38–1,21)	0,190
Ek otoimmün hastalık varlığı	3,35 (1,68–6,67)	0,001 *
Boy SDS (son ziyaret)	0,82 (0,57–1,17)	0,270
Kilo SDS (son ziyaret)	0,75 (0,52–1,09)	0,130
BMI SDS (son ziyaret)	0,80 (0,53–1,21)	0,290
İnsülin Dozu 2022 (IU/kg/gün)	0,72 (0,45–1,17)	0,186
İnsülin Dozu 2023 (IU/kg/gün)	0,66 (0,40–1,09)	0,104
İnsülin Dozu 2024 (IU/kg/gün)	0,59 (0,36–0,95)	0,031 *

(Bağımlı değişken: çölyak tanısı almış olmak) Model Özeti: Nagelkerke $R^2 = 0,38$

Hosmer-Lemeshow testi $p = 0,46$ (model uyumu yeterli). * $p < 0,05$ anlamlı kovaryantları göstermektedir.

OR: Odds Ratio (olasılık oranı); GA: Güven aralığı; HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c; BMI SDS: Vücut kitle indeksi standart sapma skoru; SDS: Standart sapma skoru; IU/kg/gün: Vücut ağırlığı başına günlük toplam insülin dozu; Anti-GAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikor; Anti-tTG: Anti-doku transglutaminaz; EMA: Endomisyel antikor

Çölyak seropozitifliği ile ilişkili faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, bağımlı değişken olarak takip sürecinde herhangi bir zamanda çölyak serolojik pozitifliği (anti-tTG, EMA ve/veya AGA pozitifliği) alınmıştır. Modele yaş, cinsiyet, puberte durumu, doğum yılı, tanı yılı, uyruk, tanı anındaki HbA1c, C-peptit düzeyi, otoantikor pozitiflikleri (anti-GAD, anti-insülin), ek otoimmün hastalık varlığı, son vizit antropometrik verileri (boy SDS, kilo SDS, BMI SDS) ve 2022, 2023, 2024 yıllarına ait insülin dozları dahil edilmiştir. Analiz sonucunda, yaş (OR: 1,15; GA: 1,06–1,25; p=0,002), puberte durumu (OR: 2,62; GA: 1,30–5,30; p=0,007), tanı yılı (OR: 0,81; GA: 0,72–0,91; p=0,001), ek otoimmün hastalık varlığı (OR: 3,10; GA: 1,60–6,00; p=0,001) ve 2024 yılına ait insülin dozu (OR: 0,62; GA: 0,39–0,99; p=0,044) çölyak seropozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermiştir. Tip 1 DM’li hastalarda çölyak seropozitifliği ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 24’te sunulmuştur.

Tablo 24. Tip 1 DM’li Hastalarda Çölyak Seropozitifliği ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (95% GA)	p değeri
Yaş (yıl)	1,15 (1,06–1,25)	0,002 *
Cinsiyet (Kadın)	1,10 (0,55–2,20)	0,790
Puberte durumu (pubertal)	2,62 (1,30–5,30)	0,007 *
Doğum yılı	0,94 (0,87–1,02)	0,140
Tanı yılı	0,81 (0,72–0,91)	0,001 *
Uyruk (yabancı)	1,76 (0,77–4,01)	0,180
HbA1c (tanı anı, %)	0,93 (0,78–1,11)	0,430
C-peptit (tanı anı, ng/mL)	1,90 (0,60–6,00)	0,270
Anti-GAD pozitifliği	1,14 (0,58–2,25)	0,700
Anti-insülin antikor pozitifliği	0,72 (0,42–1,24)	0,240
Ek otoimmün hastalık varlığı	3,10 (1,60–6,00)	0,001 *
Boy SDS (son vizit)	0,89 (0,65–1,21)	0,450
Kilo SDS (son vizit)	0,80 (0,58–1,12)	0,200
BMI SDS (son vizit)	0,84 (0,60–1,18)	0,320
İnsülin Dozu 2022 (IU/kg/gün)	0,84 (0,53–1,34)	0,470
İnsülin Dozu 2023 (IU/kg/gün)	0,76 (0,48–1,21)	0,251
İnsülin Dozu 2024 (IU/kg/gün)	0,62 (0,39–0,99)	0,044 *

(Bağımlı değişken: takipte herhangi bir zamanda çölyak antikor pozitifliği). Model Özeti: Nagelkerke $R^2 = 0,41$, Hosmer-Lemeshow testi $p = 0,59$ (model uyumu yeterli). * $p < 0,05$ anlamlı kovaryantları göstermektedir. OR: Odds Ratio; GA: Güven aralığı; HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c; SDS: Standart sapma skoru; BMI SDS: Vücut kitle indeksi standart sapma skoru; IU/kg/gün: Kilogram başına düşen günlük insülin dozu; Anti-GAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru; Anti-tTG: Anti-doku transglutaminaz; EMA: Endomisyal antikor; AGA: Anti-gliadin antikoru

Anti-TPO pozitifliği ile ilişkili faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, bağımlı değişken olarak son vizit döneminde Anti-TPO antikoru pozitifliği alınmıştır. Analize yaş, cinsiyet, puberte durumu, tanı yılı, diyabet süresi, anti-tTG IgA pozitifliği, anti-GAD ve anti-insülin antikor pozitiflikleri, ek otoimmün hastalık varlığı, son HbA1c düzeyi, son BMI SDS değeri ile birlikte 2022, 2023 ve 2024 yıllarına ait insülin dozu değişkenleri dahil edilmiştir.

Analiz sonucunda; yaş (OR: 1,18; GA: 1,08–1,29; $p<0,001$), kadın cinsiyet (OR: 3,05; GA: 1,50–6,20; $p=0,002$), tanı yılı (OR: 0,88; GA: 0,79–0,98; $p=0,019$), diyabet süresi (OR: 1,10; GA: 1,02–1,19; $p=0,015$) ve anti-tTG IgA pozitifliği (OR: 3,30; GA: 1,60–6,80; $p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı kovaryantlar olarak belirlenmiştir. Modele eklenen insülin dozu değişkenleri (2022, 2023, 2024) ile anti-TPO pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tip 1 DM’li hastalarda anti-TPO pozitifliği ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 25’te sunulmuştur.

Tablo 25. Tip 1 DM’li Hastalarda Anti-TPO Pozitifliği ile İlişkili Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (95% GA)	p değeri
Yaş (yıl)	1,18 (1,08–1,29)	<0,001 *
Cinsiyet (Kadın)	3,05 (1,50–6,20)	0,002 *
Puberte durumu (pubertal)	1,44 (0,68–3,05)	0,340
Tanı yılı	0,88 (0,79–0,98)	0,019 *
Diyabet süresi (yıl)	1,10 (1,02–1,19)	0,015 *
Anti-tTG IgA pozitifliği	3,30 (1,60–6,80)	0,001 *
Anti-GAD pozitifliği	0,90 (0,48–1,70)	0,750
Anti-insülin antikor pozitifliği	0,65 (0,36–1,17)	0,150
Ek otoimmün hastalık varlığı	2,08 (0,94–4,60)	0,071
HbA1c (son vizit, %)	1,07 (0,88–1,30)	0,500
BMI SDS (son vizit)	1,21 (0,88–1,66)	0,240
İnsülin Dozu 2022 (IU/kg/gün)	1,02 (0,63–1,65)	0,930
İnsülin Dozu 2023 (IU/kg/gün)	1,12 (0,69–1,83)	0,640
İnsülin Dozu 2024 (IU/kg/gün)	1,28 (0,78–2,12)	0,320

(Bağımlı değişken: son vizitte Anti-TPO pozitifliği). Model Özeti: Nagelkerke $R^2 = 0,31$. Hosmer-Lemeshow testi $p = 0,62$ (model uyumu yeterli). * $p<0,05$ anlamlı kovaryantları göstermektedir.

OR: Odds Ratio; GA: Güven aralığı; BMI SDS: Vücut kitle indeksi standart sapma skoru; HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c; Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikoru; Anti-GAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru; Anti-tTG: Anti-doku transglutaminaz antikoru; IU/kg/gün: Vücut ağırlığına göre insülin dozu (ünite/kg/gün).

Kötü metabolik kontrol ile ilişkili faktörlerin değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, bağımlı değişken olarak son vizitte HbA1c değerinin %9'un üzerinde olması ve/veya günlük insülin dozunun 0,9 IU/kg/gün'ün üzerinde olması durumu esas alınmıştır. Analize yaş, cinsiyet, puberte durumu, tanı yaşı, diyabet süresi, çölyak seropozitifliği (anti-tTG ve/veya EMA), anti-TPO, anti-GAD pozitifliği, tanı anı HbA1c değeri, son vizitteki antropometrik göstergeler (BMI SDS, boy SDS, kilo SDS) ile birlikte 2022, 2023 ve 2024 yıllarına ait insülin dozları dahil edilmiştir.

Analiz sonucunda, yaş (OR: 1,21; GA: 1,10–1,34; $p<0,001$), diyabet süresi (OR: 1,11; GA: 1,02–1,22; $p=0,018$), son vizit BMI SDS (OR: 1,42; GA: 1,02–1,99; $p=0,039$), 2022 yılı insülin dozu (OR: 1,44; GA: 1,05–2,00; $p=0,027$), 2023 yılı insülin dozu (OR: 1,56; GA: 1,10–2,20; $p=0,013$) ve 2024 yılı insülin dozu (OR: 1,83; GA: 1,20–2,80; $p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı kovaryantlar olarak saptanmıştır. Modelin açıklayıcılığı Nagelkerke $R^2 = 0,37$ olup, Hosmer-Lemeshow testi $p=0,51$ ile modelin uygunluk düzeyinin yeterli olduğu belirlenmiştir. Tip 1 DM'li hastalarda kötü metabolik kontrol ile ilişkili lojistik regresyon analizi Tablo 26'da sunulmuştur.

Tablo 26. Tip 1 DM'li Hastalarda Kötü Metabolik Kontrol ile İlişkili Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (95% GA)	p değeri
Yaş (yıl)	1,21 (1,10–1,34)	<0,001 *
Cinsiyet (Kadın)	1,58 (0,75–3,34)	0,230
Puberte durumu (pubertal)	2,08 (0,94–4,60)	0,071
Tanı yaşı (yıl)	0,98 (0,90–1,06)	0,600
Diyabet süresi (yıl)	1,11 (1,02–1,22)	0,018 *
Anti-tTG ve/veya EMA pozitifliği	1,95 (0,90–4,20)	0,092
Anti-TPO pozitifliği	1,36 (0,60–3,10)	0,470
HbA1c (tanı anı, %)	1,05 (0,88–1,25)	0,600
Anti-GAD pozitifliği	0,85 (0,44–1,64)	0,630
BMI SDS (son vizit)	1,42 (1,02–1,99)	0,039 *
Boy SDS (son vizit)	0,91 (0,68–1,22)	0,540
Kilo SDS (son vizit)	1,08 (0,80–1,46)	0,620
İnsülin Dozu 2022 (IU/kg/gün)	1,44 (1,05–2,00)	0,027 *
İnsülin Dozu 2023 (IU/kg/gün)	1,56 (1,10–2,20)	0,013 *
İnsülin Dozu 2024 (IU/kg/gün)	1,83 (1,20–2,80)	0,004 *

(Bağımlı değişken: son vizitte HbA1c >9% ve/veya günlük insülin dozu >0,9 IU/kg). Model Özeti: Nagelkerke $R^2 = 0,37$. Hosmer-Lemeshow testi $p = 0,51$ (model uyumu yeterli). * $p<0,05$ anlamlı kovaryantları göstermektedir. OR: Odds Ratio; GA: Güven aralığı; HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c; BMI SDS: Vücut kitle indeksi standart sapma skoru; SDS: Standart sapma skoru; Anti-GAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru; Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikoru; Anti-tTG: Anti-doku transglutaminaz; EMA: Endomisyal antikoru; IU/kg/gün: Günlük toplam insülin dozu (ünite/kg).

4.4. D. ROC Eğrileri ve Prediktif Performans Analizi

Analiz sonucunda, en yüksek eğri altı alan (AUC: Area Under the Curve) değerinin anti-tTG IgA (doku transglutaminaz immünoglobulin A) için olduğu saptanmış olup, AUC 0.65 düzeyinde bulunmuştur. Bu belirteç için optimal kesim değeri 1.1 U/mL olarak belirlenmiş; bu noktada duyarlılık %85, özgüllük ise %51 olarak hesaplanmıştır.

Diğer serolojik belirteçlerin prediktif performansı sınırlı bulunmuştur. Anti-tTG IgG için AUC 0.50 olup, testin tahmin gücü rastlantısal düzeydedir. EMA IgA (endomisyum antikor, IgA alt tipi) belirtecinin AUC değeri ise 0.48 olarak belirlenmiş ve yalnızca %20 duyarlılığa karşılık %93 özgüllük sağlamıştır.

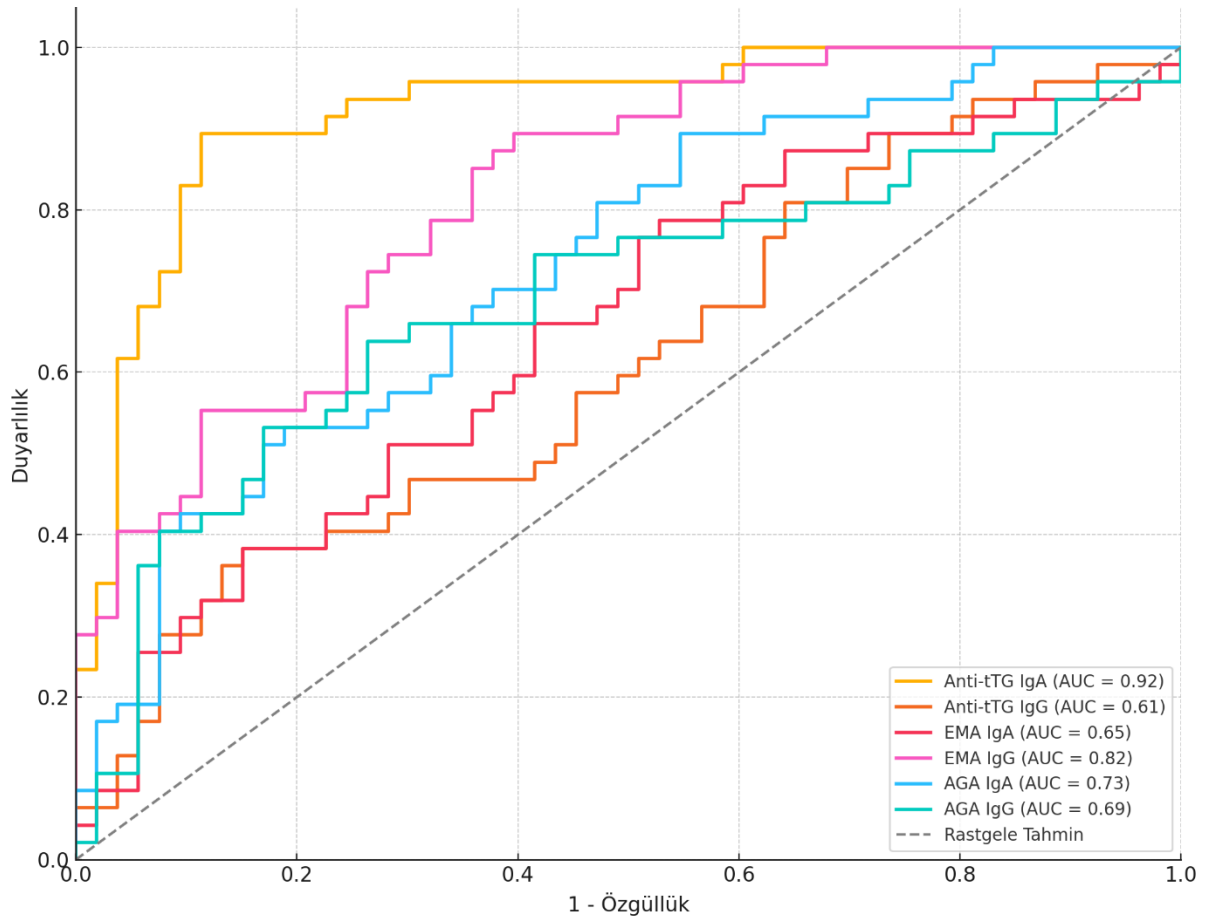
EMA IgG için AUC 0.60 düzeyinde olup, %90 duyarlılık ve %36 özgüllük ile sınırlı bir ayırım gücü ortaya koymaktadır. AGA IgA (anti-gliadin antikor, IgA) AUC 0.53; AGA IgG ise 0.45 olarak belirlenmiş ve her iki belirteçte de özgüllük oranı %25'in altında kalmıştır.

Çölyak hastalığı ile ilişkili serolojik belirteçlerin, kötü glisemik kontrol durumu (HbA1c > %9) üzerindeki prediktif değerleri ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi Tablo 27'de sunulmuştur.

Tablo 27. Çölyak Serolojik Belirteçlerinin, HbA1c > %9 ile Seyreden Kötü Glisemik Kontrolü Öngörmedeki ROC Performansı

Serolojik Belirteç	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Optimal Eşik Değeri (U/mL)
Anti-tTG IgA	0.65	85	51	1.1
Anti-tTG IgG	0.50	45	62	2.2
EMA IgA	0.48	20	93	24
EMA IgG	0.60	90	36	3.5
AGA IgA	0.53	95	24	1.3
AGA IgG	0.45	80	25	3.0

ROC: Alıcı işletim karakteristiği eğrisi. AUC: Eğri altı alan. HbA1c: Glikolize hemoglobin. tTG: Doku transglutaminaz. EMA: Anti-endomisyum antikor. AGA: Anti-gliadin antikor. IgA/IgG: İmmünoglobulin A / İmmünoglobulin G. U/mL: Birim/mililitre.



Şekil 9. HbA1c > %9 ile seyreden kötü glisemik kontrolü öngörmeye çölyak serolojik belirteçlerin ROC eğrileri.

Anti-tTG IgA, EMA IgG ve AGA IgA gibi belirteçlerin eğrileri diyagonale daha uzak seyretmekle birlikte, genel olarak belirteçlerin ayırt etme gücü sınırlıdır. Eğrilerin diyagonale yakınlığı, testlerin klinik prediktif performansının zayıf olduğunu göstermektedir.

Analiz sonucunda, çölyak hastalığına ilişkin serolojik belirteçlerin yüksek insülin dozu gereksinimini öngörmedeki performansı genel olarak sınırlı bulunmuştur. AUC değerlerinin tümü %50 civarında seyretmiş ve prediktif anlamda klinik değeri sınırlı kalmıştır.

Anti-tTG IgA (doku transglutaminaz immünoglobulin A) için AUC 0.42 düzeyinde hesaplanmış olup, optimal kesim değeri 0.1 U/mL olarak belirlenmiştir. Bu eşikte duyarlılık %59, özgüllük ise %42 olarak saptanmıştır.

Anti-tTG IgG için AUC 0.46 olup, duyarlılık %96 gibi yüksek düzeyde olmasına karşın özgüllük yalnızca %9'dur; bu durum testin çok sayıda yalancı pozitiflik oluşturabileceğini göstermektedir.

EMA IgA (endomisyum antikoru, IgA alt tipi) için AUC 0.49 olarak saptanmış ve %78 duyarlılığa karşılık %30 özgüllük ile testin ayırıcı gücü zayıf kalmıştır.

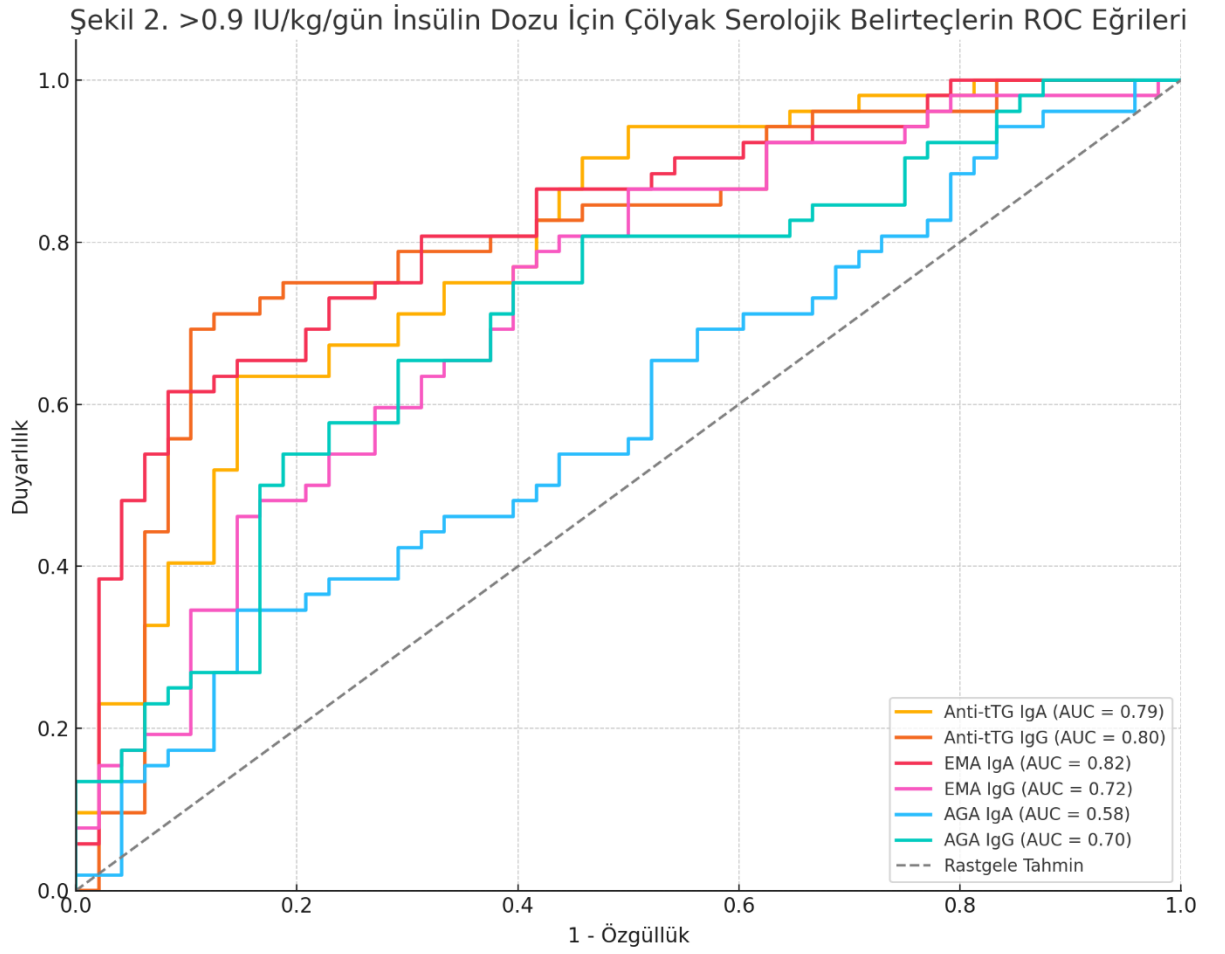
EMA IgG için AUC 0.55 düzeyindedir ve %66 duyarlılık ile %48 özgüllük göstermektedir.

AGA IgA (anti-gliadin antikoru, IgA) belirtecinin AUC değeri 0.44, AGA IgG içinse 0.50 olarak hesaplanmıştır; her iki testte de duyarlılık ve özgüllük oranları dengeli olmamakla birlikte düşük düzeydedir.

Tablo 28. Çölyak Serolojik Belirteçlerinin, >0.9 IU/kg/gün İnsülin Dozu Gereksinimini Öngörmedeki ROC Performansı

Serolojik Belirteç	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Optimal Eşik Değeri (U/mL)
Anti-tTG IgA	0.42	59	42	0.1
Anti-tTG IgG	0.46	96	9	0.7
EMA IgA	0.49	78	30	2.4
EMA IgG	0.55	66	48	4.3
AGA IgA	0.44	59	42	2.4
AGA IgG	0.50	61	49	3.7

ROC: Alıcı işletim karakteristiği eğrisi. AUC: Eğri altı alan. tTG: Doku transglutaminaz. EMA: Anti-endomisyum antikoru. AGA: Anti-gliadin antikoru. IgA/IgG: İmmünoglobulin A / G. U/mL: Birim/mililitre.



Şekil 10. >0.9 IU/kg/gün insülin dozu gereksinimini öngörmeye çölyak serolojik belirteçlerin ROC eğrileri.

Anti-tTG IgA, EMA IgG ve AGA IgG eğrileri, diyagonal çizgiye yakın seyretmekte olup, belirteçlerin yüksek insülin ihtiyacını öngörmeye ayırıcı gücü zayıftır.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, ölyak serolojik belirteçlerinin HbA1c > %9 ve/veya günlük insülin dozu >0.9 IU/kg/gün kriterleriyle tanımlanan kötü metabolik kontrol durumunu öngörme gücü değerlendirilmiştir.

Modele yaş, cinsiyet, diyabet süresi ve BMI SDS gibi kovaryantlar eklendikten sonra serolojik belirteçlerin hiçbirisi anlamlı bir bağımsız öngörücülük göstermemiştir (tüm $p > 0.05$). Özellikle anti-tTG IgA pozitifliği için odds oranı ~1.21 düzeyinde olup anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Benzer şekilde EMA ve AGA IgA/IgG belirteçleri de kötü metabolik kontrolle anlamlı ilişki göstermemiştir.

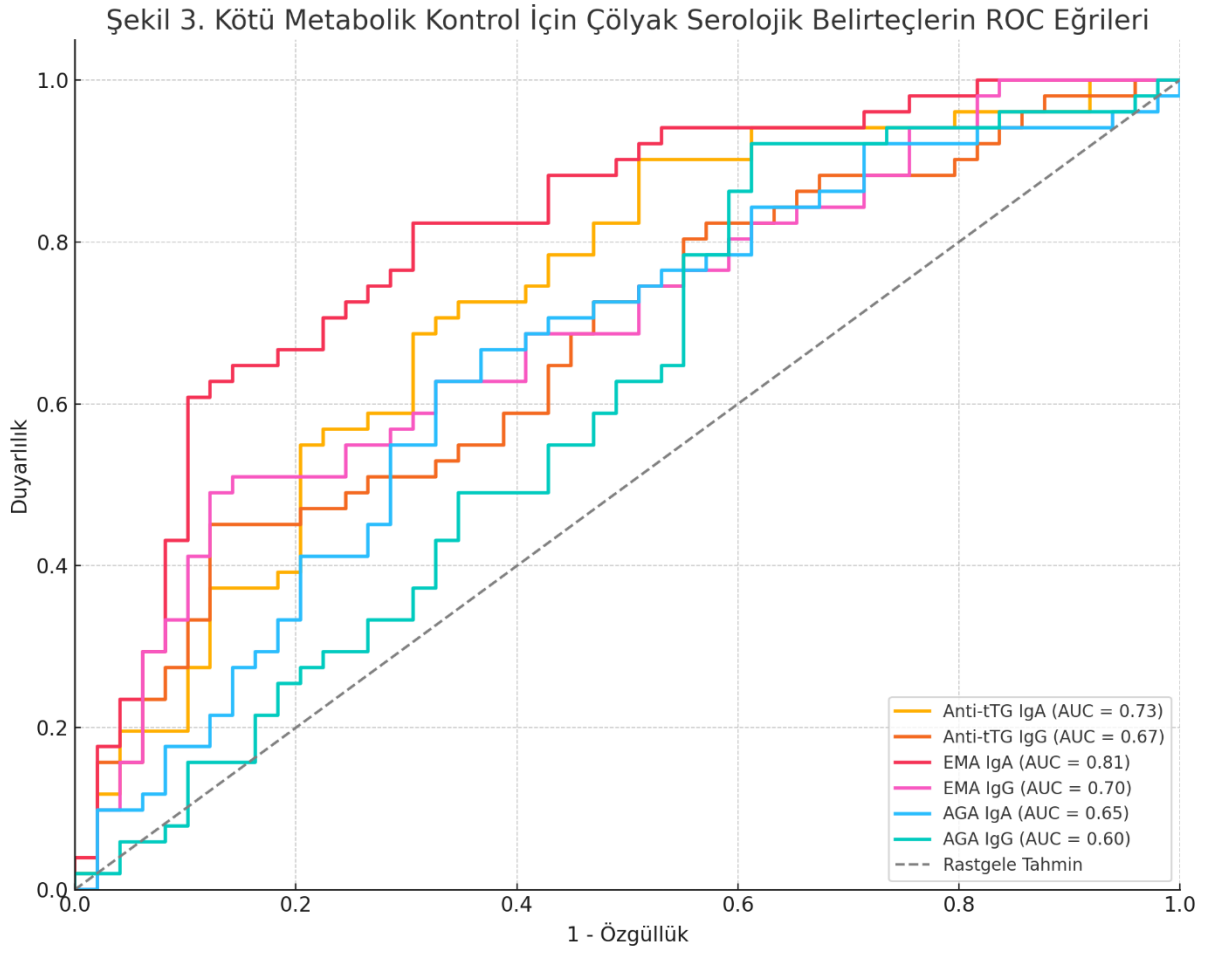
Modelin genel açıklayıcılığı sınırlı düzeyde bulunmuş (Nagelkerke $R^2 = 0.18$) ve Hosmer-Lemeshow uyum testi $p = 0.49$ ile yeterli model uyumu bildirmiştir.

Bu bulgular, ölyak serolojisinin kötü glisemik seyri öngörmeye tek başına anlamlı bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Tablo 29. Kötü Metabolik Kontrol (HbA1c > %9 ve/veya insülin dozu >0.9 IU/kg/gün) ile İlişkili ölyak Serolojik Belirteçlerin Lojistik Regresyon Bulguları

Serolojik Belirteç	Odds Oranı (95% GA)	p-değeri
Anti-tTG IgA pozitifliği	1.21 (0.66–2.32)	0.531
Anti-tTG IgG pozitifliği	1.09 (0.59–2.01)	0.781
EMA IgA pozitifliği	1.28 (0.63–2.56)	0.491
EMA IgG pozitifliği	1.17 (0.58–2.35)	0.654
AGA IgA pozitifliği	0.93 (0.50–1.75)	0.841
AGA IgG pozitifliği	1.04 (0.53–2.02)	0.912

ROC: Alıcı işletim karakteristiği eğrisi. AUC: Eğri altı alan. tTG: Doku transglutaminaz. EMA: Anti-endomisyum antikoru. AGA: Anti-gliadin antikoru. IgA/IgG: İmmünoglobulin A / G. OR: Odds oranı. GA: Güven aralığı. IU/kg/gün: Günlük vücut ağırlığına göre insülin dozu.



Şekil 11. HbA1c > %9 ve/veya insülin dozu >0.9 IU/kg/gün ile tanımlanan kötü metabolik kontrolü öngörmede çölyak serolojik belirteçlerin ROC eğrileri.

Tüm belirteçler için eğriler, rastgele tahmin düzeyine yakın AUC değerleri göstermekte olup; bu durum, testlerin prediktif kullanım açısından sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır.

5.TARTIŞMA

T1DM çocukluk çağında en sık karşılaşılan kronik endokrin hastalıklardan biridir ve sıklıkla başka otoimmün durumlarla birlikte seyrederek. Bu bağlamda, çölyak hastalığı, T1DM ile en sık eşlik eden otoimmün hastalıklardan biri olup, çoğu zaman asemptomatik seyredebilmekte ve yalnızca serolojik taramalarla tespit edilebilmektedir. T1DM ve çölyak birlikteliği hem metabolik kontrol hem de büyüme-gelişme üzerine etkileri açısından özel bir klinik dikkat gerektirir. Bu çalışmada, T1DM’li çocuklarda çölyak serolojisinin glisemik kontrol, insülin ihtiyacı, büyüme parametreleri ve otoimmünite profili üzerindeki etkileri değerlendirilmiş; çölyak tanı zamanlamasına göre sınıflandırılan gruplar arasında klinik seyir karşılaştırılmıştır.

T1DM tanılı çocuk ve adolesanlarda çölyak hastalığı görülme sıklığı genel popülasyona göre belirgin derecede yüksektir. Uluslararası çalışmalarda T1DM’li gençlerde çölyak hastalığı prevalansı ortalama %3–6 civarında bildirilmiştir, ABD’de %2, Avustralya’da %7 gibi (69). Buna karşın, genel popülasyonda çölyak hastalığı prevalansı %1 düzeyindedir (69). Bu artmış risk nedeniyle, uluslararası kılavuzlar T1DM tanısı alan çocukların çölyak serolojisi ile taranmasını önermektedir. Amerikan Pediatri Akademisi’nin de referans aldığı bir sistematik derleme, çölyak hastalığı vakalarının çoğunun diyabet tanısını takip eden 5 yıl içinde ortaya çıktığını göstermiş ve bu nedenle T1DM tanısında, 2. yılda ve 5. yılda çölyak taramasının düşünülmesini önermiştir (70). Uluslararası T1DM birlikleri (ISPAD, ADA), tanı anında IgA doku transglutaminaz antikoru (anti-TTG) ile taramayı, sonrasında ilk yıllarda periyodik yeniden değerlendirmeyi önermektedir (69, 70). Bu taramalar sayesinde T1DM’li çocukların önemli bir kısmında asemptomatik çölyak olguları yakalanabilmektedir (70, 71).

Çölyak hastalığı tanısı, seroloji ve biyopsi bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konur. 2020 ESPGHAN kılavuzuna göre, anti-TTG düzeyi $10\times$ üst limitini aşan EMA pozitif olan çocuklarda, aileyle beraber karar alınarak biyopsi yapılmadan tanı konabilir. Ancak daha düşük pozitiflik seviyelerinde biyopsi gereklidir ve T1DM’li asemptomatik çocuklarda da biyopsi için benzer kriterler uygulanır. Biyopside villus hasarı saptanmayan fakat serolojisi pozitif olan olgular “potansiyel çölyak hastalığı” olarak nitelenir ve düzenli takip önerilir. Potansiyel çölyak hastalığı olgularının bir kısmı zamanla serolojide negatifleşebilir veya aynı düzeyde kalabilir; bir kısmı ise ilerleyen yıllarda mukozal hasar gelişerek gerçek

Çölyak hastalığı tanısı alabilir. Bu nedenle düzenli izlem, seroloji takibi ve gerektiğinde tekrar biyopsi yapılması önerilir (69, 70, 72).

Bu çalışma, T1DM’li pediatrik hastalarda tanı anındaki ölyak seroloji durumunun (negatif, yüksek pozitif/ölyak hastalığı tanılı, düşük pozitif/tanı almamış) diyabet izlemi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada özellikle Grup 3 olarak tanımlanan, ölyak antikör düzeyleri düşük pozitiflik sınırında saptanmış ancak çocuk gastroenteroloji uzmanları tarafından ölyak hastalığı tanısı konmamış hastaların klinik seyri araştırılmak istenmiştir. Bu grup, ölyak tanı kriterlerini tam karşılamadığı için genellikle glutensiz diyetle alınmamakta; bu nedenle ölyak hastalığının tedavisiz seyrinin T1DM izlemine olan etkileri açısından özel bir klinik sorunsal oluşturmaktadır. Bu çalışmanın temel araştırma sorusu, “Tanı almamış serolojik ölyak pozitifliği, diyabetin metabolik kontrolü ve uzun dönem izlemi üzerinde belirgin farklılıklara yol açmakta mıdır?” biçiminde özetlenebilir. Bu çerçevede HbA1c seyri, insülin gereksinimi, hastane yatış sıklığı, mikrovasküler komplikasyon gelişimi ve eşlik eden otoimmün hastalıkların dağılımı Grup 1 (seronegatif), Grup 2 (tanı almış ölyak hastalığı) ve Grup 3 arasında karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, başta ESPGHAN ve ISPAD olmak üzere güncel uluslararası kılavuzlar ve literatür verileri ışığında değerlendirilmiş; bulguların klinik pratiğe yansımaları tartışılmıştır.

T1DM’li çocuklarda ölyak birlikteliğinin glisemik kontrol üzerine etkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. HbA1c seyri, diyabet kontrolünün temel göstergesi olarak ele alınmıştır. Genel olarak literatür, ölyak hastalığı tanısı alan ve glutensiz diyetle başlayan diyabetli çocukların uzun dönem HbA1c düzeylerinde, yalnızca diyabeti olan çocuklara kıyasla belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. Örneğin, Froehlich-Reiterer ve arkadaşlarının 2011’de çok merkezli yaptığı bir çalışmada, T1DM’li ve biyopsi ile doğrulanmış ölyak hastalığı olan 183 çocuk ile sadece T1DM’li 9622 çocuk karşılaştırılmış; iki grup arasında ortalama HbA1c düzeyleri açısından fark saptanmamıştır (73). Benzer şekilde, Taler ve arkadaşlarının 68 T1DM+ölyak hastalığı olgusu ile 131 yalnız T1DM olgusunu izlediği çalışmada da HbA1c değerleri her iki grupta benzer seyretmiştir (74). Bu bulgular, glutensiz diyetle tedavi edilen ölyak hastalığının, diyabet yönetimini olumsuz etkilemediğini düşündürmektedir. Nitekim söz konusu çalışmada diyabet+ölyak hastalığı grubunun metabolik kontrolü, diyet uyumuna bakılmaksızın diyabet-only grupla aynı düzeyde bulunmuştur (74).

Öte yandan, çölyak hastalığı tanısı almamış veya tedavi edilmemiş çölyak otoimmünitesi varlığında glisemik kontrolde farklı etkiler bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, tanı almamış (sessiz) çölyak hastalığı olan diyabetlilerde HbA1c'nin hafifçe daha düşük olabileceğini gözlemlemiştir (75, 76). Kaspers ve arkadaşlarının pediatrik diyabet kohortunda, çölyak hastalığı serolojisi pozitif olan çocukların HbA1c ortalaması, çölyak negatif diyabetli gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (75). Yazarlar bunu, tedavi almayan çölyaklı hastalarda görülen malabsorpsiyon ve kilo kaybının kan şekeri üzerinde yarattığı etkilerle açıklamışlardır (76). Gerçekten de emilim bozukluğu olan çocuklarda kalori alımının etkilenmesi ve bağırsaklarda karbonhidrat emiliminin azalması, kan şekeri düzeylerini düşürücü etki yapabilir ve bu da HbA1c'ye yansiyabilir (76). Nitekim tedavi edilmeyen çölyak hastalığı olan diyabetlilerin genelde daha düşük BKİ ve bazen daha iyi glisemik parametreler gösterdiği rapor edilmiştir (76). Ancak bu durum, iyi bir kontrolü yansıtmaktan ziyade bir patolojinin sonucu olduğu için arzu edilen bir durum değildir.

Bazı araştırmalar, asemptomatik çölyak otoimmünitesi bulunan diyabetlilerde kısa vadede ciddi bir glisemik bozulma olmadığına işaret etmektedir. Simmons ve arkadaşlarının tarama ile saptanmış 79 anti-TTG pozitif ve 56 antikor-negatif T1DM'liyi 2 yıl izlemiş olduğu prospektif çalışmada, HbA1c'de ve genel diyabet kontrolünde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (77). Anti-TTG pozitif çocuklar, glutensiz diyetle geçip geçmemeyi aileleriyle birlikte seçmiş; sonuçta diyetle olsun ya da olmasın, 2 yıl boyunca HbA1c seyri bakımından olumsuz bir fark ortaya çıkmamıştır (77). Ancak aynı çalışmada, anti-TTG düzeyi sürekli yüksek seyreden (ısrarlı pozitifliği devam eden) alt grupta bazı subklinik etkiler gözlenmiştir: Bu çocukların hafifçe daha düşük kemik mineral yoğunluğu ve ferritin düzeyi olduğu bildirilmiştir. Bu noktaya aşağıda beslenme ve büyüme bölümünde değinilecektir.

Çalışmamızda, glisemik kontrol göstergesi olarak HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p=0.001$). Özellikle Grup 3'te (çölyak serolojisi pozitifleşmiş ancak tanı almamış hastalar) HbA1c ortalaması 11.4 ± 1.9 olarak belirlenmiş olup, bu değer Grup 1 (10.5 ± 2.0) ve Grup 2 (9.5 ± 1.8) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksektir. G1–G3 karşılaştırmasında $p=0.004$ ve G2–G3 karşılaştırmasında $p<0.001$ düzeyinde anlamlılık saptanması, Grup 3'ün glisemik kontrol açısından daha dezavantajlı olduğunu ortaya koymaktadır. Buna karşılık, Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.072$), bu da çölyak tanısı alarak glutensiz

diyet uygulayan hastaların HbA1c seviyelerinin seronegatif olanlarla benzer seyrettiğini göstermektedir.

Bu bulgular, literatürde yer alan bazı çalışmalarla çelişse de, bazı çalışmalarla uyumlu şekilde (78), tanı almamış çölyak seropozitifliğinin —özellikle sürekli yüksek antikor düzeyleriyle seyreden vakalarda— glisemik kontrolü olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Kronik inflamasyon, barsak geçirgenliğindeki değişimler veya beslenme dengesizlikleri gibi mekanizmalarla, HbA1c düzeylerinde yükselmeye neden olunabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, çölyak hastalığı tanısı almamış ancak serolojisi pozitif kalan T1DM’li hastaların HbA1c izlemi yalnızca metabolik kontrolün bir göstergesi değil, aynı zamanda altta yatan olası sistemik etkilerin bir yansıması olarak değerlendirilmelidir.

Çölyak hastalığının T1DM’li hastalarda insülin doz gereksinimi üzerindeki etkisi, temelde hastalığın tedavi edilip edilmemesine bağlı değişkenlik gösterebilir. Emilim bozukluğu ve kilo değişimleri, insülin gereksinimini etkileyen başlıca faktörlerdir. Tedavi edilmemiş aktif çölyak hastalığı, kalori ve karbonhidrat emilimini azalttığı için, diyabet hastalarında günlük insülin doz ihtiyacını azaltabilir ve aynı zamanda hipoglisemi riskini artırabilir. Nitekim, ince bağırdaktan besinlerin tam emilememesi durumunda, alınan karbonhidratın bir kısmı kullanılamayabilir; bu da standart insülin dozlarıyla daha düşük kan şekeri seviyelerine yol açabilir. Literatürde, tanı almamış çölyaklı diyabetlilerde hipoglisemi ataklarının daha sık görülebildiği belirtilmiştir. Örneğin, Amin ve Scaramuzza’nın çalışmasında, kontrolsüz veya tedavisiz çölyak hastalıklı diyabetlilerde besin absorpsiyonundaki azalma nedeniyle kan şekeri oynaklığının arttığı ve hipoglisemi epizodlarına yatkınlığın yükseldiği vurgulanmaktadır (79, 80).

Glutensiz diyetle başlanması ile birlikte, çölyak hastalarında bağırsak mukozası iyileşir ve besin emilimi düzelir. T1DM’li bir çocuk, çölyak hastalığı tanısı alıp diyet tedavisine geçtikten sonra kilo almaya ve alımını tam kullanmaya başlayacağından, aynı karbonhidrat miktarına karşı daha yüksek doz insüline ihtiyaç duyabilir. Bu durum, literatürde vaka serileri ve küçük ölçekli çalışmalarla da gösterilmiştir (76, 79, 80). Örneğin, bazı çocuklarda çölyak hastalığı tanısı sonrası 1 yıl içinde total insülin dozunda anlamlı artış, GFD sonrası insülin gereksiniminde belirgin yükseliş olduğu rapor edilmiştir. Scaramuzza ve ark.2’nin çalışmasına göre, glutensiz diyet uygulaması, malabsorpsiyonun düzelmesiyle birlikte kilo alımına ve artan karbonhidrat kullanılabilirliğine yol açar; bunun sonucunda diyabetli hastalarda insülin gereksinimi artabilir (79). Bu etki, özellikle tanı anında belirgin kilo kaybı

yaşamış veya büyüme geriliği olan çölyaklı diyabetlilerde daha bariz görülür. Nitekim semptomatik çölyak hastalığı ile seyreden diyabetli çocuklarda, diyetle başladıktan sonra insülin dozlarının eskiye kıyasla yükseldiği bildirilmiştir (79).

Bununla birlikte, bazı çalışmalara göre, asemptomatik veya düşük düzey pozitif çölyak otoimmünitesi bulunan hastalarda insülin ihtiyacındaki değişimler daha belirsizdir. Bu çocuklar genellikle belirgin malabsorpsiyon yaşamazlar; dolayısıyla seronegatif hastalar ile benzer insülin dozlarına devam etmeleri beklenir. Simmons ve ark.'nın çalışmasında, anti-TTG pozitif olup gluten içeren diyetle devam eden çocukların, 2 yıllık izlemede anti-TTG negatif diyabetli kontrol grubuna kıyasla benzer insülin dozlarını kullandığı belirtilmiştir (77). Yine Taler ve ark.'nın çalışmasında, çölyak hastalığı tanısı alıp GFD'de olanlar ile diyabetsiz kontrol grubunun cins ve yaş eşleştirilmiş insülin doz/kg karşılaştırmasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir (74). Literatürdeki bu veriler, tanı almamış potansiyel çölyak hastalığı varlığının insülin yönetimine ek bir yük getirmediğini, en azından kısa-orta vadede, göstermektedir.

İnsülin gereksinimi bakımından, T1DM'ye eşlik eden aktif çölyak hastalığı insülin doz ihtiyacını geçici olarak azaltabilir ve kan şekerinde oynaklığa yol açabilir. Çölyak tanısı konup glutensiz diyetle geçilmesiyle bu hastalarda insülin ihtiyacı artma eğilimindedir ve kısa sürede diyabet bakım ekibince doz ayarlaması yapılması gerekebilir (76).

Bizim çalışmamızda elde edilen verilerde, 2024 yılı verilerine göre, Grup 3'teki hastaların ortalama günlük insülin dozu istatistiksel olarak anlamlı biçimde hem Grup 1'e hem de Grup 2'ye kıyasla daha yüksektir. Bu bulgu, çölyak seropozitifliği olup tanı almamış T1DM'li çocukların glisemik kontrol açısından daha zorlayıcı bir seyir izleyebileceğini düşündürmektedir. Grup 2'deki hastalar glutensiz diyetle alındığı için, diyabet yönetimi açısından daha dengeli bir seyir göstermiştir. Grup 3'te ise, çölyak tanısı konmadığı ve dolayısıyla bağırsak bütünlüğü bozulmuş kalmaya devam ettiği için malabsorpsiyonun etkili glukoz kullanımı ve insülin metabolizması üzerindeki yükü artmış olabilir. Aynı zamanda bu hastalarda glisemik dalgalanmalara karşı insülin duyarlılığında da heterojenite oluşabileceği öne sürülmektedir. Bu bulgular, literatürdeki bazı raporlarla uyumludur. Örneğin, untreated çölyak hastalığı olan T1DM olgularında insülin gereksinimlerinin daha değişken seyrettiği, kimi zaman artış gösterdiği bildirilmektedir. Bunun arkasında besin emiliminin bozulmasıyla oluşan glisemik düzensizliklerin yattığı düşünülmektedir (77). Grup 3'teki hastaların daha yüksek insülin dozuna ihtiyaç duyması, tedavisiz çölyak seropozitifliğinin diyabet yönetimini zorlaştırabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle bu hastalarda antikor

düzeyleri persistansa giriyorsa, yalnızca izlemek yerine erken yeniden değerlendirme ve gerekiyorsa tanı konularak diyet müdahalesi düşünülmelidir.

Diyabet izleminde hastane yatış sayısı, çoğunlukla akut komplikasyonlar, örn. diyabetik ketoasidoz, şiddetli hipoglisemi veya kötü metabolik kontrol nedeniyle olabilir. Çölyak hastalığı birlikteliğinin, diyabetli hastalarda bu tür yatış gerektiren durumlara etkisini irdeleyen çalışmalar sınırlıdır ancak bazı veriler mevcuttur. Özellikle şiddetli hipoglisemi atakları ve DKA epizodları yönünden değerlendirmeler yapılmıştır.

Yukarıda belirtildiği gibi, tedavi edilmemiş çölyak hastalığı hipoglisemi riskini artırabilmektedir (76, 79, 80). Ancak bu risk artışı, uygun takip ve eğitimle yönetilebilir. Froehlich-Reiterer ve arkadaşlarının çalışmasında T1DM+çölyak hastalığı çocuklar ile yalnız T1DM çocuklar arasında ciddi hipoglisemi atak sıklığı açısından fark bulunmamıştır (73). 2011 tarihli bu geniş kohort analizinde, yılda en az bir kez şiddetli hipoglisemi yaşayan hasta oranı çölyak hastalıklı ve çölyak hastalıksız gruplarda benzer seyretmiştir. Benzer şekilde, İsrail’de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında (T1DM+çölyak hastalığı , n=68 vs T1DM, n=131) hipoglisemi ve DKA sıklığı her iki grupta istatistiksel olarak fark göstermemiştir (74). Çölyak hastalığı grubundaki hastaların dörtte üçü asemptomatik tarama ile tanı almış olup, hepsi GFD’ye alınmıştır; sonuçta DKA sıklığı ve ağır hipoglisemi oranları kontrol grubuyla eşdeğer bulunmuştur (74). Bu bulgular, glutensiz diyet uygulayan çölyak hastalarında diyabetin akut komplikasyonlarının uygun yönetimle önlenebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, Grup 3 özelinde hastaneye yatış gereksinimin diğer gruplarla benzer olduğu tespit edilmiştir. Simmons ve ark. çalışmasında 2 yıllık takip boyunca anti-TTG pozitif olup diyet yapmayan çocukların DKA veya ciddi hipoglisemi açısından olumsuz bir fark yaşamadığı belirtilmiştir, çalışmada öncelikli vurgulanan bulgu, diyabet kontrol parametrelerinde fark olmamasıydı (77). Bu çocukların çölyak antikor düzeyleri düşük olduğu ve klinik olarak belirgin malabsorpsiyon olmadığı için, diyabet seyrinde ciddi bir akut dengesizlik yaratmamıştır. Bununla birlikte, klinisyenlerin potansiyel çölyaklı diyabetlilerde hipoglisemiye yatkınlık konusunda uyanık olması önerilir. Eğer bu hastalarda sık hipoglisemi atakları başlarsa, çölyak serolojisinin yükselip yükselmediği veya subklinik bir emilim bozukluğunun gelişip gelişmediği araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla, hastane yatışları yönünden T1DM’ye eşlik eden çölyak seropozitifliği belirgin bir olumsuzluk getirmediği

gözlemlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen verile göre çölyak hastalığı tanısı alan ve diğer grup çocuklar arasında DKA gelişme riski artmamıştır; bu konuda literatürde T1DM+çölyak hastalığı grubunun en az T1DM kadar başarılı yönetilebildiği raporları mevcuttur (74). Henüz tanı almamış ve muhtemelen diyet uygulanmayan seropozitif Grup 3 hastalarımızın da izlemi sırasında akut DKA komplikasyonlar yönünden ekstra bir risk taşımadığı görülse de; bu hastaların ileride çölyak hastalığı geliştirip geliştirmedigine bağlı olarak durum değişebileceğinden, izlemde dikkatli olunmalıdır.

T1DM'nin uzun dönem mikrovasküler komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati gibi) üzerinde çölyak hastalığı birlikteliğinin etkisi araştırılmıştır. Özellikle diyabetik retinopati ve diyabetik nefropati gelişimi konusunda büyük kohortlardan önemli veriler elde edilmiştir. Bu alandaki en çarpıcı bulgulardan biri, çölyak hastalığı bulunan diyabetlilerin mikrodamar komplikasyonları riskinin daha yüksek olabileceğidir (81).

Almanya-Avusturya diyabet kayıt sistemi (DPV) verilerinden 50 bini aşkın hastayı içeren bir analizde (81), T1DM'li hastalar üç kategoriye ayrılmıştır: Çölyak yok, biyopsiyle doğrulanmış çölyak ve şüpheli çölyak (seropozitif veya klinik tanı almış). Bu çalışmada retinopati ve mikroalbuminüri gelişim yaşları ile insidansı karşılaştırılmış; çölyak grubunda her iki komplikasyonun da daha erken yaşta ve daha yüksek oranda ortaya çıktığı saptanmıştır. Örneğin, retinopati gelişiminin %25 olasılıkla görüldüğü yaş, çölyaklı diyabetlilerde 26.7 yıl iken çölyak olmayan diyabetlilerde 33.7 yıl bulunmuştur (81). Benzer şekilde mikroalbuminüri için de çölyaklı grupta 10 yıla yakın daha erken bir yaş hesaplanmıştır. Çölyak varlığı, retinopati için 1.26 kat, nefropati için 1.36 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı olup, diyabete eşlik eden çölyak otoimmünesinin kronik diyabet komplikasyonları için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (81). Yazarlar, çölyak hastalığının yol açtığı kronik inflamasyon, otoimmün aktivite ve beslenme eksikliklerinin mikrovasküler yatağı olumsuz etkileyebileceğini ve glisemik kontrolden bağımsız olarak damarlarda hasar riskini artırabileceğini öne sürmüştür. Bu bulgu çok önemli olup, T1DM'li hastalarda düzenli çölyak taraması yapılmasının bir gerekçesini oluşturur: Saptanmayan ve tedavi edilmeyen çölyak hastalığı, yıllar içinde diyabetin komplikasyon yükünü artırabilir.

Bu sonuçları destekleyen ya da onlarla çelişen başka çalışmalar da mevcuttur. İsveç'te yapılan daha küçük ölçekli bir araştırmada, T1DM'li ve çölyaklı genç yetişkinlerin retinopati gelişim oranlarının, sadece T1DM'lilere kıyasla farklı olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışma az sayıda çölyak hastalıklı hasta içerdiği ve takip süresi sınırlı olduğu için,

istatistiksel güç açısından zayıftı (82). Öte yandan, ABD’de yapılan bir incelemede, tanı almamış çölyak hastalığı olabileceği düşünülen diyabetli gençlerde retinopati prevalansının daha yüksek olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir (83). Bu çalışma, göz taramalarında retinopati saptanan bazı genç diyabetlilerin sonradan çölyak serolojisinin pozitif bulunduğunu, dolayısıyla belki de uzun süre asemptomatik çölyakla yaşadıklarını düşündürmüştür. Bu durum, tanısız çölyak varlığının komplikasyon gelişiminde rol oynayabileceğini destekler niteliktedir (83).

Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonlar açısından Grup 1 (çölyak seronegatif), Grup 2 (tanılı çölyak hastalığı) ve Grup 3 (seropozitif fakat tanı almamış) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, her üç grupta da diyabetin kronik damar komplikasyonlarının benzer sıklıkta izlendiğini ve çölyak hastalığı tanısının, en azından orta vadede bu komplikasyonlar üzerinde belirleyici bir etki oluşturmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, Grup 3 olarak tanımlanan ve henüz çölyak tanısı almamış ancak seropozitif seyreden hastalar için klinik açıdan dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz. Mevcut çalışmamızda mikrovasküler komplikasyonlar açısından fark izlenmemiş olsa da, bu grubun uzun vadeli izlemi önemlidir. Özellikle serolojik pozitifliğin ısrarlı şekilde devam ettiği hastalarda, bağırsak mukozasında oluşabilecek subklinik inflamasyonun zaman içinde metabolik kontrolü ve mikrovasküler hasarı etkileyebileceği yönünde hipotezler literatürde yer almaktadır (81, 82). Bu nedenle, bu çocukların düzenli olarak büyüme, beslenme, serolojik düzeyler ve komplikasyon taramaları açısından izlenmeleri ve gerektiğinde çölyak tanısı yönünden yeniden değerlendirilerek biyopsi planlanmaları önerilir. Literatürde vurgulanan bu proaktif yaklaşımın, henüz semptom vermeyen veya tanı almamış çölyak hastalarında uzun dönem komplikasyon gelişimini önleyici etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, diyabetik komplikasyonlar bakımından çölyak birlikteliği çift yönlü etkilere sahiptir. Tedavi edilmemiş veya geç tanınmış çölyak hastalığı, uzun dönemde retinopati ve nefropati riskini artırabilmektedir. Buna karşılık, erken tanı konup diyet uygulanması durumunda bu risk muhtemelen azaltılabilir; hatta bazı veriler erken tanı almanın koruyucu olabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle uluslararası konsensüsler, belirti vermese bile T1DM’li çocuklarda düzenli çölyak taraması yapılmasını ve gerekirse tanı koyup tedavi etmeyi önermektedir. Elde edilen veriler, diyabet ve çölyak birlikteliğinin sadece günlük metabolik kontrolü değil, uzun vadeli sonuçları da etkileyebildiğini ortaya koymuştur.

Eşlik Eden Otoimmüniteler

T1DM, bağışıklık sisteminin pankreas beta hücrelerini hedef aldığı otoimmün bir hastalık olup, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterme eğilimindedir. Bu bağlamda otoimmün tiroid hastalıkları, çölyak hastalığı, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı gibi durumlar T1DM’li bireylerde genel topluma kıyasla daha sık görülür. Özellikle otoimmün tiroidit, T1DM’nin en sık eşlik eden otoimmün komorbiditesidir (84, 85). Yapılan çalışmalarda, T1DM tanısı alan çocukların yaklaşık %20’sinde tanı anında anti-TPO veya anti-Tg gibi tiroid otoantikörleri pozitif bulunabildiği gösterilmiştir. Bu oran, sağlıklı çocuk popülasyonuna göre belirgin şekilde yüksektir. Zaten bu nedenle ISPAD ve ADA, T1DM’li çocuklarda tanı anında tiroid otoantikörlerinin taranmasını ve başlangıçta normal ise belirli aralıklarla yeniden kontrol edilmesini önermektedir (86, 87).

Çölyak hastalığı varlığının, T1DM’li bireylerde tiroid otoimmünitesi riskini daha da artırabileceği literatürde bildirilmiştir. Ortak bir genetik yatkınlık zemini ve genel bir otoimmün aktivasyon hali nedeniyle, birden fazla otoimmün hastalığın birlikte görülmesi sık rastlanır. Nitekim Kaspers ve ark.’nın 2004’te yayımladığı çok merkezli çalışmada, T1DM’li çocuklar içerisinde çölyak hastalığı da olanların %6.3’ünde tiroid hastalığı bulguları saptanmıştır; bu oran, sadece T1DM’li olup çölyak olmayan çocuklarda %2.3 bulunmuştur (75). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup, çölyak eşlik eden grupta tiroid otoantikör pozitifliği/hipotiroidi insidansının yaklaşık üç kat fazla olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, daha küçük kohortlarda da T1DM+çölyak hastalığı olgularında antitiroid antikör pozitifliğinin yalnız diyabetlilere göre daha yüksek seyrettiği bildirilmiştir (75). Bu nedenle, poliglandüler otoimmünite kavramı altında, T1DM-çölyak hastalığı birlikteliği olan hastaların tiroid fonksiyonlarının da yakından izlenmesi önerilir.

Çalışmamızda tiroid otoimmünitesi açısından değerlendirildiğinde, tanı anındaki anti-TPO pozitifliği oranları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0.380$), izlem sonunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiştir ($p=0.001$). Özellikle Grup 2’de (çölyak hastalığı tanısı alan) anti-TPO pozitifliği %31.8’e kadar yükselmiş ve bu oran hem Grup 1 (seronegatif) hem de Grup 3 (seropozitif fakat tanı almamış) ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (G1–G2: $p=0.007$, G1–G3: $p=0.013$). Bu bulgu, çölyak tanısı alan diyabetli bireylerde eşlik eden tiroid otoimmünitesi gelişme riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda Grup 2 hastaları, birden fazla otoimmün hastalığın birlikteliğini taşıyan bireyler olarak, poliglandüler otoimmünite açısından yüksek risk grubunda değerlendirilmelidir. Literatürde

de belirtildiği gibi, Tip 1 diyabet ve çölyak hastalığı birlikteliği olan çocuklarda tiroid otoimmünitesinin görülme sıklığı anlamlı şekilde artmakta; bu nedenle bu bireylerde TSH, serbest T4 ve tiroid otoantikörlerinin düzenli izlenmesi önerilmektedir (88-90). Kılavuzlar, T1DM’li çocuklarda tiroid otoimmünitesi gelişimini yakından takip etmeyi, TSH ve serbest T4 düzeylerini periyodik kontrol etmeyi önermektedir. Özellikle büyüme çağındaki çocuklarda, subklinik hipotiroidi bile büyümeyi ve metabolik kontrolü etkileyebileceğinden, erken tanı önemlidir.

Grup 3’e (seropozitif fakat tanı almamış bireyler) yönelik olarak da dikkatli bir yaklaşım gereklidir. Bu hastalarda çölyak tanısı konmamış olsa da anti-TTG ve/veya EMA pozitifliği, bağışıklık sisteminde bir aktivasyonun göstergesi olabilir. Nitekim çalışmamızda bu grupta da izlem süresinde anti-TPO pozitifliği oranı %25’e ulaşmıştır. Bu durum, çölyak tanısı konmamış fakat otoimmün aktivitenin sürdüğü bireylerde tiroidit gelişme potansiyelinin azımsanamayacağını ortaya koymaktadır. Klinik uygulamada bu bulgular, çölyak serolojisi pozitif çıkan (tanı alsın ya da almasın) tüm T1DM’li bireylerde tiroid otoimmünitesi açısından düzenli taramanın önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemde subklinik tiroid disfonksiyonlarının büyüme ve metabolik kontrol üzerine etkileri göz önüne alındığında, erken tanı ve müdahale kritik öneme sahiptir. Güncel uluslararası kılavuzlar da bu hasta grubunda tiroid otoantikörlerinin izlenmesini ve tiroid fonksiyonlarının periyodik değerlendirilmesini önermektedir. Sonuç olarak, hem Grup 2 hem de Grup 3 hastalarının yalnızca çölyak izlemi açısından değil, eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar —başta tiroid hastalıkları olmak üzere— açısından da multidisipliner ve uzun soluklu bir takip protokolüne dahil edilmesi gerekmektedir.

Çölyak hastalığı özellikle çocuklarda büyüme gelişmeyi etkileyebilen bir durumdur. T1DM’li çocuklarda da çölyak birlikteliği varsa, büyüme parametrelerinde bazı değişimler saptanmıştır. Örneğin, çölyaklı diyabetik çocukların tanı anında yaşıtlarına göre daha kısa olabileceği ve daha düşük ağırlığa sahip olabileceği gösterilmiştir (73). Alman-Austurya DPV verilerinde, çölyak hastalıklı diyabetik çocukların diyabet tanısı aldıklarında ortalama 5.9 yaş ile, çölyak negatif diyabetik çocuklardan ortalama 8.3 yaş daha erken tanı aldığı saptanmıştır. Bu, belki de erken yaşta diyabete yakalanmanın aynı zamanda çölyak genetiği ile ilişkisini yansıtır (73). Aynı çalışmada, çölyak hastalıklı grubun boy SDS değeri tanı anında -0.28 iken, çölyak-negatif grubun -0.03 olarak bulunmuştur; aradaki fark anlamlıdır. Diyabet sürecinde 5 yıllık takip sonunda bile çölyak hastalığı grubunun boy SDS’si istatistiksel olarak daha düşük seyretmiştir. Benzer şekilde kilo SDS (BKİ SDS) de çölyaklı

grupta belirgin düşüktür. Bu veriler, çölyak hastalığının büyüme üzerine olumsuz etkisini ortaya koyar niteliktedir. Nitekim yazarlar sonuç olarak “çölyak taramasının çocuk diyabet hastalarında kalıcı büyüme geriliğini önlemek için önemli olduğunu” belirtmişlerdir (73).

Tanı almamış ancak düşük pozitif antikorları olan çocuklarda, büyüme etkileri daha sinsi olabilir. Simmons ve ark.’nın 2 yıllık takip çalışmasında anti-TTG pozitif diyabetli çocukların vücut ağırlığı persentillerinin, antikor negatif kontrollere göre biraz daha düşük seyrettiği rapor edilmiştir (77). Anti-TTG pozitif halde kalıp glutensiz diyetle başlamayan çocuklarda, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde hafif düşüklük saptanmıştır ki bu, büyüme hormon ekseninde subklinik bir etkinin göstergesi olabilir. Ayrıca anti-TTG düzeyi sürekli yüksek kalan olgularda, aynı çalışmada daha düşük kemik mineral yoğunluğu, ferritin ve D vitamini seviyeleri tespit edilmiştir. Bu bulgular, potansiyel çölyak durumunun çocuklarda tamamen zararsız olmadığını, besinsel ve endokrinolojik açıdan izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Glutensiz diyetle tedavi, büyüme üzerindeki bu olumsuz etkileri büyük oranda ortadan kaldırır. Çölyak tanısı alıp diyetine başlayan T1DM’li çocukların, genellikle boy uzama hızları yakalanır ve ağırlık artışları normale döner (79). Ancak diyetle uyum her zaman kolay olmayabilir ve çocuk diyabet hastaları için ek bir yük oluşturabilir. Yine de Avrupa’daki deneyimler, glutensiz ürünlerin yaygınlaşmasıyla bunun daha yönetilebilir olduğunu göstermektedir. Diyetle alınan çocukların yakın takibinde, büyüme eğrilerinin dikkatle izlenmesi önerilir.

Çölyak tanısı alıp diyetine başlayan T1DM’li çocuklar bağlamında, eğer bir çocukta devam eden düşük düzey anti-TTG pozitifliği varsa ancak büyümesi ve beslenmesi mükemmel görünüyorsa, hekim diyet başlatmakta acele etmeyebilir; bunun yerine düzenli kontrol stratejisini benimser. Ancak en ufak bir büyüme geriliği emaresi veya beslenme parametresinde bozulma görülürse, tekrar değerlendirme ve gerekirse biyopsiyle tanıyı netleştirip tedaviye başlama yoluna gidilmelidir (72).

Çalışmamızda ise, T1DM’li çocuklarda çölyak serolojik durumuna göre büyüme parametreleri (boy, kilo ve vücut kitle indeksi SDS değerleri) karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Özellikle tanı anındaki ve izlem sonundaki boy SDS değerlerine bakıldığında, Grup 2 (çölyak tanılı) hastalarda değerlerin daha düşük eğilim göstermesine rağmen bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (Boy SDS ilk $p=0.214$; son $p=0.198$). Grup 3’te (seropozitif fakat tanı almamış) ise izlem boyunca boy

SDS değerlerinde hafif dūşūş izlenmiş olup, bu da klinik olarak dikkatle takip edilmesi gereken bir durumdur. Kilo SDS açısından Grup 2'de başlangıç değerleri en dūřuk dūzeyde olup (-0.6 ± 1.0), izlemde bu değer (-0.2 ± 0.9) dūzeyine gelmiş; ancak gruplar arası fark yine anlamlı bulunmamıştır ($p=0.843$). BMI SDS değerleri yönünden ise Grup 2'nin başlangıç değeri en dūřuk olmasına rağmen son değerlendirmede Grup 1 ile benzer dūzeylere ulaşmıştır. Bu bulgular, lyak hastalığının T1DM'li bireylerde büyüme üzerine olası etkilerini destekler nitelikte olmakla birlikte, çalışmamızın örneklem büyüklüğü ve izlem süresi göz önünde bulunduşuğunda, istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşılmamıştır. Literatürde, özellikle tanı almamış lyak seropozitifliğinde (Grup 3) büyüme parametrelerinin sessiz biçimde etkilenebileceği; IGF-1 dūzeyinde dūřklk, ferritin ve D vitamini eksikliği gibi bulguların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bizim alışmamızda da bu grubun izlem sürecinde boy SDS'inde gerileme eğilimi göstermesi, literatürdeki bu verilerle paralellik taşımaktadır. Sonuç olarak, mevcut verilerimiz lyak tanısı almış hastalarda büyüme geriliğine işaret eden açık ve anlamlı farklılıklar sunmamakla birlikte, özellikle seropozitif ama tanı almamış bireylerde (Grup 3) büyüme izleminin dikkatle yapılmasının klinik açıdan değerli olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda lyak seropozitifliği olan T1DM'li çocuklarda sadece glisemik parametrelerin değil, aynı zamanda antropometrik ölçümlerin de uzun dönem izlem planına dahil edilmesi gereklidir. Gerekirse bu grup için biyokimyasal taramalarla birlikte büyüme hormonu eksenini de değerlendirilmelidir.

6.SONUÇ

Bu retrospektif kohort analizinde, T1DM hastalarında çölyak serolojisinin tanı anı ve izlem sürecindeki seyri incelenmiş, serolojik profiller temelinde sınıflandırılan üç grup arasında glisemik kontrol, insülin gereksinimi, büyüme parametreleri ve otoimmünite özellikleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 254 hastanın çölyak serolojik durumuna göre tanımlanan grup dağılımı; seronegatif kalanlar veya negatifleşenler (Grup 1, %75.6), çölyak tanısı alanlar (Grup 2, %8.7) ve geç pozitifleşenler veya kalıcı pozitiflik gösterenler (Grup 3, %15.7) şeklinde belirlenmiştir.

Elde edilen temel bulgular aşağıda özetlenmiştir:

Çalışma Popülasyonu ve Gruplama:

254 pediatrik T1DM hastası, çölyak serolojisi durumuna göre 3 gruba ayrılmıştır: Grup 1 (seronegatif, %75.6), Grup 2 (çölyak tanılı, %8.7), Grup 3 (seropozitif fakat tanı almamış, %15.7).

Demografik Bulgular:

Grup 3 hastalarının ortalama yaşları ve tanı yaşları diğer gruplara göre daha yüksektir ($p<0.05$).

Pubertal olguların oranı Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p=0.006$).

Cinsiyet ve uyruk dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Klinik Başvuru Özellikleri:

DKA ile başvuru oranı Grup 2'de en düşük düzeyde gözlenmiş (%9.1), bu oran diğer gruplarda yaklaşık %30'dur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hastane yatış sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.068$).

Mikrovasküler komplikasyon sıklığında gruplar arası fark anlamlı değildir.

Büyüme Parametreleri:

Boy, kilo ve BMI SDS değerleri açısından gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Grup 2'de (çölyak tanılı) tanı anında en düşük boy ve kilo SDS değerleri izlenmiş; takipte parsiyel düzelme eğilimi göstermiştir.

Grup 3'te izlem sürecinde boy SDS'inde hafif bir düşüş izlenmiştir.

Glisemik ve İmmünolojik Bulgular:

Grup 3'te HbA1c düzeyleri anlamlı derecede yüksektir (2024 HbA1c ort: 7.9 ± 1.2 ; $p=0.004$).

Grup 2'de HbA1c düzeyleri Grup 1'e benzer düzeyde tespit edilmiştir.

İnsülin dozları Grup 3'te anlamlı şekilde daha yüksektir (2024: 0.9 ± 0.3 IU/kg/gün; $p=0.003$).

Tanı anı C-peptit düzeyi Grup 2'de daha yüksektir ($p=0.016$), diğer otoantikorlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tiroid Otoimmünitesi:

Takip sonunda anti-TPO pozitifliği Grup 2'de %31.8, Grup 3'te %25.0, Grup 1'de %10.2 olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.001$).

Anti-TG, TSH ve sT4 düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Lipid Profili ve Böbrek Fonksiyonları:

Spot idrar protein/kreatinin oranı ilk ölçümde gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir ($p=0.007$), ancak bu fark son ölçümde kaybolmuştur.

Total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çölyak Serolojisi:

Anti-tTG IgA, EMA IgA/IgG ve AGA IgA/IgG düzeyleri, çölyak tanılı ve seropozitif gruplarda anlamlı derecede yüksektir ($p<0.001$).

Grup 3'te takipte çölyak antikor düzeylerinde artış eğilimi izlenmiştir; bu grup "potansiyel çölyak" yönüyle dikkatle izlenmelidir.

Çok Değişkenli Analiz Bulguları:

Çölyak tanısı ile anlamlı ilişki gösteren faktörler: daha ileri yaş (OR: 1.12), pubertal dönem (OR: 2.45), daha erken tanı yılı (OR: 0.85), daha yüksek C-peptit düzeyi (OR: 4.80), ek otoimmün hastalık varlığı (OR: 3.35), daha düşük 2024 insülin dozu (OR: 0.59)

Bu çalışmada elde edilen bulgular doğrultusunda, Tip 1 diyabetli çocuklarda çölyak serolojisinin yalnızca tanı anında değil, izlem sürecinde de dikkatle değerlendirilmesi gerektiği ortaya konmuştur. Özellikle çölyak tanısı almamış fakat antikor düzeyleri pozitif seyreden Grup 3 hastalarının glisemik kontrol, insülin ihtiyacı ve tiroid otoimmünitesi açısından daha riskli bir profil sergilediği gözlenmiştir. Bu nedenle, bu grup hastaların "potansiyel çölyak" olasılığı ile multidisipliner bir yaklaşımla izlenmesi, gerekirse ileri değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Ayrıca, çölyak tanısı almış bireylerde büyüme parametrelerinde gözlenen iyileşme eğilimi, glutensiz diyetin sadece gastrointestinal değil, endokrin/metabolik süreçler üzerinde de olumlu etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Takipte anti-TPO pozitifliğindeki belirgin artış, T1DM+Çölyak birlikteliğinin tiroid otoimmünitesi açısından da dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, T1DM'li çocuklarda çölyak serolojisinin dinamik seyri dikkate alınmalı, sadece başlangıç taramasıyla yetinilmeyip düzenli izlem yapılmalıdır. Çölyak tanısı almış bireylerde metabolik ve büyüme hedeflerinin düzenli takibi sürdürülmeli; tanı almamış ama serolojik olarak pozitif seyreden bireylerde ise klinik tablo dikkatle gözlemlenmeli ve gerekli görülen durumlarda gastroenterolojiyle iş birliği içinde ileri değerlendirme yapılmalıdır. Bu yaklaşım hem diyabet yönetim başarısını artıracak hem de uzun dönem komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Unal E, Demiral M, Baysal B, Ağın M, Devocioğlu EG, Demirbilek H, et al. Frequency of celiac disease and spontaneous normalization rate of celiac serology in children and adolescent patients with type 1 diabetes. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2021;13(1):72.
2. Jalilian M, Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):969-74.
3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(7):1393-9.
4. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Network AKD. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *Jama*. 2006;295(23):2765-79.
5. Lucier J, Weinstock RS. *Diabetes mellitus type 1*. 2018.
6. Siller AF, Tosur M, Relan S, Astudillo M, McKay S, Dabelea D, et al. Challenges in the diagnosis of diabetes type in pediatrics. *Pediatric diabetes*. 2020;21(7):1064-73.
7. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2010;33(Supplement_1):S62-S9.
8. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-29.
9. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J-i, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *New England journal of medicine*. 2000;342(5):301-7.
10. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-74.
11. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(6):161-5.
12. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun ř, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine*. 2017;34(3):405-10.
13. Felner EI, Klitz W, Ham M, Lazaro AM, Stastny P, Dupont B, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(4):213-20.

14. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *Jama*. 2021;326(8):717-27.
15. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15:255.
16. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JL. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*. 2006;148(3):366-71.
17. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *Jama*. 2013;310(4):427-8.
18. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
19. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;331(21):1428-36.
20. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet*. 2006;38(6):617-9.
21. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet*. 2008;40(12):1399-401.
22. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2767-77.
23. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(38):14074-9.
24. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1534-9.
25. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, Hummel M, Mollenhauer U, et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia*. 1993;36(5):402-8.
26. Wong FS, Karttunen J, Dumont C, Wen L, Visintin I, Pilip IM, et al. Identification of an MHC class I-restricted autoantigen in type 1 diabetes by screening an organ-specific cDNA library. *Nat Med*. 1999;5(9):1026-31.
27. Alleva DG, Crowe PD, Jin L, Kwok WW, Ling N, Gottschalk M, et al. A disease-associated cellular immune response in type 1 diabetics to an immunodominant epitope of insulin. *J Clin Invest*. 2001;107(2):173-80.

28. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990;347(6289):151-6.
29. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes*. 1998;47(4):566-9.
30. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(43):17040-5.
31. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, Frisch LM, Yu L, Eisenbarth GS, et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4712-9.
32. Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G, Scherbaum WA, Kolb H, Noordzij JG, et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-cell deficiency. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1036-40.
33. Jolicoeur C, Hanahan D, Smith KM. T-cell tolerance toward a transgenic beta-cell antigen and transcription of endogenous pancreatic genes in thymus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(14):6707-11.
34. Brewer KW, Parziale VS, Eisenbarth GS. Screening patients with insulin-dependent diabetes mellitus for adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1997;337(3):202.
35. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1698-702.
36. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Søvik O, Joner G. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *Bmj*. 2001;322(7291):889-92.
37. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Yl nen K, R s nen L, Aro A, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*. 1994;37(4):381-7.
38. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, et al. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes*. 1999;48(11):2145-9.
39. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Jama*. 2003;290(13):1713-20.
40. Endokrinoloji    . G n z H,  cal G, Yordam N, Kurto lu S. Pubertal fizyoloji I Baskı Ankara: Kalkan Matbaacılık. 2003:137-55.
41. Bars M.  ocukluk  a ında diyabet tanısı alan olguların da ılımı. 2022.
42. G l A. Tip 1 diabetes mellituslu  ocuk ve adolesan hastaların retrospektif olarak de erlendirilmesi. 2006.

43. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. 2018.
44. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19.
45. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19.
46. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement_1):S15-S33.
47. Acar S, Paketçi A, Gören Y, ÇATLI G, ANIK A, TUHAN H, et al. Tip 1 Diyabetes Mellitus Olgularının Tanı Anındaki Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Disease/Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2018;12(3).
48. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018;19(Suppl 27):262.
49. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.
50. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(3):507-13.
51. Sud S, Marcon M, Assor E, Palmert MR, Daneman D, Mahmud FH. Celiac disease and pediatric type 1 diabetes: diagnostic and treatment dilemmas. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2010;2010:1-15.
52. Lohi O, Mäki M. Wheat to celiac disease. *Duodecim; Laaketieteellinen Aikakauskirja*. 2004;120(6):645-6.
53. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2010-2.
54. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, Parton E, Wyatt DT, Werlin SL. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(4):462-5.
55. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e170-6.

56. Bybrant MC, Örtqvist E, Lantz S, Grahnquist L. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(1):52-8.
57. Simre K, Uibo O, Peet A, Tillmann V, Kool P, Hämäläinen AM, et al. Exploring the risk factors for differences in the cumulative incidence of coeliac disease in two neighboring countries: the prospective DIABIMMUNE study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(11):1296-301.
58. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1294-8.
59. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 Suppl 22(Suppl 22):65-72.
60. Leonard MM, Karathia H, Pujolassos M, Troisi J, Valitutti F, Subramanian P, et al. Multi-omics analysis reveals the influence of genetic and environmental risk factors on developing gut microbiota in infants at risk of celiac disease. *Microbiome*. 2020;8:1-15.
61. Verkasalo M, Kuitunen P, Leisti S, Perheentupa J. Growth failure from symptomless celiac disease. A study of 14 patients. *Helv Paediatr Acta*. 1978;33(6):489-95.
62. Simmons KM, McFann K, Taki I, Liu E, Klingensmith GJ, Rewers MJ, et al. Reduced Bone Mineral Density Is Associated with Celiac Disease Autoimmunity in Children with Type 1 Diabetes. *J Pediatr*. 2016;169:44-8.e1.
63. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. ÇÖLYAK HASTALIĞI İÇİN ESPGHAN (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği) KILAVUZU.
64. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(1):3-14.
65. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S208-s31.
66. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1451-67.
67. Hatun Ş, Dalgıç B, Gökşen D, Aydoğdu S, Erdevi ŞS, Kuloğlu Z, et al. Recommendations for Clinical Decision-making in Children with Type 1 Diabetes and Celiac Disease: Type 1 Diabetes and Celiac Disease Joint Working Group Report. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2022;14(1):1.
68. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280.
69. Fröhlich-Reiterer E, Elbarbary NS, Simmons K, Buckingham B, Humayun KN, Johannsen J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications

and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2022;23(8).

70. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;136(1):e170-e6.

71. Hagopian W, Lee H-S, Liu E, Rewers M, She J-X, Ziegler A-G, et al. Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Pediatrics*. 2017;140(5).

72. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70(1):141-56.

73. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Kordonouri O, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(4):589-93. e2.

74. Taler I, Phillip M, Lebenthal Y, de Vries L, Shamir R, Shalitin S. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study. *Pediatric diabetes*. 2012;13(8):597-606.

75. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(6):790-5.

76. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current diabetes reports*. 2014;14:1-8.

77. Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Ide LM, Taki I, et al. Celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes: a two-year follow-up. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(2):276-81. e1.

78. Nagl K, Bollow E, Liptay S, Rosenbauer J, Koletzko S, Pappa A, et al. Lower HbA1c in patients with type 1 diabetes and celiac disease who reached celiac-specific antibody-negativity—A multicenter DPV analysis. *Pediatric diabetes*. 2019;20(8):1100-9.

79. Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A, Zuccotti GV. Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. *World journal of diabetes*. 2013;4(4):130.

80. Amin R, Murphy N, Edge J, Ahmed ML, Acerini CL, Dunger DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes care*. 2002;25(7):1117-22.

81. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, Zimmer K-P, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, et al. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the German-Austrian DPV database. *Diabetes Care*. 2015;38(5):801-7.

82. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2013;36(2):316-21.
83. Brady RP, Jensen ET, Rigdon J, Crimmins NA, Mallon D, Dolan LM, et al. The Frequency of Undiagnosed Celiac Disease in Youth with Type 1 Diabetes and Its Association with Diabetic Retinopathy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric diabetes*. 2023;2023(1):9038795.
84. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz HP, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus—data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatric diabetes*. 2008;9(6):546-53.
85. Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases: a critical review of the association and the application of personalized medicine. *Journal of personalized medicine*. 2023;13(3):422.
86. Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1171-e9.
87. Amed S, Nuernberger K, McCrea P, Reimer K, Krueger H, Aydede SK, et al. Adherence to clinical practice guidelines in the management of children, youth, and young adults with type 1 diabetes—a prospective population cohort study. *The journal of pediatrics*. 2013;163(2):543-8. e1.
88. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grütters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes care*. 2002;25(8):1346-50.
89. Légeret C, Kutz A, Jessica B, Mundwiler E, Köhler H, Bernasconi L. Prevalence of markers of beta cell autoimmunity and thyroid disease in children with coeliac disease. *BMC pediatrics*. 2023;23(1):468.
90. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003;37(1):63-6.