

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
POLİENDOKRİNOPATİ SIKLIĞI**

DR. ŞULE BERRA GÜLTEKİN DURMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
POLİENDOKRİNOPATİ SIKLIĞI**

DR. ŞULE BERRA GÜLTEKİN DURMAZ

ORCID: 0009-0005-3892-5847

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET EMRE ATABEK

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları stajyerlik, intörlük ve asistanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatını öğreten, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen başta olmak üzere öğretim üyesi tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktarıp emek ve sabır gösteren, tez yazım sürecinin her aşamasında desteğini hissettiğim ve her konuda yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek'e

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, türlü fedakarlıkları yapan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim canım anneme, babama, biriciğim canım ablam Şeyma Nur'a ve canım kardeşim İbrahim Emin'e

Ve hayat arkadaşım, tüm stresimi kahrımı güzel yüreklilikle karşılayan hep destekçim, sevgili eşim Enes Bedir'e ve tatlı oğlum Ömer Tarık'a

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

AğUSTOS 2025

Dr. Şule Berra Gültekin Durmaz

ÖZET

TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA POLİENDOKRİNOPATİ SIKLIĞI

DR. ŞULE BERRA GÜLTEKİN DURMAZ

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), çocukluk çağı diyabetlerinin büyük kısmını oluşturan kronik, metabolik bir endokrin hastalıktır. Kendi başına otoimmün bir bozukluk olan T1DM'ye, sıklıkla bir veya daha fazla otoimmün hastalığın eşlik edebileceği bilinmektedir. Araştırmalar, T1DM'li bireylerde otoimmün hastalıkların görülme sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, eşlik eden hastalıklar sınıflandırılarak otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS) başlığı altında incelenmiştir.

Bizler bu çalışmada hastalığa eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları klinik ve laboratuvar tetkiklerini inceleyerek temelde OPS sıklığını tespit etmeyi ve tıp literatürüne katkı sunmayı amaçladık. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğinde Ocak 2010 ve Aralık 2022 tarihleri arasında takip edilen T1DM'li hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı yaşı, tanı anındaki klinik sınıflaması, rutin laboratuvar tetkikleri ve mevcut ek hastalıkları incelendi. İstatiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi. Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi 20/06/24 tarihli ve 244 numaralı kararı doğrultusunda etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya %47,2'si kız, %52,8'i erkek olan 108 T1DM'li hasta dahil edildi. Hastaların %16,7'sinde eşlik eden en az bir otoimmün hastalık vardı. Tip 1 diyabeti olan 108 hastanın %6,5'inde (n=7) tip 3a OPS, %1,9'unda (n=2) tip 3b OPS vardı.

Bu çalışmada, T1DM'li çocuklarda OPS sıklığını belirlemek ve tanı anı ile takip sürecinde semptomdan bağımsız olarak otoimmün hastalıklar açısından düzenli taramanın gerekliliğine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: tip 1 diabetes mellitus, otoimmün poliglandüler sendrom, tiroidit, çölyak, pernisiyöz anemi, vitiligo

ABSTRACT

PREVALENCE OF POLYENDOCRINOPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

DR. ŞULE BERRA GÜLTEKİN DURMAZ

SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2025

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic metabolic endocrine disorder that constitutes the majority of childhood diabetes cases. While it is an autoimmune disease itself, T1DM is frequently associated with other autoimmune conditions. Studies have shown that the prevalence of autoimmune diseases is higher in individuals with T1DM compared to the general population. Therefore, these coexisting conditions have been classified under the term autoimmune polyglandular syndromes (APS).

This study aimed to determine the frequency of APS in pediatric T1DM patients by evaluating their clinical and laboratory findings, and to emphasize the importance of routine screening for autoimmune comorbidities, regardless of symptoms. Medical records of patients followed at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, between January 2010 and December 2022, were retrospectively analyzed. Data on age at diagnosis, clinical presentation, laboratory results, and coexisting autoimmune diseases were collected. Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0, with $p < 0.05$ considered significant. Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Necmettin Erbakan University (Decision No: 244, dated 20/06/2024).

A total of 108 children with T1DM were included; 47.2% were female and 52.8% male. At least one accompanying autoimmune disease was present in 16.7% of patients. Among them, 6.5% (n=7) met criteria for APS type 3a, and 1.9% (n=2) for APS type 3b.

Our findings underline the need for regular screening for autoimmune diseases in children with T1DM from diagnosis onward, given their increased susceptibility even in the absence of clinical symptoms.

**Keywords: type 1 diabetes mellitus, autoimmune polyglandular syndrome,
thyroiditis, celiac disease, pernicious anemia, vitiligo**

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa no</u> |
|---|-----------------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER..... | vi |
| TABLolar..... | ix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | i |
| 2.1.Diabetes mellitus | 3 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.2. Etyoloji ve klasifikasyon..... | 4 |
| 2.1.3. İmmünopatogenez | 5 |
| 2.1.3a. Otoantikolar | 6 |
| 2.1.3b. Çevresel nedenler | 7 |
| 2.1.3c. Genetik..... | 7 |
| 2.2. Tanı | 8 |
| 2.2.1. Tanı kriterleri | 8 |
| 2.2.2. Ayırıcı tanı | 8 |
| 2.3. Komplikasyonlar | 9 |
| 2.3.1. Akut komplikasyonlar..... | 9 |
| 2.3.2. Subakut komplikasyonlar | 9 |
| 2.3.3. Kronik komplikasyonlar..... | 9 |
| 2.4. Eşlik eden otoimmün hastalıklar..... | 9 |

| | |
|--|----|
| 2.4.1. Otoimmün poliglandüler sendrom ilişkili hastalıklar | 12 |
| 2.4.1a. Otoimmün tiroid hastalıkları | 12 |
| 2.4.1b. Çölyak hastalığı..... | 13 |
| 2.4.1c. Adrenal yetmezlik | 14 |
| 2.4.1d. Vitiligo ve diğer otoimmün deri hastalıkları..... | 14 |
| 2.4.1e. Otoimmün gastrit ve pernisiyöz anemi..... | 15 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 16 |
| 4.BULGULAR | 18 |
| 5.TARTIŞMA | 26 |
| 6.SONUÇLAR..... | 33 |
| 7.KAYNAKLAR..... | 34 |
| 8.EKLER..... | 42 |

TABLolar

Sayfa no

| | |
|---|----|
| Tablo 2.1. Diyabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (American Diabetes Association, 2024) | 4 |
| Tablo 2.2. Tip 1 DM'nin Komplikasyonları..... | 9 |
| Tablo 2.3. OPS Tip 3'ün Özellikleri (Betterle, 2001)..... | 10 |
| Tablo 2.5. Neufeld ve Blizzard'a Göre Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS) Sınıflaması | 11 |
| Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikler | 18 |
| Tablo 4.2. Hastalara Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar ve Dağılımı | 19 |
| Tablo 4.3. Hastaların Otoantikor Test Sonuçları | 19 |
| Tablo 4.4. Hastaların Çölyak ve Tiroid İlişkili Antikorlarına Ait Sonuçlar..... | 20 |
| Tablo 4.5. Hastaların Tiroid Fonksiyon Test Sonuçları | 20 |
| Tablo 4.6. Hastaların Tanı Yaşı, Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Tanı Anında Asidoz Varlığı İle Karşılaştırılması | 21 |
| Tablo 4.7. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Tanı Anında Asidoz Varlığı ile Karşılaştırılması | 22 |
| Tablo 4.8. Hastaların Tanı Yaşı, Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Eşlik Eden Otoimmün Hastalık Varlığı ile Karşılaştırılması..... | 23 |
| Tablo 4.9. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Eşlik Eden Otoimmün Hastalık Varlığı ile Karşılaştırılması..... | 24 |
| Tablo 4.10. Hastaların Hastalık Gruplarına Göre Cinsiyet, Asidoz Varlığı, Vücut Ölçüm Özellikleri ve Bazı Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması | 25 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AH: Addison hastalığı
- ADA: American diabetes association
- Anti-TPO: Antitiroid peroksidaz
- Anti-Tg: Anti tiroglobulin
- BMI: Vücut kitlr indeksi
- ÇH: Çölyak hastalığı
- DM: Diyabetes mellitus
- DT-IgA: Doku transglutaminaz immünglobülin a
- DKA:Diyabetik ketoasidoz
- GADA:Glutamik asit dekarboksilaz antikoru
- HbA1c: Hemoglobin A1c
- HLA: İnsan lökosit antijeni
- HT: Hashimoto tirodiditi
- IA2: Tirozin fosfataz antikoru
- IAA: İnsülin otoantikoru
- IDF: Uluslararası diyabet federasyonu
- IgA: İmmünglobülin a
- ISPAD: Uluslararası pediatrik ve adölesan diyabet derneği
- ICA: Adacık hücresi sitoplazmik otoantikoru
- LADA: Erişkinlerde latent otoimmün diyabet
- MODY: Gençlik başlangıçlı olgun tip diyabet
- OITH: Otoimmün tiroid hastalığı

OPS: Otoimmün poliglandüler sendrom

SDS: Standart sapma skoru

T1DM: Tip 1 diyabetes mellitus

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

t-TGA: Doku transglutaminaz antikoru

VA: Vücut ağırlığı

ZnT8: İnsülin ve çinko transporter 8

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülinin salınımında, etkisinde ya da her iki mekanizmada birden meydana gelen bozulmalara bağlı olarak gelişen ve kronik hiperglisemi ile seyreden kompleks bir metabolik hastalık grubudur. İnsülin üretiminin yetersizliği ve/veya hedef dokuların insüline yanıtındaki azalma, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında çeşitli bozukluklara neden olmaktadır (Libman ve ark. 2022).

Pediyatrik yaş grubunda en sık karşılaşılan form T1DM olup, bu hastalıkta temel patoloji insülin üretimindedir. Büyüme ve gelişmenin aktif olduğu bir dönemde ortaya çıkması, metabolik dengenin sağlanmasını kritik hale getirmektedir. Yetersiz glisemik kontrol, yalnızca akut metabolik komplikasyonlara değil, aynı zamanda ilerleyen yıllarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine de zemin hazırlar. Bu nedenle T1DM’li çocuklarda düzenli, multidisipliner bir takip yaklaşımı gereklidir. Ayrıca, bu hastalarda otoimmün hastalıkların toplum geneline kıyasla daha yüksek sıklıkta görülüyor olması, izlem sürecinde ek dikkat gerektiren bir diğer unsurdur (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2023).

Birden fazla endokrin bezin otoimmün süreçler sonucunda etkilenmesiyle hormonal eksikliklerin ortaya çıkması ve tabloya endokrin sistem dışı otoimmün hastalıkların da eklenmesi, OPS olarak tanımlanmaktadır. Hastalık, tek bir endokrin bezin tutulumu ile başlayabilmekte ve zaman içinde diğer bezlerin de etkilenmesiyle poliglandüler yetmezliğe dönüşebilmektedir. Bu klinik tablo kişiden kişiye farklılık gösterebilir ve bezlerin tutulma sırası da sabit değildir (Betterle ve ark. 2002).

OPS, ilk olarak 1981 yılında Neufeld ve arkadaşları (Neufeld ve ark. 1981) tarafından birden fazla endokrin bezin otoimmün temelli hasarıyla karakterize bir klinik sendrom olarak tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmada sık görülen iki ana form olan Tip 1 ve Tip 2 OPS'nin yanı sıra, 2001 yılında Betterle ve arkadaşları (Betterle ve ark. 2002) tarafından tanımlanan alt tipler kapsamında Tip 3 ve herhangi bir gruba dahil edilemeyen Tip 4 formu da literatüre kazandırılmıştır (Betterle ve ark. 2002). Tip 1 DM’ye en sık eşlik eden otoimmün hastalık otoimmün tiroidit olup, bunu genel popülasyona göre yaklaşık on kat daha sık görülen çölyak hastalığı (ÇH) izlemektedir (Glastris ve ark. 2005).

T1DM'nin otoimmün doğasını destekleyen ilk bulgu, 1965 yılında yeni tanı almış bir çocuğun otopsisinde pankreasta insülinit bulgusunun saptanmasıyla ortaya konmuştur. Takip eden yıllarda hastalığın insan lökosit antijenleri (HLA) ile olan ilişkisi netlik kazanmış; belirli HLA alellerinin hastalığa yatkınlık veya direnç oluşturduğu ortaya koyulmuştur. Otantijenler ve bu yapılara karşı gelişen otoantikolar; 1990'lardan itibaren yapılan çalışmalarda tanımlanmış ve ayrıca immün sistem aktivasyonu ve beta hücre hasarında rol alan çeşitli hücre yüzeyi molekülleri de gösterilmiştir (Yılmaz ve ark. 2023).

Hashimoto tiroiditi, graves hastalığı ve addison hastalığı (AH) gibi klasik endokrin hastalıkların yanı sıra; daha önce nedeni bilinmeyen kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, hipoparatiroidi, erken over yetmezliği, vitiligo, alopesi, otoimmün hepatit ve myastenia gravis gibi hastalıkların gelişiminde de, hedef organlara karşı oluşan otoantikoların önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (Yılmaz ve ark. 2023).

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniği tarafından takip edilen T1DM tanılı çocuk ve adölesan bireyler arasında OPS sıklığını retrospektif olarak inceleyerek, elde edilen bulguların literatüre katkı sağlamasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

DM, insülin sekresyonundaki bozukluk, insülin etkisindeki yetersizlik veya her ikisinin bir arada bulunması sonucu gelişen, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubudur. İnsülin eksikliği veya insüline karşı azalmış doku duyarlılığı, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalara yol açar (Libman ve ark. 2022). Bu durum sonucunda hiperglisemi, hastalığın en temel klinik özelliği olarak ortaya çıkar. Diyabetin genetik temeli ve etiyolojik nedenleri çeşitlilik gösterebilir (Ercan 2017).

Kontrolsüz hiperglisemi; diyabetik ketoasidoz, hipoglisemik ataklar gibi akut komplikasyonlara, uzun vadede ise retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Ancak uygun metabolik kontrol ile bu komplikasyonlar önlenebilir ya da geciktirilebilir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2023).

2.1.1. Epidemiyoloji

Küresel veriler ışığında, 20 yaş altındaki bireylerde görülen diyabet vakalarının %85'ten fazlasını T1DM oluşturmaktadır (Ercan 2017). T1DM çocukluk çağında en sık görülen diyabet formudur ve toplam diyabet vakalarının %85-90'ını oluşturur. Craig ve arkadaşları 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde 15 yaş altı yaklaşık 108.300 çocuk ve ergen yeni tanı aldığını; toplamda ise 651.700 çocuk ve ergen T1DM ile yaşadığını belirtmişlerdir. Bu sayı, 2013 yılında yıllık 79.100 yeni vaka iken son yıllarda önemli bir artış göstermiştir (Craig ve ark. 2022). Türkiye'de her yıl yaklaşık 1700 çocuk yeni tanı almaktadır (Ayar ve Öztürk, 2015). Coğrafi olarak, hastalık ekvatora uzaklaştıkça daha yaygın hale gelmektedir (Craig ve ark. 2022).

OPS, en az iki otoimmün kökenli endokrinopati birlikteliği ile tanımlanmaktadır (Eisenbarth ve Gottlieb 2004, Kahaly 2009). Monoglandüler otoimmün hastalıkların spesifik kümelenmesi, genetik ve genetik olmayan çevresel faktörlere bağlıdır ve klinik başvuru sırasında önemli farklılıklar göstererek iki majör OPS alt tipinin ayırt edilmesine olanak tanır. Juvenil OPS tip I, monogenetik kalıtım gösterirken; erişkin OPS'nin etiopatogenezinde ise birden fazla gen rol oynamaktadır (Eisenbarth ve Gottlieb 2004, Martinez Lopez ve ark. 2006).

Yaklaşık %40 oranındaki prevalansı ile OPS tip 3A, en sık görülen alt tip olup, T1DM ile otoimmün tiroid hastalıklarının (OITH) birlikteliğini kapsamaktadır (Kahaly ve Frommer, 2018)

2.1.2. Etiyoloji ve Klasifikasyon

Diyabetes mellitus, etiyolojik açıdan oldukça heterojen bir hastalıktır ve çeşitli klinik alt tiplerle sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, hastalığın altında yatan nedenlere göre şu şekilde özetlenebilir: (Tablo 2.1) (Hattersley ve ark. 2022)

Tablo 2.1. Diyabetes mellitus etiyolojik sınıflaması (American Diabetes Association, 2024)

I. Diyabetes Mellitus

a. İmmün aracılı b. İdiyopatik

II. Tip 2 Diyabetes Mellitus

a. Tipik b. Atipik

III. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Kusurları

a. MODY sendromları b. Mitokondriyal DNA mutasyonları
c. Wolfram sendromu-DİDMOAD (Diyabetes insipidus, DM, optik atrofi, sağırılık)
d. Thiamin duyarlı megaloblastik anemi ilişkili diyabet

IV. İlaç ve Kimyasal Kaynaklı

a. Vakor b. Pentamidin
c. Nikotinik asit d. Glukokortikoidler
e. Atipik antipsikotikler f. Diazoksit
g. Alfa interferon h. Beta-adrenerjik agonistler
i. Tiazidler j. Diğer ilaçlar

V. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

a. Pankreatit b. Travma/pankreatektomi
c. Kistik fibrozis ilişkili diyabet d. Diğerleri

VI. İnsülin Etkisindeki Genetik Kusurlar

a. Tip A insülin direnci b. Donohue sendromu
c. Rabson-Mendenhall sendromu d. Lipoatrofik diyabet
e. Diğerleri

VII. Enfeksiyonlar

a. Konjenital Rubella b. Sitomegalovirüs c. Hemolitik üremik sendrom

VIII. Endokrinopatiler

a. Akromegali b. Cushing sendromu
c. Glukagonoma d. Feokromasitoma
e. Hipertiroidizm f. Somatostatinoma
g. Aldosteronoma h. Diğerleri

IX. Diyabetle İlişkili Genetik Sendromlar

a. Down sendromu b. Klinefelter sendromu
c. Turner sendromu d. Wolfram sendromu
e. Prader-Willi sendromu f. Diğerleri

X.İmmün Aracılı Yaygın Olmayan Formlar

a. Anti insülin reseptör antikorlar b. "Stiff-person" sendromu c. Diğerleri

T1DM, iki ana form altında sınıflandırılır:

Tip 1A (otoimmün diyabet): En yaygın form olup otoimmün mekanizmalarla β hücrelerinin tahribatı sonucu gelişir. Hastaların çoğunda çeşitli otoantikolar pozitifdir. Bu form genellikle çocukluk ve ergenlikte başlar. Tip 1A diyabeti olan hastalar, özellikle tiroidit ve gluten kaynaklı enteropati gibi diğer otoimmün bozukluklara da eğilimlidir.

Tip 1B (idiyopatik diyabet): Bilinen etiyojisi olmayan T1DM, tip 1B diyabet olarak adlandırılır ve vakaların azınlığını oluşturur. Otoimmün belirteçlerin bulunmadığı, nedeni tam olarak bilinmeyen formdur. Diyabet güçlü bir şekilde kalıtımsaldır; ancak HLA ile ilişki yoktur ya da beta hücre otoimmunitesine dair bir kanıt bulunmamaktadır. (Liu ve Eisenbarth 2002, Kliegman ve ark. 2020, Libman ve ark. 2022)

2.1.3 İmmünopatogenez

ADA ve WHO'nun diyabet sınıflama şemalarına göre; T1DM, genellikle otoimmün veya otoimmün olmayan pankreatik beta hücre hasarı sonucu gelişen insülin eksikliği ile karakterizedir. Tip 2 diyabet, sıklıkla insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile birlikte görülür. Gestasyonel diyabet, gebelikteki hormonal değişimlere bağlı olarak artan insülin direnci ile tanımlanır. Ayrıca monojenik diyabet, diğer hastalıklara sekonder gelişen diyabet türleri, kistik fibrozis gibi çeşitli sendromların bir parçası olarak ortaya çıkan diyabet formları ve glukoz toleransını azaltan veya beta hücrelerine toksik etki gösteren ilaçlara bağlı diyabet türleri de tanımlanmaktadır. Monojenik diyabet ise günümüzde, gençlerde görülen olgun tip diyabet (MODY) ve neonatal diyabet olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (Steck ve Winter 2011).

Tip 1A diyabet, pankreasın insülin üreten beta hücrelerinin, T hücreleri aracılığıyla gerçekleşen otoimmün bir süreç sonucu progresif şekilde tahrip olmasıyla ortaya çıkar. Bu süreçte CD4+ ve CD8+ T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar rol oynar; bu durum "insülit" olarak adlandırılan iltihabi bir tabloya yol açar (Atkinson ve Eisenbarth, 2001). İnsülin, metabolik düzenin temel regülatörüdür. Eksikliği, açlıkla sonuçlanabilecek ciddi hipometabolik durumlara neden olabilir (Kliegman ve ark. 2020, s. 3028).

Otoimmün yanıtı bağı olarak oluşan insülin otoantikolarına (IAA), glutamik asit dekarboksilaza (anti-GAD), tirozin fosfatazlara (IA-2, IA-2 β) ve ZnT8 (insülin ve çinko transporter 8) proteinine karşı gelişen otoantikolar, T1DM 'nin serolojik belirteçleri arasında yer alır. Yeni tanı alan çocukların %85-98'inde bu otoantikolardan en az biri saptanabilir (Diego ve Joseph 2020).

Klinik olarak Tip 1 Diyabet genellikle poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi semptomlarla başvurur. Ancak son yıllarda çocukluk çağında obezite prevalansının artması ile, yeni tanı alan hastaların yaklaşık %25'inde obezite eşlik etmektedir (Libman ve ark. 2003). Tip 1A Diyabeti olan hastalarda otoimmün tiroid hastalığı ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme riski de artmıştır (Liu ve Eisenbarth 2002). Endokrin bez hastalıklarının orantısız şekilde yüksek birlikteliği ilk olarak 1908 yılında tanımlanmış ve ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir. OPS sınıflamasının oluşturulması ise 1978 yılında genetik analizlerin yapılması ve duyarlılık genlerinin belirlenmesiyle yapılmıştır. Bu sınıflama, hastalığın patogeneziyle ilişkin anlayışın giderek derinleşmesiyle birlikte zaman içerisinde birçok kez revize edilmiştir (Kahaly ve Frommer, 2018).

2.1.3a. Otoantikörler

Geçtiğimiz yıllar içerisinde yapılan çalışmalar, yeni tanı almış T1DM hastalarında çeşitli yapılarla ilişkili otoantikörlerin geliştiğini göstermiştir. Bu otoantikörlerin bazıları, günümüzde tanı sürecinde rutin olarak değerlendirilmektedir. Yeni tanı alan çocukların %85-98'inde bu antikörlerden en az biri pozitifdir (Craig ve ark. 2022).

Adacık hücresi sitoplazmik antikörleri (ICA): Yeni tanı alan T1DM'li çocuk hastalarda ICA pozitifliği oldukça yüksek oranlarda (%80–90) saptanmaktadır. ICA titresinin yüksek bulunması, pankreatik beta hücrelerinin halen kısmen fonksiyonel olduğunu ve bu hücrelere yönelik immün yıkım sürecinin devam ettiğini göstermektedir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte hedef dokunun azalmasına paralel olarak ICA titresi düşmekte ve tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra vakaların yalnızca küçük bir kısmında (< %5) ölçülebilir düzeyde kalmaktadır (Seissler ve Scherbaum 2006).

İnsülin otoantikörleri (IAA): Tip 1 diyabet tanısı alan çocukların %50–70'inde insülin otoantikörleri pozitif saptanırken, erişkin olgularda bu oran %20–30 civarındadır. IAA'nın prediktif değeri ICA'ya göre daha düşük olduğundan, beta hücre otoimmünitesinin değerlendirilmesinde tek başına kullanılmasından ziyade, diğer otoimmün belirteçlerle birlikte destekleyici bir test olarak önerilmektedir (Seissler ve Scherbaum 2006).

Glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (GADA): Yeni tanı almış tip 1 diyabetli olguların yaklaşık %70–80'inde GADA pozitifliği saptanmaktadır (Tsirogianni ve ark. 2009).

GADA, ICA'ya benzer şekilde prediyabetik dönemde de yüksek sensitiviteye sahiptir; ancak normal popülasyonda pozitiflik oranı ICA'ya göre biraz daha yüksek olup %2–3 civarındadır. Bu nedenle, GADA'nın prediktif değeri ICA'ya göre benzer duyarlılık

göstermesine rağmen, spesifitesi ICA'dan daha düşüktür. Ayrıca, GADA pozitifliğinin hastalık başlangıcından sonra uzun süre devam etmesi, özellikle tanıdan yıllar sonra insülin gereksinimi gelişen geç başlangıçlı tip 1 diyabet olgularında (LADA) retrospektif tanıya önemli katkı sağlamaktadır (Turner ve ark. 1997).

2.1.3b. Çevresel Nedenler

Tip 1 diyabet gelişiminde çeşitli çevresel tetikleyiciler ve viral enfeksiyonlar önemli rol oynamaktadır (Pugliese, 2014). Özellikle HLA sınıf I antijenlerinin ve alfa-interferonun aşırı ekspresyonuna neden olan viral enfeksiyonlar, moleküler benzerlik ya da self moleküller yoluyla inflamasyonu ve adacık otoimmünesini tetikler (Foulis ve ark. 1987a; Foulis ve ark. 1987b). Sitomegalovirüs (*Cytomegalovirus*), Coxsackie B4 virüsü (*Coxsackievirus B4*), retrovirüsler, kabakulak ve kızamıkçık gibi virüsler beta hücreleri üzerinde otoimmün mekanizmalarla sitolitik etki gösterir (Pugliese, 2014). Ayrıca enterovirüsler pankreatotropik özellikleri nedeniyle subklinik beta hücre yıkımında ve adacık inflamasyonunda rol alabilir (Roivainen ve ark. 2002; Yeung ve ark. 2011; Dotta ve Sebastiani, 2014). IFIH1 geni, interferon yanıtı üzerinden viral tetiklenmenin patogenezdaki rolünü destekleyen genetik bir göstergedir (Chistiakov, 2010). Artan inflamasyon otoantijen sunumunu artırarak otoreaktif reaksiyonları tetikleyebilir ve beta hücre fonksiyonunu bozabilir (Colli ve ark. 2010). Öte yandan, erken çocukluk döneminde inek sütüne maruziyet sonucu gelişen sığır serum albüminine karşı anti-BSA (anti bovine serum albümin antibody) antikörlerinin beta hücre p69 yüzey proteiniyle çapraz reaksiyona girerek otoimmün yanıtı başlattığı bildirilmiştir (Schrezenmeir ve Jagla, 2000; Thorsdottir ve Ramel, 2003). Nitrozamin türevleri, nitrit içeren gıdalar, bazı toksik maddeler, ilaçlar ve deneysel diyabet çalışmalarında kullanılan streptozotosin ve alloxan gibi ajanlar da T1DM gelişiminde tetikleyici etki gösterebilmektedir (Yoon ve ark. 1987; Powers, 2004; Devendra ve ark. 2004; Yılmaz ve Gürol, 2022).

2.1.3c. Genetik

Genetik faktörler, pankreas beta hücrelerine karşı gelişen kronik otoimmünitede önemli rol oynamaktadır. Zamanla bu otoimmün süreç, beta hücrelerinin kaybına ve klinik diyabet gelişimine yol açar (Noble ve ark. 2002, Pugliese 2013). Tip 1 diyabet, insan lökosit antijenleri (HLA) DQA ve DQB genleri ile bağlantılıdır ve DRB genleri tarafından da etkilenir (Yılmaz ve Gürol, 2022).

Patojenik CD4+ T hücrelerine duyarlı HLA sınıf II proteinleri tarafından adacık kökenli epitoplara sunulması, tip 1 diyabetin belirli duyarlı sınıf II haplotipleri (HLA-DQ2/DR3 ve

DQ8/DR4) ile güçlü ilişkisinden dolayı, hastalık patogenezinin anahtar mekanizmalarından birini oluşturmaktadır (Atkinson ve Eisenbarth 2001). Öte yandan, bazı HLA DR/DQ alellerinin koruyucu etkisi olduğu da bildirilmiştir (Erlich ve ark. 2008; Yılmaz ve Gürol, 2022).

2.2. Tanı ve Tanı Kriterleri

Tip 1 Diyabet tanısı, klasik semptomlar (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) ve laboratuvar bulgularına dayanır. Tanı genellikle semptomatik başvuru üzerine konur, ancak bazı hastalar asemptomatik olabilir ve rutin taramalarda saptanabilir.

Aşağıdaki kriterlerden biri varsa tanı konur:

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L),

2 saatlik OGTT'de glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L),

Günün herhangi bir saatinde, semptomlarla birlikte bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dL,

HbA1c \geq %6.5

(American Diabetes Association 2022, Libman ve ark. 2022)

Hba1 c nin 6,5 dan düşük bir değer olması diyabet tanısını dışlamaz.Çocuklarda HbA1c nin rolü tam bilinmemektedir (Libman ve ark. 2022).

2.3. Ayırıcı Tanı

Tanı konurken aşağıdaki durumlar da dışlanmalıdır:

Tip 2 diyabet: Obezite, akantozis nigrikans, insülin direnci öyküsü, ailede diyabet.

MODY: Genetik geçiş gösteren diyabet formları; genellikle otoantikor negatiftir.

Stres hiperglisemisi: Akut enfeksiyonlar ve travmalarda geçici olarak gelişebilir.

İlaçlara bağlı hiperglisemi.

Erken yaşta başlayan, otoantikor negatif ve C-peptid düzeyi korunan olgularda MODY araştırılması önerilir (Özçelik ve Delibaşı 2015).

2.4. Komplikasyonlar

Tablo 2.2. Tip 1 DM'nin Komplikasyonları (Yıldız, 2019)

Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi
Diyabetik ketoasidoz
Beyin ödemi
İnsülin allerjisi
Enfeksiyonlara yatkınlık
Serebral tromboz

Subakut Komplikasyonlar

Lipodistrofi
Büyüme geriliği
Hiperlipidemi
Pubertal ve menstrüel düzensizlikler
Osteopeni, eklem hareket kısıtlılığı
Psikososyal ve duygusal sorunlar

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar
Retinopati
Nefropati
Nöropati

Makrovasküler komplikasyonlar
Koroner arter hastalığı
Hipertansiyon
Serebrovasküler hastalık

2.5. Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 Diyabet, otoimmün bir hastalık olması nedeniyle, aynı patogenetik mekanizmalarla ortaya çıkan diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir. Çocuk ve adölesanlarda Tip 1 Diyabet tanısı alan bireylerin yaklaşık %15-30'unda, yaşamlarının bir döneminde en az bir başka otoimmün hastalık gelişebilir. Bu nedenle, tanı sırasında ve izlem sürecinde eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından tarama önerilmektedir (Craig et al., 2022).

Otoimmün hastalıkların patogeneğinde, hem hücresel (özellikle T hücrelerinde gözlenen progresif disfonksiyon) hem de humoral (belirli organlara yönelik otoantikor üretimi) bağışıklık mekanizmalarındaki bozulmalar etkili olmaktadır. Bu iki sürecin etkileşimi, T1DM gibi organ spesifik hasarla seyreden klinik tabloların ortaya çıkmasına yol açabilir. Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) tipleri ise, tanımlanmış genetik yatkınlıklar ve klinik özellikler dikkate alınarak sınıflandırılmıştır. (Demirpençe ve Bahçeci 2015)

Tablo 2.3 OPS Tip 3'ün Özellikleri (Betterle, 2001)

Otoimmün Tiroit Hastalığı

| Hashimoto Tiroiditi | | | Gaves hastalığı |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|------------------------|
| İdyopatik miksödem | | | Endokrin |
| Sessiz otoimmün troidit | | | oftalmopati |
| + | + | + | + |
| Tip 1 Diyabet Mellitus | Kronik atrofik | Vitiligo | SLE veya DLE |
| Hirata Hastalığı | gastrit | | |
| Lenfositik Hipofizit | | Alopesi | Karışık bağ |
| Prematür over yetmezliği (POF) | Pernisiyöz anemi | Myastenia gravis | dokusu hastalığı |
| | Çölyak hastalığı | Stiff-man | Romatoid artrit |
| | Kronik | sendromu | Seronegatif artrit |
| | inflamatuvar | Multipl Skleroz | Sistemik Skleroz |
| | Barsak Hastalıları | | Sjögren sendromu |
| | Otoimmün hepatit | | Werlhof sendromu |
| | Primer bilayer | | Antifosfolipid |
| | siroz | | sendromu |
| | | | Vaskülit |
| 3A | 3B | 3C | 3D |

Poliglandüler otoimmün sendromların sınıflandırılması ilk olarak 1980 yılında Neufeld ve Blizzard tarafından yapılmıştır. Bu sınıflamada poliglandüler otoimmün sendromlar (POS), klinik özelliklerine göre iki temel alt tipe ayrılmıştır.

Bazı AH olgularında ve ailelerinde, otoimmün ve otoimmün olmayan hastalıklarla ilişkili çoklu endokrin bez yetmezlikleri gözlenebilmektedir. Çeşitli otoimmün hastalıklar arasındaki bu birlikteliklerin rastlantısal olmadığı, belirli kombinasyonlar şeklinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle, 1980 yılında Neufeld ve Blizzard bu klinik kümeleri poliglandüler otoimmün hastalıklar olarak adlandırmış ve OPS şeklinde dört ana tipe ayırarak sınıflandırmışlardır. Bu sınıflama Tablo 2.4. 'te özetlenmiştir. (Betterle ve ark. 2002).

Tablo 2.4. Neufeld ve Blizzard'a Göre Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS) Sınıflaması (Neufeld ve ark. 1981)

| OPS Tipi | Tanım / Bileşen Hastalıklar |
|------------------|---|
| OPS Tip 1 | Kronik kandidiyazis, kronik hipoparatiroidizm, otoimmün Addison hastalığı (en az ikisinin birlikte olması gerekir) |
| OPS Tip 2 | Otoimmün Addison hastalığı + otoimmün tiroid hastalıkları ve/veya Tip 1 diyabet (Addison hastalığı zorunludur) |
| OPS Tip 3 | Otoimmün tiroid hastalıkları + diğer otoimmün hastalıklar (Addison hastalığı, hipoparatiroidizm ve kandidiyazis hariç) |
| OPS Tip 4 | Tip 1, 2 veya 3'e uymayan iki veya daha fazla organ-spesifik otoimmün hastalığın birlikteliği |

OPS tip 1, kronik kandidiyazis, kronik hipoparatiroidizm ve otoimmün Addison hastalığı olmak üzere üç majör bileşen hastalığın varlığı ile karakterizedir. Genellikle bu üç majör bileşen hastalık belirli bir kronolojik sırayla ortaya çıkar; önce kandidiyazis, ardından hipoparatiroidizm ve son olarak Addison hastalığı gelişir. Ancak, bu üç hastalık tüm hastalarda birlikte bulunmaz, olguların yaklaşık yarısında tümü bir arada gözlenir. Çoğu vakada, APS tip 1 erken yaşlarda başlar ve hastalığın tam tablosu 20 yaşından önce gelişir (Betterle ve ark. 2002).

OPS tip 2, Schmidt sendromu olarak da bilinir (Betterle ve ark. 2002). Her yaşta ve her iki cinsiyette de görülebilmekle birlikte, en sık orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkar ve çocukluk çağında oldukça nadirdir. (Betterle ve ark. 2002). Bu formda en sık eşlik eden otoimmün bozukluklar arasında otoimmün tiroid hastalığı, insüline bağımlı diyabet ve vitiligo yer almaktadır. Tip II olgularında Tip I'de görülen hipoparatiroidizm ve kronik mukokütanöz kandidiyazis izlenmez (Neufeld ve ark. 1981).

Bu iki alt tipin dışında kalan bazı hastaları kapsamak üzere, daha sonra Tip III POS tanımlanmış ve sınıflamaya eklenmiştir.

OPS tip 3 ün temel özelliği tip 1 ve 2 den farklı olarak adrenal yetmezliğin bulunmamasıdır. Bir bakıma OPS tip 2 nin adrenokortikal yetmezlik bulunmayan şeklidir (Bes ve ark. 2003).

OPS'nin orijinal sınıflamasında, OPS tip 3, otoimmün tiroid hastalığı ile diğer otoimmün hastalıklardan biri veya birkaçıyla birlikteliği olarak tanımlanmıştır. Bu diğer otoimmün hastalıklar arasında Tip 1 diyabet (tip 3a), atrofik gastrit, pernisiyöz anemi (tip 3b), vitiligo, alopesi, myastenia gravis (tip 3c) yer almaktadır. Orijinal sınıflamaya göre, otoimmün Addison hastalığı ve/veya hipoparatiroidizm APS tip 3'ün bileşen hastalıkları arasında yer almamaktadır (Betterle ve ark. 2002).

IPEX sendromu: İmmün disregülasyon, poliendokrinopati ve enteropati ile seyreden, X'e bağlı geçiş gösteren perinatal dönemde ya da yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan otoimmün kökenli nadir bir hastalıktır. Klinik olarak kronik diyare, ekzematöz dermatit ve endokrinopatiler ile karakterizedir. Sendromda en sık karşılaşılan endokrin bozukluklar arasında T1DM ve otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı) bulunur. Ayrıca, coombs pozitif hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, nötropeni ve tübüler nefropati gibi diğer otoimmün bulgular da görülebilir. Hastalık çoğunlukla T1DM, sekretuar diyare veya ileus tablosu ile kendini gösterir. Tedavi edilmediğinde, genellikle yaşamın ilk iki yılı içinde sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle ölümle sonuçlanır (Demirpençe ve Bahçeci 2015).

2.5.1. Otoimmün Poliglandüler Sendrom ile ilişkili hastalıklar

2.5.1a. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları, T1DM'li bireylerde genel popülasyona kıyasla anlamlı ölçüde daha sık gözlenmektedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde, T1DM'li hastalarda otoimmün tiroid hastalığı insidansı 100 hasta/yıl başına yaklaşık 0,3 ile 1,1 arasında değişmektedir. Klinik ve laboratuvar izlem çalışmalarına göre, bu hastalığın T1DM'li çocukların %3 ile %8'inde geliştiği bildirilmiştir (Glastris ve ark. 2005, Shun ve ark. 2014). T1DM lu hastaların tanı ve takibinde yaygın kanaat hastalarda tanı sırasında ve gerektiğinde sonrasında anti-TPO, TSH ve serbest-T4 bakılması lehinedir (American Diabetes Association, 2024).

Hashimoto tiroiditi tanısı, TSH düzeyinin yüksek olması ile birlikte anti-TPO veya anti-Tg antikörlerinin pozitif bulunması ile konur. Tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde genellikle simetrik, ağrısız tiroidit saptanır. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda çoğunlukla hipotiroidi gelişmekle birlikte, bazı olgularda tiroid otoantikörleri pozitif olmasına rağmen tiroid fonksiyonu normal (ötiroid) olarak izlenir (Pearce ve ark. 2003).

T1DM’li bireylerde hipertiroidizm, hipotiroidizme göre daha nadir görülmekle birlikte, genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir sıklığa sahiptir. Literatürde bildirilen prevalans oranları %0,5 ile %6 arasında değişmekte olup, en yüksek oranların pediatrik yaş grubunda gözlendiği belirtilmektedir (Shun ve ark. 2014, McLeod ve ark. 2015, Hughes ve ark. 2016). Otoimmün hipertiroidide de immünolojik özellikler Hashimoto tiroiditi ile benzerdir. Anti-TPO ve anti-Tg antikorları pozitif olabilir. Tiroid fonksiyon testlerinde serum TSH düşük, T3 ve T4 düzeyleri yüksek ve TSH reseptör antikorları pozitif saptanır.

Antitiroid antikorları, tip 1 diyabet tanısı konulduktan kısa bir süre sonra bireylerin %29’u kadarında tespit edilebilir ve hipotiroidizmin gelişimi için güçlü bir öngörücü etkiye sahiptir (Triolo ve ark. 2011). Antitiroid antikorları kızlarda erkeklerden daha sık görülür ve yaş, diyabet süresi ve ergenlik olgunluğu ile ilişkilidir (Kordonouri ve ark. 2005). Ek olarak, GAD ve ZnT8’e karşı adacık otoantikorlarının varlığı tiroid otoimmünitesi ile ilişkilidir (Jonsdottir ve ark. 2013, Jonsdottir ve ark. 2017).

2.5.1b. Çölyak Hastalığı

Hastalık, belirli tahıl ürünlerinin (arpa, çavdar, yulaf, buğday) alınmasıyla gastrointestinal mukozada başlayan T lenfosit aracılı destrüktif süreç sonucu meydana gelir. Çölyak hastalığı ince barsak mukozasında inflamasyon, kripta hiperplazisi ve villüs atrofisi ile karakterize bir durumdur (Demirpençe ve Bahçeci 2015). Çölyak hastalığının yaygınlığı tip 1 diyabetli çocuklar ve ergenler arasında %1 ile %10 arasında değişmektedir (Glastris ve ark. 2005, Larsson ve ark. 2008, Frohlich-Reiterer ve ark. 2011).

T1DM’li çocuk ve ergenlerde çölyak hastalığı sıklığını inceleyen ve üç kıtadan 53.000’in üzerinde bireyi kapsayan güncel bir uluslararası karşılaştırmalı çalışma, genel prevalansı %3,5 olarak bildirmiştir. Ülkelere göre değişkenlik gösteren oranlar, Amerika Birleşik Devletleri’nde %1,9 iken, Avustralya’da %7,7’ye kadar çıkmaktadır. Ayrıca, çölyak hastalığı gelişme riski ile diyabet tanısı arasında ters yönlü ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur; özellikle 5 yaşından önce tip 1 diyabet tanısı alan bireylerde çölyak hastalığı gelişme riski anlamlı düzeyde daha yüksektir (Cerutti ve ark. 2004; Fröhlich-Reiterer ve ark. 2011; Pham-Short ve ark. 2012).

Çölyak hastalığı T1DM’li çocuklarda çoğunlukla asemptomatik seyretmekte olup, her zaman zayıf büyüme, glisemik kontrol bozukluğu veya hipoglisemi ile ilişkili olmayabilir.

Bununla birlikte, bu tür durumlar söz konusu olduğunda çölyak hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle kronik ya da aralıklı diyare, kabızlık, karın ağrısı veya distansiyon, iştahsızlık, dispeptik şikâyetler ile birlikte tekrarlayan hipoglisemi, açıklanamayan anemi, büyüme geriliği, kilo kaybı ya da aftöz ülserasyon gibi gastrointestinal belirti ve bulguların varlığında, çölyak hastalığı açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir (Kordonouri ve ark. 2005, Larsson ve ark. 2008, Shun ve ark. 2014)

T1DM tanısı alan hastaların çölyak hastalığı yönünden, 2-3 yılda bir t-TGA antikollarına bakılarak taranması önerilmektedir. t-TGA'nın pozitif bulunması durumunda proksimal ince bağırsak biyopsisi yapılarak tanının doğrulanması gereklidir. Tanı doğrulanırsa glutenden fakir diyet yaşam boyu önerilmelidir(Kaukinen ve ark. 1999).

5.1.3. Adrenal yetmezlik

Addison hastalığı adrenal yetersizliğin en sık sebebidir. Otoimmünite etkisi ile adrenal korteks destrüksiyonu sonucunda kortizol, aldosteron ve adrenal androjenlerin eksikliği ile sonuçlanır (Demirpençe ve Bahçeci 2015).

Adrenal yetersizlikte kusma, iştahsızlık, hipoglisemi, açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon ve tuz kaybı olabilir. Primer adrenal yetersizlikte en spesifik bulgu deri ve mukozal yüzeylerde görülen hiperpigmentasyondur. Hiperpigmentasyon, aşırı miktarda artmış adrenokortikotrop hormonunun, melanositlerin yüzeyindeki melanokortin-1 reseptörlerine bağlanarak melanositleri uyarması sonucunda melanin pigmentinin artışı ile ilişkilidir. Melanosit stimülan hormon (MSH) aktivitesi ve beta lipotropin gibi yan ürünlerin yüksekliği de hiper pigmentasyon gelişiminde rol oynar. En önemli laboratuvar bulguları hiponatremi, hiperkalemi ve asidozdur. Ayrıca kortizol düzeyinin azalması ile insülin ihtiyacında azalma sonucunda hipoglisemi atakları olabilir. Tedavide hidrokortizon önerilmektedir (Demirpençe ve Bahçeci 2015).Tip 1 diyabeti olan ve OPS-1 düşünülen hastalarda Addison hastalığını taramak için iki yılda bir 21-hidroksilaz antikoruna bakmak pratik olabilir.

5.1.4. Vitiligo ve Diğer Otoimmün Deri Hastalıkları

Vitiligo, hipomelanositik özellikte bir deri hastalığı olup, genel popülasyonda yaklaşık %0,5 oranında görülmektedir. Vakaların yarısına yakını erişkin dönemde tanı almaktadır. Epidermal melanositlerin kaybı ile karakterize olan vitiligo, ciltte belirgin depigmente lezyonlarla seyretmektedir. Hastalığın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte,

immünolojik mekanizmalar, oksidatif stres ve sempatik sinir sistemi disfonksiyonları gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, bazı vitiligo olgularında melanositlere karşı otoantikörlerin varlığı gösterilmiştir (Taieb ve Picardo 2009).

5.1.5. Otoimmün Gastrit ve Pernisiyöz Anemi

Otoimmün gastrit prevalansı, T1DM hastalarında genel popülasyona göre 3-4 kat daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, otoimmün tiroid hastalığı olan bireylerde %2-12, Addison hastalığı olanlarda %6, primer hipoparatiroidisi olanlarda %9 ve vitiligolu hastalarda %3-8 oranında otoimmün gastrit gelişebilmektedir (De Block ve ark. 2008). T1DM'li hastalarda anti-paryetal hücre antikoru pozitifliği ile HLA DQA10501-B10301 haplotipleri arasında zayıf bir ilişki bildirilmiştir. T1DM ile otoimmün gastrit arasında güçlü bir immünolojik bağlantı mevcuttur. T1DM'li hastalarda anti-GPC pozitifliği, ICA, GADA ve anti-TPO antikörlerinin da uzun süre pozitif kalmasıyla ilişkilendirilmektedir. Bu durum özellikle anti-GAD antikoru ile açıklanmaktadır; çünkü GAD65 enzimi yalnızca pankreas ve beyinde değil, aynı zamanda mide ve tiroid bezinde de bulunur (De Block ve ark. 2001).

Otoimmün gastritin erken tanısı sadece demir eksikliği anemisi tedavisi için değil pernisiyöz anemiyi önlemek için de önemlidir. Takipte gastrin, demir, vitamin B12 ve tam kan sayımının değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle GADA ve anti-TPO pozitif olan T1DM'li hastalarda tarama önerilmektedir (Demirpençe ve Bahçeci 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği tarafından takip edilen 108 T1DM'lu pediatrik hastanın (0-18 yaş) klinik ve laboratuvar bulguları hastane dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz yoğun bakım ünitesine sahip üçüncü basamak bir endokrinoloji kliniğidir ve sevk merkezidir. Bu çalışmaya hastanemizde tanı almış ve Çocuk Endokrinolojisi polikliniğine en az iki kez başvurarak takibe devam etmiş hastalar dahil edildi. Hastaların başvuru kliniği, antropometrik ve biyokimyasal değerleri kaydedildi ve bu aşamada veri eksikliği olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların başvuru kliniklerinde asidoz olup olmaması ve hiperglisemi durumu not edildi.

Çalışmamızda diyabet tipinin tanımlanmasında güncel IDF/ISPAD kılavuzu kullanıldı (2022). Tip 2 diyabet ve monogenik diyabet tanısı almış çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Endokrinoloji bilim dalında T1DM'lu çocuklarda tanı anında ve takibinde yılda bir otoimmün tiroid hastalığı varlığı rutin olarak taranmaktadır. Otoimmün tiroiditli hastalar pozitif anti TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği ile tanımlandı. Hastaların tiroid fonksiyon testleri serumda serbest T4 ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ölçülerek değerlendirildi. Endokrinoloji bilim dalında T1DM'li hastalarda çölyak hastalığı ilk tanıda ve sonrasında yılda bir doku transglutaminaz IgA(t-TGA IgA) ve antigliadin A paneli (anti-gliadin IgA ,anti endomisyum antikor) ile taranmaktadır. Artmış antikor seviyeleri olan T1DM'lu çocuklarda otoimmün enteropati tanısı Çocuk Gastroenterolojisi konsültasyonu sonrasında yapılan ince bağırsak biyopsisinde çölyak hastalığı ile uyumlu histolojik bulguların olması ile tanımlandı. Çalışmaya alınan T1DM'lu çocuklar sadece ÇH olanlar, sadece HT olanlar (OPS tip 3a), ve hem HT hem de ÇH olanlar (OPS tip 3b) ve HT veya ÇH olmayanlar (izole tip 1 DM) olarak gruplandırıldı. Gruplar T1DM tanı yaşı ve cinsiyet dağılımları bakımından karşılaştırıldı.

Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi 21.03.2025 tarihli ve 2025/5659 numaralı kararı doğrultusunda etik kurul onayı alındı.

3.1 Biyokimyasal Analiz Metotları:

Hastalarda bakılan biyokimyasal parametrelerin tümü Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında Roche Hitachi Cobas® 8000 modüler analizörü kullanılarak tayin edilmektedir. HbA1c düzeyi normal değeri % 4-6 kabul edildi ve Trinity Biotech Premier HB9210C analiz edilmişti. C-peptit düzeyi normal değer aralığı 1,1-4,4 ug/L, İnsülin normal aralığı 2,6-24,9 mU/L, anti-TPO için 0-34 U/mL anti-Tg için 0-115 U/mL değer

aralığı negatif, üstündeki değerler pozitif kabul edildi. Bu tetkikler için biyokimya hormon laboratuvarında Roche Cobas® e801 otoanalizörü teknolojisi kullanılmaktaydı. Kan gazları ise Radiometer ABL 9 cihazından çalışılmaktaydı.

3.2 Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney *U* testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis *H* testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 51'i (%47,2) kız, 57'si (%52,8) erkek olan 108 hasta dahil edildi. Hastaların tanı yaşı ortancası 7, takip yılı ortancası 4 yıl, kan şekeri ortancası ise 340 mg/dL idi. Hastaların 47'sinde (%43,5) asidoz vardı. Hastaların c peptit ortancası 0,2 , HbA1c ortancası 12,2 , insülin ortancası ise 1,94 olarak belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikler

| Özellik | Tüm hasta grubu (N=108) |
|--|-------------------------|
| Cinsiyet | n (%) |
| Kız | 51 (47,2) |
| Erkek | 57 (52,8) |
| Tanı yaşı (yıl) /Ortanca (1-3. Çeyreklik) | 7,00 (4,00-9,30) |
| Takip yılı (yıl)/Ortanca (1-3. Çeyreklik) | 4,00 (3,00-6,00) |
| Kan şekeri (mg/dL)/Ortanca (1-3. Çeyreklik) | 340,00 (264,20-450,00) |
| Asidoz | n (%) |
| Var | 47 (43,5) |
| Yok | 61 (56,5) |
| C peptit (ug/L) /Ortanca (1-3. Çeyreklik) | 0,20 (0,02-0,36) |
| HbA1C (%) /Ortanca (1-3. Çeyreklik) | 12,20 (9,60-14,00) |
| İnsülin (mU/L)/Ortanca (1-3. Çeyreklik) | 1,94 (1,06-3,77) |

Hastaların 18'ine (%16,7) eşlik eden en az bir otoimmün hastalık vardı. Eşlik eden otoimmün hastalıkların 11'i (%61,1) çölyak, 9'u (%50) hashimato ve 1'i (%5,6) vitiligoydu. Tip 1 diyabeti olan 108 hastanın 7'sinde (%6,5) tip 3a OPGS, 2'sinde (%1,9) tip 3b OPGS vardı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastalara Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar ve Dağılımı

| Özellik | Tüm hasta grubu (N=108) | |
|--|-------------------------|--------------|
| | n (%) | |
| Eşlik eden otoimmün hastalık | | |
| Yok | 90 (83,3) | |
| Var | 18 (16,7) | |
| Eşlik eden otomimmün hastalık türü (n=18) | | |
| Çölyak | 11 (61,1) | |
| Hashimato | 9 (50,0) | |
| Vitiligo | 1 (5,6) | |
| Otoimmün poliglandüler sendrom (OPGS) (n=9) | | |
| | | (N=9) |
| Tip 3a OPGS (Tiroid hastalığı+Diyabetes mellitus) | 7 (6,5) | |
| Tip 3b OPGS (Tiroid hastalığı+Çölyak) | 2 (1,9) | |

Hastaların %65,3'ünde adacık hücre, %64,0'ında anti-GAD, %45,7'sinde anti insülin pozitifliği vardı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların Otoantikor Test Sonuçları

| Özellik | Tüm hasta grubu (N=108) | |
|----------------------------|-------------------------|--|
| | n (%) | |
| Adacık hücre (n=72) | | |
| Negatif | 25 (34,7) | |
| Pozitif | 47 (65,3) | |
| Anti GAD (n=75) | | |
| Negatif | 27 (36,0) | |
| Pozitif | 48 (64,0) | |
| Anti insülin (n=70) | | |
| Negatif | 38 (54,3) | |
| Pozitif | 32 (45,7) | |

Hastaların %10,6'sında çölyak, %18,4'ünde A-Endomisyum, %11,7'sinde A-IGA, %14,1'inde DT-IgA, %5,6'sında DT-IgG pozitifliği saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Çölyak ve Tiroid İlişkili Antikorlarına Ait Sonuçlar

| Özellikler | Tüm hasta grubu (N=108) | |
|------------------------------|-------------------------|--|
| | n (%) | |
| Çölyak (n=104) | | |
| Yok | 93 (89,4) | |
| Var | 11 (10,6) | |
| A-endomisiyum (n=103) | | |
| Negatif | 84 (81,6) | |
| Pozitif | 19 (18,4) | |
| A-IgA (n=103) | | |
| Negatif | 91 (88,3) | |
| Pozitif | 12 (11,7) | |
| DT-IgA (n=71) | | |
| Negatif | 61 (85,9) | |
| Pozitif | 10 (14,1) | |
| DT-IgG (n=71) | | |
| Negatif | 67 (94,4) | |
| Pozitif | 4 (5,6) | |

Hastaların tiroid fonksiyon test sonuçları Tablo 4.5’de gösterildi. Hastaların anti-TPO ortancası 10 , anti-Tg ortancası 15, T4 ortancası 1,15 ve TSH ortancası ise 1,80 olarak belirlendi.

Tablo 4.5. Hastaların Tiroid Fonksiyon Test Sonuçları

| Testler | Tüm hasta grubu (N=108) | |
|-----------------|--------------------------|--|
| | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | |
| Anti-TPO (u/mL) | 10,00 (9,00-15,52) | |
| Anti-Tg (u/mL) | 15,00 (13,03-19,00) | |
| T4 (mU/L) | 1,15 (0,90-1,36) | |
| TSH (ng/dL) | 1,80 (1,28-3,20) | |

Hastaların 10’una (%9,3) ultrasonografi yapıldığı, 11’ine (%10,2) biyopsi yapıldığı belirlendi. Asidozu olan hastaların tanı yaşı ortancası asidozu olmayan hastalardan anlamlı

düşüktü ($p=0,023$). Asidozu olan hastaların kan şekeri, HbA1C ve anti-TPO ortancası asidozu olmayan hastalardan anlamlı yüksek, insülin ve T4 ortancası anlamlı düşüktü ($p<0,05$). Asidozu olan ve olmayan hastaların takip yılı, c-peptit, anti-Tg ve TSH değerleri ise benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 4.6. Hastaların Tanı Yaşı, Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Tanı Anında Asidoz Varlığı İle Karşılaştırılması

| Parametreler | Asidoz | | p* |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| | Yok | Var | |
| | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | |
| Tanı yaşı (yıl) | 8,00 (5,00-11,50) | 6,00 (3,00-9,00) | 0,023 |
| Takip yılı (yıl) | 4,00 (3,00-6,00) | 4,00 (3,50-6,00) | 0,223 |
| Kan şekeri (mg/dL) | 299,00 (236,00-346,00) | 406,00 (314,00-501,50) | <0,001 |
| C peptit (ug/L) | 0,20 (0,02-0,36) | 0,19 (0,06-0,36) | 0,955 |
| HbA1c (%) | 10,20 (8,70-12,90) | 12,90 (11,20-14,55) | <0,001 |
| İnsülin (mU/L) | 2,44 (1,59-5,32) | 1,50 (0,90-3,31) | 0,016 |
| Anti-tpo (u/mL) | 9,00 (9,00-11,77) | 10,65 (9,00-18,22) | 0,036 |
| Anti-tg (u/mL) | 14,60 (13,00-16,77) | 16,30 (13,22-19,00) | 0,133 |
| T4 (mU/L) | 1,21 (1,13-1,36) | 1,09 (0,89-1,27) | 0,001 |
| TSH (ng/dL) | 1,85 (1,33-3,40) | 1,80 (1,12-2,91) | 0,325 |

*Mann-Whitney U testi

Asidozu olmayan hastaların 19'u (%40,4) kız,28'i (%59,6) erkek, asidozu olanların ise 32'si (%52,5) kız, 29'u (%47,5) erkekti. Hastalarda asidoz varlığına göre cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0,214$). Asidozu olan ve olmayan hastalarda eşlik eden otoimmün hastalık varlığı, adacık hücre, anti-GAD, anti insülin, A-endomisyum, A-IGA, DT-Ig A, DT-IgG antikor pozitiflik oranları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Tanı Anında Asidoz Varlığı ile Karşılaştırılması

| Özellikler | Asidoz | | p* |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| | Yok | Var | |
| | n (%) | n (%) | |
| Cinsiyet | | | |
| Kız | 19 (40,4) | 32 (52,5) | 0,214 |
| Erkek | 28 (59,6) | 29 (47,5) | |
| Eşlik eden otoimmün hastalık | | | |
| Yok | 38 (80,9) | 52 (85,2) | 0,543 |
| Var | 9 (19,1) | 9 (14,8) | |
| Adacık hücresi | | | |
| Negatif | 11 (33,3) | 14 (35,9) | 0,820 |
| Pozitif | 22 (66,7) | 25 (64,1) | |
| Anti GAD | | | |
| Negatif | 11 (32,4) | 16 (39,0) | 0,549 |
| Pozitif | 23 (67,6) | 25 (61,0) | |
| Anti insülin | | | |
| Negatif | 14 (42,4) | 24 (64,9) | 0,060 |
| Pozitif | 19 (57,6) | 13 (35,1) | |
| Çölyak | | | |
| Yok | 38 (86,4) | 55 (91,7) | 0,290 |
| Var | 6 (13,6) | 5 (8,3) | |
| A-Endomisyum | | | |
| Negatif | 37 (80,4) | 47 (82,5) | 0,793 |
| Pozitif | 9 (19,6) | 10 (17,5) | |
| A-IGA | | | |
| Negatif | 40 (87,0) | 51 (89,5) | 0,692 |
| Pozitif | 6 (13,0) | 6 (10,5) | |
| DT-IgA | | | |
| Negatif | 30 (90,9) | 31 (81,6) | 0,218 |
| Pozitif | 3 (9,1) | 7 (18,4) | |
| DT-IgG | | | |
| Negatif | 32 (97,0) | 35 (92,1) | 0,362 |
| Pozitif | 1 (3,0) | 3 (7,9) | |

*Ki-kare test

Eşlik eden otoimmün hastalığı olan hastaların insülin, anti-TPO ve anti-Tg değerleri eşlik eden otoimmün hastalığı olmayan hastalardan anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Eşlik eden otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastaların tanı yaşı, takip yılı, kan şekeri, c-peptit, HbA1C, t4 ve TSH değerleri benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların Tanı Yaşı, Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Eşlik Eden Otoimmün Hastalık Varlığı ile Karşılaştırılması

| Parametreler | Eşlik eden otoimmün hastalık | | p* |
|--------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|
| | Yok | Var | |
| | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | |
| Tanı yaşı (yıl) | 6,00 (3,75-9,00) | 8,50 (4,75-11,25) | 0,160 |
| Takip yılı (yıl) | 4,00 (3,00-6,00) | 5,00 (3,75-7,00) | 0,201 |
| Kan şekeri (mg/dL) | 338,50 (261,75-457,50) | 346,00 (282,00-386,50) | 0,742 |
| C peptit (ug/L) | 0,20 (0,03-0,36) | 0,15 (0,02-0,38) | 0,631 |
| HbA1c (%) | 12,05 (9,57-13,70) | 13,30 (9,55-14,67) | 0,391 |
| İnsülin (mU/L) | 1,80 (1,01-3,30) | 2,80 (1,59-10,30) | 0,038 |
| Anti-tpo (u/mL) | 9,30 (9,00-12,60) | 17,00 (9,00-158,50) | 0,009 |
| Anti-tg (u/mL) | 14,70 (12,70-17,90) | 120,00 (15,65-244,00) | <0,001 |
| T4 (mU/L) | 1,15 (0,90-1,36) | 1,15 (0,98-1,27) | 0,983 |
| TSH (ng/dL) | 1,80 (1,29-3,28) | 1,77 (0,77-2,52) | 0,357 |

*Mann-Whitney U testi

Eşlik eden otoimmün hastalığı olmayan hastaların %45,6'sı kız, %54,4'ü erkek, eşlik eden otoimmün hastalığı olanların ise %55,6'sı kız, %44,4'ü erkekti. Eşlik eden otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastaların cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0,438$). Eşlik eden otoimmün hastalığı olan ve olmayan hastalarda asidoz varlığı, adacık hücre, anti-GAD, anti insülin, A-Endomisyum antikor pozitiflik oranları benzerdi ($p>0,05$). Eşlik eden otoimmün hastalığı olmayanların %8,1'inde olanların ise %29,4'ünde A-IgA pozitifliği. Eşlik eden otoimmün hastalığı olanlarda A-IgA pozitiflik oranı anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,026$). Eşlik eden otoimmün hastalığı olmayanların %6,9'unda olanların ise %46,2'sinde Dt-IgA pozitifliği. Eşlik eden otoimmün hastalığı olanlarda Dt-IgA pozitiflik oranı anlamlı ve daha yüksekti ($p=0,002$). Eşlik eden otoimmün hastalığı olmayanlarda Dt-IgG pozitifliği bulunmazken, olanların ise %30,8'inde Dt-IgG pozitifliği (Tablo 9).

Tablo 4.9. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Eşlik Eden Otoimmün Hastalık Varlığı ile Karşılaştırılması

| Özellikler | Eşlik eden otoimmün hastalık | | p* |
|----------------------|------------------------------|-------------------|--------------|
| | Yok N=90 N (%) | Var N=18 N (%) | |
| Cinsiyet | | | |
| Kız (N=51) | 41 (45,6) | 10 (55,6) | 0,438 |
| Erkek (N=57) | 49 (54,4) | 8 (44,4) | |
| Asidoz | | | |
| Yok (N=47) | 38 (42,2) | 9 (50,0) | 0,543 |
| Var (N=61) | 52 (57,8) | 9 (50,0) | |
| Adacık hücre | | | |
| Negatif (N=25) | 21 (33,9) | 4 (40,0) | 0,481 |
| Pozitif (N=47) | 41 (66,1) | 6 (60,0) | |
| Anti GAD | | | |
| Negatif (N=27) | 23 (35,9) | 4 (36,4) | 0,614 |
| Pozitif (N=48) | 41 (64,1) | 7 (63,6) | |
| Anti insülin | | | |
| Negatif (N=38) | 33 (56,9) | 5 (41,7) | 0,335 |
| Pozitif (N=32) | 25 (43,1) | 7 (58,3) | |
| A-Endomisiyum | | | |
| Negatif (N=84) | 72 (83,7) | 12 (70,6) | 0,173 |
| Pozitif (N=19) | 14 (16,3) | 5 (29,4) | |
| A-IGA | | | |
| Negatif (N=91) | 79 (91,9) | 12 (70,6) | 0,026 |
| Pozitif (N=12) | 7 (8,1) | 5 (29,4) | |
| DT-IgA | | | |
| Negatif (N=61) | 54 (93,1) | 7 (53,8) | 0,002 |
| Pozitif (N=10) | 4 (6,9) | 6 (46,2) | |
| DT-IgG | | | |
| Negatif (N=67) | 58 (100,0) | 9 (69,2) | - |
| Pozitif (N=4) | - | 4 (30,8) | |

*Ki-kare testi

İzole tip 1 DM olan hastaların %54,4'ü, T1DM+otoimmün tiroid hastalığı olanların %42,9'u, T1DM+çölyak hastalığı olanların %44,4'ü, otoimmün tiroid+çölyak hastalığı olanların ise %50,0'ı erkekti. İzole tip 1 DM olan hastaların %42,2'sinde, Tip 1 DM+otoimmün tiroid hastalığı olanların %42,9'unda, T1DM+çölyak hastalığı olanların %44,4'ünde, otoimmün tiroid+çölyak hastalığı olanların ise tamamında asidoz vardı. Grupların VA-SDS, boy-SDS, BMI, BMI-SDS, kan şekeri, c peptit, HbA1C ve insülin değerleri benzerdi (p>0,05) (Tablo 4.10).

Hastaların eşlik eden hastalıklarına bakıldığında 12 (%66,7) hastanın tanı anında birden fazla otoimmün hastalığı olduğu görüldü. Diğer 3 (%16,7) hasta ilk 5 sene tanı almışken kalan 2 (%11,1) hastanın ise 5 sene sonra tanı almış olduğu görüldü.

Tablo 4.10. Hastaların hastalık gruplarına göre cinsiyet, asidoz varlığı, vücut ölçüm özellikleri ve bazı kan parametrelerinin karşılaştırılması

| Özellikler | İzole Tip 1 DM (n=90) | Tip 1 DM+Otoimmün tiroid hastalığı (Tip 3a OPGS) (n=7) | Tip 1 DM+Çölyak hastalığı (n=9) | Otoimmün tiroid+ Çölyak hastalığı (Tip 3b OPGS) (n=2) | p* |
|-------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------------|--|-------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Cinsiyet | | | | | |
| Kız | 41 (45,6) | 4 (57,1) | 5 (55,6) | 1 (50,0) | - |
| Erkek | 49 (54,4) | 3 (42,9) | 4 (44,4) | 1 (50,0) | |
| Asidoz | | | | | |
| Var | 38 (42,2) | 3 (42,9) | 4 (44,4) | 2 (100,0) | - |
| Yok | 52 (57,8) | 4 (57,1) | 5 (55,6) | - | |
| | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | Ortanca (1-3. Çeyreklik) | |
| VA-SDS | 0,37 (-0,50- 0,93) | 0,24 (-0,72-0,54) | 0,52 (-0,18- 0,76) | -0,48 (-1,75) | 0,910 |
| Boy-SDS | 0,01 (-0,58- 0,63) | 0,36 (-0,52-0,78) | 0,07 (-0,04- 0,39) | -1,27 (-2,70) | 0,664 |
| BMI | 17,22 (16,00- 20,00) | 19,00 (17,00- 20,00) | 19,00 (16,00- 20,95) | 19,50 (19,00) | 0,671 |
| BMI-SDS | 0,32 (-0,47- 0,94) | -0,12 (-0,68- 1,13) | 0,26 (-0,45- 0,88) | 0,44 (-0,12) | 0,927 |
| Kan şekeri (mg/dL) | 338,50 (261,75- 457,50) | 346,00 (238,00- 391,00) | 331,00 (276,00- 413,00) | 348,00 (346,00) | 0,977 |
| C peptit (ug/L) | 0,20 (0,03-0,36) | 0,28 (0,10-0,40) | 0,05 (0,01-0,39) | 0,02 (0,02) | 0,237 |
| HbA1C (%) | 12,05 (9,57- 13,70) | 13,40 (7,70- 14,60) | 13,20 (10,85- 14,70) | 11,40 (7,90) | 0,775 |
| İnsülin (mU/L) | 1,80 (1,01-3,30) | 3,74 (1,59- 15,95) | 2,12 (1,46- 10,15) | 22,25 (0,50) | 0,197 |

*Kruskall-Wallis H testi

5.TARTIŞMA

DM, günümüzde prevalansı giderek artan ve yol açtığı çok yönlü komplikasyonlar nedeniyle küresel sağlık sistemleri açısından önemli bir yük oluşturan kronik metabolik hastalıklar grubudur. Özellikle T1DM, çocukluk ve adolesan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda, birçok ülkede T1DM insidansında anlamlı artışların bildiriliyor olması, bu hastalığın özellikle çocukluk çağındaki seyrinin ve eşlik eden faktörlerin daha ayrıntılı biçimde araştırılmasını gerekli kılmıştır.

T1DM'e eşlik eden otoimmün hastalıkların, genel popülasyona kıyasla bu hasta grubunda daha sık görüldüğü bilinmektedir (Popoviciu ve ark. 2023). Bu hastalıklar grubu, "otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS)" başlığı altında sınıflandırılmıştır. Literatürde, çocukluk çağında en sık gözlenen otoimmün poliglandüler sendrom formunun, adrenal yetmezlik dışlanarak otoimmün tiroidit ile birlikte en az bir diğer otoimmün hastalığın eşlik ettiği Tip 3 OPS olduğu belirtilmiştir (Betterle ve ark. 2002).

Zhang ve ark. (2023), 1990–2019 yılları arasında çocukluk çağı diyabetine ilişkin küresel ve bölgesel eğilimleri değerlendirdikleri çalışmalarında, T1DM insidansının kız çocuklarında daha yüksek oranlarda görüldüğünü belirtmişlerdir. Benzer şekilde Özalkak ve ark. (2022), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde gerçekleştirdikleri çalışmada, T1DM tanısı almış 57 çocuk ve ergenden 34'ünün (%59,6) kız olduğunu ve kadın/erkek oranının 1,47 olduğunu bildirmiştir.

Buna karşın, Patterson ve ark. (2009) tarafından 1989–2003 yılları arasında Avrupa'da yürütülen çok merkezli ve geniş kapsamlı bir çalışmada, kız/erkek oranının 1'e yakın olduğu ve cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlenmediği belirtilmiştir. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da kız (n:51) ve erkek (n:58) oranı 0,8 olarak bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,214$).

Çalışmamızda, T1DM lu hastaların tanı yaşı medyanı 7 yıl olup, cinsiyet dağılımı kız/erkek oranı açısından benzer bulunmuştur. Tanı anında hastaların 47'sinde (%43,5) asidoz saptanmış, HbA1c medyan değeri %12,2 gibi oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum, hastaların geç dönemde tanı aldığını ve uzun süredir hiperglisemiye maruz kaldığını göstermektedir. C-peptid değerlerinin düşük bulunması beta hücre rezerv kaybının göstergesi olup, T1DM'nin otoimmün karakteriyle uyumludur. Çalışmamızdaki bu temel demografik veriler, hasta grubunun T1DM açısından klasik özellikler taşıdığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, T1DM'li hastalarda eşlik eden otoimmün hastalık sıklığı %16,7(n: 18) olarak bulunmuştur. En sık eşlik eden hastalık %61,1(n:11) ile çölyak hastalığı olup, bunu %50 (n:9) sıklık ile Hashimoto tiroiditi takip etmektedir. Ayrıca bir hastada vitiligo tespit edilmiştir.

Tip 3 OPS, Addison hastalığı olmaksızın otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) ile diğer bir otoimmün hastalık birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Hastalığa diyabet,prematür over yetmezliği gibi hadiseler eşlik ederse tip 3a ;otoimmün bir gastrointestinal hastalık eşlik ederse de klinik tablo tip 3b OPS olarak tanımlanır. Bu incelemede çocukluk çağında T1DM tanısı almış hastalarda tip 3 OPS sıklığı araştırılması amaçlandı.

Tip 3a OPS (OİTH + T1DM) %6,5 (n:7), Tip 3b OPS (OİTH +ÇH) ise %1,9 (n: 2) oranında saptanmıştır. Literatürde, T1DM'li çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı prevalansının %5-6, çölyak hastalığı prevalansının ise %3-10 arasında olduğu bildirilmiştir (Glastras ve ark. 2005, Shun ve ark. 2014, Gülcü Taşkın ve Ata 2023). Bu veriler, Tip 1 DM'li hastalarda multisistem otoimmün hastalık taramasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, T1DM hastalarının otoantikor test sonuçları incelendiğinde; adacık hücre antikor pozitiflik oranı %65,3 (n:47), anti-GAD pozitiflik oranı %64,0 (n:48) ve anti-insülin antikor pozitiflik oranı %45,7 (n:32) olarak bulunmuştur. Bu oranlar, Tip 1 DM'nin otoimmün patogenezi destekleyen temel serolojik bulgulardır. Literatürde Tip 1 DM hastalarının yaklaşık %70-90'ında en az bir otoantikorun pozitif olduğu bildirilmekte, özellikle Anti-GAD antikor en sık pozitif bulunan otoantikor olarak öne çıkmaktadır (Cosmescu ve ark. 2004). Anti-insülin antikorları ise özellikle daha küçük yaş gruplarında ve hastalığın erken evrelerinde sıklıkla pozitif bulunur. Elde edilen sonuçlar, çalışmamızdaki hasta grubunun Tip 1 DM tanısı açısından klasik otoimmün profile uygun olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, Tip 1 DM'li hastalarda çölyak hastalığı prevalansı %10,6 olarak bulunmuştur. Bu oran, literatürde bildirilen %3-10 prevalans aralığıyla uyumludur (Odeh ve ark. 2019). Ayrıca, A-endomisyum %18,4 (n:19) ve DT-IgA %14,1 (n:10) pozitiflik oranlarının çölyak prevalansından daha yüksek bulunması, bazı olgularda subklinik çölyak hastalığı olabileceğini düşündürmektedir. Çölyak hastalığı, Tip 1 DM'li hastalarda büyüme geriliği, malabsorpsiyon ve glisemik kontrol zorluklarına yol açabileceğinden, erken tanı ve tedavi için düzenli tarama yapılması önem arz etmektedir DT-IgG pozitiflik oranı ise %5,6 (n:4) olup, IgA yetmezliği olan hastalarda çölyak taramasının tamamlayıcı bir parametresi olarak değerlendirilmelidir.

Çocukluk ve ergenlik döneminde otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) prevalansı genel popülasyonda %0,3–1,1 arasında değişirken, bu oranın T1DM tanısı almış çocuklarda yaklaşık %5–6'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (Glastras ve ark. 2005, Shun ve ark. 2014). OİTH'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, ilerleyen yaşlarda bu oran %20'ye kadar ulaşabilmektedir. Ayrıca, bu hastaların önemli bir kısmında hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir (Hughes ve ark. 2016).

Amerikan Diyabet Birliği'nin güncel kılavuzunda, T1DM tanısı alan çocuk ve ergen bireylerde tanı anında anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının değerlendirilmesi, ardından glisemik kontrol sağlandıktan sonra TSH düzeylerinin incelenmesi önerilmektedir. Bu doğrultuda yapılan çalışmamızda, T1DM tanılı tüm hasta grubunun tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde; anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin medyan değerlerinin normal sınırlarda olduğu, serbest T4 ve TSH değerlerinin ise ortalama olarak referans aralığında seyrettiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, incelenen hasta grubunda klinik tiroid fonksiyon bozukluğu sıklığının düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak, literatürde de belirtildiği üzere, Tip 1 DM ile birlikte görülen otoimmün tiroid hastalıkları başlangıçta asemptomatik seyredebilmekte, zamanla hipotiroidi veya hipertiroidi gelişme riski artmaktadır (Ben-Skowronek ve ark. 2013). Bu nedenle, T1DM'li tüm bireylerde tiroid otoantikorları ve fonksiyon testlerinin düzenli aralıklarla izlenmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Yeni tanı almış T1DM olgularında diyabetik ketoasidoz (DKA) görülme sıklığı literatürde %15 ile %80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (Rewers ve ark. 2008, Usher-Smith ve ark. 2012). DKA prevalansı tüm yaş gruplarında yüksek seyretmekle birlikte, özellikle küçük yaş grubunda tanı ve tedavideki gecikmelere bağlı olarak daha sık gözlenmektedir (Quinn ve ark. 2006, Dabelea ve ark. 2014).

Değerlendirdiğimiz 108 hastanın %43,5 (n:47) kadarında asidoz tespit edilmişti. T1DM hastalarında asidoz varlığına göre klinik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; asidoz grubunda tanı yaşının anlamlı düzeyde daha düşük ($p=0,023$), kan şekeri ($p<0,001$) ve HbA1c düzeylerinin ise anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$) olduğu görüldü. Bu bulgular, küçük yaş grubunda DKA gelişme riskinin arttığını ve geç tanının hiperglisemi şiddetini artırdığını desteklemektedir.

Ayrıca asidoz grubunda, anti-TPO düzeylerinin daha yüksek ($p=0,036$) ve serbest T4 düzeylerinin daha düşük ($p=0,001$) olduğu belirlenmiştir. Bu durum, DKA'da non tiroidal hastalığa bağlı tiroid fonksiyonlarındaki değişimlerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca eşlik eden otoimmün tiroid hastalığın ketoasidoz gelişimi üzerine etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkinin net olarak ortaya konabilmesi için daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

T1DM hastalarında asidoz varlığı ile toplam insülin düzeyi arasında anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır ($p=0,016$). Pankreas β -hücrelerinin otoimmün destrüksiyonu sonucu gelişen ve genellikle mutlak insülin eksikliğine kadar ilerleyen bu durum pankreatik beta hücre rezervinin azaldığını düşündürmektedir. Ayrıca metabolik asidoz, insülin salgılanması, insülin duyarlılığı ve aktivitesini inhibe ederek DKA tablosunun ağırlaşmasına katkı sağlamış olabilir.

Sonuç olarak, elde edilen veriler küçük yaş grubundaki T1DM olgularında ketoasidoz riskinin azaltılması adına erken tanı ve toplum temelli farkındalık çalışmalarının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, Tip 1 DM hastalarında asidoz varlığı ile demografik ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; cinsiyet, eşlik eden otoimmün hastalık, adacık hücre antikoru, Anti-GAD ve çölyak antikorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Genel olarak, asidoz gelişimi ile otoimmünite markerları arasında anlamlı ilişki bulunmaması, asidozun daha çok metabolik kontrol, geç başvuru ve insülin eksikliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmada, eşlik eden otoimmün hastalığı olan Tip 1 DM'li hastalarda insülin, anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Tiroid ve çölyak gibi diğer otoimmün hastalıkların eşlik ettiği insülinopenik T1DM lu hastalarda serum insülin düzeylerinin daha yüksek olmasının nedeninin hücre ve doku düzeyinde insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündük. Anti-TPO ve anti-Tg yüksekliği ise, eşlik eden otoimmün tiroid hastalığını yansıtan beklenen bir bulguydu.

Literatürde özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının kız cinsiyette daha sık görüldüğü bilinmektedir (Hughes ve ark. 2016). Bizim çalışmamızda da otoimmün hastalık eşlik eden grupta kız oranı daha yüksek olarak görülmüştür.

Otoimmün hastalık var grubunda A-IGA pozitifliği %29,4 (n:5) yok grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir %8,1 (n:7). Bu, literatürde de bildirilen otoimmün hastalık birlikteliği

olan Tip 1 DM hastalarında çölyak hastalığı sıklığının arttığını desteklemektedir (Odeh ve ark. 2019).

DT-IgA değerinin otoimmün hastalık olanlarda pozitifliği %46,2 (n:6) iken olmayanlarda %6,9(n:4)'dur. Bu, istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p=0,002$) ve T1DM + otoimmün hastalık birlikteliği olan çocuklarda çölyak hastalığı taraması yapılmasının önemini göstermektedir.

DT-IgG değeri de yine aynı şekilde otoimmün hastalık var grubunda %30,8 (n:4) pozitifliğe sahipti, yok grubunda bu değer %0 dı. Bu da DT-IgA ile uyumlu şekilde, otoimmün hastalık eklenenlerde çölyak antikor pozitifliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, Tip 1 DM hastalarında eşlik eden otoimmün hastalık varlığı ile demografik ve laboratuvar parametreler karşılaştırıldığında; A-IGA ($p=0,026$) ve DT-IgA ($p=0,002$) pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, Tip 1 DM hastalarında çölyak hastalığı sıklığının arttığını desteklemektedir. Literatürde de çölyak hastalığı prevalansının Tip 1 DM'li çocuklarda genel popülasyona göre yaklaşık 10 kat fazla olduğu belirtilmektedir (Gülcü Taşkın ve Ata 2023). Çalışmamızda ayrıca, cinsiyet dağılımı, asidoz oranları ve adacık hücre antikor pozitifliği karşılaştırılmış anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, anti-insülin antikor pozitifliği otoimmün hastalık eşlik edenlerde daha yüksek izlenmiş, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu bulgular, Tip 1 DM'li çocuklarda eşlik eden otoimmün hastalıkların saptanmasının, özellikle çölyak gibi tarama gerektiren hastalıklar açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %83,3'ü (n=90) izole Tip 1 DM'li, %8,3'ü (n=9) ise eşlik eden çölyak hastalığına sahipti. Beklenenin aksine her iki grup arasında BMI ve BMI-SDS değerleri benzer olup, çölyak grubunda BMI-SDS'si negatif değildi. Bu durum glutensiz diyetle iyi uyumun büyüme ve kilo alımı üzerinde koruyucu bir etki sağlayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim literatürde de glutensiz diyet sonrası çölyaklı T1DM hastalarında VKİ-SDS ve boy-SDS'nin normal aralığa döndüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur.

Sanchez-Albisua ve ark. (2005) T1DM'li 281 çocukta çölyak hastalığının sıklığı ve yeni tanı almış olgularda glutensiz diyetin etkisini değerlendirdiler ve iyi diyet uyumu olan hasta alt grubunda glutensiz diyetle başladıktan sonra boy standart sapmalarında anlamlı bir artış ve daha iyi glisemik kontrole doğru net bir eğilim saptadılar.

Yine başka bir çalışmada ise Saadah ve ark. (2004), glutensiz diyetin uygulanmasından 12 ay sonra çocuklarda yaşa göre ağırlık z skorlarında ve vücut kitle indeksi z skorlarında anlamlı artış sağlandığını bildirmiştir. Diyet uyumu ve farkındalığını değerlendirmek üzere yapılan anket çalışmasında da, diyet uyumu ile büyüme parametreleri arasında ilişki gözlemiştir.

Singh ve ark. (2017) ise yaptıkları bir çalışmada tip 1 diyabetli olan ve ÇH tanısı alan 15 çocuğun glutensiz diyetle başlamadan önce, insülin tedavisi ve diyetle iyi uyum göstermelerine rağmen metabolik kontrollerinin zayıf olduğunu, tanı öncesindeki dönemde de hipoglisemi ataklarının olduğunu rapor etmişti. Yine bu grupta glutensiz diyetin başlanması sonrasında, HbA1c ve insülin dozlarında anlamlı bir değişiklik olmamış ancak hipoglisemi ataklarının ortadan kalktığı bildirilmiştir.

Bununla birlikte literatürde çölyak birlikteliğinin glisemik kontrolü zorlaştırabileceği ve büyüme geriliğine yol açabileceğinin ifade edildiği yayınlar da vardır (Söderström ve ark. 2022; Abdülbasir ve ark. 2024).

Çalışmamızda, izole T1DM olguları ,tip 3a OPS (OİTH +T1DM), T1DM ve ÇH birlikteliği ve tip 3b OPS (OİTH+ ÇH) birlikteliği olan hastalar 4 grup halinde ; cinsiyet, asidoz varlığı, büyüme parametreleri ve bazı metabolik/laboratuvar değerler açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı benzer olup, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.Asidoz varlığı açısından yalnızca tip 3b OPS grubundaki tüm hastalarda asidoz saptanmış olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,191).

Kaspers ve ark. (2004) 1326 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada çölyak hastalığı pozitif olan hastalarda diyabetin daha erken başladığını ve büyüme ve kilo alımının azaldığını gözlemlemiştir.

Yine bir başka çalışmada Simmons ve ark. (2011) 2 yıl boyunca takip edilen 135 çölyak tanı hastada yetersiz diyet sonucunda metabolik kontrolün kötüleştiğini izlemiştir.

Bizim çalışmamızda da çölyak grubunda HbA1c medyanı izole Tip 1 DM grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.Bu durum, ÇH eşlik eden bireylerde glisemik kontrolün daha güç sağlanabileceğini düşündürmektedir. Malabsorpsiyon, sık hipoglisemi ve düzensiz karbonhidrat emiliminin HbA1c kontrolünü olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir. (Collin ve ark. 2002).

Bu çalışmada izole Tip 1 DM ile Tip 1 DM + ÇH grubu karşılaştırıldığında BMI, BMI-SDS ve boy-SDS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İzole Tip 1 DM, Tip 3a OPS (OİTH birlikteliği) ve Tip 3B OPS (OİTH + ÇH birlikteliği) grupları arasında yapılan karşılaştırmada; BMI, BMI-SDS, VA-SDS, boy-SDS, açlık kan şekeri, HbA1c, C-peptid ve insülin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, ek otoimmün hastalık varlığının Tip 1 DM'li çocuklarda büyüme parametreleri ya da metabolik kontrol üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Esen ve ark. (2020) çocukluk çağında T1DM tanısı almış hastalarda tip 3b OPS sıklığı araştırılması amacıyla 678 T1DM lu çocukta ek otoimmün hastalıkları araştırdılar. Hastaların %13,7 sinde HT ve %7,6 sında ÇH tespit ettiler. Hastaların %19,5inde HT veya ÇH varken, aynı hastada hem HT hem de ÇH varlığı (tip 3b OPS) sadece %0,9 hastada tespit ettiler.

Sonuç olarak, bu analizde Tip 1 DM'ye eşlik eden çölyak hastalığı ve diğer otoimmün birlikteliklerin büyüme ve diğer antropometrik parametreleri üzerine olumsuz etkiye bulunabileceği ancak periyodik taramalar ile zamanında fark edildiği ve uygun tedavi verildiğinde bu durumun kontrol altında tutulabileceği gözlenmiştir. Bulgular, özellikle çölyak hastalığı birlikteliği olan olgularda büyüme-gelişmenin dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Biz bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz 108 T1DM lu hastamızı retrospektif olarak inceleyerek tip 3 OPS sıklığını belirlemeyi hedefledik.
2. Çalışmaya %47,2'si kız, %52,8'i erkek olan 108 hasta dahil edildi. Hastaların tanı yaşı ortancası 7 idi. Tanı anında asidoz eşlik eden hastaların tanı yaşı asidozu olmayanlara göre anlamlı daha düşük bulundu. Hastaların %16,7'sinde eşlik eden en az bir otoimmün hastalık vardı.
3. Eşlik eden otoimmün hastalıkların 11'i (%10,6) çölyak, 9'u (%8,3) hashimato tiroiditiydi. Tip 1 diyabeti olan 108 hastanın 7'sinde (%6,5) tip 3a OPS, 2'sinde (%1,9) tip 3b OPS vardı.
4. T1DM'li hastalar çölyak hastalığı açısından tanı anında ve sonrasında 2 yılda bir düzenli olarak hasta asemptomatik olsa bile çölyak antikörleri ile taranmalıdır.
5. T1DM'li hastalar çölyak hastalığı tiroid hastalığı açısından diyabetli hastalar teşhis konulduğunda ve tiroid antikörleri negatifse 1 ila 2 yıl, hipotiroidizm belirtileri gelişirse veya tiroid antikörleri pozitifse daha erken olmak üzere T4, TSH ve tiroid otoantikörleri ile taranmalıdır.
6. Psikososyal sorunlar açısından özellikle adölesanlar başta olmak üzere tüm çocuklar teşhis anında ve en az yılda bir kez diyabet sıkıntısı, depresyon ve yeme bozukluklarının tespiti açısından değerlendirilmelidir.

6.KAYNAKLAR

Abdel Baseer KA, Mohammed AE, Abo Elwafa AM, Sakhr HM. Prevalence of celiac-related antibodies and its impact on metabolic control in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus. *BMC Pediatr.* 2024;24:99.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S1-264.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-42.

Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* 2001 Jul 14;358(9277):221-229.

Ayar D, Öztürk C. Tip 1 diyabetik ergenlerin eğitiminde yeni yaklaşımlar: web tabanlı eğitim. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi.* 2015;8(3):184-189.

Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Łukasik B, Banecka B. Type III polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(1):140-146.

Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C. Younger age at onset and female sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1294-1298.

Chistiakov DA. Interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) and virus-induced autoimmunity: a review. *Viral Immunol.* 2010;23:3-15.

Colli ML, Moore F, Gurzov EN, Ortis F, Eizirik DL. MDA5 and PTPN2, two candidate genes for type 1 diabetes, modify pancreatic β -cell responses to the viral by-product double-stranded RNA. *Hum Mol Genet.* 2010;19(1):135-46.

Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev.* 2002;23(4):464-83.

Cosmescu A, Graur M, Zlei M, Mătăsar S, Felea D, Petroaie A, et al. The study of two immunological markers in patients with type-1 diabetes and in their first degree relatives [Article in Romanian]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2004;108(3):549-553.

Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2014;133(4):938-945.

De Block CE, De Leeuw IH, Decochez K, Winnock F, Van Autreve J, Van Campenhout CM, et al. The presence of thyrogastric antibodies in first degree relatives of type 1 diabetic patients is associated with age and proband antibody status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4358-63.

De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):363-371.

Demirpençe MM, Bahçeci M. Otoimmün poliglandüler sendromlar ve Tip 1 diyabet. In: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, editors. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2015. p. 103-116.

Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328:750-754.

Diego FM, Joseph L. Autoantibodies in type 1 diabetes: Current status and clinical relevance. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(4):610-617.

Dotta F, Sebastiani G. Enteroviral infections and development of type 1 diabetes: The Brothers Karamazov within the CVBs. *Diabetes*. 2014;63:384-386.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(20):2068-2079.

Onengut-Gumuscu S, Concannon P, Akolkar B, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(5):1505-1513.

Esen İ, Deveci U, Ökdemir D. The frequency of autoimmune polyendocrinopathy type 3b in children with type 1 diabetes mellitus. *Turk J Diabetes Obes.* 2020;2:79-83.

Ercan O. Diabetes mellitus. In: Erkan T, Kutlu T, Satar M, Ünüvar E, editors. *Pediatrinin Esasları*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2017. p. 945-953.

Foulis AK, Farquharson MA, Hardman R. Aberrant expression of class II major histocompatibility complex molecules by B cells and hyperexpression of class I major histocompatibility complex molecules by insulin containing islets in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1987a;30:333-343.

Foulis AK, Farquharson MA, Meager A. Immunoreactive alpha interferon in insulin-secreting beta cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet.* 1987b;2:1423-1427.

Frohlich-Reiterer EE, Huber J, Katz H, Schober E, Waldhör T, Fröhlich M, ve ark. Frequency of parietal cell antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes compared to healthy controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(5):558-562.

Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, Schober E, Wiemann D, Fröhlich M, ve ark. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr.* 2011;158(4):589-593.e2.

Glastris SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2170-2175.

Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:47-63.

Hatun Ş. Tip 1 diyabet. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatrici*. 6th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2022. p. 1016.

Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, Tamborlane WV, ve ark. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4931-4937.

Jonsdottir B, Andersson C, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson SA, Ludvigsson J, ve ark. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: a multicentre study on the association with islet autoantibodies and HLA-DQ genotypes. *Diabetologia*. 2013;56(8):1735-1742.

Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, Forsander G, Ivarsson SA, Ludvigsson J, ve ark. Thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1277-1285.

Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):91-98.

Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11-20.

Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatr*. 2004;145(6):790–795.

Kaukinen K, Salmi J, Lahtela J, Collin P, Mäki M. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease: retrospective and controlled prospective survey. *Diabetes Care*. 1999;22(10):1747-1748.

Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014;23:99-105.

Weber DR, Jospe N. Diabetes mellitus. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3006-3024.

Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):411-414.

Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, ve ark. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 Pt 2):354-359.

Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, ve ark. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-1174.

Libman I, Oduwale A, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):1335-1362.

Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(2):391-410, vii-viii.

Martinez Lopez MM, Gonzalez Casado I, Alvarez Doforno R, Delgado Cervino E, Gracia Bouthelie R. AIRE gene mutation in polyglandular syndrome type 1. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(6):583-587

McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Whiteman DC, Jordan SJ. Race/ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans. *Thyroid*. 2015;25(6):621-628.

Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Sep;60(5):355-362

Noble JA, Valdes AM, Bugawan TL, Apple RJ, Thomson G, Erlich HA. The HLA class I A locus affects susceptibility to type 1 diabetes. *Hum Immunol*. 2002 Aug;63(8):657-664.

Odeh R, Alassaf A, Gharaibeh L, Ibrahim S, Khdaif Ahmad F, Ajlouni K. Prevalence of celiac disease and celiac-related antibody status in pediatric patients with type 1 diabetes in Jordan. *Endocr Connect*. 2019;8(6):780-787.

Özalkak Ş, Yıldırım R, Tunç S, Ünal E, Taş FF, Demirbilek H, et al. Revisiting the annual incidence of type 1 diabetes mellitus in children from the Southeastern Anatolian Region of Turkey: a regional report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022;14(2):172-178.

Özçelik Ö, Delibaşı T. Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet (MODY). In: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, editors. *Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2015. p. 149-155.

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2646-2655.

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 duration of diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(9):e286-e289.

Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases: a critical review of the association and the application of personalized medicine. *J Pers Med*. 2023;13(3):422.

Powers AC. Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.2156-8.

Pugliese A. Advances in the etiology and mechanisms of type 1 diabetes. *Discov Med*. 2014;18:141-150.

Pugliese A. The multiple origins of type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(2):135-146.

Quinn M, Fleischman A, Rosner B, Nigrin DJ, Wolfsdorf JI. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*. 2006;148(3):366–371.

Roivainen M, Ylipaasto P, Savolainen C, Galama J, Hovi T, Otonkoski T. Functional impairment and killing of human beta cells by enteroviruses: the capacity is shared by a wide range of serotypes, but the extent is a characteristic of individual virus strains. *Diabetologia*. 2002;45(5):693-702.

Saadah OI, Zacharin M, O'Callaghan A, Oliver MR, Catto-Smith AG. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2004;89(9):871-876.

Sanchez-Albisua I, Wolf J, Neu A, Geiger H, Wäscher I, Stern M. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus: The effect of the gluten-free diet. *Diabet Med*. 2005;22(8):1079–82.

Schrezenmeir J, Jagla A. Milk and diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2000;19:176S-190S.

Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(2):133-137.

Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(2):126-135.

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.

Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, Rewers M, Ide LM, Taki I, et al. Celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes: a two-year follow-up. *J Pediatr.* 2011;158(2):276-281.

Söderström H, Cervin M, Dereke J, Hillman M, Tiberg I, Norström F, et al. Does a gluten-free diet lead to better glycemic control in children with type 1 diabetes? Results from a feasibility study and recommendations for future trials. *Contemp Clin Trials Commun.* 2022;26:100893.

Steck AK, Winter WE. Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(4):252-258.

Taïeb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med.* 2009;360(2):160-169.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tip 1 Diabetes Mellitus. In: *Türkiye Diyabet Programı 2023-2027.* Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2023. p. 13-23.

Thorsdottir I, Ramel A. Dietary intake of 10- to 16-year-old children and adolescents in central and northern Europe and association with the incidence of type 1 diabetes. *Ann Nutr Metab.* 2003;47:267-275.

Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, ve ark. Additional autoimmune diseases at diagnosis of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1211-1213.

Tsirogianni A, Papi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):687-691.

Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, ve ark. 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(9087):1288-1293.

Turkish Society of Endocrinology and Metabolism. Diabetes mellitus: from past to future. In: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın NS, Salman S, Yılmaz C, editors. Ankara: Turkish Society of Endocrinology and Metabolism; 2015. p. 147-168.

Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342:d35.

Yoon JW, Kim CJ, Pak CY, ve ark. Effects of environmental factors on the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med*. 1987;10:457-469.

Yıldız F. Investigation of the prevalence of celiac disease in cases diagnosed with type 1 diabetes mellitus [master's thesis]. Edirne: Trakya University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics; 2019.

Yılmaz MT, Gürol AO. Tip 1 diyabet immünopatogenezi. In: Yılmaz MT, editör. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları; 2022. p.89-92.

Zhang K, Kan C, Han F, Zhang J, Ding C, Guo Z, et al. Global, regional, and national burden of diabetes in children and adolescents from 1990 to 2019. *JAMA Pediatr*. 2023;177(8):e231058.

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 216

Toplantı Tarihi: 21 Mart 2025

Karar Sayısı:2025/5659:(Başvuru ID: 23142.R1) N.E.Ü. Tıp Fakóltesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK'in "Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuk ve Adölesanlarda Poliendokrinopati Sıklığı" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili dilekçesi ve ekleri görüőüldü. Arş. Gör. Dr. Şule Berra GÖLTEKİN DURMAZ'un uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Tıp Fakóltesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK'in sorumluluğunda yürütölmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiőtir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araőtirmacılara aittir.

Sorumlu Araőtirmacı: Prof. Dr. Mehmet Emre ATABEK

Yardımcı Araőtirmacılar: Arş. Gör. Dr. Şule Berra GÖLTEKİN DURMAZ


ASLI GİBİDİR
21.03.2025

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araőtirmalar Etik Kurul Başkanı