

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA TİROİD  
DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MEHMET ARMAĞAN ALAKUŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA TİROİD**

**DİSFONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MEHMET ARMAĞAN ALAKUŞ**

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF DR. MEHMET EMRE ATABEK

KONYA -2021

## **TEŞEKKÜR**

*Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Emre Atabek' e,*

*Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösterip çocuk sağlığı ve hastalıklarını sevdiren, inceliklerini aktaran, destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen; değerli hocalarıma,*

*Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, dostluklarıyla çalışma hayatımı kolaylaştıran sevgili asistan arkadaşlarıma,*

*Yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği çalışma arkadaşlarıma,*

*Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük emek ve özveriye gösteren canım aileme,*

*Hayatıma anlam katan, sevgisi, anlayışı, güler yüzü ile her zaman yanımda olan canım eşim Rabia Alakuş'a,*

*Tüm kalbimle sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.*

10.03.2021

*Dr. Mehmet Armağan Alakuş*

## ÖZET

**Amaç:** Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) fiziksel ruhsal ve sosyal gelişim yönünden ciddi sonuçları olan genetik, otoimmün ve çevresel etkilerle insülin salınımındaki bozukluk sonrası karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozuklukla sonuçlanan çocukluk ve adolesan yaş aralığının en sık görülen hormonal hastalığıdır. T1DM' li hastalarda otoimmün hastalıkların bazılarında görülme sıklığı artmıştır. Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 2010 ile 2018 tarihleri arasında T1DM tanılı takip ve tedavi edilen 100 hastanın tanı anında ve takipte gelişen otoimmün tiroidit sıklığının tespit edilmesi ve varsa otoimmün tiroidit için risk faktörlerinin tespit edilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Bu çalışmada 2010-2018 tarihlerinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6 ay-18 yıl arasında 100 tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanın klinik ve laboratuvar bulguları ile tiroid fonksiyonları, yaş, cinsiyet ve diğer antropometrik ölçümler hastane dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** 100 hastanın diyabet tanı yaşı yıl ortalaması  $8,50 \pm 3,95$  (Min.=1,00- Maks.=17,00). Bu hastaların 42'si (%42,0) erkek 58'i kız (%58,0) olup tüm vakaların 50'si (%50,0) puberte dönemindeydi. Vakaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde 22 (%22,0) hastanın otoimmün tiroidit olduğu görüldü. Otoimmün tiroidit hastalarının 6'sı (%6,0) hipotiroidi, 4'ü (%4,0) Subklinik hipotiroidi ve 2'si (%2,0) Hipertiroidi kliniğine sahip olduğu tespit edildi. Otoimmün tiroidit hastalarının yaş ortalamaları 16,69 olup 22 hastanın 18'i (%81,8) kız 4'ü (%18,2) erkekti. Tiroidit hastalarının 14'ü (%59,1) pubertal, 9'u (%40,9) prepubertaldi. Otoimmün tiroidit gelişen olgularla gelişmeyen olguların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında (yaş, cinsiyet, puberte, antropometrik ölçümler, kontrol kan şekerleri (tiroidit hastalarında tiroidit tanısı anı kontroller), glikolize hemoglobin, C-peptid, serbest tiroksin, tiroid stimulan hormon ve diyabet otoantikoru) yaş ve kontrol kan şekerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Otoimmün tiroiditi olan T1DM'li olguların yaş ortalaması otoimmün tiroiditi olmayanlara göre daha büyük, kız cinsiyet oranı yüksek ve pubertal olgu oranı daha fazlaydı. Birden fazla tiroit otoantikor pozitifliği tiroidit için istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı.

**Sonuç:** T1DM'li hastalarda, özellikle puberte döneminde otoimmün tiroidit gelişme sıklığı normal popülasyona göre fazladır. Yaşı büyük hastalarda ve şeker regülasyonu bozuk seyreden hastalarda rutin önlemlerin fayda göstermediği durumlarda tiroidit ihtimali akla gelmelidir. Bu nedenle T1DM olguları tiroid otoantikoru ve tiroid hormonları açısından belirli periyotlarla değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diyabet, Tip 1 Diabetes Mellitus, Otoimmün tiroidit

## ABSTRACT

**Objective:** Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is the most common hormone disorder of childhood and adolescence that has unfavorable outcomes in physical, mental and social development, and leads to impaired carbohydrate, protein and fat metabolisms due to impaired release of insulin due to genetic, autoimmune and environmental factors. Incidence of some autoimmune diseases is increased in T1DM patients. In our study, determination of frequency of autoimmune thyroiditis, which developed at the time of diagnosis and during follow-up, of 100 patients diagnosed and followed-up with T1DM in Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic between 2010 and 2018 and, if existed, determination of risk factors for autoimmune thyroiditis was aimed.

**Method:** In this study, clinical and laboratory findings, as well as gender, age and other anthropometrics of 100 children and adolescents at 6 months-18 years of age who were diagnosed and followed-up with Type 1 Diabetes Mellitus Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology between 2010 and 2018 were evaluated retrospectively by using hospital records.

**Results:** Of 100 patients; mean age at diagnosis was  $8.50 \pm 3.95$  (Min=1.00- Max=17.00). Of these patients; 42 (42.0%) were male and 58 (58.0%) were female, with 50% being at pubertal age. When clinical features of the cases were evaluated, 22 (22.0%) of the patients were found to have autoimmune thyroiditis. Of the patients with autoimmune thyroiditis; 6 (6.0%) were determined to have clinical manifestations of hypothyroidism, 4 (4.0%) of subclinical hypothyroidism and 2 (2.0%) of hyperthyroidism. Mean age of patients with autoimmune thyroiditis was 16.69 and of 22 patients; 18 (81.8.0%) were female and 4 (18.2) were male. Of the patient with thyroiditis; 14 (59.1%) were pubertal and 9 (40.9%) were prepubertal. Compared clinical and laboratory findings of the cases with and without autoimmune thyroiditis (age, gender, puberty, anthropometric measures, control blood glucose levels (controls at the time of diagnosis with thyroiditis in patients with thyroiditis), glycosylated hemoglobin, C-peptide, free thyroxin, thyroid stimulating hormone and diabetes autoantibodies), age and control blood glucose levels were determined to be statistically significantly different. Mean age, ratio of females to males and ratio of pubertal cases of the T1DM cases with autoimmune thyroiditis were higher compared to those without autoimmune thyroiditis. Presence of more than one positive thyroid autoantibody was not found to be statistically significantly different.

**Conclusion:** In T1DM patients, incidence of autoimmune thyroiditis is higher compared to normal population, particularly during puberty. Possibility of thyroiditis should be considered in case where routine precautions fail in older patients and those with poorly regulated blood glucose levels. Therefore, T1DM cases should be screened at regular intervals for thyroid autoantibodies and thyroid hormones.

Keywords: Type 1 Diabetes, Tip 1 Diabetes Mellitus, Autoimmune thyroiditis

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
KISALTMALAR .....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Diyabetes mellitus.....	2
2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus .....	4
2.2.1 Epidemiyoloji.....	4
<b>2.2.2 Etiyoloji ve Patogenez</b> .....	5
2.2.3 Klinik belirtiler .....	9
2.2.4 Diyabet için tanı kriterleri .....	11
2.2.5 Tedavi.....	12
2.2.6 Komplikasyonlar .....	13
2.2.7 Tip 1 diyabetes mellitus, otoimmütiroidit ve diğeri otoimmün hastalıklar .....	14
3. MATERYAL VE METOD.....	18
3.1 İstatistiksel analiz .....	20
4.BULGULAR .....	20
5.TARTIŞMA .....	25
6.SONUÇLAR.....	30
7.KAYNAKLAR.....	31

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1</b> Diyabetes Mellitus Sınıflaması ve Glukoz İntoleransı ile İlgili Durumlar.....	2
<b>Tablo 4.1</b> Vakaların klinik özellikleri.....	20
<b>Tablo 4.2</b> Vakaların laboratuvar özellikleri .....	21
<b>Tablo 4.3</b> Otoimmuntiroidit olan ve olmayan vakalar arasında klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	22
<b>Tablo 4.4</b> Otoimmuntiroidit olan ve olmayan vakalar arasında laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması.....	23
<b>Tablo 4.5</b> Otoimmuntiroidit riskini artırmakla ilişkili Binary Lojistik Regresyon Analizi.....	24

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 4.1:</b> Otoimmuntiroidit olan ve olmayan vakalar arasında adacık hücre antikoru, insülin otoantikoru ve anti GAD testlerinin pozitiflik sayısına göre karşılaştırılması .....	24
---	----

## KISALTMALAR

ADA: AmericanDiabetesAssociation  
AIA/IAA: Anti-İnsülin antikor  
Anti-GAD, GADA: Glutamik asit dekarboksilaz antikor  
Anti-Tg: Tiroglobulin antikor  
Anti-TPO: Tiroidperoksidaz antikor  
APS 2: Otoimmünpoliglandüler sendrom tip 2  
DKA: Diyabetik ketoasidoz  
DM: Diyabetesmellitus  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
GAD: glutamik asit dekarboksilaz  
HbA1c: Hemoglobin A1c, glikolize hemoglobin  
HDL: High densitylipoprotein  
HLA: İnsan lökosit antijeni  
IA-2: Tyrosinephosphataseinsulinoma-associated 2 antibody, tirozinfosfataz antikor  
ICA: Isletcellantibody, adacık hücre antikor  
INSVNTR: insüline bağlı değişken tandem tekrarı sayısı  
IPEX: İmmüendisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçen  
IVGTT: İntravenöz glikoz tolerans testi  
LDL: Lowdensitylipoprotein  
L-T4: Levotiroksin  
MHC: Majör histokompatibilite kompleksi  
MODY: Maturity-OnsetDiabetes of the Young  
OGTT: Oral glukoz tolerans testi  
RIA: Radioimmunoassay  
SDS: Standart deviasyon skoru  
sT4: Serbest tiroksin  
T1DM: Tip 1 diyabetesmellitus  
T4: Tiroksin  
TGAB: Anti tiroglobulin antikor  
TMAB: Tiroidmikrozomal antikor  
TSH: Tiroid stimülan hormon  
VKİ: Vücut kitle indeksi

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) fiziksel ruhsal ve sosyal gelişim yönünden ciddi sonuçları olan çocukluk ve adolesan yaş aralığının en sık görülen endokrin hastalığıdır. İnsülin olmaması veya yetersizliği ile bilinen tip 1 DM genetik olarak belirli HLA tiplerini taşıyan bireylerde virüslerin, kimyasal veya toksik maddelerin başlattığı, pankreas beta hücrelerinin tahribatı ile seyreden otoimmün bir hastalıktır(Alemzadeh 2011).

Çocukluk ve adolesan yaş aralığında görülen diyabet vakalarının %80-95'i tip 1 DM'dir. Görülme sıklığı 2-50/100.000 arasında değişir. Bununla birlikte, ülkeler arası ve ülke içinde bölgesel farklılıklar gösterir (Morales 2004).

Tip 1 DM olan hastalar günlük dışarıdan insülin takviyesi, kendi kan glukoz düzeyini takip etme zorunluluğu ve aldığı besinlere dikkat etmek gibi önemli yaşam tarzı değişiklikleri ile karşı karşıya kalırlar(Bodin 2015). Bu hastaların kan şeker regülasyon bozukluğu gibi akut komplikasyonlarla birlikte, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarolan kronik komplikasyonlar, tanı anında veya izlemde görülenotoimmüntiroidit, çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar içintakibi gereklidir (Saka 2010).

Tip 1 DM ile diğer otoimmün hastalıkların birliktelik ihtimali hastalısız popülasyona göre yüksektir. Tip 1 DM ile birlikte en çok görülen hastalık otoimmün tiroidittir. Tip1DM tanılı hastalardaki artmış tiroid otoantikör seviyeleri otoimmün tiroidit için spesifiktir. Otoimmün tiroidit bazen hiçbir klinik bulgusu olmadığı halde otoantikör pozitifliklerinin saptanabildiği ve bazı çapraz reaksiyonlar nedeniyle sadece laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabildiği gibi hipotiroidi kliniği ile de karşımıza çıktığı görülmüştür.Hastalardaotoimmüntiroidithastalığının tespit edilmesi, hipotiroidiye bağlı komplikasyonların engellenmesi, diyabetin vücut üzerindeki kontrolünün daha iyi sağlanması ve buna bağlı olarak hastalığın diğer kronik komplikasyonlarından korunulmasıaçısından önemlidir (Doğdu 2012).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen tip 1 DM tanılı hastada tanı anında ve izlemlerde ortaya çıkan otoimmün tiroidit sıklığının saptanması, varsa otoimmün tiroidit için risk etmenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Diyabetesmellitus

Diyabetesmellitus (DM), insülin azlığı, olmamasıyada etkisizliği sonucunda oluşan kronik bir kan şekeri yüksekliğihastalığıdır. DM'de karbonhidrat metabolizması ile protein ve yağ metabolizmaları da insülin direnci veya yokluğu sonucu bozulmuştur (Krzewska 2016). Ortak bulgusu kan şekeri yüksekliği olan fakat etyolojisi patogenezi klinik bulguları ve prognozu farklı birçok hastalık grubu vardır. Amerikan diyabet cemiyetinin DM sınıflaması Tablo 2.1 de gösterilmiştir (Association 2014).

**Tablo 2.1 Diyabetes Mellitus Sınıflaması ve Glukoz İntoleransı ile İlgili Durumlar**

#### **I. Tip 1 DM**

- a. Otoimmün
- b. İdiopatik

#### **II. Tip 2 DM**

#### **III. Diğerleri**

- a. Monogenetik DM
- b. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar
  - .Tip a insülin direnci
  - .Leprachaunism
  - .Rapson-mendenhall sendromu
  - .Lipoatrofik DM
  - .Diğerleri
- c. Ekzokrin pankreas bozuklukları
  - .Pankreatit
  - .Travma/pankreatektomi
  - .Neoplazi
  - .Kistikfibrozis
  - .Hemokromatozis
  - .Fibroalkülozpankreopati
  - .Diğerleri

d.Endokrinopatiler

- .Akromegali
- .Cushing sendromu
- .Glukagonoma
- .Feokromasitoma
- .Hipertiroidi
- .Somatostatin
- .Aldesteronoma
- .Diğerleri

e. İlaç bağımlı

f.Enfeksiyonasekonder

- .Konjenitalrubella
- .Sitemegalovirus enfeksiyonu
- .Diğerleri

g.İmmün Kaynaklı DM nadir formları

- .Stiffman sendromu
- .Anti insülin reseptör antikorları
- .Diğerleri

h. Diğerleri (DM ile ilişkili olabilecek diğer genetik sendromlar)

- . Down sendromu
- .Klinefelter sendromu
- .Turner Sendromu
- .Wolfram sendromu
- .Freidrichataksisi
- .HuntingtonKoresi
- .Laurance Moon Bieldl sendromu
- .Myotonikdistrofi
- .Porfiri
- .PraderWilli Sendromu
- .Diğerleri

**IV.Gestasyonel DM**

## 2.2 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) çocuklarda sıkça görülen, pankreas beta hücre harabiyeti ile giden, insülin eksikliği ile sonuçlanan hormonal-metabolik kronik bir hastalıktır. Olguların büyük kısmı otoimmün sebepler ile pankreas hücre yıkımı ile karakterizedir. Hastalar bu yıkım sonucu oluşan insülin eksikliğine bağlı hayatı tehdit edici akut (kan şekeri yüksekliği ve devamında diyabetik ketoasidoz) ve kronik (nefropati, nefropati, nöropati, v.s) komplikasyonları önlemek için dışarıdan insüline ihtiyaç duyarlar (Achenbach 2005).

### 2.2.1 Epidemiyoloji

Çocukluk çağı T1DM görülme sıklığı yaşanan coğrafyaya, yaşa, cinsiyete, soygeçmiş ve etnik kökene göre farklılıklar gösterir.

**Coğrafi değişkenlik;**Rapor edilen en yüksek T1DM insidansı Finlandiya ve Sardunya'da bildirilmiştir (15 yaş altı 100,000 kişi için 37 ila 65) (Mayer-Davis 2018, Harjutsalo 2013). Amerika Birleşik Devletleri'nde, İspanyol kökenli olmayan beyaz çocuklarda ve ergenlerde T1DM insidansı yılda 100.000'de 23.6'dır ve bu oranlar diğer etnik gruplara kıyasla önemli ölçüde düşüktür (Bell 2009).

**Yaş ve cinsiyet:** Çocukluk çağı T1DM'in görülme yaşı iki pik dönem dikkat çekmektedir. 4 ile 6 yaş aralığında ilk pik ve erken ergenlik dönemi (10 ile 14 yaş) olmak üzere ikinci bir pik. (Durruty 1979, Elamin 1992, Felner 2005). Genel olarak, tanı alan T1DM yaklaşık yüzde 45'i 10 yaşından önce tanı alır (Dabelea 2007).

Otoimmün hastalıkların çoğu kadınlardada sık görülmesine rağmen, çocukluk çağı T1DM insidansında cinsiyet farkı yok gibi görünmektedir(Mayer-Davis 2017). Ancak bazı çalışmalarda T1DM erkeklerde daha sık görülmektedir. Dünyada genç yetişkinlikte T1DM tanısı alan erkeklerin kadınlara oranı yaklaşık 1.5: 1'dir (Diaz-Valencia 2015). Aynı erkek / kadın oranı, Massachusetts'ten yapılan bir gözlemsel çalışmada altı yaşından küçük çocuklarda da bildirilmiştir (Quinn 2006).

**Zamana göre dağılım:**2000'li yılların başlarına kadar, çocukluklarda görülen T1DM insidansının dünyada arttığı ve Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da yılda %2 ila 5 oranında artış olduğu bildirildi(Mamoulakis 2003, Tuomilehto 2013). Bu artış ilk zamanlarda küçük çocuklarda görüldü. 17 Avrupa ülkesinden toplanan bilgilerle oluşturulan bir rapor, 1989'dan 2003'e kadar olan yıllarda 0 ile 4, 5 ile 9 ve 10 ile 14 yaş

aralıkları için sırasıyla yüzde 5,4, 4,3 ve 2,9 yıllık bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Genel artış yüzde 3,9'dur(Patterson 2009). Bu artışlar devam ederse, 5 yaşından küçük çocuklarda yeni T1DM vakalarının 2005 ile 2020 arasında bazı bölgelerde iki kat artması ve 15 yaşın altındaki çocuklarda yaygın vakalarda yüzde 70 oranında artması bekleniyor (Patterson 2009).

### 2.2.2 Etiyoloji ve Patogenez

T1DM'e genetik olarak yatkın bireylerde kendi pankreas beta hücrelerine karşı başlayan otoimmün süreç sonucunda bu hücrelerin önemli kısmında progresif hasar görülür ve insülin eksikliğinin klinik belirtileri başlar. Bu hastalar hayatta kalmak için dışarıdan insüline bağımlı hale gelirler.T1DM'nin doğal seyri aşağıdaki aşamaları içerir(Svoren 2016).

- 1.Otoimmüitenin başlaması
- 2.Progresif beta hücre kaybı
- 3.Klinik hastalık başlangıcı
- 4.Geçici remisyon
- 5.Oturmuş hastalık
- 6.Komplikasyonların gelişimi

T1DM'a yol açan üzerindeki araştırmaları devam eden etyolojik bazı faktörlere aşağıda değinilmiştir.

**Genetik faktörler;** Tip 1 diyabet ile ilişki 60'dan fazla genetik değişim tanımlanmıştır. Kromozom 6p21.3'teki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ve insan lökosit antijeninin (HLA) sebep olduğu polimorfizmlerin T1DM gelişme riskini etkilediği bilinmektedir (Rajaei 2019). HLA class II genlerinin barındırdığı HLA DQ, HLA-DR3 veya HLA-DR4 alelleri T1DM için en fazla genetik risk taşıyan genlerdir (Achenbach 2005, Yasuda 2008, Sapa 2020).DRB1\*03:01-DQA1\*05:01-DQB1\*02:01 veDRB1\*04- DQA1\*03:01-DQB1\*03:02 gen bölgeleri T1DM gelişim bakımından güçlü risk oluştururlar. Hastalığın başlangıç yaşına bağlı olarak, tip1 diyabetli hastaların yaklaşık %30-%50'si, HLA-DQA1\* 0501DQB1\* 0201(DQ alt tipi)/DQA1\*0301DQB1\*0302(DQ8 alt tipi) ile DR3 ve DR4(DR3/DR4 genotip alt tipi) alelleri içerir. Tip 1 diyabete yatkınlık, birçok genin polimorfizmi veya mutasyonu ile ilgilidir. Bunların en önemlisi insülin genininpromotörü (INSVNTR, insüline bağlı değişken tandem tekrarı sayısı), T-lenfosit aktivasyon reseptörünü kodlayan gen (CTLA4, sitotoksikTLenfosit Antijen 4) ve protein

tirozinfosfataz geni N22 genidir (PTPN22, protein tirozinfosfataz, nontype 22)(Jahromi 2007).

STAT3 mutasyonları, tip 1 diyabet dahil olmak üzere otoimmünitenin monojenik bir nedeni olarak tanımlanmıştır. De novo germline aktive eden *STAT3* mutasyonları, tip 1 diyabet, otoimmün tiroid disfonksiyonu ve otoimmün enteropati gibi erken başlangıçlı bir otoimmün hastalık spektrumu ile ilişkilidir (Flanagan 2014).

**Ailesel yatkınlık;** T1DM'li bir hastanın yakın akrabalarında yaşam boyu T1DM gelişme riski önemli ölçüde artmıştır (Tillil 1987, Quinn 2006, Mayer 2018):

- Aile öyküsü yok- %0,4
- T1DM'li annenin çocuğu- yüzde 1 ile 4
- T1DM'li babanın çocuğu- yüzde 3 ile 8
- Her iki ebeveyni T1DM'li çocuklar- Yüzde 30 kadar yüksek olduğu bildirildi (Guo 2002-Tuomilehto 1995)
- Etkilenen hastanın ikiz olmayan kardeşinde- 20 yaşına kadar yüzde 3 ile 6. (Steck 2005) 60 yaşına kadar yüzde 10 (Gillespie 2004)
- Dizigotik ikiz- yüzde 8
- Monozigotik ikiz- ilk ikizin teşhisinin ilk 10 yılında diğerinde görülme riski yüzde 30 (Olmos 1988). 60 yaşına kadar yüzde 65 (Redondo 2008)

**Otoimmünite;** Adacık hücre otoantikorları (ICA'lar) ilk olarak otoimmün poliendokrin eksikliği olan hastalardan alınan serumlarda tespit edilmiştir, daha sonra yeni tanı alan T1DM'li hastaların %85'inde ve prediyabetik olgularda da tespit edilmiştir (Atkinson 1994). Tip 1 DM'li hastalarda birçok tipte otoantikor tanımlanmasına rağmen, araştırmacılar özellikle dört antikor üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. Bunlar adacık hücre antikorları (ICA), insülin antikorları (IAA), IA-2 antikorları (IA-2A), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (GADA) (Winter 1999).

Bir araştırma, pankreas beta hücrelerinde otoimmün hasarın başlangıcında veya ilerlemesinde önemli roller oynayabilen birkaç otoantijen tespit etmiştir. Bunlar insülin, glutamik asit dekarboksilaz, insülinoma ile ilişkili antijenler 2 (alfa ve beta), ZnT8 (çinko taşıyıcı) (Atkinson 1994, Boitard 1992).

**Çevresel faktörler;** Çevresel faktörler, tip 1 diyabetin gelişmesinde başka bir önemli faktördür. Bu etkinin kanıtlarından biri, çok sayıda popülasyonda tip 1A diyabet insidansındaki hızlı artışın gösterilmesidir (Gale, 2002, Vehik 2007). Artışın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte ilgili bir hipotez vardır. Hijyen hipotezi olarak adlandırılan bu hipotez, iyileştirilmiş "sanitasyon" ile artan bağışıklık bozuklukları arasında ilişki kurmaktadır (Bach 2002).

**Perinatal faktörler;** Avrupa'da 892 diyabetli hasta çocuk ve 2291 normal çocuk üzerindeki bir çalışmada, perinatal birkaç faktör, tip 1 diyabet riskinde küçük bir artışla ilişkilendirilmiştir (Dahlquist 1999). Bu çalışmada riski artıran faktörler; Anne yaşı > 25, preeklampsi, yenidoğan solunum sorunu ve sarılıktır (özellikle de ABO kan grubu uyumsuzluğuna bağlı). Bir kohort çalışması, yüksek doğum ağırlığı ile tip 1 diyabet riski arasında nispeten zayıf ancak anlamlı bir doğrudan ilişki bulmuştur (Stene 2001).

**Virüslerin rolü;** Virüsler beta hücrelerini enfekte edip yok ederek veya bu hücrelere karşı bir otoimmüniteyi aktive ederek hücre tahribatı ile diyabete neden olabilir (Szopa 1993). Bazı izole vaka raporları beta hücrelerinin doğrudan viral enfeksiyon sonucu yıkımını öne sürse de (Yoon 1979) bu her zaman olası değildir. Bir otopsi çalışması, tip 1 diyabet geliştirdikten birkaç hafta sonra ölen 75 hastanın pankreas dokularında Cocksackie, Epstein-Barr virüsü, kabakulak veya sitomegalovirüsten akut veya kalıcı enfeksiyon olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı (Foulis 1997). Bu çalışmanın aksi yönde bulgular fulminan T1DM'de saptanabilir. Fulminan T1DM, klasik T1DM'de gözlenen yavaş ilerleme ve oto-antikor pozitifliğinin aksine, otoantikorları olmayan bireyler arasında ani bir insülin eksikliği, hiperglisemi ve ketoasidoz başlangıcı ile karakterizedir (Imagawa 2011).

Cocksackie B virüsüne özgü immünoglobulin M (IgM) yanıtları, yeni tanı konmuş tip 1 diyabetli çocukların yüzde 39'unda bulunurken, normal çocukların sadece yüzde 6'sında bulunmuştur (King 1983). Başka bir raporda coxsackie virüsü antikor titreleri, çocuklarında daha sonra tip 1 diyabet geliştiren hamile kadınlarda, çocukları diyabetik olmayan hamile kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti. Enteroviral enfeksiyonlar, tip 1 diyabeti olan kardeşlerde, diyabetik olmayan kardeşlere göre neredeyse iki kat daha yaygındı (Hyöty 1995).

Bu gözlemler hem intrauterin hem de çocuklukta enterovirüslere maruz kalmanın beta hücre hasarına neden olabileceğini ve klinik diyabete yol açabileceğini

göstermektedir. İnsan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ile Coxsackie virüsü B4'ün F2C proteini arasında moleküler olarak önemli benzerlikler bulunmuştur (Kaufman 1992, Atkinson 1994). Bu benzerlik virüse karşı oluşan antikorlar aracılı otoimmunitiyi düşündürür.

**Aşılama;** Tip 1 diyabet dâhil olmak üzere kronik hastalıkların gelişmesiyle ilişkili olabileceği endişesi vardır. Bununla birlikte, genetik yatkınlığı olan bebeklerin (tip 1 diyabetli kardeşler) viral (ve bakteriyel) antijenlerle aşılınması, tip 1 diyabet geliştirme riskinde artışla ilişkili görünmemektedir (Hviid 2004).

**Diyet;** Diyet faktörleri arasında en çok suçlanan inek sütüdür(Yoon 1990).Çoğu formül mamanın temeli olan inek sütündeki bazı albümin bileşenleri (sığır serum albümini) otoimmün bir yanıtı tetikleyebileceği tartışılmıştır(Virtanen 1994). Örnek olarak, Finlandiya'dan gelen bazı çalışmalar, süt ürünü tüketimine erken yaşta başlanması ve çocukluk döneminde yüksek miktarda süt tüketimi ile ilişkili artmış tip 1 diyabet riski olduğunu göstermektedir (Virtanen 1994). Bunun aksine, kesitsel bir çalışma, inek sütüne erken maruz kalma ile tip 1 diyabet gelişimi arasında bir ilişki olduğuna dair hiçbir kanıt bulamadı (Norris 1996). Bu konuda tartışmalar halen devam etmektedir.

Spesifik bir inek sütü proteini olan beta-kazeine hücre aracılı yanıtın, tip 1 diyabet patogenezinde rol oynayabileceği de öne sürülmüştür. Bir raporda, yeni başlayan tip 1 diyabetli 36 hasta, 36 normal denek ile karşılaştırılmıştır (Cavallo 1996). Sığır beta-kazeine maruz kalan normal deneklerin yalnızca birine (yüzde 3) karşılık, tip 1 diyabetli hastaların yüzde 51'inde periferik kan T hücrelerinin aktivasyonu görülmüştür. Ek olarak, 10 ülkeden çocuklar üzerinde yapılan bir epidemiyolojik çalışma, tip 1 diyabet insidansı ile beta-kazein tüketimi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (Elliott 1999).

Tip 1 diyabet için yüksek risk taşıyan yenidoğanları içeren iki büyük prospektifkohort çalışmasında, üç aydan önce veya yedi aydan sonra ilk defa tahıl ile beslenen bebekler ile dört ila altı ay arasında tahıl ile tanışan bebeklere kıyaslanmıştır. Üç aydan önce veya yedi aydan sonra ilk defa tahıl ile beslenen bebeklerde adacık hücresi otoantikorları ve tip 1 diyabet geliştirme riskinde artış ile gözlenmiştir (Norris 2003, Ziegler 2003).

Omega-3 yağ asitleri, otoimmünite ve tip 1 diyabet gelişiminde koruyucu rol oynayabilir. Hayvanlarda yapılan ön çalışmalar, omega-3 yağ asitlerinin otoimmün adacık

hücre yıkımı ile ilişkili inflamatuvar yanıtta koruyucu bir rol oynadığını desteklemektedir (Kleemann 1998, Norris 2007).Norveç'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, tip 1 diyabetli çocuklara bebeklik döneminde morina karaciğeri yağı (omega-3 yağ asitleri ve D vitamini içeren) verilmesi, diyabet hastası olmayan çocuklara göre daha düşüktür (Stene and Joner 2003).

Nitratlarla ilgili yapılan bir çalışmada Colorado ve Yorkshire'da (Birleşik Krallık), tip 1 diyabet insidansının içme suyundaki nitrat konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Parslow 1997). 3,2 mg / L'nin altında konsantrasyonlara sahip alanlara kıyasla, nitrat konsantrasyonları 14,8 mg / L'nin üzerinde olan bölgelerde T1DM görülme sıklığı yaklaşık yüzde 30 daha yüksektir.

### 2.2.3 Klinik belirtiler

Klinik amaçlar için aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır(Haller 2005):

- 1)Klasik başlangıç hiperglisemi ve ketonemi (veya ketonüri) ile karakterize polidipsi, poliüri ve kilo kaybı olan.
- 2)Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- 3)Sessiz (asemptomatik) tesadüfi keşif

**Klasik yeni başlangıç;** Hiperglisemi, çoğu popülasyonda çocukluk çağı T1DM'nin en yaygın klinik bulgusudur. Hastalar tipik olarak aşağıdaki semptomlarla başvurur:

1)Poliüri- Poliüri, serum glukoz konsantrasyonu, 180 mg / dL'nin (10 mmol / L) üzerine çıktığında üriner glukoz atılımı ile ortaya çıkar. Glikozüri, ozmotik diürez (yani poliüri ve hipovolemi) neden olur. Poliüri, daha önce şikâyeti olmayan bir çocukta noktüri, yatak ıslatma veya gündüz inkontinans şeklinde ortaya çıkabilir. Ebeveynler, tuvalet eğitimi almamış çocuklarda, alışılmadık derecede ağır (ıslak) ıslak bez ve / veya çocuk bezlerinin sıklığının arttığını fark edebilir.

2)Polidipsi- Polidipsi, hiperglisemi ve hipovolemiden kaynaklanan serum ozmolalitesinin artması nedeniyle artan susuzluktan kaynaklanmaktadır. Hipovolemiye rağmen, hastalar klasik hipovolemi belirtileri olmayabilir.

3)Kilo kaybı- Kilo kaybı, hipovoleminin ve katabolizmanın artmasının bir sonucudur. Diyabetik çocuklarda insülin eksikliği, iskelet kasında glikoz kullanımını bozar, yağ ve kas yıkımını artırır. Başlangıçta iştah artar, ancak zamanla çocuklar açlıktan

ziyade daha fazla susar veoluşanketozis mide bulantısı ve anoreksiye yol açarak kilo kaybına sebep olur.

Diğer bir klinik belirti, kızlarda nispeten yaygın bir semptom olan perinealkandidiyazı içerir (Quinn 2006).

**Diyabetik ketoasidoz;** DKA (hiperglisemi ve ketoasidoz), çoğu popülasyonda T1DM için ikinci en yaygın tanı kliniğidir. Poliüri, polidipsi ve kilo kaybına ek olarak, diyabetikketoasidozlu çocuklarda bir dizi başka klinik bulgu da görülebilir. DKA'lı çocuklar tipik olarak anoreksi, bulantı, kusma ve karın ağrısı hiperventilasyonve derin solunum ile başvurur. Apandisit veya diğer karın içi patolojileri taklit edebilir. Hiperventilasyon ve derin (Kussmaul) solunum, metabolikasidoza bağlı solunum kompensasyonunu gösterir. Hiperpne, görülen diğer bir solunum bulgusudur. Bebeklerde hiperpne sadece taşipne ile kendini gösterebilir. Hastalar ayrıca ekshale edilen asetona bağlı meyveli nefes kokusuna sahip olabilir.DKA'lı çocuklarda taşikardi, azalmış periferikperfüzyon ve azalmış deri turgoru gibi intravasküler hacim azalmasının klinik bulguları ortaya çıkabilir. Uyuşukluk, letarji ve şişkinlikten komaya kadar değişen nörolojik bulgular esas olarak asidoz derecesi ile ilgilidir (Edge 2006).

Çocukluk çağı T1DM için ilk başvuru olarak bildirilen DKA sıklığı yaklaşık yüzde 30'dur fakat bu oran yapılan bazı çalışmalarda yüzde 15 ila 67 arasında değişmektedir (Lévy-Marchal 2001, Wolfsdorf 2006, Klingensmith 2013, Dabelea 2014, Usher-Smith 2012, Kao 2020).Küçük çocuklar (<6 yaş) vedüşük sosyoekonomik düzeye sahip olanlar, T1DM'nin ilk ortaya çıkışı olarak DKA olma olasılıkları daha yüksektir. Üç yaşından küçük çocuklarda yarıdan fazlasında T1DM'nin ilk ortaya çıkışında DKA vardı (Klingensmith 2013). DKA'lı çocuklar için hastaneye yatış, rehidrasyon ve insülin replasman tedavisi gerekir.

DKA için bildirilen ölüm oranları Kanada, Birleşik Krallık ve Birleşik Devletler'deki ulusal nüfus araştırmalarında yüzde 0,15 ile 0,31 arasında değişmektedir (Levitsky1991, Edge 1999, Curtis 2002). Serebral hasar, ölümlerin çoğunu (yüzde 60 ila 90) oluşturmaktadır( Edge 2001,Wolfsdorf, 2006). Kaynakları kısıtlı ülkelerde ölüm oranı büyük olasılıkla daha yüksektir.

Serebral hasar DKA'lı çocukların yüzde 0,3 ila 0,9'unda meydana gelir ve yüzde 21 ile 24 arasında yüksek bir ölüm oranına sahiptir(Lawrence 2006). Şiddetli asidozu ve / veya şiddetli dehidrasyonu olan çocuklar en büyük risk altındadır. Serebral hasar genellikle tedavinin ilk 12 saatinde gelişir ancak tedaviden önce de ortaya çıkabilir. DKA için tedavi süresince tüm çocuklar, zihinsel durum değişiklikleri, idrar kaçırmayı, yeni başlayan baş

ağrısı ve/veya kusmayı içeren serebral hasarı düşündüren belirti ve semptomlar açısından dikkatle izlenmelidir (Wolfsdorf 2006). Tedavi etme kararı, zihinsel durumdaki klinik değişikliklere veya nörolojik muayeneye dayanmalıdır çünkü görüntülemeler ile tespit edilebilen anormallikler nörolojik bozulma anında mevcut olmayabilir. DKA ile ilişkili serebral hasardan şüpheleniliyorsa, tedaviye derhal serebral ödem açısından yaklaşılmalıdır (Cengiz 2013).

**Sessiz klinik;** Bazı çocuklara klinik semptomların başlamasından önce T1DM teşhisi konabilir. Bu klinik en az yaygın olandır ve tipik olarak T1DM'li başka bir yakını olan çocuklarda görülür. Teşhis genellikle bir aile üyesi veya klinisyen tarafından yüksek bir şüphe ile konur (Barker 2004).

#### **2.2.4 Diyabet için tanı kriterleri**

Aşağıdaki 4 kriterden 1 tanesi tanı için yeterlidir (Silverstein 2005, Association 2017, Mayer-Davis 2018).

1)Birden fazla kez açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg / dL (7 mmol / L). Açlık, en az sekiz saat kalori alımı olmaması olarak tanımlanır.

2)Klasik hiperglisemi semptomları olan bir hastada rastgele venöz plazma glukozu  $\geq 200$  mg / dL (11.1 mmol / L).

3)OGTT (Oral glukoz tolerans testi) sırasında 2 saatlik plazma glukozu  $\geq 200$  mg / dL (11.1 mmol / L). Test, Dünya Sağlık Örgütü'nün açıkladığı şekilde, suda çözülmüş 75 gram glikoza eşdeğer bir glikoz yükü kullanılarak yapılmalıdır

4)HbA1c (Hemoglobin A1c, glikolize hemoglobin)  $\geq$  yüzde 6,5 (Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı tarafından onaylanmış bir test kullanılarak).

#### **Diyabetik ketoasidoz için tanı kriterleri;**

DKA, diabetesmellituslu hastalarda aşağıdaki tanı kriterlerin hepsinin birlikteliği ile konulur(Wolfsdorf 2014).

1)Hiperglisemi (kan şekeri  $> 200$  mg / dL [11 mmol / L])

2)Metabolikasidoz (venöz pH  $< 7,3$  veya serum bikarbonat  $< 15$  mEq / L [15 mmol / L])

3)Ketoasidoz (kanda veya idrarda keton varlığı)

### 2.2.5 Tedavi

Diyabet tedavisinde ana hedefler hiperglisemi, ketoasidoz ve hipoglisemi atakları gibi akut komplikasyonları engellemek, normal büyüme-gelişmeyi sağlamak, ruh sağlığını korumak, gelişebilecek otoimmün hastalıkları (Hashimototiroiditi, çölyak hastalığı gibi) erken belirlemek, kronik komplikasyonları (nefropati, retinopati, nöropati) engellenmektir. Bunun için de iyi bir metabolik kontrol sağlamak gerekir. Tedavinin 4 önemli basamağı vardır (Bundak 2011). Bunlar;

- a) İnsülin tedavisi
- b) Beslenme planı
- c) Egzersiz
- d) Eğitim

İnsülin tedavisi; Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) tedavisinin temelini oluşturur. İnsülin tedavisinin amacı, eksik olan hormonu yerine koymak ve normoglisemiye ulaşmaktır. İnsülin türleri, etki başlangıcı ve sürelerine göre sınıflandırılabilir.

● Hızlı etkili insülinler (örn. Lispro, aspart, glulisine) tipik olarak yemekten 5 ila 15 dakika önce öğün öncesi bolus olarak uygulanır. Doz, gıdanın karbonhidrat içeriğine ve kan şekeri düzeyine göre değişebilir. Beslenme vakti önceden tahmin edilemeyen küçük çocuklarda yemekten sonra verilebilir.

● Uzun etkili insülin preparatları (örn. İnsülin glarjin, insülin detemir) genelde günde 1 defa verilir. İnsülin degludec daha uzun bir etki süresine sahiptir, ancak yine de günde bir kez verilmektedir (Biester 2014). Genel olarak, tek bir enjeksiyon kullanılıyorsa, gece boyunca insülin mevcudiyetini sağlamak ve sabahın erken saatlerinde karşı düzenleyici hormon cevabını engellemek için akşamları verilmelidir. Bununla birlikte, hipoglisemi riski daha yüksek olan bazı çok küçük çocuklarda sabah saatlerinde uzun etkili insülin uygulaması daha başarılı olur.

Genel olarak, yeni teşhis edilmiş hastada, başlangıçtaki toplam günlük insülin dozunun 0,3 ila 1 ünite / kg / gün olmasını gerektirir. Prepubertal çocuklar genellikle nispeten düşük dozlara ihtiyaç duyar (0.3 ila 0.7 ünite / kg / gün). Pubertal çocuklarda, ketoasidoz hastalarında veya glukokortikoid tedavisi alan hastalarda daha yüksek dozlara (örn., 0.7 ila 1 ünite / kg / gün) ihtiyaç vardır

Bir sonraki adım, bazal insülin dozunu hesaplamaktır. Çocuklarda bazal insülin gereksinimi (örn. İnsülin glarjin, detemir), toplam günlük dozun yaklaşık yüzde 50'sidir, ancak hızla veya daha yüksek büyüyen çocuklarda daha düşük (genellikle yüzde 40) olabilir.

**Beslenme Planı:** Beslenmedeki amaç çocuğun yaşı, cinsiyeti, kilosu, beslenme alışkanlığı ve günlük hareketliliğine uygun bir rejim ile büyüme ve gelişmeyi sürdürmektir (Saka 2003). Tip 1 DM'li hastalar büyüme çağında oldukları için kalori kısıtlaması yapılması önerilmez. Kısıtlaması olmadığından, diyet yerine beslenme planlaması denmesi daha doğrudur. Tip1 DM'li hastaların beslenmesi aynı yaş ve cinsteki normal çocukların aldıkları kalori miktarlarıyla eşit ayarlanmalıdır. Tip1 DM'li hastalarda kan şekeri düşüklüklerini engellemek için ana öğünlere ek olarak ara öğünler verilebilir (Gül 2006).

Egzersiz ile kan glukoz kullanımı artar, metabolik kontrol düzelir ve hasta kendisini iyi hisseder. Egzersiz zamanı insülin etkisinin fazla olduğu zamana denk gelmemeli ve hasta yanında şeker veya şekerli içecek bulundurmalı (Sperling 2002, Gül 2006).

İyi bir metabolik kontrol, hasta ve ailesine diyabeti kendi başlarına yönetebilmeyi kazandıran bir eğitim ile mümkündür. Diyabetin bir hastalıktan ziyade bir yaşam biçimi olarak algılanmasını sağlar. Hasta ve ailesine evde kan şekeri izlemi, kan şeker düzeylerine göre beslenme düzenlemesi ve insülin dozu değişimi, hipergliseminin kontrolü, sporun yararı, hipogliseminin engellenmesi ve tedavisi, ketoasidozun engellenmesi öğretilmelidir (Association 2010).

### **2.2.6 Komplikasyonlar**

T1DM'li çocuklarda ve ergenlerde en yaygın komplikasyonlar hipoglisemi, hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve psikiyatrik bozuklukları içerir. Kronik komplikasyonların patogenezi (retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalık dahil) çocuklukta başlar, ancak bu komplikasyonların klinik belirtileri yetişkinlikten önce nadirdir.

**Hipoglisemi;** Hipoglisemi, çocukluk çağında tip 1 diabetes mellitus'un sık görülen komplikasyonudur. Uygulanan insülin dozunun insülin gereksinimini aştığı her çocukta ortaya çıkabilir. Şiddetli ve tekrarlayan hipoglisemi, akut ve kalıcı nörolojik komplikasyonlara neden olabilir (Ly 2014). Hipoglisemi için önemli eşikler, bir panelde (Jones 2018) aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- 1) Klinik hipoglisemi uyarısı- Kan şekeri <70 mg / dL (3,9 mmol / L); bu genellikle hipoglisemiyi tanımak ve tedaviyi başlatmak için bir eşik olarak kullanılır (Cryer 2005, Ly 2014, Jones 2018).
- 2) Klinik olarak önemli veya ciddi hipoglisemi- Kan şekeri <54 mg / dL (3.0 mmol/ L)
- 3) Şiddetli hipoglisemi- Şiddetli bilişsel bozukluklar (koma ve nöbetler dahil)

**Hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz:** Diyabetli çocuklarda, insülin seviyeleri uygunsuz glukoneogenez ve glikojenolizi önlemek için yetersiz olduğunda hiperglisemi oluşur. İnsülin eksikliği şiddetliyse ve ilave insülin ile yeterince tedavi edilmezse, artan hiperglisemi ile ketoasitlerin üretimi ve birikmesi ve lipid yıkımı meydana gelir ve bu da diyabetik ketoasidoza yol açar. DKA tip 1 diabetes mellituslu çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukların yaklaşık üçte birinde tip 1 diyabet tanısı konduğunda ortaya çıkar (Lévy-Marchal 2001, Wolfsdorf 2006, Usher-Smith 2012, Klingensmith 2013, Dabelea 2014). Tanılı diyabeti olan çocuklarda DKA, yılda yüzde 6 ile 8 oranlarında ortaya çıkar (Rewers 2002, Cengiz 2013). DKA'da bulantı, kusma ve karın ağrısı hiperventilasyon ve derin solunum gibi klinik bulgular görülür. Bu hastalar için hastaneye yatış, rehidrasyon ve insülin replasman tedavisi gerekir.

**Psikolojik bozukluklar:** Diyabet teşhisinin çocuklar ve ergenler üzerindeki olumsuz psikolojik etkisi iyi tespit edilmiştir ve öncelikle depresyon olarak kendini gösterir (Kovacs 1997, Grey 2002, Stewart 2005, Lawrence 2006, Silverstein 2015). Diğer psikiyatrik morbidite, anksiyete bozuklukları, yeme bozuklukları, madde kötüye kullanımı ve kişilik bozukluklarının daha yüksek prevalansını içerir (Dybdal 2018). Genel risk, diyabetin başlamasından beş veya daha fazla yıl sonra en yüksek düzeydedir.

### **2.2.7 Tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroidit ve diğer otoimmün hastalıklar**

T1DM diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği günümüzde anlaşılmıştır. Otoimmün tiroidit klinik olarak, tiroid epitel hücrelerinin apoptozunu içeren otoimmün aracılı tiroid bezinin harabiyetine bağlı ilerleyici tiroid yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır. Hemen hemen tüm hastalarda bir veya daha fazla tiroid antijenine karşı yüksek serum konsantrasyonları tespit edilir. T1DM'li hastalarında % 20 kadarı pozitif antitiroid antikörlerine sahiptir (antitiroid peroksidaz [anti-TPO] ve / veya antitiroid globulin [anti-TG])

(Kordonouri 2002, Warncke 2010).Dolaşımda antikorları olan hastalar ötiroid olabilir veya T1DM hastalarının yaklaşık yüzde 2 ile 5'inde otoimmün hipotiroidizm kliniği geliştirebilirler (Kordonouri 2002, Kordonouri 2002, Šumník 2003, Warncke et al. 2010, Spaans et al. 2017). Nadiren, T1DM'li çocuklar, genel popülasyona göre daha yüksek olan yaklaşık yüzde 1'lik bir bildirilen prevalans ile hipertiroidi olabilir. T1DM ve hipertiroidizmi olan çocukların diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi ve yüksek tansiyon öyküsü olma olasılığı daha yüksektir (Dost 2015).

Otoimmün tiroidit prevalansı diyabetli kızlarda erkeklere göre daha yüksektir ve yaşla birlikte artar (Karavanaki 2009, Bonifacio 2009). Bu bilgi T1DM'li 659 çocukta otoimmüntiroidit arayan, gözlemsel bir çalışmada da gösterilmiştir (Kordonouri 2005. Çalışmaya göre kızların anti-TPO ve anti-TG antikorlarına serumda saptanma oranı erkeklerden daha fazladır.

Yukarıda bahsedilen T1DM etyolojisinde suçlanan otoantijenler denglutamik asit dekarboksilaz ve çinko taşıyıcı 8'e karşı antikorları olan çocuklar, anti-tiroid antikorları geliştirme riski daha yüksek görünmektedir (Karavanaki 2009, Jonsdottir 2013, Kozhakhmetova 2018). HLA alt tipleri (örneğin, HLA-DQB1 \* 0302) ayrıca otoimmüntiroid hastalığı geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir (Šumník 2003, Katahira 2009).

Yüksek tiroidit prevalansı ve potansiyel klinik etkisi nedeniyle, T1DM'li tüm çocuklar TSH (Tiroid stimulan hormon) ölçülerek tiroid hastalığı için düzenli olarak taranmalıdır (Association 2020). TSH olarak da bilinen tirotropin, en kullanışlı tarama testidir. Genel olarak, hasta klinik olarak stabil olduktan sonra TSH ile test edilmelidir. Bunun nedeni, hastaların en az yüzde 20'sinin diyabet ilk teşhis edildiğinde ve tedavi edildiğinde düzelen geçici tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip olmasıdır (Gilani 1984, Joseph 2011).TSH seviyesi anormal ise, serbest T4 ölçülür.Amerikan Diyabet Derneği, anti-TPO ve anti-TG antikorlarının tanı anında ölçülmesini önermektedir. İlk antikor taraması pozitifse, hasta yıllık olarak TSH ile taranarak ve herhangi bir hiper veya hipotiroidizm semptomu gelişirse yakından izlenmelidir. Tekrarlanan antikor testine gerek yoktur. Hipotiroidi otoantikor pozitif hastalarda ultrason tanıda yardımcıdır. Ultrasonografide tipik olarak dağınık hipo- veya hiperekojenite görünür ve "güve yeniği" veya "İsviçre peyniri benzeri" bir görünüm vardır. İlk ultrason normal ise, bu çocukların yaklaşık yarısı yedi ay içinde tipik ultrason değişiklikleri gösterir (Vlachopapadopoulou 2009).

Aşikâr hipotiroidizmi olan çocuklarda levotiroksin tedavisi endikedir ve serum TSH (genellikle > 10 mU / L) ve düşük serum T4 veya serbest T4 ile hipotiroidizmtanısalır(Svensson 2006).

Subklinikhipotiroidizmi olan hastalar için, tedavi kararları genellikle tiroid uyarıcı hormon yükselmesinin derecesine bağlıdır. TSH seviyeleri > 10 mU / L olanlar için, tedavi edilmesi açısından genel bir görüş birliği vardır. 6 ila 10 mU / L arasındaki TSH düzeyleri ile karakterize olan hafif subklinikhipotiroidili çocukları tedavi etme ihtiyacı konusunda bazı tartışmalar vardır. Guatr varlığı, pozitif antitiroid antikorlar veya dislipidemi gibi metabolik komplikasyonlar vehipotiroidizm ile ilişkili olması muhtemel klinik özellikler varsa, çoğu klinisyen büyüme ve ergenlik tamamlanana kadar tedavi eder ve ardından tiroid fonksiyonunu yeniden değerlendirir (Unal 2017).

T1DM ile birlikteliği bilinen diğer bir otoimmün hastalık çölyak hastalığıdır. T1DM'li hastaların yaklaşık yüzde 5'inde ince bağırsak biyopsisi ile teşhis edilen çölyak hastalığı (glüten duyarlı enteropati) gelişir ve yüzde 5 ila 10'unda anti-endomysial antikorlar(Aktay 2001, Al Ashwal 2003) veya doku transglütaminaz antikorları pozitif saptanır (Warncke 2010, Puñales 2019, Mahmud 2020).Vakaların çoğunda çölyak hastalığı (bir çalışmada yüzde 79'a kadar) diyabet başlangıcından sonraki beş yıl içinde teşhis edilir (Pham 2015).

T1DM ile ilişkili diğer otoimmün hastalıklar: Addison hastalığı- T1DM'li çocukların yüzde 1'den azında otoimmünadrenalit vardır. Bir raporda, tip 1 hastalığı olan çocukların yaklaşık yüzde 2'sinde 21-hidroksilaza karşı dolaşımda antikorlar vardı (Peterson 1997). Bu durum, azalmış insülin gereksinimi ve artan hipoglisemi sıklığı ile ilişkilidir.

Otoimmünpoliglandüler sendrom tip 2 (APS 2)- Otoimmün adrenal yetmezlik, APS 1 ve 2'de diğer otoimmün endokrin bozukluklarla birlikteliği mevcuttur. T1DM her iki sendromda da görülebilmesine rağmen, daha yaygın olarak APS 2'nin bir bileşeni olarak görülür. DR3-DQ2 / DRB1 \* 04: 04-DQ8 genotipi, APS 2 ile ilişkilendirilmiştir (Flesch 2014).

IPEX (İmmüdisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçen) - Bu bağışıklık düzensizliği sendromu, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı kalıtım (IPEX), şiddetli bağışıklık eksikliği ve ile karakterizedir. Bu sendrom FOXP3 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve anormal T düzenleyici hücre

fonksiyonuna yol açar. Durum genellikle yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkar ve ishal, dermatit ve T1DM ile karakterizedir (Verbsky 2013).

Otoimmün gastrit- T1DM'de mide H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz pompasını hedefleyen antikörlerle karakterize olan daha yüksek otoimmün gastrit riski bildirilmiştir. Bu bozukluk DR3-DQ2, DRB1 \* 0404 (erkeklerde) ve DR3-DQ2 / DR4-DQ8 genotipi ile ilişkilidir (Kozhakhmetova 2018).



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 2010-2018 tarihlerinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 6 ay-18 yıl arasında 100 tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanın klinik ve laboratuvar bulguları ile tiroid fonksiyonları hastane dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dosya kayıtları düzenli olan tip 1 diyabetli çocuk ve adölesanlar dahil edildi. Hastaların, dosya kayıtlarından klinik, antropometrik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Kayıtlarda tanı anında klinik ve laboratuvar verileri eksik görülen hastalar telefon ile aranarak eksik veriler tamamlanmaya çalışıldı. Dosya kayıtları eksik olanlar, ailelerine ulaşılamayan hastalar ve sendromik kaynaklı diyabeti olan hastalar ve ikincil sebeplere bağlı diyabet gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, pubertal gelişimi diyabet tanı yaşı, takip süresi, boy, kilo ve vücut kitle indeksinin standart sapma skoru hesaplanması ile çalışmaya klinik özellikler olarak dahil edildi. Puberte evresi Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak değerlendirildi (Needleman 2008).

Hastaların kontrol kan şekeri, HbA1c, c-peptid, adacık hücre otoantikoru, insülin otoantikoru, anti GAD (glutamik asit dekarboksilaz) otoantikoru, TMAB (Tiroid mikrozomal antikor), TGAB (Anti tiroglobulin antikor), sT4 (Serbest tiroksin), TSH düzeyleri ve tiroid usg incelemesi çalışmaya hastaların laboratuvar özellikleri olarak dahil edildi. Otoantikor düzeyi klinik takiplerde yüksek bulunan hastalar otoimmün tiroidit olarak değerlendirildi. Otoimmün tiroidit hastaları poliklinik takiplerinde bakılan sT4 ve TSH düzeylerinin değerlendirilmesi ile bazı hastalar hipotiroidi, hipertirodi, subklinik hipotiroidi tanıları ile çalışmaya dahil edildi. Düşük veya normal sT4 düzeyi ile birlikte TSH $\geq$ 5 mIU/ml olan olgular tiroid disfonksiyonu (subklinik veya aşikâr hipotiroidi) tanısı aldı. Yüksek sT4 ve düşük TSH düzeyi saptanan hastalar hipertirodi tanısı aldı (LaFrachi 2011). Hastalarda diyabet tanısından kaç ay sonra otoimmün tiroidit geliştiği, diyabet ve tiroidit tanısı ile takip edilme süresi hesaplandı.

Çalışmada tüm hastaların yukarıda belirtilen klinik ve laboratuvar özellikleri istatistiksel olarak çalışıldı. Tip 1 DM ve otoimmün tiroidit saptanan hastalar ile T1DM tanılı fakat otoimmün tiroidit olmayan hastalar klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, pubertal gelişimi diyabet tanı yaşı, takip süresi, boy, kilo ve vücut kitle indeksinin sds) ve laboratuvar özellikleri (kan şekeri, HbA1c, c-peptid, adacık hücre otoantikoru, insülin

otoantikoru, anti GAD otoantikoru, fT4, TSH düzeyleri) karşılaştırıldı ve regresyon analizleri oluşturuldu. Klinik özelliklerden olan kan şekeri ve HbA1c, otoimmün tiroidit hastalarının tanı anındaki düzeyleri ile otoimmün tiroidit olmayan hastaların son kontrol düzeylerinin karşılaştırılması ile çalışıldı.

Çalışmaya alınan hastaların kilo ve boy parametreleri: NAN marka mekanik tartı cihazında ölçüldü ((100 grama duyarlı) kilogram (kg) birimi ile). Boyları standart, stabil Holtain Limited boy ölçme aleti (1milimetreye duyarlı) ile ölçülerek santimetre (cm) biriminden ölçüldü. Ölçümler oda giysileri içinde, aç karnına ve ayakta yapıldı. Boy ölçümü sırasında ideal pozisyon olarak boy ölçerin parçası ile 4 noktada (basın arka oksipital bölümü, sırtı, gluteus maximus yüzeyleri ve topukları) temas amaçlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), (Vücut ağırlığı (kg) / Boy (m<sup>2</sup>)) formülü ile hesaplandı. Kilo boy ve VKİ Standart deviasyon Skoru (SDS) ile değerlendirildi. SDS'ler yaşa ve cinsiyete göre sınıflandırılmış çevrimdışı programlarla hesaplandı (Cacciari ve ark 2002). VKİ-SDS  $\geq +2$  olan hastalar obez, +1,5, +1,99 arasında olanlar fazla kilolu; -2, +1,5 arasında olanlar normal kilolu; <-2 olanlar düşük kilolu olarak değerlendirildi (Demiral ve ark 2016). Puberte sınıflaması için Tanner evrelemesi kullanıldı (Marshall ve Tanner 1969, 1970). Tanner evre 2 ve üzeri olan hastalar pubertal, evre 1 olanlar prepubertal olarak değerlendirildi (Needleman 2008).

Biyokimyasal analiz metodları: Hastalarda bakılan biyokimyasal ve hormonal parametrelerin tümü Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında, Abbot Architect c8000 marka cihaz kullanılarak tayin edildi. C-peptid düzeyi normal değer aralığı 0,8-4 ng/ml'dir. HbA1c düzeyi normal değeri %3,6-5,8 kabul edilmektedir. sT4 ve TSH değerlendirilmesinde biyokimya laboratuvarında Siemens Advia XPT centaur teknolojisi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar yaşa göre değişen referans aralıklarından kontrol edildi (LaFrachi 2011). anti-TPO ve anti-Tg Hormon Laboratuvarı'nda kimyasal İmmuno Assay yöntemi ile ADVIA Centaur XP Immunoassay System cihazında çalışılmaktadır. anti-TPO aTPO kiti kullanılarak çalışılmakta ve normal değer aralığı 0-60 IU/ml, anti-Tg aTG kiti kullanılarak çalışılmakta ve normal değer aralığı 0-60 IU/ml olarak kabul edilmektedir. Diyabet otoantikoru özel hizmet veren bir laboratuvarında insülin otoantikoru için İFA (İndirek immünfloresan antikor), adacık hücre antikoru için IRMA (immunoradiometric assay), yöntemi, anti GAD için Enzim-immunoassay (EIA) yöntemi ile Beckman Coulter Company DPLGAMBYT CR cihazında

çalışılmış olup, normal değer aralığı anti-GAD için 0-1 U/ml, insülin otoantikor için <0,4 U/ml ve adacık hücre antikorları için ise referans değer 'negatif' kabul edilmektedir.

### 3.1 İstatistiksel analiz

Araştırmada değerlendirilen hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan gibi betimleyici istatistiksel yöntemlerle incelendi. Otoimmüntiroidit olan ve olmayan vakalar arasında Tanı yaşı (yıl), Takip süresi (yıl), Boy SDS, Tartı SDS, VKİ SDS, Kan şekeri, HBA1C, Cpeptid, t4 ve TSH ortalamaları Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Otoimmün tiroidit olan ve olmayan vakalar arasında cinsiyet, puberte, tiroid bozuklukları ve diyabet parametreleriyle bağlantılı oranlar Pearson Ki-Kare Analizi ve Fisher Kesin Ki-Kare Analizi (%<0,5) ile karşılaştırıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak belirlendi. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

## 4.BULGULAR

Araştırmada değerlendirilen diyabet tanılı vakaların tanı yaşı yıl ortalaması  $8,50\pm 3,95$  (Min.=1,00-Maks.=17,00). Diyabet tanılı vakaların 42'si (%42,0) erkek 58'i kız (%58,0) olup tüm vakaların 50'si (%50,0) puberte dönemindeydi. Vakaların diyabet, takip süresi yıl ortalaması  $4,86\pm 2,54$  (Min.=1,00-Maks.=11,00), Boys SDS ortalaması  $0,19\pm 0,99$  (Min.=-1,69-Maks.=2,60), Tartı SDS ortalaması  $-0,03\pm 1,20$  (Min.=-3,18-Maks.=2,36) ve VKİ SDS ortalaması  $-0,18\pm 1,45$  (Min.=-5,14-Maks.=2,71) idi. Vakaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde 22 (%22,0) vakada otoimmün tiroidit, 6 (%6,0) vakada hipotiroidi, 4 (%4,0) vakada subklinik hipotiroidi ve 2 (%2,0) vakada hipertiroidi tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Vakaların klinik özellikleri

		Ort.±SS./n	Min.-Maks./%
Yaş		14,81±4,29	4,00-23,00
Cinsiyet	Erkek	42	42,0
	Kadın	58	58,0
Puberte	Prepuberte	50	50,0
	Puberte	50	50,0
Tanı yaşı (yıl)		8,50±3,95	1,00-17,00
Takip süresi (yıl)		4,86±2,54	1,00-11,00

Boy SDS		0,19±0,99	-1,69-2,60
Tartı SDS		-0,03±1,20	-3,18-2,36
VKİ SDS		-0,18±1,45	-5,14-2,71
Otoimmuntiroidit	Negatif	78	78,0
	Pozitif	22	22,0
Hipotiroidi	Negatif	94	94,0
	Pozitif	6	6,0
Subklinihipotiroidi	Negatif	96	96,0
	Pozitif	4	4,0
Hipertiroidi	Negatif	98	98,0
	Pozitif	2	2,0

Araştırmada değerlendirilen diyabet tanılı vakaların kan şeker ortalamalarının 234,41±119,04 (Min.=65,00-Maks.=648,00), HBA1C ortalamalarının 9,81±2,45 (Min.=5,00-Maks.=18,60), CPEPTİD ortalamalarının 0,42±0,34 (Min.=0,10-Maks.=1,85), sT4 ortalamalarının 3,04±13,22 (Min.=0,20-Maks.=97,00) ve TSH ortalamalarının 5,80±20,97 (Min.=0,10-Maks.=150,00) olduğu değerlendirildi. Diyabet tanılı vakaların 27'sinde (%27,0) adacık hücre otoantikor, 17 (%17) vakada insülin otoantikoru, 77(%77) vakada anti GAD pozitifliği, 21 (%21,0) vakada ANTİ TPO/TMAB, 11 (%11,0) vakada ANTİ TG/TGAB pozitifliği görüldü. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Vakaların laboratuvar özellikleri

		Ort.±SS./n	Min.-Maks./%
KAN ŞEKERİ		234,41±119,04	65,00-648,00
HBA1C		9,81±2,45	5,00-18,60
CPEPTİD		0,42±0,34	0,10-1,85
ADACIK HÜCRE OTOANTİKOR	Negatif	73	73,0
	Pozitif	27	27,0
İNSÜLİN OTOANTİKO	Negatif	83	83,0
	Pozitif	17	17,0
ANTİ GAD	Negatif	23	23,0
	Pozitif	77	77,0
ANTİ TPO/TMAB	Negatif	79	79,0
	Pozitif	21	21,0
ANTİ TG/TGAB	Negatif	89	89,0
	Pozitif	11	11,0
sT4		3,04±13,22	0,20-97,00
TSH		5,80±20,97	0,10-150,00

Mann Whitney U testine göre otoimmün tiroidi olan vakaların yaş ortalamalarının olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p=0,023) bulundu. Ayrıca otoimmün tiroidi olan vakaların puberte gelişimleri olmayan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (0,564). Buna ek olarak Mann Whitney U testine göre otoimmün tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında tanı yaşı yıl ortalamalarının (p=0,287), takip süresi yıl ortalamalarının (p=0,092), Boy SDS ortalamalarının (p=0,302), Tartı SDS ortalamalarının (p=0,380) ve VKİ SDS ortalamalarının (p=0,859) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği bulundu. Pearson Ki-Kare Analizine göre otoimmün tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında cinsiyet oranlarının (p=0,334) ve puberte dönemi oranlarının (p=0,564) istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Otoimmün tiroidit olan ve olmayan vakalar arasında klinik özelliklerinin karşılaştırılması

		Yok		Var		p
		Ort./n	Medyan/%	Ort./n	Medyan/%	
YAŞ		14,31	15,00	16,59	16,50	<b>0,023<sup>a</sup></b>
CİNSİYET	E	38	48,7	4	18,2	0,334 <sup>b</sup>
	K	40	51,3	18	81,8	
PUBERTE	PREPUBERTE	41	52,6	13	59,1	0,564 <sup>b</sup>
	PUBERTE	37	47,4	9	40,9	
Tanı yaşı (yıl)		8,26	9,00	9,36	10,50	0,287 <sup>a</sup>
Takip süresi (yıl)		4,64	4,00	5,59	5,50	0,092 <sup>a</sup>
Boy SDS		0,26	0,10	-0,05	0,05	0,302 <sup>a</sup>
Tartı SDS		0,02	0,11	-0,18	-0,28	0,380 <sup>a</sup>
VKİ SDS		-0,19	0,06	-0,15	0,14	0,859 <sup>a</sup>
HİPOTİROİDİ	Negatif	78	100,0	16	72,7	<0,001 <sup>c</sup>
	Pozitif	0	0,0	6	27,3	
SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ	Negatif	78	100,0	18	81,8	0,002 <sup>c</sup>
	Pozitif	0	0,0	4	18,2	
HİPERTİROİDİ	Negatif	78	100,0	20	90,9	0,047 <sup>c</sup>
	Pozitif	0	0,0	2	9,1	

Mann Whitney U testine göre otoimmün tiroidi olan vakaların kan şekeri ortalamalarının olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p=0,035) bulundu. Mann Whitney U testine göre otoimmün tiroidi olan vakaların

TSH ortalamalarının olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p=0,044) bulundu. Buna ek olarak Mann Whitney U testine göre otoimmün tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında HBA1C ortalamalarının (p=0,180) ve Cpeptid ortalamalarının (p=0,152) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu. Fisher Kesin Ki-Kare Analizine göre otoimmün tiroidi olan vakalarda ANTİ TPO/TMAB pozitifliğinin otoimmün tiroidi olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (p<0,001) bulundu. Fisher Kesin Ki-Kare Analizi göre otoimmün tiroidi olan vakalarda ANTİ TG/TGAB pozitifliğinin otoimmün tiroidi olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (p<0,001) bulundu. Pearson Ki-Kare Analizine göre otoimmün tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında adacık hücre otoantikor sonucu oranlarının (p=0,564), insülin otoantikor sonucu oranlarının (p=0,146) ve ANTİ GAD sonucu oranlarının (p=0,079) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Otoimmün tiroidit olan ve olmayan vakalar arasında laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

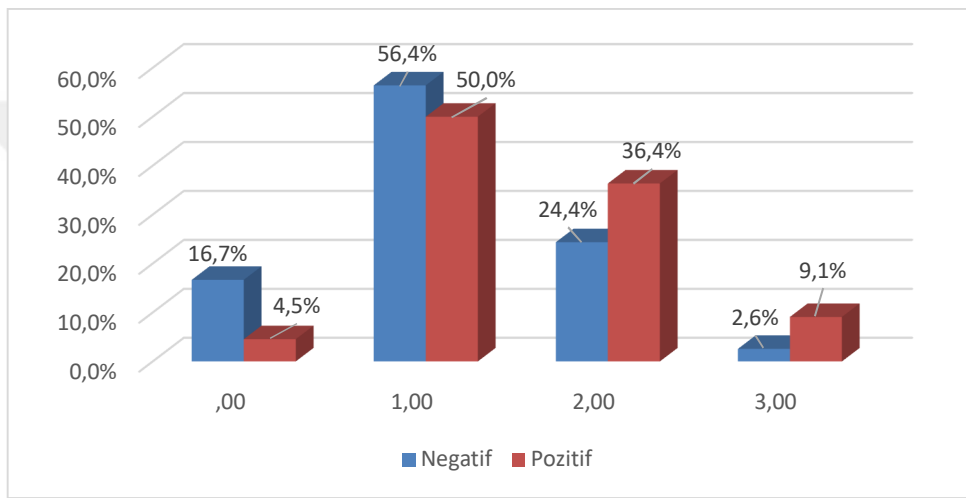
		Yok		Var		p
		Ort.	Medyan	Ort.	Medyan	
Kan şekeri		219,71	195,50	286,55	263,50	<b>0,035<sup>a</sup></b>
HBA1C		9,72	9,00	10,15	9,60	0,180 <sup>a</sup>
Cpeptid		0,44	0,32	0,36	0,21	0,152 <sup>a</sup>
T4		3,52	1,07	1,35	1,03	0,469 <sup>a</sup>
TSH		2,23	1,98	18,45	3,05	<b>0,044<sup>a</sup></b>
ADACIK HÜCRE OTOANTİKOR	Negatif	58	74,4	15	68,2	0,564 <sup>c</sup>
	Pozitif	20	25,6	7	31,8	
İNSÜLİN OTOANTİKO	Negatif	67	85,9	16	72,7	0,146 <sup>c</sup>
	Pozitif	11	14,1	6	27,3	
ANTİ GAD	Negatif	21	26,9	2	9,1	0,079 <sup>c</sup>
	Pozitif	57	73,1	20	90,9	

a=Mann Whitney U testi, b=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi, c=Pearson Ki-Kare Analizi

Araştırmada diyabet otoantikorları (Adacık hücre antikoru, anti GAD, insülin otoantikoru) açısından değerlendirilen otoimmün tiroiti olmayan vakaların 13'ünde (%16,7) hiçbir otoantikoru pozitif olmadığı, 44 (%56,4) vakada en az bir otoantikoru pozitifliği, 19 (%24,4) vakada iki otoantikoru ve 2 (%2,6) vakada en az üç otoantikoru

pozitifliği tespit edildi. Araştırmada değerlendirilen otoimmuntiroiti olan vakaların 1'inde (%4,5) hiçbir otoantikorun pozitif olmadığı, 11 (%50,0) vakada en az bir otoantikorun pozitifliği, 8 (%36,4) vakada iki otoantikorun ve 2 (%9,1) vakada en az üç otoantikorun pozitifliği tespit edildi. Fisher Kesin Ki-Kare Analizine göre üç testin pozitif olmasıyla bağlantılı oranların otoimmuntiroiti olan ve olmayan vakalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $p=0,163$ ) bulundu.

Şekil 4.1: Otoimmun tiroidit olan ve olmayan vakalar arasında adacık hücre antikorunu, insülin otoantikorunu ve anti GAD testlerinin pozitiflik sayısına göre karşılaştırılması



Diyabet hastalarında otoimmun tiroidit riskini artırmada etkili olan değişkenleri belirlemek amacıyla Çoklu Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Yaş, cinsiyet, VKİ SDS, kan şekeri, TSH ve t4 değerleri kontrol edildiğinde yaş artışının diyabet hastalarında otoimmun tiroidit riskini istatistiksel açıdan anlamlı derecede 1,32 kat ( $p=0,021$ , GA=1,04-1,66) artırdığı bulundu. Buna ek olarak kan şekeri artışının diyabet hastalarında otoimmun tiroiti olma riskini istatistiksel açıdan anlamlı derecede 1,01 kat ( $p=0,016$ , GA=1,00-1,01) artırdığı bulundu (Tablo 4. 5).

Tablo 4.5 Otoimmun tiroidit riskini artırmakla ilişkili Binary Lojistik Regresyon Analizi

	B	SH	df	p	Oddsratio	95% GA	
						AL	ÜL
Yaş	0,27	0,12	1	<b>0,021</b>	1,32	1,04	1,66
Cinsiyet (Erkek)	-1,21	0,85	1	0,157	0,30	0,06	1,59
VKİSDS	-0,07	0,27	1	0,792	0,93	0,55	1,58

Kan şekeri	0,01	0,00	1	<b>0,016</b>	1,01	1,00	1,01
t4	-0,44	2,22	1	0,841	0,64	0,01	49,50
TSH	0,63	0,29	1	<b>0,030</b>	1,89	1,06	3,37

Özetle yaptığımız araştırmada 100 T1DM'li hastanın 22'si (%22,0) otoimmün tiroidit olduğu tespit edildi. Otoimmün tiroidit hastalarını 6'sı (%6,0) hipotiroidi, 4'ü (%4,0) subklinik hipotiroidi 2'si (%2,0) hipertiroidi olduğu tespit edildi bulundu. Otoimmün tiroidit gelişen hastaların yaş ortalamaları daha yüksekti, kız cinsiyet ve puberte oranı daha fazla bulundu. Hipotiroidi gelişme riskini artırmış olabileceği düşünülen klinik ve laboratuvar bulguları ile yapılan Çoklu Binary Lojistik Regresyon Analizinde yaş ve kan şekeri düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

## 5.TARTIŞMA

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) fiziksel ruhsal ve sosyal gelişim yönünden ciddi sonuçları olan çocukluk ve adolesan yaş aralığının en sık görülen endokrin hastalığıdır. Hastalığın oluşmasında genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler yer alır. Coğrafi farklılıklar, mevsimler, cinsiyet, beslenme ve bazı enfeksiyon hastalıkları diyabetin başlama yaşı ve görülme oranı üzerine etkili epidemiyolojik faktörlerdir.

T1DM görülme oranı kız ve erkek çocuklar arasında ciddi farklılık göstermemektedir. Yapılan bazı çalışmalar bu oranları %43,3-59,1'i erkek, %40,9-56,7'si kız cinsiyette bulunmuştur (Chong 2002, Rewers 2002, Öz 2009, Mayer-Davis 2017). Türkiye'de yapılan bir çalışmada olguların %51,4'ü erkek, %48,6'sı kız idi (Taşkın 2007). Çalışmamızda vakaların 42'si (%42,0) erkek, 58'i (%58,0) kız olup literatürle uyumludur.

Çocukluk çağında T1DM'nin ortaya çıkma zamanı için 4-6(okula başlama ile birlikte enfeksiyonlarla daha fazla karşılaşılması)ve 10-14 (puberte ve emosyonel stresin artması ile) olmak üzere iki yaş piki zamanı vardır(Durruty 1979, Elamin 1992, Felner 2005, Alemzadeh 2011). Genel olarak, tanı alan T1DM yaklaşık %45'i 10 yaşından önce tanı alır (Dabelea 2007). Çalışmamızda tüm vakaların 50'si (%50,0) puberte dönemindeydi. Tip 1 DM vakalarının tanı anı yaş ortalamaları bir çalışmada 9,0±4,1 yıl (Clements 2014), başka bir çalışmada 7±3,1 yıl (Karadağ 2018), diğer bir çalışmada 7,9±4,4 yıl idi (Taşkın 2007). Çalışmamızda vakaların diyabet tanı yaşı yıl ortalaması 8,50±3,95 olup literatür ile uyumludur.

Yapılan bir çalışmada (Kordonouri 2002) T1DM'li 7097 hastada otoimmün tiroidit sıklığı %21,6 bulunmuştur. Diğer bir çalışmada T1DM'li hastalarında yaklaşık % 20 kadarı pozitif antitiroid antikorlarına sahiptir (Warncke 2010). Çalışmamızda otoimmün tiroidit 22 hastada tespit edilmiştir (%22). Dolaşımda antikorları olan hastalar klinik olarak hipotiroidi, ötiroid veya hipertiroidi olabilir. T1DM hastalarının yaklaşık yüzde 2 ile 5'inde otoimmün hipotiroidizm kliniği geliştirebilir (Kordonouri 2002, Kordonouri 2002, Šumník 2003, Warncke 2010, Spaans 2017). Çalışmamızda 4 hastada (%4) aşikar hipotiroidizm geliştiği gözlemlendi. Nadiren T1DM'li çocuklarda genel popülasyona göre daha yüksek bir bildirilen prevalans ile (yaklaşık %1) hipertiroidi görülebilir(Dost 2015). Çalışmamızda 2 vakada (%2) hipertiroidi geliştiği gözlemlendi. Yapılan diğer bir çalışmada otoimmün tiroidit tanısı alan 26 olgunun 12'sinde tiroid disfonksiyonu (5 hastada subklinik hipotiroidi,4 hastada aşikar hipotiroidi, 1 hastada subklinik hipertiroidi ve 2 hastada aşikar hipertiroidi) saptanmıştır(Castaner 1999). Çalışmamızda 22(%22) vakanın 12'sinde tiroid disfonksiyonu geliştiği gözlemlendi. Bu fonksiyon bozuklukları klinik ve laboratuvar bulgularla 6 (%6) vakada hipotiroidi, 4 (%4) vakada subklinik hipotiroidi ve 2 (%2) vakada hipertiroidi olduğu tespit edildi. Bu oranlar genel olarak yukarıda belirtilen literatür verileri ile uyumludur.

Tip 1 DM otoimmün mekanizmaların çevresel ve genetik faktörlerle harekete geçmesi ile  $\beta$  hücre harabiyeti sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır. Bu sebeple ilk tanı anında kan şekeri yüksekliğine ilave düşük insülin ve C-peptid düzeyleri ile karakterizedir (Alemzadeh 2011). Bakılan c-peptid düzeyi üretilen insülin miktarı hakkında bilgi verir. Yapılan kapsamlı bir çalışmada 1316 T1DM'li hastada ortalama C-peptid düzeyi  $0,69\pm 0,6$  (ng/ml) bulunmuştur (Mayer-Davis 2013). Ülkemizde yapılan çalışmada 73 tip 1 DM'li hastanın ortalama C-peptid düzeyi  $0,76\pm 0,6$  (ng/ml) bulunmuştur (Bideci ve ark. 2006). T1DM'nin doğal seyri göz önüne alındığında bu değerlerin düşük olması beklenen bir durumdur. Çalışmamıza incelenen T1DM hastalarının tanı anında ortalama C-peptid düzeyi  $0,42\pm 0,34$  (ng/ml) olup literatür ile uyumludur.

HbA1c düzeyi, 2-3 aylık bir zaman aralığındaki ortalama kan glukoz seviyesini gösterir ve HbA1c düzeyi tanı anında, kontrollerde kullanılır (Saka 2003). Yapılan bir çalışmada (Triolo ve ark. 2011) 491 tip 1 DM'li olgunun tanı anında ortalama HbA1c düzeyi  $11,6\pm 2,6$  bulunmuştur. Ülkemizde (Bideci ve ark. 2006) yapılan çalışmada tanı anında bakılan ortalama HbA1c düzeyi  $11,6\pm 2,3$ 'dür. Çalışmamızda tip 1 DM'li

olguların tanı anındaki ortalama HbA1c değeri %12,55 olup, literatürlerdeki değerler ile benzerdir.

Otoimmünite T1DM patogeneğinde önemli bir yer tutar. Otoantikorlar olarak tanımlanan antikorlar, glutamikasiddekarboksilaz antikor (anti-GAD)insülin otoantikoru (AIA), adacık hücre antikor (ICA) ve tirozinfosfatazotoantikorudur (IA-2) (Winter 1999). Yapılan bir çalışmada çalışmasında T1DM hastalarının %64'ünde anti-GAD, %32,1'inde ICA, %16'da AIA, %33,9'unda IA-2 pozitif olmasına karşın, %19,6 olguda ise tüm antikorlar negatif bulunmuştur (Imagawa 2000). Diğer bir çalışmada 41 tip 1 DM'li hastanın %83'ünde anti-GAD, %49'unda AIA, %78'inde IA-2 pozitif olmasına karşın %10 hastada hiçbir antikor pozitif bulunmamıştır (Kawasaki 2014). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (Bideci ve ark. 2006) 2000-2004 yılları arası tanı alan T1DM hastalarından %46,3'ünde anti-GAD, %26,8'inde AIA, %31,6'sında ICA, %14,6'sında IA-2 pozitif bulunmuştur. %14,6'sında ise tüm otoantikorlar negatif bulunmuştur. Çalışmamızda T1DM tanılı hastaların 77'sinde (%77) anti GAD, 27'sinde (%27,0) adacık hücre otoantikoru (ICA), 17 (%17) vakada insülin otoantikoru (AIA) pozitifliği gözlemlendi. 14 (%14) hastada herhangi bir otoantikor pozitifliği gözlemlenmedi. **Çalışmamızda en yüksek oranla pozitif bulunan otoantikor anti GAD olup yurt dışı verileri ile uyumlu fakat ülkemiz verileri ile uyumsuzdur.** Hastanemizde ve diğer laboratuarlarda bakılan otoantikorlar arasında tirozinfosfatazotoantikorudur (IA-2) bulunmadığı için bu otoantikor hakkında net bir kanı oluşmamıştır.

Otoimmüntiroidit gelişen T1DM'li hastalarda bakılan otoantikor düzeylerine göre; bir çalışmada (Kordonouri 2002) %10 hastada anti-TPO pozitifliği, %8,7 hastada anti-Tg pozitifliği ve %5,9 hastada her iki antikorda da pozitiflik saptamıştı. Başka bir çalışmada (Kakleas ve ark. 2009) %6,9 hastada anti-TPO %1,3 hastada anti-Tg ve %10,4 hastada her iki antikor pozitifliği bulunmuştu. Çalışmamızda otoimmün tiroidit 22 hastada tespit edilmiştir (%22). 11 (%11,0) hastada sadece anti-TPO /TMAB, 1 (%11,0) hastada sadece anti-Tg/TGAB pozitifliği tespit edildi. 10 hastada (%10) her iki otoantikor pozitifliği görüldü.

Hastaların klinik özelliklerinin otoimmün tiroidit gelişmesi üzerindeki etkisini incelenek için yapılan bir araştırmada, Almanya ve Avusturya'daki 118 pediatrik diyabet merkezinde takip ve tedavi edilen 0.1-20 yaş arası tip 1 diyabetli 17.749 hastadan analiz edilmiş olup tip 1 DM'li olgularda otoimmün tiroidit gelişmesinde otoimmün tiroidit geliştirmeyen tip 1 DM'li olgulara göre büyük yaşın ve diyabetli takip süresinin anlamlı

olduğu görülmüştür (Kordonouri ve ark. 2002). Başka bir çalışmada da benzer anlamlılıklar bulunmuştur (Goodwin ve ark. 2006). Buna karşın otoimmün tiroiditli olan ve olmayan T1DM'li hastaları yaş ve diyabet süresi açısından karşılaştıran bazı çalışmalarda her iki grup arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Hansen ve ark. 2003, Ardestani ve ark. 2011). Çalışmamızda otoimmün tiroidit olan ve olmayan hastalar klinik özellikler olarak karşılaştırıldığında otoimmün tiroidi olan vakaların yaş ortalamalarının olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ( $p=0,023$ ) bulundu. Fakat literatürden farklı olarak diyabet takip süresi açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,092$ ).

Otoimmün tiroidit prevalansı diyabetli kızlarda erkeklere göre daha yüksektir (Karavanaki 2009, Bonifacio 2009). Bu bilgi T1DM'li 659 çocukta otoimmün tiroidit arayan, gözlemsel bir çalışmada da gösterilmiştir (Kordonouri ve ark. 2005). Çok merkezli 17.749 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada otoimmün tiroidit hastalarının %68 kız hastalardı (Kordonouri ve ark. 2002). Çalışmamızda 22 otoimmün tiroidit hastasının 18 (%81,8) kız, 4'ü (%18,2) erkekti. Pubertenin tiroidit üzerindeki etkisini ölçen bir çalışmada (Bay ve ark. 2015) yer olan 19 otoimmün tiroiditli olgunun 15'i (%78,9) pubertal bulunmuştur. Çalışmamızda 22 otoimmün tiroiditli olgunun 13'ü (%59,1) pubertal bulundu.

Otoimmün tiroidit gelişen T1DM'li hastalar ile otoimmün tiroidit geliştirmeyen tip 1 DM'li hastaların antropometrik ölçümleri kıyaslandığında kilo, boy SDS ve VKİ SDS değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (Kordonouri 2002, Umpierrez 2003). Çalışmamızda Boy SDS ortalamalarının ( $p=0,302$ ), Tartı SDS ortalamalarının ( $p=0,380$ ) ve VKİ SDS ortalamalarının ( $p=0,859$ ) bulunmuş olup otoimmün tiroiditi olan ve olmayan tip 1 DM'li hastaların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında her 2 grupta bir fark görülmemiştir. Bu bilgi literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda otoimmün tiroidi olan hastaların tiroidit tanısı anı kan şekeri ortalamalarının ile tiroidit olmayan hastaların kontrol kan şekerleri karşılaştırıldı. Çıkan sonuçta tiroidit hastalarının kan şekerleri istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu ( $p=0,035$ ) bulundu. Bu sonucun sebebi tiroid hormonlarındaki bozukluğun T1DM'li hastalarda kan şekeri regülasyonunu güçleştirmesi olabilir. Uygun tedaviye rağmen kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastaların tiroidit açısından değerlendirilmesi önerilir.

Laboratuar parametrelerinden glikolize hemogloblin (HbA1c) T1DM'nin tanı ve takibinde, c-peptid T1DM tanısında önemli yer tutar. Otoimmün tiroidit olmayan T1DM hastaları ile otoimmün tiroiditli T1DM hastalarının tiroidit tanı anında bakılan HbA1c seviyelerinin tiroidit saptanmayan hastalarla kıyaslandığı 111 hastalık bir çalışmada (Castaner ve ark. 1999) 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Başka bir çalışmada (Ardestani ve ark. 2011) HbA1c seviyelerinin gruplar arasında anlamlı farklılığı olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda otoimmün tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında otoimmün tiroidit tanı anı HbA1C seviyeleri ile, tiroidit tanısı olmayan hastaların kontrol HbA1c ortalamalarının (p=0,180) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu. Yukarıda bahsedilen aynı çalışmada (Castaner ve ark. 1999) c-peptid düzeyinin 2 grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüş olup çalışmamızda c-peptid ortalamalarının (p=0,152) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu.

Otoimmün tiroidit olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığı çok merkezli 17749 hastanın tarandığı bir çalışmada otoimmün tiroiditi olan hastalarda TSH seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (p=0.001) (Kordonouri ve ark. 2002). Buna karşı yapılan bir çalışmada TSH seviyelerinin iki grup arasında farklı olmadığı belirtilmiştir (Umpierrez ve ark. 2003). Çalışmamızda otoimmün tiroidi olan vakaların TSH ortalamalarının olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu (p=0,044) bulundu.

Otoimmün tiroiditin T1DM otoantikörleri ile ilişkisini tanımlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalardan birinde (Barova ve ark. 2004) otoimmün tiroidit gelişen T1DM'li hastalar ile otoimmün tiroidit gelişmeyen tip 1 DM'li olgular diyabet otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılmış olup otoimmün tiroiditli hastalarda anti-GAD pozitifliği anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat yapılan bazı çalışmalarda (Castanerve ark. 1999) anti-GAD otoantikoru için iki grup açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada (Jung ve ark. 2014) anti-GAD, ICA ve AIA antikörleri açısından değerlendirilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda otoimmün tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında adacık hücre otoantikor sonucu oranlarının (p=0,564), insülin otoantikor sonucu oranlarının (p=0,146) ve ANTI GAD sonucu oranlarının (p=0,079) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu. Çalışmamızda diyabet otoantikörleri (Adacık hücre antikoru, anti GAD, insülin otoantikoru) açısından değerlendirilen otoimmüntiroidi olmayan vakaların 13'ünde (%16,7) hiçbir otoantikörün pozitif olmadığı, 44 (%56,4) vakada en az bir otoantikörün pozitifliği, 19 (%24,4) vakada iki otoantikörün ve 2 (%2,6) vakada en az üç otoantikörün pozitifliği tespit edildi. Otoimmün tiroiditi olan vakaların 1'inde (%4,5) hiçbir otoantikörün pozitif

olmadığı, 11 (%50,0) vakada en az bir otoantikorun pozitifliği, 8 (%36,4) vakada iki otoantikorun ve 2 (%9,1) vakada en az üç otoantikorun pozitifliği tespit edildi. 2 veya daha fazla otoantikorun pozitifliğinin otoimmün tiroidit oluşma riskini artırmadaki rolünü ölçmek için yapılan analizde çoklu test pozitifliğinin otoimmün tiroiti olan ve olmayan vakalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farkı olmadığı ( $p=0,163$ ) bulundu.

Sonuç olarak T1DM hastalarında tanıda ve izlemde otoimmün tiroidit gelişme ihtimalinin normal popülasyondan fazla olduğu unutulmamalıdır. Hastalar kontrollerde tiroidit açısından değerlendirilmelidir.

## 6.SONUÇLAR

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 2010 ile 2018 tarihleri arasında T1DM tanısı ile takip edilmiş hastaların dosyalarının incelenmesi ile yapıldı. Çalışmada T1DM tanısı ile izlenen hastaların otoimmün tiroidit sıklığının saptanması ve varsa otoimmün tiroidit için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

1. Çalışmaya 100 hasta dahil edildi. Araştırmada değerlendirilen diyabet tanılı vakaların 42'si (%42,0) erkek 58'i kız (%58,0) olup tüm vakaların 50'si (%50,0) puberte dönemindeydi. Tüm hastaların diyabet tanı yaşı yıl ortalaması  $8,50\pm 3,95$  idi (Min.=1,00-Maks.=17,00). Hastaların diyabet, takip süresi yıl ortalaması  $4,86\pm 2,54$  (Min.=1,00-Maks.=11,00),
2. Tüm hastaların Boys SDS ortalaması  $0,19\pm 0,99$  (Min.=-1,69-Maks.=2,60), Tartı SDS ortalaması  $-0,03\pm 1,20$  (Min.=-3,18-Maks.=2,36) ve VKİ SDS ortalaması  $-0,18\pm 1,45$  (Min.=-5,14-Maks.=2,71) idi.
3. Tüm hastaların HBA1C ortalamaları  $9,81\pm 2,45$  (Min.=5,00-Maks.=18,60), c-peptid ortalamaları  $0,42\pm 0,34$  (Min.=0,10-Maks.=1,85),
4. Araştırmada değerlendirilen diyabet tanılı vakaların 27'sinde (%27,0) adacık hücre otoantikoru, 17 (%17) vakada insülin otoantikoru, 77(%77) vakada anti GAD pozitifliği saptandı. 11 (%11,0) vakada sadece Anti TPO/Tmab, 1 (%1,0) vakada sadece Anti TG/Tgab pozitifliği ve 10 vakada (%10) her iki otoantikor pozitifliği tespit edildi.
5. Diyabet tanılı tüm vakaların HBA1C ortalamalarının  $9,81\pm 2,45$  (Min.=5,00-Maks.=18,60), c-peptid ortalamalarının  $0,42\pm 0,34$  (Min.=0,10-Maks.=1,85), sT4

- ortalamlarının  $3,04 \pm 13,22$  (Min.=0,20-Maks.=97,00) ve TSH ortalamalarının  $5,80 \pm 20,97$  (Min.=0,10-Maks.=150,00) olduğu görüldü.
6. Tüm hastaların otoimmün tiroid parametreleri değerlendirildiğinde 22 (%22,0) hastanın otoimmuntiroidit 6 (%6,0) hastanın hipotiroidi, 4 (%4,0) hastanın subklinikhipotiroidi ve 2 (%2,0) hastanın hipertiroidi olduğu görüldü.
  7. Otoimmun tiroidi olan vakaların yaş ortalamaları yıl cinsinden 16,5 yıl idi. 22 hastanın 18'i (%81,8) kız 4'ü (%18,2) erkekti. 13 %(59,1) hasta pubertal 9 (%40,9) hasta prepubertaldi. Otoimmün tiroidit hastalarındaki yüksek yaş ortalaması kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlıydı (0.023). Otoimmun tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında cinsiyet oranlarının ( $p=0,334$ ) ve puberte dönemi oranlarının ( $p=0,564$ ) tanı yaşı yıl ortalamalarının ( $p=0,287$ ), Boy SDS ortalamalarının ( $p=0,302$ ), Tartı SDS ortalamalarının ( $p=0,380$ ) ve VKİ SDS ortalamalarının ( $p=0,859$ ) istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu.
  8. Otoimmun tiroidi olan vakaların tiroidit tanısı anı bakılan kan şekeri ortalamalarının olmayan vakaların kontrol kan şekeri ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ( $p=0,035$ ) gözlemlendi. Ayrıca otoimmun tiroidi olan vakaların TSH ortalamalarının olmayan vakalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu ( $p=0,044$ ) bulundu. Buna ek olarak otoimmun tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında tiroidit tanı anı bakılan HBA1C ortalamalarının ( $p=0,180$ ) ve diyabet tanı anı bakılan c-peptid ortalamalarının ( $p=0,152$ ) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu. Otoimmun tiroidi olan ve olmayan vakalar arasında adacık hücre otoantikor sonucu oranlarının ( $p=0,564$ ), insülin otoantikor sonucu oranlarının ( $p=0,146$ ) ve anti GAD sonucu oranlarının ( $p=0,079$ ) istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklı olmadığı bulundu. Ayrıca 2 veya daha fazla diyabet otoantikorum pozitifliğinin otoimmün tiroidit oluşturma riskini artırmadaki rolünü ölçmek için yapılan analizde çoklu testpozitifliğininotoimmuntiroiti olan ve olmayan vakalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farkı olmadığı ( $p=0,163$ ) bulundu

## 7.KAYNAKLAR

Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. 2011. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 Th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Vol. 19.th.

- Achenbach, P., E. Bonifacio, K. Koczwara, and A. G. Ziegler. 2005. "Natural History of Type 1 Diabetes." *Diabetes* 54(Supplement 2). S25.
- Aktay, Atiye N., P. C. Lee, Vijay Kumar, Elaine Parton, David T. Wyatt, and Steven L. Werlin. 2001. "The Prevalence and Clinical Characteristics of Celiac Disease in Juvenile Diabetes in Wisconsin." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 33(4):462–65.
- Al-Ashwal AA, Shabib SM, Sakati NA, Attia NA. Prevalence and characteristics of celiac disease in type I diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003; 24:1113.
- Ardestani S, Keshteli A, Khalili N, Hashemipour M, Barekatin R. Thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Isfahan, Iran. *Iran J Pediatr* 2011;21(4):502-8.
- Association, American Diabetes. 2010. "Standards of Medical Care in Diabetes-2010." *Diabetes Care* 33(SUPPL. 1):S11–61.
- Association, American Diabetes. 2014. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 37(SUPPL.1):S81–90.
- Association, American Diabetes. 2017. "Classification and Diagnosis of Diabetes." *Diabetes Care* 40(Supplement 1):S11–24.
- Association, American Diabetes. 2020. "Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020." *Diabetes Care* 43(Supplement 1):S163–82.
- Atkinson, Mark A., Mark A. Bowman, Lalita Campbell, Bethany L. Darrow, Daniel L. Kaufman, et al. 1994. "Cellular Immunity to a Determinant Common to Glutamate Decarboxylase and Coxsackie Virus in Insulin-Dependent Diabetes." *Journal of Clinical Investigation* 94(5):2125–29.
- Bach, Jean-François. 2002. "The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases." *New England Journal of Medicine* 347(12):911–20.
- Barker, Jennifer M., Stephanie H. Goehrig, Katherine Barriga, Michelle Hoffman, et al. 2004. "Clinical Characteristics of Children Diagnosed with Type 1 Diabetes through Intensive Screening and Follow-Up." *Diabetes Care* 27(6):1399–1404.
- Barova H, Perusicova J, Hill M, Sterzl I, Vondra K, Masek Z. Anti-GAD positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2004;53:279-86.
- Bell, Ronny A., Elizabeth J. Mayer-Davis, Jennifer W. Beyer, Ralph B. D'Agostino, Jean M. Lawrence, et al. 2009. "Diabetes in Non-Hispanic White Youth." *Diabetes Care* 32(SUPPL. 2).
- Bideci A, Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı Hast Derg* 2006;49:112-6.
- Biester, Torben, Sarah Blaesig, Kerstin Remus, Bärbel Aschemeier, Olga Kordonouri, et

- al. 2014. "Insulin Degludec's Ultra-Long Pharmacokinetic Properties Observed in Adults Are Retained in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes." *Pediatric Diabetes* 15(1):27–33.
- Bodin, Johanna, Lars Christian Stene, and Unni Cecilie Nygaard. 2015. "Can Exposure to Environmental Chemicals Increase the Risk of Diabetes Type 1 Development?" *BioMed Research International* 2015.
- Boitard, C. 1992. "The Differentiation of the Immune System towards Anti-Islet Autoimmunity. Clinical Prospects." *Diabetologia* 35(12):1101–12.
- Bonifacio, A. Mayr, A. Knopff, and A. G. Ziegler. 2009. "Endocrine Autoimmunity in Families with Type 1 Diabetes: Frequent Appearance of Thyroid Autoimmunity during Late Childhood and Adolescence." *Diabetologia* 52(2):185–92.
- Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. *Türk Ped Arş* 2011;46:79-81
- Cacciari E, S. Milani, A. Balsamo et al (2002). Italian cross-section charts for height, weight and BMI (6–20 y). *Eur J Clin Nutr* 56(2): 171–180
- Cavallo, Maria Gisella, Danila Fava, Laura Monetini, Fortunata Barone, and Paolo Pozzilli. 1996. "Cell-Mediated Immune Response to  $\beta$  Casein in Recent-Onset Insulin-Dependent Diabetes: Implications for Disease Pathogenesis." *Lancet* 348(9032):926–28.
- Castaner M, Molina A, Jimenez-Lopez L, Gomez J, Soler J. Clinical presentation and early course of type 1 diabetes in patients with and without thyroid autoimmunity. *Diabetes Care* 1999;22(3):377-81.
- Cengiz, Eda, Dongyuan Xing, Jenise C. Wong, Joseph I. Wolfsdorf, et al. 2013. "Severe Hypoglycemia and Diabetic Ketoacidosis among Youth with Type 1 Diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry." *Pediatric Diabetes* 14(6):447–54.
- Chong V, Leong K, Wallymahmed M, Sturgess R, MacFarlane A. Is coeliac disease more prevalent in young adults with coexisting type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease compared with those with type 1 diabetes mellitus alone? *DiabetMed* 2002;19:334-7.
- Clements M, Lind M, Raman S, Patton S, Lipska K, Fridlington G, et al. Age at diagnosis predicts deterioration in glycaemic control among children and adolescents with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014;39:1-9.
- Cryer, Philip E. 2005. "Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes: A Report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia." *Diabetes Care* 28(5):1245–49.
- Dabelea, Dana, Ronny A. Bell, Ralph B. D'Agostino, Giuseppina Imperatore, Judith M. Johansen, et al. 2007. "Incidence of Diabetes in Youth in the United States." *Journal of the American Medical Association* 297(24):2716–24.
- Dabelea, Dana, Arleta Rewers, Jeanette M. Stafford, Debra A. Standiford, Jean M. Lawrence, et al. 2014. "Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The Search for Diabetes in Youth Study." *Pediatrics* 133(4):e938.

- Dahlquist, Gisela G, Chris Patterson, and Gyula Soltesz. 1999. "Perinatal Risk Factors for Childhood Type I Diabetes in Europe: The EURODIAB Substudy 2 Study Group." *Diabetes Care* 22(10):1698–1702.
- Diaz-Valencia, Paula A., Pierre Bougnères, and Alain Jacques Valleron. 2015. "Global Epidemiology of Type 1 Diabetes in Young Adults and Adults: A Systematic Review." *BMC Public Health* 15(1).
- Doğdu G, Duru N, Eevli M, Çivilibal M. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklarda tiroid otoimmünitesi ve gluten duyarlı enteropati. *Haseki Tıp Bül* 2012;50:39-42.
- Dost A, Tilman R. Rohrer, Elke Fröhlich-Reiterer, Esther Bollow, Beate Karges, Andreas Böckmann, et al. 2015. "Hyperthyroidism in 276 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from Germany and Austria." *Hormone Research in Paediatrics* 84(3):190–98.
- Durruty, P., F. Ruiz, and M. Garcia de los Ríos. 1979. "Age at Diagnosis and Seasonal Variation in the Onset of Insulin-Dependent Diabetes in Chile (Southern Hemisphere)." *Diabetologia* 17(6):357–60.
- Dybdal, Daniel, Janne S. Tolstrup, Stine M. Sildorf, Kirsten A. Boisen, Jannet Svensson, Anne Mette Skovgaard, et al. 2018. "Increasing Risk of Psychiatric Morbidity after Childhood Onset Type 1 Diabetes: A Population-Based Cohort Study." *Diabetologia* 61(4):831–38.
- Edge JA, Roy Y, Bergomi A, et al. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. *Pediatr Diabetes* 2006; 7:11.
- Elamin, Abdelaziz, Mohamed I. A. Omer, Kamel Zein, and Torsten Tuvemo. 1992. "Epidemiology of Childhood Type I Diabetes in Sudan, 1987-1990." *Diabetes Care* 15(11):1556–59.
- Elliott, R. B., D. P. Harris, J. P. Hill, N. J. Bibby, and H. E. Wasmuth. 1999. "Type I (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus and Cow Milk: Casein Variant Consumption." *Diabetologia* 42(3):292–96.
- Felner, Eric I., William Klitz, Melissa Ham, Ana M. Lazaro, Peter Stastny, et al. 2005. "Genetic Interaction among Three Genomic Regions Creates Distinct Contributions to Early-and Late-Onset Type 1 Diabetes Mellitus." *Pediatric Diabetes* 6(4):213–20.
- Flanagan Sarah E., Emma Haapaniemi, Mark A. Russell, Richard Caswell, Hana Lango Allen, Elisa De Franco, et al. 2014. "Activating Germline Mutations in STAT3 Cause Early-Onset Multi-Organ Autoimmune Disease." *Nature Genetics* 46(8):812–14.
- Flesch, B. K., N. Matheis, T. Alt, C. Weinstock, J. Bux, and G. J. Kahaly. 2014. "HLA Class II Haplotypes Differentiate between the Adult Autoimmune Polyglandular Syndrome Types II and III." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99(1).
- Foulis A. K., M. McGill, M. A. Farquharson, and D. A. Hilton. 1997. "A Search for Evidence of Viral Infection in Pancreases of Newly Diagnosed Patients with IDDM." *Diabetologia* 40(1):53–61.
- Gale, Edwin A. M. 2002. "The Rise of Childhood Type 1 Diabetes in the 20th Century." *Diabetes* 51(12):3353–61.
- Gilani Behzad B., Margaret H. MacGillivray, Mary L. Voorhess, Barbara J. Mills, William

- J. Riley, and Noel K. MacLaren. 1984. "Thyroid Hormone Abnormalities at Diagnosis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Children." *The Journal of Pediatrics* 105(2):218–22.
- Goodwin G, Volkening L, Laffel L. Youngerage at onset of type 1 diabetes in concordantsiblingpairs is associatedwithincreased risk forautoimmunethyroiddisease. *DiabetesCare*2006;29:1397-8.
- Grey Margaret, Robin Whittemore, and William Tamborlane. 2002. "Depression in Type 1 Diabetes in Children Natural History and Correlates." Pp. 907–11 in *Journal of Psychosomatic Research*. Vol. 53. J Psychosom Res.
- Gül A. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuk ve adolesan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları E.A. Hastanesi, İstanbul, 2006.
- Haller, Michael J., Mark A. Atkinson, and Desmond Schatz. 2005. "Type 1 Diabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management." *Pediatric Clinics of North America* 52(6):1553–78.
- Harjutsalo Valma, Reijo Sund, Mikael Knip, and Per Henrik Groop. 2013. "Incidence of Type 1 Diabetes in Finland." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 310(4):427–28.
- Hansen D, Bennedbaek F, Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen B. A prospectivestudy of thyroidfunction, morphologyandautoimmunity in youngpatientswithtype 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*2003;148:245-51.
- Hviid Anders, Michael Stellfeld, Jan Wohlfahrt, and Mads Melbye. 2004. "Childhood Vaccination and Type 1 Diabetes." *New England Journal of Medicine* 350(14):1398–1404.
- Hyöty Heikki, Merja Hiltunen, Mikael Knip, Maria Laakkonen, Paula Vähäsalo, Jukka Karjalainen, et al. 1995. "A Prospective Study of the Role of Coxsackie B and Other Enterovirus Infections in the Pathogenesis of IDDM." *Diabetes* 44(6):652–57.
- Imagawa Akihisa, and Toshiaki Hanafusa. 2011. "Fulminant Type 1 Diabetes-an Important Subtype in East Asia." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 27(8):959–64.
- Jahromi M. M, and G. S. Eisenbarth. 2007. "Cellular and Molecular Pathogenesis of Type 1A Diabetes." *Cellular and Molecular Life Sciences* 64(7–8):865–72.
- Jones, T. W. 2018. "Defining Relevant Hypoglycemia Measures in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes." *Pediatric Diabetes* 19(3):354–55.
- Jonsdottir B., C. Andersson, A. Carlsson, A. Delli, G. Forsander, J. Ludvigsson, C. Marcus, et al. 2013. "Thyroid Autoimmunity in Relation to Islet Autoantibodies and HLA-DQ Genotype in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Children and Adolescents." *Diabetologia* 56(8):1735–42.
- Joseph J., V. Saroha, H. Payne, P. Paul, M. Didi, D. Isherwood, et al. 2011. "Thyroid Function at Diagnosis of Type I Diabetes." *Archives of Disease in Childhood* 96(8):777–79.
- Jung E, Han D, Yang E, Kim M, Lee D. Thyroid autoimmunity in children and adolescents

- with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:76-9
- Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci* 2009;114:214-20.
- Kao Kung Ting, Nazrul Islam, Danya A. Fox, and Shazhan Amed. 2020. "Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada." *Journal of Pediatrics* 221:165-173.e2.
- Karadağ A, Çelik Y, Toklucu Ö, Hasbal C, Hatipoğlu S. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde izlenen tip 1 diyabetes mellituslu çocukların epidemiyolojik özellikleri. *Şeh Tıp Bülteni* 2008;42:17- 21.
- Karavanaki Kyriaki, Kostas Kakleas, Evangelia Paschali, Nikos Kefalas, Ilias Konstantopoulos, Vassilis Petrou, et al. 2009. "Screening for Associated Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM)." *Hormone Research in Paediatrics* 71(4):201–6.
- Katahira Masahito, Harumi Maeda, Takahiro Tosaki, and Satoko Segawa. 2009. "The Human Leukocyte Antigen Class II Gene Has Different Contributions to Autoimmune Type 1 Diabetes with or without Autoimmune Thyroid Disease in the Japanese Population." *Diabetes Research and Clinical Practice* 85(3):293–97.
- Kaufman, D. L, M. G. Erlander, M. Clare-Salzler, M. A. Atkinson, N. K. Maclaren, and A. J. Tobin. 1992. "Autoimmunity to Two Forms of Glutamate Decarboxylase in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus." *Journal of Clinical Investigation* 89(1):283–92.
- King, Mary L., D. Bidwell, Aneena Shaikh, A. Voller, and J. E. Banatvala. 1983. "Coxsackie-b-virus-specific igm responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type 1) diabetes mellitus." *The Lancet* 321(8339):1397–99.
- Kleemann Rainer, Fraser W. Scott, Ute Wörz-Pagenstert, W. M. Nimal Ratnayake, and Hubert Kolb. 1998. "Impact of Dietary Fat on Th1/Th2 Cytokine Gene Expression in the Pancreas and Gut of Diabetes-Prone BB Rats." *Journal of Autoimmunity* 11(1):97–103.
- Klingensmith Georgeanna J., William V. Tamborlane, Jamie Wood, Michael J. Haller, Janet Silverstein, Eda Cengiz, et al. 2013. "Diabetic Ketoacidosis at Diabetes Onset: Still an All Too Common Threat in Youth." *Journal of Pediatrics* 162(2).
- Kordonouri O., D. Deiss, T. Danne, A. Dorow, C. Bassir, and A. Grüters-Kieslich. 2002. "Predictivity of Thyroid Autoantibodies for the Development of Thyroid Disorders in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes." *Diabetic Medicine* 19(6):518–21.
- Kordonouri, O., R. Hartmann, D. Deiss, M. Wilms, and A. Grüters-Kieslich. 2005. "Natural Course of Autoimmune Thyroiditis in Type 1 Diabetes: Association with Gender, Age, Diabetes Duration, and Puberty." *Archives of Disease in Childhood* 90(4):411–14.
- Kordonouri Olga, Albrecht Klinghammer, Egbert B. Lang, Annette Grüters-Kieslich,

- Matthias Grabert, and Reinhard W. Holl. 2002. "Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Multicenter Survey." *Diabetes Care* 25(8):1346–50.
- Kovacs Maria, D. Scott Obrosky, David Goldston, and Allan Drash. 1997. "Major Depressive Disorder in Youths with IDDM: A Controlled Prospective Study of Course and Outcome." *Diabetes Care* 20(1):45–51.
- Kozhakhmetova A., R. C. Wyatt, C. Caygill, C. Williams, A. E. Long, K. Chandler, R. J. Aitken, et al 2018. "A Quarter of Patients with Type 1 Diabetes Have Co-Existing Non-Islet Autoimmunity: The Findings of a UK Population-Based Family Study." *Clinical and Experimental Immunology* 192(3):251–58.
- Lawrence Jean M., Debra A. Standiford, Beth Loots, Georgeanna J. Klingensmith, Desmond E. Williams, Andrea Ruggiero, et al 2006. "Prevalence and Correlates of Depressed Mood among Youth with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study." *Pediatrics* 117(4):1348–58.
- LaFrachi S. Disorders of thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 19 th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1894-916
- Lévy-Marchal C., C. C. Patterson, and A. Green. 2001. "Geographical Variation of Presentation at Diagnosis of Type I Diabetes in Children: The EURODIAB Study." *Diabetologia* 44(SUPPL. 3).
- Ly Trang T., David M. Maahs, Arleta Rewers, David Dunger, Abiola Oduwole, and Timothy W. Jones. 2014. "Assessment and Management of Hypoglycemia in Children and Adolescents with Diabetes." *Pediatric Diabetes* 15(S20):180–92.
- Mahmud Farid H., Antoine B. M. Clarke, Kariym C. Joachim, Esther Assor, Charlotte McDonald, Fred Saibil, et al. 2020. "Screening and Treatment Outcomes in Adults and Children with Type 1 Diabetes and Asymptomatic Celiac Disease: The CD-DIET Study." *Diabetes Care* 43(7):1553–56.
- Mamoulakis D., E. Galanakis, S. Bicouvarakis, E. Paraskakis, and S. Sbyrakis. 2003. "Epidemiology of Childhood Type I Diabetes in Crete, 1990-2001." *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 92(6):737–39.
- Marshall WA, Tanner JM, 1969. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*, 44, 235, 291-303.
- Marshall WA, Tanner JM, 1970. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*, 45, 239, 13-23.
- Mayer-Davis Elizabeth J., Anna R. Kahkoska, Craig Jefferies, Dana Dabelea, Naby Balde, Chun X. Gong, et al Guidelines 2018: Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents." *Pediatric Diabetes* 19(Suppl 27):7–19.
- Mayer-Davis E, Dabelea D, Crandell J, King I, Lawrence J, Norris J, et al. Nutritional factors and preservation of C-Peptide in youth with recently diagnosed type 1 diabetes. *DiabetesCare* 2013;36:1842-50.
- Mayer-Davis Elizabeth J., Jean M. Lawrence, Dana Dabelea, Jasmin Divers, Scott Isom, Lawrence Dolan, Giuseppina Imperatore, et al. 2017. "Incidence Trends of Type 1

- and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012.” *New England Journal of Medicine* 376(15):1419–29.
- Morales AE, She J-X, Schatz DA. Genetics of type 1 diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric Endocrinology*. 1st ed. Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia, 2004: 402-26.
- Needlman RD. Puberty. In: Nelson W. et al (eds). *Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Reference ranges chapter 2. 2008.
- Norris Jill M. 1996. “Lack of Association Between Early Exposure to Cow’s Milk Protein and  $\beta$ -Cell Autoimmunity.” *JAMA* 276(8):609.
- Norris Jill M., Katherine Barriga, Georgeanna Klingensmith, Michelle Hoffman, George S. Eisenbarth, Henry A. Erlich, et al. 2003. “Timing of Initial Cereal Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity.” *Journal of the American Medical Association* 290(13):1713–20.
- Norris Jill M., Xiang Yin, Molly M. Lamb, Katherine Barriga, Jennifer Seifert, Michelle Hoffman, et al. 2007. “Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes.” *Journal of the American Medical Association* 298(12):1420–28.
- Öz R, Yılmaz H, Akçay N. Tip 1 diyabetli çocuklarda benlik saygısını etkileyen faktörler. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2009;6:331-8
- Parslow R. C., P. A. McKinney, G. R. Law, A. Staines, R. Williams, and H. J. Bodansky. 1997. “Incidence of Childhood Diabetes Mellitus in Yorkshire, Northern England, Is Associated with Nitrate in Drinking Water: An Ecological Analysis.” *Diabetologia* 40(5):550–56.
- Patterson Christopher C., Gisela G. Dahlquist, Eva Gyürüs, Anders Green, Gyula Soltész, E. Schober, et al. 2009. “Incidence Trends for Childhood Type 1 Diabetes in Europe during 1989-2003 and Predicted New Cases 2005-20: A Multicentre Prospective Registration Study.” *The Lancet* 373(9680):2027–33.
- Peterson Pärt, Henrikki Salmi, Heikki Hyöty, Aaro Miettinen, Jorma Ilonen, Helena Reijonen, et al. 1997. “Steroid 21-Hydroxylase Autoantibodies in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.” *Clinical Immunology and Immunopathology* 82(1):37–42.
- Pham-Short Anna, Kim C. Donaghue, Geoffrey Ambler, Helen Phelan, Stephen Twigg, and Maria E. Craig. 2015. “Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review.” *Pediatrics* 136(1):e170–76.
- Puñales Marcia, Marilia Dornelles Bastos, Ana Regina L. Ramos, Raquel Borges Pinto, Eduardo A. Ott, Valentina Provenzi, et al. 2019. “Prevalence of Celiac Disease in a Large Cohort of Young Patients with Type 1 Diabetes.” *Pediatric Diabetes* 20(4):414–20.
- Quinn Maryanne, Amy Fleischman, Bernard Rosner, Daniel J. Nigrin, and Joseph I. Wolfsdorf. 2006. “Characteristics at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children Younger than 6 Years.” *Journal of Pediatrics* 148(3):366–71.
- Rewers Arleta, H. Peter Chase, Todd Mackenzie, Philip Walravens, Mark Roback, Marian Rewers, et al. 2002. “Predictors of Acute Complications in Children with Type 1

- Diabetes.” *Journal of the American Medical Association* 287(19):2511–18.
- Saka N, Baş F. *Diyabetes Mellitus*. Neyzi O, Ertuęrul T, editörler. *Pediyatri*’de. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010;1625-41.
- Saka N. *Diyabetes Mellitus*. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoęlu S, editörler. *Pediyatrik Endokrinoloji*’de. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003;415-43.
- Sapra A, Vaęar S, Bhandari P. *Diabetes Mellitus*. Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019
- Silverstein Janet, Peiyao Cheng, Katrina J. Ruedy, Craig Kollman, Roy W. Beck, Georgeanna J. Klingensmith, et al. 2015. “Depressive Symptoms in Youth with Type 1 or Type 2 Diabetes: Results of the Pediatric Diabetes Consortium Screening Assessment of Depression in Diabetes Study.” *Diabetes Care* 38(12):2341–43.
- Spaans Engelina, Eelco Schroor, Klaas Groenier, Henk Bilo, Nanne Kleefstra, and Paul Brand. 2017. “Thyroid Disease and Type 1 Diabetes in Dutch Children: A Nationwide Study (Young Dudes-3).” *Journal of Pediatrics* 187:189-193.e1.
- Stene L. C., P. Magnus, R. T. Lie, O. Søvik, and G. Joner. 2001. “Birth Weight and Childhood Onset Type 1 Diabetes: Population Based Cohort Study.” *British Medical Journal* 322(7291):889–92.
- Stene Lars C., and Geir Joner. 2003. “Use of Cod Liver Oil during the First Year of Life Is Associated with Lower Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A Large, Population-Based, Case-Control Study.” *American Journal of Clinical Nutrition* 78(6):1128–34.
- Stewart Sunita M., Uma Rao, Graham J. Emslie, Diane Klein, and Perrin C. White. 2005. “Depressive Symptoms Predict Hospitalization for Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus.” *Pediatrics* 115(5):1315–19.
- řumník Zdeněk, P. Dřevínek, M. řnajderová, S. Kolouřková, P. Sedláková, M. Pechová, J. Vavřínek, et al. 2003. “HLA-DQ Polymorphisms Modify the Risk of Thyroid Autoimmunity in Children with Type 1 Diabetes Mellitus.” *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 16(6):851–58.
- Svensson Johan, Ulla-Britt Ericsson, Paul Nilsson, Catherine Olsson, Björn Jonsson, Bengt Lindberg, et al. 2006. “Levothyroxine Treatment Reduces Thyroid Size in Children and Adolescents with Chronic Autoimmune Thyroiditis.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(5):1729–34.
- Szopa T. M., P. A. Titchener, N. D. Portwood, and K. W. Taylor. 1993. “Diabetes Mellitus Due to Viruses - Some Recent Developments.” *Diabetologia* 36(8):687–95.
- Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuęrul S. İnsüline bağımlı diyabetesmellitusun epidemiyolojik özellikleri. *F Ü Saę Bil Derg* 2007;21(2):75-9.
- Tillil H., and J. Kobberling. 1987. “Age-Corrected Empirical Genetic Risk Estimates for First-Degree Relatives of IDDM Patients.” *Diabetes* 36(1):93–99.
- Triolo T, Armstrong T, McFann K, Rewers M, Klingensmith G, Eisenbarth G. Additional autoimmunedisease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011;34:1211-3.

- Tuomilehto Jaakko. 2013. "The Emerging Global Epidemic of Type 1 Diabetes." *Current Diabetes Reports* 13(6):795–804.
- Umpierrez G, Latif K, Murphy M, Lambeth H, Stentz F, Bush A. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1181-5.
- Unal Edip, Alper Akın, Ruken Yıldırım, Vasfiye Demir, İsmail Yıldız, and Yusuf Kenan Haspolat. 2017. "Association of Subclinical Hypothyroidism with Dyslipidemia and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Children." *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 9(2):144–49.
- Usher-Smith J. A., M. Thompson, A. Ercole, and F. M. Walter. 2012. "Variation between Countries in the Frequency of Diabetic Ketoacidosis at First Presentation of Type 1 Diabetes in Children: A Systematic Review." *Diabetologia* 55(11):2878–94.
- Vehik Kendra, Richard F. Hamman, Dennis Lezotte, Jill M. Norris, Georgeanna Klingensmith, Clifford Bloch, et al. 2007. "Increasing Incidence of Type 1 Diabetes in 0- to 17-Year-Old Colorado Youth." *Diabetes Care* 30(3):503–9.
- Verbsky James W., and Talal A. Chatila. 2013. "Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) and IPEX-Related Disorders: An Evolving Web of Heritable Autoimmune Diseases." *Current Opinion in Pediatrics* 25(6):708–14.
- Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, T. Saukkonen, E. Savilahti, K. Aro, M. Knip, et al. 1994. "Diet, Cow's Milk Protein Antibodies and the Risk of IDDM in Finnish Children." *Diabetologia* 37(4):381–87.
- Vlachopapadopoulou Elpis, Dimitrios Thomas, Feneli Karachaliou, Fotini Chatzimarkou, Lia Memalai, Marina Vakaki, et al. 2009. "Evolution of Sonographic Appearance of the Thyroid Gland in Children with Hashimoto's Thyroiditis." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 22(4):339–44.
- Warncke Katharina, Elke E. Fröhlich-Reiterer, Angelika Thon, Sabine E. Hofer, Dagobert Wiemann, et al. 2010. "Polyendocrinopathy in Children, Adolescents, and Young Adults with Type 1 Diabetes: A Multicenter Analysis of 28,671 Patients from the German/Austrian DPV-Wiss Database." *Diabetes Care* 33(9):2010–12.
- Wolfsdorf, J. 2006. "Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents: A Consensus Statement from the American Diabetes Association." *Diabetes Care* 29(5):1150–59.
- Wolfsdorf, Joseph I. 2014. "The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes Guidelines for Management of Diabetic Ketoacidosis: Do the Guidelines Need to Be Modified?" *Pediatric Diabetes* 15(4):277–86.
- Yasuda Kazuki, Kazuaki Miyake, Yukio Horikawa, Kazuo Hara, Haruhiko Osawa, Hiroto Furuta, et al. 2008. "Variants in KCNQ1 Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus." *Nature Genetics* 40(9):1092–97.
- Yoon J. W. 1990. "The Role of Viruses and Environmental Factors in the Induction of Diabetes." *Current Topics in Microbiology and Immunology* 164:95–123.
- Yoon Ji-Won, Marshall Austin, Takashi Onodera, and Abner Louis Notkins. 1979. "Virus-Induced Diabetes Mellitus." *New England Journal of Medicine* 300(21):1173–79.
- Ziegler Anette G., Sandra Schmid, Doris Huber, Michael Hummel, and Ezio Bonifacio.

2003. "Early Infant Feeding and Risk of Developing Type 1 Diabetes-Associated Autoantibodies." *Journal of the American Medical Association* 290(13):1721–28.

