



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ
POLİKLİNİĞİNDE 2009-2019 YILLARI ARASINDA TANI ALMIŞ TIP
1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA OTOİMMÜN TİROİDİT,
GLUTENE DUYARLI ENTEROPATİ VE DİĞER OTOİMMÜN
HASTALIKLARIN SIKLIĞININ SAPTANMASI VE BU OTOİMMÜN
HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK BELİRLENMESİ**

Dr. Elif KARADUMAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2021



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE
2009-2019 YILLARI ARASINDA TANI ALMIŞ TIP 1 DİABETES
MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA OTOİMMÜN TİROİDİT, GLUTENE DUYARLI
ENTEROPATİ VE DİĞER OTOİMMÜN HASTALIKLARIN SIKLIĞININ
SAPTANMASI VE BU OTOİMMÜN HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK BELİRLENMESİ

Dr. Elif KARADUMAN

Danışman: Prof. Dr. Halil SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	4
Materyal ve Metot.....	24
Bulgular.....	26
Tartışma.....	31
Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	40
Teşekkür.....	48
Özgeçmiş.....	49

ÖZET

Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), pankreas beta hücrelerinin hasarlanması sonucunda mutlak insülin eksikliği ile seyreden immün, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimiyle ortaya çıkan otoimmün kronik bir bozukluktur. Bu çalışmada amacımız; Tip 1 DM'a sıklıkla eşlik eden otoimmün hastalıkları incelemektir.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 2009-2019 tarihleri arasında tip 1 DM tanısı almış 725 olgunun dosyaları tanı anındaki Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru (GAD-65 antikoru), anti-insülin antikoru, antitiroit antikoları, doku transglutaminaz antikoru, C-peptit ve insülin düzeyleri, hormonal değerlendirmeleri, biyokimyasal ve demografik özellikleri ile antropometrik ölçümleri açısından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Hastaların %3'ünde otoimmün tiroit hastalığı saptanmış olup bunların %95,20'sinde Anti-tiroit peroksidaz (anti-TPO), %94,10'unda ise anti-tiroglobulin (anti-TG) pozitif bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında çölyak hastalığı bulunanların oranı %2,90 (n=21) idi. Bir hastada hem çölyak hem de otoimmün tiroit hastalığı mevcuttu. Bir hastada otoimmün tiroit hastalığı, Sjögren sendromu ve otoimmün hepatit, bir hastada çölyak hastalığı ve otoimmün hepatit ve bir hastada da çölyak hastalığı ve vitiligonun bir arada görüldüğü belirlenmiştir.

Tip 1 DM'li hastalarda otoimmün tiroit ve çölyak hastalığı sıklığının giderek artmakta olduğu görülmüştür. Tip 1 DM tanılı hastaların rutin izleminde bu iki hastalığın göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bunun için en iyi ve hızlı değerlendirme yolu otoantikorların serolojik olarak çalışılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 DM, otoimmün tiroit hastalığı, çölyak hastalığı.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Frequency and Related Risk Factors of Autoimmune Thyroiditis, Glutene-Sensitive Enteropathy and Other Autoimmune Diseases In Children With Type 1 Diabetes Mellitus Diagnosed At Uludağ University Pediatric Endocrinology Outpatient Clinics between 2009-2019

Type 1 Diabetes Mellitus (Type 1 DM) is an autoimmune chronic disorder that occurs with the complex interaction of immune, genetic and environmental factors, progressing with absolute insulin deficiency as a result of damage to pancreatic beta cells.

In this study, the files of 725 patients diagnosed with type 1 DM between 2009-2019 in Uludağ University Faculty of Medicine, Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic, GAD-65 antibody, anti-insulin antibody, antithyroid antibodies, tissue transglutaminase antibody, c-peptide and insulin at the time of diagnosis. levels, hormonal evaluations, biochemical and demographic characteristics and anthropometric measurements were examined retrospectively.

Autoimmune thyroid disease was detected in 3% of the patients, and anti-TPO were positive in 95.20% and anti-TG were found in 94.10% of them. Among the patients included in the study, the rate of those with celiac disease was 2.90% (n=21). One patient had both celiac and autoimmune thyroid disease. Autoimmune thyroid disease, Sjögren's syndrome and autoimmune hepatitis were seen in one patient, celiac and autoimmune hepatitis in one patient, and celiac disease and vitiligo together in one patient.

It has been observed that the frequency of autoimmune thyroiditis and celiac disease is increasing in patients with type 1 DM. These two diseases should be considered in the routine follow-up of patients with type 1 DM. For this, the best and quickest evaluation method is the serological study of autoantibodies.

Key Words: Type 1 DM, autoimmune thyroiditis, celiac disease.



GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus, insülin sekresyonunda ya da insülin etkisindeki eksiklikler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, devamlı tıbbi bakım gerektiren, kronik seyirli, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Tüm diyabet hastalarının %5-10'unun Tip 1 DM hastası olduğu ifade edilmektedir. Çocukluk çağında ise diyabet vakalarının %95'inden fazlası mutlak insülin yetersizliği ile karakterize edilen Tip 1 DM'dir (1,2).

Tip 1 diyabet, uygun genetik zeminde, çevresel faktörlerin etkisiyle pankreas beta hücrelerine yönelik başlayan otoimmün harabiyet ve bunu izleyen inflamatuvar olaylar sonucunda, uzun süreli preklinik dönemi takiben ortaya çıkan, multifaktöriyel kronik bir hastalıktır.

Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bu semptomlar; poliüri (aşırı idrara çıkma), polidipsi (aşırı su içme), noktüri (gece aşırı idrara çıkma), çok yemek yemeye rağmen kilo kaybı, ağız kuruluğu, halsizlik, yorgunluk, deri, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, kaşıntı, ciltte kuruma ve bulanık görmedir (3).

Ülkemizde 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100.000/yıl olarak bulunmuştur. Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabet insidansı giderek artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %3 olduğu belirtilmektedir (4).

Tip 1 ve/veya Tip 2 diyabetli ailelerin çocuklarında hastalığın görülme sıklığının, diyabetli olmayanlara göre daha yüksek olması diyabetli babanın ve annenin çocuğunda daha sık diyabet gelişmesi, HLA DR3/DR4 alelleriyle sahip olanlarda ve onların çocuklarında diyabet gelişmesi, belli bölgelerde yaşayan ve dışarıdan göç almayan bölgelerde yapılan çalışmalar kalıtımın etkisini kanıtlamaktadır (5,6).

İmmün sistemdeki humoral (örneğin adacık hücre antikorları) ve hücresel (örneğin T hücrelerindeki değişimler) değişimlerle birlikte otoantijenlere tolerans geliştirmedeki yetersizlik nedeniyle hastaların çoğunda

adacık hücrelerinin bazı yüzey ve sitoplazmik bileşenlerine karşı oluşan otoantikorlar, otoimmünitenin bir göstergesidir. Tip 1 diyabet genetik ve otoimmünite özelliklerinden dolayı diğer otoimmün hastalıklarla birlikte sık görülmektedir (7,8). Tip 1 diyabette otoimmün harabiyet β -hücrelerin yanında, genetik yatkınlığın belirlediği spesifik organlara veya dokulara ait hücreleri de etkilemektedir. Tip 1 diabetes mellitus ile kendisine eşlik eden otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki bugün artık açık olarak bilinmekte, fakat bunların oluşum mekanizmaları henüz net olarak açıklanamamaktadır.

Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesi ile gelişen immün sistem değişikliklerinin, klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce başladığı görülmüştür. Klinik öncesi bu dönem asemptomatik seyretmektedir ve otoimmün organ tahribatı henüz oluşmamıştır. Bu hastaların tanınması için humoral otoimmünite belirteçlerine bakılmalıdır. Bu dönemde diyabetik hastaların tanısında kullanılan adacık hücre antikorlarına ek olarak, tiroit hastalıklarına, çölyak hastalığına, pernisiyöz anemiye, Addison hastalığına ve diğer birçok hastalığa bağlı antikorlar da sıklıkla oluşmaktadır. Önceleri antikor pozitifliği ile kendisini belli eden otoimmünite zaman içinde organ tahribatı ile otoimmün hastalık haline dönüşür. Günümüzde birçok otoimmün hastalığın diyabetle ilişkisi bilinmektedir.

Tip 1 diyabetik hastalarda rastlanan artmış tiroit otoantikorları otoimmün tiroit hastalıkları için karakteristiktir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan önce yüksek antikor düzeylerinin saptanması önemlidir. Yüksek düzeydeki antikorlar tiroit fonksiyonunu değiştirebilmektedir. Hastalarda bazen yüksek antikor titrelerine rağmen normal tiroit fonksiyonları görülmekte ise de bunlarda daha sonra tiroit disfonksiyonu gelişebilmekte bu da kötü kontrollü diyabetin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (9,10).

Çölyak hastalığı Tip 1 diyabetik hastalarda sık rastlanılan hastalıklardan birisidir. Normal popülasyona göre Tip 1 diyabetlilerde daha sık görülmesi iki hastalığın benzer genetik mekanizmalar ile oluşabileceğini düşündürmektedir (11,12). Bu grup hastalarda tarama serolojik testlerle anti-gliadin ve anti-endomisyum antikor testleriyle yapılır. Kesin tanısı barsak biyopsisinde villus atrofi, kript hiperplazisi ve lamina propria inflamasyonun

görülmesiyle konulmaktadır. Diyabetik hastalarda, çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra glutensiz diyetle başlanmasıyla glisemik kontrollerinde iyileşmeler gözlenmiştir (13).

Tip 1 diyabetik hastalarda Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditine göre oldukça düşük orandadır. Graves hastalığı tiroit hücrelerinde TSH reseptörüne bağlanan ve onu aktive eden tiroit uyarıcı antikorlar nedeni ile gelişmektedir.

Çocuk ve ergenlerde Tip 1 diyabete adrenal yetmezliğin eşlik etmesi çok nadirdir. Tip 1 diyabetlilerde Addison hastalığının yaşamın ikinci on yılında ortaya çıktığı bildirilmektedir (14).

Vitiligo tip 1 diyabetlilerde 10-20 kez daha sık görülmektedir. Prevalansını %6 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur. tip 1 diyabetlilerin yarısında vitiligo erişkinlikten önce ortaya çıkar. Hastaların çoğunda melanositlere karşı antikor mevcuttur (15).

Pernisiyöz anemi tip 1 diyabetlilerde, diyabetik olmayanlara göre 10 kat daha fazla görülmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda otoimmün gastrite, gastrik karsinoid tümörlere veya adenokarsinomlara yatkınlık yaratabilmektedir (16).

Otoimmün hepatitin çocuklarda tip 1 diyabet ile birlikteliği nadirdir. İmmüno serolojik bulgulara göre tip 1, tip 2, tip 3 ve tanımlanmamış olmak üzere dört tip otoimmün hepatit tanımlanmıştır (17).

Bu çalışmada, Tip 1 DM ile beraber en sık görülen otoimmün hastalıklar olan otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığının prevalansı ve daha nadir eşlik eden otoimmün hastalıklar araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diyabet, insülin sekresyonu veya insülin etkisindeki yetersizlikten kaynaklanan hiperglisemi ile tanımlanan, karbonhidrat metabolizması yanında protein ve yağ metabolizmasını da etkileyen metabolik bir hastalıktır (18). Etiyolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin yer aldığı tip 1 DM, insülin salınımından sorumlu pankreastaki β hücrelerinin otoimmün mekanizmalar ile hasarlanması sonucunda, erken çocukluk ve adölesan dönemde ortaya çıkan insülin eksikliği durumudur (19).

2. Epidemiyoloji

Tip 1 DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişim gösterir. Tip 1 DM tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağının hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında nadirdir. Başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte 5-7 yaş ve 10-14 yaş döneminde görülme sıklığı artar. İlk pik okula başlama dönemiyle enfeksiyona maruziyet, ikinci pik ise puberteyle beraber artan gonadal steroidler ve emosyonel strese bağlanabilir (20).

Tip 1 DM, her yaştaki tüm diyabet vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur (21). Yirmi yaş altında diyabet tanısı alan olguların %85'inden fazlasını TİP 1 DM oluşturur. Genel olarak, görülme sıklığı yaş artışına paralel artar ve 5-7 yaş arasında ve ergenlik döneminde olmak üzere iki yaş aralığında zirve yapar (22).

Tip 1 DM insidansı coğrafya, yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Halen dünya genelinde 15 yaş altındaki çocuk nüfusu 1 milyar 900 milyondur. Bu yaş grubunda tip 1 diyabet prevalansı %0,025'dir. Bir başka şekilde ifade etmek gerekirse 15 yaş altı 47.960.000 çocuğun tip 1 diyabetli olduğu sanılmaktadır (23).

Türkiye'de 477 vakanın değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada insidansın 2-6 yaşlarında küçük, 12-14 yaşlarında büyük bir pik yaptığı, hastalığın görülme sıklığında kızlar ve erkekler arasında önemli bir fark

olmadığı ve kış aylarında vaka sayısında artış olduğu bildirilmiştir (24). Tip 1 DM tanısının bu dönemlerde yoğunlaşmasında enfeksiyonların mevsimsel değişiminin rolü olduğuna inanılmaktadır (25).

3. Tip 1 DM'nin Etiyolojisi

Diyabetin etiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar hastalığın heterojen olduğunu ve sınıflamada önceki yıllarda yapılan ayrımların diyabetin bu heterojen yapısını ve özelliklerini belirtmede yeterli olmadığını göstermiştir. "American Diabetes Association" (ADA, 2008) hastalığın sınıflaması ve tanı ölçütlerini değiştirmiş ve bu sınıflama uluslararası kabul görerek yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (26). "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes" (ISPAD, 2009) minör modifikasyonlarla sınıflamayı yayınlamıştır. (Tablo 1)

Tablo 1: Diyabetin Etiyolojik Sınıflaması

İ. Tip 1 Diyabet (Pankreas beta-hücre hasarı sonucu oluşan ve sıklıkla mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan)

a. İmmün aracılıklı

b. İdiopatik

İİ. Tip 2 Diyabet (insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile insülin salınım bozukluğu ve insülin direnci arası değişken olan)

İİİ. Gestasyonel Diabetes Mellitus

İV. Diğer Spesifik Tipler

A. Beta-Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler (Monojenik Diyabet)

1. HNF-1 α (MODY3)
2. Glukokinaz (MODY2)
3. HNF-4 α (MODY1)
4. İnsülin promoter faktör-1 (MODY4)
5. HNF-1 β (MODY5)
6. NeuroD1 (MODY6)
7. Mitokondriyal DNA mutasyonları

8. KCNJ11 (Kir6.2)

9. Diğerleri

B. İnsülin Aktivitesindeki Genetik Defektler

1. Tip A insülin direnci

2. Leprechaunism

3. Rabson-Mendenhall sendromu

4. Lipoatrofik diyabet

5. Diğerleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

1. Pankreatit

2. Travma / pankreatektomi

3. Neoplazi

4. Kistik Fibrozis

5. Hemokromatozis

6. Fibrokalküloz pankreatopati

7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali

2. Cushing sendromu

3. Glukagonoma

4. Feokromasitoma

5. Hipertiroidi

6. Somatostatinoma

7. Aldosteronoma

8. Diğerleri

E. İlaç Veya Kimyasalla İlişkili

1. Vacor

2. Pentamidin

3. Nikotinik asit

4. Glukokortikoidler

5. Tiroit hormon

6. Diazoksit
7. β -adrenerjik agonistler
8. Tiazidler
9. Dilantin
10. α -interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirus
3. Diğerleri

G. İmmün Aracılı Diyabetin Sık Olmayan Formaları

1. “Stiff-man” sendromu
2. Anti-insülin reseptör antikorları
3. Diğerleri
4. Poliendokrin otoimmün eksiklikler APS I ve II

H. Diyabetle İlişkili Olabilen Genetik Sendromlar

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksi
6. Huntington kore
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Porfiri
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri

Son yıllarda insülin salgılanması ve insülin etkisindeki konjenital ve edinsel defektlerin anlaşılmasından sonra diyabet etyopatogenezi yönelik

kavramsal bir sınıflandırma da önerilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre Tablo 2’de diyabet üç bölümde incelenmiştir (27).

Tablo 2: Diabetes Mellitusun Kavramsal Sınıflandırması

I. İnsülin Eksikliğinin Baskın Olduğu Diyabet Tipleri (Tip 1 DM Tipleri)
A- Beta hücre harabiyetine bağlı diyabet
Tip 1 a: Otoimmün diyabet Tip 1 b: İdiyopatik diyabet
B- Beta hücre fonksiyonundaki genetik bozukluklara bağlı diyabet
MODY Sendromları Mitokondriyal Diyabet Wolfram Sendromu (DIDMOAD)
C- Neonatal Diyabet
Geçici Kalıcı
II. İnsülin Direncinin Baskın Olduğu Diyabet Türleri
A- Konjenital İnsülin Reseptör Defektleri
Tip A insülin direnci Leprechaunism Rabson Mendenhall Sendromu İnsülin reseptörlerindeki ikincil mutasyonlara bağlı diyabetler
B- İnsülin Etkisindeki Edinilmiş Defektlere Bağlı Diyabetler
Tip B insülin direnci Hormonal bozukluklar Feokromasitoma-Cushing sendromu Anti-insülin reseptör antikorlarına bağlı diyabet tipleri Yağ dokusu yokluğuna bağlı insülin direnci ve diyabet Konjenital jeneralize lipoatrofi Parsiyel familial lipoatrofi Polikistik over sendromu
III. İnsülin Eksikliği ve İnsülin Direncinin Kombine Olduğu Diyabet Türleri
A- Tip 2 DM
B- Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet

3.1. Genetik

Tip 1 DM'nin gelişiminde genetik faktörlerin yer tuttuğu bilinse de herhangi bir tanımlanmış otozomal resesif veya dominant Mendeliyen geçiş tanımlanmamıştır. Diyabetin ortaya çıkması tek bir genle ilişkili değildir, birden fazla genle (polijenik) kalıtsal geçtiği düşünülür. İnsan genomunda 20'den fazla bölge tip 1 DM ile ilişkilidir (28). T1DM'e yatkınlık, çoklu genler tarafından belirlenir. Tip 1 DM için yatkınlığa yol açan genler Majör Histokompatibilite kompleksi (MHC) ve non-MHC ile ilgili genlerdir. MHC sınıf II molekülleri antijen sunan hücrelerin yüzeyinde yer alır ve antijenin bağlandığı hücrenin makrofajlara sunularak yıkımına aracılık ederler. MHC sınıf II moleküllerini kodlayan genler 6. kromozom üzerinde yer alır. Bu genler insan lökosit antijenlerini (HLA) oluşturan proteinleri kodlar. Çeşitli HLA gen alellerinin Tip 1 DM'e yatkınlık veya koruyuculuk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29). Tip 1 DM riskinin yanında bazı HLA alelleri diğer otoimmün hastalıklara yetkinlik da oluşturmaktadır. DR3-DQ2 homozigot hastaların 1/3'ünde transglutaminaz antikörleri da pozitifdir ve bu hastaların yarısı biyopsi ile çölyak hastalığı tanısı almaktadır (30).

İnsan lökosit antijeni sınıf II lokusu üzerinde bulunan DR ve DQ alellerinin diyabette rolü önemlidir. Tip 1 DM'li hastaların %90'ından fazlası DR4, DQB*0302 ve/veya DR3, DQB*0201'i taşır (31). HLA DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin heterozigot yokluğunda Tip 1 DM riski artmakla birlikte, homozigot yokluğunda risk 100 kat artmaktadır. HLA DR3 veya DR4 antijenlerini taşıyanlarda Tip 1 DM gelişme riski 2-3 kat, her ikisini taşıyanlarda ise risk 7-10 kat artar. Tip 1 DM hastalarının %1'inden daha azı da koruyucu özellikte olan DQB*0301, DQB*0602, DRB*0403 veya DRB*0406 alellerini taşır. Tip 1 DM'li kişilerin yaklaşık %10'unda HLA DR3 ve DR4 negatif olması Tip 1 DM gelişiminde HLA dışındaki genlerin de rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunlardan sadece 11p5.5. kromozomunda yer alan IDDM2 geni ve 2q33 kromozomunda yer alan ve T hücre aktivasyonundan sorumlu olan IDDM12 genlerinin fonksiyonu tanımlanabilmiştir (32).

Tip 1 DM'li bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir (33). Her ne kadar Tip

1 DM vakalarının önemli bir kısmı da aile öyküsü olmayan bireylerde ortaya çıksa da Tip 1 DM genetik havuzdan belirgin etkilenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmada birinci derece akrabalarında Tip 1 DM öyküsü olan kişilerde hastalığa yakalanma riskinin genel popülasyondaki 300 kişiden 1 kişinin hastalığa yakalanma riski 20 kişiden 1'e yükselmiştir ve hastaların dizigotik ikizlerinde monozigotik ikizlerine göre hastalık oluşma riski daha yüksek saptanmıştır (34,35). Tip 1 DM tanısını 5 yaşından önce almış hastanın kardeşleri, tanıyı 5 ile 15 arasında almış olan hastanın kardeşlerine kıyasla daha fazla risk altındadır, çünkü 5 yaşından önce başlayan diyabet yüksek aile riskinin göstergesidir (36).

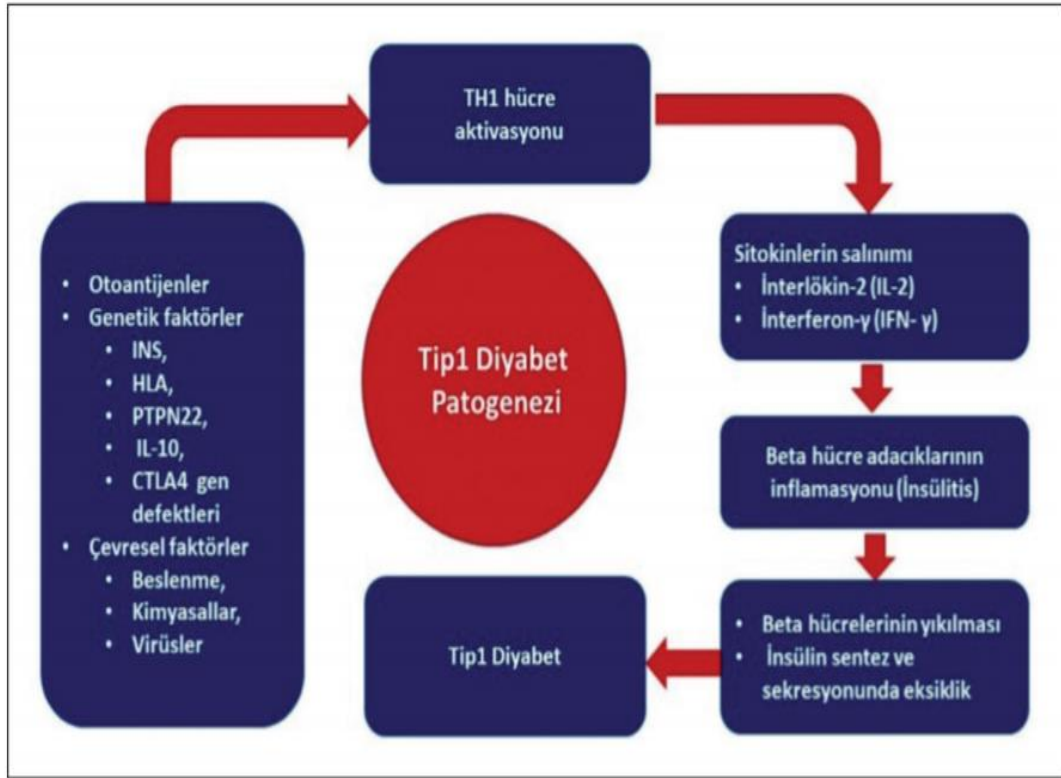
1.2. Otoimmünite

Otoimmün mekanizmaların rol aldığı tip 1 DM gelişiminde immün süreç genetik ve çevresel faktörler aracılığı ile başlamaktadır. İmmün sürecin başlaması ile birlikte pankreas beta hücre yıkımı sonrasında insülin sekresyonunda azalma olmaktadır ve pankreas beta hücre hasarı oranı %80-90 olunca diyabetin klinik tablosu ortaya çıkmaktadır (37). Antikorlarla meydana gelen beta hücre hasarında, üç farklı mekanizma rol oynamaktadır. İlkinde antikorlar, beta hücre yüzeyindeki antijenlerle birleşip, antikora bağlı sitotoksinite meydana getirir. İkinci mekanizmada doğal öldürücü hücreler, antikorun Fc reseptörüne tutunarak beta hücre hasarını başlatmaktadır. Üçüncü mekanizmada ise, komplemanın klasik yoldan aktivasyonu, beta hücre yıkımını oluşturmaktadır ya da kompleman, dolaşımdaki çözünebilir antikorlarla immün kompleksler oluşturarak otoimmün olayı başlatmaktadır (38). (Şekil 1)

Tip 1 DM'de beta hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında çoğu hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi, hastalığın diskordan monozigotik ikizlerden yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrar görülmesi ve immünsüpresif tedaviye duyarlılığı otoimmün etyopatogenezi destekleyen bulgulardır (39).

Hastalığa yakalanma riski antikor sayısında artış ile dramatik olarak artar; %1 antikoru olan çocukların sadece %30'unda diyabet gelişirken, bu risk 2 antikor olduğunda %70 ve 3 antikor olduğunda %90 olur. İlerleme riski de

antikor yanıtının yoğunluğu ile birlikte değişir ve yüksek antikor titrelerinde klinik hastalığın ilerleme olasılığı daha yüksektir. Beta hücre hasarının progresyonundaki başka bir faktör de otoimmünite gelişiminin olduğu yaşıdır. Yaşamın ilk 1-2 yılı içinde insülin otoantikorları görülen çocuklarda hızla anti-adacık hücre antikorları gelişir ve 5 ile 8 yaş arasında ilk antikorları ortaya çıkan çocuklardan daha sık diyabete ilerlerler (40).



Şekil 1: Tip 1 Diyabet Patogenezinde Genetik, Çevresel Faktörler ve İmmün Disregülasyonun Rolü.

Son otuz yılda yapılan çalışmalarla, yeni başlayan Tip 1 DM’li olgularda birçok yapıya karşı otoantikor oluştuğu saptanmış ve bunlardan bazılarına karşı gelişen antikorların ölçümü rutin hale gelmiştir. Klinik kullanımdaki otoantikorlar “adacık hücresi sitoplazmik otoantikorları (ICA)”, “glutamik asid dekarboksilaza karşı antikorlar (GAD-65 antikor ya da GADA)”, “insülin otoantikorları (IAA)”, “anti-tirozin fosfataz antikor (ICA-512 veya IA-2A; insülinoma ile ilişkili otoantikorlar)”, “anti-fogrin antikor (IA-2b; insülinoma

ile ilişkili 2b otoantikör)” ve son zamanlarda tanımlanan “çinko transporter antikörleri (ZnT8A)” olmak üzere altı adettir (41).

Adacık Sitoplazmik Antikoru (ICA): Yeni tanı konulan tip 1 diyabetli olgularda %80-90 gibi oldukça yüksek orandaki çocuk olguda ICA pozitif bulunur. Bir hastada ICA titresinin yüksek bulunması, halen bir miktar Beta hücrelerinin mevcut olduğunun ve bu hücrelerin destrüksiyonunun devam ettiğinin göstergesidir. Zaman içerisinde hedef dokunun iyice azalması ile titre düşer ve tip 1 diyabet tanısından 10 yıl sonra vakaların çok azında (< %5) ölçülebilir değerde kalır.

İnsülin Otoantikörleri (IAA): Yeni tanı konulan tip 1 diyabetli çocukların %50-70’inde insülin otoantikörü (IAA) pozitif bulunur. Buna karşılık erişkin hastaların sadece %20-30’unda insüline karşı otoantikör vardır. İnsülin otoantikörlerinin prediktif değeri ICA’ya kıyasla daha zayıftır. Bu nedenle beta hücre otoimmünitesini belirlemede tek başına kullanılmasından ziyade, diğer otoimmün belirteçlerle birlikte destekleyici olarak IAA’dan yararlanılması önerilmektedir (42).

Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikörleri (GADA): Adacık sitoplazmik antikörlerine benzer şekilde, yeni tanı tip 1 diyabetlilerin %70-80 gibi önemli bir kısmında GADA pozitif bulunmuştur (43). (Tablo 3). Bununla birlikte, normal popülasyonda pozitif bulunma oranı ICA’ya kıyasla biraz daha fazladır (%2-3). Bu nedenle GADA prediyabetik dönemde ICA kadar sensitif prediktif değer taşır, ancak ICA daha spesifiktir. GADA’nın tip 1 diyabet başlangıcından sonra uzun süre persiste etmesi, retrospektif tanıda, özellikle tanıdan birkaç yıl sonra insüline ihtiyaç gösteren geç başlangıçlı tip 1 diyabet (LADA: latent autoimmune diabetes in the adult, erişkinde gizli otoimmün diyabet) olgularında önemli avantaj sağlar (44).

Tablo 3: Tip 1 Diyabet Tanısı Konulan Hastalarda Tanı Konulduğu Sırada Diyabete Yönelik Otoantikorların Pozitif Bulunma Oranları (42)

Otoantikor	Prevalans %	
	Çocuk	Erişkin
GADA	70-80	70-80
IA2 Antikoru	60-70	30-50
IAA	50-70	20-30
ICA	80-90	70-80
GADA veya IA2 veya IAA	95-100	70-80
ICA: Adacık hücre sitoplazmik otoantikorları. IAA: İnsülin otoantikoru. GADA: Glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru. IA2: İnsülinomayla ilişkili 2 Otoantikorları		

3.3. Çevresel

Enfeksiyonlar, kimyasal maddeler, mevsim ve coğrafi özellikleri gibi faktörlerin, çeşitli etnik gruplarda tip 1 diyabet prevalansı ve insidansındaki farklılığa katkıda bulundukları sanılmaktadır. Tip 1 diyabet tetiklenmesinden sorumlu belirgin bir çevresel ajan tanımlanmamıştır. Çevresel faktörlerin tip 1 diyabetin tetiklenmesinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Diyet, anne sütü ile beslenme, toksisite, ilaçlar, aşılama, viral enfeksiyonlar ve stres çevresel risk faktörleri arasında sayılabilir (45,46).

4. Patofizyoloji

Tip 1 diyabet patofizyolojisinde temel mekanizma, pankreas beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu ortaya çıkan mutlak insülin eksikliğidir. İnsülin pankreas beta hücrelerinden salgılanan ve kan şekerini düzenlenmesinde en kritik öneme sahip hormondur. İnsülin hemen hemen tüm dokular üzerine anabolik etki gösterir. Glukozun periferde dokular tarafından kullanımını artırır, glikojen sentezini uyarırken, glikojen yıkımını (glikojenoliz) inhibe eder. Yağ dokusunda lipolizi inhibe eder, lipogenezi uyarır, serbest yağ

asiti oluşumunu ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan keton cisimciklerinin sentezini baskılar. İnsülinin eksikliği, yukarıda belirtilen mekanizmaların tamamının geriye doğru çalışması ve katabolik bir sürece neden olur (47).

Bu nedenle Tip 1 diyabet hastaları yukarıda söz edilen anabolik süreçlerin tersine döndüğü katabolik sürecin başladığı, kan şekeri yüksekliği ve buna bağlı semptomların ortaya çıkmasından, yağ asitlerinin artışı ile giden asidoz ve keton cisimciklerinin birikmesi ile sonuçlanan diyabetik ketoasidoz tablosuna uzanan bir spektrumda kliniklerle başvurabilirler. Pankreasta otoimmün hasar ve beta hücrelerinden insülin salınımının azalmasının yanında pankreas adacık hücrelerinden beta hücreleri de normalden daha fazla glukagon salgılayarak insülin karşıtı etkisiyle hipergliseminin artmasına ve katabolik sürece katkıda bulunur. İnsülin eksikliği yağ dokusunda kontrolsüz lipoliz ve plazma serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Bu durum periferik dokularda glukozun metabolize olmasını da baskılar (48).

5. Tip 1 DM'nin Tanısı

Çocuk ve adolesanlarda diyabet tanısı kan şekeri ölçümü ve semptomların varlığıyla konur. Hiperglisemi semptomları olan (poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, çok yemesine rağmen kilo kaybı) hastada glukometre ile kan şekeri ölçümü pratik bir yöntem olmakla birlikte diyabet tanısı için laboratuvarla venöz kan şekeri ölçümü yapılmalıdır (49).

Diyabet Tanı Kriterleri

- Açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl olması veya
- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 'de 2. saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması veya
- Rastgele kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması ve diyabetin klasik semptomlarının olması (Poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, kilo kaybı, polifaji varlığında)
- HbA1c $> 6,5$ olması (Tip 1 diyabet tanısında tek başına tartışmalıdır)

Tanının Teyit Edilmesi Gereken Durumlar

- Tesadüfen saptanan asemptomatik hiperglisemi
- Hafif veya atipik klinik prezentasyon
- Akut enfeksiyonlar, travma, strese saptanan hiperglisemilerde geçici

hiperglisemilerin ekarte edilmesi için kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Tanının teyidi için açlık ve tokluk kan şekeri ve/veya OGTT gerekebilir. Bozulmuş Açlık Glukozu; Açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl olmasıdır. Bozulmuş Glukoz Toleransı; OGTT de 2. saat kan şekerinin 140-199 mg/dl olmasıdır (50).

5.1. Ayırıcı Tanı

Tip 1 DM'nin ayırıcı tanılarıncı incelerken, hiperglisemi yapan sebepler ve diyabetin diğer nedenleri olmak üzere iki bölüme ayırmak uygun olur.

5.1.1. Hipergliseminin diğer nedenleri:

- Kritik hastalar; septik şok veya diğer kritik hastalıkları olan hastalarda hipoglisemi veya hiperglisemi görülür.
- Glukoz içeren intravenöz infüzyonlar, semptomimetik ajanlar ve yüksek doz glukokortikoidler tedavi kesildikten sonra normale dönen geçici hiperglisemiye neden olabilir.
- Yenidoğan hiperglisemisi; yüksek glukoz infüzyon hızı, prematürite, stres, sepsis, ilaçlar, yenidoğanın geçici veya kalıcı diabetes mellitusu bulunur.

5.1.2. Diyabetin diğer nedenleri:

- Ekzokrin sistem hastalıkları; kistik fibrozis, kalıtsal hemokromatoz, kronik pankreatit.
- Endokrin sistem hastalıkları; Cushing Sendromu, büyüme hormonu fazlalığı, glukagon salgılayan tümörler, feokromositomada katekolamin yüksekliği.
- İlaça bağlı diyabet, bazı florokinolonlar, Human Immunodeficiency Virus (HIV) antiretroviralleri, bazı atipik antipsikotikler, bazı beta blokerler, hipolipidemik ajanlar, tiazid diüretikleri, vazodilatörler, vazopressörler, gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri, glukokortikoidler, seks hormonları, büyüme hormonu ve bazı immünosüpresanlar insülin sekresyonunu inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini arttırarak veya insülin direncine neden olarak glukoz toleransını bozabilir.

- Monojenik diyabet; otozomal dominant geçişli, genç yaşta ortaya

çıkan, otoantikorlar negatif, insüline bağımlı olmayan diyabet ile karakterize klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur.

- Neonatal diabetes mellitus; geçici veya kalıcı olabilir ve genellikle pankreas beta hücrelerinin işlevini etkileyen proteinleri kodlayan çeşitli genlerden birinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanır (51).

6. Komplikasyonlar

Tip 1 DM seyrinde gelişen komplikasyonlar ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılır (52). (Tablo 4)

7. Tip 1 DM Tedavisi

Diyabette diyet tedavisinin amacı, çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, obeziteden kaçınmak, ideal vücut ağırlığını korumak, kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir (53).

Tip 1 DM tedavisinde optimum glisemik kontrolü sağlayacak ve mümkün olduğunca fizyolojik insülin salınımını taklit edecek tedavi planlaması yapılması gerekmektedir. Günümüzde en yaygın kullanılan insülin uygulaması, bazal-bolus insülin tedavisidir. Yoğun insülin tedavisi olarak tanımlanan bu tedavi günlük subkutan çoklu insülin enjeksiyonları ile veya insülin pompası aracılığı ile devamlı subkutan insülin infüzyonu şeklinde uygulanır (54).

Tablo 4: Tip 1 DM'nin Komplikasyonları

AKUT KOMPLİKASYONLAR	
Hipoglisemi	
Diyabetik ketoasidoz	
Beyin ödemi	
İnsülin alerjisi	
Enfeksiyonlara eğilim	
Serebral tromboz	
SUBAKUT KOMPLİKASYONLAR	
Lipodistrofi	
Büyüme geriliği	
Hiperlipidemi	
Pubertal ve menstrüel bozukluklar	
Osteopeni, eklem hareket kısıtlılığı	
Duygusal bozukluk	
KRONİK KOMPLİKASYONLAR	
Mikrovasküler Komplikasyonlar	Makrovasküler Komplikasyonlar
Retinopati	Koroner arter hastalığı
Nefropati	Serebrovasküler hastalık
Nöropati	Hipertansiyon

8. Tip 1 DM'e Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 DM'u olan çocuk ve ergenlerin büyük bir kısmı adacık otoantikorlarına ek olarak organa özgü otoantikörlara (örneğin, tiroit, adrenal) sahiptir ve tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %25'ine başka bir otoimmün hastalık eşlik etmektedir. Eşlik eden otoimmün hastalıkların görülme sıklığı yaş ile birlikte artarken bu hastalıklar kızlarda erkeklere göre daha fazla görülür. Otoimmün tiroit hastalığı, tip 1 diyabetli hastalarda en sık eşlik eden otoimmün hastalıktır. Bunu çölyak hastalığı izlemektedir (55). Bu sebeple ISPAD 2018 tedavi kılavuzu tip 1 DM'li çocuk ve ergenlerin belirli aralıklarla otoimmün tiroit

hastalığı ve çölyak hastalığı açısından taranmasını önermektedir (56). (Tablo 5)

Tablo 5: Tip 1 DM'a Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkların Tarama Yöntemleri ve Sıklığı

Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar	Semptomlar	Risk Faktörleri	Doğru-layıcı Testler	Tarama Önerileri
Hashimoto Tiroiditi	Büyüme hızında azalma, guatr, yorgunluk, soğuk intoleransı, bradikardi, kilo alımı, hipoglisemi	Yaş, Tip 1 DM süresi, GAD antikorları varlığı, eşlik eden çölyak hastalığı	Anti TPO ve Anti TG, TSH T4 veya serbest T4	1-Tanıda: Anti TPO ve Anti TG, TSH 2-İki yılda bir: TSH (Tanıda tiroit antikorları pozitif ise veya semptomlar varsa daha erken)
Graves Hastalığı	Kilo kaybı, normal/artmış iştah, çarpıntı, sıcak intoleransı, guatr, proptosis, kötü glikemik kontrol	Yaş, Tip 1 DM süresi, GAD otoantikorları varlığı	Tiroit Uyarıcı İmmünglobulin TSH, T4, Serbest T4 veya Serbest T3	Semptom ilişkili
Çölyak Hastalığı	Çoğunlukla asemptomatik, hipoglisemi, büyüme hızında azalma, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı	Birinci derece yakınında çölyak hastalığı olması, diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi	Doku transglutaminaz antikorları, Anti-endomisyal antikor, IgG spesifik antikor testleri (IgA eksikliği mevcutsa)	1-Tanıda 2-Tip 1 DM tanısından 2-5 yıl sonra (Semptomatik ve çölyak hastalığı tanılı 1. Derece yakını varsa daha erken)
Otoimmün Gastrit	Çoğunlukla asemptomatik, anemi (pernisiyöz anemi veya demir eksikliği anemisi)	Tiroit otoimmünitesi, GAD-65 otoantikorları varlığı	Antipariyetal hücre antikorları, kan sayımı, demir, vitamin B12, gastrin	Semptom ilişkili

8.1. Otoimmün Tiroit Hastalığı

Kronik lenfositik tiroidit veya Hashimoto tiroidit olarak da bilinen otoimmün tiroidit, iyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde çocuk ve ergenlerde guatr ve kazanılmış hipotiroidinin en sık nedenidir. Değişik derecelerde hücresel ve humoral immün yanıtın rol aldığı, tiroit bezinin lenfositik infiltrasyonu ve apoptozun aracılık ettiği hücre ölümü ile sonuçlanan organa özgül bir otoimmün hastalıktır (57).

Otoimmün tiroidit patogeneğinde hücresel ve humoral immünite beraber rol alır. CD4(+) T hücreleri bu hastalıkta ana rolü oynar. Th2 hücreleri tiroit antijenleri ile reaksiyona girerek aktive olur ve tiroit antikor yapımını uyarır. Th1 hücreleri ise sitotoksik etkilidir ve tiroit hücre apoptozunu doğrudan uyarır. T hücreleri pek çok işlevini sitokinler (IL-2, IL-4, IL-5, interferon- γ , TNF- β) aracılığıyla gerçekleştirir. Baskılayıcı özelliğe sahip CD8(+) T hücreleri ise Hashimoto tiroiditinde çok azalmıştır. Bu hücrelerin azalması organizmanın kendi doku antijenlerine karşı olması gereken toleransın azalmasına yol açar (58,59).

Otoimmün tiroidit tanısı serumdaki tiroit hormonu, TSH ve anti-tiroit antikor düzeyleri ile konur. Subklinik veya hipotiroidizmde TSH düzeyleri yüksektir. Hastalığın ilk evrelerinde hasar görmüş tiroit bezinden T4 ve T3 deşarjı ile ortaya çıkan kısa süreli hipertiroidizm görülebilir. TSH çok baskılanmış ve tiroit hormon düzeyleri artmıştır. TRH uyarısına TSH yanıtı düşüktür. Sintigrafide radyoaktif iyot tutulumu tiroitoksik fazda azalmıştır. Bu durum toksik tiroiditi, Graves hastalığından ayırmada faydalıdır. (60). Graves hastalığında serum total ve serbest tiroit hormon düzeyleri artmış, TSH düzeyleri çok baskılanmıştır. Ancak çocukluk çağında olguların çoğunda TSH ve tiroit hormon seviyeleri normaldir (61). Tanıda tiroit bezine karşı antikorların varlığı önemlidir. Olguların %20- 50'sinde anti-Tg pozitifliği, %90'ında ise anti-TPO pozitifliği saptanmıştır (62). Anti-Tg ve anti-TPO antikorları Graves hastalığı için sensitif ve spesifik özellik taşımaz. Bu antikorlardaki yükseklik Hashimoto tiroiditli hastalarda Graves hastalığı olan hastalardan daha belirgindir (63).

Tiroit otoantikoru ları özellikle mikrozo mal antikoru lar Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanların %20-30'unda görüleb ilir. Guatrı ve pozitif tiroit otoantikoru olan çocuk ve adolesanların çoğ unda Hashimoto tiroiditi bulunm aktadır. Ancak çoğ u ötiroiddir. Guatrı olan hastaların %10-20'sinde bulunabilir (64). Otoantikoru ların olmaması ileride tiroit hastalığı gelişmeyeceğini göstermez (65).

Hashimoto tiroiditi, Tip 1 DM'li hastaların %17-30'unda görülür. Tip 1 DM ile ilişkili en yaygın otoimmün hastalıktır (66). Hashimoto tiroiditi, tiroit peroksidaz ve tiroglobuline karşı gelişen antikoru lar ile karakterizedir. Tanı anında, Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanların yaklaşık %25'inde tiroit otoantikoru ları bulunm aktadır (67,68). Tip 1 DM'li erkeklerin %15'inde, kızların %20'sinde görüleb ileceği bildirilm ektedir (69). Yaşları 20'nin altında olan 200 tip 1 DM'li hastanın araştırıldığı bir çalışmada, otoimmün tiroidit prevalansı %17,6 olarak saptanmış. Bunların %77'si ötiroid, %11'inde subklinik hipotiroidizm, %3'ünde belirgin hipotiroidizm, %3'ünde subklinik hipertiroidizm, %6'sında belirgin hipertiroidizm saptanmış (70).

Diyabetin süresi ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle tip 1 DM'li hastaların rutin olarak otoimmün tiroidit açısından taranması önerilm ektedir (71). Tanı sırasında tiroit antikoru (Anti-TPO) ve diğer otoimmün antikoru ları negatif saptanan olgularda taramanın yıllık değil iki yıllık ara ile yapılması önerilm ektedir (72).

8.2. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı genetik olarak HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 haplotiplerinin varlığında, glütene duyarlı bireylerde ortaya çıkan, hastalığa özgü otoantikoru lar, glutene bağlı klinik belirtiler ve enteropati tablosuyla karakterize otoimmün, sistemik bir hastalıktır (73). Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue, non tropikal sprue isimleriyle de bilinen hastalık, buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi gluten iç erikli gıdaların alınması ile ortaya çıkmaktadır (74,75).

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde çölyak hastalığının prevalansı %1,7 ile %10 arasında değişm ektedir (76). Tip 1 DM'li 53.000 çocuk ve ergenle yakın zamanda yapılan uluslararası bir çalışmada, çölyak hastalığı

prevalansının %3,5 olduğu ve oranların Amerika Birleşik Devletleri'nde %1,9'dan Avustralya'da %7,7'ye kadar değıştiği bildirilmiştir (77). Çölyak hastalığı riski 5 yaşından önce diyabet tanısı konanlarda yüksek saptanmaktadır. Hastalığın tanısı çoğunlukla diyabet tanısının ilk yılında, ardından diyabetin ortaya çıkışından sonraki 2 ve 5 yıllık dönem içinde konmaktadır (78).

Çölyak hastalığı genellikle asemptomatiktir. Büyüme geriliği, kötü glisemik kontrol, kronik veya aralıklı ishal ve/veya kabızlık, kronik karın ağrısı/gerginliği, gaz, anoreksi, dispeptik semptomlar, anemi, kilo kaybı, tekrarlayan aftöz ülserasyon veya açıklanamayan hipoglisemi gibi durumlarda erken araştırılmalıdır (78).

Taramada asemptomatik hastalarda duyarlılık ve özgünlüğü yüksek olan doku transglutaminaz ve endomisyum antikorlarına bakılması önerilmektedir (79,80). Tanıda altın standart yöntem ince barsak biyopsisidir (80).

IgA eksikliği genel popölasyonda 1:500 oranında bulunur. Tip 1 diyabetli ve çölyak hastalığı olan kişilerde daha sık görülür (81). Bu nedenle, bazı kılavuzlar, IgA eksikliğini dışlamak için IgA'nın rutin ölçümünü önerirken, bazıları yalnızca anti doku transglutaminaz ve anti endomisyum antikorları negatifse IgA'yı ölçmeyi önermektedir IgA eksikliği varsa, tarama için IgG'ye özgü antikor testleri (tTG veya EmA IgG veya her ikisi) kullanılmaktadır (82).

8.3. Adrenal Yetmezlik

Adrenal yetmezlik Tip 1 DM'li çocuklarda nadir görülür. Tip 1 DM'li çocuk ve adölesan hastalarının %2-4'ünde otoimmün adrenalitin göstergesi olan adrenokortikal otoantikorlar saptanır (83). Tip 1 DM'lilerde adrenal yetmezlik daha sık yaşamın ikinci on yılında ortaya çıktığı bildirilmektedir (84). İnsülin ihtiyacında azalma, açıklanamayan hipoglisemi, kilo kaybı, letarji veya artmış cilt pigmentasyonu gibi durumlarda şüphelenilmelidir (85).

8.4. Otoimmün Gastrit

Otoimmün gastrit, midenin pariyetal hücrelerine ve intrinsik faktöre karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle, midenin korpus ve fundus mukozasında atrofi ile sonuçlanan bir hastalıktır (67).

Parietal hücre otoantikorları, gastrik proton pompasını hedefleyerek, gastrik asit sekresyonunun ve demir emiliminin azalmasına ve demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir. Sonraki aşamalarda, vitamin B12 eksikliğinden kaynaklı pernisiyöz anemi gelişmektedir. Pernisiyöz anemi Tip 1 DM'lilerde, diyabetik olmayanlara göre 10 kat daha fazla görülmektedir (16).

Tip 1 DM'li çocuklarda pariyetal hücre antikoru hastaların %10-15'inde, yetişkinlerin ise %15-25'inde bulunmaktadır. Parietal hücre antikor pozitifliği prevalansı genel pediatrik popülasyonda çok düşüktür (%0,3). Fakat 10 yaşından önce Tip 1 DM tanısı alanlarda %12 bulunmuştur (84).

8.5. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit, özellikle 10-20 yaşları arasında çocuklarda ve erişkinlerde ortaya çıkan, genellikle ilerleyici, kronik bir hepatittir. Tanı klinik, otoantikorlar dahil olmak üzere serum globulin düzeylerinin yüksek olması ve histolojik bulgulara dayanarak konur (86).

8.6. Vitiligo

Vitiligo, genel popülasyonda yaklaşık %0,5 sıklıkta görülen, cildin kronik, edinsel deri pigmentasyon bozukluğudur. Epidermal melanosit kaybından kaynaklanan beyaz maküllerin gelişimi ile tanımlanan bir hastalıktır (87).

Tip 1 DM'li hastalarda vitiligo 10-20 kat daha sık görülmektedir. Tip 1 DM'lilerde vitiligo prevalansını %6 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur. Tip 1 DM'lilerin yarısında vitiligo erişkinlikten önce ortaya çıkar. Hastalarda sıklıkla melanositlere karşı oluşmuş antikor mevcuttur (15).

8.7. Otoimmün Poliglandüler Sendrom

Bir otoimmün hastalığı olan hastaların yaklaşık %25'inde, yaşamları süresince diğer bir otoimmün hastalık gelişebilir. Bu durum otoimmün poliglandüler sendrom olarak tanımlanmıştır.

Tip I poliglandüler sendrom; hipoparatiroidi, Addison hastalığı ve mukokütanöz kandidiyazı, Tip II poliglandüler sendrom ise Addison hastalığı, diyabet ve kronik otoimmün tiroiditi içerir (88).

Tip 1 diyabet hastalarında eşlik eden otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı varlığının belirlenmesi, hipotiroidiye bağlı komplikasyonların

önlenmesi, diyabetin metabolik regölasyonunun daha iyi sağlanması ve ileri dönemde her iki otoimmün hastalığa bağlı olarak gelişebilecek malignitelerin erken tanınmasına imkân sağlaması açısından önemlidir. Bu çalışmada, tip 1 DM tanılı çocuklarda otoimmün tiroidit, çölyak hastalığı ve diğer otoimmün hastalıkların sıklığının saptanması ve bu otoimmün hastalıklarla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 01 Ocak 2009 - 31 Aralık 2019 yılları arasında Diabetes Mellitus tanısı almış 725 hasta araştırılmıştır. Çalışmanın verileri hasta dosyalarından ve hastane medikal bilgi sisteminden elde edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür.

Çalışma için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25 Aralık 2019 tarihinde alınan **2019-21/24** kararı ile etik kurul onayı alındı. Olguların; tanı aşamasında değerlendirilen yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki otoantikörleri (GAD-65 antikoru, anti insülin antikoru, C-Peptid, insülin seviyesine) bakıldı.

Otoantikörler : GAD-65 antikoru ve anti insülin otoantikörleri serumda ELISA yöntemiyle ölçüldü, Etimax cihazı ile çalışıldı. GAD-65 antikoru referans aralığı 0-5 U/ml kabul edildi.

İnsülin ve C-peptit düzeyleri serumda CMIA (kemilüminesans mikropartikül immunoassay) yöntemiyle ölçüldü.

Hastalarımızda tip 1 DM ve otoimmün tiroit hastalığı ilişkisini değerlendirmek için anti-tiroit peroksidaz antikoru(Anti-TPO), anti tiroglobulin antikoru (Anti-TG), TSH ve serbest T4 düzeyleri kaydedildi. L-tiroksin replasman tedavisi alan hastaların diyabet süreleri ve otoimmün tiroit hastalığı tanı yaşları değerlendirildi. Tip 1 DM ve gluten enteropatisi ilişkisini değerlendirmek için doku transglutaminaz antikoru, IgA düzeyleri bakılmış ise kaydedildi. Böylece tip 1 DM'nin yanında, tiroit metabolizması bozukluğu ve çölyak hastalığı olan hastalar saptandı. Diğer otoimmün hastalıklara ait laboratuvar sonuçları incelendi.

Hashimoto tiroiditi tanısı, tiroit otoantikörlerinden anti-TPO ve/veya anti-Tg'nın pozitif olması ile konuldu. Bu hastalardan; TSH ve serbest T4 (sT4) düzeyleri normal olanlar ötiroidi, TSH yüksek ve sT4 düşük olan hastalar aşikâr hipotiroidi, TSH yüksek ve sT4 düzeyi normal olan hastalar subklinik hipotiroidi , TSH düzeyi baskılı ve sT4 düzeyi artmış olan hastalar hipertiroidi olarak kabul

edildi. Graves hastalığının tanısı; hipertiroidi ile birlikte TSH reseptör stimulan antikor pozitifliği ile konuldu. Laboratuvarımızın TSH için normal aralığı 0,35-4,94 µIU/ml, sT4 için 0,70-1,48 ng/dl, anti-TPO için 0-5,61 KU/L, anti-Tg için 0,4-17,7 KU/L idi.

Çölyak hastalığı tanısı için, tarama testi olarak anti-doku transglutaminaz IgA düzeyleri bakıldı. Antikor düzeyleri 17,9 U/ml üzerinde olan ve klinik bulguları olan hastalara endoskopik biyopsi önerilmiştir. Biyopsi örneği çölyak hastalığıyla uyumlu olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Değerlendirme sonrası hastalar eşlik eden hastalıklarına göre otoimmün tiroit hastalığı, gluten enteropatisi, Sjögren hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, otoimmün gastritli ve otoimmün poliglandüler sendromlu hastalar olarak 7 ana başlıkta sınıflandırıldı. Tanılara ve yaş gruplarına göre cinsiyet, tanı tarihi, eşlik eden hastalığın diyabet süresi ile ilişki açısından anlamlı farklılık olup olmamasına bakıldı.

Çalışmaya tip 2 DM, monojenik diyabet, steroid kullanımına bağlı DM ve sendromik DM tanısı olan hastalar dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre belirtici istatistik olarak ortalama±standart sapma (minimum: maksimum) ya da medyan (minimum: maksimum) değerleri ile birlikte raporlanmıştır. Kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değeri ile birlikte verilmişlerdir. Anti-GAD65 düzeyi pozitif olan ve anti-insülin düzeyi pozitif olan çölyak hastaları arasında doku-transglutaminaz pozitifliğine göre farklılığın incelenmesi Fisher'in kesin ki-kare testi ile, tiroit ve çölyak hastalığı bulunan gruplar arasında diyabet olduktan hastalık tanısı alana geçen sürelerin karşılaştırılması ise Mann – Whitney testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiş olup, çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapılmıştır.

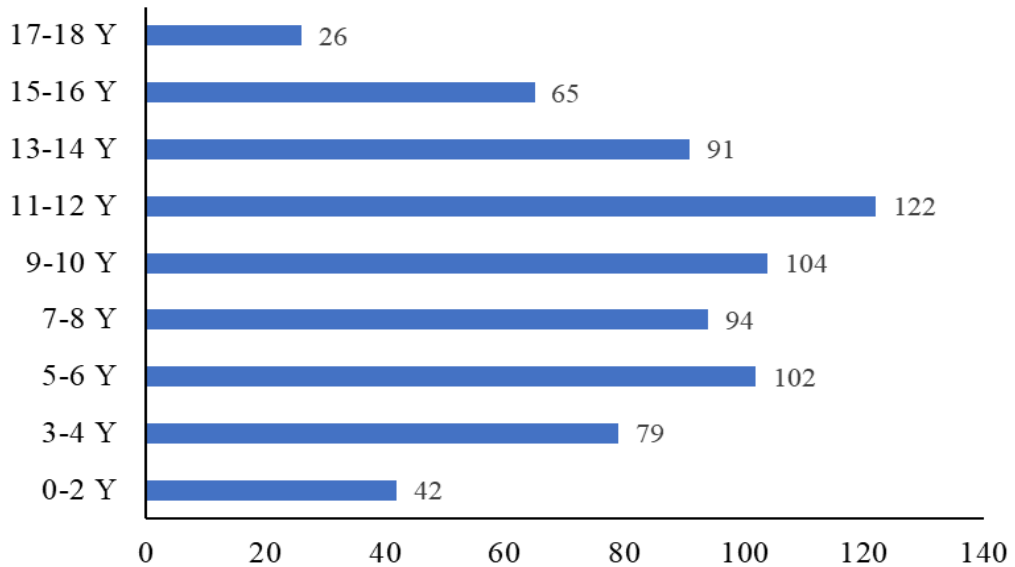
BULGULAR

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 2009-2019 yılları arasında tanı konmuş 725 hastayı kapsamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 725 hastanın medyan yaşı 17 yıl (minimum: 3 yıl–maksimum: 28 yıl) olarak bulundu. Hastaların %49,90'u (n=362) kadın, %50,10'u (n=363) erkek idi. Hastaların medyan tanı yaşı 9 yıl (minimum: 0,10 yıl–maksimum:18 yıl) idi. Hastaların tanı yaşına göre dağılımı şekil 2'de verilmiştir.

Hastaların %43,90'ında (n=318) GAD-65 antikoru bakılmış olup bu hastaların %68,20'si (n=217) pozitif idi. Ek olarak hastaların %29,70'inde (n=215) anti-insülin antikoru bakılmış olup, bu hastaların %5,10'u (n=11) pozitif idi.

Hastaların %45'inde (n=326) insülin bakılmış olup, insülin bakılan hastaların %47,20'sinde (n=154) insülin seviyesi <2,60 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %70,10'unda (n=508) C-peptit bakılmış olup bu hastaların %80,70'inin (n=410) C-peptit düzeyi 0,9 değerinin altında idi.



Şekil 2: Hastaların Tanı Yaşına Göre Dağılımı

Hastaların %3'ünde (n=22) otoimmün tiroit hastalığı mevcuttu. Bu hastaların 21 (%95,45) tanesinde Hashimoto tiroiditi, 1 tanesinde (%1,55) ise Graves hastalığı vardı. Otoimmün tiroiditli hastaların ortalama yaşı $19,82 \pm 3,72$ yıl olup (minimum: 11 yıl–maksimum:26 yıl) bunların %63,60'sı (n=14) kadın, %36,40' ı (n=8) ise erkekti.

Yirmi iki otoimmün tiroidit hastasından bir tanesi tip 1 DM tanısı almadan 1 yıl, 1 tanesi de 2,5 yıl önce otoimmün tiroit hastalığı tanısı almış olup, geriye kalan 20 hastanın diyabet olduktan otoimmün tiroit hastalığı tanısı aldıkları döneme kadar geçen süre hesaplandığında ilgili süreye ait medyan değer 3 yıl (minimum:1 yıl-maksimum: 9 yıl) olarak belirlenmiştir. Otoimmün tiroidit tanısı alan 22 hastanın ortalama tanı alma yaşı $13,09 \pm 3,85$ yıl (minimum: 5 yıl–maksimum: 22 yıl) olarak hesaplanmıştır.

Otoimmün tiroiditli hastaların 21 tanesi Hashimoto tiroiditi tanılı olup bunların ortalama tanı yaşı $13,47 \pm 3,49$ yıl (minimum: 5 yıl–maksimum: 22 yıl) olarak hesaplanmıştır. Yirmi iki otoimmün tiroit hastasının 1 tanesinde Graves hastalığı saptanmış olup bu hastanın tanı yaşı ise 5 yıl idi. Hashimoto ve Graves hastalığı tanısı alan hastalar arasında Graves tanısı alan hastaların sayısının istatistiksel analiz için yetersiz olmasından ötürü (n=1) tanı yaşına göre karşılaştırma yapılamamıştır.

Yirmi iki otoimmün tiroit hastasının 21 tanesinde anti-TPO çalışılmış olup 21 hastanın 20 (%95,20) tanesinde anti-TPO düzeyi 5,6 değerinin üzerindeydi. Yirmi iki otoimmün tiroit hastasının 17 (%77,27) tanesinde anti tiroglobulin çalışılmış olup bu hastalar içerisinde ölçüm değeri 4,11 seviyesi üzerinde olan 16 (%94,10) hasta mevcuttu.

Otoimmün tiroiditli hastalar tanı anındaki tiroit fonksiyonlarına göre değerlendirildiğinde 11 hasta (%50) subklinik hipotiroidik, 9 hasta (%40,91) ötiroid ve 2 tanesi (%9,10) ise hipertiroidik saptandı. Hipertiroidi saptanan hastalardan 1 tanesi Hashimoto tiroiditinin hipertiroidik fazında iken diğeri TSH reseptör antikoru pozitif olması nedeni ile Graves hastası olarak kabul edildi.

Yirmi iki otoimmün tiroiditli hastanın 5 (%22,73) tanesinde GAD-65 antikoru pozitifliği bulunmakta olup bu 5 hastanın tamamının anti-TPO düzeyi pozitif idi. Ek olarak otoimmün tiroiditli hastaların içerisinde anti-insülin antikoru

pozitif olan 2 (%9,09) hasta bulunmaktaydı ve bu hastaların da anti-TPO düzeyi pozitif idi. GAD-65 antikoru pozitifliği bulunan 5 hastanın tamamının ve anti-insülin antikoru pozitif olan 2 hastanın da anti tiroglobulin düzeyleri pozitif idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında çölyak hastalığı bulunanların oranı %2,90 (n=21) idi. Bu hastaların ortalama yaşı $16,91 \pm 4,91$ (minimum: 7 yıl-maksimum: 26 yıl) idi. Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde ise %47,60'ı (n=10) kadın, %52,40'ı (n=11) erkek idi.

Hastaların diyabet olduktan çölyak hastalığı tanısı aldıkları döneme kadar geçen süre hesaplandığında ilgili süreye ait medyan değer 2 yıl (minimum: 0–maksimum: 9 yıl) olarak belirlenmiştir. Yirmi bir çölyak hastasının 20 (%95,24) tanesinde doku-transglutaminaz IgA antikoru çalışılmış olup bu hastaların 19 (%95) tanesinin doku-transglutaminaz IgA antikor düzeyinin 17,90 değerinin üzerinde olduğu saptanmış olup anlamlı olarak belirlenmiştir.

Yirmi bir çölyak hastasının 4 (%19,05) tanesinde GAD-65 antikoru pozitifliği bulunmakta olup bu 4 hastanın 3 tanesinde doku-transglutaminaz IgA antikor düzeyi pozitif idi. Ek olarak çölyak hastaları içerisinde anti insülin antikoru pozitif olan 1 (%4,76) hasta bulunmaktaydı ve bu hastanın da doku-transglutaminaz IgA antikor düzeyi pozitif idi. GAD-65 antikoru pozitif olan ve anti-insülin antikor düzeyi pozitif olan çölyak hastaları arasında doku-transglutaminaz IgA antikor pozitifliğine göre fark bulunmamaktaydı ($p>0,99$).

Yirmi bir çölyak hastasının 14'ünde (%66,67) IgA çalışılmış olup bu hastaların 1 tanesinde IgA eksikliği saptanmıştır. IgA eksikliği gözlenen 1 hastanın doku-transglutaminaz antikor değeri pozitif idi.

Tip DM tanısı aldıktan sonra çölyak hastalığı tanısı alan hasta grubunda hastalık tanısı alana kadar geçen medyan süre 2 yıl (minimum: 0–maksimum: 9 yıl), otoimmün tiroit hastalığı tanısı alan hastalarda ise 3 yıl (minimum:1 yıl –maksimum:9 yıl) olarak belirlenmiş ve iki grup arasında diyabet olduktan hastalık tanısı alana kadar geçen sürelerin farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,351$).

Çalışmaya alınan hastalar arasında birden fazla hastalık görülenlerin dağılımı incelendiğinde bir hastada hem çölyak hastalığı hem de otoimmün

tiroit hastalığı mevcuttu, bir hastada otoimmün tiroit hastalığı, Sjögren hastalığı ve otoimmün hepatitin birlikte görüldüğü, bir hastada çölyak hastalığı ve otoimmün hepatitin birlikte görüldüğü, bir hastada otoimmün tiroit hastalığı ve çölyak hastalığının birlikte görüldüğü ve bir hastada da çölyak hastalığı ve vitiligonun birlikte görüldüğü belirlenmiştir (Şekil 3).

Vitiligo gözlenen 5 hastadan 4 tanesinde GAD-65 antikoru ve anti-insülin antikoru çalışılmış olup bu hastaların 2 tanesinde GAD-65 antikoru düzeyinin pozitif olduğu ve 4 hastanın tamamının anti-insülin antikor düzeyinin negatif olduğu belirlenmiştir. Sistemik sklerozu olan 1 hasta mevcut olup bu hastanın GAD-65 antikoru düzeyi pozitif ve anti-insülin antikoru negatif idi.

GAD-65 antikoru pozitif ve GAD-65 antikoru negatif gruplar arasında, anti-TPO pozitif ve anti-TPO negatif grupları arasında ve anti-TG pozitif ve anti-TG negatif grupları arasında cinsiyet dağılımına göre yapılan karşılaştırmalar tablo 6'da verilmiştir.

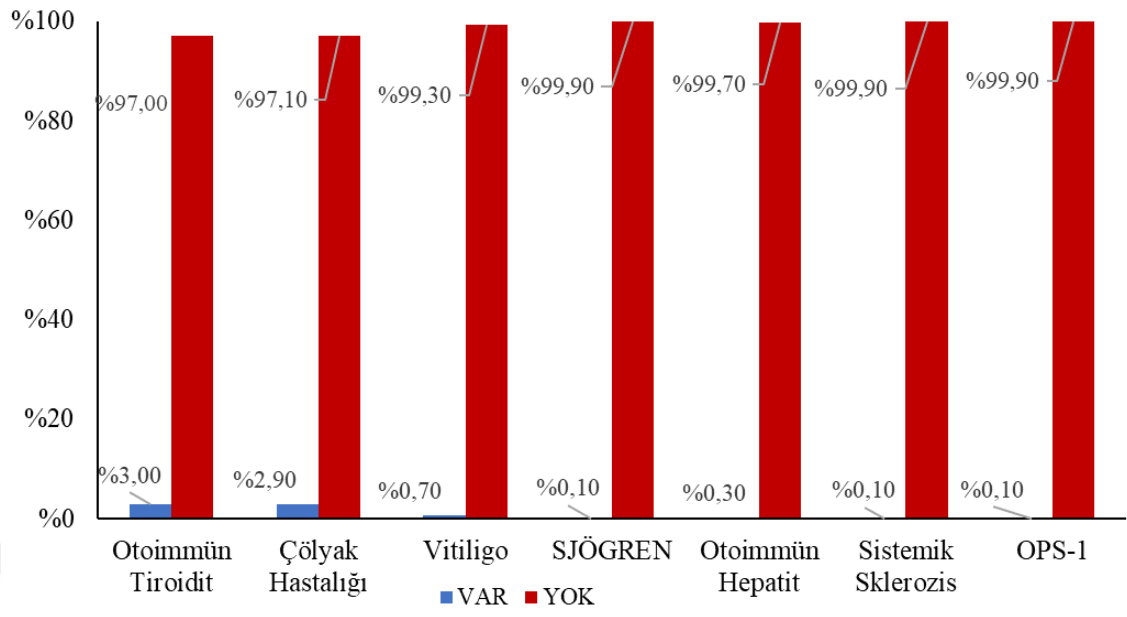
Tablo 6: Çalışma Grubunda Cinsiyetlere Göre GAD Antikoru Anti-TPO Ve Anti-TG Dağılımı

	n	Kadın	n	Erkek	p-değeri
GAD Antikoru					
<i>Pozitif (n=217)</i>	166	116(%53,50)	152	101(%46,50)	0,511 ^a
<i>Negatif(n=101)</i>		50(%49,50)		51(%50,50)	
Anti-TPO					
<i>Pozitif (n=21)</i>	14	14(%66,70)	8	7(%33,30)	0,364 ^b
<i>Negatif (n=1)</i>		0		1(%100)	
Anti-TG					
<i>Pozitif (n=16)</i>	16	11(%68,80)	1	5(%31,20)	0,353 ^b
<i>Negatif (n=1)</i>		0		1(%100)	

Veriler n% olarak ifade edilmiş olup, % değerler GAD antikoru, anti-TPO ve Anti-TG grupları üzerinden hesaplanmıştır.

a:Ki-kare Testi, b: Fisher'in Kesin-ki kare Testi

GAD-65 antikoru pozitifliği ve GAD-65 antikoru negatifliği gözlenen grupta cinsiyet dağılımına göre farklılık bulunmamaktadır (p=0,511). Anti-TPO düzeyi pozitif olan hastalar ve anti-TPO düzeyi negatif olan hastalar arasında da cinsiyet dağılımına göre farklılık bulunmazken (p=0,364), anti-TG düzeyi pozitif ve negatif olan hastalar arasında da cinsiyet dağılımı farklılık göstermemektedir (p=0,353).



Şekil 3: Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar

TARTIŞMA

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 01 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2019 yılları arasında tip 1 DM tanısı almış 725 hasta ve eşlik eden otoimmün hastalıkları detaylı olarak incelenmiştir.

Tip 1 DM, çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreas beta hücrelerinin otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (89).

Etiyopatogenezi değişkenlik gösteren Tip 1 DM ırk, yaş, coğrafi bölge ve mevsim ile değişen, farklı insidans hızlarına sahiptir. Tip 1 DM'un insidansının yıllık artış hızı Avrupa'da 44 ülkede yapılan en büyük epidemiyolojik çalışmalardan biri olan EURODIAB çalışmasında %3-4 olarak bulunmuştur. Dünyada, Tip 1 DM'un çocukluk yaş grubundaki artış insidansı %2,4 olarak bildirilmektedir.

Çalışmamızda Tip 1 DM tanısı ile izlenen olguların medyan tanı yaşı 9 yıl (minimum: 0,10 yıl–maksimum:18 yıl) olarak saptandı.

Tip 1 DM'nin yıllık insidansında %3,9'luk artış olduğu ve en yüksek artış oranının 5 yaş altındaki çocuklarda görüldüğü bildirilmektedir (90). Tip 1 DM 5-7 yaş ve puberte döneminde olmak üzere yaş dağılımında iki zirveli eğri göstermektedir. İlk görülen zirvenin enfeksiyonlara, ikinci zirvenin ise puberte döneminde cinsiyet hormonları, büyüme hormonu ve yüksek emosyonel strese bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (91,92). Tip 1 DM'nin zirve yaptığı yaş dağılımı bölgesel değişiklikler gösterebilmektedir. Türkiye'de Demiral ve arkadaşları tarafından Eskişehir ilinde yapılan çalışmada Tip 1 DM sıklığının yaşla birlikte arttığı ve en sık 11-17 yaş grubunda tespit edildiği bildirilmiştir (93). Yeşilkaya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yeni tanı diyabetli çocukların %40,6'sı 10-14 yaş, %25,7'si 5-9 yaş, %18,9'u 15-18 yaş ve %14,8'i 0-4 yaş arası olarak tespit edilmiştir (93). Türkiye'nin kuzeybatı

bölgesinde yapılan diğer bir çalışmada ise Tip 1 DM'nin 5-9 yaş ile 10-14 yaşları arasında yoğunluk gösterdiği saptanmıştır (95).

Tip 1 DM'deki cinsiyet dağılımı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Hastalığın sık görüldüğü Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkeklerde daha sık olarak tespit edilmişken, insidansın düşük olduğu İsrail ve Polonya gibi ülkelerde kızlarda daha sıktır (96). Ege üniversitesinde yapılan bir çalışmada 304 olgu taranmış, kız erkek oranı 1,2 ortalama tanı yaşı $7,87 \pm 3,49$ yıl olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında prepubertal fark olmayıp (yaklaşık 0,98), pubertal olgularda kız erkek oranı 2,2 olarak bulunmuştur (97). Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde Vidinlisan ve arkadaşlarının çalışmasında tanı yaşı ortalama $8,6 \pm 4,1$ yıl (1,05 yıl- 16,3yıl) olarak saptanmıştır. Kız ve erkek hastaların oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır (98). Otoimmün hastalıkların kızları erkeklerden daha fazla etkilediği bilinmesine rağmen, çocuk ve ergen Tip 1 DM olgularında cinsiyet açısından farklılık bulunmamaktadır (99). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların cinsiyet dağılımı arasında farklılık saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen olguların tanı sırasında diyabete özgü otoantikorları bakıldı. Tanı sırasında olguların %68,2'sinde Anti-GAD antikoru, %5,10'unda Anti-insülin antikoru pozitif idi. Yeni tanılı Tip 1 DM hastalarında GAD-65 antikoru %60-80, insülinoma ile ilişkili otoantikor (IA-2) %40-60 ve anti-insülin antikoru %35-60 oranında pozitif bildirilmektedir (100). Çalışmamızdaki antikor pozitiflik yüzdeleri literatür bilgilerine paralellik göstermekte idi (101).

Tiroit hastalığı Tip 1 DM'li çocuk ve erişkinlerde genel popülasyona göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda otoimmün tiroidit sıklığı %6,7-38,6 arasında bildirilmektedir (102,103). Bu çalışmada Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda tiroit otoimmünitesi sıklığı %3 olarak saptandı.

Tiroit otoimmünitesinin olmasının Tip 1 DM'li hastalarda tiroit fonksiyonlarında bozulma riskini önemli oranlarda artırdığı tespit edilmiştir. Bu risk çocuklarda erişkinlerden daha fazla bulunmuştur (104).

Otoimmün tiroit hastalığının tanısında tiroit antikorlarının pozitif saptanması çok önemli bir göstergedir. Tip 1 DM'li hastalarda otoimmün tiroidit tanısı konması için antikor taranması kolay ve hızlı bir yoldur. Tiroit otoantikorlarının var olması hipotiroidi ve hipertiroidi gelişiminde risk faktörü olarak görülmektedir (105). Roldan ve arkadaşlarının 20 yaş altındaki Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda tiroit otoimmünitesini değerlendirdikleri çalışmada 204 tip 1 DM'li olguda otoimmün tiroit hastalığı prevalansı %17,6 bulunmuştur (106).

Belçika'da yapılan bir çalışmada yeni tanı alan 153 tip 1 DM'li hastada TPO antikorları araştırılmış ve hastaların %17'sinde pozitif saptanmıştır. Yazarlar çalışmanın yorumunda tip 1 DM tanılı hastalarda rutin olarak tiroit otoimmünitesine yönelik değerlendirmeyi tavsiye etmişlerdir (107). Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise tip 1 DM tanılı 35 çocuk hastada ve 32 sağlıklı kontrol grubunda anti-TPO ve anti-TG araştırılmıştır. Anti-TPO hasta grubunda %54,3 kontrol grubunda %10; TG antikorları ise hasta grubunda %31,4 ve kontrol grubunda %0 olarak bulunmuştur. Hastalardan bir tanesinde tiroit fonksiyonlarında bozulma fark edilmiş ve Hashimoto tiroiditi tanısı ile takibe alınmıştır. Bu çalışmada yazarlar tüm tip 1 DM'li çocuklarda anti-tiroit otoantikorlarının araştırılmasının zorunlu bir gereklilik olduğunu söylemişlerdir (108). İtalya'da Lenzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise çalışmamıza benzer olarak Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda otoimmün tiroidit prevalansı %11,7 bulunmuştur (109). Barker ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 814 tip 1 DM'li hastayı yaş, diyabet süresi, cinsiyet ve otoantikorlar açısından değerlendirmiş, anti-TPO ve/veya anti-TG düzeylerini %29 oranında pozitif bulmuşlardır. Yazarlar sonuçta tip 1 DM'li hastalarda organ spesifik otoantikorların ekspresyonunun sık olduğunu belirtmişlerdir (110).

Otoimmün tiroidit kızlarda erkeklere oranla 4-6 kat daha fazla olarak görülmektedir (111). Otoimmün tiroidit saptanan Tip 1 DM'li olgularımızın %63,6'sı kız, %36,4'ü erkek olup beklendiği gibi kızlarda erkeklerden yaklaşık 2 kat fazla idi. Tip 1 DM'li hastalarımızda otoimmün tiroidit tanısı literatür ile uyumlu olarak kızlarda erkeklerden belirgin oranda yüksek saptandı.

Tip 1 DM'li çocuklarda otoimmün tiroit hastalığı sıklığı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu retrospektif olarak yapılmıştır ve otoantikör pozitifliğinin diyabet tanısından kaç yıl sonra geliştiği ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Lorini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada olguların %37,5'inde (6/16) tanı esnasında, %62,5'inde (10/16) ise 3-10 yıllık izlem sırasında antikor pozitifliği saptanmıştır (112). Kochummen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise tiroit otoantikoru pozitif saptanan hastaların %25'i (6/24) tanı esnasında, %75'i (18/24) ise tanıdan ortalama 3,96 yıl sonra tespit edilmiştir (113). Çalışmamızda Tip 1 DM'li olgularımızın büyük çoğunluğunun kronik otoimmün tiroidit tanısını Tip 1 DM'le birlikte veya tanı aldıktan sonraki ilk 3 yıl içinde almış olduğu görülmektedir. Hem çalışmamızda hem de yukarıda bahsedilen çalışmalarda gösterildiği gibi otoimmün tiroiditli olguların yaklaşık %60'ından fazlası tanıdan sonraki zamanlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ISPAD kılavuzu önerileri doğrultusunda Tip 1 DM'li olguların otoimmün tiroidit açısından taranması ve antikor pozitifliği saptanan hastaların hipo-hipertiroidi gibi komplikasyonların önlenmesi açısından izlemi yapılmalıdır.

Çalışmamızda tiroide spesifik antikorları pozitif olan olguların tiroit fonksiyonları değerlendirildiğinde %50'sinde subklinik hipotiroidi, %40,91'i ötiroid, %9,1'i hipertiroidik saptandı. Tip 1 DM'li çocuklarda tiroit otoimmünitesinin araştırıldığı bir retrospektif çalışmada tiroit fonksiyonları incelenen 690 Tip 1 DM'li olgunun %81'i ötiroid, %6'sı hipotiroidik, %13'ünde subklinik hipotiroidi saptanmıştır (114). Roldan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise otoimmün tiroidit tanısı alan Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanların tiroit fonksiyonları %77'sinde ötiroid, %11'inde subklinik hipotiroidizm, %3'ünde hipotiroidizm, %3'ünde subklinik hipertiroidizm ve %6'sında hipertiroidizm olarak saptanmıştır (105). Birçok çalışmada Hashimoto tiroiditi saptanan olgularda aşikâr hipotiroidi saptanmadığı (13,114-116), subklinik hipotiroidi prevalansının ise %8,3 ile %60 arasında değiştiği gösterilmiştir (113,115-117). Çalışmamızda literatürle benzer olarak diyabetli olguların otoimmün tiroidit tanısı sırasında daha çok subklinik hipotiroidiye sahip olduğu, hiçbir hastada aşikâr hipotiroidi saptanmadığı görüldü. Olguların tanı anından itibaren tüm izleminin kliniğimizde yapılmamış olması, farklı merkezlerde

kronik otoimmün tiroidit tanısı alan hastalar olduğu bu sebeple sonuçlar arasında farklılık olabileceği düşünülmektedir.

Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda Tip 1 DM'li çocuklarda GAD-65 antikor pozitifliğinin tiroit otoimmünitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56,15). De Block ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GAD-65 antikor pozitifliği olan tip 1 DM'li hastalarda tiroit otoimmünitesinin gelişme riskinin GAD-65 antikoru negatif olanlara göre 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (118). Bizim çalışmamızda otoimmün tiroit hastalığı tespit edilen 22 hastanın sadece 7 tanesine GAD-65 antikoru bakılmıştı ve 5 hastada (%22,73) pozitif olduğu tespit edilmişti. Her ne kadar bizim çalışmamızda GAD-65 antikoru bakılan hasta sayısı az olsa da GAD-65 antikoru pozitifliğinin tiroit otoimmünitesini artırdığını düşünüyoruz.

Çölyak hastalığı otoimmün tiroit hastalığından sonra Tip 1 DM'e ikinci sıklıkla eşlik eden otoimmün hastalıktır. Çölyak hastalığı gelişme riski olan hastalıklar tip 1 DM, selektif IgA eksikliği, Down sendromu, Williams sendromu, Turner sendromu, otoimmün tiroidit ve otoimmün karaciğer hastalıkları olup, bu hastalıklar içinde tip 1 DM, çölyak hastalığı gelişimi açısından yüksek risk grubunda yer alır (119,120). Çölyak hastalığı prevalansı her yaştan genel popülasyonda %0,3 ile %1,0 arasındadır. Çölyak hastalığı prevalansı, Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlarda %1-10 arasında bildirilmektedir (121).

Çalışmamızda Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanların antikor pozitifliği ve biyopsi sonucu ile %2,9'unda çölyak hastalığı saptandı. Bu sıklık literatürde bildirilen oranlar ile benzerdi.

Tip 1 DM'li olgularda çölyak hastalığı sıklığının saptanmasına yönelik yapılan çalışmalarda erkek/kız oranı Simmons ve arkadaşlarının (122) çalışmasında 1/0,86, Joshi ve arkadaşlarının (123) çalışmasında 1/0,83 ve Kakleas ve arkadaşlarının (124) yaptığı çalışmada 1/0,8 idi. Çalışmamızda çölyak hastalığı tanısı alan 21 tip 1 DM'li olgunun 11'i (%52,4) erkek, 10'u (%47,6) kız ve erkek/kız oranı 1/0,9 idi. Bu sonuç, literatür verileriyle benzerdi.

Çölyak hastalığı tanısı alan tip 1 DM'li olguların ortalama çölyak tanı yaşı Kakleas ve ark.'ın (124) çalışmasında 7,17±4,23 yıl, Cerutti ve ark.'ın (125) çalışmasında 7,2±4,3 yıl, Pham-Short ve ark.'ın (126) çalışmasında

9,6±3,7 yıl olarak saptanmıştır. Pham-Short ve ark. (126), Kakleas ve ark. (124) ve Cerutti ve ark.'ın (125) çalışmalarında diyabet tanı anında 5 yaşından küçük olan çocuklarda Çölyak hastalığı gelişme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Larsson ve arkadaşlarının çalışmasında yeni Tip 1 DM tanısı almış 20 yaş altı 300 olgu 5 yıl süreyle izlenmiş, olguların %10'unun çölyak hastalığı tanısı aldığı görülmüş, bu olgulardan %6,8'i diyabetten önce, %34'ü diyabet tanısı sırasında, %59,2'si diyabet tanısından sonra çölyak hastalığı tanısı almışlardır (127). Çalışmamızda tip 1 DM'li olguların ortalama çölyak tanı yaşı 16,91±4,91 desimal yıl olup, literatürle farklı bulundu. Bu durum etnik, coğrafi ve çevresel yapının farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda diyabetik olguların çölyak hastalığı tanı yaşı ortalaması 2 yıl olup, literatür verileri ile benzer olarak çalışmamızda tip 1 DM'lilerde çölyak hastalığı gelişimi açısından diyabet tanı yaşının küçük olmasının bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bu sebeple ISPAD tedavi kılavuzu önerileri doğrultusunda tip 1 DM'li olgularda diyabet tanı anı ve özellikle izlemin ilk yıllarında çölyak hastalığının her 1-2 yılda bir rutin taranmasını önerilmektedir (56). İlk beş yıldan sonra ise tarama için kesin bir görüş bulunmamaktadır (128).

Tip 1 DM'e eşlik eden çölyak hastalığında malabsorbsiyon, kan şekeri regülasyonunda bozulma, büyümede yetersizlik ortaya çıkabilmektedir (129). Tip 1DM'ye eşlik eden tanı konmamış çölyak hastalığı düzensiz kan glukoz seviyeleri, yüksek hipoglisemi riski ve artmış retinopati riski ile ilişkili bulunmuştur (130). Singh ve ark. çalışmasında, tip 1 DM tanılı hastalarda eşlik eden çölyak hastalığı tanısının atlanması ya da gecikmesinin çocuklarda kötü metabolik kontrol, büyüme gelişme geriliği, osteoporoz, infertilite ve artmış gastrointestinal lenfoma riski ile sonuçlanabileceği, ayrıca bu hastalarda sürekli olarak glutene maruz kalmanın diğer otoimmün hastalıkların gelişimini ve ilerlemesini kolaylaştıracağını düşündüklerini belirtmiş, bu yüzden genellikle çölyak hastalığının klasik belirti ve bulgularını göstermeyen tip 1 DM'li çocuklarda eşlik eden çölyak hastalığına dair taramanın 1-2 yıl aralıklarla yapılmasının uygun olacağını önermiştir (131).

Vitiligo normal popülasyonda %0,5 sıklıkta görülmekte iken Tip 1 DM'li hastalarda 10-20 kat daha sık görülmektedir (132). Çalışmamızda olguların %0,7'sinde vitiligo tanısı mevcuttu.

Çalışmamızın güçlü yanı merkezimizde son on yılda çok sayıda yeni tanı almış tip 1 DM hastası izlenmiş olması ve merkezimize birçok şehirden başvurular olmuş olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında ise son on yılda tanı almış diyabetlilerin dosya bilgilerine erişimde güçlük çekilmesi, diyabetlilerin izlem süresinin kısa oluşu, bazı olguların hastanemizde yalnızca bir kez değerlendirildikten sonra başka bir merkezde takibine devam etmesidir.

Sonuç olarak tip 1 DM tanılı hastalarda otoimmün tiroidit hastalığı ve çölyak hastalığı sıklığı normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir.

Bu nedenle semptom olmaksızın bu iki hastalığın tip 1 diyabetlilerde rutin taranması önerilmektedir. Bunun içinde en hızlı ve değerli yol serolojik testler ile otoantikörlerin taranmasıdır. Hipotiroidiye bağlı komplikasyonların önlenmesi, metabolik kontrolün sağlanması, ileri dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi adına rutin tiroit taraması önemlidir.

SONUÇLAR

1. Tip 1 DM'li olguların cinsiyet dağılımı incelendiğinde kız/erkek oranı yaklaşık olarak 1,0'di. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda Tip 1 DM görülme sıklığı açısından cinsiyete göre farklılık saptanmadı.
2. Ortalama diyabet tanı yaşı 9 yıl (minimum: 0,10 yıl–maksimum:18 yıl) bulundu. Diyabet tanı yaşı dağılımı incelendiğinde literatürle benzer olarak olguların diyabet tanısı alma yaşında 5-7 yaş ve puberte döneminde olmak üzere belirgin pik değerleri olduğu görüldü.
3. Tanıda GAD-65 antikor pozitifliği literatürle uyumlu olarak %68,2 bulundu.
4. Diyabetlilerin %7,2'sinde diyabete eşlik eden otoimmün hastalık mevcut olup bunların %3'ünde otoimmün tiroitit, %2,9'unda çölyak hastalığı, %0,7'sinde vitiligo, birer olguda Graves hastalığı, otoimmün poliglandüler sendrom tip 1, Sjögren hastalığı ve sistemik skleroz mevcuttu. Bir hastada otoimmün tiroit hastalığı, Sjögren ve otoimmün hepatitin, bir hastada çölyak hastalığı ve otoimmün hepatitin, bir hastada otoimmün tiroit hastalığı ve çölyak hastalığının ve bir hastada da çölyak hastalığı ve vitiligonun bir arada olduğu saptandı.
5. Otoimmün tiroit hastalığı olan diyabetlilerin kız/erkek oranı 1,74 idi. Diyabete eşlik eden otoimmün tiroit hastalığının kızlarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak yüksek oranda görüldüğü saptandı.
6. Diyabetlilerin çoğu otoimmün tiroit hastalığı tanısını diyabet tanısı sırasında ve sonrasında aldı.
7. Otoimmün tiroit hastalığı tanısı sırasında olguların %50'si subklinik hipotiroidik, %40,9'u ötiroidik ve %9,1'i ise hipertiroidikti. Hipertiroidi saptanan 2 hastadan 1 tanesi Hashimoto tiroitidinin hipertiroidik fazında iken, diğeri TSH reseptör antikor pozitif olması nedeni ile Graves hastası olarak kabul edildi.
8. Diyabetlilerin çoğu çölyak hastalığı tanısını diyabetten sonra aldı.
9. Çalışmamızda diyabetik olguların çölyak hastalığı tanı yaşı ortalaması 2 yıl olup, literatür verileri ile benzer olarak çalışmamızda tip 1 DM'lilerde çölyak hastalığı gelişimi açısından diyabet tanı yaşının küçük olması bir risk faktörü olarak saptandı. Bu sebeple tip 1 DM'li olgularda diyabet tanı anı ve özellikle

izlemin ilk yıllarında çölyak hastalığının her 1-2 yılda bir rutin taranması önerilmektedir.

10. Tip 1 DM'li çocuk ve adolesanların diyabete eşlik eden otoimmün ve diğer hastalıklar açısından ISPAD önerileri doğrultusunda taranması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Civil T. Tip 1 Diyabette Fiziksel Aktivite ve Karbonhidrat Dengesi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi 2019; 2(2):23-32.
2. Tanyeri F. Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı. Aktüel tıp dergisi. 1996;7:500-3.
3. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Ankara, 2014.
4. Saka N., Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Diabetes Mellitus. Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2003;415-23.
5. Rosenbloom A, Silverstein J: Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology. 4th ed. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker, 2004,(25-27) p. 611–51.
6. De Block CE, DeLeeuw IH, Vertommen JJF, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes, 2001;126:236-41.
7. Nishimura Y, Oiso M, Fujisao S, et al. Peptide-based molecular analysis of HLA class II-associated susceptibility to autoimmune disease. International Reviews of Immunology 1998;17:229-62.
8. Boucher BJ. Thyroid disease in young diabetics. Lancet 1982;2;774-775.
9. Gleicher N, Pratt D, Dudkiewicz A. What do we really know about autoantibody abnormalities and reproductive failure: A critical review. Autoimmunity 1993;16:115-40.
10. Cronin CC ,Shanahan F. Insulin dependent diabetes mellitus and celiac disease. Lancet 1997;349:1096-7.
11. Maki M, Huupponen T, Holm K, et al. Seroconversion of reticulin autoantibodies predict celiac disease in insulin dependent diabetes mellitus. Gut 1995;36:239-42.
12. Walsh CH, Cooper BT,Cooke WT. Diabetes mellitus and celiac disease, a clinical study. Q J Med 198;47;89-100.
13. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Hormone Research in Pediatrics, 2009;71(4): p. 201-6.
14. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, et al. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Elsevier 2015;14(9):p. 781-97.
15. De Block CE, Van Campenhout CM, De Leeuw IH, et al. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. Diabetes Care, 2000. 23(9): p. 1384-8.
16. Güleç S, Urgancı N, Demirel E, et al. Otoimmün hepatitli olgularımızın irdelenmesi: 11 yıllık deneyimiz. Türk Pediatri Arşivi, 2012. 47(1): p. 28-32.
17. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;p. 81-90.
18. Christopher TK, Elizabeth R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. Endocrine Reviews 2008;29(4):494–511.

19. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. Diabetes Care 2013;36:67-74.
20. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2009;10 Suppl 12:3-12.
21. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 21. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
22. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. The Turkish journal of pediatrics 1994;36(3): p. 191-5.
23. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. IDF Diabetes Atlas. Diabetes Care 2014;38(1): 69-82.
24. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. The Turkish journal of pediatrics 1994;36:191-5.
25. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, et al. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2010. 39 (3): p.481-97.
26. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. Diabetes care 2008;31 Suppl 1:S55-60.
27. Bilginturan N. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları. Pediatrik Endokrinoloji 2014, p. 380-492.
28. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am. 2005;52(6):1553-78.
29. Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. 2018: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği.
30. Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG. Comparative analysis of organ specific autoantibodies and celiac disease associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first degree relatives, and healthy control subjects. Diabetes Care 2001;24(1):27-32.
31. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, et al. HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibodies-positive first-degree relatives of patients with IDDM. Diabetes 1995; 44(6):608-13.
32. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. Güncel Pediatri 2007;5(1):1-10.
33. Haller K, Kisand K, Pisarev H, et al. Insulin gene VNTR, CTLA-4 +49A/G and HLA-DQB1 alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2 diabetes group. Tissue Antigens 2007;69(2):121-7.
34. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. Diabetologia 1995; 38:975.
35. Pugliese A, Zeller M, Fernandez A, et al. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. Nat Genet 1997;15, 293-7.
36. Mein CA, Esposito L, Dunn MG, et al. A search for type 1 diabetes

- susceptibility genes in families from the United Kingdom. *Nat Genet*, 1998;297–300.
37. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatric Clinics North of America* 2005; 52: 1553-78.
38. Morales AE, She JX, Schatz DA. *Pediatric Endocrinology*. 1st ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins. 2004;402-26.
39. Kukreja A, Maclaren NK. Autoimmunity and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4371-8.
40. Kliegman R, Stanton B, Schor N, Geme J, Behrman R. *Diabetes Mellitus*. Editör Teoman Akçay. *Nelson Pediatri* 2015; ss:1974
41. Winter WE. The use of islet autoantibody markers in the prediction of autoimmune type 1 diabetes. *Clinical immunology Newsletter* 1999;19:25-39.
42. Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:133-7.
43. Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity Rev* 2009;8:687-91.
44. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *UK Prospective diabetes Study Group. Lancet* 1997;350:1288-93.
45. Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 31-67.
46. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1319-24.
47. Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(11): a007641
48. Doğuş Vurallı, Nurgün Kandemir. *Tip 1 Diyabetes Mellitus*. Temel Çocuk Endokrinoloji. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. 2014, İstanbul.
49. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
50. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1):81–90.
51. Levitsky L, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, 2020.
52. Yıldız F. *Tip 1 diabetes mellitus tanılı olgularda çölyak hastalığı sıklığının araştırılması*. Uzmanlık Tezi, Trakya Üni. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, 2019.
53. Yılmaz MT. Editörden *Galenos aylık sağlık meslek dergisi* 1997; 1:3.

54. Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018; 19 Suppl 27: p. 136-54.
55. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, 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.
56. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(27):275-86.
57. LaFranchi S. Disorders of thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1894-916.
58. Triolo T.M., T.K. Armstrong, K. McFann, et al., Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes care* 2011; 34(5): p. 1211-3.
59. Günöz H. Tiroid bezi ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. *Pediyatri'de*. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010;1538-9.
60. Raivio T, Dunkel L. Inhibins in childhood and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16:43-52.
61. Rebuffat SA, Nguyen B, Robert B, Castex F, Peraldi-Roux S. Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:929-34.
62. Rotondi M, de Martinis L, Coperchini F, et al. Serum negative autoimmune thyroiditis displays a milder clinical picture compared with classic Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:31-6.
63. Chin HS, Chin DK, Morgenthaler NG, Vassart G, Costagliola S. Rarity of anti- Na⁺/I symporter (NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3937-40.
64. Semiz S, Karakuş T, Candemir M. Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda ilk tanıdaki tiroid fonksiyon anormallikleri: Kalıcı mı, geçici mi? Pamukkale Üni Tıp Fak Ped End Bilim Dalı, Milli Pediatri Bildiriler 2008.
65. Rosenbloom A, Silverstein J: Diabetes in the child and adolescent. In *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker, 2004; p. 611–51
66. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): p. 126-36.
67. Van den Driessche, Eenkhoorn A, Van Gaal L, et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009; 67(11): p. 376-87.
68. Triolo T, Armstrong T, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes care* 2011;34(5): p. 1211-3.
69. Rosenbloom AL, Guevara Aguirre J. Controversy in clinical endocrinology: reclassification of insulin-like growth factor I production and action disorders.

- J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4232-4.
70. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 1999;12(1):27-31.
 71. Cooke DW, Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2008;29(11):374-84.
 72. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1735-53.
 73. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, 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.
 74. Lohi O, Maki M. Wheat to celiac disease. *Duodecim* 2004;120(6):645-6.
 75. 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.
 76. De Vitis I, Ghirlanda G, Gasbarrini G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes: a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:56-7.
 77. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1034-40.
 78. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr.* 2011; 158(4):589-93
 79. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):67-71.
 80. Chan AW, Butzner JD, McKenna R, Fritzler MJ. Tissue transglutaminase enzyme-linked immunosorbent assay as a screening test for celiac disease in pediatric patients. *Pediatrics.* 2001;107(1):8-20
 81. Ludvigsson J. Combination therapy for preservation of beta cell function in type 1 diabetes: new attitudes and strategies are needed! *Immunol Lett.* 2014;159(1-2):30-35.
 82. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, Greco P, Ventura A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr.* 1997;131(2):306-308.
 83. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of DM. *Diab.Care* 2004; 27, Supp 1,p. 5-10
 84. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Hormone Research in Pediatrics*, 2009. 71(4): p. 201-6.
 85. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16.ed.Philadelphia 2000;25(6); 1767-92
 86. Krawitt, E.L., Autoimmune hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 2006. 354(1): p. 54-66.
 87. Boniface, K., J. Seneschal, M. Picardo, et al., Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2018. 54(1): p. 52-67.
 88. Rosenbloom A, Silverstein J: Diabetes in the child and adolescent. In *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker,

2004,(25-27) p. 611–651

89. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Pennsylvania: Elsevier (Saunders), 2004: 1947-72 .

90. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027–33.

91. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481-97.

92. Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:767-74.

93. Demiral M, Binay Ç, Şimşek E. Eskişehir ilinde tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016;59:14-20.

94. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med* 201;34(3):405-10.

95. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Yavaş Abalı Z, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years During 2013-2015 in Northwest Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 May 23. doi: 10.4274/jcrpe.0025.

96. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 27(Suppl 27):7-19.

97. Ünsal N. Tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda ve adölesanlarda komplikasyonların ve otoimmün hastalıkların retrospektif değerlendirilmesi 2007.

98. Bideci A., Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:112-6

99. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, et al., Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2010. 39(3): p. 481-497.

100. Liu E and Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2002. 31(2): p. 391-410, vii-viii.

101. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı, et al. *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 2013.

102. Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka- Łukasik B, Banecka B. Type III polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2013;20(1):140-146.

103. Prina Cerai LM, Weber G, Meschi F, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care*. 1994;17(7):782-783.

104. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid

autoimmunity in Type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Diabetic medicine: A journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(2):126-35.

105. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type I diabetes (insulin dependent) mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 1986;29:267-74.

106. Roldán M, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes, nutrition & metabolism*, 1999. 12(1): p. 27-31. 61

107. Abrams P, De Leeuw , Vertommen J. In new-onset insulin dependent diabetic patients the presence of antithyroid peroxidase antibodies is associated with islet cell autoimmunity and high risk haplotype HLA DQA1 0301-DQB1 0302. *Diabet Med* 1996;13(5):415-9.

108. Menon PS, Vaidyanathan B, Kaur M. Autoimmune thyroid disease in Indian children with type 1 diabetes mellitus *J pediatr endocrinol Metab* 2001;14(3):279-86.

109. Lenzi L, Mirri S, Generoso M, et al. Thyroid autoimmunity and type 1 diabetes in children: screening data from Juvenile Diabetes Tuscany Regional Centre. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 2009. 80(3): p. 203-6.

110. Barker JM, Yu J, Yu L, et al. Autoantibody "subspecificity" in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):850-5

111. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 21. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.

112. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(Suppl 1):89–94.

113. Kochummen E, Marwa A, Umpaichitra V, Perez-Colon S, Chin VL. Screening for autoimmune thyroiditis and celiac disease in minority children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;28;31(8):879-85.

114. Günay F. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda tiroid otoimmünitesi. *Uzmanlık tezi, SB İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları EA Hastanesi, İstanbul*, 2008.

115. Muhame RM, Mworozzi EA, McAssey K, Lubega I. Thyroid autoimmunity and function among Ugandan children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pan Afr Med J*. 2014;19:137.

116. Soyucen E, Yilmaz S, Çeltik C, et al. Seroprevalence of autoimmune thyroiditis and celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus in the Thrace region of Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2010;21(3):231-5.

117. Ergür AT, Oçal G, Berberoğlu M, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease in children with type 1 diabetes mellitus: clinical and HLA-genotyping results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(4):151-4.

118. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ. Belgian Diabetes Registry. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 236–41.

119. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol*

2001;96(12):3237-46.

120. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48(2):395-8.

121. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):275-286.

122. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Budak R, Gökçay G, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51(1):1-14.

123. Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, et al. Impact of celiac autoimmunity on children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;150(5):461-6.

124. Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, et al. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90(2):202-8.

125. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, et al. 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.

126. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med* 2012;29(9):e286-9.

127. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et al., Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 2008. 9(4pt2): p. 354-9.

128. Vajravelu ME, Keren R, Weber DR, et al. 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.

129. Frohlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus--data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr Diabetes*, 2008; 9(6): p. 546-53.

130. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics*, 2015; 136(1): p. e170-6.

131. 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.

132. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, et al. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2018; 54(1): p. 52-67.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince iyi birer hekim olmamız konusunda bizleri destekleyen, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetiştirmemizde değerli katkıları bulunan, birlikte çalışmaktan her daim onur duyduğum değerli hocam ve bölüm başkanımız Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL'a ve emeği geçen tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışma sürecimde, değerli katkı ve önerilerini aldığım, bu süre zarfında bana sonsuz sabır gösteren, en gın bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkısı olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Halil SAĞLAM'a,

Tüm hayatım boyunca desteğini, sevgisini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren canım babam Kenan Mustafa ERYİĞİT, canım annem Ayşe Nermin ERYİĞİT ve biricik ablama,

Gösterdiği eşsiz sabır ve fedakarlıklar için yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Rıza KARADUMAN'a ve doğdukları günden itibaren varlığı ile bana güç veren oğullarım Emre ve Kaan'a ,

En içten teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunuyorum...

ÖZGEÇMİŞ

..... yılında 'da doğdum. İlkokul ve orta öğrenimi Özel Derya Öncü İlkokulu'nda, lise öğrenimimi ise Özel Arda Asalet Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp öğrenimime başladım ve 2013 yılında mezun oldum. Devlet hizmet yükümlülüğümü 2013-2015 yılları arasında İstanbul Maltepe Ceza İnfaz Kurumunda pratisyen hekim olarak çalışarak tamamladım. Ocak 2015'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım, halen anabilim dalında ihtisas eğitimime devam etmekteyim.