



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI ve HASTALIKLARI

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ÇÖLYAK HASTALIğI
TARAMALARINDA SEROPOZİTİVİTE, HLA İLİşKİSİ VE GERÇEK
ÇÖLYAK HASTALIğI SIKLIğININ ARAşTIRILMASI**

Dr. Ceyda Aydın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2020



**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ÇÖLYAK
HASTALIğI TARAMALARINDA SEROPOZİTİVİTE, HLA İLİşKİSİ
VE GERÇEK ÇÖLYAK HASTALIğI SIKLIğININ ARAşTIRILMASI**

Dr. Ceyda Aydın

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Heves Kırmızıbekmez

Uzm. Dr. Nelgin Gerenli

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2020

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi, görgü, bilimsel tecrübeleri ile bana önderlik ederek bilimsel ufkumu genişleten, klinik içi ve dışı tüm sorunlarımda yardımcı olan saygıdeğer hocalarım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof.Dr. Betül SÖZERİ ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Mehmet KARACAN'a ;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana içtenlikle zaman ayırıp bilgi ve deneyimlerini aktaran, her zaman beni destekleyen, bilgi, tecrübe, olaylara bakış açısıyla her seferinde kendisiyle çalışmaktan heyecan ve mutluluk duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Heves HEVES KIRMIZIBEKMEZ'e ve bu çalışmanın meydana gelmesinde engin tecrübeleri ve bilgisiyle bana yol gösteren, yönlendiren ve her aşamasında destek olan çok değerli tez danışmanım Uzm. Dr. Nelgin GERENLİ' ye;

Eğitim sürecime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde görevli tüm hocalarıma, başasistanlara, yan dal uzmanlarına ve tüm uzmanlara;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, hastanemiz personel ve memurlarına;

Beni bu günlere getirirken hiç bir fedakârlığı esirgemeyen, her an varlığını yanımda hissettiğim, her türlü zorluğa benimle birlikte göğüs geren sevgili annem Gonca TOKLAÇ'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ceyda Aydın

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus ve Tipleri.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji.....	5
2.3.1. Genetik faktörler	7
2.3.2. Otoimmünite	7
2.3.3. Çevresel faktörler.....	8
2.4. Patogenez	9
2.5. Klinik Bulgular.....	12
2.6. Tanı	13
2.7. Tedavi	13
2.8. Prognoz.....	13
2.9. Komplikasyonlar	13
2.10. Hasta Eğitimi	14
2.11. Diyabet ile Birlikte Görülen Diğer Otoimmün Hastalıklar	14

2.12. Çölyak Hastalığı	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR.....	56
8. ÖZGEÇMİŞ	68
9. EKLER	70

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AKG	: Açlık kan glukozu
Anti-GAD	: Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoru
Anti-Tg	: Anti-tiroglobulin antikoru
Anti-TPO	: Anti-tiroid peroksidaz antikoru
ASCVD	: kardiyovasküler hastalık
CTLA4	: Sitotoksik T-Lenfosit Antijen 4
ÇH	: Çölyak hastalığı
DM	: Diabetes mellitus
EMA	: Endomisyum antkoru
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
HbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin
HLA	: Human Leukocyte Antigens
IA-2A	: İnsülinoma ilişkili otoantikör
IA-2B	: İnsülinoma ilişkili 2b otoantikör
IAA	: İnsülin otoantikörleri
ICA	: Adacık hücresi sitoplazmik otoantikörleri
ICSA	: Adacık hücre yüzey otoantikörleri
IgA	: Immünglobulin A

IgG	: Immüoglobulin G
INSVNTR	: İnsüline bağlı değişken tandem tekrarı sayısı
ISPAD	: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
MHC	: Major Histocompatibilite Kompleksi
MODY	: Maturity-onset diabetes of the young
ÖGD	: Özefagogastroduodenoskopi
PTPN22	: Protein tirozin fosfataz, nontype22
T1DM	: Tip 1 diyabetli
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TG2	: Transglutaminaz tip 2
ZnT8	: Çinko transporter antikorları

TABLÖLAR

Tablo 1:	T1DM otoimmünitesinde rol oynayan antikorların sıklığı.....	8
Tablo 2:	T1DM’de saptanan bazı otoantikorlar	10
Tablo 3:	T1DM ait genom bölgelerinin analizi sonucu diğer otoimmün hastalıklarla saptanan ortak gen bölgeleri	15
Tablo 4:	ESPGHAN’ın 2012 rehberinde ÇH için tanı koyma kriterleri	19
Tablo 5:	ÇH, SP, K grubu arasında demografik bilgi verilerinin karşılaştırılması	27
Tablo 6:	ÇH, SP, K grubu arasında cinsiyet ve akrabalık verilerinin karşılaştırılması	28
Tablo 7:	Puberte Evresi göre ÇH, SP, K grubu hastaların karşılaştırılması	29
Tablo 8:	ÇH, SP, K grubu hastaların kilo, boy, BMI SDS’lerinin karşılaştırılması	30
Tablo 9:	ÇH, SP, K grubu hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 10:	Klinik bulguların ÇH, SP, ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	32
Tablo 11:	Otoantikorlar ile bazı değişkenler arasında korelasyon analiz sonuçları.....	33
Tablo 12:	ÇH, ve SP hasta grubu arasında HLA gen bölgesi saptanma sıklığı	34
Tablo 13:	Çölyak hastalığı ve sadece seropozitivite olanlarda antikor pozitifliği oranları	35
Tablo 14:	Anti-insülin Antikorumun Hashimoto ve çölyak hastalığı otoantikorları ile ilişkisi.....	36,37
Tablo 15:	Adacık Hücre Antikorumun Hashimoto ve çölyak hastalığı otoantikorları ile ilişkisi.....	38,39
Tablo 16:	Anti-GAD Antikorumun Hashimoto ve çölyak hastalığı otoantikorları ile ilişkisi.....	41,42
Tablo 17:	Çölyak hastalığı tanısı almış olan 10 hastanın klinik özellikleri, tip 1 diyabet ve tiroid otoimmünitesi açısından antikor pozitiflikleri	43
Tablo 18:	Çölyak hastalığı tanısı almış 10 hastanın çölyak otoantikorları pozitiflikleri, HLA gen bölgesi durumu ve biyopsi bulguları.....	44

ŞEKİLLER

Şekil 1: Dünyada diyabetli insanların sıklığının bölgesel dağılımı	4
Şekil 2: Etiyolojik faktörlere bağlı olarak T1DM gelişim aşamaları.....	5
Şekil 3: ÇH şüphesi olan hastaların tanı algoritması	21
Şekil 4: ÇH yönünden genetik yatkınlığı olan hastaların tanı algoritması	22

ÖZET

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Çölyak Hastalığı Taramalarında Seropozitivite, HLA İlişkisi ve Gerçek Çölyak Hastalığı Sıklığının Araştırılması

Dr Ceyda Aydın

Amaç: Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan tip 1 diyabete diğer otoimmün hastalıkların eşlik etme olasılığı normal popülasyona göre daha sıktır. Çölyak hastalığı da bunlardan biridir. Bu çalışmada çölyak seropozitivitesi saptanan tip 1 diyabetli hastalarda çölyak hastalığı oranının belirlenmesi amaçlanmıştır. Seropozitif hastalarda ilk incelemede çölyak hastalığı olmasa bile takipte klinik bulgular ve laboratuvar bulgularının nasıl bir seyir gösterdiğinin anlaşılması için daha uzun dönem izlem çalışmalarına öncü olabilmesi hedeflenmektedir.

Hastalar ve yöntem: 6 ay-17 yaş arasında tip 1 diyabet tanısı almış, rutin yıllık taramalarına ve üç ayda bir HbA1C kontrollerine düzenli olarak getirilen 201 hasta (102 erkek 99 kız) incelendi. Çalışma grubu “çölyak hastalığı tanısı alanlar” “sadece seropozitif olanlar” ve “çölyak antikorları negatif olan kontrol grubu” olarak üç gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında hastaların epidemiyolojik ve antropometrik verileri, gastrointestinal semptomların varlığı karşılaştırıldı. Seropozitivite saptandıktan sonra HLA DQ2 ve HLA DQ8 incelemesi yapılmış olan hastalarda seropozitivite, HLA bölgesi varlığı ve çölyak hastalığı ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubumuzda 201 hastanın 10’unda (%4,9) çölyak hastalığı mevcuttu, 13 hasta ise (%6,4) seropozitif olup biyopsi sonuçları normaldi. Çölyak saptanan hastalardan HLA bölgesi analizi yapılmış olan 5 hastanın tümünde, sadece seropozitivitesi olup da analiz yapılmış olan 7 hastanın 6’sında en az bir HLA bölgesi pozitif. Çalışmamızda tüm çölyak hastalarında tanının diyabet tanısından itibaren 3,5 yıl içerisinde (ortalama $1,2 \pm 1,2$ yıl) konulduğu, iki hastada diyabet tanısı anında çölyak saptandığı görülmüştür. Çölyak hastalarının ortalama boy SDS’si ile seropozitif ve kontrol grubunun boy SDS’sine göre anlamlı şekilde düşüktü ($p:0.002$). Ferritin düzeyi çölyak hastalarında diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p:0,035$). Çölyak hastalarının glutensiz tedavi başlamadan

nce bakılan HbA1C ortalama %9,1, tedavi sonrası ortalama %8,4 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Diyabetli hastalarda HLA bölgesi pozitiflik oranı yüksek olup ancak negatif ise anlamlı olduğundan taramalarda kullanımının etkin bir yöntem olmadığı görülmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda seropozitif olan hastaların düzenli takibi ve izlemde antikorlar yüksek titrede kalıyorsa biyopsi kontrollerinin yapılmasının en akla yatkın yaklaşımlı olduğu düşünülmüştür. Bulgularımız T1DM’li hastalarda diyabet tanısının ilk beş yılında lyak taramasının yılda bir rutin olarak taranması gerektiğini desteklemiştir.

Anahtar kelimeler: ocuk ve adolesan, tip 1 diyabet, lyak hastalığı, seropozitivite

ABSTRACT

Evaluation of the Frequency of Celiac Seropositivity, Celiac Disease and Relationship with HLA in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes

Ceyda Aydın,MD

Objective: Type 1 diabetes, one of the most common chronic diseases in childhood, is more likely to accompany other autoimmune diseases than the normal population. Celiac disease is one of the most common. In this study, it was aimed to determine the rate of celiac disease in patients with type 1 diabetes with celiac seropositivity. Even if there is no celiac disease in the first examination of seropositive patients, it is aimed to be a pioneer in long-term follow-up studies in order to understand the course of clinical findings and laboratory findings in follow-up.

Patients and Methods: Two hundred and one patients (102 boys and 99 girls) who were diagnosed with type 1 diabetes between the ages of 6 months and 17 years, who were regularly brought to HbA1C controls every three months and routine annual screening, were enrolled. The study group was randomized into three groups as “those diagnosed with celiac disease”, “seropositive only” and “control group with negative celiac antibodies”. Epidemiological and anthropometric data of the patients and the presence of gastrointestinal symptoms were compared between these three groups. The relationship between seropositivity, HLA region and celiac disease was evaluated in patients who underwent HLA DQ2 and HLA DQ8 examination.

Results: Of 201 patients, 10 (4.9%) had celiac disease, 13 (6.4%) were seropositive with normal biopsy results. Five of 10 patients with celiac and 7 of 13 patients with seropositivity only underwent HLA examination. All 5 of the patients with celiac disease and 6 of the 7 patients with seropositivity had at least one HLA region. It was observed that all celiac patients were diagnosed within 3.5 years (an average of 1.2 ± 1.2 years) from the diagnosis of diabetes, and celiac was detected in the initial diagnosis of diabetes in two patients. The mean height SDS of celiac patients was significantly lower than that of the seropositive and control group ($p: 0.002$). Ferritin level was significantly lower in celiac patients compared to other groups ($p: 0.035$). The mean HbA1C of the patients with celiac disease examined before the

initiation of gluten-free diet was 9.1%, and was 8.4% at six months. There was no statistically significant difference.

Discussion: In patients with diabetes, since the rate of HLA DQ region positivity is increased than normal population, results of HLA region analyses is valuable only if it is negative. So, it seems that its use in screening is not an effective method. It can be concluded that persistent elevation of the antibodies in the regular monitoring, requiring endoscopic biopsy controls seem to be the most reasonable approach for the seropositive patients. Our findings supported that celiac screening should be routinely performed annually in the first five years of the diagnosis of T1DM.

Keywords: Child and adolescent, type 1 diabetes, celiac disease, seropositivity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabet çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Genetik olarak yatkın bireyde çevresel faktörlerin de etkisi ile pankreasta beta-hücrelerin otoimmün destrüksiyonu ve mutlak insülin yetersizliği ile ortaya çıkar. Tip 1 diyabete diğer otoimmün hastalıkların eşlik etme olasılığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Çölyak hastalığı da bunlardan biridir. Tip 1 diyabetli hastalarda çölyak hastalığı görülme sıklığı dünya çapında %3,5, ülkemizde ise %2,4-%12,1 olarak bildirilmiştir. Birçok merkezde takip edilen hastalara yılda bir çölyak hastalığı taraması yapılmakta olup, seropozitivite saptanan hastalara imkân varsa HLADQ2 ve HLADQ8 araştırması istenmekte ve çocuk gastroenteroloji uzmanının uygun gördüğü hastalara endoskopik ince barsak biyopsisi yapılarak hasta takip ve gerekli ise tedavi altına alınmaktadır (1-4). Tip 1 diyabetli pediatrik hastalarda seropozitiviteyi sıklıkla saptamamıza rağmen gerçek çölyak hastalığı tanısı alan hastaların oranının literatürde bildirilenlere benzer olduğunu tahmin etmekteyiz.

Otoimmün hastalıkların birbirleri ile eşlik etme olasılıklarının yüksek olduğu, bazı hastalıkların hiçbir klinik bulgusu olmadığı halde otoantikör pozitifliklerinin saptanabildiği ve belki bazı çapraz reaksiyonlar nedeniyle sadece laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabildiği bilinmektedir (5-8). ISPAD 2018 tedavi kılavuzunda T1DM’li çocukların belirli aralıklarla çölyak hastalığı açısından taranmasını önerilmektedir. Çocuk endokrin merkezlerinde Tip 1 diyabet ve çölyak birlikteliğinin erken tanısı için yapılan taramalarda kullanılan antikorlardan hangisi veya hangilerinin, hangi yaştaki ve diyabetin hangi sürecindeki hastalarda taranmasının daha uygun olacağı konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Diyabetli çocuklarda çölyak açısından hangi tanı ve takip yaklaşımının hastalarımız için daha az invaziv olacağı ve klinik pratiğimiz açısından daha zaman-etkin ve fiyat-etkin olacağı konusunun araştırılması ihtiyacı duyulmaktadır. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda yaşa, diyabet süresine ve klinik bulgulara göre en akılcı tarama testleri kullanıldığında ve gerekirse genetik incelemeler de yapılarak klinik ve laboratuvar olarak yakından takip edildiğinde invaziv tanı yöntemlerinin tekrarlayan uygulamaları azalabileceği düşünülmektedir (9,10) .

Çalışmamızda Tip 1 diyabetli hastalarda çölyak hastalığı açısından tarama tetkiklerinde seropozitivite saptananlar ve saptanmayanların gastrointestinal sisteme ait semptomların sıklığı, büyüme ve glisemik kontrol açısından karşılaştırılması ve seropozitivitenin klinik bir karşılığı olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Sadece seropozitivite ve biyopsi kanıtlı gerçek çölyak hastalığı olanların oranlarının ve biyopsi kanıtlı gerçek çölyak hastalığı olanların oranlarının saptanması amaçlanmıştır. Çalışmamızın kliniğimizde çölyak seropozitivitesi saptanan diyabetli hastalarda ilk incelemede çölyak hastalığı olmasa bile takipte klinik bulgular ve laboratuvar bulgularının nasıl bir seyir gösterebildiğinin anlaşılması için uzun dönem çalışmalara öncü olabilmesi hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

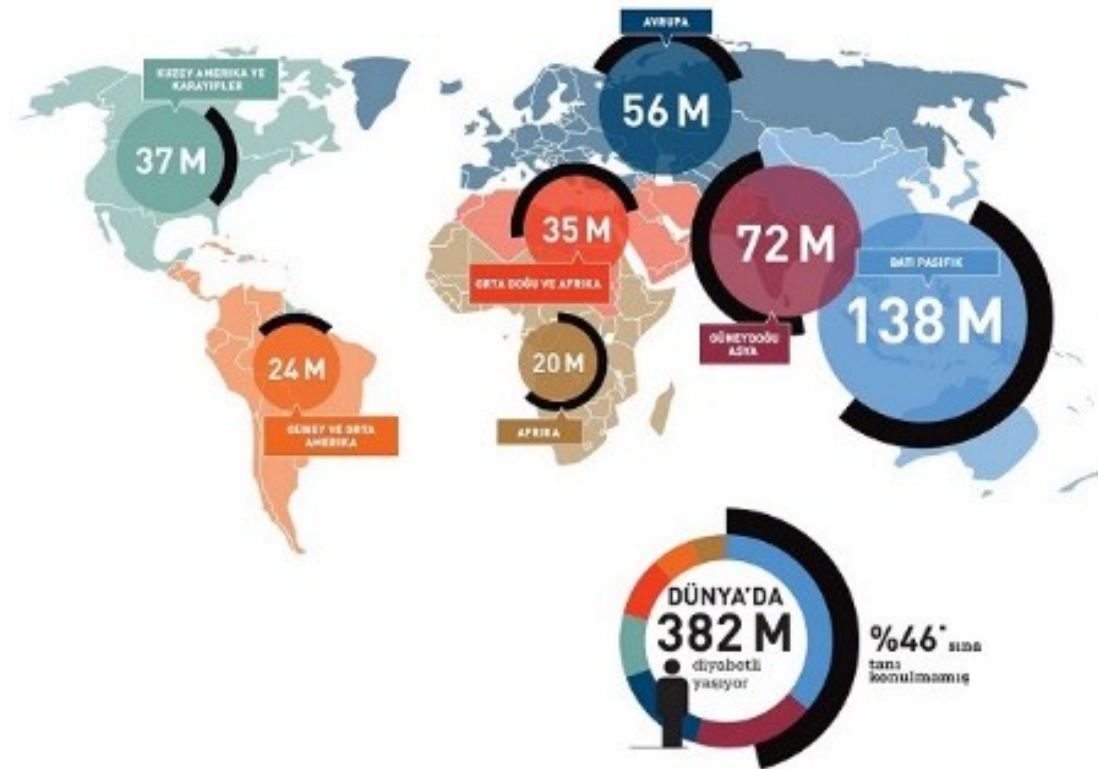
1.1 Diabetes Mellitus ve Tipleri

Diabetes Mellitus (DM) uygunsuz yüksek kan şekeri düzeyleri içeren bir metabolik hastalıktır. Diabetes mellitus Yunanca ve Latince iki kelimeden oluşur. Bu hastalıkla ilgili kayıtlar Antik Yunan, Hint, Mısır uygarlıklarında geçmektedir. Mering ve Minkowski, 1889 yılında, diyabet patogenezinde pankreasın rolünü keşfeden iki araştırmacı olmuştur. 1922'de Banting, Best ve Collip, Toronto Üniversitesi'ndeki pankreastan insülin hormonlarını saflaştırdı ve 1922'de Diyabet için etkili bir tedavinin bulunmasını sağladılar. Günümüzde diyabet ülkemizde ve dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. ABD'de, ölümlerin yedinci önde gelen nedenidir. DM'nin tip 1, tip 2, genç (MODY), gestasyonel diyabet, neonatal diyabet, endokrinopatilere ve ilaçlara bağlı ikincil nedenler gibi türleri bulunmakatadır. DM'nin ana alt tipleri tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) insülin eksikliğinden, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ise insülin etki kusurundan kaynaklanır. MODY ise beta hücrenin insülin salgılama kapasitesini azaltan genetik defektlere bağlıdır. T1DM çocuklarda veya ergenlerde görülürken, T2DM'nin kötü yaşam tarzı ve diyet seçenekleri nedeniyle hiperglisemi süresini uzatan orta yaşlı ve yaşlı erişkinleri etkilediği düşünülmektedir. T1DM ve T2DM patogenezi açısından büyük ölçüde farklıdır ve buna bağlı olarak etiyolojileri, klinik tabloları ve tedavileri de farklıdır. Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) pediatrik popülasyonda sık görülen otoimmün endokrin hastalık türüdür (9,11,12).

1.2 Epidemiyoloji

T1DM, dünyadaki diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır. T1DM'nin doğumdan itibaren saptanan vakaların sıklığı artar ve 4-6 yaşlarında ve daha sonra tekrar 10-14 yaşlarında zirve yapar. Çocukların yaklaşık % 45'inde on yaşından önce saptanmaktadır (13). 20 yaşın altındaki tüm diyabet vakalarının %85 veya daha fazlasını T1DM vakaları oluşturmaktadır (14). T1DM insidansında belirgin cinsiyet farkı bulunmamaktadır. Bu durum coğrafyaya bağlı olarak değişebilir. Avrupa kökenli yaşlı erkeklerde (13 yaşın üzerinde) olduğu gibi bazı popülasyonlarda, kadınlara göre T1DM gelişme olasılığı daha yüksek olabilir (E:K. 3:2). T1DM insidansı dünya çapında artmaktadır (15,16). İnsidans oranları ülkeler ve kıtalar arasında belirgin farklılıklar

göstermektedir (17). T1DM insidansı dünyada 1960'lardan bu yana hızlı gelişmekte olan ülkelerde yılda % 3'ten %5'e kadar arttığı rapor edilmektedir (18,21). Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından bildirilen 2015 yılı verilerine göre çocuklarda T1DM'un yılda 100.000 kişide görülme oranı Çin ve Hindistan'da 2-5, Şili, Meksika ve Türkiye'de 5-10, Orta Avrupa, Rusya ve ABD'de 10-25, İskandinavya, İngiltere ve Suudi Arabistan'da >25 idi (22). Güney-batı Almanya'da 20 yıl boyunca yapılan bir çalışmada T1DM görülme sıklığı yılda 100.000'de 19,4 idi (23). Almanya'da çocukluk çağında T1DM'de yıllık ortalama %3,4'lük bir artış olduğu tahmin edilmektedir (24). Avrupa, Avustralya ve Orta Doğu'da oranlar yılda %2 ila %5 oranında artmaktadır (12,25). Amerika Birleşik Devletleri'nde, T1DM oranları yılda yaklaşık % 2 oranında yaş ve etnik gruplarda bağlı yükseldiği ve İspanyol gençliğinde oranları daha da yüksek olduğu belirtilmektedir (26). T1DM insidansı ekvatora yakın ülkelerde uzak ülkelere göre daha düşük insidans bildirilmiştir (16).

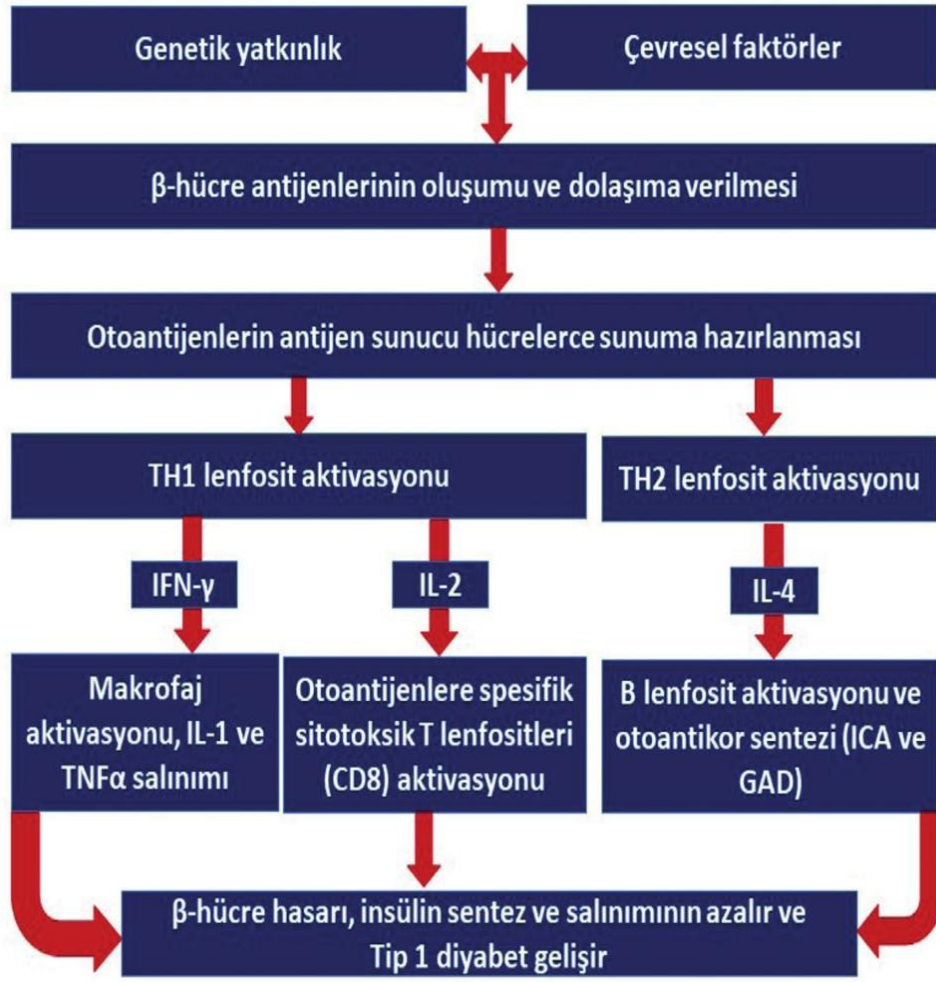


Şekil 1: Dünyada diyabetli insanların sıklığının bölgesel dağılımı (27)

T1DM'li çocuklarda Çölyak hastalığı (ÇH) insidansı %0,6 ile %16,4 arasında değişmektedir (28). T1DM hastalarda Çölyak hastalığı görülme sıklığı dünya çapında %3,5, ülkemizde ise %2,4-%12,1 olarak bildirilmiştir. T1DM hastalarda saptanan HLADQ2 ve DQ8 gen bölgelerinin Çölyak hastalarında da saptandığı belirtilmektedir. Ancak bu hastalarda her zaman Çölyak hastalarının kliniğine rastlanmaktadır (1,3,29).

1.3 Etiyoloji

T1DM pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlıdır. Bu yıkımın sonucunda beta hücrelerinin tahribi sonucu, insülinin mutlak veya görece yetersizliği gelişir. Hem genetik hem de çevresel faktörler bireyin bu hastalıkla karşılaşma riskini belirlemede önemlidir, ancak halen bilinmeyen mekanizmalar üzerinde çalışmalar devam etmektedir (2,22,27).



Şekil 2: Etiyolojik faktörlere bağlı olarak T1DM gelişim aşamaları (27)

T1DM genetik yatkınlığı değerlendirmek zordur. T1DM hastalarının %15'inde aile öyküsü mevcutken, %85'inde bulunmamaktadır (30,31). Bu hastalarda çevresel faktörler beta hücrelerine karşı bağışıklık yanıtının uyarılmasına neden olarak hastalık sürecini başlatmaktadır (18,32). Kanında iki veya daha fazla adacık antikoru saptanan bireyler, tip 1 diyabetin ilk aşamasında olarak sınıflandırılır. Birden fazla adacık antikoru olan tip 1 diyabet riski altındaki çocukların çoğunluğu izleyen 15 yıl içinde diyabete ilerler (33).

1.3.1 Genetik faktörler

T1DM tip için genetik faktörler önemlidir. İnsan genomu araştırıldıkça DM için risk teşkil eden farklı lokasyonların da olduğu saptanmıştır. Tip 1 diyabet ile ilişki 60'dan fazla genetik varyant tanımlanmıştır. Kromozom 6p21.3'teki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ve insan lökosit antijeninden (HLA) kaynaklanan polimorfizmlerin T1DM riskini etkilediği bilinmektedir (34). Bu genler, pankreas gelişimi, insülin sentezi ve sekresyonu, beta hücrelerinde amiloid birikimi, insülin direnci ve bozulmuş glukonogenez regülasyonu dâhil olmak üzere DM'ye giden çeşitli yollarda yer alan proteinleri kodlamaktadır. HLA sınıf II genlerinin barındırdığı HLA DQ, HLA-DR3 veya HLA-DR4 alelleri T1DM için en büyük genetik risk taşıyan genlerdir (11,35,36). DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 ve DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 gen bölgeleri T1DM açısından yüksek risk teşkil eder. Hastalığın başlangıç yaşına bağlı olarak, tip1 diyabetli bireylerin yaklaşık %30-%50'si, HLA-DQA1* 0501DQB1* 0201(DQ alt tipi)/DQA1*0301DQB1*0302(DQ8 alt tipi) ile DR3 ve DR4(DR3/DR4 genotip alt tipi) alelleri içerir. Yine DR2 alelleri ile birlikte HLA-DQA1,0102DQB1,0602 (DQ6) HLA antijenlerinden de bahsedilmelidir. Tip 1 diyabete yatkınlık, birçok genin polimorfizmi veya mutasyonu ile ilişkilidir. Bunlardan en önemlisi insülin genini promotörü (INSVNTR, insüline bağlı değişken tandem tekrarı sayısı), T-lenfosit aktivasyon reseptörünü kodlayan gen (CTLA4, sitotoksik T-Lenfosit Antijen 4) ve protein tirozin fosfataz geni N22 genidir (PTPN22, protein tirozin fosfataz, nontype 22) (32). Diyabetli erkeklerin çocuklarında %3,6 - % 8,5 oranında, diyabetli kadınların çocuklarında %1,3 -%3,6 oranında diyabet görülme sıklığı vardır (37).

1.3.2 Otoimmünite

Yukardaki bahsedildiği gibi etiyolojik faktörlerden herhangi biri veya birkaçının tetiklediği immün mekanizma ile pankreas β -hücrelerinin ilerleyici yıkımı söz konusudur. Çocuklarda adacık hücre otoimmünitesinin yaşamın çok erken döneminde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu olay tetikleyici faktörlerle başlayan T hücrelerinin uyarılması ve farklılaşması sonucu beta hücrelerinin harabiyeti ile sonuçlanır (38). Otoimmünitede en sık rol oynayan antikorların dağılımı tabloda verilmiştir (39).

Tablo 1: T1DM otoimmünitesinde rol oynayan antikoların sıklığı (39)

	Görülme sıklığı %
ICA	80
IAA	40
alfa ve beta/IA-2A ve IA-2B	40
GADA	80
ZnT8	40

ICA: Adacık hücresi sitoplazmik otoantikoları; **IAA:** İnsülin otoantikoları; **IA-2A:** İnsülinoma ilişkili otoantikor; **IA-2B:** İnsülinoma ilişkili 2b otoantikor; **GADA:** Glutamik asid dekarboksilaza karşı antikolar; **ZnT8:** Çinko transporter antikoları

1.3.3 Çevresel faktörler

Yüksek riskli HLA haplotipleri olan bireylerin oranındaki azalmaya paralel olarak, son 30 yılda tip 1 diyabet insidansındaki artış T1DM gelişiminde rol oynayan çevresel faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Enfeksiyonlardan Rubella bu konuda en çok suçlanan etkindir (26,33). Viral enfeksiyonlar otoimmüniteyi tetikleyerek veya doğrudan sitotoksik etki ile beta hücre harabiyetine neden olurlar. Bir kısmı annenin maruz kaldığı enfeksiyonlar sonrası anne karnındaki immüniteyi tetikler. Bir kısmı doğumdan sonra çocuğun maruz kaldığı enfeksiyonlar sonrası başlar (33). Bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir. Barsak mikrobiyotasının etken olduğu ile ilgili görüşler bulunmaktadır (5,38,40). Bazı yayınlar pankreas beta hücrelerinde otoimmünite gelişimi üzerinde bakteriyel ve viral enfeksiyonların yanı sıra D vitamini eksikliğinin etkisini vurgulamaktadır (5,40). Bazı çalışmalarda ise kazein hidrolizatlarının uygulanması genetik olarak yatkın çocuklarda pankreas beta hücreli otoimmünite gelişme riskini azalttığı belirtilmektedir. Kazein eksikliği T1DM gelişimine neden olabilmektedir (5,33). Yapılan bazı çalışmalarda anne sütünün T1DM gelişiminde koruyucu faktör olduğu, inek sütü ve katı gıda gibi yabancı proteinlere maruz kalmanın T1DM gelişimini tetiklediği gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli çocukların, sağlıklı bireylere göre anne sütü alım süresinin daha kısa olduğu veya hiç anne sütü almadığı gösterilmiştir. Pentamidin ve antibiyotikler gibi birçok ilaç glukoz metabolizmasıyla ilişkilendirilmiştir. Antibiyotiklerin T1DM gelişme riskini arttırmasının sebebinin,

bozulmuş barsak florasının bakterilerin anormal bağışıklık sistemi yanıtına yol açarak olduğu düşünülmektedir (5,40).

2.4. Patogenez

T1DM olguların büyük kısmı (%90) otoantikörler tarafından pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile başlayan insülin eksikliği ve organ hasarına yol açan otoimmün bir süreçle ilişkilendirilmektedir (Tip 1A). Vakaların az bir kısmında ise (%10) beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1B) (41). Çeşitli faktörler genellikle hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir veya hastalığı tetikleyen nedenler bazan belirsiz olabilir. Genetik yatkınlığa bağlı olarak gelişen otoimmünite bu nedenlerden en önemlisidir. Bir diğeri ise hastaların çevresel etkenlere bağlı olarak kan glukoz düzeylerindeki dengesizliktir. Hiperglisemi tek başına pankreas beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve bozulmuş insülin salgısına da katkıda bulunabilir. T1DM’da en önemli mekanizma bu nedenlere bağlı olarak gelişen insülin sentezleme ve salınım kapasitesindeki azalmaya yol açan pankreas beta hücrelerindeki ilerleyici otoimmün yıkımdır (22). Adacık hücrelerine karşı oluşan otoantikörler tüm olguların %90’ından fazlasında bulunur ve hastalıktan birkaç yıl önce oluşur (42). Tespit edilen antikörler yakın zamanda oluşmuş da olabilir veya yıllar önce de oluşmuş olabilir. İnsülin (IAA) ve glutamik asit dekarboksilaz (GADA) karşı antikörler erken çocukluk döneminde geliştiği, adacık antijeni-2 (IA2) ve çinko taşıyıcıya 8 (ZnT8) karşı antikörler ise daha sonradan ortaya çıktığı belirtilmektedir (43). Bu otoantikörlardan iki veya daha fazlasının geliştiği bireyler T1DM gelişme riskinin daha yüksek olduğu bireylerdir. Otoantikörlerin ilk tespiti ile T1DM’nin başlangıcı arasındaki süre değişkendir ve bu süre sadece birkaç aydan birkaç yıla kadar değişmektedir (44,41). IA2 antikörleri veya ZnT8 antikörleri, T1DM’ye daha hızlı ilerlemenin bir göstergesi olarak belirtilmiştir (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda T1DM etiyopatogenezinde rol oynayan bir dizi reseptör, enzim ve hormonun da etkilendiği otoantikör ve otoantijenler tanımlanmıştır (Tablo 2). Bunlar içinde anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), anti-adacık hücresi (ICA), anti-insülin (IAA), anti-tirozin fosfataz (IA2) ve anti-çinko taşıyıcı 8

(ZnT8) antikorları T1DM etiyopatogenezinde anahtar rol oynadığı belirtilmektedir (5,8).

Tablo 2: T1DM’de saptanan bazı otoantikorlar (6)

İnsülin, insülin sentez ve insülin depolama	Karboksipeptidaz H otoantikorlar İnsülin otoantikorları (IAA) Proinsülin otoantikorlar Çinko taşıyıcı 8 protein (ZnT8A)
Protein tirozin fosfatazlar	İnsülinoma 2- ilişkili otoantikorlar (IA2A) IA-2β otoantikorlar (IA-2βA)
Enzimler	Karbonik anhidraz II Chymotrypsinogen ilişkili 30 kDa pankreas otoantikor DNA topoisomerase II otoantikorları Glutamik asit dekarboksilaz otoantikorlar (GADA) 51 kDa aromatik-L-amino-asit dekarboksilaz otoantikorlar
Diğerleri	Aminoasil-tRNA otoantikorlar. Glima 38 otoantikor GLUT2 otoantikorları Glikolipid otoantikorlar GM2-1 adacık ganglioside otoantikorlar Isı şoku protein otoantikorları Adacık hücre yüzey otoantikorları (ICSA) Adacık hücreye özgü 38 kDa otoantikor Adacık hücreli sitoplazmik otoantikorlar (ICA) 52 kDa RIN (sıçan insülinoma) otoantikorları

Otoantikorlar T1DM için risk altındaki bireylerin belirlenmesi için önemli biyobelirteçler olmasına rağmen, otoimmüniteyi tetikleyen altta yatan mekanizmaların açıklığa kavuşturulması için çalışmalar devam etmektedir. Büyük olasılıkla, bağışıklık yanıtını başlatan veya modüle eden birçok faktörün varlığı T1DM'in gelişmesine yol açmaktadır. Diabetes mellitus'un patofizyolojisi ve genetiğine dair yeni bilgiler pediatrik diyabete bakış açımızı değiştirmiştir. HLA sınıf II genleri T1DM genetik riskin %40-50'inden sorumlu kabul edilmektedir (47). İskandinav'da T1DM tanısı konan çocukların neredeyse %90'ı HLA-DR3 veya HLA-DR4 alelleri için pozitif olduğu belirtilmiştir (4). Ancak, orta ve yüksek riskli HLA genotip taşıyıcılarının sadece %5'inde T1DM geliştiği bildirilmiştir (36). T1DM gelişimi için daha fazla genetik yatkınlık gerektiği belirtilmiştir (48,49). Daha sonraki çalışmalarda 50'den fazla gen bölgesinin T1DM ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (4-50). Bu genlerin çoğu immün regülasyon ve sitokin yanıtlarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (4).

T1DM ile ilişkili genler Kafkas ve Asya popülasyonlarında farklı olduğundan T1DM'nin genetiğinde bir heterojenden bahsedilmiştir (51). Otoimmün T1DM vakalar için aynı bölgede yaşayan farklı etnik kökenlere sahip çocuklar arasında demografik ve klinik özellikler de farklılıklar bulunmaktadır (52). T1DM ilişkili otoantikorların ortaya çıkmasından önce bazı moleküler belirteçler tanımlanmıştır (53). T1DM'de pankreas adacık hücrelerinin yıkımına katkıda bulunan tüm bu etkenlerin varlığında hastalık ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, bozulmuş metabolik duruma yol açan hiperglisemi kan şekerinin yüksek olması gibi bir kısır döngüye neden olur. Yüksek kan şekeri düzeylerinde nefronlardaki glikoz düzeyi yüksekliği nedeniyle gerçekleşen ozmotik diürez sonucu hastalarda poliüri ve polidipsi semptomları gelişir (22,43).

T1DM hastalarında yukardaki olaylar dört ana katagoride özetlenebilir:

Evre 1: Çoklu adacık antikorlarının oluşumu, normal kan şekeri, nonspesifik belirtiler.

Evre 2: Çoklu adacık antikorlarının varlığı, kan şekeri yükselmesi, nonspesifik belirtiler.

Aşama 3: Adacık otoimmünesinin varlığı, kan şekeri yükselmesi, T1DM ait semptomlar

Evre 4: Uzun süredir tip 1 diyabet varlığı

2.5. Klinik Bulgular

Genellikle asemptomatik olarak ortaya çıkabilir veya hastalığın başındaki akut semptomlar olarak poliüri, polidipsi ve polifaji bulunabilir. Ozmotik diürezle birlikte su kaybına bağlı olarak gelişen dehidratasyon sonrasında fazla su içme, halsizlik ve kilo kaybı olur. Ketoasidoz gelişirse nefeslerinde belirgin bir aseton kokusu ortaya çıkabilir, karın ağrısı ve kusma olabilir. Keton cisimciklerinin aşırı artmasına bağlı metabolik asidoz gelişirse Kussmaul solunum, yorgunluk, bulantı ve kusma olur. Diyabetik ketoasidoz tedavi edilmezse hızla kardiyak depresyon, bilinç değişikliği, koma tablosuna ilerler ve ölümle sonuçlanır. Tanı konduktan sonra insülin tedavisi başladığında sağlam kalan beta hücreler üzerindeki glukotoksisitenin ortadan kalkması ile bir miktar daha endojen insülin salımı gerçekleşir ve bazı hastanın insülin tedavisi gereksinimi azalır. Bu döneme remisyon dönemi denir. Hastalığın ortaya çıkışını izleyen ilk birkaç yıl içinde bulgular şiddetlenir ve hastalar total diyabet dönemine girerler (22,39).

2.6. Tanı

T1DM tanısı klinik bulgular, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konur. Öyküde son zamanlarda ortaya çıkan her zamankinden farklı olağanüstü bir idrar çıkışı, su içme ve kilo kaybı genellikle mevcuttur. Ayrıca öyküde diğer otoimmün hastalıklar olabilir. Diyabet tanısı yüksek serum glukoz düzeyleri (açlık glukoz >126 mg/dL, rastgele glikoz >200 mg/dL) veya HbA1C'nin >%6,5 olması ile konur (1,22).

2.7. Tedavi

T1DM tedavisi öncelikle insülin yerine koyma tedavisidir. Günlük subkutan enjeksiyonlar yoluyla insülin uygulaması, ya da bir insülin pompası ile vücuda verilerek glikoz seviyesi dengelenir. Düzenli egzersiz ve diyet tedavinin diğer parçasıdır. Kan şekeri izleminin düzenli yapılması, değişen ihtiyaca göre verilecek insülin miktarının ayarlanması gerekmektedir ve günlük hayatta bu uygulamaları yapacak olan hasta veya ailesi detaylı bir diyabet eğitimi sürecinden geçmektedirler. Hastalar ayrıca düzenli aralıklarla diyabet komplikasyonları ve eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından takip edilmektedirler (1,54).

2.8. Prognoz

DM'nin prognozu glukoz yönetiminin derecesinden önemli ölçüde etkilenir. Kronik hiperglisemi komplikasyon riskini artırır. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Denemesi ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması, T1DM ve T2DM'li bireylerde kronik hiperglisemi ile mikrovasküler komplikasyonları artırdığını ortaya koydu (1,9,22,55).

2.9. Komplikasyonlar

T1DM'de çocuklarda görülen en önemli komplikasyon metabolik bozukluklardır. Bu komplikasyonlar akut, subakut ve kronik olarak üçe ayrılabilir. Hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz akut, büyüme ve puberte bozuklukları subakut, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ise kronik olarak ortaya çıkan

komplifikasyonlardır. Diyabet komplifikasyonları multifaktöriyel nedenlere bağlı olmasına rağmen çoğunlukla yetersiz metabolik kontrole bağlıdır (9,55-58). T1DM'li hastalarda komplifikasyonlar mikrovasküler, makrovasküler, ve nöropatik olarak karşımıza çıkabilir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplifikasyonlar, kötü kontrol edilen diyabetin derecesine ve süresine göre değişir ve nefropati, retinopati, nöropati ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olaylarını içerir. Kötü kontrollü diyabet dislipidemi ve hipertansiyon gibi diğer metabolik komorbiditelerle de ilişkilidir (56,57). DM'lilerin yaklaşık üçte ikisi miyokard enfarktüsü veya inme sonucu ölür (62). Diyabetik retinopati riski hastalık başlangıcından itibaren beş yıl sonra artmaya başlar. Non-proliferatif retinopati riski 10 yılda yaklaşık %10, 15 yılda %40 ve 20 yılda %60 olarak bildirilmiştir (59). Böbrek hastalığı DM hastalarında morbidite ve mortalitenin bir diğer önemli nedenidir. DM aynı zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nde vaskülopati ve nöropatiden kaynaklanan ekstremitte amputasyonlarının en önde gelen nedenidir. Nöropati gelişen birçok hastada fark edilmeden gelişen yaraların enfekte olmasını önlemek için düzenli ayak bakımı gerekir (58).

2.10. Hasta Eğitimi

Sağlık profesyonelleri DM'li hastaları eğitmek için aktif bir yaklaşım benimsemelidir. Bu hastalar için yaşam boyu yaşam tarzı değişiklikleri gerekli olabilir. Bunun için özel eğitimli hemşireler, diyetisyenler, psikologlar ve sosyal hizmet uzmanları hastaların DM ile ilgili eğitimine katkıda bulunur. Ayrıca birçok merkez yılın belli dönemlerinde hasta ve aile kampları düzenleyerek sosyal iletişimi artırmaktadır (1,22,59).

2.11. Diyabet ile Birlikte Görülen Diğer Otoimmün Hastalıklar

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalarda Tip 1 diyabet gelişiminin diğer otoimmün hastalıkların da gelişme riskini artırdığı belirtilmektedir. T1DM hastaların yaklaşık %25'ine başka bir otoimmün hastalık da eşlik etmektedir. Bu, hastalıkların gelişiminde genetik yatkınlık rol almaktadır. Pankreas beta hücrelerinde ilerleyen otoimmün süreç diğer dokuları da etkileyebilmekte ve böylece ortaya çıkan otoimmün fırtına süreci diğer doku ve organlara karşı da otoantikor gelişimi ile sonuçlanabilmektedir (4,59). T1DM hastalarında en sık görülen otoimmün hastalık

otoimmün tiroid hastalığıdır. İkinci sıklıkla çölyak hastalığının takip ettiği belirtilmektedir. Bu hastalıklar farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir veya belirti vermeksizin taramalarda saptanabilirler. Bunların tanısının konması ve uygun tedavi verilmesi gecikirse hayatı tehdit edebilecek durumlarla karşılaşılabilir (60). ISPAD 2018 tedavi kılavuzunda T1DM’li çocukların belirli aralıklarla ÇH açısından taranmasını önerir (61). Tip 1 diyabette saptanan ve bazı otoimmün hastalıklarla ortak olan genom bölgeleri tablo 3’de gösterilmiştir

Tablo 3: T1DM ait genom bölgelerinin analizi sonucu diğer otoimmün hastalıklarla saptanan ortak gen bölgeleri (4,62)

Locus	Diğer otoimmün hastalık
IDDM1	Tüm otoimmün hastalıklar Çölyak hastalığı Romatoid
IDDM3	artrit
IDDM5	Romatoid artrit, AITD, SLE Romatoid artrit
IDDM6	Romatoid artrit
IDDM8	
IDDM9	Romatoid artrit, multipl skleroz, AITD, Addison
IDDM12 (CTLA4)	hastalığı
IDDM13	
16q22-q24	Romatoid artrit
DXS998	Sedef hastalığı, astım, çölyak hastalığı
	Romatoid artrit

2.12. Çölyak Hastalığı

Tipik atrofik bağırsak histopatolojisi ile karakterize, yaşam boyu devam eden enteropatidir. Gluten duyarlı enteropati, non tropikal sprue, çölyak sprue gibi isimlerle de anılmaktadır. Gliadin içeren buğday ve diğer tahılların (çavdar ve arpa) yenmesine bağlı genetik olarak yatkın kişilerde gelişen ince bağırsağın villöz atrofisi ve kript hiperplazisi ile ortaya çıkar. Çocuklarda yaklaşık 1:100–300 kişide görülebilmektedir.

ÇH, insüline bağımlı T1DM olan kişilerde genel popülasyona göre daha yaygındır. Bağırsaklardaki lokal bağışıklık sistemi her iki hastalığın patogeneğinde de rol oynamaktadır (63,67).

Epidemiyoloji: Çölyak hastalığı gibi, otoimmün hastalıkların tip 1 diyabetle birlikte eşlik etme olasılığı sıktır. Çocuklarda ÇH sıklığı normal popülasyona oranla daha yüksek olup %4–11 sıklığında görüldüğü rapor edilmiştir (65,68,69). Tip 1 diyabetli hastalarda diğer otoimmün hastalıkların ortaya çıkması yaşam kalitesini düşürmekte ve morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir (4).

Genetik: Yapılan çalışmalar, Çölyak hastalığı ve T1DM arasında büyük olasılıkla çok yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Her iki hastalığın temelinde benzer genetik faktörler olan HLA-DRB1, HLA-DQ8 (DQB1,0302- DQA1,0301) (%5-10) ve DQ2 (DQB1,0201-DQA1,0501) gen bölgelerinin %86-100 oranında rol aldığı belirtilmektedir. Bu genler 6p21.3'te lokalizedir (60,62). Ayrıca buğday gluteninin her iki hastalığın gelişimine neden olan çevresel faktörlerden olduğu ileri sürülmüştür (70). ÇH tanısı almış bir bireyin birinci derece akrabalarında aile öyküsü %10'dur (71).

Patogenez: ÇH çocuklarda gliadin içeren buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi besinler ile beslenme sonucu intestinal inflamasyon ve hasar gelişmesiyle oluşur. Genetik yatkınlığı olan kişilerde “zonulin” isimli intestinal peptidin arttığı tespit edilmiştir. Bu peptidin intestinal yapıda parasellüler geçirgenliğin artmasını ve intestinal sıkı bağlantılarda çözülmesine neden olur. Bunun yanında intestinal mukozanın lamina propriasında glutene karşı gelişen aşırı immün cevap söz konusudur. Gluten peptidleri bağırsakta glutamik asite çevirdikten sonra antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 reseptörlerine sıkıca bağlanarak dokuyu hedef haline getirir ve immün mekanizma tetiklenmiş olur. Bunun sonucunda intestinal yapıda villöz atrofi ve kript hiperplazisi gelişir. Ayrıca B hücrelerinin aktivasyonunu sonucu antigliadin ve antidoku transglutaminaz (tTG) antikorları salınımı olur. Bu antikorların ekstrasellüler membrandaki tTG'ye bağlanmasıyla oluşan kompleks epitelin yapısını bozar (72).

Klinik: Bazı hastalarda tipik ÇH kliniğine rastlanmamaktadır (1,3,29). Gelişen villus atrofi besinlerin malabsorbsiyona yol açmaktadır. Bu durum hastalarda yağda çözünen vitaminler, B vitaminleri, folik asit, demir ve kalsiyum düşüklüğüne neden olur. T1DM'lu çocuklarda çölyak hastalığı hipoglisemi atakları ile ilişkili olabilir. Ayrıca

büyüme bozukluğu, kilo kaybı, osteopeni, osteoporoz veya anemi eşlik edebilir. D vitamini ve kalsiyumun kronik malabsorbsiyonu kemik demineralizasyonu sonucu osteoporoz ve raşitizme neden olabilir. Gecikmiş kemik olgunlaşması, büyüme bozuklukları ve cinsel olgunlaşma bozuklukları eşlik eder. Gecikmiş ergenlik olan çocuklarda IGF-1 ve seks steroid düzeylerinin düşük olması da ayrıca osteopeniye katkıda bulunabilir. Çölyak hastalığı eşlik eden T1DM hastalarında oksipital kalsifikasyonlar, serebellar ataksi, serebral vaskülit ve epilepsi gibi çeşitli nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (73).

Klinik tabloların tümü hastalarda aynı anda görülmez. Bu nedenle bu hastaların kliniklerini Klasik, Atipik, Sessiz, Latent ve Potansiyel olmak üzere beş farklı klinik tabloya ayrılabilir (74).

Klasik ÇH Kliniği: 6-24. aylık bebeklerde başlar, kronik ishal, buna bağlı büyüme geriliği, iştahsızlık, huzursuzluk, karın ağrısı ve karında şişkinlik ile ortaya çıkar. Bu hastalarda serumda spesifik antikor pozitifliği ve ince bağırsaklarda hafif villus düzleşmesinden vilus atrofisine kadar bozukluk görülebilir (10).

Atipik ÇH Kliniği: Bu hastalarda daha ziyade anemi, nöropati, boy kısalığı, diş gelişimi problemleri, artralji, kronik yorgunluk, gecikmiş puberte, dermatitis herpetiformis ve karaciğer enzimlerinde artış gibi ekstraintestinal bulgular vardır (10).

Sessiz ÇH Kliniği: Bu hasta grubunda herhangi bir klinik belirti veya aktif şikayeti olmamasına rağmen yapılan taramalarda ÇH'ye özgü antikorlar saptanır. Ayrıca HLA tiplendirmesi ve barsak biyopsisi sonuçları ÇH'nı destekler. Yapılan çalışmalarda özellikle T1DM, selektif IgA eksikliği, bazı sendromlar, otoimmün hastalıklar ve aile öyküsü olanlarda sıklıkla karşılaşılmaktadır (10,74).

Latent ÇH Kliniği: HLA doku antijeni pozitif olan bazı hastalarda hayatının sadece bir döneminde glutene bağlı enteropati bulguları saptanmış ancak histopatolojik olarak herhangi bir bulguya rastlanmamış olan hasta grubudur. Bu hastalarda serumda ÇH spesifik antikorlar pozitif ya da negatif olabilir (10).

Potansiyel ÇH Kliniği: Bu hastalarda tipik klinik belirtiler olmaz. Ancak hastalık ile ilişkili antikorlar ve HLA tiplendirmesi pozitifdir. İnce bağırsakta histopatolojik olarak herhangi bir bulguya rastlanmaz. Bu hastalar genetik olarak ÇH'ye yatkın oldukları için %50'den fazlasında ÇH kliniği ilerleyen zaman içinde gelişebilmektedir (10,75).

Tanı: T1DM ile birlikte görülebilen ÇH tanısı, klinik, biyokimyasal, serolojik ve histopatolojik bulguların değerlendirilmesi ile konur. Spesifik antikorların saptanması ve ince bağırsağın biyopsisi ile hastalığın doğrulanması tanıda önemli bir yeri vardır. Çölyak hastalığında bulunan antikorların belirlenmesi çok önemlidir, çünkü vakaların çoğu asemptomatiktir. Bunların yanında T1DM'li çocuklarda ÇH en sık asemptomatik evrede, hastalığın klinik semptomlarının başlangıcından önce teşhis edilir (57,73). Yukarda bahsedildiği üzere antikor negatif olan hastalar için ise gen bölgesi tespiti veya biyopsi önem arz eder. Anti endomiyal (EMA) ve anti-doku transglutaminaz (tTG) IgA antikorları ÇH tanısında en önemli iki antikordur. Antigliadin antikorları daha az spesifik olduklarından ÇH tanısında kullanımı önerilmez (76).

2014 kılavuzlarında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) Çölyak hastalığı tanısı için IgA seviyesi, tTG veya EMA testinin istenmesini önerir. Bu testler ÇH aile öyküsü olan çocuklarda, atipik veya tipik ÇH belirtileri ile başvuranlarda, malabsorbsiyon belirtileri, açıklanamayan hipoglisemi atakları ve bozulmuş glisemik kontrolü olanlarda yapılmalıdır (63).

Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD), tip 1 diyabetin ilk beş yılı içinde hastalarda ÇH tanısı için tTG ve EMA varlığının tespitini önermiştir. Birinci derece akrabalarında ÇH olan hastalarda, düşündürülen klinik belirtilerin varlığında da yapılmalıdır (62). Pozitif antikor titresi saptanan çocukların biyopsi yapılır ve pozitif vakalar için glutensiz diyet deneyimli bir diyetisyen tarafından verilir. Buna karşılık, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPGHAN) önerilerine göre, ÇH tanısı için klinikte tipik semptomların varlığı, seroloji testlerle spesifik otoantikorların saptanması veya yüksek tTG IgA (üst sınırdan 10 kat daha yüksek) seviyeleri ile saptanan genotip (HLA-DQ2/DQ8) varlığının olması durumunda bağırsak biyopsisine gerek duyulmuyor. Bunların yanında antikor titresinde azalma ve glutensiz diyetle verilen klinik yanıtın da tanıyı doğruladığı belirtiliyor. Gluten provokasyon testleri ve tekrarlanan biyopsiler sadece belirsiz tanısı olan veya antikor yokluğunda hastalık olasılığı yüksek olan bazı hastalarda gereklidir. Ayrıca çölyak hastalığı riski yüksek gruplarda tanı mümkünse genetik testle konmalıdır. Negatif sonucun ÇH tanısını dışlayabildiği belirtilmektedir. Buna karşılık pozitif bir sonuç elde edildiğinde tTG antikorlarının belirlenmesi önerilir. Ancak yüksek maliyeti nedeniyle bu tetkikler rutin uygulamada çoğunlukla yapılamamaktadır (10).

ESPGHAN’ın 2012 rehberinde ÇH tasının konması için hasta semptomları, serum antikorları, HLA ve biyopsi bulgularının birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir. Her biri için puanlama yapılmış olup toplamda 4 puan alan hastaya tanı konabileceğini belirtmiştir. ≥ 4 puan alan hastalarda için hemen glutensiz diyet başlanmalı ve diyetle klinik bulguları düzelmeyen hastalar tekrar değerlendirilmeli (Tablo 4) (10).

Tablo 4 : ESPGHAN’ın 2012 rehberinde ÇH için tanı koyma kriterleri (10)

Kriter	Puan
Semptomlar	
Malabsorbsiyon sendromu	2
Diğer ÇH ilişkili semptomlar/ Tip 1DM varlığı/1.derece akrabalarda ÇH varlığı	1
Asemptomatik	0
Serum antikorları	
EMA (+) ve/veya tTG IgA üst limitin >10 katı	2
Düşük titrede pozitif tTG IgA/ izole anti-DGP (+)	1
Seroloji sonucu olmayan hastalar	0
Tüm çölyak spesifik antikorlar (-)	-1
HLA	
Tüm HLA DQ2 ya da HLA DQ8 heterodimerleri (+)	2
HLA çalışılmamış ya da sadece HLA-DQB1 0202 (+)	1
HLA DQ2 ve DQ8 (-)	-1
Histoloji	
Subtotal villöz atrofi, villüslarda düzeleşme	2
Orta derecede azalmış villus yüksekliği / kript derinliği oranı veya bağırsak tTG antikor varlığı	1
Biyopsi yapılmadıysa	0

EMA: Endomisyal antikor; tTG : doku transglutaminaz; IgA: İmmunoglobulin A; DGP: Gliadin peptid antikoru; HLA: İnsan lökosit antijen.

ÇH'nin histolojik değeriendirilmesi Marsh sınıflamasına göre yapılır. Bu sınıflamaya göre lezyonlar infiltratif, hiperplastik ve atrofik yapılar içerir (10,77).

Marsh 0: Normal histoloji vardır

Marsh 1: Villöz atrofi yok, Hastaların %10'unda infiltratif değışiklikler vardır. 100 epitelin hücre 25'inde lenfosit varlığı. Çölyak hastalarının birinci derece yakınlarında ortaya çıkar

Marsh 2: Marsh 1'e ilave olarak kriptlerde genişleme ve kript epitelinde lenfosit infiltrasyon, orta derecede azalmış villus yüksekliği / kript derinliği oranı

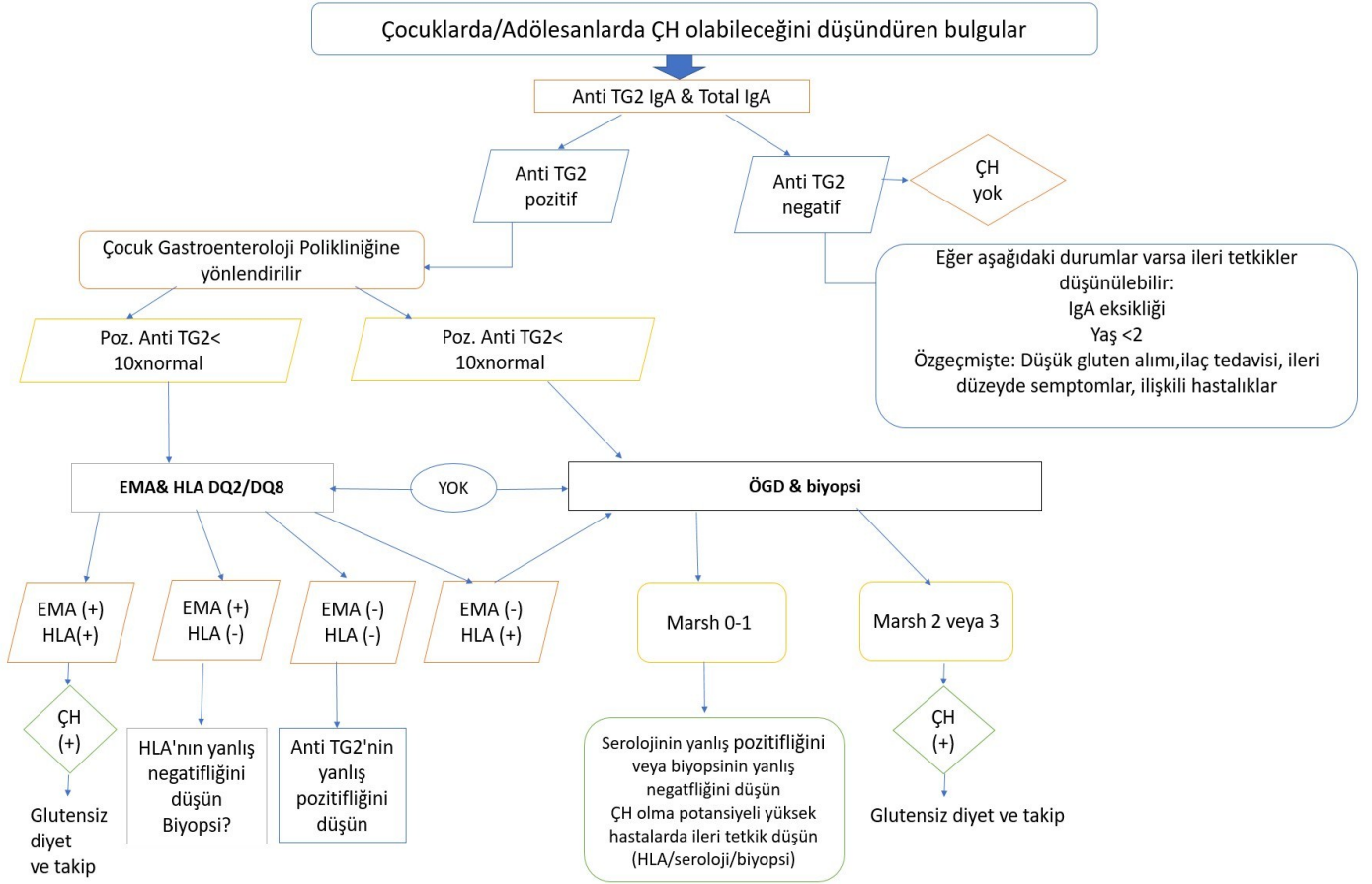
Marsh 3: Çölyak hastalığına ait tipik bulgu ve semptomları içerir.

Serumda tTG titresinde artış vardır. Villüslarda atrofi ortaya çıkar.

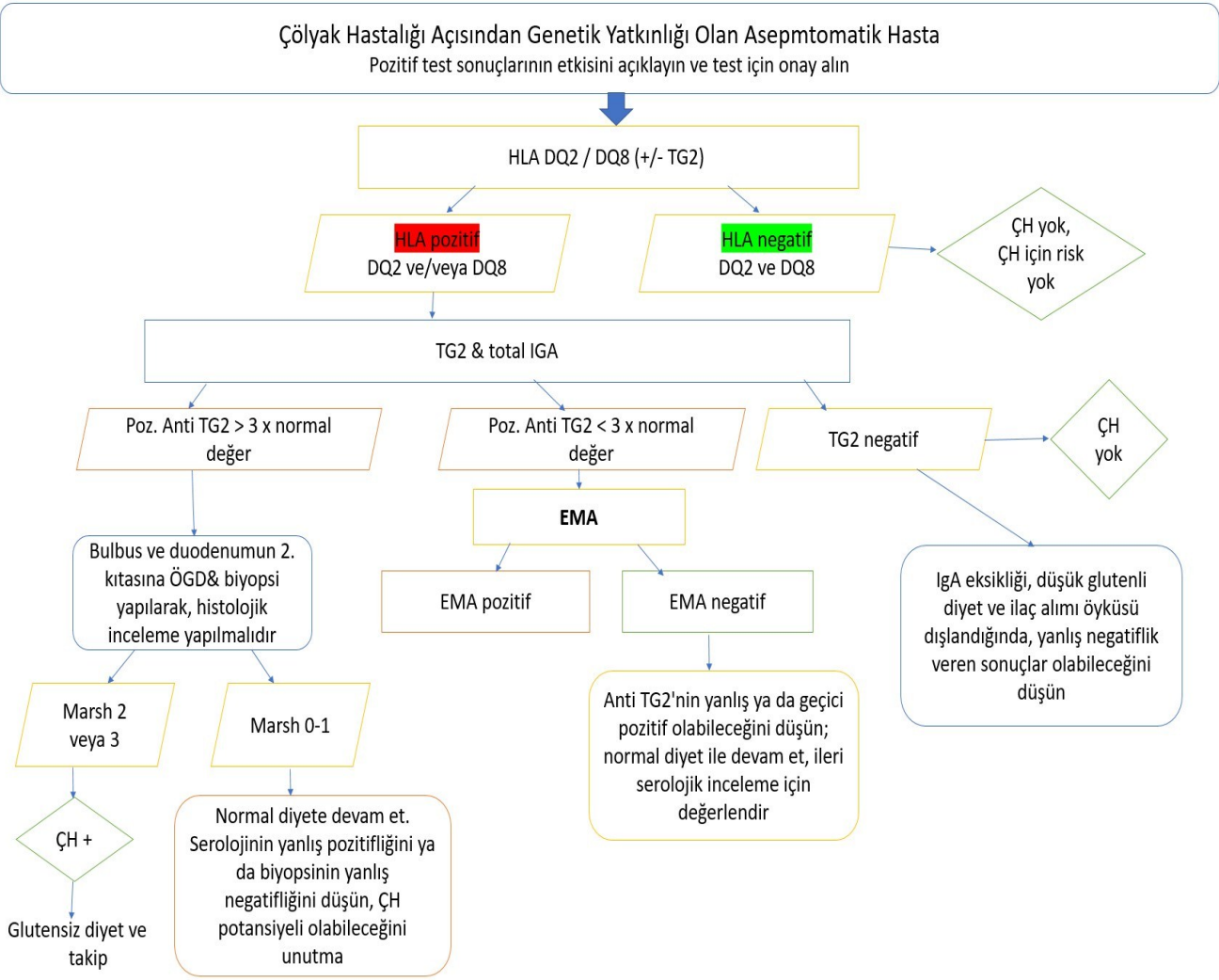
Marsh 3a :Parsiyel villöz atrofi

Marsh 3b : Subtotal villöz atrofi, villuslarda düzleşme

Marsh 3c : Total atrofi, villuslarda düzleşme



Şekil 3:Semptomatik hasta.ÇH=Çölyak Hastalığı; TG2=Transglutaminaz tip2; IgA=İmünglobulin A; ÖGD=Özefagogastroduodenoskopi; EMA=Endomisyum antkoru; HLA= İnsan lökosit antijeni.



Şekil 4: Aseptomatik hasta. ÇH=Çölyak Hastalığı; TG2= Transglutaminaz tip2;

IgA=İmmünglobulin A; ÖGD=Özefagogastroduodenoskopi; EMA= Endomisyum antikoru; HLA= İnsan lökosit antijeni.

Tedavi: Bu hastalara hayat boyu glutensiz diyet önerilir. Glutensiz diyet alan çocuklarda iki yıldan fazla bir sürede %100'ünde histolojik düzelme olur. tTG antikor titresi tedavi sonrası düşüşe geçer. Zaman içinde tTG antikor seviyesindeki artış da diyetle uyumsuzluğu göstermektedir. Aseptomatik hastalarda bir yıl veya daha uzun süreli periyotlarla serum tTG titresi ölçülerek diyetle uyum takip edilebilir (74).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastalar ve verilerinin toplanması

Çalışma Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde 01.09.2018–01.09.2019 tarih aralığında takiplerine devam eden Tip 1 DM tanılı çocuk ve adolesanlar üzerinde yapıldı. Çalışmaya 6 ay-17 yaş arasında tip 1 diyabet tanısı almış, rutin yıllık taramalarına ve 3 ayda bir HbA1C kontrollerine düzenli olarak getirilen hastalar dâhil edildi. 17 yaş sonrası tanı almış ve bir yıldan daha az süre çocuk endokrin takibinde kalacak olan, kontrollere düzenli olarak getirilmeyen ve çölyak taramalarında seropozitivite saptanıp çocuk gastroenteroloji uzmanı tarafından gerekli görüldüğü halde endoskopik biyopsi incelemesini kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma için Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi "Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan" 06.09.2019 tarih ve 173 sayılı karar ile etik onay alındı.

Çalışma, kesitsel, kendi içinde kontrollü, geriye dönük araştırma olarak planlandı. Çalışma kapsamında tip 1 diyabet tanılı hastaların dosya kayıtları kullanılarak genel epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi, özgeçmiş ve soygeçmiş otoimmün hastalıklar açısından yatkınlık durumlarının, diyabet tanısından itibaren izlemde büyüme, eşlik eden hastalık durumlarının denetlenmesi gerçekleştirildi. Otoimmün hastalıklar açısından rutin tarama sonuçları, son bir yılda ortalama HbA1C düzeylerinin kaydı, çölyak hastalığı açısından yapılan otoantikör testlerinin (Antigliadin IgA ve IgG, Antiendomisyum, Doku transglutaminaz IgA ve IgG) sonuçları, seropozitif hastalardan istenmiş olan HLADQ2 ve DQ8 sonuçları, biyopsi yapılmış olanlarda histopatolojik bulgu sonuçları hastane kayıt sisteminden edinildi.

Kliniğimizde tip 1 diyabet hastaları herhangi bir sorun yoksa üç ayda bir rutin olarak muayene edilmekte ve büyüme takibi yapılmaktadır. Glisemik kontrolü değerlendirmek için kan şekeri takip çizelgesi incelenerek, HbA1c oranı istenmektedir. Yılda bir biyokimyasal parametreler, lipid profili, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, eşlik edebilecek diğer endokrin ve otoimmün hastalıklar açısından kortizol, tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikörleri, antiigliadin ve antiendomisyum antikörler çalışılmaktadır. Çalışmaya alınan hastalarda ölçümler oda giysileri içinde ve aç karnına

yapıldı. Boy ölçümleri ayakkabısız, topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas etmesine ve göz- kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilecek şekilde yapıldı. Ölçümler Seca markalı duvara monte 1 mm ye duyarlı boy ölçer ve Seca markalı 100 grama duyarlı dijital tartı ile tayin edildi. Vücut ağırlığı, boy ve beden kütle indeksi SDS değerleri Türk çocukları için Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği tarafından oluşturulan uygulama (CHILD METRICS) kullanılarak hesaplandı.

12 saat gece açlığından sonra alınan örneklerde bakılmış olan serum kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL kolesterol, AST, ALT ve HbA1c düzeyleri kaydedildi. Çalışmanın yapıldığı merkezde glukoz, AST, ALT, total kolesterol, LDL HDL, trigliserit biyokimya laboratuvarında Beckmann Coulter kıştleri ve Olympus AU 2700 cihazı ile çalışılmaktadır. Glukoz ‘‘hekzokinaz’’ yöntemi, total kolesterol enzimatik yöntem (kolesterol oksidaz), HDL ‘‘immünolojik inhibisyon yöntemi’’ , trigliserit ‘‘enzimatik yöntem’’ ile çalışılmakta olup, LDL indirekt yöntemle hesaplandı. AST ve ALT ‘‘enzimatik yöntem’’ (pridoksal fosfat) ile çalışılmaktadır. HbA1c oranı Ultraprimum 2 cihazı ile ‘‘HPLC yöntemi (Boranat afinite)’’ kullanılarak çalışılmaktadır. Merkez laboratuvarımızda TSH, sT4, Anti-TPO ve Anti-Tg ölçümleri merkezi laboratuvarıda I16000 model Abbott marka cihazda Abbott kitleri kullanılarak ‘‘Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)’’ yöntemi ile çalışılmaktadır. Çölyak antikorlarından anti-endomisyum antikor ‘‘immünofloresan assay (IFA)’’ yöntemi ile; doku transglutaminaz IgA, IgG, anti-gliadin IgA ve IgG ise ‘‘enzime-linked immunosorbent assay (ELISA)’’ yöntemi ile çalışılmaktadır.

Çalışma grubu tip 1 diyabete eşlik edebilecek çölyak hastalığı açısından yapılan tarama sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı.

Grup-1: Çölyak antikorlarından biri veya birden fazlası pozitif olup, biyopsi ile doğrulanmış ‘‘çölyak hastalığı’’ grubu (ÇH)

Grup-2: Çölyak antikorlarında bir veya daha fazlası pozitif saptandığı halde biyopsi sonucu normal olup çölyak hastalığı saptanmayan ‘‘seropozitivite’’ grubu (SP)

Grup-3: Çölyak taramalarında antikor pozitifliği saptanmamış olan diğer hastalardan oluşan ‘‘kontrol’’ (K) grubu

Hastaların epidemiyolojik verileri (yaş, cinsiyet, diyabet tanı yaşı, diyabet süresi, anne ve baba yaşı, akrabalık, birinci derece yakınlarda otoimmün hastalık mevcudiyeti, doğum ağırlığı, doğum haftası, anne sütü alım süresi) üç grup arasında karşılaştırıldı.

Hastaların antropometrik verileri verileri (vücut ağırlığı, boy, beden kütle indeksi, puberte evresi) üç grup arasında karşılaştırıldı.

Hastalarda gastrointestinal semptomların mevcudiyeti üç grup arasında karşılaştırıldı.

Çölyak taramalarında antikorların pozitif saptandığı hastalarda bu antikorların düzeyleri ile epidemiyolojik veriler arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Seropozitivite saptandıktan sonra HLA DQ2 ve HLA DQ8 incelemesi yapılmış olan hastalarda seropozitivite, çölyak hastalığı ve HLA bölgesi varlığı çapraz tablolar ile değerlendirildi.

Tip 1 diyabet tanısında kullanılan diyabet antikorları (adacık hücre antikoru, anti-GAD ve anti-insülin antikorları) ile tiroid otoimmünitesinin belirteçleri olan anti-TPO ve anti-TG; çölyak hastalığının biyobelirteçleri olan antiendomisyum antikor, antigliadin IgA ve IgG, doku transglutaminaz IgA ve IgG pozitiflikleri çapraz tablolar ile karşılaştırıldı ve ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çölyak tanısı alan ve sadece seropozitivite olan hastalar antikor pozitifliği oranları açısından karşılaştırıldı. Çölyak tanısı alan hastaların epidemiyolojik ve antropometrik verileri, antikor pozitiflik durumları, HLA bölgesi durumları ve biyopsi sonuçları ayrı bir tablo olarak gösterildi.

Çölyak tanısı alıp da glütensiz diyet tedavisine başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki ortalama HbA1C oranları karşılaştırılarak glisemik kontrol üzerindeki etkisi değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programına kayıt edilerek tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) ve korelasyon analizleri yapıldı. Verilerin Gruplar arasındaki karşılaştırmaları öncesi Shapiro Wilks testi ile anlamlılık testleri uygulanıp verilerin dağılım durumuna göre Paired Samples T Test, Bağımlı Örneklem t Testi, Ki kare testleri uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimizde takip edilen 201 tip 1 diyabetli hasta dâhil edildi. Hastaların 102'si (%50.7) erkek, 99'u (%49.3) kız idi. Hastaların yaş aralığı 2-17,8 yaş (ortalama $11,7 \pm 3,9$) idi. Hastaların diyabet tanısı alma yaşları 1-17 yaş arasında (ortalama $8,3 \pm 3,7$) idi. Hastaların çalışmaya alındıklarındaki diyabet süresi ise ortalama $3,4 \pm 2,3$ yıl idi.

Çalışmaya dâhil edilen 201 hastadan 10 hastaya (%4,9) çölyak hastalığı tanısı konmuştu. On üç hastanın ise seropozitiviteye rağmen biyopsi sonuçları normaldi. Çalışmamızda tüm çölyak hastalarında tanının diyabet tanısından itibaren 3,5 yıl içerisinde (ortalama $1,2 \pm 1,2$ yıl) konulduğu, iki hastada diyabet tanısı anında çölyak saptandığı görülmüştür. ÇH grubunda 5 erkek, 5 kız hasta varken, SP grubunda hastaların yedi tanesi kızdı (%6,4). Çalışma grubu “eşlik eden çölyak hastalığı olanlar (ÇH)”, çölyak antikorları pozitif olduğu halde biyopsi sonucunda hastalığı saptanmamış olan “sadece seropozitif olanlar (SP)” ve çölyak serolojisi negatif olan tip 1 diyabetli hastalardan oluşan “kontrol grubu” olarak üç gruba ayrılmıştı. ÇH, SP ve kontrol grubu hastaları arasında yaş ($p:0,54$), diyabet tanı yaşı ($p:0,937$) ve diyabet tanı süreleri ($p:0,522$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hastaların anne yaşı ortalaması $38,8 \pm 4,5$, baba yaşı ortalaması $42,1 \pm 5,2$ olup gruplar arasında fark yoktu ($p:0,885$, $p:0,498$). Doğum ağırlıkları 1800 gr ve 4660 gr arasında olup ortalama 3547 ± 372 gr olup, gruplar arasında fark yoktu ($p:0,628$). Doğum ağırlığı 2500 gr altında olan 5 hasta vardı. Doğum haftaları ortalama $39,1 \pm 1,3$ hafta olup, gruplar arasında fark yoktu ($p:0,71$). Doğum haftası 37 haftanın altında olan 12 hasta mevcuttu. Hastaların anne sütü alımı ortalama $11,09 \pm 7,8$ aydı. Anne sütü 6 ayın altında alan 18 hasta vardı. Anne sütü alım süresi ÇH grubunda ortalama 18,2 ay, SP grubunda 11,6 ay, kontrol grubunda 10,5 ay olup çölyak grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardı ($p:0,008$) (Tablo 1). Ek gıdaya 6 aydan önce başlanan 18 hastanın üçünde seropozitivite varken hiçbirinde çölyak hastalığı yoktu. Tablo 5.

Tablo 5: ÇH, SP, K grubu arasında demografik bilgi verilerinin karşılaştırılması

	ÇH		SP		Kontrol		Genel		p
Değişkenler	N	SS	N	SS	N	SS	N	SS	
Yaş	10,66	4,1326	11,169	3,4454	11,878	3,9508	11,772	3,92	0,54
Diyabet Tanı Yaşı	8,05	4,3745	8,115	3,836	8,388	3,7588	8,353	3,77	0,937
Tanı Süresi	2,7	1,8589	3,038	2,4955	3,458	2,3589	3,393	2,343	0,522
Anne Yaş	39,5	5,148	38,69	5,648	38,78	4,475	38,81	4,56	0,885
Baba Yaş	42,7	5,165	40,46	5,456	42,15	5,254	42,07	5,25	0,498
Doğum Ağırlığı	3437	265,87	3565,8	405,742	3552,36	376,15	3547,46	372	0,628
Doğum Haftası	38,9	0,994	38,92	1,656	39,16	1,323	39,13	1,32	0,71
Anne Sütü Alım	18,2	11,877	12,62	10,096	10,58	7,228	11,09	7,84	0.008*

ÇH:Çölyak hastalığı, SP:Seropozitif, K:Kontrol, DTY:Diyabet Tanı Yaşı, DA:Doğum ağırlığı,ASA:Anne Sütü Alım:*N:Ortalama, SS: Standart sapma.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların toplamda %7'sinde anne ve baba arasında akrabalık varken, seropozitif olanların anne-baba akrabalığı oranı %15,4'dü. Birinci derece akrabalarında otoimmün hastalık olanların oranı %4 olup, en sık hashimoto tiroiditi (%4) mevcuttu. ÇH, SP ve kontrol grubu arasında cinsiyet, akrabalık ve birinci derece akrabalarda otoimmün hastalık yönünden istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,941, p:0,281, p:0,999) (Tablo 6).

Tablo 6: ÇH, SP, K grubu arasında cinsiyet ve akrabalık verilerinin karşılaştırılması

	ÇH		Seropozitif		Kontrol		Toplam		p
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet									0,941
Kadın	5	50	7	53,8	87	48,9	99	49,3	
Erkek	5	50	6	46,2	91	51,1	102	50,7	
Toplam	10	100	13	100	178	100	201	100	
Akrabalık									0,281
Var	0	0	2	15,4	12	6,7	14	7	
Yok	10	100	11	84,6	166	93,3	187	93	
Toplam	10	100	13	100	178	100	201	100	
1.Derece Akrabalarda OHV									0,999
Var	0	0	0	0	8	4,5	8	4	
Yok	10	100	13	100	170	95,5	193	96	
Toplam	10	100	13	100	178	100	201	100	

OHV: Otoimmün hastalık varlığı, **n:** Olgu sayısı, **ÇH:** Çölyak hastalığı

Çalışmaya dahil edilen hastaların puberte incelemelerine göre çoğunluğu, evre 2 (%24,4) ve evre 3'de (%36,3)'de idi. CD' nın çoğunluğu evre 2 (%30), ve evre 3 (%40) deydi. Seropozitif hastalar ise benzer şekilde evre 2 (%30,82) ve evre 3 (%46,2) deydi. Kontrol grubu hastaları benzer şekilde evre 2 (%23,6) ve evre 3 (%35,4) idi. CD, SP, K grubu hastalar arasında puberte evreleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (p:0,546) (Tablo 7).

Tablo 7: Puberte Evresi göre ÇH, SP, K grubu hastalarının karşılaştırılması

Puberte Evresi	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4		Evre 5		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	0,546
ÇH	2	20	3	30	4	40	0	0	1	10	
SP	1	7,7	4	30,8	6	46,2	1	7,7	1	7,7	
K	14	7,9	42	23,6	63	35,4	31	17,4	28	15,7	
Toplam	17	8,5	49	24,4	73	36,3	32	15,9	30	14,9	

n:Olgu sayısı, **ÇH:**Çölyak hastalığı, **SP:**Seropozitif, **K:**Kontrol

Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut ağırlığı SDS'si ortalama $-0,11 \pm 1,2$, boy SDS'si ortalama $-0,28 \pm 1,06$, vücut kitle indeksi SDS'si ortalama $-0,01 \pm 1,1$ idi. Çölyak hastalarının ortalama boy SDS değeri $-1,35 \pm 0,95$ olup kontrol grubu boy SDS değerine göre ($-0,19 \pm 1,03$) anlamlı bir fark vardı ($p:0,002$). ÇH, SP ve kontrol grubu hastalarının ortalama vücut kitle indeksi SDS'si, ortalama vücut ağırlığı SDS'si yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p:0,065$, $p:0,716$) (Tablo 8).

Tablo 8: ÇH, SP, K grubu hastaların kilo, boy, BMI SDS'lerinin karşılaştırılması

Grup	ÇH		SP		K		Genel		p
	N	SS	N	SS	N	SS	N	SS	
Kilo-SDS	-0,883	1,0811	-0,4792	1,2535	-0,0503	1,2336	-0,1195	1,2391	0,065
Boy-SDS	-1,356	0,9547	-0,6285	1,1595	-0,1967	1,0354	-0,2823	1,0688	0,002*
BMI-SDS	-0,19	0,9043	-0,1885	1,3546	0,0124	1,1031	-0,0107	1,1081	0,716

N:Ortalama, **SDS**:Standart deviasyon skoru, **BMI**: vücut kitle indeksi, **ÇH**: Çölyak hastalığı, **SP**:Seropozitif, **K**:Kontrol, **SS**:Standart sapma..

Çalışmaya dahil edilen ÇH, SP ve kontrol grubu hastaların biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında ferritin düzeyleri ÇH'da $ort.24.1 \pm 15,1$ saptanmışken SP hastalarda ortalama $57,7 \pm 50,1$, kontrol grubunda ise ortalama $49,5 \pm 31,6$ olarak bulundu. Ferritin düzeyi çölyak hastalarında seropozitif hastalar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p:0,035$).

TSH düzeyleri çölyak hastalarında $3,6 \pm 2,9$, seropozitif hastalarda $1,9 \pm 0,8$, kontrol grubunda ise $2,2 \pm 1,1$ idi. Çölyak grubu ile SP ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmaktaydı ($p:0,002$). Serbest T4 düzeyleri çölyak hastalarında ortalama $1,33 \pm 0,98$, seropozitif hastalarda $1,08 \pm 0,17$, kontrol grubunda ise $1,04 \pm 0,15$ idi. Çölyak grubunda serbest T4 düzeyleri de diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde farklı saptandı ($p:0,004$). Çölyak tanısı alan 10 hastadan 3'ünde anti-TG ve anti-TPO pozitifliği (%30). Tüm çalışma grubumuzda anti-TPO 18 hastada (%9), anti-TG 14 hastada (%7) pozitif olarak saptanmıştı.

Diğer biyokimyasal parametreler açısından ÇH, SP, kontrol grubu hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9)

Tablo 9: ÇH, SP, K grubu hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	ÇH		SP		Kontrol		Genel		p
	N	SS	N	SS	N	SS	N	SS	
Üre	23,76	7,4384	24,7	8,6457	24,619	7,7478	24,581	7,7547	0,943
Kreatinin	0,594	0,08669	0,6315	0,10311	0,6303	0,1378	0,6286	0,1336	0,704
AST	27,4	10,906	19,31	5,407	23,17	9,423	23,13	9,357	0,119
ALT	17,2	9,682	12,31	1,843	15,56	6,791	15,43	6,786	0,175
Kalsiyum	9,24	0,4904	9,477	0,6099	9,508	0,5776	9,493	0,576	0,359
Fosfor	4,93	0,5559	4,238	1,3175	4,304	1,1198	4,331	1,1166	0,217
ALP	204,2	40,96	224,46	85,816	228,26	95,739	226,82	93,043	0,727
Magnezyum	1,875	0,21532	1,8692	0,17928	1,8825	0,2176	1,8812	0,2143	0,973
Kolesterol	150,5	16,352	154	39,353	170,15	41,127	168,13	40,423	0,14
LDL Kolesterol	89,2	11,745	92,08	32,523	101,25	31,049	100,6	30,564	0,3
HDL Kolesterol	45,3	12,8154	44,846	8,764	49,028	14,649	48,572	14,267	0,453
Trigliserit	102,9	94,045	93,38	46,543	96,12	52,533	96,28	54,526	0,912
Hemoglobin	12,25	0,72	13,462	1,258	13,087	1,5343	13,07	1,4985	0,142
Demir	83,8	41,274	90,69	43,828	79,54	36,572	80,47	37,198	0,559
Demir Bağlama Kapasitesi	221,8	80,356	215,38	118,66	257,56	69,284	252,98	74,524	0,057
Ferritin	24,18	15,1298	57,769	50,1367	49,568	31,656	48,835	32,924	0,035*
Vit B12	417,8	171,743	535,15	147,997	513,528	204,54	510,16	200,36	0,306
Folat	8,35	2,7424	9,069	3,1426	9,094	3,1833	9,056	3,1505	0,769
25OHD3	15,94	7,5654	14,408	7,7204	16,269	9,1994	16,132	9,0144	0,772
Son 1 yıl ortalama HbA1C	9,11	2,2103	10,808	2,2684	9,84	2,1935	9,866	2,2076	0,169
TSH	3,664	2,97521	1,9477	0,82995	2,2118	1,1774	2,267	1,3317 1	0,002*
sT4	1,33	0,98078	1,0808	0,1767	1,0451	0,1591	1,0615	0,2672	0,004*

N: Ortalama, **DBK:** Demir Bağlama Kapasitesi, **HbA1C:** Son 1 yıl ortalama glikolize hemoglobin, **ÇH:** Çölyak hastalığı, **SP:** Seropozitif, **K:** Kontrol, **SS:** Standart sapma.

Tüm çalışma grubunda gastrointestinal semptomlardan karın ağrısı %1, kabızlık %4,5, kusma %9,5, hazımsızlık/şişkinlik ise %2,5 olarak saptandı. Üç hasta grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece kusma şikâyeti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0.001$) Tablo 10.

Tablo 10: Klinik bulguların ÇH, SP, ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

	CD		SP		K		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Kusma									<0,001
Yok	6	60,0	8	61,5	168	94,4	182	90,5	
Var	4	40,0	5	38,5	10	5,6	19	9,5	
Toplam	10	100	13	100	178	100	201	100	
Karın Ağrısı									0,783
Yok	10	100	13	100	176	98,9	199	99,0	
Var	0	0	0	0	2	1,1	2	1,0	
Toplam	10	100	13	100	178	100	201	100	
Kabızlık									0,034
Yok	8	80,0	11	84,6	173	97,2	192	95,5	
Var	2	20,0	2	15,4	5	2,8	9	4,5	
Toplam	10	100	13	100	178	100	201	100	
Hazımsızlık/Şişkinlik									0,245
Yok	9	90,0	12	92,3	175	98,3	196	97,5	
Var	1	10,0	1	7,7	3	1,7	5	2,5	
Toplam	10	100	13	100	178	100	201	100	

ÇH:Çölyak hastalığı, SP:Seropozitif, K:Kontrol.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastaların diyabet tanı yaşı, tanı süresi, son 1 yıl ortalama HbA1C, çölyak hastalığı saptanma yaşı, çölyak hastalığı saptandığında diyabet süresi, seropozitivite saptanma yaşı, seropozitivite saptandığında diyabet süresi değişkenleri ile Anti gliadin IgA ve IgG, doku transglutaminaz IgA ve IgG, anti endomisyum otoantikörleri arasında anlamlı korolasyon saptanmadı. Çölyak hastalığı saptanan hastalarda diyabet süresi ile Anti gliadin IgA arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r: -0,190$; $p:0.008$) (Tablo 11).

Tablo 11: Otoantikörler ile bazı değişkenler arasında korelasyon analiz sonuçları

	anti gliadin IgA		anti gliadin IgA		dTG IgA		dTG IgG		anti endomisyum	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
Diyabet Tanı Yaşı	0,691	-0,15	0,05	-0,872	0,941	0,016	0,665	-0,502	0,74	-0,09
Tanı Süresi	0,097	-0,58	0,48	0,415	0,161	-0,302	0,177	0,961	0,83	-0,06
Son 1 yıl ortalama HbA1C	0,667	-0,16	0,19	-0,688	0,227	-0,262	0,202	0,95	0,08	-0,46
Glutensiz Tedavi Başlananlar da Tedavi Öncesi HbA1C	0,551	0,309	0,67	-0,322	0,231	0,417	-	1	0,40	-0,34
Tedavi Sonrası HbA1C	0,979	0,014	0,51	-0,489	0,827	-0,08	-	1	0,41	-0,33
ÇH Saptanma Yaşı	0,466	-0,37	0,11	-0,889	0,824	0,081	-	-1	0,84	-0,07
ÇH Saptandığında Diyabet Süresi	0,008	-0,92	0,63	-0,367	0,902	0,045	-	-	0,81	-0,09
Çölyak SP Saptanma Yaşı	0,252	-0,42	0,14	-0,755	0,789	-0,059	0,665	-0,50	0,74	-0,09
SP Saptandığında Diyabet Süresi	0,211	-0,46	0,69	0,241	0,565	-0,127	0,668	-0,49	0,94	0,019

dTIgA,: Doku transglutaminaz IgA, **dTIgG,:** Doku transglutaminaz IgG, **ÇH:** Çölyak hastalığı, **SP:** Seropozitivite

Çölyak hastaları ve seropozitif hasta gruplarına HLA bölgesi varlığı açısından yapılan ki-kare analizinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0,689) (Tablo 8). Ancak olgular tek tek incelendiğinde HLA analizleri ile klinik durum karşılaştırılabilmektedir. Çölyak saptanan hastaların 5'ine HLA analizi yapılmış ve bunların birinde sadece HLA DQ2, birinde sadece HLA DQ8 ve 3'ünde her iki HLA bölgesi de pozitif olarak saptanmış. HLA bölgesi negatif olup da çölyak hastalığı saptanan hasta yoktu. Sadece seropozitivitesi olan 13 hastadan 7'sinde HLA araştırılmış ve 3'ünde sadece DQ8, birinde sadece DQ2 pozitif ve 2'sinde her iki HLA da pozitif saptanmış olmasına rağmen biyopside çölyak saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: ÇH, ve SP hasta grubu arasında HLA gen bölgesi saptanma sıklığı

	HLA-DQ2		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
ÇH	1	4	5	
Seropozitif	3	3	6	
Toplam	4	7	11	0.689
	HLA-DQ8		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
ÇH	1	4	5	
Seropozitif	2	5	7	
Toplam	3	9	12	1.0

Sadece seropozitif olanlarda anti endomisyum antikor %54, anti gliadin IgA %33, anti gliadin IgG %11, doku transglutaminaz IgA %100, doku transglutaminaz IgG %10 olarak saptanmıştır. Biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı konulanlarda ise anti endomisyum antikor %90, anti gliadin IgA %75, anti gliadin IgG %50, doku transglutaminaz IgA %100, doku transglutaminaz IgG %25 olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Çölyak hastalığı ve sadece seropozitivite olanlarda antikor pozitifliği oranları

		Çölyak		Seropozitif		p
		n	%	n	%	
Anti-Gliadin IgA	Negatif	2	25	6	67	0,086
	Pozitif	6	75	3	33	
Anti-Gliadin IgG	Negatif	4	50	8	89	0,079
	Pozitif	4	50	1	11	
Doku Transglutaminaz IgA	Negatif	0	0	0	0	***
	Pozitif	10	100	13	100	
Doku Transgultaminaz IgG	Negatif	6	75	9	90	0,396
	Pozitif	2	25	1	10	
Anti-endomisyum Ab	Negatif	1	10	5	46	0,072
	Pozitif	9	90	6	54	

Çalışmamızda yer alan çölyak hastalarının glutensiz tedavi başlamadan önce bakılan HbA1C değerleri ortalama olarak 9,1 saptandı. Tedavi sonrası HbA1C değerleri ise ortalama olarak 8,4 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların diyabet antikorlarının (anti insülin ab, adacık hücre antikoru, anti GAD), tiroid otoantikorları (anti-TPO, anti-TG) ve çölyak otoantikorları (anti-gliadin IgA, anit-gliadin IgG, doku transglutaminaz IgA, doku transglutaminaz IgG, anti endomisyum) arasındaki ilişkiye bakıldı. Anti insülin antikoru pozitif olarak gelen 2 hastanın anti-TPO ve anti-TG antikoru negatif olarak saptandı. Anti-insülin antikoru pozitif olarak

saptanan 2 hastanın birinde hem anti-gliadin IgA otoantikoru hem de doku transglutaminaz IgA pozitif olup, biyopsisi normaldi ve seropozitivite olarak değerlendirildi. Tip 1 diyabet, Hashimoto ve çölyak hastalığı için otoantikorların birbirleri ile ilişkileri Tablo 14’te gösterilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Anti-insülin antikorunun Hashimoto ve çölyak hastalığı otoantikorları ile ilişkisi

Anti İnsülin Ab	Anti-TPO		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
Negatif	119	8	127	
Pozitif	2	0	2	
Toplam	121	8	129	1
	Anti-TG			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	119	7	126	
Pozitif	2	0	2	
Toplam	121	7	128	1
	Anti-Gliadin IgA			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	34	4	38	
Pozitif	0	1	1	
Toplam	34	5	39	0,128

	Anti-Gliadin IgG			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	33	5	38	
Pozitif	1	0	1	
Toplam	34	5	39	1
	Doku Transglutaminaz IgA			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	115	12	127	
Pozitif	1	1	2	
Toplam	116	13	129	0,192
	Doku Transgultaminaz IgG			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	93	2	95	
Pozitif	2	0	2	
Toplam	95	2	97	1
	Anti-endomisyum Ab			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	82	9	91	
Pozitif	2	0	2	
Toplam	84	9	93	1

Adacık hücre antikoru pozitif olarak saptanan 36 hastanın 3'ünde anti-TPO antikoru pozitif, 2'sinde anti-TG antikoru pozitif. Adacık hücre antikoru pozitif olarak saptanan ve anti-gliadin IgA, IgG ve tTG IgA bakılan 9 hastadan birinde her üç antikor da pozitif olduğu halde biyopsisi normaldi. Bu hastanın anti-endomisyum antikoru da pozitif ve adacık hücre antikoru pozitif olup anti-endomisyum antikoru bakılmış olan 24 hastadan pozitif saptanan tek hastaydı. Diğer 23 hastada negatif ve ayrıca tTG IgG otoantikoru bakılan 29 hastanın da hepsinde negatifi (Tablo 15).

Tablo 15: Adacık Hücre Antikorumun Hashimoto ve çölyak hastalığı otoantikorları ile ilişkisi

Adacık Hücre Antikoru	Anti-TPO		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
Negatif	88	6	94	
Pozitif	33	3	36	
Toplam	121	9	130	0,695
	Anti-TG			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	87	6	93	
Pozitif	34	2	36	
Toplam	121	8	129	0,85
	Anti-Gliadin IgA			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	27	4	31	
Pozitif	8	1	9	
Toplam	35	5	40	1

	Anti-Gliadin IgG			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	27	4	31	
Pozitif	8	1	9	
Toplam	35	5	40	1
	Doku Transglutaminaz IgA			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	84	10	94	
Pozitif	33	3	36	
Toplam	117	13	130	0,695
	Doku Transgultaminaz IgG			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	69	1	70	
Pozitif	29	0	29	
Toplam	98	1	99	1
	Anti-endomisyum Ab			
	Negatif	Pozitif		
Negatif	63	7	70	
Pozitif	23	1	24	
Toplam	86	8	94	0,377

Anti-GAD antikoru pozitif olarak saptanan 63 hastanın 6'sında anti-TPO antikoru pozitif, 4'ünde ise anti-TG antikoru pozitif. Anti-GAD antikoru pozitif

olarak saptanan ve anti-gliadin IgA otoantikoru bakılan 18 hastanın 5'inde anti-gliadin IgA otoantikoru pozitif. Bu hastaların 3'ünde Çölyak hastalığı mevcuttu. Anti-GAD antikoru pozitif olarak saptanan ve anti-gliadin IgG otoantikoru bakılan 18 hastanın 4'ünde ise anti-gliadin IgG otoantikoru pozitif. Bu hastaların 3'ünde Çölyak hastalığı mevcuttu. Anti-GAD antikoru pozitif olarak saptanan 63 hastanın 9'unda tTG IgA antikoru . Bu hastaların 4 tanesinde Çölyak hastalığı mevcuttu. Anti-GAD antikoru pozitif olarak saptanan ve tTG IgG bakılan 45 hastanın 1 tanesinde doku transglutaminaz IgG antikoru pozitif. Anti-GAD antikoru pozitif olarak saptanan ve anti-endomisyum otoantikoru bakılan 42 hastanın 6'sında pozitif. Bu hastaların 3 tanesinde ise Çölyak hastalığı mevcuttu (Tablo 16).

Tablo 16: Anti-GAD Antikorumun Hashimoto ve çölyak hastalığı otoantikörleri ile ilişkisi

Anti-GAD	Anti-TPO		Toplam	p
	Negatif	Pozitif		
Negatif	60	2	62	
Pozitif	57	6	63	
Toplam	117	8	125	0,273
	Anti-TG		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
Negatif	58	3	61	
Pozitif	59	4	63	
Toplam	117	7	124	1
	Anti-Gliadin IgA		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
Negatif	18	1	19	
Pozitif	13	5	18	
Toplam	31	6	37	0,09
	Anti-Gliadin IgG		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
Negatif	17	2	19	
Pozitif	14	4	18	
Toplam	31	6	37	0,405
	Doku Transglutaminaz IgA		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
Negatif	57	5	62	

Pozitif	54	9	63	
Toplam	111	14	125	0,27
	Doku Transgultaminaz IgG		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
Negatif	49	1	50	
Pozitif	44	1	45	
Toplam	93	2	95	1
	Anti-endomisyum Ab		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
Negatif	44	3	47	
Pozitif	36	6	42	
Toplam	80	9	89	0,297

Çalışma grubumuzda biyopsi ile çölyak tanısı almış olan 10 hastanın klinik özellikleri, çölyak antikorları, tip 1 diyabet ve tiroid otoimmünitesi açısından antikor pozitiflikleri ve HLA gen bölgesi durumu Tablo 17 ve 18’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Çölyak hastalığı tanısı almış olan 10 hastanın klinik özellikleri, tip 1 diyabet ve tiroid otoimmünitesi açısından antikor pozitiflikleri

	dYAŞ	CİNSİYET	DTS	Anti-insülin ab	Adacık Hücre ab	Anti-GAD ab	Anti-TPO	Anti-TG
1	16,9	K	3,5 yıl	-	Negatif	Negatif	Pozitif	Pozitif
2	13,4	K	6 ay	-	-	-	Pozitif	Pozitif
3	8,8	E	1 yıl	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif
4	5,4	E	Tanıda	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
5	12	E	1 yıl	-	-	-	Negatif	Negatif
6	13.1	E	1 yıl	Negatif	Negatif	Pozitif	Negatif	Negatif
7	4,8	K	1 yıl	Negatif	-	Negatif	Negatif	Negatif
8	10,6	K	3 yıl	-	-	-	Negatif	Negatif
9	6,8	K	Tanıda	-	-	-	Pozitif	Pozitif
10	14,4	E	6 ay	-	-	-	Negatif	Negatif

dYaş: Desimal yaş, **DTS:** Çölyak tanısı alındığında diyabet tanı süresi, **Anti-TPO:** Anti-mikrozomal antikor, **Anti-TG:** Anti-tiroglobulin antikor

Tablo 18: Çölyak hastalığı tanısı almış 10 hastanın çölyak otoantikörleri pozitiflikleri, HLA gen bölgesi durumu ve biyopsi bulguları

	anti-GI IgA	Anti-GI IgG	dTG IgA	dTG IgG	EMA	HLA- DQ2	HLA- DQ8	Endoskopi	Histopatoloji
1	Pozitif (85,6)	Pozitif (113)	Pozitif (>200)	Negatif (0,98)	Negatif	Pozitif	Negatif	Duodenum 2. kıtasında hafif taraksı görünüm	Duodenumda hafif, bulbus villuslarında komplet atrofi
2	Pozitif (>200)	Negatif (10,2)	Pozitif (>200)	Negatif (0,08)	Pozitif (>200)	Pozitif	Pozitif	Duodenum 2. kıtasında ve bulbusta yaygın ekmek içi manzarası	Bulbus ve duodenum villuslarında belirgin atrofi
3	Pozitif (>200)	Pozitif (13,9)	Pozitif (>200)	Zayıf Pozitif (1,43)	Pozitif (+4)	Negatif	Negatif	Normal üst GIS bulguları	Bulbus ve duodenum villuslarında belirgin atrofi
4	-	-	Pozitif (>200)	-	Pozitif (+4)	Negatif	Pozitif	Bulbusta hafif taraklanma	Bulbus ve duodenum villuslarında belirgin atrofi
5	Negatif (4,8)	Negatif (8,2)	Pozitif (150,3)	Negatif (0,09)	Pozitif (12,6)	Negatif	Negatif	Bulbus villuslarında hafif düzleşme ve ekmek içi manzarası	Duodenumda total villus atrofisi
6	Pozitif (>200)	Pozitif (100)	Pozitif (>200)	Negatif (0,09)	Pozitif (+4)	Negatif	Negatif	Bulbus ve duodenum 2. kıtasında ekmek içi manzarası	Duodenum villuslarında belirgin atrofi
7	Pozitif (>200)	Pozitif (>200)	Pozitif (>200)	Zayıf Pozitif (1,6)	Pozitif (>200)			Normal üst GIS bulguları	Bulbus ve duodenum villuslarında hafif atrofi
8	Pozitif (34,05)	Negatif (18,03)	Pozitif (>200)	Negatif (0,12)	Pozitif (+3)	Pozitif	Pozitif	Normal üst GIS bulguları	Bulbus ve duodenum villuslarında hafif atrofi
9	Negatif (<2)	Negatif (17,6)	Pozitif (>200)	Negatif (0,26)	Pozitif (+4)			Bulbus ve duodenumda traklanma	Bulbus ve duodenum villuslarında belirgin atrofi
10			Pozitif (>200)		Pozitif (+4)			Bulbus ve duodenumda traklanma	Duodenumda total villus atrofisi

AntiGIgA: Anti-gliadin IgA antikoru, **AntiGIgG:** Anti-gliadin IgG antikoru, **dTGlgA:** Doku transglutaminaz IgA antikoru, **dTGlgG:** Doku transglutaminaz IgG antikoru, **EMA:** Anti-endomisyum antikoru

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2-18 yaş arası tanı süresi ortalama 3,5 yıl olan 201 tip 1 diyabetli çocuk ve adolesan hasta eşlik edebilecek çölyak hastalığı açısından incelenmiş ve çalışma grubumuzda çölyak taramalarında 23 hastada antikor pozitifliği saptanmıştır. Tüm hastalara uygulanan endoskopik biyopsi sonrası 10 hasta gerçek çölyak hastalığı (%5), 13 hasta ise sadece seropozitivite (%6,5) olarak değerlendirilmiştir. Literatürde bildirilen sıklık oranları%2,5-13 arasında değişmektedir.

Tip 1 DM, genetik, çevresel ya da immünolojik faktörlere bağlı olarak pankreastaki beta hücrelerinin tahrip olması sonucu insülin salınımının yetersizliği sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır. Daha çok çocukluk yaşlarında görülen Tip 1 DM otoimmün olması nedeniyle diğer bazı otoimmün hastalıklarla birlikteliği normal popülasyona göre daha sık gözlenmektedir. Tip 1 diyabete en sık eşlik eden otoimmün hastalıkların ilk sırada otoimmün tiroidit, ikinci sırada ÇH gelmektedir (1-4,79-81). Buğday gliadinlerinin ve diğer tahılların ilgili prolaminlerinin oral alınmasıyla tetiklenen bağışıklık aracılı enteropatidir. Diyetle bu besinlerin alınımının kısıtlanması hastalığın ortaya çıkmasını önler. Çölyak hastalarının da % 35'inde ek otoimmün hastalık görülür. T1DM da bunlardan biridir (80). T1DM ve ÇH'nın HLA gen bölgesindeki bazı bölgeler ortak olduğundan (DQ2 (DQA1*05:01-DQB1*02:01) ve DQ8 (DQA1*03:01-DQB1*03:02) birlikte görülmektedir. ÇH'ın %40'ı HLA gen bölgesi ile ilişkilidir. Bu klinik tabloya ait intestinal ve ekstraintestinal bulgular T1DM hastalarının da %70'in de görülmektedir (82). T1DM hastalarında tedavi edilmemiş ÇH birlikteliği söz konusu ise dengesiz kan şekeri seviyesi, daha yüksek hipoglisemi gelişme ve retinopati riski artar (82). Bunun yanında ÇH villöz atrofi gibi tanı almış hastalarda malabsorbsiyonuna yol açarak demir eksikliği, anemi ve büyüme geriliğine neden olacağı için bu hastalığı önlemek glutensiz diyetle erken başlanması için T1DM hastalarında ÇH da araştırmak önemlidir (83). Bu nedenle çalışmamızda tip 1 diyabetli çocuklar incelenmiş ve bunlar içinde çölyak hastalığı olanlara ait özellikler analiz edilmiştir.

Çölyak hastalığı HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 bulunan bireylerde görülen otoimmün ve genetik temeli olan bir hastalıktır (84,85). Genel popülasyonda çölyak hastalığı görülme oranının %1 olduğu bildirilmiştir (86). Çölyak hastalığının ortaya çıkma

olasılığının tip 1 DM, Down ve Turner sendromları, selektif IgA eksikliği ve otoimmün tiroidit gibi hastalıkları bulunan çocuklarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Tip 1 DM çölyak hastalığı gelişimi için yüksek bir risk faktörüdür. Tip 1 DM'li çocuklarda çölyak hastalığı gelişme oranının %2,5-13 arasında değiştiği bildirilmiştir (59,87-90,91). Singh ve ark. (91) Hindistan'da yaptıkları çalışmada tip 1 diyabetli çocukların %13,5'inde çölyak hastalığı saptamışlardır. Bybrant ve ark. (92) İsveç'te yaptıkları çalışmada bu oranı %9,1 olarak bulmuşlardır. Kakleas ve ark. (59) Yunanistan'da yaptıkları çalışmada tip 1 diyabetli çocuklarında çölyak hastalığı oranını %8,6 olarak saptamışlardır. ÇH'nın genel prevalansı ülkelere ve tanıda kullanılan yöntemlere bağlı olarak değişmekle birlikte batı toplumunda tüm yaş grubunda %0,3–%1 (93), T1DM olan pediatrik ve ergen hastalarda %6,2-%10,3 (94) ve hatta %15'e kadar oranlarda bildiren çalışmalar vardır (95). Latin America'dan otoantikör ve biyopsi sonuçlarına dayanarak yapılan geniş çaplı meta-analiz çalışmasında bu oran %4,6–8,7 olarak raporlanmıştır (96). Cerutti ve ark İtalya'dan yaptıkları çalışmalarında T1DM çocukların %5,1'inde ÇH bildirmişlerdir. Aynı bölgeden yapılan çalışmalarda bile ÇH sıklığında saptanan farklılıkların etnik, ırksal, genetik ve kültürel farklılıklardan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Hastalığın birlikte görüldüğü T1DM beyaz popülasyonlarda daha yaygındır, ancak sıklığı farklı ülkelerdeki farklı bölgelere göre değişmektedir (97). İtalya'da yapılan bir çalışmada altı yaş üstü T1DM hastalarında yapılan biyopsi sonucu %6,2 oranında pozitiflik saptanmıştır (65). Yine İtalya'da yapılan bir çalışmaya göre ÇH düşünülen hastaların sayısının yıllara göre arttığı saptanmıştır %3,3-6,6 (98). Çalışmamızda bu oran % 5 olarak bulunmuştur. T1DM hastalarda ÇH görülme sıklığı ülkemizde %2,4-%12,1 olarak bildirilmiş olup çalışmamızda saptanan oran ortalama düzeylerdedir. Bu veriler tip 1 diyabetli çocuklarda ÇH hastalığı görülme oranının normal popülasyona göre çok daha yüksek olduğunu ve tip 1 diyabetli çocukların takip sürecinde ÇH gelişip gelişmediğinin belirli aralıklarda test edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çölyak hastalığı tanısının tip 1 diyabetli çocuklarda genellikle diyabetin tanısıyla birlikte ya da diyabet tanısı konulduktan sonraki ilk beş yıl içinde konulduğu belirtilmiştir (91,99). Singh ve ark. (91) ve Kakleas ve ark. (59) yaptıkları çalışmalarda tüm çölyak hastalarının tanılarının diyabet tanısının ilk iki yılı içinde ya da diyabet tanısından önce konulduğunu bildirmişlerdir. Slæ ve ark. (100) tüm çölyak tanılarının

diyabet tanısının ilk altı yılı içinde konulduğunu saptamışlardır. Pham-Short ve ark. (101) yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada çölyak hastalarının %79'unun diyabetin ilk beş yılında saptandığını rapor etmişlerdir. Slae ve ark. (100) diyabet tanısı konulduktan sonraki ilk altı yıl içinde çölyak hastalığı için rutin tarama yapılmasını, Pham-Short ve ark. (101) ise diyabet tanı anında ve tanı sonrası 2-5 yıl içerisinde çölyak taraması yapılmasını önermişlerdir. Çalışmamızda çölyak tanısının diyabet tanısından ortalama 1,2 yıl sonra konulduğu, iki hastada diyabet tanısı anında çölyak saptandığı, tüm hastalarda diyabet tanısından itibaren 3,5 yıl içerisinde çölyak tanısı konulduğu görülmüştür. Bu veriler tip 1 diyabetli çocuklarda diyabet tanısı anında ve tanı konulduktan sonraki ilk yıllar içerisinde çölyak için rutin taramaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

Tip 1 DM tanılı çölyak hastası çocuklarda cinsiyet dağılımının benzer olduğu bildirilmiştir (59,102). Çalışmamızda da çölyak hastalarının cinsiyetler arasında eşit dağıldığı görülmüştür. Bu veriler tip 1 diyabetli çocuklarda çölyak hastalığı gelişmesi için cinsiyetin bir risk faktörü olmadığını göstermektedir.

Pham-Short ve ark. (101) tip 1 diyabetli çocuklarda ortalama çölyak hastalığı tanısı konulma yaşını 9,6 yıl, Kakleas ve ark. (59) 7,2 yıl, Cerutti ve ark. (103) 7,2 yıl olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da ortalama çölyak tanı yaşı 9,1 yıl olarak bulunmuştur. Bu veriler tip 1 diyabetli çocuklarda çölyak hastalığı tanısının daha sık olarak 7-10 yaş aralığında konulduğunu göstermektedir.

T1DM'li ÇH'nın yarısında herhangi bir şikayet olmadığını belirten çalışmalar vardır (10,93). ÇH olan bu çocuklarda gastrointestinal belirtilerin varlığı 3 yaşından küçük çocuklarda daha yaygındır. Ekstraintestinal belirtiler ise daha çok 3 yaşından büyüklerde daha sık görülür (104). Farklı çalışmalarda semptomatik hastalar %40-80 oranında olduğunu belirtilmektedir (28,105 ,106). Puñales ve ark çalışmasında %71,4 biyopsi ile kanıtlanmış ishal, distansiyon gibi bağırsak bulguları olduğunu saptamışlardır. T1DM hastalarında ÇH semptomları 3-6 yaş gibi aralıkta yani genelde ileri yaşta ortaya çıkma eğilimindedir (97). Semptomatik vakalar kendini daha ziyade kronik ishal, iştahsızlık, büyüme geriliği, karın ağrısı ve karında şişkinlik gibi barsak kaynaklı ortaya çıkan klinik tablolarla gösterir (10). Ancak tip 1 diyabetli çocuklarda çölyak tablosu çok daha farklıdır. Tip 1 diyabetli çocuk hastada çölyak hastalığının büyüme geriliği, hipoglisemik ataklar ve düzensiz kan glukoz düzeyleri ile seyrettiği

bildirilmiştir (91). Çalışmamızda sadece bir hastada hazımsızlık, iki hastada kabızlık görülürken karın ağrısı şikâyeti bulunan çölyak hastası saptanmamıştır. Ancak çölyak hastalarının %40'ında, seropozitif hastaların ise %38,5'inde kusma olduğu görülmüş ve bu grup hastalardaki kusma varlığı oranları sadece diyabeti olan çocukların oranına (%5,6) göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca çölyak hastalarındaki boy-SDS değeri sadece diyabeti olan kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu veriler tip 1 diyabetli çocuk hastada büyüme geriliği ve/veya kusma görülmesinin çölyak açısından şüphe edilmesi gereken bir durum olduğunu, diğer klasik çölyak hastalığı tablosuna ait özellikle barsak bulgularının olmamasının çölyak hastalığını ekarte ettiremeyeceğini göstermektedir. Ayrıca bu bulgular büyüme geriliğinin çölyak hastalığı ile ilişkili olduğunu ve tip 1 diyabetli çocuklarda çölyak tanısının gecikmesinin glutene maruziyet süresini uzatarak büyüme geriliğini ağırlaştırabileceğini, bu nedenle de bu grup çocuklarda çölyak taramasının önemini göstermektedir.

Çölyak hastalığının tip 1 diyabetli çocuklarda glisemi kontrolünün bozulması ve daha sık hipoglisemik ataklara neden olması barsakta besinin emilim süresinin uzamasına ve insülinin emilim süresinin aynı kalmasından doğan uyumsuzluktan kaynaklandığı bildirilmiştir (88). Hipoglisemi atakları hem o sırada kan şekerini yükseltmek için ekstra beslenme ve hem de insülin karşıtı hormonların artışı ile uzayan hiperglisemiler ve kan şekerinde dalgalanmalar olmaktadır. Glutensiz tedavi başladıktan sonra bu grup hastaların hipoglisemik ataklarının azaldığı ve metabolik kontrolün daha iyiye gittiği rapor edilmiştir (91). Ancak Collin ve ark. (107) ve Simmons ve ark. (108) yaptıkları çalışmalarda glutensiz tedavi edilenlerde metabolik kontrol açısından bir iyileşme sağlanmadığını rapor etmişler ve bunu çölyak hastalarında halen anti tTG antikor pozitifliğinin devam etmesine bağlamışlardır. Çalışmamızda da glutensiz tedavi öncesi ortalama HbA1C düzeyi (%9,1) tedavi başladıktan sonra (%8,4) hafif bir düşüş göstermiş olsa da bu iki ortalama değer arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum çölyak tanılı hasta sayımızın düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Simmons ve ark. (108) çölyak hastalığı olan diyabetlilerle sadece tip 1 diyabeti olan çocuklar arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Ancak Joshi ve ark. (88) çölyak hastalığı olan grupta ferritin düzeyinin anlamlı düştüğünü bulmuşlardır. Çalışmamızda da çölyak hastalığı olan diyabetli çocuklarda ferritin düzeyi

anlamli düşük olarak bulunmuştur. Bu veri tip 1 diyabetli çocuklarda gelişen çölyak hastalığında serum demir düzeyleri ve demir bağlama kapasiteleri normal olmasına karşın demir depolarının demirin barsaktan emilim bozukluğuna bağlı olarak azalmış olabileceğini ve bu hastaların ferritin açısından izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Uzun süre anne sütü ile beslenen bebeklerde ek gıdaya başlama yaşının altı ay sonrasına bırakma eğiliminin yüksek olduğu belirtilmiştir (109). Pinto-Sánchez ve ark. (110) yaklaşık iki bin çalışmayı kapsayan meta-analizlerinde çocukların 4-6 ay arasında ilk kez glutenle karşılaşmış olmalarının çölyak hastalığı gelişme riskini arttırdığına dair bir kanıt bulamadıklarını, tam tersine geç yaşta glutenle ilk kez karşılaşan çocuklarda çölyak riskinin arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda çölyak hastalığı olan çocuklarda (18,2 ay) kontrol grubuna (10,8 ay) göre ortalama anne sütü alım süresi anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu veri ek gıdaya geç başlanmış ve çocuğun glutenle geç karşılaşmış olabileceğine işaret etse de çalışmamızda ek gıdaya başlama yaşı verileri kaydedilmediğinden bu durum kanıtlanamamıştır.

Bona ve ark. (111) çölyak hastalığının puberteyi geciktirdiğini bildirmişlerdir. Paul ve ark. (112) ve Leffler ve ark. (113) da çölyak hastalığı ile gecikmiş puberte arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise puberte evreleri açısından çölyak hastalığı ve diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu veri tip 1 diyabetli çocuklarda çölyak hastalığının pubertal gelişmeyi etkilemeyebildiğini düşündürmekle birlikte hasta sayısının az olması yorum yapmayı zorlaştırmaktadır.

Çölyak hastalığında barsak fonksiyonlarında bozulma olduğunun bilinmesine karşın tip 1 diyabetli çocuklarda klasik çölyak bulgularının görülmemesi çölyak hastalığından şüphe edilmesini zorlaştırmaktadır (113,114). Çalışmamızda çölyak hastaları ve diğer gruplar arasında üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, kolesterol, magnezyum gibi serum değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Bu bulgu tip 1 diyabetli hastada yapılan rutin biyokimya testlerinin çölyak hastalığından şüphelendirme konusunda yardımcı olmadığını göstermektedir.

Tip 1 diyabete otoimmün tiroidit ve Hashimoto tiroiditi en sık eşlik eden otoimmün hastalıklardandır (1,115). Çalışmamızda TSH ve sT4 düzeylerinin çölyak hastaları ile seropozitif ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olması çölyak grubunda eşlik eden otoimmün tiroiditin de daha fazla olabileceğini düşündürmüştü. Hasta sayısı az olmakla birlikte gerçekten de çölyak tanısı alan 10 hastamızdan 3'ünde anti-TG ve

anti-TPO pozitifliği (%30). Tüm çalışma grubumuzda ise anti-TPO 18 hastada (%9) , anti-TG 14 hastada (%7) pozitif olarak saptanmıştı.

Çalışmamızda anti-GAD antikorunun diyabet hastalarında pozitifliğinin daha sık olduğu saptandı ve tanı açısından daha kıymetli bir antikor olduğunu düşündürdü. Diyabet otoantikorlarından anti-GAD antikorunun diğer diyabet antikorlarına göre çölyak seropozitivitesiyle daha çok ilişkili olduğu saptandı. Mine ve ark yaptıkları çalışmada bu bulgumuzu desteklemektedir (116). Anti-insülin antikor sonuçlarına değerlendirildiğinde diyabet hastalarında pozitifliğinin çok seyrek olduğu gözlemlendi. Felton ve ark yaptıkları çalışmada benzer şekilde tanıda anti-insülin antikor pozitifliği çok düşük oranda bildirilmişti. (117). Çalışma grubumuzda T1DM’de otoimmünitenin kanıtlanması için kullanılan antikor testlerinden duyarlılığı en yüksek olanın anti-GAD antikoru olduğu, fakat tüm diyabet antikorlarının çölyak antikorları ile ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) tarafından yayınlanan kılavuzda T1DM gibi yüksek riskli hastalar için ÇH yönünden HLA gen bölgesi araştırılmasını ilk basamak yapılması gereken test olarak önermektedir (10). Test sonucu pozitif ise anti-tTG IgA antikor testi yapılmasını ancak HLA testi negatif ise bu hastalarda otoantikor testinin yapılmasının gerekli olmadığını belirtmişlerdir. Otoantikorları negatif olan ÇH için şüpheli hastalarda ise HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 genotipleri bakılması önerilmektedir (1). Hastalara özel bir diyet verilmemesi, otoantikor negatifliği ve HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 yokluğu ÇH olmadığını destekler (55). Ancak yapılan bazı çalışmalarda görülmüştür ki ÇH açısından HLA gen bölgesi negatif olsa bile bazı hastalarda hastalık gelişmektedir. Bundan dolayı Uluslararası Pediatrik ve Ergen Diyabet Derneği (ISPAD) kılavuzunda T1DM’li hastalarda ilk beş yılında ÇH yönünde total IgA ve tTG IgA veya endomisyum IgA otoantikorlarının her 1-2 yılda bir rutin olarak taranmasını önermiştir (66). NASPGHAN ve NICE gibi kuruluşlar riskli hasta gruplarında ÇH araştırılması için yapılan seroloji ve histoloji testlerinin uyumsuzluğu durumlarında HLA gen bölgesi taramasını önermektedir (10,89,118). Beş yaş üzerindeki çocuklarda aslında ÇH taraması için kesin bir görüş bulunmamaktadır (119). Bu konuda Avrupa ve Amerikan pediatri kılavuzlarında bulunan farklı görüşler kafa karışıklığına neden olmuştur. Çölyak hastalığı ile HLA-DQ2/DQ8 haplotipleri ilişkisi bilinen bir durumdur (120, 121). Ancak HLA-

DQ2/DQ8'in çölyak hastalığında pozitif olması beklense de bu haplotiplerin çölyak tanısında veya taramasında kullanılamayacağı, ancak çölyak tanısının sadece serolojik bulgulara göre verilebildiği ve anti-tTG düzeyinin 10×ULN üzerinde olması durumlarında test edilmesi gerektiği belirtilmiştir (121).

Çalışmamızda ÇH ve SP gruplarına HLA bölgesi varlığı açısından yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Ancak olgular tek tek incelendiğinde çölyak saptanan hastaların 5'ine HLA analizi yapılmış ve bunların birinde sadece HLA DQ2, birinde sadece HLA DQ8 ve 3'ünde her iki HLA bölgesi de pozitif olarak saptanmış. HLA bölgesi negatif olup da çölyak hastalığı saptanan hasta yoktu. Sadece seropozitivitesi olan 13 hastadan 7'sinde HLA araştırılmış ve 6 hastada HLA bölgesi pozitif, bir hastada negatif saptanmış. 3'ünde sadece DQ8, birinde sadece DQ2 pozitif ve 2'sinde her iki HLA da pozitif saptanmış olmasına rağmen biyopside çölyak saptanmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde HLA bölgesinin pozitif saptanmasının klinik bir yararı olmayıp, negatif saptanması durumunda ÇH olasılığı çok düşük olduğundan yaklaşımda dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür. Örneğin çalışma grubumuzda bir hastamız 5,5 yaşında tip 1 diyabet tanısı almış ve 7,5 yaşında yapılan taramada tTG IgA ve anti-endomisyum antikoru yüksek titrede pozitif saptanmış. HLA DQ2 ve DQ8 bölgeleri de pozitif olan hastanın 4 yıllık izlemde 3 kez yapılan endoskopik ince barsak biyopsisi sonuçları normal olup, klinik bir bulgu da gelişmemiştir. İzlemde benzer şekilde sadece seropozitivite nedeniyle klinik bulgusu olmayıp tekrarlayan biyopsileri normal çıkan hastalar nedeniyle tip 1 diyabetli hastalarda yalnız HLA bölgesi ve otoantikor pozitifliği ile tanıya gidilemeyeceği aşikârdır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktaydı. Hastalarda ek gıda başlama yaşının bilinmemesi çölyak hastalığı ve glütenle karşılaşma yaşı arasındaki olası ilişkinin kanıtlanamamasına neden olmuştur. Ayrıca antikor testleri ilk tanıda ve sonra yılda bir yapıldığından izlem süresi daha kısa olanlarda antikor pozitifliği henüz tespit edilmemiş olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzun ortalama izlem süresi de nispeten kısa olduğundan daha fazla sayıda hastanın daha uzun süreli izlemine ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak çölyak hastalığının tip 1 diyabete eşlik etme olasılığı yüksek olup kısa dönemde gastrointestinal semptomlar, malabsorbsiyona bağlı hipoglisemi ve

glisemik kontrolün zorluğu gibi metabolik sorunlar, uzun dönemde büyüme geriliği, puberte gecikmesi veya asemptomatik olup gastrointestinal sistem malignitelerine yatkınlığı artırması gibi sorunlar nedeniyle hastalığın periyodik taramaları önemlidir. Tarama testi olarak HLA bölgesi bakılması ancak negatif ise anlamlı olduğundan ve genel popülasyonda pozitiflik oranı çok yüksek olduğundan etkin bir yöntem olmadığı görülmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda seropozitif olan hastaların hayatının hangi döneminde hastalık geliştirebileceği belli olmadığından düzenli takibi ve izlemde antikorlar yüksek titrede kalıyorsa biyopsi kontrolleri yapılmasının en akla yatkın yaklaşım olduğu düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda çölyak tarama testlerinde seropozitivite ve biyopsi kanıtlı gerçek çölyak hastalığı oranlarının saptanması amaçlanmıştır. Tip 1 diyabetli hastalarda ilk incelemede çölyak hastalığı olmasa bile takipte klinik ve laboratuvar bulgularının nasıl bir seyir gösterebildiğinin anlaşılması için uzun dönem çalışmalara öncü olabilmesi hedeflenmektedir.
2. Çalışma 102'si (%50,7) erkek, 99'u (%49,3) kız olmak üzere 201 tip 1 diyabet tanılı çocuk ve adolesan üzerinde yapılmıştır.
3. Çalışma grubu “çölyak hastalığı tanısı alanlar (ÇH)”, “sadece seropozitif olanlar (SP)” ve “çölyak antikorları negatif olan kontrol” grubu olarak ayrıldı. Üç grup arasında yaş, cinsiyet, anne-baba yaşı, diyabet tanı yaşı, diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
4. Hastaların doğum ağırlığı 1800 gr ve 4660 gr arasında olup, ortalama 3547 ± 372 gr idi. Doğum ağırlığı 2500 gr altında olan 5 hasta vardı. Doğum ağırlığı değişkeni açısından gruplar arasında fark yoktu ($p:0.628$).
5. Hastaların doğum haftası ortalama $39,1 \pm 1,3$ hafta idi. Doğum haftası 37 haftanın altında olan 12 hasta mevcuttu. Doğum haftası değişkeni açısından gruplar arasında fark yoktu ($p:0.71$).
6. Hastaların anne sütü alımı ortalama $11,09 \pm 7,8$ aydı. Anne sütü 6 ayın altında alan 18 hasta vardı. ÇH ve kontrol grubu arasında anne sütü alımı açısından anlamlı fark vardı($p<0.008$).
7. Çalışma grubumuzda ÇH tanısı alan hasta sayısı 10 (%4,9) iken sadece seropozitif olup biyopsisi normal olan hasta sayısı 13 (%6,5) idi.
8. ÇH grubunda 10 hastanın 5'i kız iken SP grubta 13 hastanın 7'si kızdı.
9. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların %4'ünde birinci derece akrabalarında otoimmün hastalık olup, en sık görülen Hashimoto tiroiditi (%4) idi.
10. Akraba evliliği öyküsü tüm grupta %7, seropozitif hastalarda %15,4 idi. ÇH grubunda akrabalık öyküsü yoktu.
11. Çölyak tanısının diyabet tanısından ortalama 1,2 yıl sonra konulduğu, iki hastada diyabet tanısı anında çölyak saptandığı, tüm hastalarda diyabet tanısından itibaren 3,5 yıl içerisinde çölyak tanısı konulduğu görülmüştür.

12. Hastaların puberte evreleri gruplar arasında farklı değildi (p:0.546).
13. Çalışmaya dâhil edilen hastaların vücut ağırlığı SDS'si ortalama $-0,11 \pm 1,2$, boy SDS'si ortalama $-0,28 \pm 1,06$, vücut kitle indeksi SDS'si ortalama $-0,01 \pm 1,1$ idi.
14. Çölyak hastalarının ortalama boy SDS'si ile seropozitif ve kontrol grubunun boy SDS'si arasında anlamlı bir fark vardı (p:0.002). Gruplar arasında ortalama vücut ağırlığı SDS'si ve vücut kitle indeksi SDS'si açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0.065, p:0.716).
15. Üç grubun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında ferritin düzeyleri ÇH grubunda ortalama $24,1 \pm 15,1$, SP grubunda ortalama $57,7 \pm 50,1$, kontrol grubunda ise ortalama $49,5 \pm 31,6$ olarak bulundu. Ferritin düzeyi çölyak hastalarında diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu (p:0,035).
16. Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).
17. TSH düzeyleri çölyak hastalarında $3,6 \pm 2,9$ iken seropozitif hastalarda $1,9 \pm 0,8$, kontrol grubunda ise $2,2 \pm 1,1$ idi. Serbest T4 düzeyleri ise çölyak hastalarında ortalama $1,33 \pm 0,98$, seropozitif hastalarda $1,08 \pm 0,17$, kontrol grubunda ise $1,04 \pm 0,15$ idi. Gruplar arasında ÇH grubunun sonuçları diğerlerine göre anlamlı derecede farklı idi (p:0,02, p:0.004). Çölyak tanısı alan 10 hastadan 3'ünde anti-TG ve anti-TPO pozitifliği (%30). Tüm çalışma grubumuzda anti-TPO 18 hastada (%9) , anti-TG 14 hastada (%7) pozitif olarak saptanmıştı.
18. Kusma şikâyeti ÇH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (<0.001).
19. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların diyabet tanı yaşı, tanı süresi, son 1 yıl ortalama HbA1C, glutensiz tedavi başlananlarda tedavi öncesi HbA1C, tedavi sonrası HbA1C, çölyak hastalığı saptanma yaşı, ÇH saptandığında diyabet süresi, SP saptanma yaşı, SP saptandığında diyabet süresi değişkenleri ile çölyak otoantikörleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. CD hastalarında diyabet süresi ile Anti gliadin IgA anlamlı bir ilişkili saptandı (p:0.008), fakat bunun klinik önemi belirlenemedi.
20. Çölyak saptanan hastaların 5'ine HLA analizi yapılmış ve bunların birinde sadece HLA DQ2, birinde sadece HLA DQ8 ve 3'ünde her iki HLA bölgesi de pozitif olarak saptanmış. HLA bölgesi negatif olup da çölyak hastalığı saptanan

hasta yoktu. Sadece seropozitivitesi olan 13 hastadan 7'sinde HLA araştırılmış ve 3'ünde sadece DQ8, birinde sadece DQ2 pozitif ve bir hastada HLA negatif saptanmıştır. HLA negatif saptanan hastada çölyak saptanmamıştır. İki hasta grubu arasında HLA gen bölgesi saptanması yönünde istatistik olarak anlamlılık saptanmadı (p:0.689). İki hastada ise her iki HLA da pozitif saptanmış olmasına rağmen biyopside çölyak saptanmamıştır.

21. Çalışmamızda yer alan çölyak hastalarının glutensiz tedavi başlamadan önce bakılan HbA1C değerleri ortalama olarak 9,1 saptandı. Tedavi sonrası HbA1C değerleri ise ortalama olarak 8,4 saptandı. İstatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
22. Anti-insülin antikorunun diyabet hastalarında pozitifliğinin çok seyrek olduğu düşünüldü. Anti-GAD antikoru diğer diyabet antikorlarına göre daha yüksek oranda saptandı.
23. Çölyak hastalığının tip 1 diyabete eşlik etme olasılığı yüksek olup kısa dönemde gastrointestinal semptomlar, malabsorbsiyona bağlı hipoglisemi ve glisemik kontrolün zorluğu gibi metabolik sorunlar, uzun dönemde büyüme geriliği, puberte gecikmesi veya asemptomatik olup gastrointestinal sistem malignitelerine yatkınlığı artırması gibi sorunlar nedeniyle hastalığın periyodik taramaları önemlidir.
24. Tarama testi olarak HLA bölgesi bakılması ancak negatif ise anlamlı olduğundan ve tip diyabette genel popülasyona göre pozitiflik oranı daha yüksek olduğundan etkin bir yöntem olmadığı görülmektedir.
25. Tip 1 diyabetli hastalarda seropozitif olan hastaların düzenli takibi ve izlemde antikorlar yüksek titrede kalıyorsa biyopsi kontrolleri yapılmasının en akla yatkın yaklaşım olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Atherton R, Ross A, Jessop F, Williams R , Heuschkel R , Zilbauer M . Coeliac disease in children with type 1 diabetes: are current guidelines proving difficult to implement in practice? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;59:600–3.
2. Thammarakcharoen T, Hirankarn N , Sahakitrungruang T, Thongmee T , Kuptawintu P, Kanoonthong S , Chongsrisawat V. Frequency of HLA-DQB1 0201/02 and DQB10302 alleles and tissue transglutaminase antibody seropositivity in children with type 1 diabetes mellitus. Asian Pac J Allergy Immunol 2017;35:82-85.
3. Sarı S, Yeşilkaya D, Eğritaş O , Bideci B, Çınaz P, Serap Dalgıç B. Prevalence of Celiac disease in Turkish children with type 1 Diabetes Mellitus and their non-diabetic first-degree relatives. Turk J Gastroenterol 2010;21(1):34-3.
4. Pociot F, Lernmark A Genetic risk factors for type 1 diabetes. Lancet 2016; 387:2331–2339.
5. Krzewska A and Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents BioMed Research International 2016, Article ID 6219730.
6. Winter W.E. Schatz D. Autoimmune markers in diabetes. Clinical Chemistry. 2011; 57:2;168–175.
7. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. The Journal of Clinical Investigation. 2001;108;10:1417–1422.
8. Bodin J, Stene LC, Nygaard UC. Can exposure to environmental chemicals increase the risk of diabetes type 1 development? BioMed Research International. 2015, Article ID 208947, 19 pages,
9. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents.. Pediatr Diabetes. 2018;19; 27:20-27.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54(1):136-60.

11. Sapra A, Vaqar S, Bhandari P. Diabetes Mellitus. Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
12. Ogle GD, Morrison MK, Silink M, Taito RS. Incidence and prevalence of diabetes in children aged <15 years in Fiji, 2001-2012. *Pediatric Diabetes* 2016;17:222–226.
13. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007; 27;297(24):2716-24.
14. Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL et al. The burden of diabetes mellitus among US youth:prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006; 118(4):1510-8.
15. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-26.
16. Rosenbauer, J, Herzig P, von Kries A R. Neu, G.Giani. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type 1 diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999;42(9):1055-9.
17. 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;17;15:255.
18. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, Kretowski A , Bandurska-Stankiewicz E , Ciechanowska M et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*, 2011;54: 3;508–515.
19. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *The Lancet*, 2000;355: 9207 873–876.
20. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabetic Medicine*. 2006;23;8:857–866.
21. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurús E, Green A, and G. Soltesz, Incidence trends for childhood type 1 diabetes in 10 BioMed Research International

- Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*.2009;373:9680;2027–2033.
22. Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17016
 23. Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A, Baden-Wurttemberg Diabetes Incidence Registry Group. Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in childhood and adolescence in Germany: 20 years of the Baden-Wurttemberg diabetes incidence registry (DIARY). *Diabetes Care* 2010;33:338–340.
 24. Bendas A , Rothe U , Kiess W , Kapellen TM, Stange T , Manuwald U, et al. Trends in incidence rates during 1999-2008 and prevalence in 2008 of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany–model-based National Estimates. *PLoS One* 2015;10:e0132716
 25. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2013;13(6):795-804.
 26. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, Rewers M, Dabelea D. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care.* 2007;30(3):503-9.
 27. <http://www.diabetcemiyeti.org/c/diyabet-istatistikleri>
 28. Poulain C, Johanet C, Delcroix C, Levy-Marchal C, and Tubiana-Rufi N. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. *Diabetes and Metabolism* 2007;33;6:453–458.
 29. Odeh R, Alassaf A, Gharaibeh L, Ibrahim S, Ahmad FG, Ajlouni K. Prevalence of celiac disease and celiac-related antibody status in pediatric patients with type 1 diabetes in Jordan. *Endocrine Connections* 2019;8(6):780-787.
 30. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes.* 2003;52:1052–5.
 31. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, et al. A genomewide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature.* 1994; 371:130–6.

32. Jahromi MM and Eisenbarth GS. Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2007;64:7-8;865–872.
33. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15;20:4-17.
34. Rajaei E, Jalali MT, Shahrabi S, Asnafi AA, Pezeshki SMS. HLA's in Autoimmune Diseases: Dependable Diagnostic Biomarkers? *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(4):269-276.
35. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2008;40(9):1092-7.
36. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54;2:S25-31.
37. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*. 2006; 18;175(2):165-70.
38. Alemzadeh R, Ali O. Çocuklarda Diabetes Mellitus (Çeviri: Gülcan R, Kırkgöz T). Akçay T (Editör). *Nelson Pediatri*. 19th Ed İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. s.1968-97.
39. Tridgell DM, Spiekerman C, Wang RS, Greenbaum CJ. Interaction of onset and duration of diabetes on the percent of GAD and IA-2 antibody-positive subjects in the type 1 diabetes genetics consortium database. Diabetes Care. 2011;34(4):988-93.
40. Bach J F, The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347(12): 911-20.
41. Atkinson, MA. and G. S. Eisenbarth, Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358(9277):221-9.
42. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;14;107(37).
43. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA et al The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58:980–987.

44. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479
45. Moulder R, Lahesmaa R. Early signs of disease in type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2016;17:43–48.
46. Gorus FK, Balti EV, Messaoui A, Demeester S, Van Dalem A, Costa O, et al. Twenty-year progression rate to clinical onset according to autoantibody profile, age, and HLA-DQ genotype in a registry-based group of children and adults with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:1065–1072.
47. Thomson G, Valdes AM, Noble JA, Kockum I, Grote MN, Najman J et al. Relative predispositional effects of HLA class II DRB1-DQB1 haplotypes and genotypes on type 1 diabetes: a meta-analysis. *Tissue Antigens* 2007;70:110–127.
48. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. *Nat Rev Genet* 2011;12:781–792.
49. Noble JA, Erlich HA Genetics of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007732.
50. Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Burren O, Cooper NJ, Quinlan AR, Mychaleckyj JC et al. Fine mapping of type 1 diabetes susceptibility loci and evidence for colocalization of causal variants with lymphoid gene enhancers. *Nat Genet* 2015; 47:381– 386.
51. Ikegami H, Kawabata Y, Noso S, Fujisawa T, Ogiwara T. Genetics of type 1 diabetes in Asian and Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77:1:S116–S121.
52. Gandhi K, Tosur M, Schaub R, Haymond MW, Redondo MJ. Racial and ethnic differences among children with new-onset autoimmune type 1 diabetes. *Diabet Med* 2017;34:1435-1439.
53. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35:237–241.
54. Grulich-Henn J, Klose D. Understanding childhood diabetes mellitus: new pathophysiological aspects.. J Inherit Metab Dis. 2018;41(1):19-27.

55. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot HJ, Menon PSN et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(20):270–8.
56. Ahlqvist E, van Zuydam NR, Groop LC, McCarthy MI The genetics of diabetic complications. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:277–287.
57. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association’s Standards of Medical Care in Diabetes from 2005 to 2014. *Diabetes Care*, 2015;38:1:6–8.
58. *The evidence base for diabetes care*. Edited by Rhys Williams, W Herman, A- L Kinmonth, NJ Wareham. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 2003;0 471.
59. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 T1DM Autoimmunity Reviews. 2015;14:9. 781–797.
60. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4931-7.
61. 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. *Pediatr Diabetes* 2018;19(27):262-74.
62. Bratanic N, Smigoc Schweiger D, Mendez, N, Bratina A., Battelino T, Vidan-Jeras B, An influence of HLA-A, B, DR, DQ, and MICA on the occurrence of celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens*. 2010;76:3:208–215.
63. [Wolters VM](#), [Wijmenga C](#). Genetic background of celiac disease and its clinical implications. [Am J Gastroenterol](#). 2008;103(1):190-5.
64. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-203.

65. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics*. 2002;109(5):833-8.
66. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, Zinsmeister AR, Dierkhising RA, Lahr BD, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(11):1429-34.
67. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyur`us E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in 10 BioMed Research International Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*. 2009;373: 9680: 2027–2033.
68. [Hanukoglu A](#), [Mizrachi A](#), [Dalal I](#), [Admoni O](#), [Rakover Y](#), [Bistritzer Z](#), et al. Extrapaneatronic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. [Diabetes Care](#). 2003;26(4):1235-40.
69. [Bao F](#), [Green PH](#), [Bhagat G](#). An update on celiac disease histopathology and the road ahead. [Arch Pathol Lab Med](#). 2012;136(7):735-45.
70. Skyler JS. Primary and secondary prevention of Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2013;30:2;161–169.
71. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, et al. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut* 2007;56(8):1054-9.
72. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):219-31.
73. Freemark M, Levitsky LL. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care* 2003;26:6:1932–1939.
74. Chand N, Mihas AA. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):3-14.
75. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(4):320-5.
76. Barker JM, Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91:4:1210–1217.

77. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(20):270–8.
78. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001;96(12):3237-46.
79. Leonard MM, Cureton PA, Fasano A. Managing coeliac disease in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(1):3-8.
80. Bibbò S, Pes GM, Usai-Satta P et al. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease. *Medicine*. 2017; 96: 47-52.
81. Camarca ME, Nugnes R, Zito E, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *J of Ped* 2012;38:10.
82. Costa Gomes R, Cerqueira Maia J, Fernando Arrais R, et al. The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:178–85.
83. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, et al. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3:150–62.
84. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):23-31.
85. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3.
86. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
87. Bybrant MC, Ortqvist 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.
88. Joshi AS, Varthakavi PK, Bhagwat NM, Chadha MD, Mittal SS. Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus. *Arab J Gastroenterol* 2014;15(2):53-7.

89. Forde L, McGrath N, Devaney D, Awadalla S, McDonnell CM, Murphy NP. Coeliac screening in a high-risk population: paediatric type 1 diabetes-a review of current guidelines and practice. *Ir J Med Sci* 2018;188(1):135-9.
90. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1538-44.
91. Singh P, Seth A, Kumar P, Sajjan S. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *Indian J Med Res* 2017;145(1):28-32.
92. Bybrant MC, Ortqvist 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.
93. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Feb;47(2):121-6.
94. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008;9:354-9.
95. Holmes GK. Coeliac disease and Type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabet Med* 2001;18:169-77.
96. Araujo J, da Silva GA, de Melo FM. Serum prevalence of celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3):210-4.
97. Puñales M, Bastos MD, Ramos ARL, Pinto RB, Ott EA, Provenzi V. Prevalence of celiac disease in a large cohort of young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):414-420.
98. Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 May;46(5):612-4.

99. Forde L, McGrath N, Devaney D, Awadalla S, McDonnell CM, Murphy NP. Coeliac screening in a high-risk population: paediatric type 1 diabetes-a review of current guidelines and practice. *Ir J Med Sci* 2018;188(1):135-9.
100. Slae M, Romem A, Edri S, Toker O, Wilschanski M, Strich D. Celiac Disease and Celiac Antibodies in DM1 Patients: When Are Screening and Biopsy Recommended? *Dig Dis Sci* 2019;64(2):487-92.
101. 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 Jul;136(1):e170-6.
102. Joshi AS, Varthakavi PK, Bhagwat NM, Chadha MD, Mittal SS. Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus. *Arab J Gastroenterol* 2014;15(2):53-7.
103. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C, Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. 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.
104. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(2):164-8.
105. Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B, Grant S, Newberry SJ, Motala A, et al. Diagnosis of Celiac Disease. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockvill (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jan. Report No: 15(16)-EHC032-EF. . 2016 ;15(290-2012-00006-I).
106. Goh C, Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J*. 2007;83(976):132-6.
107. Collin P, Kaukinen K, Valmiki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2000;23(4):464-83.
108. 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. *J Pediatr* 2011;158(2):276-81.

109. Henriksson C, Boström AM, Wiklund IE. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evid Based Med.* 2013;18(3):98-103.
110. Pinto-Sánchez M, Verdu EF, Liu E, Bercik P, Green PH, Murray JA, Guandalini S, Moayyedi P. Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2016;168:132-43.e3.
111. Bona G, Marinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 2:63-5.
112. Paul SP, Kirkham EN, Pidgeon S, Sandmann S. Coeliac disease in children. *Nurs Stand.* 2015 Aug 5;29(49):36-41.
113. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(10):561-71.
114. Sharma B, Nehara HR, Saran S, Bhavi VK, Singh AK, Mathur SK. Coexistence of Autoimmune Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus in Children: An Observation from Western Part of India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):22-26.
115. Vidan-Jeras B. When type 1 diabetes meets celiac disease. *HLA.* 2018 ;92(2):64-66.
116. Mine K, Hirakawa K, Kondo S, Minami M, Okada A, Tsutsu N, Yokogawa Y, et al. West Japan Pathogenesis of Diabetes Study Group. Subtyping of Type 1 Diabetes as Classified by Anti-GAD Antibody, IgE Levels, and Tyrosine kinase 2 (TYK2) Promoter Variant in the Japanese. *EBioMedicine.* 2017;23:46-51.
117. Felton JL, Maseda D, Bonami RH, Hulbert C, Thomas JW. Anti-Insulin B Cells Are Poised for Antigen Presentation in Type 1 Diabetes. *J Immunol.* 2018;201(3):861-873.
118. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
119. Vajravelu ME, Keren R, Weber DR, Verma R, De Leon DD, Denburg MR. Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: A population-based

cohort study using the health improvement network database. *Pediatr Diabetes* 2018;19(8):1422-8.

120. Horan MP, Chai SY, Munusamy N, Tay KH, Wienholt L, Tye-Din JA, Daveson J, Varney M, Badrick T. High rates of variation in HLA-DQ2/DQ8 testing for coeliac disease: results from an RCPAQAP pilot program. *J Clin Pathol*. 2018;71(10):900-905.

121. Paul SP, Hoghton M, Sandhu B. Limited role of HLA DQ2/8 genotyping in diagnosing coeliac disease. *Scott Med J*. 2017;62(1):25-27.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Ceyda Aydın

Doğum Yeri ve Tarihi: Konak/İZMİR 26.02.1990

Uyruğu: T.C: 51934206044

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu: Kantarcı Rıza Sok. Kent Apt. Caddebostan Mah.
Kadıköy/İSTANBUL 05304142979

E-mail: ceyda300@gmail.com

Yabancı Dili: İngilizce, Almanca

II. EĞİTİM BİLGİLERİ

2004-2005 Three Rivers High School, Texas, USA

2004-2008 Marmaris Halıcı Ahmet Urkay Anadolu Lisesi

2008-2014 Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2016-2017 SBÜ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği

2017 - 2020 SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

III. MESLEKİ DENEYİM

Kasım 2014- Aralık 2014 Erzurum Palandöken Eğitim ve Araştırma Hastanesi

IV. DİĞER BİLGİLER

NRP 2017

ÇİYAD 2017

ÇİYAD 2019



9. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onay Formu



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Sayı : B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/ 173
Konu : Onay Yazısı

HASTANE BAŞHEKİMLİĞİNE
(Doç. Dr. Heves KIRMIZİBEKMEZ'e iletmek üzere)

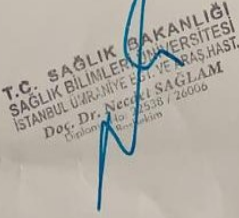
04/09/2019 tarihinde yapılan Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul toplantısında “ **Merkezimizde takip edilen Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda çölyak hastalığı taramalarında seropozitivite ve HLA ilişkisi**” isimli çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

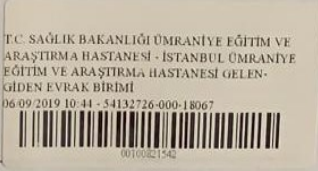
Gereğini bilgilerinize arz ederim.

**Prof. Dr. Sait NADERİ
ETİK KURUL BAŞKANI**

Ek1:Form(2 sayfa)







Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Etik Kurul
Adres: Elmalıkent Mahallesi, Adem Yavuz Caddesi, No:1 PK. 34760 Ümraniye/ İSTANBUL
Tel: (0216) 632 18 18/11 64 Faks: (0216) 632 71 21-24

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Merkezimizde takip edilen Tıp 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda çölyak hastalığı taramalarında seropozitivite ve HLA ilişkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

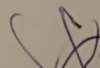
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Elmalıkent mah. Ademyavuz cd. No:1 Ümraniye/ İSTANBUL
	TELEFON	0 216 632 18 18 /11 64
	FAKS	0 216 632 71 11
	E-POSTA	

BAŞVU RU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Heves KIRMIZİBEKMEZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIĞI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: PROF. DR. SAİT NADERİ

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Merkezimizde takip edilen Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda çölyak hastalığı taramalarında seropozitivite ve HLA ilişkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23/08/2019		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:173	Tarih: 04/09/2019		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. SAİT NADERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
PROF. DR. SAİT NADERİ	BEYİN CERRAHI	ÜMRANIYE EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
PROF. DR. NURTEN BAKAN	ANESTEZİ VE REANİMASYON	SANCAKTEPE EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
DOÇ. DR. BETÜL OKUYAN	FARMAKOLOJİ	MARMARA ÜNİVERSİTESİ FAKÜLTESİ	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
UZM. DR. PINAR EKER	BIYOKİMYA	ÜMRANIYE EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
AVUKAT ZEKERİYA AYBASTI	AVUKAT	AYBASTI HUKUK BÜROSU	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
HÜSEYİN SARUHAN	VATANDAŞ	TST	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
DOÇ. DR. A. NİLÜFER ÖZAYDIN	HALK SAĞLIĞI	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
UZM. DR. AYDIN DUYGU	BIYOMEDİKAL	BEYKENT ÜNİVERSİTESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
PROF. DR. SEMA BASAT	DAHİLİYE	ÜMRANIYE EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
PROF. DR. İSMAIL İŞLEK	ÇOCUK HASTALIKLARI	ÜMRANIYE EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
PROF. DR. A. ASLI ŞAHİN YILMAZ	KBB	ÜMRANIYE EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: PROF. DR. SAİT NADERİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.