

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

**DİYABETİKLERDE**  
**PÜRİFİYE PROTEİN DERİVESİ YANITI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre ÇELİK**

**İSTANBUL 2013**

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

**DİYABETİKLERDE**  
**PÜRİFİYE PROTEİN DERİVESİ YANITI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Emre ÇELİK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yücel TAŞTAN**

**İSTANBUL 2013**

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamın tüm aşamalarında ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Yücel TAŞTAN'a,

Tezimin klinik çalışmaları süresince bilgi ve birikimiyle her zaman bana destek olan Prof. Dr. Ahmet AYDIN ve Uzm. Dr. Ertuğrul KIYKIM'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Salim ÇALIŞKAN adına hitaben tüm saygıdeğer ve kıymetli hocalarım, uzman doktor abi ve ablalarım,

İstatistiksel analizlerin yapılmasında destek olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ethem Erginöz'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım fedakâr doktor arkadaşlarıma ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına,

Kıymetli dostum Enes'e

Bana önce *iyi bir insan olmam* gerektiğini anlatan canım annem'e ve babam'a,

Canım oğlum Ömer Kayra'ya,

Varlığıyla hayatıma anlam katan biricik eşim Esra'ya

Teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİP 1 DİYABET.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyopatogenez.....	4
2.1.3.1. Genetik.....	4
2.1.3.2. Çevre.....	6
2.1.4. Otoimmün etki mekanizmaları.....	7
2.1.5. Patofizyoloji.....	11
2.1.6. Klinik belirti ve bulgular.....	12
2.1.7. Tanı.....	13
2.2. T hücre yanıtı ve tüberkülin deri testi.....	15
3. HASTA VE YÖNTEM.....	19
3.1. PPD uygulama.....	19
3.2. Laboratuvar.....	20
3.3. İstatistik.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	25
6. KAYNAKLAR.....	28
ÖZGEÇMİŞ.....	34

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> Diyabetik ketoasidoz tanı ölçütleri	13
<b>Tablo 2.</b> Ülkemizde PPD testi değerlendirme ölçütleri	17
<b>Tablo 3.</b> Dünya Sağlık Örgütü PPD testi değerlendirme ölçütleri	17
<b>Tablo 4.</b> Çalışma ve Kontrol grubu demografik özellikleri	22
<b>Tablo 5.</b> Çalışma grubundaki çocukların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları	22
<b>Tablo 6.</b> Çalışma ve Kontrol grubunun PPD yanıtı değerlendirilmesi	23

## ŞEKİLLER

Şekil 1. HLA sınıf 2 molekül ve fonksiyonu	5
Şekil 2. Beta hücre hasarı mekanizması	10
Şekil 3. Çalışma grubundaki çocukların başvuru yaş-sıklık grafiği	21
Şekil 4. Çalışma grubundaki çocukların başvuru mevsim-sıklık grafiği	23



## KISALTMALAR

CD4+Th1	: Yardımcı T hücresi 1
PPD	: Pürifiye Protein Derivesi
T1D	: Tip 1 diyabet
T2D	: Tip 2 diyabet
CD4+Th2	: Yardımcı T hücresi 2
Th	: Yardımcı T hücresi
IFN- $\gamma$	: İnterferon gamma
IL-1 $\beta$	: İnterlökin 1 $\beta$
IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-10	: İnterlökin 10
TBC	: Tüberküloz
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HLA1	: İnsan lökosit antijeni 1
HLA 2	: İnsan lökosit antijeni 2
MHC	: Major Histokompatibilite kompleksi
GAD 65	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
TNF- $\alpha$	: Tümör nekrozu faktörü alfa
CMV	: Sitomegalovirus
ICA512/IA-2	: Tirozin fosfataz
ICA 69	: Adacık Hücre antijeniTh2: Yardımcı T hücresi 2
Treg	: Düzenleyici T hücresi
TGF $\beta$	: Transforming growth faktör beta
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
IEC	: Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, Tip 1 diyabet hastalığının immunopatogenezinde rol oynayan baskın T yardımcı-1 (CD4+Th1) hücre yanıtının, yine T yardımcı-1 yanıtına bağlı olarak gelişen Pürifiye Protein Derivesi (PPD) yanıtının nasıl etkilediğini araştırmaktır.

**Hastalar ve yöntem:** Çalışmaya yeni Tip 1 diyabet tanısı alan 24 çocuk (12 kız, 12 erkek) ile kontrol olarak 30 (18/12) sağlıklı çocuk alındı. Tip 1 diyabetli hastalara ilk 24-48 saat ve tanıdan 1 ay sonra olmak üzere iki kez PPD (5ü) testi yapıldı. PPD yanıtları sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldı. PPD pozitifliği için sınır  $\geq 10$  mmE alındı.

**Bulgular:** Çalışma grubunun tanıdan bir ay sonraki PPD ortalama endurasyon boyutu ( $8,045 \pm 4,07$  mm) hem kontrol ( $3,5 \pm 3,54$  mm) hem de ilk PPD testi yanıtına göre anlamlı olarak büyüktü ( $p = 0.00$ ,  $p=0,001$ ). PPD pozitifliği çalışma grubunun tanıdan bir ay sonraki pozitiflik oranı hem kontrol grubuna ( $p=0,005$ ) hem de başlangıçtaki pozitiflik oranına göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,023$ ).

**Sonuç:** Elde ettiğimiz veriler akut atakta Tip 1 diyabetli olgularda hastalığın immunopatogenezine uygun olarak CD4+Th1 yanıtına bağlı PPD yanıtının sağlıklı çocuklara göre arttığı saptanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Pürifiye Protein Derivesi, Tip 1 Diyabet, Tüberkülin Deri Testi

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to identify the role of suppressor T1 helper cells in the immunopathogenesis of type 1 Diabetes Mellitus (DM) and to investigate on the PPD response secondary to the effect of T1 Helper cell response.

**Method:** There were 24 new Type 1 DM patients included in the study( 12 girls, 12 boys), and 30 healthy children(18/12). T1DM patients were done the PPD test in the first diagnostic 24-48 h and 1 month after diagnosis(5u). The Ppd response was confronted with the response of the healthy children. The lower limit of PPD positivity was accepted  $\geq 10$  mmE.

**Results:** The mean PPD endurance value taken after 1 month in the study group was statistically greater than both the first PPD and control group PPD( $p = 0.00$ ,  $p=0,001$ ). PPD positivity rate noted after the first month was statistically higher than the control group( $p=0,005$ ) and the initial PPD positivity rate ( $p=0,023$ ).

**Conclusion:** The results obtained in the study have shown that the PPD response, which develops secondary to the Th1 response, is increased in T1DM patients.

**Key words:** Purified protein derivatives, Type 1 Diabetes, Tuberculin skin test

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus, dünyada sık görülen bir hastalıktır ve sıklığının giderek artması öngörülmektedir (1). Diyabetes mellitus, pankreastan salgılanan insülin hormonunun yetersizliği veya insüline karşı dokularda direnç oluşması sonucu gelişen, hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar hastalığın morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olmaktadır.

Diyabetes mellitus, tek bir hastalık değildir. Etiyoloji, patogenezi ve genetik yönden farklılık gösteren bir grup hastalığı kapsamaktadır. Buna göre çocuklarda ve gençlerde en sık Tip 1 diyabet (T1D), yetişkinlerde ise en sık Tip 2 diyabet (T2D) görülmektedir (2).

Tip 1 diyabet, pankreatik beta hücrelerinin harabiyeti sonucu gelişen fakat patogenezi henüz tam olarak tanımlanmamış otoimmün bir hastalıktır. Pankreatik beta hücre harabiyetine bu hücre proteinlerine karşı gelişen otoantikorların neden olduğu düşünülmektedir (3, 4, 5). Hastalığın immunpatogenezi T lenfositlerin alt grubu olan T yardımcı (Th) (CD4+T lenfositler) hücrelerinin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Pankreas beta hücrelerinin harabiyeti sonucu tam bir insülin eksikliğinin gelişmesi T1D'in en önemli özelliğidir (3, 4).

Tip 1 diyabetin patogenezi temel olarak rol oynayan CD4+Th hücrelerinin Th1 ve Th2 hücreleri olmak üzere iki alt grubu vardır. Organizmada Th1/Th2 yanıtı denge halindedir. Bu iki hücre grubu birbirlerinin yanıtını da baskılayabilirler. CD4+Th1 hücreleri başlıca interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) ve interleükin (IL) -2, Th2 hücreleri ise IL-4 ve IL-10 salgılar. Sitokin yanıtına göre bu iki grup T hücrelerinin farklı işlevleri vardır. CD4+Th1 hücreleri, hücre içi bakteri ve paraziter enfeksiyonlara karşı verilen yanıtta, pürifiye protein derivesi (PPD) yanıtı gibi gecikmiş tipte aşırı deri duyarlılığı reaksiyonuna ve akut allogreft reddine aracılık ederler. CD4+Th1 hücre işlevlerinin düzensizliğinde otoimmün inflamatuvar (juvenil romatoid artrit vs) hastalıklar, Th2 hücre yanıtı baskın olduğunda ise humoral immün aracılıklı atopik hastalık gelişirken, multipl skleroz, tirodit, crohn ve Tip 1 Diyabet hastalığı gibi organa özgü otoimmün hastalıkların gelişmesini önlemede görev alırlar (6).

Deneyel hayvan çalışmalarında diyabetik deneklerde bozulmuş immün yanıt nedeniyle tüberküloza (TBC) ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilimin arttığı gösterilmiştir. Diyabetik insanlarda ise kronik dönemde TBC ve genel olarak enfeksiyon hastalıklarının sık görüldüğü bildirilmektedir. Diyabet hastaları kapsayan bu meta-analizde tüberküloz hastalık riskinin

diyabetiklerde 3,1 kat arttığını belirlenmiştir (7). Ülkemizde TBC insidansı yüksektir (26/100.000 ). Tatar ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmada tüberküloz tanılı hastaların % 7'sinin diyabetik olduğunu bildirmektedir.

Tüberkülin deri testi (Pürifiye protein derivesi; PPD) tüberküloz hastalığının taranmasında yıllardır yaygın olarak kullanılan basit ve ucuz bir testtir. PPD yanıtı, CD4+Th1 tip immun yanıtı aracılığı ile gelişen gecikmiş tipte aşırı deri duyarlılık reaksiyonudur. Bu hücrelerden salgılanan IFN- $\gamma$  hem PPD yanıtında hem de tüberkülozdan korunmada temel rol üstlenmektedir. PPD pozitifliği kişinin tüberküloz basili ile karşılaşp karşılaşmadığını göstermekte fakat hastalık hakkında kesin bir bilgi vermemektedir. Diğer taraftan BCG aşısı uygulanmış çocuklarda PPD pozitifliği geliştiğinden PPD testinin tüberküloz tanısındaki değeri azalmaktadır (9, 10).

Tip 1 diyabette pankreas beta hücrelerinin yerel olarak CD4+Th1 baskın yanıtı bağıli olarak yıkıma uğradığı bilinmektedir. PPD deri testi genel olarak CD4+Th1 hücre yanıtının normal olup olmadığı hakkında da bilgi vermektedir. PPD testi, aynı zamanda T1D'li hastalarda sık görülen tüberküloz hastalığının taranmasında da yaygın olarak kullanılmaktadır. CD4+Th1 ve CD4+Th2 hücre yanıtıyla gelişen hastalıklarda PPD yanıtları oldukça farklı bildirilmektedir. Bozulmuş CD4+Th1 aracılı immün yanıt sonucu oluştuğu düşünölen juvenil idiopatik artritli çocuklarda PPD yanıtının belirgin olarak azaldığı bildirilirken (11), CD4+Th2 immün yanıtla oluşun allerjik astımlı çocuklarda PPD yanıtının belirgin olarak arttığı (12, 13), azaldığı (14) veya kontrollere göre farklı olmağını (15, 16, 17) bildiren yayınlar bulunmaktadır. Literatürde, T1D'li hastalarda in vivo PPD yanıtının değişmediğı bildirilirken PPD deri testiyle ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır (18). T1D'li hastalarda PPD yanıtının başlangıçta ve ileri dönemlerde nasıl bir değişim gösterdiğinin bilinmesi ilginç olabilir. CD4+Th1 hücre yanıtı baskın olan bu hastalarda PPD yanıtının artabileceğini düşünöyoruz.

Bu çalışmanın amacı, CD4+Th1 immün yanıtın baskın olduğu bir hastalık olan T1D'li hastalarda PPD yanıtının hastalığın başlangıcında nasıl olduğunu ve metabolik düzensizlikler giderildikten bir ay sonraki PPD yanıtının değişip değişmediğini saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİP 1 DİYABET

#### 2.1.1. Tanım

Tip 1 diyabet, immün aracılı olarak pankreatik beta hücrelerinin tamamının kaybı sonucu eksojen insüline bağımlılığı oluşturan metabolik bir hastalıktır. T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immün sistemin anormal aktivasyonu sonucu insülin üreten pankreatik beta hücreleri kademeli olarak hasara uğrar. Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak hastaların çoğunda 20 yaşından önce teşhis edilmekle birlikte çocukluk (5-7) ve pubertede (10-14) olmak üzere iki pik yapar (19). Hastalık süreci klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından önce başlar, aylar ve yıllar içerisinde tablo belirginleşir. Hastaneye başvuru nedeni sıklıkla, belirgin hiperglisemi sonucunda gelişen poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve bulanık görme gibi bulgulardır. Kontrolsüz diyabet tanısı anında akut, hayatı tehdit eden ketoasidoz tablosuyla sonuçlanabilir.

Tarihsel olarak bakıldığında önceleleri otoimmün bir hastalık kabul edilmeyen T1D, 1965 yılında Gepts'in (20) İnsulitis tablosunu tanımlaması ile değişmeye başladı. Bundan on yıl sonra Bottazzo (21) otoantikorları keşfederek hastalığın patogenezinde otoimmünitenin rol aldığını ileri sürmüştür.

Tip 1 diyabet otoimmünitenin varlığına göre tip 1a ve tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmün kökenli Tip 1a, diyabetli olguların %90'ını oluşturur. Otoimmün belirleyiciler negatif olan Tip 1b ise %10'luk kısmın oluşturmaktadır (22, 23).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet insidansı özellikle bazı coğrafik bölgelerde ve erken yaşlarda artmakla birlikte yaşa, mevsime, bölgelere ve toplumsal gruplara göre farklılık göstermektedir. 20 yaş altı genç ve çocuklarda en sık görülen kronik çocukluk çağı hastalığıdır. Genelde kız ve erkek cinsiyette eşit derecede etkilenme vardır. Farklı topluluklarda insidans oranları geniş bir değişkenlik göstermekle birlikte tüm ülkeler ele alındığında Çin ve Venezuela'da insidans en düşüktür (0.1/100.000/yıl). Finlandiya ve Sardunya'da en yüksektir (37/100.000/yıl) (24, 25). ABD'de 16.1/100 000/yıl, Kanada'da 21.7/100 000/yıl, Kuzey Afrika'da 10-20/100 000/yıl, Pakistan'da 1/100 000/yıl ve Mısır'da 8/100 000/yıl olarak bildirilmiştir. Türkiye'de 0-15 yaş arası diyabet insidansının yaklaşık 2.5/100 000/yıl olduğu tahmin edilmektedir (26, 27). Genel

olarak görülme sıklığı yaşla birlikte artsa da başlangıç yaşı giderek 5 yaş altına indiği bildirilmektedir (24). EUROĞIAB çalışma grubunun sonuçlarına göre en sık görülme yaşı 5–7 yaş ve pubertedir. Bunun nedeni 5-7 yaşta enfeksiyon sıklığının artması ve pubertedeki hormonal değişikliklerdir. 1989-2003 arası yapılan çalışma sonuçlarına göre yaş gruplarına göre erkek ve kız çocuklarda 5 -9 yaş ve 10-14-yaş gruplarındaki çocuklarda insidans hızı 0-4 yaş grubundaki çocuklara oranla belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir. 2005-2020 öngörüsöl değerlendirme çalışmasında mevcut eğilim devam ederse, 2005-2020 yılları arasında Avrupa'da 5 yaş altı çocuklarda TID yıllık yeni vaka sayısı iki katına çıkacağı ve 15 yaşından küçük çocuklardaki hastalık artış hızının % 70 oranında artacağı tahmin edilmektedir (1). TID en sık sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkar. TID insidansının ülkeler arasında ve ülke içinde bölgesel farklılıklar göstermesi coğrafi, yıllık ortalama sıcaklık, yaşam tarzı gibi çevresel ve genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde etkin rol oynaması ile ilişkilendirilir (2, 24).

### **2.1.3. Etiyopatogenez**

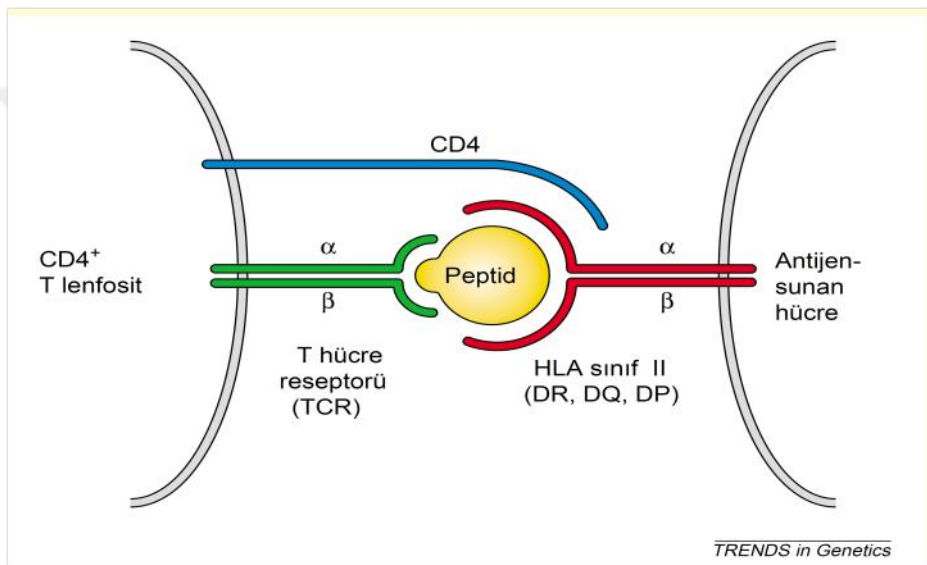
Tip 1 Diyabet endojen insülin salınımının pankreas beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucunda ilerleyici kaybı olarak tanımlanır ve tam bir insülin eksikliğine yol açar. Bu süreç genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Hastalığın ilerleyici gidişinin nasıl başladığı ve pankreatik beta hücrelerine karşı oluşan otoimmün saldırının nasıl tetiklendiği, pankreatik adacık hücre hasarı ile ilgili mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır.

#### **2.1.3.1. Genetik**

Temel olarak TID'in etiyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar ve hastalığın gelişmesi için otoimmün saldırı, bu saldırının otoimmün hücre yıkımı yapması için genetik temel gereklidir (28). TID'de güçlü bir genetik etkilenme söz konusudur. Ancak genetik geçiş belirli bir kalıtım göstermemektedir. Hastalığın ortaya çıkışında tek bir gen değil, birden fazla genin sorumlu olduğu düşünülmektedir. TID için genetik yatkınlık esas olarak insan lökosit antijeni (HLA) ve insülin gen bölgeleri ile ilişkilidir (Şekil 1). HLA kompleksi TID gelişimindeki ailesel yatkınlığın % 35–50'inden sorumlu tutulmaktadır (29). Bu antijenler HLA doku tiplemesi yöntemi veya genomik DNA analizleri ile saptanabilmektedir. TID görülen ailede TID gelişme riski ölçülebilmektedir. Bu risk TID tanılı hastaların ailesi için genel toplumda % 0,2, TID'linin kardeşinde % 6, biri diyabetli tek yumurta ikizlerinin ikiz eşinde % 30-50, çift yumurta ikizlerinde % 10 ve kardeşlerinde % 6'dır. Babanın diyabetli olması durumunda çocuklarda olma riski % 5-6 iken annenin diyabetli olmasında risk % 2-3 tür (2, 29).

HLA kompleksi içinde, T lenfositleri için peptid sunan klasik HLA sınıf I (HLA-A,-B,-C) ve sınıf II (DR, DQ ve DP) molekülleri kodlayan genler vardır. Bu genler, insanda bilinen en polimorfik genlerdir ve T1D’de hastalığa karşı duyarlılık ya da koruma sağlayabilirler.

Genler, haplotip denilen birbirleriyle ilişkili lokuslardaki korunmuş alel kombinasyonları ya da DNA dizileri ile kalıtsal olma eğilimi gösterirler. Haplotip diye isimlendirilen alel kombinasyonlarının belirlenmesinin hastalıkla ilişkili genlerin haritalamasında önemli etkileri vardır. Örneğin, HLA-DQ2-DR3-B8 haplotipin varlığı T1D, Çölyak Hastalığı ve Graves hastalığı ile mutlak olarak ilişkisi gösterilmiştir (2, 30).



Şekil 1. HLA sınıf 2 molekül ve fonksiyonu (30 numaralı yayından uyarlanmıştır)

HLA sınıf 2 moleküller iki ayrı gen tarafından kodlanan alfa ve beta zincirden oluşur (örneğin DQA1 alfa zinciri kodlarken DQB1 beta zinciri kodlar.). HLA sınıf II moleküller sadece dendritik hücreler, B lenfositler, makrofajlar ve timik epitelyum hücreleri gibi özelleşmiş antijen sunan hücreler üzerinde bulunur. Temel işlevi CD4+Th lenfositlere peptid sunmaktır. HLA sınıf 2 molekül, fagosite edilen hücre dışı peptid kendi peptid bağlayıcı bölgesine(oluğa) uygun ise peptide doğru yönelir.

Tip 1 Diyabet ile ilişkili en önemli genlerin 6.kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan Major histokompatibilite kompleksi (MHC) HLA sınıf 2 antijenlerini oluşturan genlerdir. MHC HLA sınıf 2 lokusundaki DR, DQ allelleri hastalığın oluşumunda kolaylaştırıcı ya da koruyucu rol oynar. HLA-DR3 ve DR4 antijenlerinin birisinin varlığı T1D gelişim riskini 2-3 kat artırırken, her ikisinin varlığı bu riski 7-10 kat artırır. HLA DQ antijenindeki

değişikliklerde T1D gelişimini etkilemektedir. HLA-DRB1\*0301, HLA-DRB1\*0401, HLA-DQB1\*0302 ve HLA-DQA1\*0301 allelleri T1D gelişimi için yüksek bir eğilim oluştururken HLA-DRB1\*0403, HLA-DQB1\*0602 ve HLA-DQA1\*0102 allelleri hastalığa karşı koruyucudur. Ancak T1D gelişiminde kalıtım tek başına etkili değildir. Kalıtımda en önemli antijenler olan DR3 ve DR4 T1D vakalarının % 10'unda bulunmazken genel toplumda % 50 oranında görülür (2, 28, 29).

### **2.1.3.2. Çevre**

Tip 1 Diyabet oluşumunda tetikleyici rol oynarlar. Genetik yatkınlık olan bireylerde tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile otoimmün değişiklikler oluşmakta, bunun sonucu olarak aylar, yıllar içinde hastalık gelişmektedir. Bilinen çevresel faktörler enfeksiyöz ajanlar, beslenme özellikleri, zararlı kimyasal maddelerdir.

Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmün sürecin hızlanması veya direkt olarak hücre hasarı oluşumu ile pankreatik rezervin azalmasına yol açar. Özellikle enfeksiyon sırasında artan insülin ihtiyacı nedeniyle diyabet ile ilgili semptomlar daha erken ortaya çıkar. Bunun dışında perinatal dönemde veya erken çocukluk döneminde enfeksiyonlardan etkilenmenin yıllar içinde otoimmunitiyi tetiklediği ve T1D riskini artırdığı öne sürülmüştür (31). Bu konuda bilinen en iyi örnek konjenital rubella enfeksiyonudur. Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %12-20'sinde T1D geliştiği gösterilmiştir (2, 31, 32).

Viral enfeksiyonlar sırasında vücuda giren bazı antijenler insanın kendi peptidleri ile benzer özellik taşır. Bu protein yapıdaki antijenler moleküler benzeşme nedeniyle vücutta otoreaktif T hücrelerini aktive eder. Bu durumda T hücrelerinin viral peptide yönelik bağışıklık yanıtı ve saldırısı vücudun kendi antijenlerine yönelmiş olur. Moleküler benzeşme nedeniyle pankreatik beta hücrelerine karşı oluşmuş antijenler, beta hücre hasarı ile sonuçlanan bir immun cevaba yol açar. Buna moleküler taklit denir (2, 32). Bazı virüslerin moleküler taklit yoluyla pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmunitiyi tetiklediği gösterilmiştir. Örnek olarak Koksaki virus, rubella ve rotavirus moleküler taklit yoluyla otoimmunitiyeye yol açabilir. Koksaki virüsünün PC2 proteini ile Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) 65 antijeni, rubella virüsünün kapsid proteini ile adacık hücre proteini moleküler benzerlikler göstermektedirler. Rotavirus IA-2 tirozin fosfat proteini adacık hücre GAD antikoru ile benzerlik göstermektedir (32, 33, 34, 35).

Diğer taraftan virüsler dışında erken inek sütü ile beslenme de moleküler taklide yol açabilir. Sığır serum albümininde saptanan ABBOS isimli peptid adacık hücre antijeni ile çapraz reaksiyona girebileceği ileri sürülmüştür. İnek sütü ile erken beslenen bebeklerde T1D gelişme riskinin artabileceği ileri sürülmüştür. Adler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inek sütünde bulunan alfa kazein ile beta hücre antijenin çapraz reaksiyon oluşturduğu gösterilmiştir (36).

Beslenme bozukluğu sonucunda kilo artışının ve vücut kitle indeksi artışının T1D başlangıç yaşını düşürdüğü önceki yıllarda öngörülse de son yapılan çalışmalar bu ilişkinin varlığını desteklememektedir (37).

Çeşitli kimyasal ajanların ve ilaçların pankreasın beta hücrelerinde hasar oluşturarak T1D gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloksan, streptozotosin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların pankreatik beta hücrelerine direkt olarak sitotoksik etki ile insan ve hayvanlarda diabete neden olur. Bunlarda en önemlisi olan diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozotosindir. Streptozotosin, pankreas beta hücrelerini hasara neden olan bir immun yanıtı başlatır (2).

#### **2.1.4. Otoimmün etki mekanizmaları**

Genetik yapı (MHC ve non- MHC genleri) ve çevresel faktörler (patojenler, ilaçlar ve diyet) pankreas beta hücrelerine karşı otoimmün yanıtın başlatılması için kritik öneme sahiptir. Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinin süregelen ve aşamalı bir şekilde yıkımı ile insülin salınımı azalmaktadır (29, 33).

Otoimmün yanıt pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin tahmini olarak %80-90'nın hasara uğratması sonucu diyabetin klinik bulgularının ortaya çıkmasını sağlamaktadır (25, 29). Hastalığın başlangıcında yeni adacık hücre yapımının gözlemlendiği ve insülin yapımının arttığı balayı dönemi, beta hücre hasarının tamamlanmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte özellikle DR3/DR4 antijen varlığı olan genç yaş grubundaki diyabetik hastalarda hiperglisemi belirtileri ortaya çıktıktan sonraki ilk üç yılda pankreatik beta hücre yıkımı tamamlanırken, ileri yaşlarda bu sürecin on yılda tamamlandığı öne sürülmektedir (2, 29).

Klinik belirtilerin ortaya çıktığı sırada beta hücrelerindeki işlev bozukluğu ile gelişen insülin yapımındaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin hasarı iken diğer mekanizma ise pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunun sitokin aracılıklı ( IL-1 $\beta$ , tumor nekroz faktor (TNF)- $\alpha$  ve serbest radikaller)

inhibisyonudur (2, 25). Otoimmün sürecin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle hastalığın ilerleyici seyri ve balayı süreleri de bireysel farklılıklar gösterir. Tek antikor varlığında progresyon daha yavaş seyirli iken çoklu antikor varlığında otoimmün yıkım sürecinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (2, 29).

Pankreas beta hücrelerine karşı gelişen otoimmün hasar süreci dört aşamada gerçekleşmektedir;

1. Çevresel faktörlerden etkilenme
2. T hücrelerinin uyarılması
3. T hücrelerinin farklılaşması
4. Beta hücrelerinin hasarı

### 1. Çevresel faktörlerden etkilenme

Çevresel etkenler üç farklı mekanizma ile otoimmün yanıtı başlatırlar (2, 29, 31).

- a. Moleküler taklit denilen mekanizma ile viral proteinin pankreatik adacık hücrelerini hasarı ile sonuçlanan immün yanıt.
  - i. Koksaki virüs PC2 proteini ile GAD65 antijeni,
  - ii. Rubella virüsünün kapsid proteini ve adacık hücre proteini(52 kd )
  - iii. Sitomegalovirus (CMV) ile adacık hücre proteini(38 kd)
  - iv. Sığır serum albüminin ABBOS isimli peptid ile adacık hücre antijeni
- b. Patojenlere karşı iltihabi süreçte rol alan sitokinler tarafından indüklenen akut beta hücrelerinin enfeksiyonu ve beta hücre hasarı sonrasında açığa çıkan otoantikorlar antijen sunan hücreleri etkileyerek otoimmün süreci başlatabilirler.
- c. Viral bir enfeksiyon sırasında salgılanan sitokinler T hücrelerinin antijeni tanınması için antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Prenatal ve yaşamın erken dönemlerinde enteroviral enfeksiyonlarından etkilenme T1D gelişimini artırdığı düşünülmektedir.

### 2. T hücrelerinin uyarılması

Pankreatik beta hücrelerine özgü otoantijenler, makrofajlar veya dentritik hücreler tarafından MHC sınıf 2 molekülleri ile ilişkili CD4 T yardımcı hücrelerine sunulur. Bu işlem

diyabetojenik veya düzenleyici / koruyucu T hücrelerinin seçici olarak aktive edilmesi için çok önemlidir ve hastalık sürecinin başlatılması için ilk adımdır. Aktifleşen makrofajların salgıladığı IL-12, CD4 + T hücrelerinden IFN- $\gamma$  ve IL-2 salınımını uyarır. IFN- $\gamma$  diğer makrofajların aktive olmasını ve pankreatik beta hücrelerine toksik sitokinlerin salınımına neden olur. Bu sitokinler; IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve serbest radikallerdir (NO, O-2). IL-2 ve diğer sitokinler de T hücrelerinin farklılaşmasının sağlar (2, 30, 33).

### 3. T hücrelerinin farklılaşması

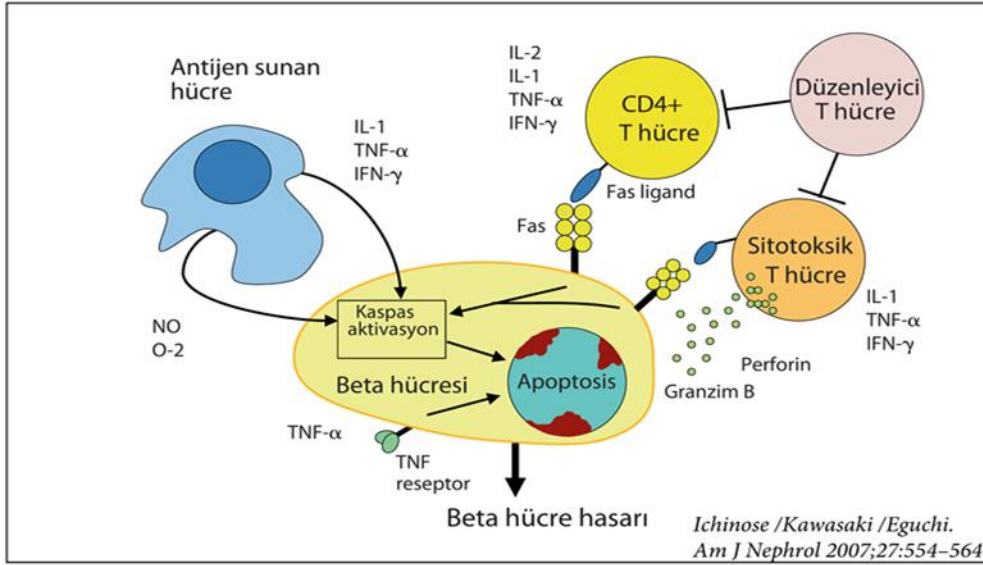
İmmün aracılı T1D, birçok beta hücresi antijenlerine karşı farklılaşmış T hücrelerinin çoklu yapıları ile ilişkilidir. T1D hastalarında reaktif T hücrelerinin GAD 65, proinsülin, tirozin fosfataz (ICA512/IA-2), ısı-şok proteini 60 (hsp60 ) ve adacık antijen 69'a (ICA69) karşı olduğu saptanmıştır. Bu antijen grubunda özellikle ilk oluşan sıklıkla GAD 65 antijenidir. GAD 65 bir hücre içi protein olduğu için T hücrelerinin erken hedefidir ve beta hücre hasarında otoimmün sürecini başlatmada rol oynar. MHC sınıf II ve T1D arasındaki ilişki, CD4 + T hücrelerinin otoimmün hasarda patojenik rolünü göstermektedir (2, 23, 30, 38, 39).

Hasarlanmış pankreas, GAD 65 gibi beta hücrelerine özel otoantijenlerin salınımına neden olur. GAD 65 antijeni, antijen sunan hücrelerce alınır ve CD4+T hücrelerine epitoplara sunulmasına yol açar. Otoantijenler yüzeyinde MHC sınıf 2 antijenleri bulunan makrofaj ya da dentritik hücreler gibi antijen sunan hücreler ile yutulur ve CD4+T hücrelerce tanınır. Açığa çıkan sitokinlerin etkisiyle otoreaktif T hücreleri, diyabetojenik CD4+Th1, CD4+Th2, antijen özgü düzenleyici T hücrelerine farklılaşır. CD4+Th1 hücreleri, hücre içi mikrop ve parazitler karşı koruma sağlar, gecikmiş tip aşırı duyarlılık ve akut allograft reddine aracılık eder.

CD4+Th2 hücreleri, humoral immün yanıtı düzenler, alerjik reaksiyonlara aracılık eder ve T1D, multipl skleroz, tiroidit, ve Crohn hastalığı gibi organa özgü otoimmün hastalıklara karşı koruyucu etki sağlar. CD4+Th1 hücreleri IL-2 ve IFN- $\gamma$  salgılar ve hücre-aracılı bağışıklık ile ilişkilidir. CD4+Th2 hücreleri, IL-4 ve IL-10 salgılar ve humoral ve anti-enflamatuar yanıtta rol oynar. Doğal katil T (NKT) hücreleri olarak bilinen düzenleyici T hücrelerinin bir alt kümesi, IL-4 ve / veya IL-10 salgılanması ile diyabete karşı koruyucu rol oynar. Düzenleyici Th3 hücreleri (Treg), aynı zamanda anti-enflamatuar etkili tümör

büyüme faktörü(TGF)- $\beta$  salgılanması ile T1D'e karşı koruyucu etki sağlar. Bu düzenleyici hücrelerde fonksiyonel anormallikler de T1D patogenezinde bir rol oynayabilir (2).

Yüzeyinde MHC sınıf 1 antijenleri bulunan beta hücrelerini tarafından sunulan Otoantijenler antijen duyarlı CD8 sitotoksik T lenfositlerce tanınır. Bu tanıma sonucunda beta hücrelerinin yıkımını başlatan kaskad tetiklenmiş olur (29, 33).



Şekil 2. Beta hücre hasarı mekanizması (40 numaralı yayından uyarlanmıştır)

T hücre aracılı beta hücre hasarı sitokinler, granzim B ve/veya perforin veya Fas yoluyla gerçekleşir. Beta hücreleri Fas/Fas ligand etkileşimi ve perforin, granzim B ve serbest radikaller tarafından aktive edilen apoptoz işleminden geçerek öldürülür. T hücrelerinden salınan IL-1, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  beta hücre hasarını katkı sağlarlar. Buna karşılık düzenleyici T hücreler bu aktivasyonu baskılamaya çalışır. Düzenleyici T hücrelerde fonksiyonel bozukluklar otoreaktif CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin aracılık ettiği beta hücre hasara yol açarak patogenezde önemli rol oynar (2, 29, 33).

#### 4. Beta hücre hasarı

Makrofajlar beta hücrelerine spesifik sitotoksik T hücrelerinin gelişimi ve aktivasyonunda temel rol oynar. B lenfositler antijen sunan hücreler olarak ve T lenfositler de

beta hücrelerinin yıkımında en son süreçte uyarıcı rol oynar. Makrofaj ve T hücreleri gibi antikor salgılayan lenfositlerden salgılanan sitokinler de immun cevabın düzenlenmesinde rol oynarlar.

Beta hücre hasarında önemli rol oynayan ve pankreatik adacık hücrelerini infiltre eden CD4+Th1 hücreleri önemli miktarda IFN- $\gamma$  ve TNF $\beta$  salgılar. Bu sitokinler antijenlerle karşılaşılana lökosit göçünü uyaran endotel hücreleri aktive eder. CD4+Th1 hücreleri aynı zamanda sitotoksik T hücrelerinin antijen bağımlı sitotoksik etkisini artırıcı etki yapar. IFN- $\gamma$  iltihaplı adacık hücrelerinden sürekli olarak salgılanması sonucu HLA sınıf 1 moleküllerinin hücre hasarını artırmaya yönelik overekspresyonuna yol açar. (39) ve bunun sonucunda da IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$ 'nin aşırı salgılanması beta hücrelerine verilecek zararda rol oynar. İnsülin salgılayan hücrelerin iltihabı ve HLA sınıf 1 moleküllerinin overekspresyonu bozulmuş glisemik kontrol ve GAD 65 antikor seviyesi ile ilgilidir. Sitotoksik T hücrelerinden salınan perforin ve granzim aracılığı ile ve fas-fas ligand ve TNF- $\beta$  etkisiyle başlatılan apoptoz ile beta hücreleri yıkılır (4, 29, 33) (Şekil 2).

Bu süreçte aktive makrofajlar ve T hücreleri ve sitokinler, otoimmün diyabet gelişimi ile sonuçlanan, beta hücrelerinin yıkımında ortak hareket ederler. Görüldüğü gibi makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler ve T hücreleri otoimmün diyabetin patogeneğinde rol oynar.

Otoimmün reaksiyon ilerledikçe, otoimmün hasar mekanizmaları olarak, antikora bağımlı hücrel sitotoksiste, gecikmeli aşırı duyarlılık ve kompleman aktivasyonu hastalığın oluşumunda ortak rol oynamaktadır. Bu hasar mekanizmaları beta hücre fonksiyonunda bozulmaya ve aşikâr diyabetin gelişimine yol açar (2, 33).

### **2.1.5. Patofizyoloji**

İnsülin alınan glukozun yıkılması ve depolanmasında önemli rol oynar. T1D'de meydana gelen değişiklikler, hem insülin eksikliği hem de insülin karşıtı hormonların metabolizmaya etkileridir. İnsülin eksikliği ya da yokluğunda; hücre içine glukoz alımı, glikolizin ve glikojenolizin bozulması sonucunda artmış kan şekeri ortaya çıkar. Protein ve yağ metabolizmasında anabolik hadiseler bozulur ve düşük insülin seviyesinin sonucu oluşan kan şekeri yüksekliği 180 (mg/dl)'nin üzerine çıktığında osmotik diürece neden olur. Enerji ve elektrolit kaybı sonucu ilerleyici dehidratasyon ve katabolik etki sağlayan stres hormonları (adrenalin, kortizol, büyüme hormonu ve glukagon) aşırı salınır. Stres hormonlarının oluşturduğu yıkım süreci abartılı metabolizmaya hâkim olur. Enerji ve elektrolit kaybı

elektrolit imbalansı, kan şekeri yüksekliği nedeniyle artmış osmolar yük ve asidoza ilerler. Asidozun temel nedeni enerji açığı nedeniyle yağ metabolizmasında oluşan azalmış yağ yapımı ve artmış yağ yıkımı sonucunda kandaki serbest yağ asitleri, total lipid, kolesterol, trigliserid artışına yol açar. İnsülin eksikliği ve glukagon artışıyla açığa çıkan yağ asitlerinin enerji ihtiyacı için karaciğerde yıkımı ile keton cisimleri açığa çıkar. Bunun sonucunda ketoasidoz tablosu oluşur. Dehidratasyonun şiddetinin artması keton cisimlerinin böbrekten atılımını azaltır. Bu da kandaki keton artışına katkı sağlar. Buna karşı düzeltici mekanizma olarak karbondioksit atılımı sağlamak amacıyla hızlı ve derin soluma şekli ortaya çıkar.(Kusmaul solunumu) (2, 29, 41). Artmış osmolar yük ve hücrel dehidratasyon, kliniği bozan temel sorun haline gelir. İlerleyici dehidratasyon, asidoz, artmış osmolar yük ve sonuçta santral sinir sisteminde artmış hücrel dehidratasyon ve asidozun etkisiyle beyinin oksijen kullanımının azalması komaya kadar ilerleyen bilinç değişikliklerine neden olur.

#### **2.1.6. Klinik belirti ve bulgular**

Klinik gelişimde oluşan belirti ve bulgular zamanla artma eğilimindedir. Beta hücre fonksiyon kaybı önce kısmi insülin eksikliği nedeniyle oluşan ilerleyici kan şekeri artışı ve en nihayetinde gelişen ketoasidoz tablosu ile sonuçlanır. Başlangıçta kısmi insülin eksikliği nedeniyle zaman zaman oluşan kan şekeri yüksekliği böbrek eşiğinin üzerine çıktığı sırada idrar miktarında artma ve bazen de gece idrar kaçırmalara neden olur. İnsülin eksikliğinin belirgin hale gelmesiyle devamlı hale gelen kan şekeri yüksekliği idrar ile kaybedilen glukozunda etkisiyle enerji açığı oluşturur ve aşırı yemek yeme ihtiyacı ortaya çıkar. Buna rağmen belirgin enerji açığı nedeniyle kilo kaybı ve halsizlik, yorgunluk belirtileri kliniğin temel bileşenleridir. Hastaların insülin düzeyleri bireysel farklılık içerdiği için başvuru nedeni ve ortaya çıkan belirti ve bulguların şiddeti değişkendir. Yeni tanı T1D'li hastaların % 20-40'ı ketoasidoz tablosunda başvurur (42). Küçük çocuklarda klinik birkaç hafta içinde gelişirken adolesan çağda bu belirti ve bulgular ketoasidoz tablosundan önce yaklaşık 1 ay öncesinden başlar. Bu süreyi araya giren enfeksiyon, travma gibi enerji ihtiyacının arttığı durumlar kısaltabilir.

##### **2.1.6.1. Diyabetik ketoasidoz**

Diyabetik ketoasidoz (DKA), yeni başlangıçlı diyabetik çocukların % 20-40'ında hastaneye başvurunun ve yatışın en sık nedeni olmasını yanında, çocukluk çağında T1D'e bağlı ölümlerin de başlıca nedenidir. DKA tanısı, klasik belirti ve bulguların yanında bir

takım biyokimyasal kriterler çerçevesinde konur. Amerikan Diyabet Derneği'nin DKA tanı ölçütleri Tablo-1'de özetlenmiştir.(41, 43)

Tablo 1. Diyabetik Ketoasidoz tanı ölçütleri (41, 43)

	Orta	Ağır	Ciddi
Plazma glukoz(mg/dl)	>250	>250	>250
Arteriyal pH	7.25–7.30	7.00–7.24	< 7.00
Serum bikarbonat(mEq/l)	15-18	10-15	<10
İdrar keton	Pozitif	Pozitif	Pozitif
İdrar glukoz	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anyon açığı	>10	>12	>12
Bilinç değişikliği	Sinirlilik	Letarjik	Stupor/koma

DKA hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılır ve semptomların aralığı ketoasidoz derinliğine bağlıdır olabilir. DKA travma, enfeksiyon, kusma gibi enerji ihtiyacının arttığı durumlar gibi akut bir stres sonrası ortaya çıkar.

### 2.1.7. Tanı

T1D tanısı genellikle hastalığa özgün olmasa da klasik klinik ve biyokimyasal değerlerle konur. En önemli bulgu dehidratasyon, poliüri, polidipsi, polifajidir. Hiperglisemi, glikozüri ve ketonüri hızlı bir şekilde tespit edilebilir. Tokluk kan şekeri 200 mg/dL'nin üzerindedir. Klasik belirtiler; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüridir Daha az görülen belirtiler bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntıdır

#### 2.1.7.1. Tip 1 Diyabet tanı kriterleri (41, 43)

- Diyabet klasik belirti ve bulgularına ek olarak rastgele bakılan plazma glukoz konsantrasyonunun 11,1 mmol/L (200 mg/dl)\* olması veya
- Açlık plazma glukozu 7.0mmol/L (126mg/dl)\*\*

- Oral glukoz tolerans testinde(OGTT) yüklemenden 2 saat sonra glukoz konsantrasyonunun 11,1 mmol/L(200 mg/dl) olması.\*\*\*

\* Rastgele denilerek son yemekten itibaren geçen süreye bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında kastedilmektedir

\*\* Açlık, son 8 saat içerisinde hiçbir gıda alımının olmamasıdır

\*\*\* Bu test WHO tarafından tanımlanan kriterler göre yapılmalıdır. Suda erimi olan, 75 gram veya maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1.75g/kg kuru glukoz içerikli glukoz yüklemesi yapılmalıdır.

Tanı anında ketoasidoz ve elektrolit imbalansı varlığını değerlendirmek için kan gazı ve kan biyokimyası değerlendirilmelidir. Ayrıca glikohemoglobin ( HbA1c ) düzeyi hiperglisemi süresi için bir tahmin sağlar ve daha sonra tedavinin etkinliğini karşılaştırmak için de başlangıç değeri ifade eder.

#### **2.1.7.2. Tanı testi olarak hemoglobin A1c (HbA1c)**

Glikolize hemoglobin (HbA1c) glukozun enzimatik olmayan yollarla bağlandığı hemoglobin fraksiyonudur. HbA'daki valin ve lizin aminoasitlerin glikolizasyonu sonunda önce geri dönüşümlü pre HbA1c, daha sonra geri dönüşümsüz bir reaksiyonla HbA1c oluşmaktadır.HbA1c metabolik kontrolü ve 100-120 günlük eritrosit ömrü süresince ortalama kan glukozunu yansıtır. Klinik belirtilerin varlığı ve plazma glukoz seviyesi  $\geq 200$  mg/dl olması HbA1c yüksekliğini açıklar. Plazma glukoz seviyesi normale ve klinik belirti ve bulgular yoksa testin tekrarlanması gerekir. Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlik nedeniyle HbA1c'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Ancak son yıllarda HbA1c'nin tüm dünyada standardizasyonu yönünde belirgin bir aşama kaydedilmiştir. T1D takibi ve prognozunda oynadığı role dair kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi'nin (IEC) 2009 yılında yayınladığı raporda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için HbA1c'nin kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. HbA1c % 6-6,5 arasındaki düzeylerin diyabet için yüksek risk olarak kabul edilmesi önerilmiştir. HbA1c  $\geq$  % 6,5 ( $\geq 48$  mmol/mol) ile birlikte Açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/ dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir (44).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermektedir (44, 45, 46).

HbA1c genellikle normal kişilerde % 6'nın altındadır. HbA1c  $\geq$  % 6,5 olması orta derecede hiperglisemiye gösterebilir. HbA1c, HbF'in arttığı, eritrosit ömrünün kısaldığı durumlarda ise düşük bulunur.

## 2.2. T hücre yanıtı ve tüberkülin deri testi

Th1 immun yanıt; IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretimi ile fagosit aracılı sindirim ve hücre içi mikropların öldürülmesini sağlar. T sitotoksik aktiviteye ve gecikmiş tip aşırı deri duyarlılık reaksiyonuna aracılık eder. Mikobakteriyal enfeksiyonları ve Mikobakterium bovis bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı CD4+Th2 yanıtını baskımlarken kuvvetli CD4+Th1 yanıtına neden olur. PPD yanıtına öncelikle Th1 yanıt aracılık eder (47).

### *Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu ve Tüberkülin deri testi*

Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu, mikobakterium tüberkülozis gibi hücre içi patojenler, mantarlara karşı en önemli koruma savunma mekanizmasıdır. Th1 CD4+ Th1 hücreleri fagosite mikroorganizmaları içeren makrofajları aktive eder ve böylece fagositlerin mikropları öldürme etkileri ve hızlarını artırır. Kronik diyabette makrofaj ve IL-1 aktivitesinde belirgin bozulma nedeniyle tüberküloz enfeksiyonuna verilen yanıtta belirgin azalma saptanmıştır

Geç tip hipersensitivitede olan olaylar: (48)

- (1) İlk adım, kişinin tüberküloz basiline maruz kalmasıdır.
- (2) Monosit veya dentritik hücrelerin yüzeyindeki HLA sınıf 2 antijenler tüberküloz basiline peptit antijenlerini CD4+ T lenfositlerine tanıtır.
- (3) Bu yanıt, yıllarca dolaşımda kalan CD4+ Th1 tipi antijene duyarlı hücrelerin gelişmesine yol açar.
- (4) Antijene duyarlı CD4+ Th1 lenfositlerden salınan sitokinlerin etkisiyle gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşur. Histolojik olarak gecikmiş tip aşırı duyarlılık

reaksiyonu lenfositlerin, monositlerin dermiste perivasküler (venüller çevresinde) toplanmalarıyla karakterizedir.

Klasik örneği önceki bir enfeksiyonla tüberküloz basiline sensitize olmuş bir kişide yapılan “tüberkülin reaksiyonu”dur. Bu reaksiyon PPD ya da tüberkülin deri testi ya da pozitif manto testi şeklinde adlandırılır.

#### PPD testi mekanizması ve değerlendirilmesi (10, 49)

PPD testi geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu sonucu oluşan bağışıklığı gösteren gecikmiş tipteki aşırı deri duyarlılığını belirlemek için kullanılan bir testtir. Tüberküloz basili ile enfekte olan kişilerde duyarlı hale gelen CD4+ T lenfositleri bölgesel lenf düğümlerinde çoğalarak 6-8 hafta içinde dolaşıma girer. Enfekte olmuş kişiye PPD testi yapılırsa, oluşmuş hafıza T hücreleri proliferasyona uğrar. Aktive olan CD4+ T lenfositleri, Th1 lenfositlerden salınan sitokinlerin etkisi ile üretirler ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu başlatır. CD4+Th1 lenfositler fagosit mikropolar içeren makrofajları aktive eder. Aktive olan fagozomların yutulmuş mikropoları öldürülme hızı artar. Antijenle uyarılan T lenfositler antijenle karşılaşılacak bölgeye doğru yönelir. Burada antijene karşı verilen sitokin yanıtı sonucunda birçok hücrenin enjeksiyon yerinde toplanmasını sağlamaktadır. Bu reaksiyon CD4+Th1 lenfositlerden salınan sitokinlerin etkisiyle vazodilatasyon, artmış vasküler geçirgenliğe bağlı ödem, fibrin depolanması ve doku hasarı ile sonuçlanır. Tüberkülin verildikten 24-48 saat sonra oluşan immün yanıt görülür hale gelir. 48-72 saat sonra en yüksek düzeyde yanıt elde edilmektedir ve sonra yavaşça reaksiyon yatıştır (49).

Testin okunmasında oluşan endrasyonun büyüklüğü değerlendirilir. Enjeksiyon yerinde oluşan kızarıklık (eritem) ise PPD proteinine karşı gelişen akut inflamatuvar yanıtı göstermektedir; vazodilatasyon ve kapiller konjesyon sonucu oluşur, pozitif reaksiyonu göstermez, testin değerlendirilmesinde dikkate alınmaz. Ülkemizde ve Dünya Sağlık Örgütü'nün PPD testi değerlendirme ölçütleri Tablo 2 ve 3'de verilmiştir (10, 49).

Tablo 2. Ülkemizde PPD testi değerlendirme ölçütleri (10)

BCG'lilerde		BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir.	0-5 mm	Negatif kabul edilir.
6-14 mm	BCG'ye atfedilir.	6-9 mm	Şüpheli kabul edilir, tekrar edilir.
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir, enfeksiyon olarak değerlendirilir.	10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü'nün PPD testi değerlendirme ölçütleri (49 numaralı yayından uyarlanmıştır)

Endrasyon $\geq$ 5 mm	Endurasyon $\geq$ 10 mm	Endurasyon $\geq$ 15 mm
<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV pozitif kişi</li> <li>Yakın zamanda TBC hastası ile yakın temas</li> <li>Göğüs radyogramında TBC ile uyumlu fibrotik değişiklikler</li> <li>Organ transplantasyonu yapılan ve diğer immünsüprese hastalar (bir aydan uzun süre 15 mg/günden fazla sistemik kortikosteroid alanlar)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek prevalanslı bölgeden son beş yılda gelen kişiler</li> <li>Enjeksiyonla uyuşturucu ilaç kullananlar</li> <li>Mikabakteriyoloji laboratuvar personeli</li> <li>Yüksek riskli yerlerde çalışanlar ve yaşayanlar (hastane, hapishane, bakımevleri, evsizler)</li> <li>Aktif TBC hastalık riskini arttıran klinik durumlar (KBY, lösemi, lenfoma, silikozis, baş-boyun kanserleri, %10'dan fazla ağırlık kaybı gibi)</li> <li>Dört yaştan küçük çocuklar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TB için risk faktörü olmayanlar</li> </ul>

PPD testinin duyarlılığını ve özgünlüğünü değerlendirmek zordur. İmmun sistemi sağlam, tüberküloz hastalığı olan çocukların % 10'ununda negatif PPD yanıtı saptandığı bildirilmektedir (44). Yalancı negatif TCT yanıtına yol açan nedenler (49)

Yalancı negatif TCT sonucuna yol açan nedenler enfeksiyonlar, kişiyle ilgili durumlar, test materyeline ait faktörlerdir.

Test yapılan kişiye bağlı olan faktörler;

- Enfeksiyonlar: Viral enfeksiyonlar (kızamık, kabakulak, suçiçeği,
- Bakteriyel enfeksiyonlar (tifo, brusella, tifus, lepra, boğmaca, daha önce geçirilmiş tüberküloz, tüberküloz plörezi)
- Mantar enfeksiyonları (blastomikoz) Canlı virüs aşılıları (kızamık, kabakulak, polio),
- Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği)
- Nutrisyonel faktörler (ciddi protein eksiklikleri)

- Lenfoid doku hastalıkları (Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, sarkoidoz)
- İlaçlar (kortikosteroidler ve diğer immüsupresif ajanlar),
- Yaş (yenidoğanlar, yaşlı insanlar),
- Stres (cerrahi, girişim yanıklar, psikiyatrik hastalıklar)

#### Kullanılan tüberkulin ile ilgili faktörler

- Uygunsuz saklama koşulları (ısı ve ışığa maruz kalması) Uygunsuz dilüsyonlar
- Kimyasal denatürasyon
- Kontaminasyon
- Yapışma

#### Kullanılan yönteme bağlı faktörler

- Çok az miktarda antijen enjekte edilmesi
- Enjeksiyonun çok derine enjekte edilmesi

#### Testin okunması ve kayıt edilmesine bağlı faktörler

- Deneyimsiz okuyucu
- Kayıt hatası

Yalancı pozitif PPD sonucuna yol açan nedenler(46); tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM) ile temas, BCG aşısı, deneyimsiz ya da yanlı okuyucudur (10, 49).

PPD deri testi, standart ve basit bir testtir ve hala yaygın tüberküloz tarama kullanılır. PPD yanıtı bir gecikmiş tip aşırı deri duyarlılık yanıtı ve TID gibi öncelikle CD4+Th1 yanıtı aracılık ettiği bir reaksiyondur. Biz bu çalışmada kuvvetli Th1 yanıtı ile oluştuğu düşünülen TID hastalarında yine CD4+Th1 aracılı immünite ile oluşan PPD yanıtını değerlendirmeyi amaçladık.

### 3. HASTA VE YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'ne Nisan 2012- Kasım 2013 tarihleri arasında getirilen ve Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Derneği'nin belirlediği Tip 1 diyabet ve diyabetik ketoasidoz tanı ölçütlerine göre Tip 1 diyabet tanısı konulan 24 çocuk (12 kız, 12 erkek) hasta alındı (36, 38). Çalışma grubundaki çocuklarda acil polikliniğine başvurusu sırasında çok su içme, çok idrara çıkma, kilo kaybı, kan şekeri yüksekliği şikâyetlerinden en az biri vardı ve çocukların bilinç düzeyleri normal ile belirgin uyku hali ve koma arasında değişiklik göstermekteydi. Bu hastalardan hiçbiri yakın zamanda antibiyotik veya herhangi bir ilaç kullanmamıştı. Çalışma grubundaki çocuklardan T1D tanısı için plazma glukoz, venöz kan gazı ve tam idrar tahlili çalışıldı.

Aktif tüberküloz tanılı ya da tüberküloz şüphesi, ailede aktif tüberküloz, immün yetersizlik ve kronik hastalık öyküsü olanlar, immün baskılayıcı ilaç ya da yakın zamanda steroid tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı (10, 49).

Kontrol grubu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran, ailede T1D öyküsü olmayan, çalışma grubundaki çocuklarla aynı cins ve yaşta olan ve rasgele olarak seçilen 30 çocuktan (18 kız, 12 erkek) oluşturuldu. Bu çocukların kronik hastalığının veya herhangi bir enfeksiyon hastalığının, immün baskılayıcı ilaç kullanım öyküsünün ve ailede tüberküloz öyküsünün olmamasına özen gösterildi

Çalışmaya alınan tüm olguların yaş (yıl), ağırlık (kg), boy (cm) ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKI) = ağırlık (kg) ÷ boy (m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı (50). Cinsiyet, başvuru zamanı, BCG aşılama sayısı, ailede tüberküloz ve/veya başka kronik hastalık öyküsü olup olmadığı bilgileri kaydedildi. BCG aşı bilgileri katılımcıların kendi aşı kartına bakılarak kaydedildi. Çocukların aileleri çalışma hakkında bilgilendirilerek gönüllülük ve gizliliğe bağlı kalındı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştı (Etik kurul karar no: 83045809/11265).

#### 3.1. PPD uygulama

Çalışma grubundaki çocuklara tanı başlangıcından ilk 24-48 saat içerisinde ve tanıdan 1 ay sonra PPD yapıldı. Kontrol grubuna bir kez PPD uygulandı. PPD testi, 5 ünite PPD (Statens Serum Institute, Kopenhag, Danimarka) solüsyonundan, çalışma boyunca aynı uzman

kişi tarafından bütün çocuklar için bir 27 numaralı iğne ve insülin şiringası kullanılarak, sol önkol volar bölgeye deri içine uygulanarak yapıldı (44). Endurasyon boyutu, 48 saat sonra kalemle çizme yöntemi kullanılarak önkol uzun eksenine çapraz olarak ölçüldü. Eritem dikkate alınmadı. PPD pozitifliği için sınır  $\geq 10$  mmE alındı (10, 49).

Çalışma grubundaki bir çocuğun başlangıçtan bir ay sonra PPD endurasyon boyutunun 17 mm olması nedeniyle tüberküloz hastalığı için araştırma yapıldı.

### **3.2. Laboratuvar**

Plazma glukoz enzimatik/kolorimetrik glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü. Venöz kan gazı alınırken beş mililitrelik enjektöre %0,1'lik heparin solüsyonundan 0,5 ml çekilip sonrasında enjektörün pistonu geri çekildi. İ yüzeyin heparinle teması ve heparinin ince bir tabaka oluşturması sağlanıp enjektördeki heparin tamamen boşaltıldıktan sonra venöz kan alındı (51, 52).

Tanı anında ilk kan örneklemesinden glikolize hemoglobinin(HbA1C) alışıldı. HbA1c Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda kromatografik/fotometrik metod ile ölçüldü.

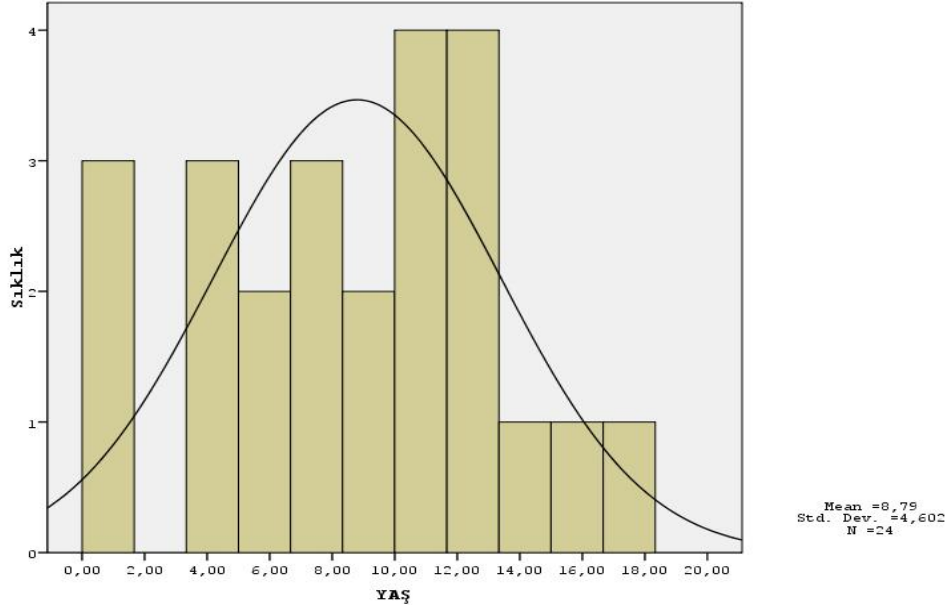
### **3.3. İstatistik**

Çalışma grubunun tüm özellikleri için tanımlayıcı istatistik analizi yapıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler ise dağılımının normal olup olmaması değerlendirilerek normal ise *t* testi, normal değil ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı kategorik değişkenlerde Mc Nemar testi kullanıldı. Birlikteliğin değerlendirildiği durumlarda Pearson korelasyon testi uygulandı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma grubu (n=24) ve kontrol grubunun (n=30) özellikleri Tablo 4’de verildi. Her iki gruptaki çocukların yaş, cinsiyet ve VKI dağılımları benzer bulundu (p= 0,11, p= 0,462, p= 0,723). Çalışma grubundaki çocukların hastaneye başvurudaki ortalama takvim yaşı  $8,79 \pm 4,60$ /yıl iken kontrol grubunun ortalama takvim yaşı  $6,95 \pm 3,73$ /yıl idi.

Çalışma grubundaki çocukların başvuru sırasındaki yaş dağılımında grafiksel olarak iki yoğunlaşma vardı (yaş 4-8 arası % 30, 10-14 yaş % 37,5) (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışma grubundaki çocukların başvuru yaş-sıklık grafiği

Kız/erkek oranı çalışma grubunda (12/12) eşit, kontrol grubunda ise kızlar (18/12) daha fazla idi. Çalışma grubundaki çocukların % 50’si, kontrol grubundaki çocukların % 17’si iki kez BCG aşısı ile aşılanmıştı, aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,09).

Çalışma grubundaki çocukların ölçülen ortalama VKI  $17,25 \pm 3,78$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubundakilerin ise  $17,82 \pm 3,92$  kg/m<sup>2</sup> idi. Çalışma ve kontrol grubunun VKI değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,592). Çalışma grubundaki çocukların yaş ve cinsiyet esas alınarak değerlendirilen vücut kitle indekslerine göre % 75’i normal, % 25’i aşırı kilolu idi. Çalışma grubunda obez hasta yoktu. Kontrol grubundaki çocukların % 83,3’ü normal, %

6,7'si aşırı kilolu, % 10'u obez idi. Aşırı kilolu olma ve obez olma dağılımları değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,063).

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	Toplam n (%)	P
Hasta sayısı	24 (44.4)	30 (55,6)	54 (100)	
Cinsiyet (kız/erkek)	12/12 (50/50)	18/12 (60/40)	30/24 (55,6/44,4)	0,46
Takvim yaşı(yıl)	8,79 ± 4,60	6,95 ± 3,73	7,77 ± 4,20	0,11
VKI(kg/m <sup>2</sup> )	17,25 ± 3,78	17,82 ± 3,92	17,57 ± 3,83	0,723
BCG aşılama sayısı (bir/iki)	12/12 (50/50)	25/5 (83,3/16,7)		0,09

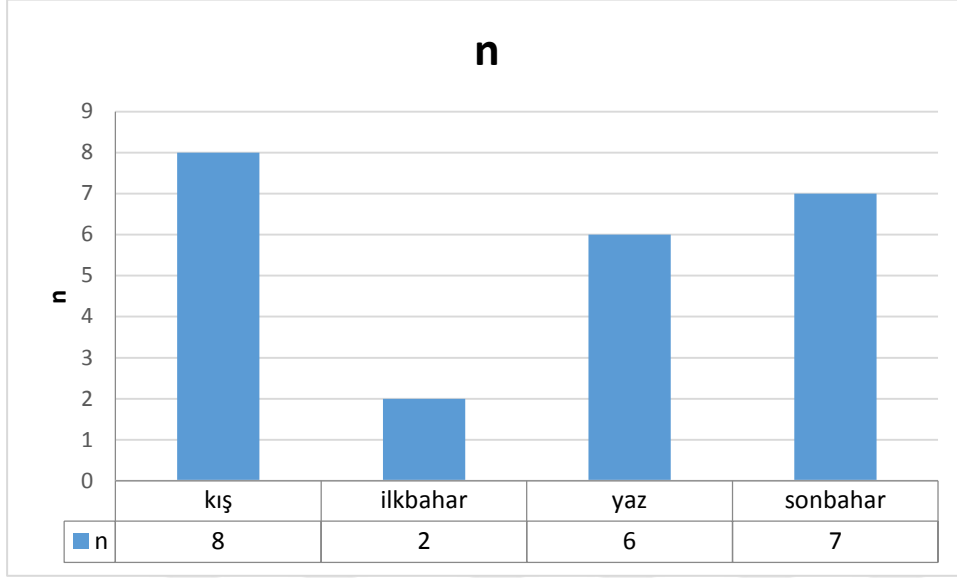
Çalışma grubundaki çocukların hastaneye başvurdukları sıradaki özellikleri Tablo 5’de verildi. Çalışma grubundaki çocukların başvuru sırasındaki plazma glukoz düzeyi ortalaması 442 ± 121,52 mg/dl, venöz kan gazında ortalama pH 7,23 ± 0,16, ortalama bikarbonat düzeyi 12,21 ±6,55 mEg/l idi. Başlangıç HbA1C düzeyi ( % 11,695 ± 0,48) oldukça yüksekken 3 ay sonra( %7.43±2.23) başlangıç değerine göre belirgin olarak düşmüştür ( p=0.00). Bu sonuç glisemik kontrolün 3 aylık durumunu göstermektedir.

Başvuru sırasında çalışma grubundaki çocukların hepsinde glikozüri vardı, biri dışında hepsinde ketonüri saptandı.

Tablo 5. Çalışma grubundaki çocukların başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları

	Ortalama	En düşük	En yüksek	P
Plazma glukoz (mg/dl)	442 ± 121,52	254	693	
pH	7,23 ± 0,16	6,93	7,43	
HCO <sub>3</sub> (mEg/l)	12,21 ±6,55	4	25	
HbA1c(%)	11,695 ± 0,48	6,4	15,6	0,000
Kontrol HbA1c(%)	%7.43±2.23	4,9	14,6	

Çalışma grubundaki hastaların % 29'u sonbahar (n=7), % 33'ü kış (n=8), % 8'i ilkbahar (n=2) ve % 25'i yaz (n=6) mevsiminde kliniğimize getirilmişti (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışma grubundaki çocukların başvuru mevsim-sıklık grafiği

### PPD değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki çocukların başlangıçtaki PPD ortalama endurasyon boyutu ( $5,04 \pm 3,08$  mm) kontrol grubundakilerden ( $3,5 \pm 3,54$  mm) farklı bulunmadı ( $p = 0,064$ ) (Tablo 6). Çalışma grubundaki çocuklarda tanıdan bir ay sonraki PPD ortalama endurasyon boyutu ( $8,045 \pm 4,07$  mm) hem kontrol ( $3,5 \pm 3,54$  mm) hem de ilk PPD testi yanıtına göre anlamlı olarak büyük bulundu ( $p = 0,00$ ,  $p=0,001$ ).

Tablo 6. Çalışma ve Kontrol grubunun PPD yanıtı değerlendirilmesi

	Çalışma grubu		Kontrol grubu
	Başlangıç PPD yanıtı n (%)	Başlangıçtan bir ay sonraki PPD yanıtı n (%)	PPD yanıtı n (%)
PPD endurasyon boyutu ( mm )	$5,04 \pm 3,08$	$8,045 \pm 4,07$	$3,5 \pm 3,54$
PPD pozitifliği $\geq 10$ mm (%)	3/24 (% 12,5)	7/22 (% 32)	1/30 (%3)

PPD testinin pozitifliği endurasyon boyutu  $\geq 10$  kabul olarak edildiğinde çalışma grubunun başlangıç PPD pozitiflik oranı kontrol grubuna göre farklı değildi ( $p=0,2$ ). Çalışma grubunda tanıdan bir ay sonraki PPD pozitiflik oranı hem kontrol grubuna ( $p=0,005$ ) hem de başlangıçtaki PPD pozitiflik oranına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,023$ ). PPD endurasyon boyutunu etkileyebilecek HbA1c, venöz kan gazında bakılan pH ve bikarbonat düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Başlangıçta PPD endurasyonu 12 mm olan bir hastada bir ay sonra bakıldığında 17 mm saptandı. Hastada tüberküloz araştırması yapıldı. Akciğer grafisinde infiltrasyon saptandı. Nonspesifik antibiyotik tedavisi başlandı. Ailede tüberküloz öyküsünün olmaması, üç kere alınan açlık mide suyunda mikobakteriyel üreme olmaması ve tedavi sonrası bilgisayarlı göğüs tomografisinde patolojik bulguya rastlanmaması üzerine hasta TBC hastası olarak kabul edilmedi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tip 1 diyabet, pankreatik beta hücrelerinin harabiyeti sonucu gelişen fakat patogenezi henüz tam olarak tanımlanmamış otoimmün bir hastalıktır. Pankreatik beta hücre harabiyetine bu hücre proteinlerine karşı gelişen otoantikorların neden olduğu düşünülmektedir ( 2, 29, 33). Yapılan araştırmalar TID hastalığının immunopatogenezinde baskın CD4+Th1 tip immün yanıtın rol oynadığını göstermektedir. Diğer taraftan gecikmiş tipte bir aşırı deri duyarlılığı reaksiyonu olan PPD testine yanıt da CD4+Th1 tip immün yanıtla bağılı olarak gelişir. CD4+Th hücrelerinin alt gruplarından biri olan CD4+Th1 hücreleri ve bu hücrelerden salgılanan sitokinler (özellikle gamma interferon) hem PPD'ye karşı yanıtta hem de tüberküloz enfeksiyonuna karşı korunmada temel görev üstlenmektedirler. Bu nedenle PPD deri testi, CD4+Th1 hücre işlevi hakkında bilgi verirken diğer taraftan da mikobakterilerle temasın olduğunu gösteren basit ve ucuz bir testtir. Bu çalışmanın amacı, TID hastalığının immunopatogenezinde rol oynayan baskın CD4+Th1 yanıtının, yine CD4+Th1 yanıtına bağılı olarak gelişen PPD yanıtını nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre hastalığın akut dönemindeki PPD endürasyon boyutu aynı yaş ve cins eş sağlıklı kontrollere göre farklı bulunmadı. Her iki grup arasında BCG ile aşılama sayısı arasında fark yoktu. Bu sonuç bize yeni ortaya çıkan TID hastalarının hiperglisemi veya ketoasidozdan etkilenmeyerek PPD'ye iyi yanıt verdiklerini düşündürmektedir. Akut hastalıktan bir ay sonra yaptığımız PPD'ye yanıt ise ilginç sonuç vermiştir. Buna göre akut hastalıktan bir ay sonraki PPD endürasyon boyutu hem sağlıklı hem de akut dönemde yapılan PPD testine göre anlamlı olarak büyük bulundu. Bu sonuç, TID immunopatogenezinde rol oynadığı bilinen baskın CD4+Th1 yanıtla uyumlu görünmektedir. Akut dönemdeki PPD yanıtına göre bir ay sonra tekrarlanan reaksiyonun fazla olması, akut dönemde hastalarda saptanan hiperglisemi ve/veya ketoasidozun Th1 yanıtını etkilemiş olmasından kaynaklanabilir (7). Diyabetli hastalarda hiperglisemi ve/veya ketoasidozun immün sistemi baskılayabileceği daha önce bildirilmiştir (7). Literatürde TID'li hastalarda PPD deri testi hakkında yapılmış bir çalışma olmadığından sonuçlarımızı karşılaştıramadık. TID'li hastalarda T hücrelerinin in vitro PPD proliferatif yanıtının sağlıklılara göre farklı olmadığı bildirilmiştir (18).

Çalışmamızdan elde edilen ilginç bulgulardan biri de PPD pozitiflik oranı ile ilgilidir. Aşısız çocuklarda PPD endürasyon boyutunun  $\geq 5$  mm olması pozitiflik olarak kabul

edilmektedir (10, 49). Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olgularımızın tümü bir kez aşılansınken gruplar yaşına uygun olarak iki BCG aşılı olanları da kapsamaktaydı. İstatistiksel olarak çalışma ve kontrol grupları arasında aşılama sayısı konusunda anlamlı bir farklılık yoktu. Sonuçlarımızı Dünya Sağlık Örgütü'ne göre aşılansın çocuklarda kabul edilen PPD pozitiflik sınırına (PPD endürasyon boyutu  $\geq 10$  mm) göre hesapladığımızda başlangıç ve kontrol grubu PPD pozitiflik oranı arasında fark yokken, başlangıçtan bir ay sonraki PPD pozitiflik oranı hem kontrol grubuna hem de başlangıçtakine göre artmış bulundu. Elde edilen bu sonuçlar TID'li hastalarda hastalığın başlangıç döneminde immune yanıtın, metabolik bozukluklardan kısmen etkilendiğini, glisemik kontrolün daha iyi olduğu dönemde (başlangıçtan 1 ay sonra ) ise bu baskının kalkmasıyla PPD reaksiyonun daha da arttığını düşündürmektedir. HbA1C değerinin başlangıç değerine ( $11,695 \pm 0,48$ ) göre 3. ayda  $7,43 \pm 2,23$ 'e inmesi hastalara 2. PPD testi yapıldığı dönemde glisemik kontrolün daha iyi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda başlangıçtan ancak bir ay sonra PPD tekrarlanmıştır. PPD yanıtına yansıyan CD4+Th1 baskın yanıtın ne kadar sürebildiği konusunda bir değerlendirme yapamıyoruz. TID'li çocuklarda yapılan longitudinal bir çalışmada başlangıçta CD4+Th1 baskın olarak saptanan yanıtın giderek CD4+Th2 baskın yanıtına dönüştüğü bildirilmektedir (53). Bu çalışma sonucuna göre çalışmamızda saptanan artmış PPD yanıtının CD4+Th2 baskın yanıtı nedeniyle giderek negatifliğe dönüşebileceği düşünülebilir. Bilindiği gibi CD4+Th2 yanıtına bağlı olarak salgılanan özellikle IL-4, IL-10 sitokinler CD4+Th1 sitokin yanıtını baskılayabilmektedir (2, 6).

PPD testi, tüberküloz tanısında tanıya yardımcı olan bir test olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. PPD pozitifliği kişinin mikobakterilerle karşılaştığını gösterirken hastalığın olup olmadığı konusunda yeterli bir bilgi verememektedir. BCG aşısı ile aşılama da PPD pozitifliğine neden olmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız PPD pozitifliği BCG ile aşılansmadan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde aşılı çocuklarda PPD endürasyon boyutunun 15mm'den büyük olması halinde TBC araştırması yapılması önerilmektedir (10). Çalışmamızda PPD endürasyon boyutu 15mm'den büyük olan bir hasta belirlenmiş, araştırmalar sonucu bu hastanın TBC hastalığının olmadığına karar verilmiştir.

Yetişkin ve çocukluk çağı diyabet hastalarında tüberküloz ve genel olarak infeksiyon hastalıklarının sık görüldüğü bildirilmektedir (7). Tip 2 diyabetli insanlarda TBC hastalık riskinin 2-8 kat arttığı bildirilmektedir (54). Ülkemizde yapılan bir araştırmada TBC'li hastaların %7'sinin diyabetli olduğu bildirilmiştir (8). Sadece TID diyabetli hastalara ait tüberküloz sıklığı konusunda literatürde bir çalışmaya raslamadık. Ülkemizde yapılan bir

çalışmada TID'li çocuklarda tüberküloz sıklığının %3.6 olduğu bildirilmektedir (55). Buna göre ülkemizde TID olgularındaki TBC sıklığı T2D olgularına göre (%7.3) daha düşüktür. TBC sıklığının yüksek (26/100.000) olduğu bildirilen ülkemizde TID'li hastalarda TBC sıklığının az olması ilginçtir. Bunda TID olgularında belirgin olan baskın CD4+Th1 yanıtın etkili olup olmadığı araştırılması ilginç olabilir.

Tüberküloz hastalığının araştırılmasında PPD testi sık ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda dikkat çekici bir şekilde hiperglisemik ve keto-asidotik süreçte olan hastalar PPD'ye sağlıklı çocuklar kadar yanıt verebilmekteydiler. Akut dönemden bir ay sonra ise hem PPD endürasyon boyutu hem de PPD pozitifliği (>10mmE) sağlıklı çocuklara göre artmıştı. Bu durum TID'li hastalarda TBC taramasında gözardı edilmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda olgu sayısının az olması, olguların kısa süreli izlenmiş olması, çalışmamızdan elde edilen sonuçların olgu sayısının fazla ve uzun süreli izlemiyle desteklenmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler TID olgularda hem akut hem de başlangıçtan 1 ay sonra hastalığın immunopatogeneze uygun olarak Th1 yanıtına bağlı PPD yanıtının sağlıklı çocuklara göre arttığı saptanmıştır. Buna göre Tip 1 diyabet hastalarında tüberküloz tanısında PPD testinin tanı değerini azalmaktadır. Çalışmamızın dar kapsamlı ve izlem süresinin kısa olması nedeniyle bu konuda daha kapsamlı ve longitudinal çalışmalara gereksinim vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. EURODIAB Study Group. 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 Jun 13; 373 (9680): 2027-33
2. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus in children. Behrman RE, Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th Ed, Philadelphia. WB Saunders Company, 2011: (6) 583-2
3. Culina S, Brezar V, Mallone R. Insulin and type 1 diabetes: immune connections. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jan 17; 168 (2): R19-31.
4. Roep BO. Autoreactive T cells in endocrine/organ-specific autoimmunity: why has progress been so slow? *Springer Semin Immunopathol*. 2002 Dec; 24(3): 261-71
5. Yoon JW, Jun HS. Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Apr; 928: 200-11.
6. Crane IJ, Forrester JV. Th1 and Th2 lymphocytes in autoimmune disease. *CritRev Immunol* 2005; 25: 75-102.
7. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008 Jul 15; 5(7): e152
8. Tatar D, Gunes S, Alptekin S. Tuberculosis in Diabetics: Features in an endemic area. *Jpn J Infect Dis*. 2009 Nov; 62(6): 423-7.
9. American Academy of Pediatrics: Pediatric tuberculosis collaborative group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-201.

10. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. Ankara: Rekmay Ltd. 2003: 55-7.
11. Kiray E, Kasapcopur O, Bas V, Kamburoglu-Goksel A, Midilli K, Arisoy N, Tastan Y. Purified protein derivative response in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Sep; 36(9): 2029-32.
12. Kale HS, Tastan Y, Pinçe O. Is the mycobacteria-derived purified protein response in atopic asthmatic children different? *Int Arch Allergy Immunol.* 2004 Nov; 135(3): 229-34.
13. Ozmen S, Tomac N, Uysal A. Tuberculin responses in children with allergic diseases. *Allergy* 2002; 57: 1059–1062
14. Alyasin S, Katibeh P, Asadi S. The relationship between tuberculin response, BCG vaccine scar and asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2009 Dec; 8(4): 205-10.
15. Wong GW, Hui DS, Tam CM. Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese schoolchildren in Hong Kong. *Thorax.* 2001 Oct; 56(10): 770-3.
16. Yilmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy.* 2000 Jul; 55(7): 664-7.
17. Grüber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U; MAS-90 Study Group. Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette-Guérin-vaccinated and nonvaccinated children. *Pediatrics.* 2001 Mar; 107(3): E36.
18. Scheinin T, Nhu-Nguyen TM, Kontiainen S. T cell responses to PPD in BCG-vaccinated children with insulin-dependent diabetes mellitus and controls. *Acta Paediatr.* 1994 Mar; 83(3): 337-8.

19. Soltesz G on behalf of EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes* 2007; 8 (Suppl. 6): 6-14.
20. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*. 1965 Oct; 14(10): 619-33.
21. Bottazzo GF. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies, *Lancet*. 1974 Nov 30; 2(7892): 1279-83
22. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul; 15(7): 539-53.
23. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E. Predicting type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926–33,6
24. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-26.
25. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G on behalf of EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes* 2007; 8 (Suppl. 6): 6–14.
26. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pedatrik Endokrinoloji*. 1. Baskı. *Pedatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.
27. Çolak R. Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2012; 5(3): 1-4

28. Notkins AL. Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. *J Biol Chem.* 2002 Nov 15; 277(46): 43545-8.
29. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov 1; 2(11)
30. Undlien DE, Lie BA, Thorsby E. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends Genet.* 2001 Feb; 17(2): 93-100.
31. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005 Dec; 52(6): 1553-78.
32. Couper JJ. Environmental triggers of type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health.* 2001 Jun; 37(3): 218-20
33. Abel M, Krokowski M. Pathophysiology of Immune-Mediated (Type 1) Diabetes Mellitus Potential for Immunotherapy. *BioDrugs* 2001; 15 (5): 291-301
34. Jun, HS, Yoon JW. The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia.* 2001 Mar; 44(3): 271-85.
35. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49 (8): 1319-24
36. Adler K, Mueller DB, Achenbach P. Insulin autoantibodies with high affinity to the bovine milk protein alpha casein. *Clin Exp Immunol.* 2011 Apr; 164(1): 42-9.
37. Giménez M, Aguilera E, Castell C. Relationship between BMI and age at diagnosis of type 1 diabetes in a Mediterranean area in the period of 1990-2004. *Diabetes Care.* 2007 Jun; 30(6): 1593-5.

38. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clin Chem*. 2011 Feb; 57(2): 168-75.
39. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Nov-Dec; 20(6): 429-37.
40. Ichinose K, Kawasaki E, Eguchi K. Recent Advancement of Understanding Pathogenesis of Type 1 Diabetes and Potential Relevance to Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 2007; 27: 554–564
41. American Diabetes Association. Hyperglycemic Crises in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan; 27 Suppl 1: 94-102
42. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB, Becker SA. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes* 2003; 4: 77–81.
43. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2008 Jan; 31 Suppl 1: 55-60
44. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1327-1334
45. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.
46. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 6. Baskı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013: 15-16
47. Kowalewicz-Kulbat M, Kaźmierczak D, Donevski S. Naive helper T cells from BCG-vaccinated volunteers produce IFN-gamma and IL-5 to mycobacterial antigen-pulsed dendritic cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 2008; 46(2): 153-7

48. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2012 May-Jun; 33 Suppl 1: S96-9.
49. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr; 161(4 Pt 1): 1376-95.
50. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000 May 6; 320(7244): 1240-3.
51. Effros RM, Widell JL. Acid base balance. In Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine.* 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 155-78.
52. Karalezli A. Arter Kan Gazları, Derleme. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 44-50.
53. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM. Serum Th1 (CXCL10) and Th2 (CCL2) chemokine levels in children with newly diagnosed Type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabet Med.* 2008 Nov; 25(11): 1349-53.
54. Kuo MC, Lin SH, Lin CH. Type 2 diabetes: an independent risk factor for tuberculosis: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2013 Nov 13; 8(11)
55. Baş F, Yılmaz S, Kabataş Eryılmaz S. Tip 1 diyabetli çocuklarda PPD (tüberkülin deri) testi yanıtının ve tüberküloz enfeksiyonu sıklığının değerlendirilmesi. *İst. Tıp Fak. Mecmuası* 64: 4, 2001

## ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı: EMRE ÇELİK

Doğum tarihi ve yeri: 04.11.1983

Görev yeri: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Mezun olduğu üniversite/fakülte: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2008

Bugüne kadar çalıştığı kurum: Kahramanmaraş Elbistan 112 acil hizmetleri istasyonu  
06.11.2008-21.12.2009

Araştırmacı olarak katılan klinik araştırmalar:

1. Gul Nihal Ozdemir, Emre Celik, Murat Bulut, Dilek Uludağ, Rahşan Ozcan, Tiraje Celkan: Kanama bozukluğu olan çocuklarda sünnet deneyimi. Turk Arch Ped 2011; 46: 313-7
2. Koca B, Kasapçopur O, Bakari S, Celik E, Calay O.: QT dispersion and cardiac involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2012 Oct; 32(10):3137-42.
3. Koca B, Bakari S, Kasapçopur O, Celik E, Oztunç F, Eroğlu AG, Saltik L:P wave dispersion in juvenile idiopathic arthritis patients with diastolic dysfunction. Iran J Pediatr. 2012 Dec; 22(4): 512-8

İLETİŞİM BİLGİLERİ (e-posta adresi / telefon): dr\_emrecelik@yahoo.com/ 506 650 14 91