



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU ÇOCUKLARDA
OTOİMMÜN TİROİDİT VE ÇÖLYAK
BİRLİKTELİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. AHMET YOSUNKAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi AHMET YILMAZ**

DİYARBAKIR-2018

ÖNSÖZ

Aile hekimliğı bireyleri doğum öncesinden başlayıp ölüm anına kadar takip eden bir branştır. Kronik hastalıkların takibi bu açıdan aile hekimliğı bünyesinde oldukça önemli bir yer kapsar. Kronik hastalık denince hiç şüphesiz her hekimin aklına diyabet ve hipertansiyon öncelikli olarak gelir.

Tüm diyabet popülasyonu içerisinde tip 1 diyabet nispeten azınlıkta olsa da ilgili hasta grubunun da aile hekimi tarafından takip edileceğı aşıkardır. Elbette ki endokrin ve pediyatrik konsültasyonlar gerekli olacaktır. Fakat tip 1 diyabeti olan bireyin multidisipliner takibinde aile hekimi de rol alacaktır.

İlgili hastalığın tanısı, komplikasyonları, takibi ve eşlik edebilecek hastalıkların taranması önem arz etmektedir. Bu durumlarda aile hekimine görev düşebilecektir. Bu hasta grubunun hastalığının ve eşlik eden hastalıklarının semptomatik ya da komplike hale gelmeden de yakalanabileceğı gerçeğini göz önüne aldığımız zaman hekimin takiplerinin konu açısından yeri daha net anlaşılabilecektir.

Bölgemiz açısından değerlendirildiğinde pediatrik nüfusla bir pediatrist kadar temas halinde olabilmekteyiz. Bizler de bu tez çalışmasıyla pediatrik nüfusta görülebilen endokrin patolojilerden tip 1 diyabete, ayrıca tip 1 diyabete eşlik eden hastalıkların taranmasına ve eşlik eden bu hastalıkların bölgemizde ne sıklıkta görüldüğüne dikkat çekmeyi amaçladık.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım; Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tahsin ÇELEPKOLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Hamza ASLANHAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Gamze ERTEN BUCAKTEPE'ye, tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YILMAZ hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım klinik rotasyonlar esnasında bilgilerinden faydalandığım diğer klinik hocalarıma, tezimin istatistik hesaplamalarında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi İsmail YILDIZ hocama, Aile Hekimliği Uzmanlığına beni teşvik eden ve akademik çalışmalar için destek sağlayan değerli büyüğüm Uzm. Dr. Özgür ERDEM'e teşekkür ederim.

Bölümdeki asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterime, klinik ve poliklinikte beraber çalıştığım hemşire arkadaşlarıma ve anabilim dalı başkanına sağladıkları sıcak aile ortamı için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen aileme ve tüm arkadaşlarıma ilgi ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. İnsülin tipleri ve etki profilleri

Tablo 4.1. Cinsiyete göre antikor pozitiflikleri, TSH düzeyleri, ketozis durumları

Tablo 4.2. Cinsiyetin tanı ve doğum mevsimiyle ilişkisi

Tablo 4.3. Tanı yaşına göre tanı mevsimleri ve doğum mevsimleri

Tablo 4.4. Doğum mevsimlerine göre olguların antikor düzeyleri

Tablo 4.5. Tanı mevsimlerine göre hastaların antikor ve TSH düzeyleri

Tablo 4.6. Olguların tanı yaşlarına göre otoantikor, ketozis ve TSH düzeyleri

Tablo 4.7. Tiroid otoantikorları frekans tablosu

Tablo 4.8. Anti-TPO ve anti-TG beraberliği

Tablo 4.9. TSH düzeyi tiroid otoantikorları ilişkisi

Tablo 4.10. Altı yaşın altında ve üstünde ketozis olma durumu

Tablo 4.11. HbA1c değerine göre ketasidoz olan vaka durumu

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1. Olguların cinsiyet dağılımı grafiği

Grafik 4.2. Olguların yaş dağılım grafiği

Grafik 4.3. Olguların tanı aldıkları yaşlara göre dağılım grafiği

Grafik 4.4. Olguların doğum mevsimi grafiği

Grafik 4.5. Olguların tanı mevsimi grafiği



ÖZET

Çocukluk çağının endokrin patolojilerinden biri olan tip 1 diabetes mellitus pankreastaki β hücrelerinin destrüksiyonu ile başlayıp, insülinin mutlak eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Otoimmün hastalıklardan özellikle otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı daha sıkolarak Tip 1 DM'ye eşlik edebilmektedir. Bu hastalıklar otoantikorlar ile taranabilmektedir.

Yapılan çalışmada Dicle Üniversitesi Çocuk Endokrin Kliniğinde tip 1 DM olarak takipli 186 hasta belirlendi. Hastaların tiroidit ve çölyak hastalığı açısından otoantikor pozitiflikleri değerlendirildi. Çalışmadan elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS versiyon 24.0 programı kullanılarak yapıldı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Değerlendirilen 186 olgudan anti-TPO pozitif olan olgu sayısı 24 (%12,9), anti-TG pozitif olgu sayısı ise 12 (%6,7) idi. Her iki antikorun birlikte pozitif olduğu olgu sayısı 11 (% 6) olarak bulundu. Değerlendirilen 186 hastanın 24 (%12)'ünde anti-tTG IgA pozitif tespit edildi. Bu olguların tiroid otoantikorları ile pozitif olanları birlikte değerlendirildiğinde 3 (%1,7) hastada anti-TPO ve anti-tTG IgA birlikte pozitif olduğu görüldü.

Sonuç olarak tip 1 DM hastalığına eşlik eden otoimmün hastalıkların taranması hastanın takibinde ve gelişebilecek ek problemleri ön görmede önemlidir. Bu yüzden ilgili hasta grubunun hem tanı anında otoimmün hastalıklar açısından oto antikorlarla taranması hem de yıllık takiplerinin yapılması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Tip 1 DM, Hashimoto trioiditi, çölyak hastalığı, otoantikor

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus, one of the endocrine pathologies of childhood, is a chronic metabolic disease that begins with the destruction of pancreatic β cells and results in an absolute deficiency of insulin. Autoimmune diseases, especially autoimmune thyroiditis and celiac disease, are frequently associated with type 1 DM. These diseases can be screened with autoantibodies.

In this study, 186 patients with type 1 diabetes mellitus were identified in Dicle University Pediatric Endocrine Clinic. Autoantibody positivity of patients was evaluated in terms of thyroiditis and celiac disease. Statistical analysis of the results obtained from the study was made using the SPSS version 24.0 program and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Of the 186 cases evaluated, 24 (12.9%) were anti-TPO positive and 12 (6.7%) anti-TG positive cases.

The number of cases in which both antibodies were positive was found as 11 (6%). Of the 186 cases evaluated, 24 (12%) patients were found to have anti-tTG IgA positive. When thyroid autoantibodies and anti-tTG IgA positive patients were evaluated together, 3 (1.7%) patients were found to be positive with anti-TPO and anti-tTG IgA.

In conclusion, screening of autoimmune diseases accompanying type 1 DM is important to follow up with the patient and to anticipate additional problems that may develop. Therefore, it is necessary to scan the relevant patient group with autoantibodies in terms of autoimmune diseases at the time of diagnosis and also to make annual follow-up.

Key words: Type 1 DM, Hashimoto thyroiditis, celiac disease, autoantibody

ÖNSÖZ.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
GRAFİK LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
KISALTMALAR.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diabetes Mellitus.....	2
2.1.1.Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. DM sınıflandırılması ve tanı.....	4
2.1.3.1. Sınıflandırma.....	4
2.1.3.2. Tanı.....	8
2.1.3.2.1. Oral glukoz tolerans testi (OGTT).....	9
2.1.4. Prediyabet ve riskli hastaların taranması.....	10
2.1.5. Etyoloji ve patogenezi.....	12
2.1.5.1. Tip 2 DM patogenezi.....	12
2.1.5.2. Tip 1 DM patogenezi.....	12
2.1.5.2.1.Genetik zemin.....	12

2.1.5.2.2.Otoimmünite.....	14
2.1.5.2.3.Çevresel faktörler.....	15
2.1.6. Klinik.....	16
2.1.7. Tip 1 ve tip 2 diyabet ayırımı.....	18
2.1.8. DM tedavisi ve takip.....	18
2.1.8.1.1.İnsülin tedavisi.....	19
2.1.8.1.2.Yoğun insülin tedavisi.....	22
2.1.8.2.Rutin takipler.....	22
2.1.9. DM komplikasyonları.....	23
2.1.9.1. Akut metabolik komplikasyonlar.....	23
2.1.9.1.1. Diyabetik ketoasidoz	23
2.1.9.1.2. Hiperosmolar hiperglisemik durum.....	23
2.1.9.1.3.Somogy ve Dawn fenomeni.....	25
2.1.9.1.4.Hipoglisemi koması.....	25
2.1.9.2. Kronik komplikasyonlar.....	26
2.1.9.2.1.Mikrovasküler komplikasyonlar.....	26
2.1.9.2.1.1.Nefropati.....	26
2.1.9.2.1.2.Retinopati.....	26
2.1.9.2.1.3.Nöropati.....	27
2.1.9.2.2.Makrovasküler komplikasyonlar.....	27
2.1.9.2.2.1.Kardiyovasküler hastalıklar.....	27
2.1.9.2.2.2.Otoimmün hastalıklar.....	28
2.2.Otoimmün Tiroidit.....	28

2.2.1. Klinik ve laboratuvar.....	29
2.2.2. Tedavi.....	30
2.3. Çölyak (Gluten Enteropatisi).....	31
2.3.1. Patogenez.....	32
2.3.2. Tanı.....	33
2.3.3. Klinik.....	33
2.3.3.1. Klasik çölyak hastalığı.....	33
2.3.3.2. Gastrointestinal sistem dışı bulgularla seyreden, atipik çölyak hastalığı.....	34
2.3.3.3. Sessiz çölyak hastalığı.....	34
2.3.3.4. Potansiyel çölyak hastalığı.....	34
2.3.3.5. Tedavi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
8. EKLER.....	74

KISALTMALAR

ADA	: Amerika Diyabet Cemiyeti
AGA	: Antigliadin antikor
Ark.	: Arkadaşları
ÇH	: Çölyak hastalığı
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DIDMOAD	: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonukleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMA	: Antiendomisyum antikor
EURODIAB	: Avrupa Diyabet Çalışma Grubu
FT4	: Serbest T4
GADA	: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GWAS	: Genome wide association studies
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HHD	: Hiperozmolar hiperglisemik durum
HNF	: Hepatosit nükleer faktör
HLA	: İnsan lokosit antijeni
HT	: Hashimoto tiroiditi

IAA	: İnsulin otontikorları
IA-2A	: Anti tirozin foafataz antikoru
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICA	: Anti adacık antikoru
IGT	: Impaired glucose tolerance, bozulmuş glukoz toleransı.
IFG	: Impaired fasting glucose, bozulmuş acılık glukozu.
IVGTT	: İntravenoz Glukoz Tolerans Testi
LADA	: Gec Başlangıçlı veya Latent Otoimmün Erişkin Diyabeti
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
MODY1-6	: Gençlerde gorulen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the young 1-6)
NIH	: National Institutes of Health
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
SGA	: Small for Gestational Age
st	: saat
Th	: T helper (yardımcı T hücreler)
TG	: Tioglobulin
tTG	: Doku transglutaminazı
TPO	: Tiroid peroksidaz
TSH	: Tiroid stimulan hormon



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk ve erişkin çağında sıklıkla görülen endokrin patoloji olan diabetes mellitus (DM); etiyoloji, patogenezi ve genetik açıdan değişiklikler gösteren hastalıklar topluluğudur. Fizyopatolojik olarak insulinin salgılanmasında veya etkisinde yetersizlikle sonuçlanan protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarında değişikliklerle ilerleyen bir hastalıktır.

Tip 1 DM daha çok çocukluk yaş grubunda görülür. Pankreastaki β hücrelerinin destrüksiyonu ile başlayıp, insülinin mutlak eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Hastaların büyük kısmı (%90) β hücrelerinin otoimmün yıkımı ile progrese olurken (Tip 1A), az bir kısmı (%10) ise β hücrelerinin idiyopatik yıkımı (Tip 1B) veya yetmezliği ile başvurur.

Bu hastalıkta; hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hipoglisemi gibi akut komplikasyonlar görülebilir. Kronik komplikasyonlar olarak nöropati, retinopati, artropati, nefropati gibi tutulumlar görülebilmektedir. Ayrıca birliktelik gösterebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından da uzun süre takip edilmelidir (1,2).

Otoimmün hastalıkların birçoğunun diyabetle birlikteliği tanımlanmıştır. Özellikle otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve çölyak hastalığı daha sık görülebilen otoimmün hastalıklardandır. Tip 1 DM'li hastalarda tiroid otoantikorlarının artmış olması ve hastalık ortaya çıkmadan bu otoantikorların saptanmış olması önemlidir. Otoantikor yüksekliği zamanla hastalık şeklinde bulgu verip tiroid fonksiyonlarını bozabilmektedir. Çölyak hastalığı anti-gliadin antikor (AGA), anti-endomisyum antikor (EMA) ve doku transglutaminaz antikorları (Anti-tTG) ile taranabilmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda çölyak tanısı konulduktan sonra glutensiz diyetin sağlanmasının kan glukoz düzeylerinde de iyi kontrol sağladığı gösterilmiştir (3).

Bizlerde bu tez çalışmasıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Kliniğine başvuran hastaları retrospektif olarak inceleyerek bölgemizdeki tip 1 DM hasta grubunda çölyak ve otoimmün tiroidit birlikteliğini saptamak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1.Tarihçe

Diyabetin tarihi çok eskilere dayanmaktadır. Birçok eski medeniyetin kalıntılarında diyabete ait tarihsel veriler bulunmaktadır. Mısır papirüslerinde diyabetin poliüri ve polidipsisine dikkat çekilmiştir. Çin ve Hint medeniyetleri de idrara böceklerin geldiği tespitinde bulunmuştur.

Diyabet tanımını Kapadokyalı Hekim Aretaeus ilk kez kullanarak bu kelimeyi pergel, ayrık ayak/bacak benzetmesi üzerinden esinlenmiştir. Aretaeus, bu hastaların etinin ve kemiğinin idrar olarak aktığını düşünerek böyle bir isim vermiştir.

İslam düşünürlerinden İbn-i Sina ve Adrazi'nin diyabetle ilgili tespitleri olmuştur. Adrazi DM'nin obezite ve beslenme ilişkisindeğınmiştir. İbni Sina ise pek çok dokunun diyabetten etkilendiğini hatta diyabetin cinsel işlev bozukluklarını doğurduğunu söylemiştir.

Ondokuzuncu yüzyılda Langerhans mikroskopta pankreası incelemiştir. Bunun sonucunda pankreasta ayrı hücre gruplarının varlığını keşfetmiş. Sonraki çalışmalar Langerhans adacıklarının fonksiyonlarını araştırmaya yönelik olmuştur.

Roman Nicolae Paulescu 1916 yılında, DM'li köpeğe pankreas özütü enjekte etti. Başlangıçta anti-diyabetik bir madde bulduğunu düşünmüştü. Çalışmasını Polonya Tıp Dergisi'nde yayınlasa da savaş yıllarının olması insülinin keşfinin Romanya'ya gitmesine engel olmuştur.

İnsülin, Banting ve Best tarafından 1921 yılında Toronto'da sürdürülen çalışmalar neticesinde bulunmuştur. Diyabet tarihi insülinin keşfiyle birlikte insüline paralel ilerlemiştir. İlk defa 1922'de bir çalışmada pankreas özütüne "insülin" ismi verilmiştir. Ölmek üzere olan 14 yaşındaki bir hastaya verilince başlangıçta alerjik reaksiyonlar gelişmiş, ardından saflaştırılarak verilince hasta 27 yaşına kadar hayatına devam etmiştir. 1922'de bir başka hasta ise insülin kullanmaya başlamış 1993 yılında vefat etmiştir.

Balık spermi ile protaminin birleştirilmesi ile NPH insülin 1936'da Danimarka'da bulunmuştur. Frederick Sanger 1958'de insülinin yapısını açıklayarak Nobel ödülü almıştır. İnsülin yapısı ilk açıklanan proteindir.

Diyabetin insülin bağımlı olanı ve insülin bağımlı olmayanından 1959'da bahsedilmiş, 1982 yılına gelindiğinde biyosentetik insülinler rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmeye başlanmıştır. Böylelikle günümüzde kullanılan hızlı etkili ya da uzun etkili insülinler hayatımıza girmiştir.

Diyabetin salgın olarak bahsedilmesi ve global bir tehdit olarak algılanması 2007 yılında gerçekleşmiştir (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabetli kişilerin sayısı 1980'de 108 milyon iken 2014'te 422 milyona yükselmiştir. 18 yaşın üzerindeki yetişkinler arasında diyabetin genel yaygınlığı, 1980'lerde %4,7 iken 2014'te %8,5'e yükselmiştir. Orta ve düşük gelirli ülkelerde diyabet prevalansı daha hızlı artmaktadır. Tahminen 2015 yılında, 1,6 milyon ölümün doğrudan diyabet kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yüksek kan şekereine bağlı ölümlerin neredeyse yarısı 70 yaşından önce gerçekleşmektedir. DSÖ, 2030 yılında diyabetin yedinci önde gelen ölüm sebebi olacağını ileri sürmektedir (5).

Dünya üzerindeki genel prevalans yaklaşık olarak beş yaşlarında 1/1430, 16 yaşlarında ise 1/360 oranlarındadır. Ülkemizdeki prevalansı ortalama 1/2000, insidansı 2,52/100000'dir. Çocukluk çağı tip 1 DM'nin sıklığı yaş, coğrafya, cinsiyet ve aile hikâyesi gibi faktörlerden etkilenir (6).

Türkiye'de bölgesel olarak yakın dönemde yapılan bir çalışmada ortalama insidansı 8,99/100000 olarak gösterilmiştir. Ortalama insidans erkeklerde 8,98/100000 ve kızlarda 9,01/100000 benzer olmasına rağmen, 5-9 yaş grubu hariç tüm gruplarda erkeklerin üstünlüğü görülmüştür. Bu durum ülkemizde insidansın giderek arttığını göstermektedir (7).

Çocuklarda tip 1 diyabet insidansı ülkeler arasında, Venezuela ve Çin'in bazı bölgelerinde 100000'de 0,1 dolayında iken; Sardunya'da 37,8 ve Finlandiya'da 40,9 olarak yüksek bulunmuştur. Genel olarak, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki ülkeler

yüksek ya da orta derecede görülme sıklığına sahiptir. Afrika'da görülme sıklığı genellikle orta düzeydedir ve Asya'da (Kuveyt hariç) düşüktür(8).

Almanya, Kolerado, Finlanidya, İsveç gibi yerlerde 1980'den 2000'lere doğru tip 1 DM insidansı artış göstermiştir(9).

Hırvatistan'da tüm yaş grubu için standardize edilmiş tip 1 DM insidansında, kadınlarda 100000'de8,47 ve erkeklerde 9,26 olarak artış tespit edilmiştir. Tüm yaş grubu için insidans %9'luk artış göstermiştir(10).

Avusturalya'da 2000-2006 yılları için insidans hızı 100000 kişi-yıl için, 2000 yılında 19,8 iken, 2006 yılında 100000 başına 23,4'e çıkmıştır. Ortalama % 2,8'lik bir artış görülmüştür. Yedi yıllık periyotta ortalama insidansı yaşla birlikte artmış olup, 0-4 yaş ve 10-14 yaşlarındaki erkeklerde aynı yaştaki kızlara göre daha yüksek görülmüştür. Dünya genelinde insidansta bir artış görülmektedir(11).

Çocukluk çağında gelişen diyabet olgularına bakıldığında zaman bunların %80-95'ini tip 1 DM'liler oluşturur. Hastalığın çocukluk çağında insidansı artmaktadır. Diyabet tanısı alan çocuk ve ailesi hayatlarına bu hastalıkla devam etmek durumundadır. Bu insanların yaşamlarına kaldıkları yerden kronik bir hastalıkla devam edebilmesi gerekir. Bunun için iyi planlanmış ve uygulanmış tedavi, ayrıca bakım ve eğitim şarttır. Diyabetli çocuklarda komplikasyonların azaltılması ya da önlenmesinde, çocuklara diyabet yönetim becerilerinin öğretilmesi diyabet eğitiminden sorumlu hemşireler başta olmak üzere diğer sağlık çalışanlarının da önemli bir görevidir. Diyabet eğitiminin, tanının konulduğu andan başlayarak hayat boyu sürmesi gerekir. Başarılı bir diyabet yönetiminin anahtarı eğitimidir. Eğitim hem çocukların, hem de ailelerin güçlendirilmesinde önemli bir faktör olarak görülmelidir (12).

Diyabetle ilişkili tıbbi bakım maliyetleri hastalar, aileler ve toplum için önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (13,14). Diyabet kaynaklı üretkenlik kayıplarının, 2002 yılında diyabetle ilişkili tıbbi maliyetlerin neredeyse yarısı olduğu tahmin edilmektedir (13).

2.1.3. DM sınıflandırılması ve tanı

2.1.3.1. Sınıflandırma

Diyabetin sınıflandırılmasının tedavi stratejileri için etkileri olsa da, bazen bu kolay bir iş olmamaktadır. Bazı hastalar; özellikle genç yetişkinler için hastalığın sınıfı net bir şekilde bilinmemektedir. Başlangıçta sınıflandırılanların %10'u tanı revizyonu gerektirebilmektedir(15).

Tanısal zorluk açısından son yıllarda tip1 DM benzeri diyabetin daha ileri yaşlarda ortaya çıkan bir formundan bahsedilmektedir. Buna latent otoimmün diyabet (LADA) denilmektedir. Tip 1 DM'ye yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bir diğeri ise tip 2 DM fenotipli obezlerde görülebilen tip 1 DM olgularıdır ki bunlara da 'Hibrid Diyabet' 'Duble Diyabet' 'Tip 3 Diyabet' 'Dual Diyabet' gibi adlandırmalar yapılmıştır(16).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından 1997 yılında tip 1 DM, tip 2 DM, diğer tipler ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak önerilen klasik sınıflama ufak eklemelerle ve güncellemelerle hala kabul edilmektedir(17).

Sınıflandırmanın patogenezi açısından, tip 1 DM ve tip 2 DM'nin farklı genetik zemine karşı ayarlanmış aynı insülin rezistans bozukluğu olduğunu savunan hızlandırıcı hipotezi öne süren araştırmacılar olmuştur. İki tip arasındaki fark ise Tip 1 DM'nin daha duyarlı olan genotipte daha hızlı DM yaptığı öne sürülmüştür(18,19).

Ayrıca artmış serbest radikallerin, oksidatif stresin ve birçok metabolik stresin diabetes mellitus gelişiminde, patogenezinde ve komplikasyonlarında etkilerinin çok güçlü olduğu ortaya konmuştur(20,21).

I. Tip 1 DM (İnsülin yetersizliği ile sonuçlanan β -hücre yıkımı vardır)

A. İmmün aracılıklı

B. İdiyopatik

II. Tip 2 DM (İnsülin direncizeminde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile)

III. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Somatostatinoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Hipertiroidi
- Glukagonoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β -adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti insülin-reseptör antikorları
- “Stiff-man” sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)(2,16)

2.1.3.2. Tanı

Diabetes Mellitus için uluslararası kabul görmüş konsensuslara göre kesin tanı kriterleri şöyledir:

1. HbA1c değerinin %6,5 (≥ 48 mmol/mol) veya üzerinde olması
2. Bakılan rastgele plazma glukoz ölçümünün 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) veya üzerinde olması
3. Açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/dl) veya üzerinde olması
4. OGTT ile 2. Saatte venöz plazma değerinin 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) veya üzerinde olması

Belirlenen değerlerin dışında kalan aralıklar için de bazı tanımlamalar getirilmiştir.

Bozulmuş Açlık Glukozu(IFG):Açlık esnasında değerlendirilen venöz plazma değerinin 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) aralıklarında olma durumudur.

Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT): OGTT sonrası 2. saatte bakılan plazma glukoz değerinin140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/l) aralığında olma durumudur.

IFG ve IGT izole olabileceği gibi birlikte de olabilir.

HbA1c değeri diyabet riskini göstermesi açısından da değerlidir. Bu yüzden %5,7 ile 6,5 arasında bir değer olması durumunda OGTT yapılması ve tanının kesinleştirilmesi gerekmektedir(2,16,22 – 25).

2.1.3.2.1. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)

Bireylerin diyabet riskini ve glukoz toleransını değerlendirmek maksadıyla Oral glukoz tolerans testi(OGTT)geliştirilmiştir. Daha sonra glukozun intestinal emilimindeki farklılıktan dolayı intravenöz glukoz tolerans testi(IVGTT) uygulamaya konmuştur. Günümüzde OGTT daha çok gestasyonel diyabetes mellitus ve tip 2DM'nin kesinleştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

OGTT nerilen hasta grupları şöyle sıralanabilir:

- Rastgele llen glukoz değerlerinin IFG veya IGT olarak sonuçlananlar
- Gestasyonel diyabetes mellitus taranması amacıyla başvuran bireyler
- Ateroskleroz, retinopati, nöropati, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanların etyolojisinde DM'nin araştırıldığı hastalar
- Travma, stres, cerrahi gibi durumlarda hiperglisemi ya da glukozüri saptanan bireyler
- Reaktif hipoglisemi semtomları olan bireyler

Test öncesinde 3 gün karbonhidrattan zengin (günlük alınan kaloringin en az %60'ı veya 300 g/gün karbonhidrat olacak şekilde) ya da diyetle kısıtlamaya gidilmeden normal aktivite ve diyet uygulanır. Test uygulanacak birey hastalıkların akut döneminde, ağır stres durumunda, uzun inaktivite döneminde bulunmamalıdır. Kan glukoz düzeyini etkileyecek bir ilaç kullanmamalıdır. 10-12 saatlik bir açlık

sonrasında sabah teste başlanır. Bazal kan örneği alındıktan sonra beş dakika içerisinde, kg başına 1,75 g (maksimum 75g) glukoz içeren solusyon (%25-30'luk) bireye(çocuğa) içirilir ve kan numuneleri 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda tekrar alınır. Test öncesi ve sırasında birey oturmalı veya uzanmalıdır. Alınan kan örneklerinde glukoz ve insülin düzeyleri tayin edilir.

OGTT'nin değerlendirmesinde; gebe olmayan 75 mg glukoz verilen hastalar için 2.st plazma glukoz değerine bakılır. 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l) ve üzerindeki değerler diyabet tanısı koydurur. Gebe olan bireyler için 24-28. gebelik haftalarında olmak üzere tek aşamalı(75 mg) ve iki aşamalı (50-100 mg) OGTT uygulanabilir. 75 mg tek aşamalı OGTT'de (IADSPG konsensüsü); açlık 92 mg/dl (5,1 mmol/l), 1.st 180 mg/dl (10,0), 2.st 153 mg/dl (8,5 mmol/l) değerleri sınır olarak belirlenmiştir. Herhangi bir ölçüm değerinin buna eşit veya yüksek olması GDM tanısı koydurur. İki aşamalı testte(NIH konsensüsü) ise önce 50 g glukoz verilir. Eğer 1.st sonundaki ölçüm 140 mg/dl (7,8 mmol/l) ise ikinci aşamaya geçilir ve 100 g glukoz verilir. Açlık 95 mg/dl (5,3 mmol/l), 1.st 180 mg/dl (10,0 mmol/l), 2.st 155 mg/dl (8,6 mmol/l) ,3.st 140 mg/dl (7,8 mmol/l) değerleri sınır olarak belirlenmiştir. Ölçülen iki veya daha fazla değer bu sonuçlara eşit ya da üzerinde olursa GDM tanısı konulabilir. Tek aşamalı ve iki aşamalı testin birbirine üstünlüğü ile ilgili farklı görüşler mevcuttur(26-28).

2.1.4. Prediyabet ve riskli hastaların taranması

IFG, IGT ya da IFG+IGT olarak belirlenen bireyler ve HbA1c değeri %5,7 ile 6,4 arası olan bireyler prediyabet kabul edilirler. Bu bireylerde glukoz metabolizması bozulmuştur. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskleri yüksek olup takip edilmeleri gerekir(29,30).

Diyabet açısından riskli gruplar ise şöyledir:

1. Erişkinlerde 40 yaşından sonra 3 yılda bir açlık plazma glukozuna bakılması gerekir.
2. Beden kütle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olan obez ya da kilolu ve santral obezitesi (bel çevresi kadında ≥ 90 cm, erkekte ≥ 96 cm) olan bireylerin, risk gruplarından

birine mensup olmaları halinde, daha erken yaşlardan başlayarak sık araştırılmaları gerekir. Risk grupları:

- Birinci ve ikinci derece akrabalarında DM olan bireyler
- Ortalama kilodan ağır bebek doğuran (doğum ağırlığı>4 kg) veya eski GDM tanısı olan kadınlar
- Hipertansif kişiler (arteryel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg) veya antihipertansif tedavi kullananlar
- Dislipidemikler (trigliserid ≥ 250 mg/dL ya da HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dL)
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- Serebral, koroner veya periferik vasküler hastalığı olan bireyler
- Akantosis nigrikans gibi insülin direnci göstergesi bulgu ya da kliniği olan bireyler
- SGA olarak doğan bireyler (<2500 g)
- Sedanter hayat tarzı olan fiziksel aktivitesi az olan bireyler
- Organ transplantasyonu yapılmış bireyler (31,32)

Çocuklar için tip 2 DM tarama kriterleri ise şöyledir:

Aşırı kilolu (BMI> yaş ve cinsiyet için 85. persentil, boya göre ağırlık> 85. persentil veya ağırlık>% 120 ideal kilodan yüksekse)

Ayrıca aşağıdaki risk faktörlerinin ikisi:

- Birinci ya da ikinci derece yakınlarında tip 2 diyabet öyküsü
- Irk (Amerikan Yerlileri, Afroamerikan, Latin)
- İnsülin direncinin belirtileri veya insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantosis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu veya gestasyonel yaşın küçük olması)
- Çocuğun gebelik döneminde diyabet veya GDM'nin anne geçmişi

10 yaş ya da pubertenin başladığı yaştan itibaren her 3 yılda bir DM açısından tarama gereklidir (33).

Tip 1 DM'nin taranması hususunda ise otoantikorlarla risk altındaki bireyler için yapılan çalışmalar olsa da olguların büyük kısmının sporadik olması ve bu

konuda görüş birliğinin olmaması nedeniyle günümüz itibariyle otoantikorlarla taranması tartışmalıdır (34,35).

2.1.5. Etiyoloji ve patogenezi

2.1.5.1. Tip 2 DM patogenezi

Tip 2 DM de ön plana çıkan temel fizyopatoloji insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalmadır(36).

İnsülin direnci; hücre reseptörlerinde gelişen defekt sonucunda glukozun hücre içine absorbe edilip kullanılmasında bozukluk şeklinde ortaya çıkar. Periferik dokularda insülinin etkisi yetersiz olup kas ve yağ hücrelerinde glukoz tutulumu azalmıştır.

Genellikle obez ve aşırı kilolu hastalarda başlayan insülin direnci, hastaları diyabetin ilerleyen yıllarında insülin sekresyonunda azalmaya götürür. Bu durumda pankreas kan glukoz düzeyine karşın yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoneogenez artışı da insülin sekresyonunda gerçekleşen değişim nedeniyledir. Süreçle yıllar içinde β hücre rezervi giderek azalır (37,38).

2.1.5.2. Tip 1 DM patogenezi

Tip 1A DM Langerhans adacıklarında bulunan insülin üreten β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişir. Bu süreç genetik olarak hassas bireylerde bir veya daha fazla çevresel ajanın tetiklemesi ile oluşur ve aylarca ve yıllarca asemptomatik seyreder. Tip 1B DM’de ise otoimmün olmayan adacık hücre yıkımı söz konusudur (1).

Pankreas β -hücrelerinin apoptozisi tip 1 DM patogenezinde ana neden ve son adımdır. Genetik zeminde uzun bir otoimmünite döneminden sonra, β -hücre ölümü nihayet gerçekleşir. Belirli bir eşiğe ulaşıldığında klinik olarak diyabet ortaya çıkar. Tip 1 DM’nin başlangıcında rol oynayan immün hücreler arasında otoreaktif hücreleri, β hücre apoptozunu indüklemek için en önemli efektör hücreler olarak kabul edilmiştir (39).

2.1.5.2.1.Genetik zemin

Birçok ülkede tip 1 DM'nin görülme sıklığının giderek artması, diyabeti tetikleyebilecek genlerin toplumda kuşaklar boyu aktarılmasıyla açıklanmaktadır (40).Tip 1 DM'nin genetik geçişinet olarak açıklanamamakla birlikte tip 1 DM'de var olan bazı genetik faktörlerin ilgili aile fertlerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (41).

Tip 1 DM'de genetik olarak yatkınlığa ya da koruyuculuğa sebep olan sorumlu HLA (human leukocyte antigen) genleri, 6p21 kromozomda yer alan major histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize bölgelerdir (42).

Son zamanlarda yapılan geniş çaplı genom projesi(GWAS) çalışmalarında Tip 1 DM'ye yatkınlık oluşturan aleller hakkında geniş bilgi vermiştir (43).

Tip 1 DM etyolojisinin anlaşılması için genetik çalışmalar yapılmıştır. Tip 1 DM'ye genetik ilişkinin ilk raporları insan lökosit antijeni (HLA) bölgesi içindi. Araştırmacılar, HLA kodlayan genlerin alellerinin tip 1 DM ilişkisinden sorumlu olduğu altta yatan mekanizmaları anlamaya çalışmışlardır. Belirli HLA alellerinin tip 1 DM riski üzerindeki etkileri hakkında çok şey öğrenilmiş olmasına rağmen, HLA ile ilişkili duyarlılığın kesin biyolojik mekanizması HLA lokusunun aşırı polimorfizminden dolayı ilişki analizlerini karmaşıktırır (44).

Tip 1 DM gelişiminin oranı, muhtemelen başlangıçtaki tetikleyicinin ötesinde, HLA olmayan genetik faktörler ve/veya çevresel faktörler nedeniyle bireyler arasında değişir. Tip 1 DM'nin başlangıç tetikleyicilerinden β -hücre yıkımının son efektör aşamalarına kadar olan patogenezi hakkındaki mevcut bilgilerin çoğu, insan hastalığını taklit eden hayvan modellerinden türetilmiştir (45).

HLA-DR2 geninin koruyucu olduğu HLADR3/DR4 genlerinin ise tip 1 DM gelişimi için zemin hazırladığı olduğu öne sürülmüştür (46).MHC genleri, birçok HLA genlerini kapsayan class I, II ve III gen bölgeleri olarak sınıflandırılmaktadır. MHC genleri polimorfik genler olup Tip 1 DM ile ilişkisi öncelikle HLA class I genlerinde olup daha sonraki yapılan çalışmalarda HLA class II genlerinin de yakın ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM için en önemli genetik faktörler HLA class II genleri olup HLA DR, HLA DQ, HLA DP en bilinenleridir(34). Tip 1 DM için

yakın dönem bir çalışmada; bir çok duyarlı, nötr ve koruyucu DR-DQ haplotipleri tanımlanmıştır (47).

HLA dışı genlerinde tip 1 DM ile ilgisi bulunmuştur. Genom çalışmaları PTPN22 geni, CTLA-4, interferonun indüklediği helikaz, IL2 reseptörü (CD25), lektin benzeri gen (KIA0035), ERBB3e genleri ve BACH2, PRKCQ, CTSH, C1QTNF6 gibi risk lokuslarının artmış tip 1 DM riski ile ilişkisini doğrulamıştır. İnsulin geninin promoter bölgesinde polimorfizm ve lenfosit spesifik tirozin fosfatazda (lyp, PTPN22) tek bir amino asit değişikliği tip 1 DM riski ile ilişkili bulunmuştur (48,49).

2.1.5.2.2.Otoimmünite

Tip 1 DM'nin otoimmün etyolojisinin olduğu 20. yüzyıl sonlarından itibaren bilinmektedir. B hücrelerine karşı gelişen otoantikorlar, çoğu hastanın pankreasında tanıda lenfoplazmositer infiltrasyonun olması, immunosupresif tedavilere cevap alınabilmesi otoimmüniteyi destekleyebilecek bulgulardır (50,51).

Otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 DM' nin Graves hastalığı, hipotiroidi, pernisiyoz anemi, Addison, Myasthenia Gravis, çölyak, otoimmün poliglandüler sendrom I ve II gibi hastalıklara eşlik edebilmesidir (52).

Tip 1 DM olan hastalarda serumdaki adacık dokuya özgü otoantikorların otoimmünite açısından önemlidir. Bunun yanında otoreaktif T hücrelerinin hastalık başlangıcında ve ilerlemesinde baskın bir rol oynadığı konusunda çok fazla kanıt vardır. Deney farelerinde CD11c pozitif dendritik hücreler ve ER-MP23 pozitif makrofajlar, pankreası yaklaşık üç haftalıkken infiltre eden ilk hücrelerdir. Aynı zamanda veya az bir süre sonra, potansiyel olarak patojenik T hücreleri, adacıkları çevreleyecek şekilde peri-insülit şeklinde tespit edilebilir (53).

Tip 1 DM'nin patogenezinde sık sık otoantikor gelişimi söz konusu olmasa da, hastalık patogenezinde hücrel bağışıklığın önemli bir rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Antijen peptitleri, hastalık indüksiyonu için gerekli olan efektör CD4+ ve CD8+ T hücrepopülasyonlarını aktive eden ve harekete geçiren antijen sunan hücrelerle MHC tarafından sunulur. T hücre reseptörü, MHC ve aynı kökenli otoantijen içeren immünolojik oluşum, bir dizi farklı antijen sunan hücreler

tarafından gerçekleştirilebilir. Bunlar dendritik hücreleri, makrofajları ve B hücreleri olabilir (54,55).

Tip 1 DM için son yıllarda spesifik antijenler belirlendi. Bunlardan bazıları, IA-2 tirozin fosfatazantijeni, glutamikasit dekarboksilaz otoantikoru (GADA), insülin antikoru(IA) ve otoantikoru (IAA), adacık otoantikorları (ICAs), çinko taşıyıcı ailesi 8 (ZnT8) otoantikorlarıdır. Bu otoantikorlar tip 1 DM patolojisinde ve tanısında önemli bir yere sahiptir. Yeni tanı alanDM'lilerde %80 oranında GAD antikoru, %30-40 oranında da spontan insülin antikoru saptanmıştır (56).

Tip 1 DM'li hastaların hasta olmayan birinci derece yakınlarının takip edildiği birkaç çalışmada; ICA yüksek olup ve IAA ve GAD antikoru ile birlikte bulunması artmış diyabet riski ile ilişkilendirilmiştir. IA-2 ile de benzer risk artışı olduğu bildirilmiştir. Tip 1 DM'lilerin birinci derece yakınlarında yüksek olanlardaki antikor titreleri düşük olanlara göre daha yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir. Tip 1 DM riski IAA'nın tek başına varlığında görece düşük iken adacık antijenlerine karşı gelişmiş çok sayıda antikor varlığında daha yüksek bulunmuştur. Tek antikor pozitifliğinde genel olarak diyabet ortaya çıkmazken çok sayıda antikor pozitifliğinde persistan insulitis ve diyabet geliştirme riski artar. Tip 1 DM'li hastaların birinci derece akrabalarındaki pozitif antikor sayısı tip 1 DM gelişme riskini belirlemede yardımcıdır (1,57).

Yeni tanı konan tip 1 DM'de %80-90 oranında ICA pozitif olabilir. Bir hastada ICA'nın yüksek olması, β hücrelerinin henüz mevcut olduğunu ve bu hücrelerin destrüksiyonunun sürdüğünü gösterir. Zaman içinde hedef dokunun iyice azalması ile titre düşer ve tip 1 DM tanısından 10 yıl sonra vakaların çok azında ölçülebilir değerde kalır. Adacık sitoplazmik antikoru tip 1 diyabet gelişiminde önemli bir prediktif göstergedir. Test pozitif çocuklarda, IVGTT de 1. faz insülin yanıtı 1. persentilin altında bulunmuşsa, 5 yıl içinde tip 1 diyabet gelişme olasılığı %50'yi aşmaktadır. Bu nedenle, tip 1A diyabetlilerin yakınları başta olmak üzere, riskli kişilerin taranmasında ICA kullanılabilmektedir (58,59).

2.1.5.2.3.Çevresel faktörler

Genetik olarak yatkın bireylerde kimyasallar, virüsler, gıdalar, erken yaşta inek sütü başlanması gibi çeşitli çevresel faktörler DM gelişimini etkileyebilmektedir. Tip 1 DM'nin farklı mevsimlerde farklı sıklıkta görülmesi enfeksiyonların dolaylı etkisi olarak düşünülmektedir (60).

Koksaki A, koksaki B3 ve B4, sitomegalovirus, ekovirus, Epstein-Barr virus, rubella, kabakulak, retroviruslar gibi birçok virus insan β hücrelerini enfekte ederek tip 1 DM gelişimine sebep olabilir. Bu virüslerden bir çoğunun hijyen hipoteziyle otoimmüniteye sebep olduğu ya da nadir de olsa direk pankreas β hücre yıkımına neden olduğu gösterilmiştir. Doğumsal rubella enfeksiyonunun diyabete yol açtığı ise kesin olarak saptanmıştır. Doğumsal rubella enfeksiyonunu taşıyan hastalarda %10-12 tip 1 DM, %40 oranında da bozulmuş glukoz toleransı geliştiği bildirilmiştir(61).

Süt çocuklarında, inek sütüne erken başlanması ile diyabet ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Genetik yatkınlığı olan çocuklarda pankreas β hücre harabiyetine yol açabileceğine değinilmektedir. İnek sütünün β hücrelerine karşı antijen olarak etki edebileceği belirtilmektedir. Erken anne sütünün otoantikor oluşturabileceği belirtilmektedir. Bunu doğrulayan çalışmalar olmakla birlikte bazılarında da ilişkisiz bulunmuştur(62-63).

Çocukluk çağı aşılamaalarında otoimmüniteye dair duyulan kaygılar olmasına rağmen tip 1DM ile gösterilmiş bir ilişki yoktur(64). Nitrozaminden zengin (tütsülenmiş gıdalar) besinlerin tüketilmesinin ve içme sularında bulunan nitrat, nitrit ve nitrozamin içeriğinin de tip 1 DM etyolojisinde rolü olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Tahılların erken başlanmasının da adacık hücrelerine karşı otoimmüniteyi tetikleyebileceği bu yüzden yüksek riskli bebeklerde dikkat edilmesi gerektiği düşünülür. Erken yaşlarda psikolojik strese maruz kalmak da çevresel tetikleyicilerden olarak tip 1 DM etyolojisinde kolaylaştırıcı faktör olarak düşünülür(65-67).

Omega 3 yağ asitleri ve D vitaminin ise immünmodulator olarak koruyucu olduğu bildirilmektedir(68). Mikrobiyotanın da tip 1 DM de önemli yeri olduğu tip 1 DM gelişen hastalarda bazı bakterilerin ciddi oranda azaldığı görülür(69).

2.1.6. Klinik

Tip 1 DM vakaları daha çok poliuri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi klasik semptomlarla gelirler. Başvuru esnasında hiperglisemi, ketoz veya ketoasidoz bulunabilir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında tip 1 DM'nin en sık görülme şekli asidoz olmadan hipergliseminin varlığıdır. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ise ketoasidoz şeklinde başvurma daha yüksektir. Hiperglisemibu hastalarda poliuri, polidipsi, polifaji, artmış iştaha rağmen kilo kaybı ve letarji gibi klasik bulguların görülmesine neden olur. İdrarda glukoz görülebilmesi için ise renal eşiğin aşılması gerekir. Bu renal eşik 180 mg/dl (10 mmol/L)olarak belirlenmiştir. Glukozuri sonucunda ozmotik diurez ve hipovolemi görülür. Poliuri ise noktüri, yatak ıslatma, ya da daha önceden inkontinansı olmayan çocukta gündüz inkontinansı olarak ortaya çıkabilir. Ailelerin bir kısmı tuvalet eğitimini henüz almayan çocuklarının sık bez değişikliği ihtiyacından bahsederler. Glukozurinin kendisi diyabeti akla getirmesine rağmen kesin tanı koyduran bir durum değildir. Renal bazı hastalıklarda da glukozüri görülebilir. Polidipsi; hiperglisemi ve hipovoleminin serum osmolalitesindeki değişikliğe karşı beyinde ilgili merkezi uyarak susama hissinin artması sonucudur. Kilo kaybı daha çokartan katabolik süreç ile ilişkilidir. Hasta çocuklarda insülinin yokluğu ve eksikliği kaslardaki glukoz kullanımını bozarak yağ ve kas proteinlerinin yıkımını arttırır. İştah daha önce artmasına rağmen sonra azalır bu da daha fazla kilo kaybına sebep olur. Kız çocuklarında perineal kandidiyazis nispeten sık olarak görülebilen başvuru şekillerinden birdir. Bazı hastalar görme bozukluklarıyla başvurabilir. Tip 1 DM'li çocuklar diyabetik ketoasidoz ile de kliniğe gelebilirler. Bu tablo asidoz olmadan görülen hiperglisemiye göre daha ciddidir. Tip 1 DM'li çocuklarda%15-67 olarak ketoasidozun başlangıç bulgusu olduğundan bahseden çalışmalar mevcuttur. Sosyokültürel açıdan daha geri toplumlardaki çocuklarda ve erken çocukluk yaşlarında tip 1 DM gelişen çocuklarda ketoasidoz ile başvurma olasılığı daha yüksektir.

Bazı çocuklar ise daha şanslı olarak klinik bulgular oturmadan tip 1 DM tanısı alabilirler. Bu durum en az sıklıkta görülebilen başvuru şeklidir. Tip 1 DM tanısı almış ve akrabaları bu nedenle tip 1 DM açısından takipli olan bireyler bu durumdayken saptanabilir. Etkilenmiş yakın akrabası olan çocuklara pankreatik otoantikor taraması yapılabilir. Tip 1 DM tanısı için otoantikor yüksekliği tek başına yeterli değildir, artmış kan glukoz değerinin mutlaka olması gereklidir.

Klinik bulguları sıklığı açısından değerlendiren bir çalışmada tüm hastaların %70'inde poliuri ve polidipsi, %34'ünde kilo kaybı, %25'inde diyabetik ketoasidoz görülmüştür. İki yaş altı çocukların 2/3'ü diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurduğu, iki yaş üstü çocukların %13'ünde enürezis, %7'sinde noktüri olduğu görülmüştür. 5 yaş altı çocukların %8'inde konstipasyon görülürken 5 yaş üstü vakalarda konstipasyon görülmemiştir(1).

2.1.7. Tip 1 ve Tip 2 diyabet ayırımı

Çocukluk çağında tip 2 DM daha sık görülmeye başlandığı için tip 1 DM ile ayırımı önemlidir. Anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları tip 1 ve tip 2 DM'nin ayırımında kullanılabilir. Vücut ağırlığı açısından; tip 2 DM'li çocuklar genellikle kilolu iken tip 1 DM vakaları kilolu değildir. Hatta tip 1 DM vakalarının kilo kaybı öyküsü vardır.

Tip 2 DM daha çok puberte ve sonrasında bulgu verirken, tip 1 DM'de başlangıç yaşı bimodal seyir gösterir. Pikleri 4-6 yaş ve 10-14 yaşta yapar. Tip 2 DM'li vakalarda akantozis nigrikans (insulin direncinin göstergesi), hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu beraberinde görülebilirken tip 1 DM'li vakalarda bu bulgular daha az sıklıktadır.

Tip 1 DM'li çocuklarda aile öyküsü %10 oranında mevcut iken tip 2 DM'li vakalarda bu oran %40-50'dir. Otoantikor varlığı da daha çok tip 1 DM lehinedir. Otoantikorların yokluğu tip 1 DM olasılığını ekarte etmez. Klasik tip 2 DM bulguları olan bireylerin %30'unda antikor pozitifliği olabilir (1,70,71).

2.1.8. DM tedavisi ve takip

2.1.8.1.Tedavi

Diyabetli çocuk tedavi edilirken aileyi de çocukla beraber ele almak beslenme ve insülin tedavisini buna göre düzenlemek gerekir. Çocuğa ve ailesine bu düzenlemeler ile daha kaliteli bir yaşam biçimi ve daha az sıklıkta hastaneye başvuru gereksinimi sağlanabilir.

Tip 1 DM'nin uzun süreli izleminde amaçlar:

- Glisemik kontrolü hedef düzeylerde tutarak komplikasyon risklerini ve hipoglisemi ataklarını azaltmak
- Diyabetli çocuğun yaşına uygun gerçekçi hedefler belirleyip izlemleri buna göre sağlamak
- Büyüme ve gelişmenin normal seyrinde olması ve psikososyal gelişimin sağlanması
- Aile ve diyabetli bireye gerekli ve yeterli eğitim vermek

Yaşa özgü bakım tip 1 DM için çok önemlidir. Çünkü özellikle 1 yaş altında hipoglisemiye anlamak zor olduğundan ve 5 yaş altındaki hipoglisemi ataklarının kognitif fonksiyonları daha fazla bozmasından dolayı ADA 6 yaş altı plazma glukoz hedef değerlerini daha yüksek tutmuştur. Yatmadan önce glisemi hedefi, 110-200 mg/dl, yemek öncesinde ise 100-180 mg olarak belirlenmiştir. HbA1c ise %8,5 altında olması bu yaş grubunda yeterli kabul edilir.

Adölesan döneminde ise hipoglisemi riski dolayısıyla alkol kullanımından uzak tutmak gerekir. Sigara kullanımı da DM komplikasyonları açısından risk faktörüdür. Diyabetli adölesanlarda psikiyatrik bozukluklar daha sık görüldüğünden bu açıdan da takip edilmelidir (1).

2.1.8.1.1.İnsülin tedavisi

Klasik olarak verilecek insülin miktarı kişinin ken şeker ölçümlerine, egzersiz miktarına ve tüketeceği kaloriye göre belirlenir. Tedavi başlangıç dozu 0,5 U/kg/gün olarak belirlenir ve daha sonra tedrici olarak 1 U/kg/gün'e kadar arttırılabilir. Tanıdan sonraki ilerleyen haftalarda "balayı dönemi" olur. Bu dönemde insülin

ihtiyacı azalır. Balayı döneminden sonra insülin ihtiyacı biraz daha artabilir. Adölesan dönemde büyüme hormonu gibi kontrinsüliner hormonların artmasıyla insülin ihtiyacında artış olur. 1,5 U/kg/gün'e kadar ihtiyaç yükselebilir. İnsülin dozu kişinin yaşam biçimine ve dönemine göre değişebilir (1).

2.1.8.1.2.Yoğun insülin tedavisi

Yoğun insülin tedavisi iki şekilde yapılabilir. Çoklu insülin tedavisi ve insülin pompa tedavisi yoğun insülin tedavisinin temellerini oluşturur. Çoklu insülin tedavisi bazal+bolus şeklinde uygulanır. Uzun etkili olan insülin bazal insülin düzeyini sağlamak için uygulanır. Ardından yemek öncesinde kısa ve hızlı etkili insülinler uygulanır. DCCT çalışması yoğun insülin tedavisiyle normale yakın kan şekeri düzeyleri sağladığı gösterilmiştir.

Tablo 2.1. İnsülin tipleri ve etki profilleri (16)

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
KISA/HIZLI ETKİLİ				
Regüler U100	0.5 - 1 st	2 - 4 st	5 - 8 st	Berrak
Lispro U100 & U200 ^(*)	<15 dk	0.5 - 1.5 st	3 - 5 st	Berrak
Aspart	<15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st	Berrak
Glulisin	0.25 - 0.5 st	0.5 - 1 st	4 st	Berrak
Regüler İnhaler ^(**)	<5 dk	20 - 40 dk	3 st	Toz
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500 ^(**)	30 dk	2 - 4 st	<24 st	Berrak
NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	>14 st	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (≈Piksiz)	20 - 24 st	Berrak
Glargin U100	1.5 st	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	1.5 st	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	1.5 st	Piksiz	26 st	Berrak
Degludec U100 ^(**) & U200 ^(**)	0.5 - 1 st	Piksiz	>30 st	Berrak
KARIŞIM				
NPL/Lis, NPA/Asp 50/50	0.25 - 0.5 st	0.5 - 3 st	14 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 75/25	0.25 - 0.5 st	0.5 - 2.5 st	14 - 24 st	Bulanık
NPH/Reg, NPL/Lis, NPA/Asp 70/30	0.1 - 0.2 st	1 - 4 st	18 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis, NPA/Asp 50/50	0.25 - 0.5 st	0.5 - 3 st	14 - 24 st	Bulanık
Deg/Asp 70/30	0.23 - 1.2 st	2 - 3 st	>24 st	Bulanık

^(*) Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi doza bağlıdır. Yüksek dozlarda etki süresi uzar.

^(**) Türkiye 'de yoktur.

NPH: Nötral protamin Hagedorn, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, Deg: Degludec.

İlk tanı ve metabolik stabilizasyondan sonra, tip 1 DM’li bazı hastaların insülin üretimleri az da olsa devam eder. Bu hastalarda ilerleyen aşamalarda daha az retinopati ve daha az şiddetli hipoglisemi ile ilişkilidir. Bu nedenle, hastalık başlangıcından sonra insülin sekresyonunun korunması, terapötik bir hedef olarak gittikçe yaygınlaşmaktadır ve yoğun insülin tedavisini de içerebilmektedir. C-peptid, insülin ile bire bir oranında β hücrelerinden salgılanır. Hastalık başlangıcından sonra C-peptid konsantrasyonunun analizi önemlidir(1,16).

Teşhisin ardından ilk yıldaki kaybın, ikinci yılda olduğundan az olması daha hızlı β hücre kaybı olduğunu gösterir. Ayrıca çocuk ve ergenler endojen insülin üretimini tip 1 DM olan yetişkinlerden daha fazla oranda kaybederler(72).

İnsülin tedavisi ile metabolik optimizasyon için çeşitli yöntemler mevcuttur. Çok sayıda günlük enjeksiyonlu modaliteler vardır. Uzun etkili bir insülin analogu ile bazal insülin sağlanır ve tüketilen karbohidratın gramına (yani, bazal-bolus terapisine) dayanarak hızlı etkili insülin, yemeklerden önce uygulanır. Son on yılda, sürekli subkutan insülin infüzyonları (insülin pompaları) kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Tip 1 diyabetli erişkinlerde randomize kontrollü bir çalışma, enjeksiyon terapisine kıyasla sensörle güçlendirilmiş pompa tedavisi ile düşük HbA1c konsantrasyonlarını rapor etmiştir(73).

HbA1c'nin hedeflenen seviyelerine ulaşan hastaları içeren bir meta-analizde, insülin pompalarının, tip 1 DM’li erişkinlerde, HbA1c konsantrasyonlarının benzer oranlarda, günlük enjeksiyondan daha fazla kan glukozunu düşürdüğünü göstermiştir (74).

Geliştirilmiş insülin preparatları ve uygulama sistemlerine ek olarak glisemik kontrol ve hipoglisemileri azaltmak için ilerlemeler kat edilmiştir. Kendini izleyen kan-glukoz raporları ve gerçek zamanlı sürekli glukoz monitörleri örnek olabilir. Bazı araştırmacılar, gerçek zamanlı sürekli bir glukoz izleme sisteminin hipoglisemide (<4 mmol / L [70 mg / dL]) geçirilen süreyi azalttığını ve hastalar tarafından haftada ortalama 6 gün kullanıldığında HbA1c'yi düşürdüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmada, HbA1c azalmasının derecesi, sürekli glukoz izlemesine başlamadan önce, daha yüksek HbA1c konsantrasyonları ile doğrudan ilişkilidir. İkinci bir çalışmada, sürekli glukoz izlemi, tip 1 diyabetli çocuklarda gözlemlenen kan şekeri ile

karşılaştırıldığında nokturnal hipoglisemi düzeyini düşürmüştür. Bu nedenle, sürekli glukoz izleme, tip 1 DM'si olan yüksek motivasyonlu hastalar için en uygundur(75).

İnsülin pompaları ve sürekli glukoz monitörizasyonu artık sensörle güçlendirilmiş pompa terapisi olarak birlikte kullanılmaktadır. Sensörle güçlendirilmiş bir pompayı çoklu günlük enjeksiyon tedavisi ile karşılaştıran bir çalışma sensörle güçlendirilmiş pompa kohortunda daha az hipoglisemi ile HbA1cdüzeyinde belirgin bir iyileşme göstermiştir. Mevcut sensörle güçlendirilmiş pompa terapisi, her cihazı bağımsız olarak kullanmasına rağmen, her iki sistemin de entegrasyonu araştırılmaktadır Ayrıca glukozun sürekli glikoz monitörü ile izlendiği ve glukozun hipoglisemik ataklarını önlemek için 2 saate kadar önceden belirlenmiş bir eşiğin altına düştüğü zaman insülin iletimini askıya aldığı sistemler üzerinde de çalışılmaktadır (76-78).

2.1.8.2.Rutin takipler

Tip 1 DM'li hastaların izleminde yılda en az iki kez tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene sırasında;

- Boy ve kilo ölçümü
- Kan basıncı ölçümü
- Puberte değerlendirmesi
- Tiroid bezi değerlendirmesi
- Deride lipohipertrofi veya atrofi incelemesi
- Fundoskopik göz muayenesi
- Eklem kısıtlılığı ve periferik noropati açısından ekstremiteler muayenesi yapılmalıdır.

Laboratuvar değerlendirmesi olarak;

- Her üç ayda bir HbA1c ölçümü
- Tanı anında ve sonrasında her yıl çölyak hastalığı taraması
- Pubertede dislipidemi taraması (Sonuç normal ise 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer sonuç anormal ise yılda bir kez tekrarlanmalıdır.)

- Otoimmün tiroidit açısından yılda veya iki yılda bir tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör taraması yapılmalıdır.

10 yaşın üzerinde ve 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan çocuklarda yılda bir kez;

- Mikroalbuminuri incelemesi
- Oftalmolojik muayene
- Noropati açısından ayak muayenesi yapılmalıdır (1).

2.1.9. DM komplikasyonları

2.1.9.1. Akut metabolik komplikasyonlar

2.1.9.1.1. Diyabetik ketoasidoz (DKA)

EURODIAB çalışmasında 15 yaş altı çocuklarda DKA prevalansı %33 olmakla birlikte, ülkeye ve coğrafi bölgeye bağlı olarak %15 ile %67 arasında değişiklik gösterir (79).

Tip 1 DM'li yeni tanı konmuş olgularda en ciddi komplikasyon tip 1 DM'li çocuklarda önde gelen ölüm nedeni diyabetik ketoasidozdur (DKA). DKA, kilo kaybı, poliüri ve polidipsi ile karakterize olan değişken bir semptomatik diyabet periyodundan önce gelir. Erken insülin replasmanı DKA'yı önler, dolayısıyla DKA'nın varlığı ve şiddeti büyük ölçüde insülin tedavisinin tanı ve başlangıcındaki gecikmenin bir sonucudur.

DKA'lı çocuklar genellikle uzun süreli yatış veya yoğun bakım gerektirir. Nörolojik görüntüleme, DKA'da tip 1 DM başlangıçlı hastaların büyük bir kısmının beyin ödemi olduğuna dair kanıtlar olduğunu ortaya koymaktadır. Şiddetli beyin ödemi nadir olmakla birlikte, %20-30 mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca, DKA beyin hacimlerinin akut azaltımı ile ilişkilidir, bunu uzun süreli IQ bozukluğu ve kısa süreli bellek kaybı takip eder.

DKA kriterleri:

1. Hiperglisemi : Kan şekerinin 200 mg/dL'nin (11 mmol/L) üzerinde olması
2. Metabolik asidoz : Venöz pH<7,30 Plazma HCO₃ <15 mEq/L (15 mmol/L)
3. Ketonemi ve ketonüri : (Total vücut keton cisimlerinin >5 mmol/L) (80-82)

2.1.9.1.2. Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD)

HHD, serum glikoz konsantrasyonlarında ve belirgin ketozisi olmayan hiperosmolalitede aşırı yükselmeler ile karakterizedir. Bu metabolik düzensizlikler insülin eksikliği ve artmış kontrinsülinler hormon düzeyleri (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) gibi faktörlerden kaynaklanır. Hiperglisemi artmış glukoneogenez, glikojenoliz ve esas olarak kas başta olmak üzere periferik dokularla glikozun yetersiz kullanımı nedeniyle gelişir. Glikoz konsantrasyonu ve hücre dışı sıvının ozmolalitesi arttıkça, hücrelerden su çeken bir ozmolar gradient oluşur. Glomerüler filtrasyon başlangıçta artar, bu da glukozüriye ve ozmotik diürezise yol açar. İlk glukozüri ile glomerüler filtrasyon hızı normal olduğu sürece şiddetli hiperglisemi gelişmez. Bununla birlikte, devam eden ozmotik diürezle, hipovolemi nihayetinde ortaya çıkmakta, bu da glomerüler filtrasyon hızında ve ilerleyici bir azalmaya yol açmaktadır.

DKA'da asıl sorun insülin yokluğu iken HHD'de ise dehidratasyondur. DKA ve HHD, patogenezi benzer iki farklı klinik tablodur. Oluşum mekanizması açısından birbirine çok yakındır. DKA'da insülin yokluğu sonucunda lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir. Bu yüzden keton cisimleri oluşmaz. HHD'de ketoasidozlu hastalara kıyasla daha yüksek hepatik ve dolaşımdaki insülin konsantrasyonu ve daha düşük glukagon vardır. HHD hastalarında insülin / glukagonun daha yüksek dolaşım oranı ketogenezi ve ketoasidoz gelişimini önler.

DKA ve HHD tedavisinin başarısı, dehidratasyon, hiperglisemi, ketoasidoz ve elektrolit defisitlerinin yeterli derecede düzeltilmesine bağlıdır. Herhangi bir komorbid olay uygun şekilde tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir. Hem DKA hem de

HHD tıbbi acil durumlardır ve bu koşullara sahip hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Tedavide sıvı açığı giderilmeli, uygun dozda insülin verilmeli, potasyum replasmanına dikkat edilmelidir.

HHD kriterleri:

- 1.Hiperglisemi : Kan şekerinin 600 mg/dL'nin üzerinde olması
- 2.Metabolik asidoz olmaması : Arteriel pH>7,30 – Serum HCO₃ >18 mEq
- 3.Serum ozmolalitesinin artması : Total serum ozmolalitesinin > 350 mOsm/kg – Efektif serum ozmolalitesinin > 320 mOsm/L olması
- 4.Ketonemi ve ketonüri olmaması ve mental değişiklik olması (79,83-85)

2.1.9.1.3.Somogy ve Dawn fenomeni

İnsülin kullanan hastalarda gece uygulanan insülinin etkisi bazen gece hipoglisemisi olarak görülebilmektedir. Bu durumda bazen rebound olarak artan hormonlar sabah ölçülen kan şekerini yüksek kılabilir. Bu fenomene Somogy denilir. Yapılması gereken gece uygulanan uzun etkili dozunu azaltmaktır. Bazen ölçülen sabah kan şekeri yüksekliği de uzun etkilinin yetersiz gelmesi sonucu olabilmektedir. Bu duruma Dawn fenomeni denir. Uzun etkili dozunun arttırılması gerekir. Bu ikisinin ayrımı ve uzun etkili dozunun düzenlenmesi için gece kan şekeri ölçümü şarttır(1,86-88).

2.1.9.1.4.Hipoglisemi koması

Diyabetin özellikle iatrojenik olarak sık gelişebilen komplikasyondur. İnsülin kullanan hastalarda ve uzun yıllar diyabetli olan hastalarda kan şekerinin regülasyonunda ortaya çıkan otonom bozukluklar neticesinde daha sık görülebilir.

Diyabetik ketoasidoz gibi saatler içerisinde değil akut olarak dakikalar içerisinde gelişebilir. Hipogliseminin başlıca semptom ve bulguları nöroglükopenik (baş ağrısı, konvulziyon, halsizlik, uyuklama, davranış değişikliği, konsantrasyon güçlüğü, ve koma) ve otonom aktivasyon (terleme,açlık, solukluk, tremor, çarpıntı,görme bulanıklığı gibi) görülebilir. Bazı hastalarda beyine glukoz alımında kompensatuar artış sonucu, stres hormonları yanıtının azalması belirtisiz

hipoglisemilere (hypoglycemia unawareness) yol açabilir. Bu hastalarda bilhassa gece asemptomatik hipoglisemiler olabileceği için dikkatli olunmalıdır. Çünkü tekrarlayan hipoglisemiler bu hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozulmalara neden olabilir. Sabah ölçülen glikoz değerindeki anormalliklere karşı gece ölçümü de yapılmalı ve gece hipoglisemileri olabileceği akıllara gelmelidir. Akşam alınan orta etkili insülinin gece yatmadan önce verilmesi ve gece ara öğününe dikkat edilmesi nokturnal hipoglisemi riskini azaltacaktır. Günümüzde kullanıma giren insülin pompalarının hipoglisemi ataklarını azaltacağı daha kontrollü bir kan şekeri düzeyi sağlayacağı öngörülmektedir (1,89-91).

2.1.9.2. Kronik komplikasyonlar

2.1.9.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.1.9.2.1.1. Nefropati

Diyabetik nefropati başlangıçta mikroalbuminüri ile gelir. Günlük 300 mg altında albümin atılımı mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Mikroalbuminürinin taranması erken dönemde nefropatinin ve dolayısıyla oluşabilecek aşikar proteinürinin engellenmesi açısından yararlı olabilir. Eğer nefropati ilerlerse son dönem böbrek yetmezliğine götürebilir. Mikroalbuminüri açısından risk faktörleri glisemik kontrolün zayıf olması, sigara ve hipertansiyon olarak sayılabilir. Tedavisinde ACE inhibitörlerinin kullanılması ve risk faktörlerinin kontrol altına alınması yararlıdır (92-95).

2.1.9.2.1.2. Retinopati

Diyabetik retinopati hastalık süresinin uzaması ve glisemik kontrolün seviyesi ile ilişkilidir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara retinopati oluşumunda katkısı olan risk faktörleridir. Mikroalbuminüri ve hipertansiyon olması retinopati riskini daha da arttırır.

Retinopati gelişmeden önce hastaların retinal mikrovasküler anatomisi değişir. Tip 1 DM'li hastaların retinalarında hastalığın seyri sırasında şu değişiklikler meydana gelir.

- Background (Arka plan) retinopatisi: Dilate retinal venüller, mikroanevrizmalar, kapiller kaçak en erken retinal değişikliklerdir. Makülaya yakınlığı nispetinde görme keskinliği bozulur.
- Preproliferatif retinopati: Retinopatinin ikinci evresidir. Retinal mikroyenfarektler oklüzyonun proksimalinde küçük alev şeklinde kanama odakları veya oklüzyonun distalinde pamuksu yumuşak eksudalar olarak görülür.
- Proliferatif retinopati: En ciddi formudur. Retinal iskemi, yeni retinal damarların proliferasyonu, kanama, fibrovasküler proliferasyonun neden olduğu skarlaşma, retina ayrılmasını içerir.

Retinal değişikliklerden geri dönebilecekleri saptamak için tarama önemlidir. Amerikan Diyabet Derneği 10 yaşından itibaren 3-5 yıllık diyabet öyküsü olan çocuklara yıllık göz muayenesini önermektedir.

İyi glisemik kontrol ile önce kötüleşme görülürse de zamanla arka plan retinopatisi geri dönebilir. Daha ileri vakalarda lazer tedavisi zamanında yapılırsa hastalığın ilerlemesi ve görme kaybı engellenir. Retinopati düzeyi belirlenen çocuklara anti-VEGF'de uygulanabilir. Hipertansiyon mevcut ise ACE inhibitörleri kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçların diyabetik nefropatidekine benzer olarak retinopatinin ilerlemesini önlediği gösterilmiştir (1,96-99).

2.1.9.2.1.3.Nöropati

Klasik olarak diyabete bağlı gelişen nöropati, polinöropati şeklindedir. Diyabete bağlı gelişen nöropati tutulum şekline göre kendi içinde de klinik sınıflamalara ayrılır. Çocuklarda da yetişkinlerdeki gibi hem otonomik hem periferik sinir sisteminin etkilenmesi görülebilir. Bozulmuş otonomik kayıp postural kan basıncının kontrolünün bozulması, gastroparezi, pupil adaptasyonlarının bozulması şeklinde olabilir. Periferik sinir sisteminin etkilenmesi ise daha çok duyu fonksiyon kaybı olarak başlayıp zamanla motor kayıp şeklinde de olabilir. 10 yaş üstü çocuklarda basınç hissinin algılanması şeklinde bir tarama yılda bir önerilebilir (1,95,100,101).

2.1.9.2.2.Makrovasküler komplikasyonlar

2.1.9.2.2.1.Kardiyovasküler hastalıklar

Tip 1 DM'li hastalarda mortalite ve morbidite ile en çok ilişkili komplikasyonlardır. Temel fizyopatolojide ateroskleroz olduğu düşünölmekle birlikte kompleks bir etkileşim mevcuttur. Çocukluk çağından itibaren bu hastalarda dislipidemi açısından da takibi yapılmalıdır. Diyet egzersiz ve kan glukoz düzeyinin kontrolü kadiyovasküler hastalık riskini azaltacaktır.

Hipertansiyonun sağlıklı adölesanlara oranla diyabetiklerde görölmesi daha fazladır. Mikroalbuminüri gelişenlerde daha yüksek kan basıncı değerleri görölebilmektedir.

Tip 1 DM'li çocuklarda ayrıca büyüme gelişme geriliğı, sınırlı eklem mobilitesi, nekrobiosis lipodika, menstural düzensizlikler, kemik değışiklikleri ve insülin uygulanan bölgelerde değışiklikler görölebilir (1,102-104).

2.1.9.2.2.2.Otoimmün hastalıklar

Tip 1 DM mellitus tanısı alan hastalar gerek tanı anından gerek daha sonrasında otoimmün bazı hastalıklar açısından risk altındadır. Otoimmün endokrinopatiler HLA-DR3 genotipli olan tip 1 DM vakalarında fazla görölmektedir.

Tip 1 DM vakalarında otoimmün poliglandüler sendromlar görölebilmektedir. Tip 1 DM vakalarına addison hastalığı, otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı sık olmakla birlikte diğer otoimmün hastalıklar görölebilmektedir.

Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS), en az iki endokrin bezin hormon üretiminde yetersizlik ile seyreden otoimmün hastalıklar topluluğudur. OPS'de kişisel ve çevresel faktörler rol almaktadır. Tip 1 DM OPS komponenti olarak görölebilmektedir (105-107).

2.2. Otoimmün Tiroidit

Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid hastalıklarının % 30'unu oluşturur. Hashimoto tiroiditi (HT; kronik lenfosit tiroiditi) ve Graves hastalığı bu organa spesifik en önemli iki otoimmün hastalıktır (108).

Hastalığın başlangıç aşamasının genetiğin, otoimmünitenin ve birçok çevresel faktörlerin sonucunda Th1 hücrelerinin dominansı ile hashimoto lehine sonuçlanırken, Th2 predominansı ile sonuçlanması Graves hastalığını oluşturur(109).

HT 1912'de Haskari Hashimoto tarafından tanımlandı. Ancak 1950'lere kadar otoimmün yönünden henüz bahsedilmemişti. Daha sonraki çalışmalarla, HT gelişiminin, çevresel faktörlerle birlikte genetik yatkınlığı olan bir bireyde otoimmün hasara bağlı olduğu gösterilmiştir (110).

Altı yaşın üstünde olan hasta grubunda Hashimoto, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve iyot alımının yeterli olduğu yerlerde hipotiroidizmin en yaygın nedenidir. İnsidansı yılda kadınlarda % 0,35 erkeklerde ise yılda % 0,08 olarak tahmin edilmektedir. İkiz çalışmalar, dizigot ikizleri ile karşılaştırıldığında, monozigotik ikizlerde otoimmün tiroidit konkordansının arttığını göstermiştir. Danimarka merkezli bazı çalışmalar, monozigotik ikizlerin %55'inin ve dizigot ikizlerin ise sadece %3'ünün birlikte hasta olduğunu göstermiştir. Benzer veriler, predispozisyonun %79'unun genetik faktörlerden kaynaklandığını, çevresel ve hormonal etkilerin %21 katkıda bulunduğunu göstermektedir. Tiroid hastalığının prevalansı genel olarak yaşla birlikte artmaktadır (111).

Bununla birlikte, Hashimoto tiroiditi patogenezi hala net olarak anlaşılamamıştır. Morfolojik olarak hastalık, lenfositik hücreler, foliküler atrofi ve foliküler hücrelerin onkositik metaplazisi ile birlikte hiperemi ile birlikte gland invazyonunu takiben tiroid dokusunun kademeli atrofisinden oluşur (112).

2.2.1. Klinik ve laboratuvar

HT normal bir tiroid aktivitesi ile ortaya çıkabilir, ancak genelde hipotiroidizm gelişmesine yol açar. Bezin disfonksiyonu, klinik olarak aşikar olabilir (popülasyonun %0,1-2'si) veya subklinik (%10-15) hasar görmüş tiroid parankimiyle de görülebilir (113).

Antikor titreleri ile hipotiroidizm arasındaki ilişki hakkında farklı görüşler belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar, özellikle antitiroidperoksidaz (anti-TPO) ve antitiroglobulin (anti-Tg) ve daha nadiren TSH-stimülasyonu bloke edici antikora

(TSBA) karşı tiroide artmış inflamatuvar reaksiyon ve hipotiroidizm gelişmesi ile pozitif ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (114).

Subklinik hipotiroidili hastalarda artmış anti-TPO titrelerinin varlığının, aşikar hipotiroidizme doğru ilerlemeyi öngörmeye yardımcı olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. Yüksek anti-TPO ile takip edilen hastalarda %4,3, yüksek anti-TPO titreleri olmaksızın takip edilenlerde ise %2,6 hastada hipotiroidizm geliştiği görülmüştür. Artmış bir TSH düzeyi ve klinik hipotiroidizm anti-TPO düzeyi ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (115,116).

Postmortem yapılan bazı çalışmalar, anti-TPO düzeyi, ekografik patern ve tiroid fonksiyonu arasında korelasyon olmadığını ancak Hashimoto hastalarında ekografik patern ve anti-TPO düzeyleri arasında yüksek korelasyon olduğunu göstermiştir (117).

Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastalar çoğunlukla asemptomatik guatr ile başvururlar. Nonspesifik semptomlar ile araştırılırken rutin tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanabilir. Hastalarda aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, ötiroidi, subklinik hipertiroidi ve aşikar hipertiroidi bildirilmiştir (118).

Hashimoto tiroiditi primer hipotiroidiye neden olur. TSH düzeylerinde artış olur. Serbest T4 düşer. Düşük total T4 veya FT4 seviyesi, yüksek TSH düzeyi varlığında primer hipotiroidizm tanısını doğrular. Hipotiroidizm tanısında T3 seviyelerinin yeri yoktur. Anti-tiroit peroksidaz ve anti-tiroglobulin antikorlarının varlığı, Hashimoto tiroiditine işaret eder. Bununla birlikte hastaların %10'unda antikor negatif olabilir. Anemi %30 ila %40 arasında hastalarda bulunabilir. Sonuçta ortaya çıkan hiponatremi ile birlikte glomerüler filtrasyon hızı (GFR), renal plazma akışı ve renal serbest su klirensi azaltılabilir. Kreatin kinaz sıklıkla yükselir. Prolaktin seviyeleri yükselebilir. Yüksek total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri oluşabilir. Bir tiroid ultrasonu tiroid büyüklüğünü ve tiroid nodüllerinin olup olmadığını değerlendirir. Bununla birlikte, hastaların çoğunluğunun teşhis edilmesi için şart değildir.

Hashimoto tiroiditi en sık görülen otoimmün hastalıklardan biridir ve hastaların %10 ile %40'unda gastrik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Cellim ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmaya göre, otoimmün gastritli hastaların yaklaşık %40'ı Hashimoto tiroiditi ile de mevcuttur. Kronik otoimmün gastrit, hidroklorik asit ve intrinsik faktör üretiminin bozulmasına yol açan paryetal hücrelerin kısmen veya tamamen ortadan kalkması ile karakterizedir (111).

2.2.2. Tedavi

Dünya çapında mevcut olan tiroksinin farmasotik oluşumu nedeniyle, mide mukozası bozukluğu olan hastalarda emilim ile ilgili sorunların olabileceğini unutmamak gerekir. Çoğu levotiroksin, sodyum levotiroksin üreterek sodyum hidroksit ile tuzlaştırma yoluyla elde edilir. T4 emilimi, ince bağırsağın tüm alanlarında meydana gelir ve alınan dozun %62 ila %84'ü arasında değişir. Azalmış gastrik asit sekresyonu, bu yüzdeyi bozabilir ve sıvı bazlı veya yumuşak jel oluşumları hariç, çoğu farmasötik dereceli levotiroksin formunun emiliminin azalmasıyla sorunlara neden olabilir.

Hipotiroidizm tedavisinin temel dayanağı tiroid hormon replasmanıdır. Seçilmiş olan ilaç, oral yoldan verilen levotiroksin sodyumdur. 7 günlük bir yarı ömre sahiptir ve her gün verilebilir. Optimum emilim için demir, kalsiyum takviyeleri, alüminyum hidroksit ve proton pompa inhibitörleriyle verilmemelidir. Aç karnına sabah erken alınmalıdır. Daha düşük dozlar, kardiyovasküler hastalıkları olan ve yaşlı hastalarda kullanılmalıdır. Bununla birlikte, hamilelikte, tiroksin dozu %30 oranında artırılmalıdır (111). Bazı çalışmalarda papiller tiroid kanseriyle hashimoto tiroidinin ilişkili olduğu ve aralarında patolojik açıdan da bağlantı olabileceği gösterilmiştir (119).

2.3. Çölyak (Gluten Enteropatisi)

Dünyanın pek çok yerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda birbirine yakın sıklıklarda görünmesine rağmen bazı bölgelerde nispeten daha az olduğu tespit edilmiştir. Az olmasını bu toplumların beslenme alışkanlığı ile özellikle batı tarzı olan bir diyet henüz geçmemiş olmalarıyla ilişkilendirilmektedir (120).

Avrupa'da bazı ülkelerde yapılan prevelans çalışmalarında 1/85- 1/262 arasında bir prevelans olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bazı yerlerde çocuklarda 1/115 - 1/158 olarak tespit edilmiştir (121,122).

Önceki yıllarda Afrika’da yapılan bir prevelans çalışmasında dünyanın başka bölgelerine oranla nispeten yüksek sıklıkta % 5,6 olarak bulunmuştur (123).

Çölyak hastalığı kadınlarda sık olup yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca monozigot ikizlerde ve birinci derece akrabalar hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin önemli rolü olmakla birlikte çevresel faktörler de etkilidir (124,125).

Glutenin diyetten olmadığı durumda hastalık ortaya çıkmaz. Tahıllardan yulafın kullanımı ve toksik etkileri ile ilgili farklı görüşler olup güvenilir kabul edilememektedir. Prolamin içermeyen tahıllar pirinç ve mısırdır. Bunların kullanımı güvenlidir. Otoimmün hastalığın gelişme süreci gluten maruziyetiyle ilişkilidir. Anne sütünün çölyak hastalığı açısından koruyucu olduğu düşünülür. Gıdalardaki katkı maddeleri, sigara ve enfeksiyonların ise hastalığı provake ettiği söylenilir (126,127).

2.3.1. Patogenez

HLA-DQ2 ve DQ8 doku gruplarında başta olmak üzere otoimmün olaylar ince bağırsaktaki mukoza ile glütenin etkileşmesi sonucu başlar. Glutenin yapısındaki gliadin IgA’nın daha baskın olduğu humoral ve sitotoksik hücresel immün yanıt oluşturur. Gliadin yapısındaki 33-mer peptid molekülü degenetiği yatkın bireylerde asıl immünitede rol alır (128).

Serumda AGA, EMA, anti-tTG gibi antikorlar IgA ve IgG olarak meydana gelirler. Yakın zamanda yapılan çalışmalarla birçok organda bulunan doku transglutaminaz enzimlerinin oluşan otoantikorların temel hedefi olduğu ortaya konmuştur. Oluşan bu otoantikorlar tanısız açıdan değeri yüksek olan serolojik testler olmuştur (129).

Hücre içi enzimlerden olan doku transglutaminazı endotelial hücreler ile fibroblastlardan inflamasyona ve mekanik irritasyona yanıt olarak salgınır. Bu oluşumun ardından gluten benzeri proteinlerle çapraz reaksiyon olur. Bazı reaksiyonlarla gluten peptidleri içinde negatif yük oluşturur ki bu da bu moleküllerin HLA-DQ2 ve DQ-8’e bağlanmalarını artırır (130,131).

Otoimmün bir hastalık olan çölyak tip I diyabet, tiroidit, Addison hastalığı, primer biliyer siroz, Sjögren hastalığı, osteoporoz gibi hastalıklarla da beraber görülebilir (132).

DQ2 pozitifliğinin toplumlarda sık görülmesine karşın, hastalığın ortaya çıkma sıklığının klinik açıdan birebir aynı olmaması farklı genetik etkilenişlerin ve aynı doku grubuna ait polimorfizmlerin olduğunu düşündürür. Bununla ilgili olarak farklı gen lokuslarından bahsedilmiştir(144).Dolayısıyla ÇH'nin gelişmesinde birden fazla genin rolü olsa da DQ2 ve DQ8'in önemi daha büyüktür. ÇH'nin serolojik testlerinin pozitif bulunduğu tip 1 DM'lilerde HLA DQ2 veya DQ8 genotipi baskındır (134,135).

Virüsler gibi çevresel faktörlerin de genetik zeminin etkinleşmesinde rol oynadığı söylenebilir. Aminoasit dizilimlerinde rubella ve insan herpesvirüs 1, gliadin ile adenovirus tip 12 ve 7, hatta hepatit C ve HIV gibi virüsler arasında benzerlik görülmüştür (136).

Th1/Th0 CD4+ gluten-duyarlı T hücrelerinin immün yanıtı; villus atrofi, kript hiperplazisi ve İB yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır. Hasar daha çok proksimal İB'tadır. Bunun yanında distalde farklı noktalara da erişebilir. Bireylerin malabsorbsiyon dereceleri hasara bağlı olarak ayrı düzeyde olabilir. Glutenin başlattığı enteropati, emilim ve sindirimde azalmaya sebep olur. Dolayısıyla immatür epitelyal hücrelerde kısmi artış ile sonuçlanır (137).

2.3.2. Tanı

İmmünfloresans yöntemle çalışılan EMA diğer antikor testlerine üstündür. Fakat uygulanması daha zor, maliyeti fazla ve özel eğitimli laboratuvar elemanına gereksinim duyulması nedeniyle çok gerekli görülmedikçe tercih edilmemektedir. Testlerin yapılış teknikleri, sonuçlanma süreleri, maliyetleri ve güvenilirlikleri de göz önüne alındığında tarama çalışmaları için anti-tTG, şüpheli durumlarda ÇH tanısını doğrulamak için EMA, 2 yaş altında AGA ve seçici IgA eksikliğinde anti-tTG IgG ve AGA IgG bakılması önerilmektedir. İnce barsak biyopsisi tanıda halen altın standarttır. Histopatolojik olarak Marsh sınıflaması kullanılır. Fakat ilerleyen yıllarda antikor testlerinin ve genetik testlerin intestinal biyopsinin önüne geçeceği bildirilmektedir (138-142).

2.3.3. Klinik

Kliniği oldukça farklı ve değişken olabilir.

2.3.3.1. Klasik çölyak hastalığı

Süt çocukları ve küçük çocuklarda, ek gıdaya geçildikten sonra; büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsiyon gibi bulgularla ilerleyen durumdur. Alınan gluten miktarı ve genetik zemin hastalığın ortaya çıkış sürecini değiştirebilir. En sık olarak ishal görülür. Malabsorbsiyon nedeniyle büyüme gelişme geriliği olabilir. Nörolojik bulguları da olabilen bu çocuklar huzursuz ve huysuz olabilirler (143,145).

2.3.3.2. Gastrointestinal sistem dışı bulgularla seyreden, atipik çölyak hastalığı

5-7 yaş ve daha büyük çocuk ve erişkinlerde görülen formdur. Boy kısalığı, pubertede gecikme, tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyomiyopati, karaciğer fonksiyonlarında anormallik, nörolojik defisitler gibi bulgular görülebilir. Tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, şişkinlik gibi irritabl barsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözefageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile tespit edilebilirler (144,145).

2.3.3.3. Sessiz çölyak hastalığı

Sağlıklı bir çocukta 1. derece akrabasının çölyak olması dolayısıyla taranması esnasında hastalığın saptanmasıdır. Bu vakalar çoğu kez asemptomatiktirler. Risk grubu olarak yakınlarında çölyak hastalığı saptanan bireylerde çölyak hastalığı ve diğer ilişkili otoimmün hastalıklar araştırılmalıdır. Sessiz çölyak olan bireylerin birçoğunda hafif bulguların olduğu gözlenmiştir, dolayısıyla bu grup tamamen asemptomatik değildir (145,146).

2.3.3.4.Potansiyel çölyak hastalığı

EMA ve/veya anti-tTG pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren olgulardır. Bu bireylerin genotipleri de DQ-2 veya DQ-8 gibi çölyak açısından riskli doku gruplarındandır. Daha önceden hiçbir bulgusu yok iken takip eden yıllarda çölyak hastalığı gelişme riski taşırlar (145,147).

2.3.3.5 Tedavi

Tedavi, ömür boyu sürecek glutensiz diyetdir. Eksikliği olan vitamin ve diğer besin öğeleri destekleyici tedavi olarak akut dönemde glutensiz diyet yanında hastaya başlanır. Başlıca demir, B12 vitamini, folik asit, çinko, kalsiyum ve D vitamini desteği ile diğer vitamin, eser element destekleri gerekebilir. Barsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakkaridaz eksiklikleri için de barsak epiteli rejenere olup emilim düzelinceye kadar -ilk haftalarda- süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılır. İleri dönem komplikasyon gelişmesi halinde steroid ve azatiopürin, siklosporin gibi immün supressif ilaçlarla tedavi yapılabilir. Yeni kuşak tedavilerde zonulin antagonistleri, gluten tolerizasyonu, Anti-CD terapiler kullanılabilir (148,149).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan çalışmada Dicle Üniversitesi Çocuk Endokrin Polikliniğinde tip 1DM olarak takipli 282 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Retrospektif değerlendirme için hasta takip dosyaları ve hastanenin elektronik kayıt sistemi kullanıldı.

Hastaların TSH, anti-TPO, anti-TG ve anti-tTG değerleri kaydedildi. Hastalar, kayıtlara göre yeni tanılı DM ve eski tanılı DM olarak iki gruba ayrıldı. Yeni tanı DM olanların ketoasidoz olup olmadığı ve HbA1c düzeyleri değerlendirildi. Toplam 300 hasta dosyası tarandı. Hastalardan takipte MODY, tip 2 DM olanlar ve DM olmadığı belirlenenler çalışmadan çıkarıldı. Totalde 282 Tip 1 DM hastasının dosyalarından uygun kriterde 186 hasta belirlendi. Olguların 127 tanesinin yeni tanı olarak verilerine ulaşılırken 59 hastanın bazı (HbA1c ve ketoasidoz olma durumu) verilerine ulaşılamadı. Değerlendirilen tiroid otoantikorları bakılan hastalardan 162 hastanın her iki otoantikoru bakılmış olup sadece anti-Tg bakılan 179 hasta sadece anti-TPO bakılan 169 hasta vardı. Değerlendirmeye alınan 186 hastada iki antikordan en az biri bakılmıştı.

Hastaların değerlendirmeye alınma kriterleri;

- 1 – DÜTF Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrinoloji kliniğinde takipli T1DM hastası olmak
- 2 – Tiroid otoantikorlarından en az birinin çalışılmış olması
- 3 – Doku transglutaminaz antikoru (anti- tTG) çalışılmış olması

Olguların tanı esnasında diyabetik ketoasidozda olup olmadıkları incelendi. Ketoasidozda olduklarının saptanabilmesi için bakılan kan gazı değerlerinde $pH < 7,35$ ve $HCO_3^- < 15 \text{ mcq/l}$ olması şartı arandı ve asidoz yapan diyabet dışında başka bir sebep olmamasına dikkat edildi.

Olguların ilk başvuru tarihleri, doğum mevsimleri, yaşları, tanı aldıkları yaşları ve tanı konulan mevsimleri kaydedildi.

Olguların tanı anındaki ve takiplerdeki TSH incelendi. Buna göre hipotiroidi olup olmadığı değerlendirildi. TSH Cobas e601 cihazında elektrokemiluminesans

yöntemle çalışıldı. Hastaların takiplerde bakılan TSH düzeyleri de 0-4,4-5,5 ve üzeri olarak gruplandırıldı.

Doku transglutaminazı antikorları (anti-tTG) ELİSA yöntemi ile triturus cihazında çalışılmaktadır. 0-12 arası normal daha yüksek değerler pozitif kabul edildi.

HbA1c, Premier Hb9210™ - HPLC cihazında boronat affinite metodu ile bakıldı. Anti-TG, Anti-TPO elektrokemiluminesans yöntemi ile Cobas e 601 cihazında çalışıldı. Anti-TG için 0-115 iken Anti-TPO 0-35 aralığı referans alındı.

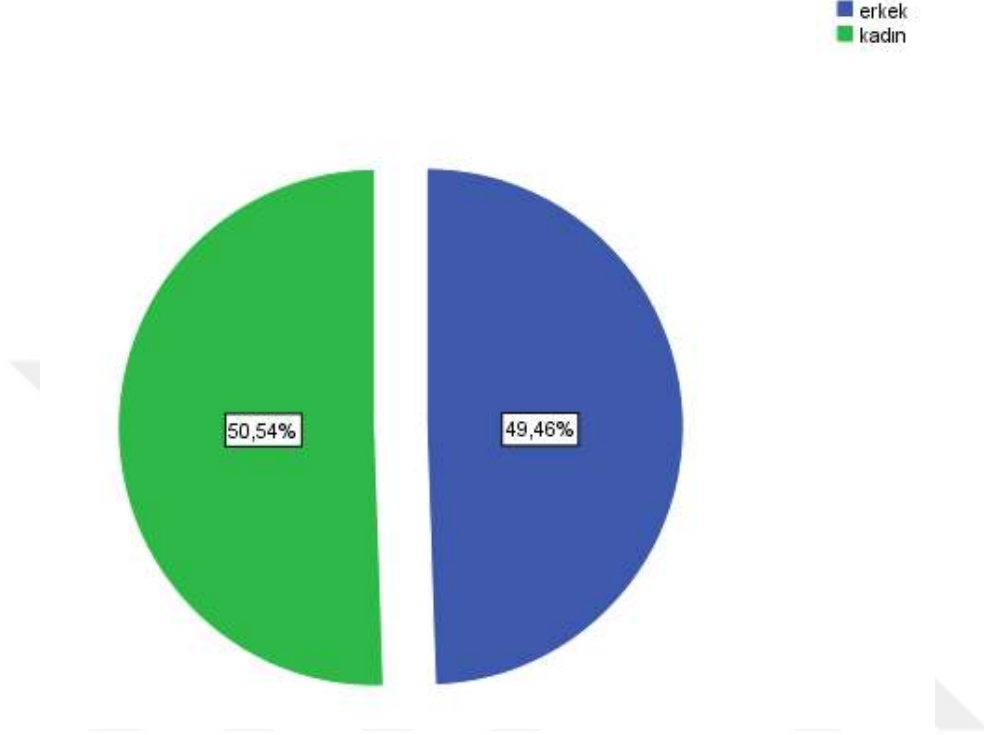
İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen sonuçların istatistik analizi Dicle Üniversitesi'nde kullanılan lisanslı SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 24.0 programı ile yapıldı. Veriler, ortalama $\pm$ standart değer (ort. $\pm$ SD) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlendirmede, kategorik veriler için ki-kare analizi kullanıldı. Non parametrik verilerin korelasyon analizi için Spearman kullanıldı. Değerlendirmede $p < 0,05$ ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Değerlendirilen 186 hastanın 92'si erkek 94 tanesi de kadındı (Grafik 4.1).

Grafik 4.1.Olguların cinsiyet dağılımı grafiği



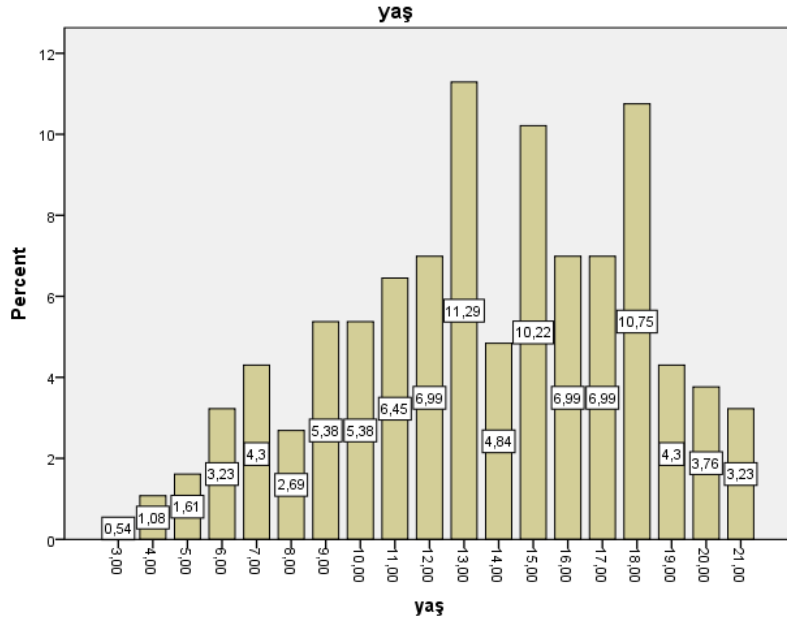
Cinsiyet dağılımı ile bakılan otoantikorlardan anti-tTG IgA ve anti-TG istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Anti-TPO pozitifliği ise cinsiyet dağılımından etkilenmişti. Olguların ketoasidoz olma durumu ve TSH'nın cinsiyetle ilişkisi tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.Cinsiyete göre antikor pozitiflikleri, TSH düzeyleri, ketozis durumları

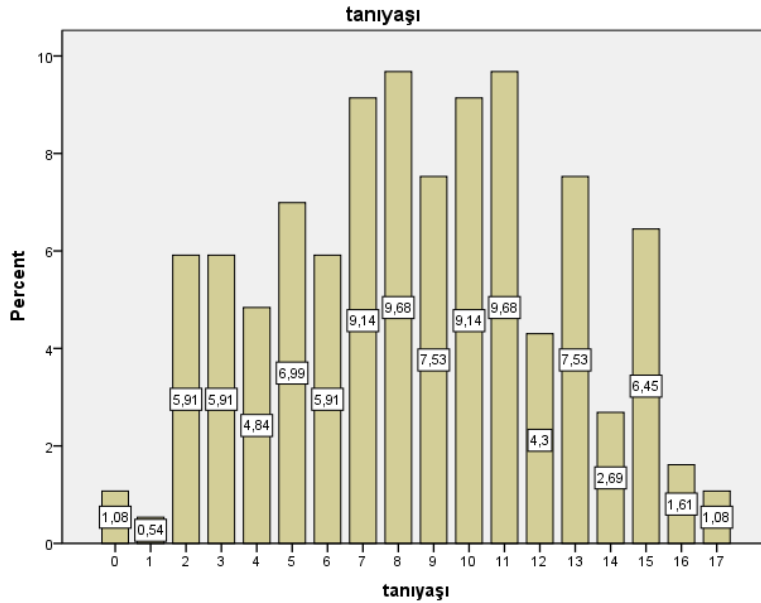
		Cinsiyet		Total(n)	p
		Erkek(n)	Kadın(n)		
Anti-tTG IgA	Negatif	80	82	162	0,514
	Pozitif	12	12	24	
	Total	92	94	186	
Anti-TG	Pozitif	82	85	167	0,619
	Normal	5	7	12	
	Total	87	92	179	
TSH	≤4	80	81	161	0,025
	4-5	7	1	8	
	≥5	5	12	17	
	Total	92	94	186	
Anti-TPO	Normal	79	66	145	0,022
	Pozitif	7	17	24	
	Total	86	83	169	
Ketozis	Ketoasidoz	34	37	71	0,678
	Ketozis olup Asidoz olmayan	6	7	13	
	Hiperglisemi	24	19	43	
	Total	64	63	127	

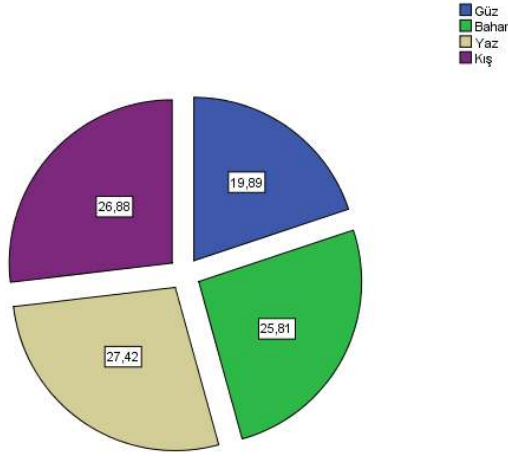
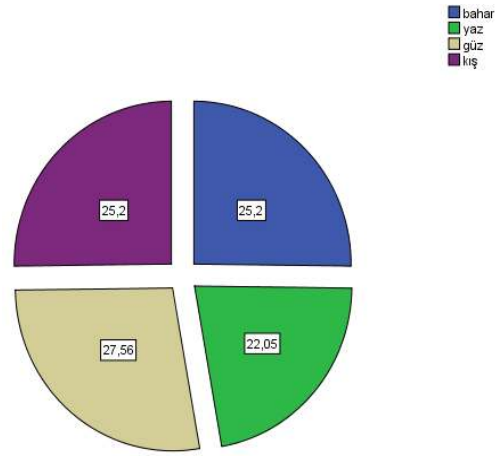
Değerlendirmeye alınan 186 hastanın ortalama yaşı $13,58 \pm 4,24$ idi. Erkeklerin ($13,6 \pm 4,25$) ve kızların ($13,53 \pm 4,25$) yaş dağılımı genel ortalama ile çok yakındı. Hastaların tanı aldığı yaşlar tüm hastalarda $8,55 \pm 3,99$ erkeklerde $8,70 \pm 3,98$ kızlarda $8,40 \pm 4,02$ olarak tespit edildi. Tanı aldıkları yaş açısından 7-8 ve 10-11 yaşlarında zirve yaptığı tespit edildi (Grafik 4.2, Grafik4.3).

Grafik 4.2.Olguların yaş dağılım grafiği



Grafik 4.3.Olguların tanı aldıkları yaşlara göre dağılım grafiği



Grafik 4.4.Olguların doğum mevsimi grafiği**Grafik 4.5.**Olguların tanı mevsimi grafiği

186 olgunun doğum mevsimlerinin dağılımı Grafik 4.4'de gösterildi. Yeni tanı olarak belirlenen 127 hastanın tanı mevsimlerine göre dağılımı yukarıda verildi (Grafik 4.5). Mevsimsel açıdan istatistiksel farklılık olmayıp sayısal açıdan yaz ve bahar dönemi 60 hasta kış ve güz döneminde 67 hasta toplamda tip 1 DM tanısı aldığı görüldü (Tablo 4.2).

Tablo 4.2.Cinsiyetin tanı ve doğum mevsimiyle ilişkisi

		Cinsiyet		Total(n)	p
		Erkek(n)	Kadın(n)		
Tanı Mevsimi	Bahar	17	15	32	0,459
	Yaz	12	16	28	
	Güz	21	14	35	
	Kış	14	18	32	
	Total	64	63	127	
Doğum Mevsimi	Güz	18	19	37	0,723
	Bahar	27	21	48	
	Yaz	23	28	51	
	Kış	24	26	50	
	Total	92	94	186	

Tablo 4.3.Tanı yaşına göre tanı mevsimleri ve doğum mevsimleri

		Tanı Yaşı				Total(n)	p
		0-4(n)	5-9(n)	10-14(n)	14-18(n)		
Tanı Mevsimi	Bahar	8	9	11	4	32	0,335
	Yaz	6	12	8	2	28	
	Güz	5	8	15	7	35	
	Kış	5	14	12	1	32	
	Total	24	43	46	14	127	
Doğum Mevsimi	Güz	6	15	12	4	37	0,386
	Bahar	6	21	16	5	48	
	Yaz	7	17	22	5	51	
	Kış	15	20	12	3	50	
	Total	34	73	62	17	186	

Tablo 4.4.Doğum mevsimlerine göre olguların antikor düzeyleri

	Anti-tTG IgA(n)			Anti-TG(n)			Anti-TPO(n)			TSH ARALIĞI(n)			
	N	P	T	N	P	T	N	P	T	0-4	4-5	>5	T
Güz	33	4	37	34	2	36	31	3	34	31	1	5	37
Bahar	41	7	48	42	3	45	36	7	43	43	4	1	48
Yaz	45	6	51	43	6	49	34	11	45	42	2	7	51
Kış	43	7	50	48	1	49	44	3	47	45	1	4	50
	162	24	186	167	12	179	145	24	169	161	8	17	186
	p=0,945			p=0,242			p=0,060			p=0,272			

N: Normal P:Pozitif T:Total

Tablo 4.5. Tanı mevsimlerine göre hastaların antikor ve TSH düzeyleri

	Anti-tTG IgA(n)			Anti-TG(n)			Anti-TPO(n)			TSH ARALIĞI(n)			
	N	P	T	N	P	T	N	P	T	0-4	4-5	>5	T
Güz	29	3	32	29	1	30	24	4	28	27	2	3	32
Bahar	24	4	28	25	2	27	23	3	26	23	1	4	28
Yaz	31	4	35	31	3	34	28	6	34	32	1	2	35
Kış	27	5	32	29	3	32	25	4	29	27	2	3	32
	111	16	127	114	9	123	100	17	117	109	6	12	127
	p=0,877			p=0,797			p=0,926			p=0,915			

N: Normal P:Pozitif T:Total

Tablo 4.6. Olguların tanı yaşlarına göre otoantikör, ketozis ve TSH düzeyleri

		Tanı Yaşı				Total(n)	p
		0-4(n)	5-9(n)	10-14(n)	14-18(n)		
Anti-tTG IgA	Negatif	29	67	50	16	162	0,207
	Pozitif	5	6	12	1	24	
	Total	34	73	62	17	186	
Anti-TG	Pozitif	34	63	54	16	167	0,363
	Normal	0	6	5	1	12	
	Total	34	69	59	17	179	
TSH	≤4	26	64	55	16	161	0,600
	4-5	3	3	2	0	8	
	≥5	5	6	5	1	17	
	Total	34	73	62	17	186	
Anti-TPO	Normal	30	56	45	14	145	0,482
	Pozitif	2	10	10	2	24	
	Total	32	66	55	16	169	
Ketozis	Ketoasidoz	14	26	25	6	71	0,928
	Ketozis olup Asidoz olmayan	3	4	4	2	13	
	Hiperglisemi	7	13	17	6	43	
	Total	24	43	46	14	127	

Değerlendirilen hastalardan anti-TPO pozitif olan olgu sayısı 24 (%12,9), anti-TG pozitif olgu sayısı ise 12(%6,7) idi. Her ikisinin pozitif olduğu olgu sayısı 11 (% 6) olarak bulundu. Anti-TG pozitif olup anti-TPO normal olan olgu sayısı 1 taneydi.

Tablo 4.7.Tiroid otoantikörleri frekans tablosu

Anti-TG	n(%)	Anti-TPO	n(%)
Normal	167(93,3)	Normal	145(85,8)
Pozitif	12(6,7)	Pozitif	24(14,2)
Total	179(100)	Total	169(100)

Tablo 4.8.Anti-TPO ve anti-TG beraberliği

		Anti-TPO		Total
		Normal(n)	Pozitif(n)	
Anti-TG	Normal	137	13	150
	Pozitif	1	11	12
Total		138	24	162

Hastaların TSH değerlerine göre antikor pozitif olma durumu aşağıdaki tabloda verilmiştir. Tablo 4.9'a göre 17 hastanın TSH'sı yüksek olup bu hastaların 6 tanesinin antikor pozitifliği mevcuttu. 11 hastanın ise tiroid otoantikörleri negatif bulundu. Olgulardan TSH değerinin en yükseği 100 olup aynı hastanın anti-TPO değeri de 83 idi. Ölçülen minimum TSH değeri ise 0,55 olup bu olgunun anti-TPO ve anti-TG'leri negatifti.

Tablo 4.9.TSH düzeyi tiroid otoantikörleri ilişkisi

	TSH ARALIĞI			Total	p
	0-4(n)	4-5(n)	>5(n)		
Semptomatik Antikor Pozitif	0	0	6	6 (%3,2)	0,000
Asemtomatik Antikor Pozitif	17	0	0	17 (%9,1)	
TSH Normal Antikor Negatif	144	8	0	152 (%81,7)	
Hipotiroidi Antikor Negatif	0	0	11	11 (%5,9)	
Total	161	8	17	186 (%100)	

Yeni tanıli diabetes mellitus olan 127 hastanın yaşa göre ketoz olma durumları değerlendirildi. Toplamda 71 hasta ketasidoz tablosuyla tanı alırken 13 hastada ketozis olup asidoz yoktu. 43 hastanın ise ketozis olarak tanı almadığı görüldü. Ketozis olma durumuna göre 6 yaş ve altındaki hastalar ile 7 yaş ve üzeri hastalar karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi(Tablo 4.10).

Tablo 4.10.Altı yaşın altında ve üstünde ketozis olma durumu

	yaş		Total(n)	p
	≤6(n)	>6(n)		
Ketoasidoz	20	51	71	0,979
Ketozis olup asidozu olmayan	4	9	13	
hiperglisemi	12	31	43	
Total	36	91	127	

Yeni tanı alan TİP 1 DM’li 127 olgununHbA1c değerlerleri incelendiğinde ortalamanın $13,23 \pm 2,91$ olduğu görüldü. Hastaların HbA1c değerine göre maksimum 21,2 minumum 7 olarak tanı aldığı görüldü. Olguların HbA1c değerleri ile ketoz olma durumları değerlendirildi. HbA1c değeri 10 üzeri ve 10’un altı iki grup olarak ele alınınca istatistiksel anlamlı fark görüldü($p=0,003$). 19 hastanın HbA1c değeri 10’dan küçük diğer hastaların ise 10 değerinin üzerindeydi. HbA1c değeri 10 üzerinde olan 108 hastanın 66’sının ketasidoz tablosu ile tanı almış olduğu

görüldü(Tablo 4.11). HbA1c düzeyi ile ketoasidoz olma arasında korelasyon saptandı (p=0,02).

Tablo 4.11.HbA1c değerine göre ketasidoz olan vaka durumu

	HbA1c Değeri		Total(n)	p
	≤10(n)	>10(n)		
Ketoasidoz	5	66	71	0,003
Ketozis olup asidozu olmayan	1	12	13	
Ketoz Değil	13	30	43	
Total	19	108	127	

Değerlendirilen 186 hastanın 24(%12)’ünde anti-tTG IgA pozitif tespit edildi. Bu olguların tiroid otoantikorları ile pozitif olanları birlikte değerlendirildiğinde sadece 3 (%1,7) hastada anti-TPO ve anti-tTG IgA birlikte pozitif olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

Tip 1 DM insidansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. İnsidans 100000'de 0,1 ile 100000 de 40,9 arasında değişmektedir(8). İstanbul'da 1630751 çocuk ile yapılan bir çalışmada insidans 100000'de 6,7 olarak bulunmuştur(150).Diyarbakır 2014 yılında yapılan bir insidans çalışmasında 7,2/100000 olarak bulunmuştur(151).

Tip 1 DM'nin görülme sıklığı çocukluk yaş(0-14) grubunda cinsiyet açısından birbirine yakın olduğu bildirilmekle birlikte kızlarda daha fazla görüldüğünü belirten çalışmalar vardır. 15 yaş üstünde ise özellikle Avrupa kökenli toplumlarda erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir(152,153).Akyürek ve arkadaşlarının 2007-2013 yılları arasında gerçekleştirdikleri çalışmaya alınan olguların 65'i erkek (% 40.1), 97'si kız (% 59.9) olarak tespit edilmiş(154).İstanbul ilinde çeşitli sağlık kuruluşlarında 1987-2005 yılları arasında tanı almış tip1 DM olgularının değerlendirildiği tez çalışmasında hastaların 228'i (%51,8) kız, 213'ü (% 48,2) erkek olarak tespit edilmiş (155).Edirne'de yapılan çalışmada 134 tip 1 DM'li olgu değerlendirilmiş bunların % 47'sinin erkek, %53'ünün kız olduğu görülmüştür(156).Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 186 olgunun 92'si(%49,4) erkek 94'ü(%50,6) kız olup literatür bilgisiyle uyumlu olduğu görülmüştür.

Çocukluk çağında tip 1 DM'nin görülme yaşı iki tepeli dağılım gösterir. İlk zirve 4-6 yaş arasında iken, ikinci zirve 10-14 yaş arasında erken puberte dönemindedir. İlk zirve okula başlama ile enfeksiyonlara maruz kalmada artışa bağlanırken, ikinci zirve pubertede artmış cinsiyet steroidleri, büyüme hormonu ve psikolojik strese bağlanmaktadır(1). Ülkemizde 1969-1991 yılları arasında yapılan 477 olguyu geriye dönük olarak değerlendiren bir epidemiyoloji çalışmasında tip 1 DM tanı yaşının 12 ve 14 yaşları arasında zirve yaptığı görülmüştür(157).Acar ve ark. değerlendirdiği 282 tip 1 DM olgusunun tanı yaşları 4-6 yaş (%18.1) ve 8-10 yaş (%17.0) dönemlerinde olmak üzere iki zirve yaptığı görülmüş(158) .Edirne'de yapılan bir tez çalışmasında tip 1 DM olgularının %25,4'ü 0-4, %30,6'sı 5-9, %43,3'ü 10-14, ve %0,9'u ≥ 15 yaş aralığında olup olguların tip 1 DM tanı yaşı ortalaması $8,1 \pm 3,9$ yıl bulunmuş(156).Elmaoğulları ve ark. yaptığı çalışmada tip 1 DM'li 84 (49 kadın, 35 erkek) olgunun yaş ortalaması $9,8 \pm 4,0$ yıl,% 52,4'ü ise

puberte öncesi çocuktu(159). Bizim çalışmamızda hastaların tanı aldığı yaşlar tüm hastalarda $8,55 \pm 3,99$ olup erkekler $8,70 \pm 3,98$ kızlarda $8,40 \pm 4,02$ olarak benzer tespit edildi.Tanı aldıkları yaş açısından 7-8 ve 10-11 yaşlarında zirve yaptığı ve bunun da literatür ile benzerlik teşkil ettiği görüldü. Bu dağılımın literatürle benzer olması tanı yaşlarını etkileyen okul ve puberte gibi faktörlerin olgularımız açısından da etkin olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Tip 1 DM'nin tanısında mevsimsel farklılık vardır. Sonbahar ve kış aylarında daha fazla görülmesi enfeksiyonların daha fazla görülmesi ile ilişkilendirilir(160).İki yarımküreyi de alacak şekilde çok merkezli yapılan bir çalışmada tip 1 DM tanısı alan hastaların mevsimsel patern gösterdiği bulunmuştur. Ekim ayından Ocak ayına doğru zirve yaptığı ve Haziran'dan Ağustos'a kadar tanıda düşüş olduğu tespit edilmiş. Güney yarımkürede ikisi, Temmuz-Eylül ayları arasında zirve yaptığı ve Ocak-Mart aylarında ise düşüş olduğu görülmüş(161). Ardıçlı ve ark. yaptığı bir çalışmada tip 1 DM'li toplam 354 çoğunlukla kış ve sonbaharda teşhis edildiği ve tanı anında çocukların %32,3'ünde enfeksiyon olduğu gözlenmiştir(162).Bala ve ark. yaptığı 101 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada tip 1 DM tanı konulma sıklığınınmevsimsel dağılımı sıklık sırasına göre kış %36, sonbahar %34, yaz %20 ve ilkbahar %10 olarak saptanmış (163).Tüm olgular değerlendirildiğinde, olguların en sık olarak sonbahar %25.5 ve kış %38.7 mevsimlerinde tanı aldığı görüldü. Çalışmada değerlendirdiğimiz 127 yeni tanı tip 1 DM hastasının 67 tanesi güz ve kış aylarında 60 tanesi bahar ve yaz aylarında tanı almıştı. %27,56 ile en fazla güz mevsiminde tanının olduğu veriler literatür ile uyumludur. Bu sonuç tip 1 DM'nin etyolojisinde enfeksiyonun varlığı olarak yorumlanabilir.

EURODIAB çalışmasında 15 yaş altı çocuklarda DKA prevalansı %33 olmakla birlikte, ülkeye ve coğrafi bölgeye bağlı olarak %15 ile %67 arasında değişiklik gösterir(79). Yapılan çalışmalarda da bu aralıktaki farklılıkları görmek mümkündür.Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışma dönemi boyunca toplam 955 kişiye diyabet teşhisi konulmuş. Böylece 15 yıllık dönemde 730 çocuk(15yaş altı) yeni başlangıçlı tip 1 DM tanısı almış. Bunlardan 195'inde (%27) ketoasidoz saptanmış. 92'si hafif (%47), 52'si orta (%27) ve 51'i şiddetli (%26) olarak sınıflandırılmış (80). ABD'de yapılan bir çalışmada ise 13-18 yaş arası 5529 tip 1 DM takipli adölesan çalışmaya dahil edilmiş. Örneklem yaklaşık yarısı erkek olup (%51,8) ortalama

HbA1c seviyesi $8,7 \pm 1,8$ (72 mmol / mol) olarak tespit edilmiş. Örneklemin yaklaşık yarısı insülin pompası tedavisi almaktaymış. İnsülin pompa tedavisine rağmen sadece %21,8'inde HbA1c $<7,5$ altında olarak bulunmuş(164).

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ise; 354 tip 1 DM olgunun değerlendirildiği bir çalışmada tanı anında diyabetik ketoasidoz sıklığı %50,8 olarak görülmüş(162). Bir başka çalışmada 41 hasta değerlendirilmiş. Olguların %65,9'unun ketoasidoz ile tanı aldığı görülmüştür(151). Önceki yıllara ait 441 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada %80,7 başvuruda ketoasidoz ile başvurmuş olup 5 yaş altında daha fazla ketoasidoz görüldüğü saptanmış(155). Başka bir çalışmada ise 282 olgu değerlendirilmiş, ortalama HbA1c değerinin $9,7 \pm 2,5$ olduğu görülmüş. 127'sinde (%43,3) DKA, 146'sında (%51,8) diyabetik ketozis, 14'ünde (%4,9) semptomatik hiperglisemi saptanmış(169). Tip 1 DM'li 84 (49 kadın, 35 erkek) olguya ait verilerde %26,2 hiperglisemi, % 27,4 ketozis, % 46,4 ketoasidoz ile başvuru olduğu belirlenmiş. Ortalama HbA1c ise $11,7 \pm 2,3$ değerindeymiş (159).

Çalışmamızda ise yeni tanı tip 1 DM olan 127 hastanın yaşa göre ketoz olma durumları değerlendirildi. Toplamda 71(%55,9) hasta ketasidoz tablosuyla tanı alırken 13 (%10,2) hastada ketozis olup asidoz yoktu. 43(%33,9) hastanın ise ketozis olarak tanı almadığı görüldü. Bunun yanında yapılan yurt içi ve yurt dışı çalışmalar göz önüne alındığında tip 1 DM olan hastaların ketoasidozla başvuru anındaki HbA1c değerleri farklılık göstermektedir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz tip 1 DM'li 127 olgunun HbA1c değerleri incelendiğinde ortalamanın $13,23 \pm 2,91$ olduğu görüldü. Olguların HbA1c değerleri ile ketoz olma durumları değerlendirildi. Tanı anında ketasidoz olma ile HbA1c yüksekliği arasında pozitif korelasyon vardı. Olgularımızın HbA1c değerlerinin diğer çalışmalara kıyasla yüksek olduğu söylenilebilir. Altı yaş altında ketoasidoz tablosuyla 6 yaş üstü ketoasidoz tablosuyla gelen hastalarımız arasında literatürün aksine istatistiksel farklılık yoktu.

Hashimoto tiroiditi tip 1 DM'ye sık eşlik etmektedir(3). HT olan hastalar klinik açıdan asemptomatik olup TSH normal olabilir. HT hastalarının %90'ından fazlasında anti-TPO veya anti-TG pozitifdir. Hastaların aşikar hipotiroidiye ilerlemeleri serum TSH düzeyleri ve anti-TPO düzeyleri ile yakından ilgilidir. TSH

ve otoantikör yüksek olanların yıllık aşırı hipotiroidi olma oranı %5'tir. Bunun yanında anti-TPO pozitifliği bulunan hastalarda anti-TG'nin de pozitif bulunacağı dolayısıyla anti-TG'nin tanıya fazla bir katkı sağlamayacağı ve anti-TPO negatif olup, anti-TG pozitif olan otoimmün tiroid hastalığı sıklığının %5 civarında olduğu belirtilmektedir(165).

Hashimoto tiroiditi otoantikörleri ile ilgili olarak pek çok çalışma yapılmıştır. ABD'de tiroid hastalığı ya da guatrı olmayan 16533 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ise 12-19 yaş arasında %6,3 oranında anti-TG, %4,8 oranında anti-TPO pozitifliği olduğu, kızlarda antikör pozitifliğinin iki kat fazla olduğu bildirilmiştir(179). Bu durum yanlış pozitifliğinde akılda tutulması gerektiğini gösterebilir. Brezilya'da yapılan 68 tip 1 DM'li olgunun değerlendirildiği bir çalışmada otoimmün antikörler ise anti-tTG IgA (%7,4), anti-TPO (%11,8) olduğu görülmüş(168).

Türkiye'de yapılan HT tanısı almış 473 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada; yalnız anti-TPO pozitifliği olan olgu sayısının 50 (%10,57), yalnız anti-TG pozitif tespit edilen olgu sayısının 106 (%22,41) ve her iki antikörün pozitif olduğu olgu sayısının 317 (%67,02) olduğu görülmüştür(178). Anti-TG'nin tek başına pozitif olma oranı bilinenlerden biraz daha yüksek olduğu görülmüş(166).

Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde farklı sayıdaki hasta grubuyla yapılan tiroid otoantikör çalışmaları; bir çalışmada anti-TPO ya da anti-TG % 14,2 oranında pozitif olduğu görülmüştür (159). İstanbul'da 153 tip 1 DM'li olguyla yapılan çalışmada anti-TPO %11,7 anti-TG %8,4 hastada pozitif olarak bulunmuştur (181).Samsun'da ise 77 olgunun 68'inde otoimmün tiroidit taraması yapılmış %7,3'ünde pozitif olduğu görülmüş(170). Başka bir çalışmada 162 tip 1 DM olgusu değerlendirilmiş,%18,5 otoimmün tiroid hastalığı saptanmış(165). Doğdu ve ark. yaptığı çalışmada 55 tip 1 DM'li olgunun 8'inde (%14,5) anti-TPO, 9'unda (%16,3) anti-TG pozitif olarak görülmüş olup kontrol grubunda ise antikör pozitifliğine rastlanılmamıştır(3). 282 tip 1 DM olguların 24'ünde (%8,5) anti-TPO ve 17'sinde (%6,1) anti-TG pozitif saptanmış (158).

Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere otoantikör pozitifliği değişken olmakla birlikte tip 1 DM'lilerde normal popülasyona göre daha yüksek

görülmektedir(171).Çalışmamızdaki olgularda anti-TPO pozitif olan olgu sayısı 24 (%12,9), anti-TG pozitif olgu sayısı ise 12 (%6,7) ve anti-TG pozitif olan grubun %90'nından fazlasında anti-TPO'da pozitif. Bu açıdan literatür bilgisinde var olduğu üzere anti-TPO'nun Hashimoto tiroiditi açısından daha öncelikli olduğu söylenebilir. Otoantikor pozitifliğinin daha önceki çalışmalara yakın olarak değerlendirilebilir. Tip 1 DM'nin ve hashimoto trioditinin ortak genetik zemini ve otoimmünite göz önüne alındığında ülkemizdeki sıklığının bölgesel açıdan da yakın olması genetiğin bir etkisi olarak yorumlanabilir.

ÇH ve anti-tTG antikorları tip 1 diyabetli hastalarda, hasta yaşına da bağlı olmak üzere genel popülasyondan daha fazla görülür. Tip 1 diyabetli, çocukların %10'u ve tip 1 DM'li yetişkinlerin %2'si bu antikorlar için pozitif testlere sahiptir. ÇH ve tip 1 DM'nin pek çok genetik altyapı ile birlikteliğinin olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır(172).

Birçok çalışma, farklı serolojik tarama yöntemleri ile pediatrik ve yetişkin tip 1 DM hastalarında ÇH prevalansını araştırmıştır. Tip 1 DM hastalarında (çocuklar ve / veya yetişkinler) ÇH prevalansının, ortalama%6'lık bir sıklıkta %0,8 ile %16,4 arasında değiştiği bildirilmiştir. Büyük bir meta-analiz, tip 1 DM'li toplam 26605 kişide yer alan 27 çalışmayı tanımlamıştır. Avrupa'da 17, Kuzey Amerika'da 4, Güney Amerika'da 1, Avustralya'da 1, Orta Doğu'da 3 ve Hindistan'da 1 olmak üzere 17 çalışma gerçekleştirilmiştir. Cezayir'de % 16,4 Hindistan'da % 11,1 ve Suudi Arabistan'da % 11,3 olarak yapılan çalışmalarda tip 1 DM hastalarında belirgin bir yüksek ÇH prevalansı görülmüştür(173).

Yurt dışında yapılan bir çalışmada 111 tip 1 DM hastasının(10,84 ± 4,48 yaşında) değerlendirildiği bir çalışmada32 hastada çölyak açısından pozitif belirteçler olduğu görülmüş. EMA IgA %15,3, anti tTG-IgA %10,8, anti-tTG ve EMA % 2,7 idi ve %4,5 hastada çölyak hastalığının histopatolojik bulguları saptandı(174).

Türkiye'de yapılan 55 tip 1 DM hastasının değerlendirildiği bir çalışmada %9 hastada çölyak otoantikorlarının pozitif olduğu görülmüş (3).Başka bir çalışmada çölyak hastalığı ilişkili antikor açısından 173 olgunun sonuçlarında %5,2 AGA IgA, %17,6 AGA IgG, %4,6 EMA IgA pozitif olduğu görülmüş (158).

Çalışmamızda değerlendirilen 186 hastanın 24(%12)'ünde anti-tTG pozitif tespit edildi. Bu olguların tiroid otoantikörleri ile ele alındığında 3 (%1,7) hastada pozitif idi. Bu oranın literatür bilgisiyle uyumlu olduğu söylenebilir. ÇH gelişimi multifaktöryel olmasına rağmen tip 1 DM ile birlikteliği genetik yapıyla ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar dikkate alındığında hastaların ilgili genler açısından da taranması literatüre katkı sağlayabilir. Hastalara klinik yaklaşımda yeni ufuklar açabilir.



6. SONUÇLAR

Retrospektif olarak incelediğimiz tip1 DM tanılı olgularımızın verileri göz önüne alındığında sonuçları ve önerileri şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Tip 1 DM insidansı Dünya genelinde yıllar içinde artmaktadır. Bu durum tip 1 DM ilişkili hastalıkların da artacağı olarak yorumlanabilir. Bu çalışmayla kayıtlı hasta grubumuzun ilgili hastalıklarını ortaya koymuş olduk.
2. Hastaların tanı aldığı yaş dağılımı $8,55 \pm 3,99$ olarak tespit edildi. Hastalarımızın tanı anındaki yaşlarının 7-8 ve 10-11 yaşlarında iki zirve yaptığı görüldü.
3. 186 olgunun % 50,54'ü kadın ve % 49,46 erkekti. Cinsiyete göre olgularımızın antikor pozitifliği değerlendirildiğinde tiroid otoantikorlarından anti-TPO ile anlamlı fark bulundu.
4. Hastaların tanı aldığı mevsimler açısından istatistiksel farklılık yoktu.
5. Değerlendirilen hastalardan anti-TPO pozitif olan olgu sayısı 24 (%12,9), anti-TG pozitif olgu sayısı ise 12(%6,7) idi. Tüm hastaların yıllık taranması ve antikor pozitifliği olan hastaların hipotiroidi açısından alert olunarak takip edilmesi önerilir.
6. Değerlendirilen 186 hastanın 24(%12)'ünde dokutransglutaminaz antikorları pozitif tespit edildi. Sessiz ve asemptomatik çölyak vakalarının antikor pozitifliği ile tespit edilebileceği unutulmamalıdır.
7. Yeni tanı olgularımızın HbA1c değerleri yüksek olması ve ketoasidoz olma arasında korelasyon bulundu. Ketoasidozun akut komplikasyon olmasına rağmen yeni tanıda uzun bir sürecin parametresi olan HbA1c ile korele olması hastalığın fizyopatolojik sürecinin göstergesi olarak düşünülebilir.

7. KAYNAKÇA

1. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder B, Abacı A, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitapevi. 2014;14:371-373.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33(Supplement 1): S62-S69.
3. Doğdu G, Duru NS, Elevli M, Çivilibal M. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tiroid Otoimmünitesi ve Gluten Duyarlı Enteropati. Haseki Tıp Bülteni. 2012;50:39-42.
4. <http://www.diyabet.com/diyabet/diyabet-hakkinda/turkiye-de-diyabet/diyabetin-tarihi/> erişim tarihi:18.05.2018
5. <http://www.who.int/> erişim tarihi: 09.05.2018
6. Çolak R. Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2012;5(3):1-4.
7. Poyrazoğlu Ş et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years During 2013-2015 in Northwest Turkey. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2018.
8. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine (Abingdon, England : UK Ed). 2014;42(12):698-702.
9. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric Clinics. 2005; 52(6): 1553-1578.
10. Stipancic G et al. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003. Diabetes research and clinical practice. 2008; 80(1): 122-127.
11. Catanzariti L et al. Australia's national trends in the incidence of Type 1 diabetes in 0–14-year-olds 2000–2006. Diabetic Medicine. 2009;26(6): 596-601.

12. Ak B, Conk Z. Çocuklarda Diyabet Yönetiminde Pediatri Hemşiresinin Eğitici ve Destekleyici Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nursing-Special Topics*. 2018;4(1): 72-80.
13. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The Evolving Diabetes Burden in the United States. *Ann Intern Med*. 2004 ;140(11):945-50.
14. Haffner S, Lehto S, Onnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–234.
15. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World journal of diabetes*. 2015; 6(6): 850–867.
16. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2018.
17. Kuzuya T et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;55(1):65-85.
18. Lamb MM, Yin X, Zerbe GO, Klingensmith GJ, Dabelea D, Fingerlin TE, Rewers M, Norris JM. Height growth velocity, islet autoimmunity and type 1 diabetes development: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia*. 2009;52:2064–2071.
19. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:716–726.
20. Vega-Lopez S, Devaraj S, Jialal I. Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. *J Investig Med*. 2004;52:24–32.
21. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4:5.

22. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014 ;122(7):384-386.
23. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care*.2009; 32(7): 1327-1334.
24. Cundy T, Ackermann E, Ryan EA. Gestational diabetes: new criteria may triple the prevalence but effect on outcomes is unclear. *BMJ*. 2014;348:g1567.
25. Davidson MB. Diagnosing diabetes with glucose criteria: worshipping a false God. 2011; 34(2): 524–526.
26. Şengöz T. Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda görülen tiroid hastalıkları. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009
27. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *European journal of internal medicine*.2011;22(1):8-12.
28. Leary J, Pettitt DJ, Jovanović L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2010; 24(4): 673-685.
29. Indonesian Diabetes Association The Indonesian Diabetes Association. Guidelines on the management and prevention of prediabetes. *Acta Medica Indonesiana*.2014;46(4)
30. McAuley PA et al. Fitness, fatness, and survival in adults with pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):529-36
31. Satman İ, Yılmaz T,Çakır B, Sargın M. Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı Tedavi İzlem Rehberi. 2017
32. Tusio P. Prediabetes and lifestyle modification: time to prevent a preventable disease. *The Permanente Journal*. 2014; 18(3): 88-93

33. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. Diabetes Care. 2013;36(Supplement 1):11-66.
34. Büyükgebiz A, Böber E. Tip 1 Diyabet-Derleme.J Curr Pediatr. 2007; 5: 1-10
35. Calderon B, Sacks DB. Islet autoantibodies and type 1 diabetes: does the evidence support screening? Clinical chemistry. 2014; 60(3): 438-440.
36. Bhattacharya S, D Dey, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance. Journal of biosciences.2007;32(2): 405-413.
37. Tanrıverdi MH, Çelepkolu T, Aslanhan H. Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri.Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2013;4(4): 562-567
38. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. IUBMB Life. 2015; 67(7): 506-513.
39. Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism.2013; 15(supplement 3): 141-151.
40. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. Lancet. 2000; 11:873-6.
41. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence. 2000. <http://www.ispad.org/>
42. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. Recent Prog Horm Res. 2001; 56:69-89.
43. Polychronakos C, Li Q. Understanding type 1 diabetes through genetics: advances and prospects. Nat Rev Genet. 2011; 12: 781–792.
44. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature. 2010;29;464(7293):1293-300.
45. Kevan CH et al. Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. Nature Reviews Immunology. 2013;13(4): 243-256

46. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 15(3): 279-291.
47. Erlich H et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008;57(4):1084-92
48. Bottini N et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nature Genetics*. 2004; 36(4): 337-8.
49. Pociot F. Type 1 diabetes genome-wide association studies: Not to be lost in translation. *Clinical & Translational Immunology*. 2017.1;6(12):e162
50. Marca V, Giancchetti E, Fierabracci A. Type 1 Diabetes and Its Multi-Factorial Pathogenesis: The Putative Role of NK Cells. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(3):794.
51. McLaren KA. NK: Autoimmunity and Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 4371-4378.
52. Rich SS, Concannon P. Summary of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Autoantibody Workshop. *Diabetes Care*. 2015;38 (Supplement 2):45-48
53. Turley S, Poirot L, Hattori M, Benoist C, Mathis DJ. Physiological β cell death triggers priming of self-reactive T cells by dendritic cells in a type-1 diabetes model. *Exp Med*. 2003.17; 198(10):1527-37.
54. Mallone R et al. CD8+ T-cell responses identify β -cell autoimmunity in human type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56(3): 613-621.
55. Morran MP et al. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Molecular aspects of medicine*. 2015; 42: 42-60.
56. Delic-Sarac M et al. ELISA test for analyzing of incidence of type 1 diabetes autoantibodies (GAD and IA2) in children and adolescents. *Acta Informatica Medica*. 2016; 24(1): 61.

57. Cedillo M et al. Obesity, islet cell autoimmunity, and cardiovascular risk factors in youth at onset of type 1 autoimmune diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(1): 82-86.
58. Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:133-137.
59. Riley WJ, Maclaren NK, Krisher J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim C. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*. 1990;323:1167-72.
60. Kondrashova A, Hyoty H. Role of Viruses and Other Microbes in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. *International Reviews of Immunology*. 2014; 33:284–295
61. Foulis AK et al. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia*. 1997; 40(1): 53-61.
62. Virtanen SM et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*. 1994; 37(4): 381-7.
63. Norris JM et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and β -cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1996; 276(8): 609-14.
64. Hviid A et al. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 350(14): 1398-404.
65. Visalli N et al. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(8): 695-698.

66. Parslow RC et al. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*. 1997; 40(5): 550-6.
67. Norris JM et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003; 290(13): 1713-20.
68. Stene LC, G Joner. 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 78(6): 1128-34.
69. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*. 2018;7(1):38-46.
70. 21st Brazilian Diabetes Society Congress. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018;10(Supplement 1):27.
71. Silverstein J et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005; 28(1): 186-212.
72. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite type 1 diabetes. *Diabetes*. 2012;61:2066–73.
73. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:311–20
74. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:336–47
75. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1464–76

76. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, Collins CJ, Lawson ML. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring. *J Pediatr*. 2011;159:297–302.
77. STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care*. 2011;34:2403–5.
78. Hirsch IB. Low glucose suspend: ready for prime time? *Diabetes Technol Ther*. 2012;14:201–2.
79. Cho YM, Park BS, Kang MJ. A case report of hyperosmolar hyperglycemic state in a 7-year-old child: An unusual presentation of first appearance of type 1 diabetes mellitus. *Medicine*. 2017;96(25)
80. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JGB, et al. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Scientific Reports*. 2015;5:10358.
81. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011; 343:d4092
82. Wolfsdorf J, Craig M, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009. Chapter 10: diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(suppl 12):118-133.
83. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(11):3124-3131.
84. Dhatariya KK, Vellanki P. Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Current Diabetes Reports*. 2017;17(5):33.

85. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2003;168(7):859-866.
86. Minicucci WJ, Maia FF, Neto AM, Zantut-Wittmann DE. Somogyi effect as the most common cause of fasting hyperglycemia in T1D patients. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015;7(Suppl 1):A62.
87. Wu W, Huang Y, Qiu J, Sun J, Wang H. Self-Monitoring of Blood Glucose to Assess Dawn Phenomenon in Chinese People with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:7174958.
88. Ayoola OO. Recent Advances In Childhood Diabetes Mellitus. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*. 2008;6(2):9-20.
89. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli CG et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Long-acting Human Analog Glargine, NPH Insulin and Ultralente Human Insulin Injected Subcutaneously and Continuous Subcutaneous Infusion of Insulin Lispro. *Diabetes* 2000; 49: 2142-2148.
90. Ebeling P, Joansson PA, Smith U et al. Strategies Towards Improved Control During Insulin Lispro Therapy in IDDM: Importance of Basal Insulin. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1287-1289.
91. Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017;11(1):50-58.
92. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *The Review of Diabetic Studies: RDS*. 2015;12(1-2):110-118.
93. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy And Nephropathy in Patients With Type 1 Diabetes Four Years After A Trial Of Intensive Therapy. *The New England journal of medicine*. 2000;342(6):381-389.

94. Atasoy A et al. Diyabetik nefropatiye genel bir bakış. Haseki Tıp Bülteni. 2015;53:16-19.
95. Önmez A. Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2017; 7 (2): 117-119
96. The DCCT/EDIC Research Group. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. The New England journal of medicine. 2017;376(16):1507-1516.
97. Verrotti A et al. Colour vision and persistent microalbuminuria in children with type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a longitudinal study. Diabetes Research and Clinical Practice. 1995; 30(2):125-30.
98. Taş A et al. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. Gülhane Tıp Dergisi. 2005; 47: 164-174
99. Özcura F, Helvacı MR. Diyabetik retinopati ve medikal tedavisi. Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology 2006. 15(4): 132-139.
100. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion. Diabetes care. 2006;29(2):340-344.
101. Terzi M, Cengiz N. Diyabetik Nöropati. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2009;21(1): 39-49
102. Keskin Ö, Balcı B. Diabetes Mellitus ve Kardiovasküler Komplikasyonlar. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi. 2011;2:81-85.
103. Gül K et al. Carotid intima-media thickness and its relations with the complications in patients with type 1 diabetes mellitus. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2010;10(1):52-58.
104. Önder MR, Özerkan F. Diyabet ve Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology. 2000;13(5): 401-403.

105. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:11-20.
106. Gibson DS, Banha J, Penque D, et al. Diagnostic and prognostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders. *Journal of Proteomics*. 2010;73:1045-60.
107. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2013;11:73.
108. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21(4):523–528.
109. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3611-8.
110. Bossowski A, Moniuszko M, Dąbrowska M, et al. Analysis of T regulatory cells in the peripheral blood in children and adolescents with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Pediatria*. 2011;34(1):37–48.
111. Mincer DL. Thyroid, Hashimoto Thyroiditis. *StatPearls* (Internet). 2018
112. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2646–2655.
113. Socha K, Dziemianowicz M, Omeljaniuk W, Soroczyńska J, Borawska M. Dietary habits and the concentration of selenium in serum of patients with Hashimoto disease. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2012;93(4):824–827.
114. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200–1235.
115. Schott M, Scherbaum WA. Autoimmune Thyroid disease. *Deutsches Arzteblatt*. 2006;103(45):3023–3032.

116. Yoshida H, Amino N, Yagawa K, et al. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1978;46(6):859–862.
117. Peretianu D. Antithyroperoxidase antibodies (ATPO) in Hashimoto thyroiditis: variation of levels and correlation with echographic patterns. *Acta Endocrinology*. 2005;1(1):61–78.
118. Gönç EN, Kandemir N. Guatr. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp. 2014
119. Boi F, Pani F, Mariotti S. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies. *European Thyroid Journal*. 2017;6(4):178-186.
120. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-51.
121. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007;13(15):2153-2159.
122. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
123. Catassi C, Räscher IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet*. 1999; 354: 647-8.
124. Patel D, Kalkat P, Basisch D, Zipser R. Celiac disease in elderly. *Gerontology* 2005; 51: 213-4.
125. Vilppula A, Collin P, Maki M, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis*. 2008; 40: 809-13.
126. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.

127. McAllister BP, Williams E, Clarke K. A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018;1-18.
128. Lammers KM, Herrera MG, Dodero VI. Translational Chemistry Meets Gluten-Related Disorders. *ChemistryOpen*. 2018;7(3):217-232.
129. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New Insights into the Pathogenesis of Celiac Disease. *Frontiers in Medicine*. 2017;4:137.
130. Amil Dias J. Celiac Disease: What Do We Know in 2017? *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2017;24(6):275-278.
131. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1175-1186.
132. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(42):6036-6059.
133. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843-51.
134. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2767- 77.
135. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992; 102: 330-54.
136. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001; 120: 636- 51.
137. Kupfer SS, Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2012;22(4)
138. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cellular and Molecular Immunology*. 2011;8(2):96-102.

139. Murray JA, Herlein J, Mitros F, Goeken JA. Serologic Testing for Celiac Disease in the United States: Results of a Multilaboratory Comparison Study. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2000;7(4):584-587.
140. Caja S, Mäki M, Kaukinen K, Lindfors K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. *Cellular and Molecular Immunology*. 2011;8(2):103-109.
141. Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Guandalini S, Newland C, Assiri A. Diagnosis of Celiac Disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2012;22(4):661-677.
142. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoia F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2017;8(2):27-38.
143. Altamimi E. Celiac Disease in South Jordan. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2017;20(4):222-226.
144. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients*. 2018;10(6):755.
145. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler."Güncel Gastroenteroloji. 2011;15(1): 58-72.
146. Health Quality Ontario. Clinical Utility of Serologic Testing for Celiac Disease in Asymptomatic Patients: An Evidence-Based Analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series*. 2011;11(3):1-63.
147. Schuppan D, Zimmer K-P. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(49):835-846.
148. Rashtak S, Murray JA. Review Article: Celiac Disease, New Approaches to Therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(7):768-781.
149. Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2015;29(3):503-521.

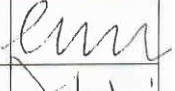
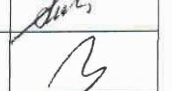
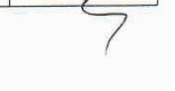
150. Akesen E, Turan S, Guran T, Atay Z, Save D, Bereket A. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatr Diabetes*. 2011;12:567–571.
151. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in Turkish Children from the Southeastern Region of the Country: A Regional Report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2013;5(2):98-103.
152. Kyvik KO et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia*. 2004; 47(3): 377-384.
153. Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *The BMJ*. 2018;360:j5295.
154. Akyürek N, Atabek ME, Eklioğlu BS. Tip 1 Diabetes Mellitus' lu Hastaların Uzun Dönem İzlemi: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015; 4: 243-247
155. Gül A. Tip 1 diyabetes mellitus'lu çocuk ve adolesan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi.Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastahanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul2006
156. Bay B. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı olgularda tanı ve izlemede otoimmün tiroidit gelişiminin değerlendirilmesi,Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Edirne 2015
157. Kandemir N, Acikgoz E, Yordam E. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1994; 36(3): 191-5.
158. Acar S et al. Tip 1 Diyabetes Mellitus Olgularının Tanı Anındaki Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2017(Elektronik yayın tarihi : 21.11.2017)

159. Elmaoğulları S, Uçaktürk SA, Elbeg Ş, et al. Prevalence of ZnT8 Antibody in Turkish Children and Adolescents with New Onset Type 1 Diabetes. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2018;10(2):108-112.
160. Knip, Mikael, et al. "Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes." Diabetes 2005; 54:2(suppl): 125-136.
161. Moltchanova EV et al. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. Diabetic Medicine. 2009; 26(7): 673-678.
162. Ardicli D et al. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: secular trend towards earlier age of onset. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2014; 27(7-8): 635-641.
163. Bala KA et al. "Tip 1 diyabetes mellituslu olgularımızın değerlendirilmesi." 85-90.
164. Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, Irwin ML, Redeker NS, Grey M. Correlates of overweight and obesity in 5,529 adolescents with type 1 diabetes: the T1D Exchange Clinic Registry. Diabetes research and clinical practice. 2017;126:68-78.
165. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20180518105146-2018-05-18tbl_kilavuz105136.pdf erişim tarihi:14.07.2018
166. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (2), 489-499.
167. Alves C, Santos LS, Toralles MBP. Association of type 1 diabetes mellitus and autoimmune disorders in Brazilian children and adolescents. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016;20(3):381-386.

168. Vural E, Tuzcular Z et al. Polikliniğimize başvuran hastalarda tiroid otoantikorlarının (Anti-Tpo ve Anti-Tg) pozitiflik oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. The Journal of Turkish Family Physician. 2016;7(1): 16-21.
169. Malçok M. Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda tiroid antikor sıklığı. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009
170. Açıkgoz Y. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarımızın uzun süreli değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2003
171. Barker JM et al. Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. Diabetes care. 2005; 28(4): 850-855.
172. Smyth, Deborah J., et al. "Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease." New England Journal of Medicine 359.26 (2008): 2767-2777.
173. Bakker SF, Tushuizen ME, von Blomberg BME, Bontkes HJ, Mulder CJ, Simsek S. Screening for coeliac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus: myths, facts and controversy. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2016;8:51.
174. Costa Gomes R, Cerqueira Maia J, Fernando Arrais R, et al. The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2016;51(2):178-185.

8. EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
144					
KARAR					
Yrd. Doç. Dr. Ahmet YILMAZ, Dr. Ahmet YOSUNKAYA, Uzm. Dr. Edip ÜNAL isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Tip 1 diyabetes mellituslu çocukların otoimmün troidit ve çölyak birlikteliğinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Evaluation of type 1 diabetic children coexistence of celiac disease and autoimmune thyroiditis" planned by Ahmet YILMAZ, Ahmet YOSUNKAYA, Edip ÜNAL has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 25.01.2018		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Doç. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
10	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

