

T.C.
SAGLIK BAKANLIđI
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU
ÇOCUKLARDA TİROİD
OTOİMMUNİTESİ
(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ferhan ÇETİNDAG GÜNAY

Klinik Şefi Uzm.Dr. S. Erdal ADAL

İstanbul-2008

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

| | |
|------------------------|----|
| ÖNSÖZ..... | 3 |
| KISALTMALAR..... | 4 |
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 5 |
| GENEL BİLGİLER..... | 7 |
| MATERYAL VE METOD..... | 27 |
| BULGULAR..... | 30 |
| TARTIŞMA..... | 43 |
| SONUÇLAR..... | 58 |
| ÖZET..... | 60 |
| KAYNAKLAR..... | 64 |

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemizde değerli katkıları bulunan hastanemiz başhekimisi Klinik Şefi Dr. Rengin ŞİRANECİ'ye

Eğitimime her anlamda büyük katkıları bulunan ve meslek hayatım boyunca kendime örnek aldığım başta değerli hocam Klinik Şefi Dr. S. Erdal ADAL olmak üzere ; Klinik Şefleri ; Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU ve Dr. Gönül AYDOĞAN'a,

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım hastanemiz tüm uzman doktorlarına ,

Başta devre arkadaşlarım Dr. Seçil ERÇİN , Dr. Diğdem BEZEN ve Dr. Sinem ORAL CEBECİ olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ,

Tüm hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini esirgemeyen , her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili annem ve babam ; Mustafa ve Nazmiye ÇETİNDAĞ'a ,kardeşlerim ; Fethi ve Ali ÇETİNDAĞ 'a ,

Sevgisi ve desteğiyle yanımda olan eşim Dr. Semih GÜNAY'a

TEŞEKKÜR EDİYORUM.

Dr Ferhan ÇETİNDAĞ GÜNAY

KISALTMALAR

| | |
|----------|--|
| İCA | :ANTİADACIK ANTİKORU |
| AIA | ANTIİNSULIN ANTİKOR |
| GADA | :GLUTAMİK ASİD DEKARBOKSİLİZ ANTIKORU |
| İA-2A | :PROTEİN TİROZİN FOSFATAZA KARŞI ANTIKORLAR |
| IAA | :İNSÜLİN OTOANTİKORLARI |
| ANTİ TPO | :TİROİD ANTİPEROKSİDAZ ANTIKOR (ANTİMİKROZOMAL ANTIKOR) |
| ANTİ TG | :ANTİTİROGLOBULİN ANTIKORLARI |
| IDDM | :İNSÜLİN-BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS |
| HLA | :İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİ |
| MHC | :MAJOR HİSTOKOMPATABİLİTE KOMPLEKSİ |
| MODY | : MATURİTY-ONSET DİABETES OF THE YOUNG |
| HNF | :HEPATOSİT NÜKLEER FAKTÖR |
| HBA1C | : HEMOGLOBİN A 1 C (GLİKOLİZE HEMOGLOBİN) |
| TSH | :TİROİD STİMULAN HORMON |
| FT3 | :TRİİYODOTİRONİN (SERBEST) |
| FT4 | :TİROKSİN (SERBEST) |
| TT4 | :TİROKSİN (TOTAL) |
| TT3 | :TRİİYODOTİRONİN (TOTAL) |

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 1 diyabet , fiziksel ve ruhsal gelişim açısından önemli sonuçları olan çocukluk çağı ve adolesan döneminin en sık endokrin-metabolik hastalığıdır. Tip 1 diyabeti olan bireyler, günlük mutlak eksojen insülin gereksinimi, kendi kan glukozunu takip etme zorunluluğu ve diyetle aldığı besinlere dikkat etmesi gibi ciddi yaşam tarzı değişiklikleri ile karşı karşıya kalır. Mortalite ve morbidite, akut metabolik bozulmadan, retinopati, nefropati, nöropati, iskemik kalp hastalığı ve ekstremitelerde gangrenöz arteriyel obstrüksiyon ile sonuçlanan küçük ve büyük damarları etkileyen uzun dönem komplikasyonlardan (genellikle erişkin dönemde) kaynaklanır. Akut klinik bulgular, hipoinsülinemik hiperglisemik ketoasidoza bağlıdır. Otoimmün mekanizmalar, tip 1 diyabeti başlatan faktörlerdir; uzun dönem komplikasyonlar metabolik bozukluklar (hiperglisemi) ile ilişkilidir (1).

Otoimmün tiroid hastalığı tip 1 diyabet ile en sık birlikteliği olan organ spesifik hastalık olup hipotiroidi ve hipertiroidi gelişiminde tiroid otoantikörlerinin varlığı risk faktörü olarak görülmektedir (2).

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda tiroid spesifik otoantikör pozitifliği genel populasyonla karşılaştırılınca yüksek oranda saptanmaktadır, bu oran % 7-40 arasında değişmektedir (2-8).

Yeni tanıli tip 1 diyabet vakalarının % 95'inde İCA, GADA, İA-2A veya IAA otoantikörlerinin en az bir tanesinin pozitifliğine rastlanmaktadır (9) . İnsülin eksikliği ve karşıt-düzenleyici hormonlarının artışı birlikteliği; plazma total lipid, kolesterol ve serbest yağ asitleri konsantrasyonunda artış ile sonuçlanan hızlanmış lipoliz ve bozulmuş lipid sentezinden sorumludur (1).

Bu çalışmada ünitemizde takip ettiğimiz tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda AIA, İCA, GADA, anti TPO ve anti TG antikörlerinin pozitifliğini değerlendirmeyi , otoimmün tiroiditin yaş, cinsiyet ,diyabet süresi ile ilişkisini ve insülin tedavisinin başlangıç dönemindeki kolesterol ve trigliserid düzeylerini 2 yıl insülin tedavisi sonrası değerlerle karşılaştırarak diyabetin yağ metabolizması üzerine erken dönem etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Diyabetin yağ metabolizması üzerine erken dönem etkilerini değerlendirirken 2 yıllık dönemi daha çok olguyu çalışmaya alabilmek için tercih ettik.

2-GENEL BİLGİLER

ÇOCUKLARDA DİYABETES MELLİTUS

GİRİŞ VE SINIFLAMA

Diyabetes mellitus, başlıca biyokimyasal bulgusu hiperglisemi olan sık, kronik metabolik sendromdur (1). Amerikan Diyabet Birliğinin son etyolojik sınıflamasına göre diyabet, tip 1 (beta hücre yıkımına bağlı insülin yetersizliği ile karakterize), tip 2 (insülin direnci ve buna eşlik eden değişik düzeylerde insülin yetersizliği ile karakterize), diğer diyabet türleri ve gestasyonel diyabet olarak 4 ana gruba ayrılmaktadır (10).Tip 1 diyabet, tip 1a (otoimmün) ve tip 1b (idiopatik) olmak üzere 2 grupta incelenmektedir. Toplumda görülen diyabet vakalarının çoğunu tip 1a ve tip 2 diyabet vakaları oluşturmakta, çocukluk çağında ise tip 1 diyabet hala en sık görülen diyabet türü olarak rapor edilmektedir (11). Bununla birlikte genç erişkinlik döneminden itibaren klinik seyri yavaş ilerleyen latent otoimmün diyabet vakalarının tanımlanması, çocukluk ve adolesan döneminde tip 2 diyabet vakalarının giderek artması diyabet ayırıcı tanısını bir sorun haline getirmiştir (12-13). Tip 1 diyabetin genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyici faktörlerle başlayan kronik otoimmün bir hastalık olduğu bilinmesine karşın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (14). Tip 1a diyabet açısından günümüzdeki sorunlar, hastalığın sıklığındaki artışın nedenleri, prediyabet süresinin özellikleri, yakınlarında hastalığın tahmin edilmesi ve önlenmesi ve kalıcı tedavi perspektifleri olarak özetlenebilir. Son 20-30 yılda özellikle diyabetle ilgili genlerin tanımlanması ve hastalığa eşlik eden otoantikorların belirlenmesi konusunda çok önemli ilerlemeler olmuştur. Günümüzde başlıca 4 otoantikor yaygın olarak kullanıma girmiştir ,bunlar ICA , IAA, GADA ve IA-2A 'dır (15).

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS: Endojen olarak üretilen insülinin olmaması veya düşük düzeylerde olması ile karakterizedir ve tip 1 diyabetin hayatı tehdit eden akut bir komplikasyonu olan ketoasidoz gelişiminin önlenmesi için eksojen insülin verilmesi gerekir. Hastalığın başlaması belirgin olarak çocukluk çağında olur (ortalama yaş 7-15), ancak herhangi bir yaşta da ortaya

çıkabilir. Tip 1 diyabet, pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterizedir. Hem genetik yatkınlık hem de çevresel faktörler gelişimine katkıda bulunur. Tip 1 diyabete yatkınlık, insan lökosit antijenlerinde (HLA) eksprese edilen major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II allelleri tarafından genetik olarak kontrol edilir. Ayrıca, adacık hücre sitoplazmasına (ICA), insüline (IAA) yönelik otoantikolar ve glutamik asid dekarboksilaza (GADA veya GAD65) ve ICA 512'ye (IA2) yönelik antikolar ile de ilişkilidir. Tip 1 diyabet; tiroidit, çölyak hastalığı, multipl skleroz ve Addison gibi diğer otoimmün hastalıklar ile de ilişkilidir (1).

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS: Bu diyabet tipine sahip çocuk ve adolesanlar genellikle obezdirlir, ancak insüline bağımlı değildirler ve nadiren ketoz gelişir. Bazılarında ağır enfeksiyonlar veya diğer stres durumlarında ketoz gelişebilir ve semptomatik hipergliseminin düzeltilmesi için insülin gerekebilir. Bu kategori en sık insülin sekresyonundaki progresif defekt ve insülin direnci ile karakterize olan erişkinlerdeki tipi kapsar. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışı tipik olarak tip 1 diyabetten daha sinsidir. Tanı anında genellikle hasta olan tip 1 diyabetli hastaların aksine, tip 2 diyabetli hastalar, insülin direncinin bir sonucu olarak sıklıkla aşırı tartı alımı ve halsizlik nedeniyle sağlık kurumlarına başvururlar veya rutin muayeneleri sırasında rastlantısal olarak glukozüri ya da hiperglisemiye rastlanınca tanı konulurlar. Epidemik çocukluk çağı obezitesinin bir sonucu olarak, birçok diyabet merkezinde çocuklarda tip 2 diyabet insidansı 10 kat kadar artmıştır. Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda, insülin direncinin bir bulgusu olan akantozis nigrikans bulunur ve tanı anında göreceli hiperinsülinemiye eşlik eder. Bununla birlikte, serum insülin düzeyinin genellikle diyabetik olmayan aynı yaş, cinsiyet ve ağırlıktaki çocuklara göre nispeten daha düşük olması, bir insülin yetersizliği durumunu düşündürmektedir. Bazı bireylerde yavaş gelişen tip 1 diyabet şeklinde de olabilir (1). Ailesinde güçlü bir tip 2 diyabet öyküsü olan bazı çocuklarda, dominant kalıtım şeklinde bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıkabilir. Diyabetin bu paterni Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) olarak adlandırılmaktadır ve insülin tedavisi gerektirebilir. MODY'de beta hücrelerinde belirgin bir otoimmün harabiyet yoktur ve HLA'larla ilişkili değildir. Tip 2 diyabetin bu alt grubu, pankreatik beta hücresi ve karaciğer glukokinazı kodlayan genlerdeki mutasyonları veya nükleer transkripsiyon faktörleri hepatosit nükleer faktör (HNF) 4α veya hepatik nükleer

faktör (HNF) 1α'daki mutasyonları içeren spesifik genetik bozukluklardan oluşur (1).

SEKONDER DİYABETİN DİĞER SPESİFİK TİPLERİ: Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıklarına sekonder diyabet, endokrinopatiler, ilaç ve kimyasalların sebep olduğu diyabet, enfeksiyonlar, immün aracılı diyabetin nadir formları ve diyabetle bazen ilişkili olabilen genetik sendromlar 'sekonder diyabet' grubu içinde sınıflandırılır. Bu alt grup, HLA, otoimmünite veya adacık hücre antikorları ile ilişkili değildir (1).

BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI: Bozulmuş glukoz toleransı terimi, normal glukoz homeostatisi ve diyabet arasındaki bir metabolik durumu kapsar. Açlık glukoz konsantrasyonu için 109 mg/dL (6,1 mmol/L) "normal"ın üst sınırındır. Bu seçim, intravenöz glukoz verilmesine yanıt olarak akut faz insülin sekresyonunun kaybolduğu üst düzeye yakındır ve mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi için progresif olarak risk artışı ile ilgilidir. Bozulmuş glukoz toleransı olan birçok birey, günlük hayatlarında öglisemiktir ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri normal veya normale yakındır. Bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde hiperglisemi, sıklıkla sadece standardize oral glukoz tolerans testinde kullanılan oral glukoz yükleme testi ile karşılaştıklarında gelişmektedir.

TABLO 2. 1- Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabetes Mellitus için Tam Kriterleri

| BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI | DİYABETES MELLİTUS |
|--|--|
| Açlık glukozu 110-125 mg/dL (6,1-7,0 mmol/L) OGTT sırasında 2. saatteki plazma glukozu <200 mg/dL (11,1 mmol/L) Ancak ≥ 140 mg/dL | Semptomlar* + rastgele plazma glukozu ≥200 mg/dL (11,1 mmol/L) veya Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dL (7,0 mmol/L) veya OGTT sırasında 2. saatteki plazma glukozu ≥200 mg/dL |

*Semptomlar poliüri, polidipsi ve glukozüri ve ketonüri
ile birlikte açıklanamayan tartı kaybı
OGTT, oral glukoz tolerans testi
“Report of the Expert Committe on the Diagnosis ve
Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS (İMMUN ARACILI)

EPİDEMİYOLOJİ: (1)

Spesifik bölgelerde tip 1 diyabet insidansı giderek artmaktadır ve başlangıç yaşı erkene kaymaktadır. Tip 1 diyabet insidansı değişik gruplar arasında çok değişkenlik göstermektedir. Tip 1 diyabetin yaşa göre düzenlenmiş genel insidansı, Karaçi’de (Pakistan) 0.7/100,000’den Finlandiya’da yaklaşık 40/100,000’e kadar değişmektedir Bu oranlar yaklaşık analiz edilen 100 popülasyon arasında 400 kattan daha fazla varyasyon olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabetin toplam insidansının 2010 yılında, 1997 yılındaki insidansından %40 daha fazla olacağı tahmin edilmektedir.

Batı Avrupa diyabet merkezlerinden alınan veriler, tip 1 diyabet insidansındaki yıllık artışın %3-4 olduğunu göstermekte iken, doğu Avrupa ülkelerinde daha hızlı artış gözlenmektedir. Tip 1 diyabet insidansında artış oranı, 0-4 yaş, 5-9 yaş ve 10-14 yaş grubu çocuklarda sırasıyla % 3, %3,1 ve %2,4’tür. ABD’de okul çağı çocukları arasında prevalans yaklaşık 1,9/1,000’tür. Bununla birlikte, sıklık artan yaşın ilerlemesi ile yüksek oranda koreledir; sınırlar 5 yaşında 1 vaka/1,430 çocuk’tan 16 yaşında 1/3360’a kadar değişmektedir. Afrikalı Amerikalılar arasında, tip 1 diyabet oluşumu, Amerikalı beyazlarda görülenin üçte biri ile üçte ikisi arasındadır. ABD’de yıllık insidans çocuk popülasyonunda yaklaşık 14,9 yeni vaka/100,000’dir. Kız ve erkekler eşit oranda etkilenirler; sosyoekonomik durumla önemli bir ilişkisi yoktur. İki yaş grubunda, insidanda pik artış görülür; 5-7 yaş grubu ve pubertal dönem. Buna rağmen, 1 ve 2 yaş arasında da giderek artan sayıda hasta görülmektedir. İlk pikten okula başlamaya bağlı olarak enfeksiyöz ajanlara maruz kalma sorumlu tutulabilir; ikinci pik ise

gonadal steroidler ve pubertede artan büyüme hormonu sekresyonuna bağlı olabilir (insülini antagonize ederler). Bu olası neden-sonuç ilişkisi kanıtlanmayı beklemektedir.

1-GENLER: Tip diyabet ile ilgili genler hem hastalığa yatkınlığı hem de hastalığa karşı korumayı sağlayabilir. Bu tip aktiviteler ile ilişkili birçok kromozomal lokus lokalize edilmiş olmakla birlikte, çok az gerçek gen tanımlanabilmiştir. Tip 1 diyabetin genetiği spesifik kalıtım modellerine göre sınıflandırılmaz. En önemli genler, kromozom 6p21 üzerindeki MHC HLA sınıf II bölgesinde lokalizedir ve hastalık için genetik yatkınlığın %60 'ından sorumludur; bunların tip 1 diyabetin patogenezi için spesifik katkıları bilinmemektedir. Sınıf II haplotiplerin önemi sadece HLA-DR3 ve HLA-DR4 ile ilişkili iyi bilinen riske değil, aynı zamanda DQ alfa zinciri ve DQ beta zinciri ile ilişkili ilave bir yatkınlığa da bağlıdır. HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenlerinin kalıtımı, tip 1 diyabet gelişimi için iki ya da üç kat riski beraberinde getirmektedir. Hem DR3 hem de DR4 antijenleri kalıtıldığında, hastalığın gelişimi için nispi risk 7-10 kat artmaktadır. Beyazlarda, DQ beta 1 geninde en azından bir tane major yatkınlık lokusu bulunur. HLA DQ beta zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asidin (nonAsp/nonAsp) homozigot yokluğu, tip 1 diyabet gelişiminde 100 kat nispi risk sağlar. Elliyedinci pozisyonda tek bir asidin heterozigot olması durumunda diyabet olasılığı daha azdır ve her iki DQ beta zincirinde aspartik asidi bulunan (homozigot Asp/Asp) bireylerden sadece biraz daha fazla diyabete yatkındırlar. Bu nedenle, bir ya da her iki DQ beta allellerindeki aspartik asid varlığı otoimmün diyabet gelişimine karşı koruyucudur.

2-ÇEVRE: Enfeksiyonlar , kimyasal maddeler, mevsim ve coğrafya özellikleri gibi faktörlerin, çeşitli etnik gruplarda tip 1 diyabet prevalansı ve insidansındaki farklılığa katkıda buldukları sanılmaktadır. Tip 1 diyabet tetiklenmesinden sorumlu belirgin bir çevresel ajan veya ajanlar tanımlanmamıştır. Çevresel faktörlerin tip 1 diyabetin tetiklenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmektedir. Diyet , anne sütü ile beslenme , toksisite , ilaçlar , aşılama , viral enfeksiyonlar ve stres çevresel risk faktörleri arasında sayılabilir (16,17,18,19,20).

A)Viral Enfeksiyonlar ve Aşılama: İnsanlarda tip 1 diyabette viral enfeksiyonların etyolojik rolü tartışmalı olmakla birlikte, koksaki B3, koksaki B4, sitomegalovirüs, rubella ve kabakulak, insan beta hücrelerini enfekte edebilir.

Sadece konjenital rubella enfeksiyonu yaşamın ileri dönemlerinde diyabet ile ilişkilidir. Konjenital rubella ile enfekte hastaların %10-12'sinde tip 1 diyabet , %4 kadarında da bozulmuş glukoz toleransı geliştiği bildirilmiştir. Çocukluk çağı aşılamaalarının zamanlaması ile tip 1 diyabet riski arasında inandırıcı bir korelasyon yoktur.

B)Mevsimsel Faktörler: IDDM insidansında mevsimsel ve uzun dönem sıklık değışiklikler gözlenir.Kuzey ve güney yarımkürede, sonbahar ve kış aylarında yeni tanı alan vakaların sıklığında artış olduğu görölmektedir. Mevsimler varyasyonlar en sık adolesan dönemde ortaya çıkar.

C)Diyetle İlgili Faktörler: Tip 1 diyabetin hayvan modellerinin inek sütü ile beslenmesi, bu hayvanlarda diyabet gelişimi ile ilişkilidir. Olası mekanizma, bovin serum albümininin 17 aminoasidlik bir peptidi ile islet antijen 69 arasındaki benzerliktir. İnek sütü tüketimi ile çocuklarda ulusal diyabet insidansı arasında güçlü bir ilişki görölmekle birlikte, insanlarda inek sütünün rolü tartışmalıdır. Barsaklarda nitratların dönüşümünden oluşan N-nitroso bileşiklerinin de diyabet gelişimde etkili olabileceği bildirilmiştir. Ciddi bir risk faktörü olarak bu bileşiklerin diyabet patogenezindeki rolü tartışmalıdır.

D)Kimyasal Maddeler: Alloksan, streptozosin ,pentamidin ve vacor gibi ilaçlar beta hücresine doğrudan toksiktir. İnsanlarda ve deney hayvanlarında diyabete neden olur.

PATOGENEZ

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler, pankreatik adacık hücrelerine karşı otoimmün süreci başlatırlar. Pankreatik adacık hücrelerine otoimmün saldırı, beta hücrelerinin kademeli ve ilerleyici hasarına yol açarak, insülin sekresyonunda azalma ile sonuçlanır. Klinik diyabetin başladığı dönemde, pankreatik adacık hücrelerinin %80-90'ının harabiyete uğramış olduğu hesaplanmıştır. Tip1 diyabetin başlangıcında, yeni adacık hücrelerinin rejenerasyonu saptanmıştır, ancak bunun balayı fazından (beta hücre fonksiyonunda düzelme ile ilişkili insülin gereksiniminde geçici azalma) sorumlu olduğu düşünölmektedir. Özellikle DR3/DR4 haplotipi olan küçük diyabetik çocuklarda, hiperglisemi başladıktan

sonra ilk 3 yıl süresince beta hücre harabiyeti hemen hemen tamamlanmış olmasına rağmen, daha büyük hastalarda beta hücre yıkımının tamamlanması 10 yılı alabilir. Bu gözlem, hipergliseminin başlangıcındaki beta hücre fonksiyonu bozukluğunun hem beta hücre hasarına hem de sitokin aracılı insülin sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olduğunu göstermektedir. Beta hücre harabiyeti ve insülin sekresyonunun inhibisyonu arasındaki ayırım önemlidir, çünkü beta hücrelerinin bir fraksiyonu, hastalığın başlangıcında uygulanabilen etkili terapötik müdahaleler ile kurtarılabilir. Adacık hücre otoimmünitesi başladıktan sonra, adacık hücrelerindeki yıkım süreci oldukça değişken olup, bazı hastalarda hızla klinik diyabete ilerlerken, bazılarında da ilerlemeden kalır. Otoantikörlerin antijenik/epitop yayılım yanıtları ilerleyen hastalık sürecini gösteren önemli bir markerdir; tek bir otoantikör varlığı ile hastalık yavaş ilerlerken, multiple antijenlere karşı otoantikörlerin varlığında genellikle daha hızlı ilerler. Aşkar diyabete ilerleyen çoğu kişide diyabetin ortaya çıktığı anda adacık hücrelerine karşı birden fazla antikör (GAD65, ICA512/IA-2 ve IAA) vardır (1).

DİYABET PATOFİZYOLOJİSİ (1)

İnsülin hücresel yakıtın alınması ve depolanmasında önemli bir role sahiptir. Beslenmeye yanıt olarak insülin sekresyonu, nöral, hormonal ve substrat ile ilişkili mekanizmaların etkileşimiyle, alınan besinlerin enerji olarak depolanması ve daha sonra kullanılması için mükemmel bir şekilde düzenlenir. Açlık sırasında depolanan enerjinin sonradan mobilize edilmesi için insülin düzeyi düşük olmalıdır. Bu nedenle normal metabolizmada, karaciğer, kas ve yağ dokusunu etkileyen tokluk, yüksek-insülin anabolik durumu ve açlık, düşük-insülin katabolik durumu arasında düzenli bir dalgalanma vardır. Tip 1 diyabet , bu metabolik sürecin beslenme ile düzelmediği, aksine daha da kötüleştiği progresif düşük-insülinli bir katabolik durumdur. Orta derecede insülopenide, kas ve yağ dokusu tarafından glukoz kullanımı azalır ve tokluk hiperglisemi görülür. Düşük insülin düzeylerinde bile, karaciğer tarafından glikojenoliz ve glukoneogenez ile aşırı miktarda glukoz üretilir ve açlık hiperglisemisi oluşur. Renal eşik aşıldığında (180 mg/dL; 10 mmol/L) hiperglisemi sonucu osmotik

diürez (glukozüri) oluşur. Kalori ve elektrolit kaybı ile birlikte persistan dehidratasyon sonucunda stres hormonlarının (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu ve glukagon) artışı ile fizyolojik bir stres oluşur. Bu hormonların artışı da insülin sekresyonunu bozarak (epinefrin), insüline karşıt etki göstererek (epinefrin, kortizol, büyüme hormonu) ve glikojenoliz, glukoneogenez, lipoliz ve ketogenezi (glukagon, epinefrin, büyüme hormonu) artırarak metabolik bozulmaya ayrıca katkıda bulunurlar. İnsülin eksikliği ve karşıt-düzenleyici hormonların plazmadaki yüksek düzeylerinin birlikteliğinde plazma total lipid, kolesterol ve serbest yağ asitleri konsantrasyonunda artış ile sonuçlanan hızlanmış lipoliz ve bozulmuş lipid sentezinden sorumludur. İnsülin eksikliği ve glukagon yüksekliğinin hormonal etkileşimi, serbest yağ asitlerini keton cisimciği yapımına kaydırır; çoğunluğu beta .hibroksibütirat ve asetoasetat olan bu keton cisimciklerinin yapım hızı, periferik kullanım ve renal atılım kapasitesini aşar. Bu ketoasitlerin birikimi metabolik asidoz (diyabetik ketoasidoz) ve biriken fazla CO₂'yi atmak için kompensatuar hızlı derin soluma (kussmaul solunumu) ile sonuçlanır. Asetoasetatın nonenzimatik dönüşümü ile oluşan aseton, karakteristik nefes kokusundan (çürük elma) sorumludur. Ketonlar katyonlar ile birlikte idrarla atılır ve su ve elektrolit kaybına katkıda bulunur. Progresif dehidratasyon, asidoz, hiperosmolalite ve azalmış serebral oksijen kullanımı ile birlikte bilinç kaybı oluşur hasta sonunda komaya girer.

DİYABETTE OTOİMMÜNİTE

Tip 1 diyabette beta hücrelerine karşı otoantikörlerin varlığı tanı anında çoğu hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi; hastalığın diskordan monozigotik ikizlerden yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrar görülmesi, immunsupresif tedaviye duyarlılığı otoimmun etyopatogenezi destekleyen bulgulardır (21). Tip 1 diyabetli hastalarda birçok tipte otoantikör tanımlanmasına rağmen araştırmacılar özellikle dört tip antikör üzerinde çalışmaları yoğunlaştırmıştır. Bunlar adacık hücre antikörleri (ICA), insülin antikörleri (IAA), IA-2 antikörleri (IA-2A), glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (GADA)dır. Yeni tanı konan tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık % 80-90'ında adacık hücre antikörleri ortaya çıkar ve bu antikörler adacık hücrelerinin

harabiyetinin ilerlemesiyle kaybolur. Yeni tanı konan diyabetlilerde ayrıca % 80 oranında GAD antikorları ve % 30-40 oranında spontan insülin antikorları (IAA) saptanır (22).

Diyabetik olmayan hastalarda tip 1 diyabet gelişimini saptamak açısından bir antikor varlığı birden fazla antikor varlığı kadar etkili değildir. Çoğul antikor saptandığında tip 1 diyabet gelişim riski artar. Çocuklarda birden fazla antikor varlığı intravenöz glukozaya karşı insüline cevabın azalmasıyla birlikte bulunduğu durumlarda tip 1 diyabet gelişimi için risk 5 yılda % 50, 10 yılda % 100 'e ulaşır. GADA ve IA-2A , ICA testine göre bir çok avantaj sağlamasına rağmen ICA testi bırakılmamaktadır çünkü ICA, GADA ve IA-2A 'ya göre daha spesifiktir ve GADA veya IA-2A yöntemleriyle saptanamayan otoimmunitiyi saptar (23,24).

Genetik yatkınlığı olanlarda çevresel faktörlerle etkileşim sonucunda otoimmün hasarın tetiklendiğine dair bulgular vardır. Makrofaj ya da antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC klas II molekülleri antijenik stimulusla hipereksprese olur. CD4 + T hücre yüzey reseptörüyle birleşerek otoimmün aktivasyonu başlatır. Bazı virüslerin protein yapılarının glutamik asit dekarboksilaz ile moleküler benzerliği sonucunda pankreas beta hücrelerinde yıkım oluşturduğu bilinmektedir. Virüs ya da toksinlerle doğal yapısı bozulan beta hücreleri salgıladığı sitokinler ile ya da antijenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarır. İlk aşamada endotel hücre yüzeyinde diğer nükleuslu hücre yüzeylerinde bulunan HLA klas I molekülleri aşırı eksprese olur. CD8 sitotoksik T lenfositleri aktive olur ve beta hücrelerine karşı nonspesifik immün aktivasyonu başlatır. Eğer kişide diyabet açısından yatkınlık genleri varsa , antijenik uyarıyla beta hücre yüzeyinde ya da makrofaj yüzeyindeki MHC klas 2 molekülleri aşırı eksprese olur. Antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC klas II molekülleriyle T lenfosit yüzeyindeki reseptör (TRC) –CD3 birleşmesi aşamasında adezyon molekülleri önemli rol oynar. Aktive T lenfositleri IL 1 beta, TNF alfa ; sitotoksik makrofajlar nitrik oksit , TNF beta ve INF gama salınımı ile destrüktif insülitisi başlatır. İnsülitis periferik kanda otoantikorların (ICA , IAA, GADA , IA-2A) gösterilmesiyle saptanır. İnsülitis ve IL 1 gibi sitokinlerle nitrik asit sentetaz, hücre içinde nitrik oksit yapımını hızlandırır. Nitrik oksit , DNA bant kırılmalarına neden olur , uyarı devam ederse hücre ölümü kaçınılmaz olur (21).

Tip 1 diyabet için otoimmün etyolojinin diğer bir göstergesi tip 1 diyabetin hipotiroidi, Graves hastalığı ,otoimmün poliglandüler sendrom I ve II , pernisiyöz

anemi , atrofik gastrit , Addison ve Çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesi (21) ve bazı HLA –DR ve DQ tipleriyle ilgili sıklıkla artış saptanmasıdır. T helper 1 ve T helper 2 hücrelerinin rolü bildirilmiştir (25).

Prenatal geliştiği ve kemik iliği transplantasyonu ile nakledilebileceği bildirilmektedir (26).

Tip 1 diyabet tanısı alan hastaların % 60 ‘ında tanıdan itibaren ilk 6 ay içinde pankreatik insülinitis saptanmıştır (27,28).

İnsülinitis histolojik olarak pankreatik adacık hücrelerinin lenfositik infiltrasyonu olarak açıklanmaktadır, bu da immuno histokimyasal olarak saptanabilen beta hücrelerinin yıkımı ve insülin içeriğinde azalmaya sebep olmaktadır. Hastalığın uzun sürmesi durumunda pankreatik beta hücrelerinin kaybına neden olmaktadır.

Nonbeta hücreler (alfa, gama, pankreatik polipeptid) otoimmün ve kalıcı hasarın hedefi olmamaktadır. Hasarlanmış adacıklar beta hücreleri içerirken alfa hücreleri etkilenmemektedir. Beta hücreler diğer hücrelerde olmayan insülin üreten hücrelere eş antijen taşımaktadır.

Tip 1 diyabet dalaktaki lenfositler aracılığıyla diyabetli hayvanlardan diyabetli olmayan hayvanlara taşınabilmektedir. Ayrıca agammaglobulinemili bir çocukta tip 1 diyabet bildirilmiştir. Bu da insanlarda tip 1 diyabet patogeneğinde beta hücre ve antikörlerinin şart olmadığını göstermektedir (29,30,31,32).

NOD mice’ larda tip 1 diyabet transferi CD 4 hücreleri aracılığıyla yapılabilmektedir (33).

Tip 1 diyabetli gebelerde adacık hücrelerine karşı Ig G vasfındaki otoantikörler plasentayı geçmekte, kan akımında saptanabilmekte, yenidoğanda karbonhidrat metabolizmasını etkilememektedir. Bu da adacık otoantikörlerinin tek başına beta hücre yıkımı ve hasarına yol açmadığını göstermektedir (34).

TIP 1 DİYABETİN DOĞAL SEYRİ

Evre 1 ‘ de beta hücre miktarı ve fonksiyonları normal olup tip 1 diyabete karşı şüpheli alleller taşıyan bireyler adacık inflamasyonunu tetikleyen çevresel stimuluslara maruz kalmaktadır. Adacık otoantikörlerinin ve beta hücre disfonksiyonunun klinik belirtilerinin yokluğunda insülinitis sessiz kalmaktadır.

Genetik şüpheli bireylerin çok az bir kısmında adacık otoantikörler ve er geç tip 1 diyabet gelişmektedir. Evre 2’de humoral ve / veya hücrel otoimmunitenin serolojik belirtileri (ICA, GADA, IA-2A, IAA) klinik ve metabolik bozukluklar olmadan oluşur. Bu evrede beta hücre miktarında glukoz tolerans testlerinde saptanabilen bozukluklar olmadan % 50 azalma gözlenebilmektedir. En erken beta hücre anormallikleri evre 3’te görülmektedir. Bu intravenöz glukoz uygulamasına 1.faz insülin cevabında azalma şeklindedir (35,36). Takiben oral glukoz intoleransı gelişir. Glukoz intoleransı oluştuğunda evre 4 ‘e geçilir. Oral testlere glukoz intoleransından 1-2 yıl sonra poliüri , polidipsi , kilo kaybı şeklinde tipik hikaye tanımlanır. Sonuçta evre 5 ‘te aşikar hiperglisemi ile diyabete klinik olarak tanı konulur. Diyabet tanısı gecikirse diyabetik ketoasidoz gelişebilir.

TİP 1 DİYABET GENETİĞİ

Tip 1 diyabette genetik eğilim mevcuttur ancak vakaların % 85 ‘i sporadiktir (etkilenmiş 1. derece akraba mevcut değil). Amerika ‘da genel populasyonda tip 1 diyabet sıklığı % 0,2’dir. Tip 1 diyabetli hastaların yakınları tip 1 diyabet gelişiminde genel populasyona oranla 40 kat daha risklidir. Diyabet gelişimini ırk ciddi anlamda etkilemektedir. Finliler dünyada en riskli (1:100) Çin ve Japonlar ise en az riskli (1: 10000) ırktır (37).

HLA VE TİP 1 DİYABET :Tip 1 diyabet genetiği spesifik kalıtım modellerine göre sınıflandırılmaz. Mendelian kurallar geçerli olmayıp multifaktoriyel ve poligeniktir. Genel populasyonda % 3 olan HLA DR3 ve/ veya HLA DR4 alleli tip 1 diyabetlilerde % 40 olabilmektedir. DR3 / DR4 heterojenitesinden başka DR4 homozigotluğu ve DR 3 homozigotluğu ve DR4/DRX heterojenitesi de yüksek riskli genotiplerdir.

DİYABETE EŞLİK EDEN OTOİMMUN HASTALIKLAR

Tip 1 diyabet tüm otoimmün hastalıklarda ortak özellik olan otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan otoantikörlerin meydana getirdiği inflamasyon, anatomik lezyonlar , fonksiyonel değişiklikler sonucu oluşmaktadır.

Tip 1 diyabette otoimmunitiyi destekleyen bir çok kanıt bulunmaktadır. Adacık hücrelerinde inflamasyon bulunması, tanı sırasında adacık hücre antikörlerinin (ICA) % 80-90 oranında, insülin antikörlerinin % 30-40 oranında saptanması ,adacık hücre komponenti olan glutamik asit dekarboksilaza karşı antikörlerin % 80-90 oranında pozitif bulunması, tanı konan diyabetli hastalarda T lenfosit bozukluklarının gösterilmiş olması, diyabete yakınlığının immün cevabın düzenlenmesini sağlayan HLA sistemiyle ilişkili olduğunun saptanması diyabet patogeneğinde otoimmunitiyi destekleyen bulgulardır. Bunun yanında çeşitli otoimmun hastalıklar tip 1 diyabet ile birlikte bulunabilir.Değişik çalışmalarda bir endokrin beze ait hipofonksiyon bulguları olan hastalarda % 25 ‘ e varan diğer bir endokrin otoimmun hastalık tablosu bildirilmiştir (38).

Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto Tiroiditi) çocuklarda sıklıkla tip 1 diyabet ile ilişkilidir. İnsüline bağımlı her beş diyabetliden birinin serumunda tiroid antikörleri bulunur; prevalansı kontrol popülasyonuna göre 2-20 kat daha fazladır. Bu hastaların sadece küçük bir kısmında edinsel klinik hipotiroidi vardır; diyabet tanısı ile tiroid hastalığı arasındaki süre yaklaşık 5 yıldır. Tüm diyabetik çocuklarda tiroid bezinin periyodik olarak muayenesi gereklidir; eğer tiroid bezi sert veya büyük ise ya da her ikisi de varsa, serum tiroid antikörleri ve tiroid-stimulan hormon (TSH) ölçülmelidir. TSH düzeyi > 10 mU/mL ise, yeni başlayan bir tiroid disfonksiyonunu gösterir ve tiroid replasman tedavisi gerekir. Büyüme hızındaki azalma da tiroid yetersizliğine bağlı olabilir ve bu durumda da serum tiroksin ve TSH konsantrasyonları ölçülmelidir.

Diyabet ve tiroid hastalığının birlikte bulunduğu durumlarda adrenal yetersizlik mutlaka aranmalıdır. Tip 1 diyabetli hastaların % 2’sinde adrenal sitoplazmik otoantikör bulunur. Diyabet hastalarında Addison hastalığının prevalansı %0 ,33’tür. Klinikte hastalık birlikteliği kendini insülin gereksiminde azalmayla gösterebilir (39). İnsülin gereksiminde azalma, deri ve mukozalarda hiperpigmentasyon, tuzlu yeme isteği, halsizlik, asteni ve postüral hipotansiyon primer adrenal yetersizliğin belirtileri olabilir veya belirgin bir Addison tablosu ile de ortaya çıkabilir. İlk dekatta çok nadir olan bu sendrom, 2. dekatta veya daha sonrasında belirgin hale gelebilir.

Çölyak hastalığı tip 1 diyabete eşlik eden diğer bir otoimmun hastalıktır ve sık hipoglisemide akla gelmelidir. Yapılan çalışmalarda Çölyak hastalığı sıklığı % 1,7-10 oranında bildirilmektedir. Çölyak hastalığı olan tip 1 diyabet

populasyonlarının incelendiği çalışmalarda malabsorbsiyon semptomlarının ya da etkilerinin belirgin olmadığı , Çölyak hastalığının bilinen anamnezinin değiştiği saptanmıştır. Nontropikal sprue olarak bilinen Çölyak hastalığı, tip 1 diyabetli çocuklarda sıklıkla görülen diyetdeki glutene hipersensitivite nedeniyle oluşur. Tip 1 diyabetli çocukların % 7'sinde tanıdan sonra ilk 6 yıl içinde Çölyak hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Tip 1 diyabet ve Çölyak hastalığı olan küçük çocuklarda genellikle gastrointestinal semptomlar (abdominal kramp, ishal ve gastroözofageal reflü) , suboptimal tartı kaybına bağlı büyümede gerileme ve besin malabsorbsiyonuna bağlı açıklanamayan hipoglisemiler görülürken, adolesanların çoğu asemptomatik kalabilir. Normal serum total IgA düzeylerinde iken serum antiendomisyum ve/veya doku transglutaminaz antikorları pozitif ise Çölyak hastalığı tanısı düşünülmelidir. Bununla birlikte, ince bağırsağın endoskopik incelemesi ve intestinal villusların karakteristik histopatolojik (atrofik) değişikliklerini gösteren biyopsisi ile tanı konur.

Bunun dışında tip 1 diyabet hastalarında poliglandüler sendrom , pernisiyöz anemi görülebilen diğer otoimmün hastalıklardır (40). Tip 1 diyabetli hastalarda, gastrik pariyetal hücrelere ve intrinsik faktöre yönelik kandaki antikorlar kontrol grubundakilere göre 2-10 kat daha sık görülmektedir. Atrofik gastrit ile gastrik pariyetal hücrelere yönelik antikorlar arasında ve vitamin B12 malabsorbsiyonu ile intrinsik faktöre yönelik antikorlar arasında iyi bir korelasyon vardır. Tip 1 diyabetli çocuklarda megaloblastik anemi olasılığını da düşünmek gerekmektedir birlikte, nadiren ortaya çıkar.

OTOİMMUN TİROİDİT

Otoimmün tiroidit terimi birbirleriyle ilişkileri henüz çok iyi anlaşılammış farklı hastalıkları içerir. Kronik otoimmün tiroiditin en sık görülen tipleri kronik guatröz tiroidit ve kronik atrofik tiroidittir. Daha önceleri guatröz tiroiditin zaman içinde atrofik tiroidite dönüştüğü düşüncesi egemen iken son yıllarda bunların farklı hastalıklar olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. Bazı otörler sadece kronik guatröz tipi Hashimoto Tiroiditi başlığı altında incelerken, genellikle Hashimoto Tiroiditi terimi kronik otoimmün tiroiditlerin her iki klinik tipini birden tanımlamakta kullanılmaktadır. Değişik derecelerde tiroid disfonksiyonu bulunması ve tiroid otoantikorlarının varlığı kronik otoimmün

tiroiditlerin her iki tipinde saptanırken, guatr bulunup bulunmaması ayrımıdaki en önemli kriterdir. Otoimmün tiroiditler insanlarda otoimmün hastalıklar arasında en sık görülendir ve kadınlarda sıklıkla belirgin artış mevcuttur (41).

Otoimmün tiroidit tanı kriterleri içinde tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon , serum TSH düzeylerinde yükselme ve tiroid otoantikörlerinin varlığı sayılabilir (42). ABD’ de 11-18 yaş arası çocuklar üzerinde yapılan çalışmada otoimmün tiroidit prevalansı % 1,2 olarak saptanmış Japon çocuklarında Hashimoto Tiroiditi prevalansı 6-18 yaş grubunda % 3 olarak bildirilmiştir (43). Kız / erkek oranı çocuklarda 2/1 , erişkinlerde 9/1’dir. Çocukluk yaş grubunda hastalık pubertenin başlangıcında ve orta dönemlerinde sık görülür. Dört yaş altı grupta nadir rastlanmakla birlikte süt çocuklarında rapor edilmiş olgular bulunmaktadır. Adolesan dönemdeki guatrların % 40’ını kronik otoimmün tiroidit oluşturmaktadır (44).

Kronik otoimmün tiroiditin pek çok hastalıkla birlikteliği bilinmektedir. Tip 1 diyabetes mellituslu çocuklar arasında antitiroid antikör pozitifliği % 20 saptanırken % 5’inde TSH yüksek bulunmuştur (45). Kronik otoimmün tiroid hastalığının HLA sistemiyle yakın ilgisi vardır. Hastalarda HLA DR5 varlığı 3 kat fazladır. HLA DR3 ve HLA DR8’le birlikte olduğu zaman atrofik tiroidit olma olasılığı yüksektir. Değişik toplumlarda DR3, DQ7, DR4 gibi haplotiplerin otoimmün tiroiditle ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Kronik otoimmün tiroiditin kadınlarda sıklıkla görülmesi seks hormonlarının etkisi ile olabileceğini düşündürmekle birlikte yaşlı kadınlarda daha sık görülmesi östrojenin gerçek bir predispozan faktör olmadığını göstermektedir. Stres sonucunda artan kortizol düzeylerinin immunsupresyona ve takiben immün hiperaktivite ile hastalığa yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir (42).

Kronik otoimmün tiroiditin çocukluk ve adölesan yaş grubundaki ilk klinik bulguları guatr ile birlikte ötiroidizm, hipertiroidizm, hipotiroidizm ve guatrsız hipotiroidizm ile karakterizedir. Hastalar genellikle asemptomatik büyümüş bir tiroid beziyle başvurur. Genellikle palpasyonda lastik kıvamında yüzeyi düzensiz ve ağrısızdır. Guatr diffüz olarak büyümüş olabileceği gibi tiroidde tek veya multipl nodüller saptanabilir. Atrofik tiroiditlerde hipotiroidizme daha sık rastlanır. Hashimoto Tiroiditi guatr nedeni tiroid bezinin lenfositlerle infiltrasyonuna bağlı olabilir. Çocukluk çağında guatr ve edinilmiş hipotiroidinin

en sık nedeni olan Hashimoto Tiroiditi büyüme geriliğine ve okul performansında azalmaya neden olabilir (47,48).

Kronik otoimmün tiroidit tanısı serumdaki tiroid hormon, TSH ve antitiroid antikor düzeyleri ile konur. Subklinik veya aşikar hipotiroidizmde TSH düzeyi yüksektir. Buna karşın subklinik hipotiroidizmde serbest T4 düzeyi normal, aşikar hipotiroidizmde düşüktür. Hastalığın başında hasar görmüş tiroid bezinden T4 , T3 desarjıyla ortaya çıkan hipertiroidizm evresi görülebilir. Bu durumda TSH baskılanmış ,tiroid hormon düzeyleri artmıştır. Ancak çocukluk çağında , olguların TSH ve tiroid hormon düzeyleri normaldir (41). Etkilenen hastalarda anti TG , anti TPO ve nontiroglobulin kolloid antijenine karşı otoantikorlar saptanır. Olguların % 20-50 'sinde anti TG pozitifliği , % 90 'ında ise anti TPO pozitifliği saptanır (49).

Otoimmün tiroid hastalığının beş karakteristik bulgusu vardır (50).

- 1-Tiroid bezi büyümüş , sert ve % 80-90 oranında yumrulu ele gelir.
- 2- % 95-98 'inde anti TG , anti TPO pozitiflik verir.
- 3- Tiroid sintigrafisi % 60-80 oranında benekli görünüm verir.
- 4- Perklorat kovma testi (oral potasyum klorat verilmesi ile anormal radyoaktivite artışı) % 60-70 oranında pozitifdir.
- 5-Hastaların % 30-40'ında düşük serbest T4 ile normal veya normale yakın serbest T3 değerleri bulunur. TSH değeri yüksek olup TRH cevabı artmıştır.

Otoimmün tiroiditlerin ultrasonografik incelenmesinde hipoekojen patern gösteren büyümüş tiroid bezi saptanır. Otoimmün tiroiditli hastalarda aşikar hipotiroidizm gelişmişse mutlaka tiroid hormonlarıyla tedavi edilmelidir. Tedavi dozu TSH düzeyini normal sınırlar içinde tutmayı sağlayan miktar olmalıdır (49).

Subklinik hipotiroidizmde ise tedavi tartışmalıdır. Hastaların remisyona girerek ötiroidizm gelişme olasılığı vardır. Ancak birçok çocuk endokrinoloji uzmanı normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak amacıyla çocukluk döneminde subklinik hipotiroidizmi tedavi etme eğilimindedir. Subklinik hipotiroidizimli hastaların izleminde puberte tamamlanınca tedavi kesilerek tiroid fonksiyonları yeniden gözden geçirilmelidir. Ötiroidizmi ve guatrı olan hastalarda tedavi tartışmalıdır. Küçük guatrı olan asemptomatik hastalarda tedavi gerekmez. Çok büyük guatrı olan hastalara TSH'ı suprese edecek dozlarda tedavi uygulanabilir. Cerrahi , tiroid hormon tedavisine yanıt alınamayan , büyük ve bası semptomları olan hastalarda kullanılacak tedavi seçeneğidir.

ADACIK OTOANTİKORLARI

Yeni tanıli tip 1 diyabet vakarının % 95'inde İCA ,GADA, İA-2A veya IAA otoantikörlerinin en az bir tanesine rastlanmaktadır (51).

İCA

İCA antikörleri , farklı adacık antijenlerine karşı gelişen poliklonal antikörlerdir ve genellikle Ig G yapısındadır. Sitoplazmik veya hücre yüzeyine karşı gelişebilir ama pratikte sitoplazmaya karşı gelişen antikör bakılır.Tanı anında hastaların % 70'inden fazlasında pozitifdir zamanla antikör pozitifliği azalır ve tanıdan 10 yıl sonra bu oran % 5-10 ' a düşer . Genel popülasyonda ICA pozitifliği 1/ 250 kadardır, buna karşın tip 1 diyabetlilerin 1. derece yakınlarında % 2-3 oranında pozitif bulunur. ICA ölçümü 0 kan gruplu genç donör pankreas substratı ile indirek immün floresan yöntemi kullanılarak yapılır.ICA ölçümü , otomatize değildir ve yoğun emek gerektirir ve ancak yüksek kalite kontrolü yapıldığında güvenilir sonuç elde edilir. Juvenil diabetes foundation (JDF) ünitesidir. ≥ 20 JDF pozitif , 10-20 JDF sınır , < 10 JDF negatif kabul edilir (52). Yüksek ICA titresi nondiyabetik bireylerde artmış tip 1 diyabet riskini, yeni tanıli bireylerde ise hızlı endojen c peptid sekresyon kaybını gösterir (53).

İNSÜLİN OTOANTİKORLARI (IAAs)

IAA İnsülin tedavisi başlamadan önce saptanan antikörlerdir , anti insülin antikörler (AIS) ise eksojen insüline karşı gelişen antikörlerdir.Şu anda kullanılan yöntemlerle ikisi arasında ayırım yapmak mümkün değildir.Genel olarak insülin tedavisinden 5-7 gün sonra AIS pozitif hale gelir. IAAs radiobinding assay ya da eliza ile incelenebilir. Aynı yaş grubunda diyabetli olmayan bireylerin 99. persentil değerinin üzeri pozitif kabul edilir. IAAs tip 1 diyabetli yakınlarında ilk saptanan otoantikörlerdendir ve pozitifliği yaşla azalır (54). Beş yaş altı diyabetli

çocuklarda % 90 , 5-10 yaş arasında % 71 , 10-15 yaş arasında % 50 pozitiflik bildirilmiştir (55).

GADAs

GAD (glutamik asit dekarboksilaz) GABA sentezinde kısıtlayıcı bir enzimdir. Esas olarak merkezi sinir sisteminde ayrıca bazı extranöral dokularda sentezlenir. GAD'ın hem hücrel hem hümoral immunitiyi uyardığı bilinmektedir. GADA radiobinding assay ile ölçülür ve 'Relatif Unit ' RU birimi ile değerlendirilir. Standart pozitiflik eşik değeri yoktur; aynı yaş grubunda diyabetli olmayan bireylerin 99. persentil değerinin üzeri pozitif kabul edilir. GADA , ICA ' ya göre daha uzun süre pozitif kaldığından LADA (Latent Otoimmün Diabets of Adulthood) tanısında daha kullanışlıdır (56). Genel olarak yeni tanıli tip 1 diyabetlilerde % 60 'ın üzerinde , diyabetli yakınlarında ise % 3-5 oranında pozitiflik saptanır.

IA-2As

IA-2, 'protein tirozin fosfataz ' (PTP) ailesinden bir antijendir. GADA gibi merkezi sinir sistemi ve hipofiz dahil endokrin bezlerde bulunmaktadır. IA-2 otoantikör testleri molekülün diğer parçalarını (IA-2c ve ICA 512) da saptamaktadır. Bu nedenle IA-2 ve ICA512 aynı molekülü tanımlamaktadır. Bu antikörlerde radiobinding assay ile ölçülür ve 'Relatif Unit ' RU birimi ile değerlendirilir. IA-2As rezidüel beta hücre fonksiyonu hakkında fikir vermekte ve yüksek titrasyonlar hızlı progresyon göstergesi olarak edilmektedir. Genel olarak yeni tanıli diyabetlilerin % 60'ından fazlasında IA-2As pozitifliği saptanmaktadır (52). IAA ve ICA insülinopeninin ve tip 1 diyabetin gelişiminde yüksek prediktif değeri vardır. IAA insülin verilmeden önce bakılmalıdır, çünkü insülin alan hastalarda insülin antikörleri gelişir ve IAA ile ayırt edilemez (57).

ADACIK OTOANTİKORLARININ KULLANIM ALANLARI

Otoantikorlar hücre otoimmunité sürecinin seyrinin değerlendirilmesi , diyabetli yakınlarında ve genel popülasyonda hastalık tahmini ve önlenmesi , diyabet ayırıcı tanısı ve geçici hiperglisemilere yaklaşım için kullanılmaktadır (52) .

BETA HÜCRE OTOİMMUNİTE SÜRECİ VE OTOANTİKORLAR

Adacık otoantikorlarının özellikle IAA , GADA ve IA -2A 'nın yaygın olarak ölçülmesiyle prediyabet, otoimmunité süreci ve dolayısıyla tip 1a diyabet patogenezi konusunda bir çok yeni bilgi elde edilmiştir. Tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında yapılan çalışmalar hiperglisemiden uzun yıllar önce hücre otoimmunitésinin başladığını göstermektedir (58,59). Finlandiya'da yapılan çalışmalarda genetik olarak riskli çocuklarda otoimmun sürecin 6. aydan itibaren başladığı, antikor pozitifliğinin yaşla arttığı ve yüksek genetik riskli grupta (DR4-DQB1 302) daha hızlı bir seyir gösterdiği , IAA' ların önce ortaya çıktığı ve dolayısıyla insülinin primer otoantijen olduğu , ilk otoantikorların sonbahar ve kışın ortaya çıktığını ve bununda otoimmun süreçle enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi yansıttığı , IAA'ların erken saptanmasına ve yüksek oranda duyarlı olmasına karşın % 50 ' ye yakın geçici pozitiflik gösterdiği rapor edilmiştir (60,61). ABD ' de tip 1 diyabetlilerin 1. derece yakınlarında saptanan en az bir otoantikor pozitifliğinin % 31'inin geçici pozitiflik olduğu tespit edilmiştir (62). Ve bu veriler prediyabetik dönemdeki otoimmun sürecin doğrusal bir progresyon mu gösterdiği yoksa remisyonlarla mı karakterize olduğu sorusuna neden olmuştur.

Günümüzde tip 1 diyabet hala tamamen tedavi edilemeyen bir hastalıktır ve bu nedenle bilim adamları uzun süredir çabalarını hastalığın prediyabet döneminde saptanması ve önlenmesi üzerinde yoğunlaştırmışlardır. Birinci derece akrabalarda tip 1a diyabet riski ülkelerden bağımsız olarak % 5 dolayındadır, bunu karşın tip 1 diyabet vakalarının % 90'ı ailesinde tip 1 diyabet olmayan bireylerde görülmektedir (63).

Otoantikörler ile tarama programları tip 1 diyabetli yakınlarında veya genel popülasyonda yapılmaktadır. Tip 1 diyabet prediksyonuyla ilgili geniş çalışmalarda ICA kullanılmış , daha sonra ise 3 temel adacık antikoru ile (IAA, GAD, IA-2A veya ICA 512) yoğun çalışmalar yapılmıştır.Tarama sırasında 10 yaşından küçük ve ICA > 20 JDF ünitesi olanlar en riskli grubu oluşturmaktadır (64).

Daha sonraki çalışmalar da birden fazla otoantikör pozitifliğin tip 1 diyabet prediksyonundaki değeri üzerine yoğunlaşmıştır. Florida okul çalışmasında ICA negatif fakat IAA pozitif hiçbir çocukta diyabet gelişmediği, buna karşın ICA ve IAA birlikte pozitifliğinin riski arttırdığı bildirilmiştir (65). Almanya, ABD ve Finlandiya'da yapılan çalışmalarda doğumdan itibaren adacık antikörleri incelenmiş ve ortak sonuçlara ulaşılmıştır (60,61,63,66).

Adacık antikörleri ilk 1 yıl içinde gelişebilmekte önce IAA oluşmakla birlikte GADA ve daha az sıklıkla ICA 512 ' de ilk antikör olarak görülebilmektedir. Erken yaşta birden fazla antikör gelişmesi diyabet gelişme riskini arttırmaktadır.

Günümüzde tip 1 diyabetin önlenmesi konusundaki çalışmaların başarısızlığa uğraması adacık otoantikörleri ile yapılan taramaların ve risk tayininin yararları konusunu tartışmayı gerektirmektedir (67,68).

Tip 1 diyabetli yakınlarındaki risk analizlerinin ailelerde kaygıya neden olduğu bilinmekte buna karşın pozitif antikör ve hiçbir girişim yapılmayan çocukların daha az ketoasidoz ile başvurdukları ve başlangıç Hb A1 c değerlerinin daha iyi olduğu bildirilmektedir (69,70).

OTOANTİKÖRLERİN DİYABET AYIRICI TANISINDA KULLANIMI

Tip 1 diyabet vakalarının % 85-90'ında ICA, IAA, GADA veya IA-2A otoantikörlerinden bir veya daha fazlası pozitiftir, bu nedenle otoantikör pozitifliği tip 1a diyabetin temel bulgusu olarak kabul edilir; normal popülasyonda ise otoantikör pozifliği % 5'den azdır (12).

Otoantikör ölçümleri çocukluk çağında tip 1 diyabet alt gruplarının belirlenmesi , MODY gibi insüline bağımlı ama beta hücre yıkımı olmayan vakalara yaklaşım ve esas önemlisi tip 1 ile tip 2'nin ayrımında kullanılır. Otoimmünite bulgularının olmaması tip 2 diyabet için güçlü bir destekleyici bulgu olmakla birlikte bazı çalışmalarda tip 2 diyabet tanısı ile izlenen çocuklarda değişik oranlarda (ICA %8,1 , GADA % 30,3, IAA % 34,8) pozitif bulunmuştur (71).

3- MATERYAL VE METOD

Çalışma 01.04.1998-31.12.2007 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen toplam 757 olgu üzerinde yapıldı. Tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile izlenen 757 hastanın poliklinik dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta dosyaları değerlendirilerek hastaların cinsiyetleri, 31.12.07 tarihindeki yaşları ve diyabet süreleri kaydedildi.

Hastalarımızda diyabet ve otoimmün tiroid hastalığı ilişkisini değerlendirmek için tiroid hormonları ve tiroid otoantikörleri kaydedildi. Polikliniğimizde diyabetli hastalarımıza tiroid fonksiyon testleri (FT3,FT4,TT4,TT3,TSH) muayeneye geldiklerinde yılda bir kez bakılmaktadır. Anormal tiroid hormon testleri ve TSH yüksekliği saptanınca diyabet tanısı sonrasında bakılan anti TPO ve anti TG düzeyleri tekrarlanmaktadır. Anormal tiroid fonksiyon testleri ve / veya yüksek tiroid antikor varlığında tiroid ultrasonu bakılmakta olup TSH değeri yüksek ise ve / veya ultrason değerlendirilmesinde diffüz parenkimal hipokojeniteye eşlik eden tiroid bezi büyümesi varlığında (yaşa göre >97 p) L-tiroksin tedavisi başlanmaktadır.

Hastanemizde FT3, FT4, TT4, TT3, TSH düzeyleri değerlendirmek için sabah aç karnına 3 ml venöz kan kuru tüplere alınmakta olup , hepsi Roche hitachi E170 marka otoanalizör cihazı kullanılarak ölçülmektedir.

TABLO 3:1 FT3, FT4, TT4, TT3, TSH NORMAL DEĞERLERİ

| | 2-12 ay | 2-6 yaş | 7-11 yaş | 12-19 yaş | yetişkin |
|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| TT3(ng/ml) | 0,8-2,8 | 0,8 – 2,5 | 0,9 – 2,2 | 0,8 -2,1 | 0,8 – 2,0 |
| TT4(mg/ml) | 5,37 - 16 | 5,2 - 14 | 5,7 - 14 | 4,7 - 14 | 5,1 - 14 |
| FT4(ng/ml) | 6,2 - 30 | 11 - 22 | 11 - 21 | 12 – 20 | 12 - 22 |
| FT3(ng/ml) | 3-9 | 2,4 – 9,8 | 4,1 – 7,9 | 3,5 – 7,7 | 3,1 – 6,8 |
| TSH (mU/ml) | 0,6 - 8 | 0,5 – 4,5 | 0,6 – 4,1 | 0,53 – 3,6 | 0,27 -4,2 |

Anti TG ve anti TPO 'nun her biri için ayrı İmmulite kiti (immulite Diagnostic Products Corporation Los Angeles USA) kullanılarak kimyasal immunoassay yöntemi ile çalışılmaktadır. Test kitinde normal referans aralıkları anti TG için 10-110 IU / ml , anti TPO için 0-35 olup bu referans değerlerinden yüksek değerler pozitif kabul edilmektedir.

HbA1c düzeyi Hitachi 717 Automatic Analyzer'da Tina –quant Hb A1c II Kitleri kullanılarak turbidimetrik inhibisyon immunoassay (TINA) yöntemine dayanarak ölçülmektedir.

Hb A1c normal sınırları % 4,8 -% 6 olup bunun üzerindeki değerler yüksek kabul edilmektedir.

Tiroid ultrasonu endikasyonu konulup tiroid ultrasonu yapılan olguların sonuçları kaydedildi.

L-tiroksin replasman tedavisi alan hastaların diyabet süreleri ve otoimmün tiroid hastalığı tanı yaşları değerlendirildi.

Tedavinin başlangıcında ve tedavinin 2. yılında bakılan Hb A1c , kolesterol , trigliserid, HDL düzeyleri karşılaştırıldı. Hb A1c , kolesterol , trigliserid, HDL düzeyleri Roche Hitachi modüler system DPP'de çalışılmaktadır.

Diyabet tanısı ile servise alınan hastalara insülin tedavisi öncesi diyabet otoimmunitesi ile ilgili antikorlar (AIA, ICA,GADA) bakılmaktadır. Bu parametreler RİA COBRA 2 cihazında çalışılmış olup Anti GAD için riosourche kiti, AIA ve ICA için immunotech kiti kullanılmıştır. Antiinsülin antikor (AIA) % 10 üzeri pozitif kabul edildi. Antiadacık antikoru (ICA) mevcut olan olgular antikor pozitif olarak değerlendirildi. Anti GAD 32 ng/ml üzeri değerler antikor pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun

tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

4 –BULGULAR

Çalışma 01.04.1998-31.12.2007 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğince tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen toplam 757 olgu üzerinde yapıldı.

Olguların yaşları 0,77 yıl ile 25 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 12,69±5,17 yıl idi. Olguların tanı yaşı ortalamaları da 7,29±4,66 yıldır. Olguların % 51,2'si (388) kız ; % 48,8 (369) erkekti. Diyabet süreleri 5,40±3,68 yıl idi.

TABLO 4: 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılım tabloları

| | | n | % |
|---------------------------------------|------------------|----------|----------|
| Yaş | 0-4 yaş | 20 | 2,6 |
| | 4-9 yaş | 170 | 22,4 |
| | 9-14 yaş | 262 | 34,6 |
| | 14-18 yaş | 189 | 24,9 |
| | 18-25 yaş | 117 | 15,4 |
| Diyabet süresi | 0-4 yıl | 333 | 43,9 |
| | 4-9 yıl | 313 | 41,3 |
| | 9-14 yıl | 89 | 11,7 |
| | 14-20 yıl | 23 | 3,0 |
| Ailede tiroid hastalığı öyküsü | | 25 | 3,3 |
| Anti TPO (n=375) | Normal | 305 | 81,3 |
| | Yüksek | 70 | 18,7 |
| Anti TG (n=379) | Normal | 308 | 81,3 |
| | Yüksek | 71 | 18,7 |

cinsiyetlere göre dağılım tablosu

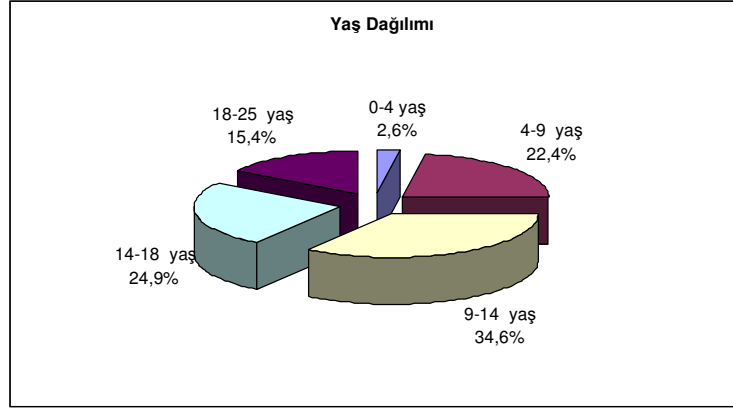
| | | <i>Cinsiyet</i> | | <i>p</i> |
|---------------------------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------|
| | | Kız n (%) | Erkek n (%) | |
| Yaş (yıl) | 0-4 yaş | 11 (%2,8) | 9 (%2,4) | 0,563 |
| | 4-9 yaş | 82 (%21,1) | 88(%23,8) | |
| | 9-14 yaş | 136 (%35,1) | 126(%34,1) | |
| | 14-18 yaş | 92 (%23,7) | 97 (%26,2) | |
| | 18-25 yaş | 67 (%17,3) | 50 (%13,5) | |
| Diyabet süresi (yıl) | 0-4 yıl | 171 (%44,1) | 162 (%43,8) | 0,461 |
| | 4-9 yıl | 154 (%39,7) | 159(%43,0) | |
| | 9-14 yıl | 48 (%12,4) | 41(%11,1) | |
| | 14-20 yıl | 15 (%3,9) | 8 (%2,2) | |
| Ailede tiroid hastalığı öyküsü | | 15 (%3,9) | 10 (%2,7) | 0,370 |

Tanı yaşlarına göre değerlendirmeler

| | | Tanı Yaşı | | | | <i>p</i> |
|-----------------|--------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| | | 0-4 | 4-9 | 9-14 | > 14 | |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Cinsiyet | Kız | 100 (%48,5) | 133 (%51,6) | 132 (%53,0) | 21 (%50,0) | 0,815 |
| | Erkek | 106 (%51,5) | 125 (%48,4) | 117 (%47,0) | 21 (%50,0) | |

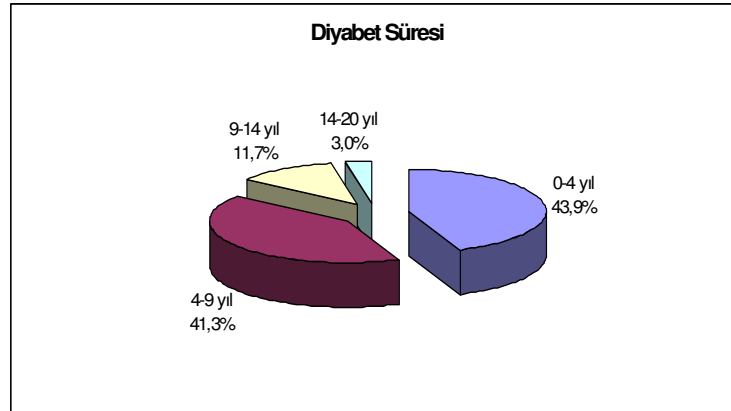
Yaşlara göre olguları sınıfladığımızda % 2,6'sı 0-4 yaş; % 22,4'ü 4-9 yaş; %34,6'sı 9-14 yaş; % 24,9'u 14-18 yaş ve % 15,4'ü 18-25 yaş arasındaydı (şekil 4.1).

ŞEKİL 4.1: Olguların yaş sınıflamalarına göre dağılımı



Diyabet sürelerine göre olguları sınıfladığımızda ise; % 43,9'u 0-4 yıllık; %41,3'ü 4-9 yıl; %11,7'si 9-14 yıllık ve %3 'ü 14-20 yıllık diyabetli idi (şekil 4.2).

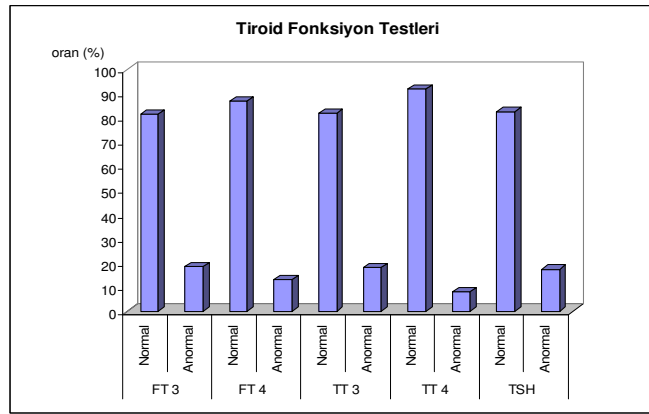
ŞEKİL 4.2: Olguların diyabet sürelerine göre dağılımı



Ailede tiroid hastalığı %3,3 olguda görülmekteydi. Tiroid ultrasonunda diffüz tiroidit ile uyumlu bulgular saptanan % 1,2 olgu mevcuttu. Anti TPO düzeyi 375 olguya bakılmıştı bunların % 18,7'si yüksek bulundu. Anti TG düzeyi 379 olguya bakılmıştı bunların % 18,7'si yüksek bulundu.

TABLO 4.2: Tiroid fonksiyon testlerinin dağılımı

| | | n | % |
|------------------------|---------------|-----|------|
| FT 3 (n=147) | Normal | 120 | 81,6 |
| | düşük | 27 | 18,4 |
| FT 4 (n=283) | Normal | 246 | 86,9 |
| | düşük | 37 | 13,1 |
| TT 3 (n=556) | Normal | 455 | 81,8 |
| | düşük | 101 | 18,2 |
| TT 4 (n=638) | Normal | 586 | 91,8 |
| | düşük | 52 | 8,2 |
| TSH (n=690) | Normal | 559 | 81 |
| | yüksek | 131 | 19 |



FT3 ölçümleri bakılan 147 olgunun %18,4'ü düşük, % 81,6 normal bulundu.FT4 ölçümlerinde ise % 86,9'u normal; % 13,1'i düşük idi.TT3 ölçümü bakılan 556 olgunun % 81,8'i normal; % 18,2'si düşük bulundu. TT4 bakılan 638 olgunun ise % 91,8'i normal ; % 8,2'si düşüktü. TSH bakılan 690 olgunun % 81'i normal; % 19' u yüksek idi.

TABLO 4. 3: AIA , ICA ve anti GAD düzeyleri

| | | n | % |
|-----------------------------|----------|----------|----------|
| Antiinsülin antikoru | + | 103 | 52,3 |
| AIA (n=197) | - | 94 | 47,7 |
| Antiadacık antikoru | + | 93 | 35,9 |
| ICA (n=259) | - | 166 | 64,1 |
| ANTI GAD (n=208) | + | 123 | 59,1 |
| | - | 85 | 40,9 |

Antiinsülin antikoru (AIA) 197 olguda bakılmış olup bunların % 47,7'si negatif , %52,3'ü pozitif bulundu. Antiadacık antikoru ICA % 35,9 olguda pozitif; % 64,1 olguda ise negatif bulundu. Anti GAD bakılan 208 olgunun ise % 59,1'i pozitif; % 40,9 negatifti.

TABLO 4.4: Biyokimyasal ölçümlerin tedavi başlangıcı ve tedavinin 2. yılında değerlendirmeleri

| | Tedavi başlangıcı | Tedavi 2. yılında | •p |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
| | Ort±SD | Ort±SD | |
| HbA1c (n=35) | 9,22±1,8 | 8,96±1,8 | 0,522 |
| Kolesterol (n=27) | 153,59±41,4 | 167,22±35,7 | 0,160 |
| Trigliserit (n=25) | 132,46±92,6 | 87,48±53,1 | 0,003* |
| HDL (n=4) | 76,0±46,2 | 45,37±26,5 | ♦0,298 |

• :Paired samples test ♦ : Wilcoxon Sing Rank test **p<0,01

Hastaların metabolik takibini değerlendirmek için tanı anında ve iki yıl sonra HbA1c , kolesterol, trigliserit ve HDL düzeylerine baktık. İki yıllık süreyi daha çok olguyu çalışmaya alabilmek için ve diyabetin yağ metabolizması üzerine erken etkilerini değerlendirmek için seçtik.Tedavi başlangıcında ve 2 yıl sonraki HbA1c , HDL ve kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Trigliserit düzeylerinde insülin tedavisinin 2 yılındaki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu (p<0,01).

TABLO 4.5: Anti TPO ,Anti TG, AIA ,ICA, Anti GAD düzeylerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

| | | Cinsiyet | | •p |
|----------|--------|-------------|-------------|--------------|
| | | Kız | Erkek | |
| | | n (%) | n (%) | |
| ANTI TPO | Normal | 147 (%79,5) | 158 (%83,2) | 0,358 |
| | Yüksek | 38 (%20,5) | 32 (%16,8) | |
| ANTI TG | Normal | 144 (%77,8) | 164 (%84,5) | 0,095 |
| | Yüksek | 41 (%22,2) | 30 (%15,5) | |
| AIA | + | 58 (%56,9) | 45 (%47,4) | 0,182 |
| | - | 44 (%43,1) | 50 (%52,6) | |
| ICA | + | 50 (%37,6) | 43 (%34,1) | 0,561 |
| | - | 83 (%62,4) | 83 (%65,9) | |
| ANTI GAD | + | 71 (%64,0) | 52 (%53,6) | 0,130 |
| | - | 40 (%36,0) | 45 (%46,4) | |

• :Ki-kare test

Anti TPO bakılan hastanın 375 olgunun % 49'u kız; % 51 'i erkek idi. Kız hastaların % 20,5'i yüksek iken bu oran erkeklerde % 16,8 idi .Anti TG bakılan 379 hastanın % 49'u kız; % 51 'i erkek olup kızların % 22,2 'sinde , erkeklerin % 15,5'inde anti TG yüksek saptandı.AIA kızların % 56,9'unda erkeklerin % 47,4 'ünde pozitif saptandı. ICA pozitifliği oranı kızlarda % 62,4 iken erkeklerde % 65,9 idi.Anti GAD kızların % 36'sında erkeklerin % 46,4'ünde pozitif idi.

TABLO 4.6: HbA1c, kolesterol, HDL, trigliserid düzeylerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

| | | Cinsiyet | | <i>p</i> |
|---------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| | | Kadın Ort±SD | Erkek Ort±SD | |
| HbA1c | Tedavi başlangıcı | 9,43±2,45 | 9,19±2,35 | 0,175 |
| | Tedavinin 2.yılı | 8,63±2,09 | 9,14±1,37 | 0,382 |
| Koles terol | Tedavi başlangıcı | 173,31±40,2 | 162,19±35,0 | 0,001 ** |
| | Tedavinin 2.yılı | 174,43±32,2 | 150,05±40,8 | 0,036 * |
| HDL | Tedavi başlangıcı | 56,91±19,73 | 55,89±18,25 | 0,641 |
| | Tedavinin 2.yılı | 55,65±17,70 | 62,40±12,01 | 0,448 |
| Trigli serid | Tedavi başlangıcı | 111,99±77,3 | 105,04±83,0 | 0,279 |
| | Tedavinin 2.yılı | 86,33±35,30 | 76,70±53,92 | 0,501 |

Student t test kullanıldı.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Cinsiyete göre olguların tedavi başlangıcı ve 2.yılında HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Kızların tedavi başlangıcında kolesterol düzeyleri, erkeklerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekti ($p < 0.01$). Kızların tedavi 2. yılında kolesterol düzeyleri, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.05$).

TABLO 4:7 : Tam yaşlarına göre antikor düzeylerinin değerlendirilmesi

| | | Tam Yaşı | | | | p |
|--------------------------|--------|-------------|-------------|------------|------------|---------------|
| | | 0-4 | 4-9 | 9-14 | > 14 | |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| ANTI TPO | Normal | 100 (%84,7) | 108 (%83,7) | 83 (%74,8) | 12 (%80,0) | 0,210 |
| | yüksek | 18 (%15,3) | 21 (%16,3) | 28 (%25,2) | 3 (%20,0) | |
| ANTI TG | Normal | 103 (%88,8) | 102 (%79,1) | 93 (%78,8) | 8 (%57,1) | 0,015* |
| | yüksek | 13 (%11,2) | 27 (%20,9) | 25 (%21,2) | 6 (%42,9) | |
| Antiinsülin antikoru AIA | - | 24 (%43,6) | 31 (%50,8) | 38 (%52,8) | 1 (%14,3) | 0,216 |
| | + | 31 (%56,4) | 30 (%49,2) | 34 (%47,2) | 6 (%85,7) | |
| Antiadacık antikoru İCA | + | 24 (%34,3) | 33 (%38,4) | 30 (%34,5) | 6 (%40,0) | 0,921 |
| | - | 46 (%65,7) | 53 (%61,6) | 57 (%65,5) | 9 (%60,0) | |
| ANTI GAD | + | 30 (%61,2) | 42 (%62,7) | 40 (%53,3) | 9 (%60,0) | 0,689 |
| | - | 19 (%38,8) | 25 (%37,3) | 35 (%46,7) | 6 (%40,0) | |

Ki kare test kullanıldı

p<0.05

Anti TPO ve Anti TG yüksekliği 9 yaşından sonra artmakta idi. AIA tüm yaş grubunda % 35'lerin üzerinde olup 14 yaş üzerinde % 85 oranında pozitiflik saptandı. İCA pozitifliği tüm yaş gruplarında % 35'in üzerinde idi. Anti GAD pozitifliği tüm yaş gruplarında % 50'lerin üzerinde idi. Yaşa göre istatistiksel bir farklılık saptanmadı. (Tablo 4. 7)

Dokuz yaş ve üzerinde yaş grubunda HbA1c düzeylerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi başlangıcı ve tedavinin 2. yılında kolesterol ,LDL,HDL ve trigliserid düzeyleri, tanı yaşlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. (p>0.05) ,(tablo 4.8).

TABLO 4.8 :Tam yaşlarına göre biyokimyasal ölçümlerin dağılımı

| | Tam Yaşı | | | | P |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| | 0-4 | 4-9 | 9-14 | > 14 | |
| | Ort±SD | Ort±SD | Ort±SD | Ort±SD | |
| HbA1c * | 9,06±1,96 | 9,10±2,19 | 9,70±2,78 | 9,75±2,92 | 0,010* |
| HbA1c** | 8,93±1,82 | 8,52±2,08 | 9,31±1,15 | 9,50±2,12 | 0,690 |
| Kolesterol * | 167,31±33,63 | 165,70±37,94 | 170,09±42,72 | 174,09±35,74 | 0,524 |
| Kolesterol ** | 160,45±39,02 | 172,83±28,74 | 152,25±49,07 | 160,00±0,00 | 0,542 |
| Trigliserid * | 103,09±67,83 | 108,69±78,42 | 112,26±93,69 | 117,25±57,63 | 0,666 |
| Trigliserid** | 69,90±30,44 | 88,29±57,12 | 84,00±39,87 | 69,50±24,74 | 0,760 |
| HDL * | 55,50±22,26 | 57,14±20,11 | 55,93±15,35 | 57,00±11,58 | 0,938 |
| HDL ** | 58,20±1,78 | 53,38±20,37 | 51,33±12,70 | 60,00±0,00 | 0,390 |

Oneway Anova test

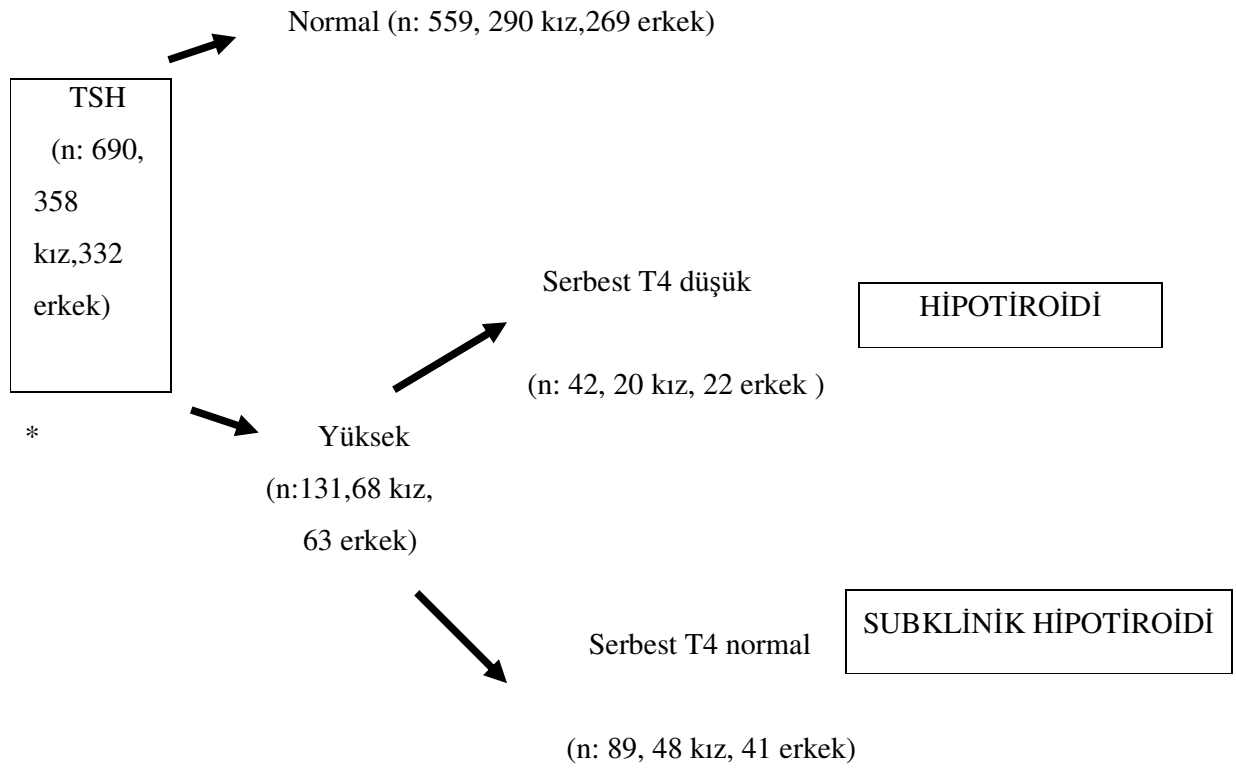
p<0.05 *TEDAVİ BAŞLANGICI **TEDAVİ 2. YILI

TABLO 4.9: Tiroid hormonu kullanım durumuna göre dağılımlar

| | | Tiroid Hormonu Kullanımı | |
|-----------------|---------------|--------------------------|--------------|
| | | Var | Yok |
| | | n (%) | n (%) |
| ANTİ TPO | Normal | 16 (%42,1) | 289 (%85,8) |
| | Yüksek | 22 (%57,9) | 48 (%14,2) |
| ANTİ TG | Normal | 19 (%51,4) | 289 (%84,5) |
| | Yüksek | 18 (%48,6) | 53 (%15,5) |
| TSH | Normal | - | 559 (% 86,3) |
| | Yüksek | 42 (%100) | 89 (%13,7) |

Tiroid hormonu kullanan %5,9 olgu; kullanmayan ise % 94,1 olgu saptandı. Anti TPO bakılan 375 olguda; tiroid hormonu kullanan 38 olgunun % 42,1'inde anti TPO düzeyleri normal ,%57,9'unda yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 337 olgunun ise % 85,8'inde anti TPO düzeyleri normal % 14,2'sinde yüksek bulundu. Anti TG bakılan 379 olguda; tiroid hormonu kullanan 37 olgunun % 51,4'ünde anti TG düzeyleri normal % 48,6'sında yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 342 olgunun ise %84,5'inde anti TG düzeyleri normal % 15,5'inde yüksek bulundu.

TSH bakılan 690 olguda; tiroid hormonu kullanan 42 olguda TSH düzeyleri yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 648 olgunun ise %86,3'ünde TSH düzeyleri normal % 13,7'sinde yüksek bulundu 8 tablo 4:



TSH bakılan 690 olgunun % 52'si kız , % 48'i erkek idi. Bu hastaların % 81'sinde TSH normal saptandı. TSH yüksek saptanan 131 olgunun % 32'sinde serbest T4 düşük olup hipotiroidi tanısı ile L- tiroksin tedavisi başlanmıştı. Yüzde 68'inde ise serbest T4 normal saptanarak subklinik hipotiroidi tanısı ile takibe alınmıştı.

TABLO 4.10 : Tiroid hormonu kullanım durumuna göre cinsiyet ve diyabet sürelerinin dağılımları

| | | Tiroid Hormonu Kullanımı | |
|-----------------------|------------------|--------------------------|--------------|
| | | Var n (%) | Yok n (%) |
| Cinsiyet | Kız | 20 (%5,1) | 368 (%94,9) |
| | Erkek | 22 (%5,4) | 348 (%94,8) |
| Diyabet süresi | 0-4 yıl | 6 (% 1,8) | 327 (%98,2) |
| | 4-9 yıl | 23 (%7,3) | 290 (%92,7) |
| | 9-14 yıl | 6 (%6,7) | 83 (%93,3) |
| | 14-20 yıl | 7 (%30,4) | 16 (%69,6) |

Kızlarda tiroid hormonu kullanımı %5,1 oranında, erkeklerde ise % 5,4 oranındaydı. **Toplam olgularda**; 0-4 yıl diyabet olanlarda % 1,8; 4-9 yıllık diyabetlilerde % 7,3; 9-14 yıllık diyabetlilerde % 6,7 ve 14-20 yıllık diyabetlerde ise % 30,4 oranında tiroid hormonu kullanımı görüldü (tablo 4:10) .

TABLO 4.11 :Cinsiyete göre diyabet süresi ve tiroid hormon kullanımı arasındaki ilişki

| | Kız | Erkek |
|------------------|------------|------------|
| | n (%) | n (%) |
| 0-4 yıl | 3 (% 2,3) | 3 (% 1,2) |
| 4-9 yıl | 11 (% 7,8) | 12 (% 8,2) |
| 9-14 yıl | 2 (% 4,2) | 4 (% 12,2) |
| 14-20 yıl | 4 (% 26,7) | 3 (% 37,5) |

Kızlarda ; 0-4 yıl diyabet olanların % 2,3'ü; 4-9 yıllık diyabetlilerin % 7,8'i ; 9-14 yıllık diyabetlilerin %4,2'si ve 14-20 yıllık diyabetlilerin ise %

26,7'si tiroid hormonu kullanmakta idi. **Erkeklerde** ise 0-4 yıl diyabet olanların % 1,2'si ; 4-9 yıllık diyabetlilerin % 8,2'si ; 9-14 yıllık diyabetlilerin %12,2'si ve 14-20 yıllık diyabetlilerin ise % 37,5 'i tiroid hormonu kullanmakta idi (tablo 4: 11)

TABLO 4.12:Cinsiyete göre Anti TPO , Anti TG düzeyleri ve hormon kullanımı arasındaki ilişki

| | | Tiroid Hormonu Kullanımı | |
|-----------------|---------------|--------------------------|--------------|
| | | Var n (%) | Yok n (%) |
| Kız | | | |
| ANTI TPO | Normal | 8 (%47,1) | 139 (%82,7) |
| | + | 9 (%52,9) | 29 (%17,3) |
| ANTI TG | Normal | 5 (%31,3) | 139 (%82,2) |
| | + | 11 (%68,8) | 30 (%17,8) |
| TSH | Normal | - | 289 (%85,8) |
| | Yüksek | 20 (%100) | 48 (%14,2) |
| Erkek | | | |
| ANTI TPO | Normal | 8 (%38,1) | 150 (%88,8) |
| | + | 13 (%61,9) | 19 (%11,2) |
| ANTI TG | Normal | 14 (%66,7) | 150 (%86,7) |
| | + | 7 (%33,3) | 23 (%13,3) |
| TSH | Normal | - | 270 (%86,8) |
| | Yüksek | 22 (%100) | 41 (%13,2) |

Kızlarda ; Anti TPO bakılan 185 olguda; tiroid hormonu kullanan 17 olgunun % 47,1'inde anti TPO düzeyleri normal % 52,9'unda yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 168 olgunun ise % 82,7'inde anti TPO düzeyleri normal % 17,3'ünde yüksek bulundu.

Anti TG bakılan 185 olguda; tiroid hormonu kullanan 16 olgunun % 31,3'ünde anti TG düzeyleri normal % 68,8'inde yüksek bulundu.Hormon

kullanmayan 169 olgunun ise %82,2'sinde anti TG düzeyleri normal % 17,8'inde yüksek bulundu.

TSH bakılan 357 olguda; tiroid hormonu kullanan 20 olguda TSH düzeyleri yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 337 olgunun ise %85,8'inde TSH düzeyleri normal %14,2'sinde yüksek bulundu.

Erkeklerde ; Anti TPO bakılan 190 olguda; tiroid hormonu kullanan 21 olgunun % 38,1'inde anti TPO düzeyleri normal % 61,9'unda yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 169 olgunun ise % 88,8'inde anti TPO düzeyleri normal % 11,2'sinde yüksek bulundu.

Anti TG bakılan 194 olguda; tiroid hormonu kullanan 21 olgunun % 66,7'sinde anti TG düzeyleri normal % 33,3'ünde yüksek bulundu.. Hormon kullanmayan 173 olgunun ise %86,7'sinde anti TG düzeyleri normal % 13,3'ünde yüksek bulundu.

TSH bakılan 333 olguda; tiroid hormonu kullanan 22 olgunun TSH düzeyleri yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 311 olgunun ise %86,8'inde TSH düzeyleri normal %13,2'sinde yüksek bulundu.

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda kız ve erkek tip 1 diyabetli çocuklarda diyabet görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Olguların % 51,2'si (388) kız ; % 48,8 (369) erkekti.Literatür verileri de bu bulguyu desteklemekte olup kız ve erkekler eşit oranda etkilenirler; sosyoekonomik durumla önemli bir ilişkisi yoktur (1,39) şeklinde bildirilmektedir.

Yaşları sınıfladığımızda olguların % 2,6'sı 0-4 yaş; % 22,4'ü 4-9 yaş; % 34,6'sı 9-14 yaş; % 24,9'u 14-18 yaş ve % 15,4'ü 18-25 yaş arasındaydı.

Çalışmamızda olguların % 34,6'sı 9-14 yaş grubunda, % 24,9'u 14-18 yaş grubunda olup bu yaş dönemleri pubertal döneme denk gelmektedir.Yüzde 22,4'ü 4-9 yaş grubunda olup bu dönemde anaokul –ilkokul dönemlerine uymaktadır. Literatür verilerine göre iki yaş grubunda insidans pik artış görülmektedir; 5-7 yaş grubu ve pubertal dönem. İlk pikten okula başlamaya bağlı olarak enfeksiyöz ajanlara maruz kalma sorumlu tutulmaktadır. İkinci pik ise pubertal dönemde olup gonadal steroidlerin ve pubertede artan büyüme hormonu sekresyonuna bağlı (insülini antagonize ederler) olabileceği düşünülmektedir (1,39). Verilerimiz literatür ile uyumludur. Ancak son yayınlarda özellikle Finlanda'da 5 yaş altında da giderek artan sayıda hasta görüldüğü bildirilmektedir (4,72). Çalışmamızda 0-4 yaş arası diyabet sıklığı % 2,6 idi.

Tip 1 diyabet insidansı değişik gruplar arasında çok değişkenlik göstermektedir. Tip 1 diyabetin yaşa göre düzenlenmiş genel insidansı, Karaçi'de (Pakistan) 0.7/100,000'den Finlandiya'da yaklaşık 40/100,000'e kadar değişmektedir . Bu oranlar yaklaşık analiz edilen 100 popülasyon arasında 400 kattan daha fazla varyasyon olduğunu göstermektedir. Daha önceden otoimmün diyabet insidansı düşük olan popülasyonlarda insidansın arttığı görülmektedir. Tip 1 diyabetin toplam insidansının 2010 yılında, 1997 yılındaki insidansından %40 daha fazla olacağı tahmin edilmektedir (1) .

Diyabet sürelerine göre olgularımızı sınıfladığımızda ise; % 43,9'u 0-4 yıllık; %41,3'ü 4-9 yıl; %11,7'si 9-14 yıllık ve %3'ü 14-20 yıllık diyabetli idi. Polikliniğimizde izlediğimiz olguların % 85,2 'si 0-9 yıllık diyabetli idi. Tiroid otoimmunitesi açısından değerlendirdiğimizde kaynaklarda diyabet tanısı ve tiroid hastalığı tanısı arasında ortalama süre 5 yıl olarak bildirilmektedir (39). Tiroid

antikor düzeyleri 10 yıldan uzun süre diyabeti olan çocuklarda daha kısa süre diyabeti olan çocuklara göre daha yüksek saptanmaktadır (73). Çalışma grubumuz tiroid otoimmunitesini değerlendirmek için diyabet süresi açısından uygundur.

Anti TPO düzeyi 375 olguya bakılmış bunların % 18,7'si yüksek bulunmuştur. Anti TG düzeyi 379 olguya bakılmış bunların % 18,7'si yüksek bulunmuştur. Kızların %20,5'inde , erkeklerin % 16,8'inde Anti TPO yüksek iken ,bu oran Anti TG için kızlarda % 22,2 ve erkeklerde % 15,5 şeklinde saptandı. Kızlarda Anti TG'nin yüksek olma oranı (%22,2), erkeklerden (%15,5) daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Otoimmün tiroid hastalığı tip 1 diyabet ile en sık birlikteliği olan organ spesifik hastalık olup hipotiroidi ve hipertiroidi gelişiminde tiroid otoantikörlerinin varlığı risk faktörü olarak görülmektedir (74). Ancak bu otoantikörlerin prevalansı yaş cinsiyet ve diyabet başlama yaşına bağlı olarak değişmektedir. Tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalığı arasında ilişki uzun süredir bilinmektedir. Her iki hastalıkta T hücre aracılı olup benzer patogeneze sahiptir. Hedef hücrenin T hücre infiltrasyonu sonucu disfonksiyonu söz konusudur. İki immün regülatör gen HLA ve CTLA-4 sorumlu görülmektedir (75).

Tiroid otoantikör prevalansı Kuzey Amerika'da beyazlarda % 29-30 (76-82) iken zencilerde % 4-5,5 arasındadır (83,84). Çinli çocuklarda tiroid otoantikörleri yokluğu bildirilmiştir (85). Hipotiroidi ve hipertiroidi gelişiminde tiroid otoantikörlerinin varlığı risk faktörü olarak görülmektedir (2). Kronik otoimmün tiroidit serumda tiroid otoantikörlerinin varlığı ve değişik derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karşımıza çıkmaktadır (41). Birçok çalışmada tip 1 diyabetli çocuklarda yüksek oranda tiroid otoantikörleri saptanmış ancak otoantikör saptanan hastaların çoğu klinik ve biyokimyasal olarak ötiroid imiş (86,87).

Anti TPO otoimmün tiroid hastalığını saptamada en sensitif yöntem olup Hashimoto Tiroiditine (otoimmün tiroidit) sekonder hipotiroidizm geliştiğinde ilk saptanan bulgu anti TPO yüksekliğidir (88-90).

Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde ÖKTEN ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli çocuklarda iyot miktarı ,tiroid fonksiyonları, tiroid

volümü ve tiroid otoimmünitesi değerlendirilmiş. Çalışmaya alınan 58 hasta aynı yaş grubunda kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Tip 1 diyabetli hastalarda % 48, kontrol grubunda % 34,5 anti TPO ve Anti TG pozitifliği saptanmış. Anti TPO ve Anti TG diyabetli hastalarda anlamlı derecede yüksekmiş. Anti TPO % 20,6 ,anti TG % 17,2 oranında imiş. Hastaların %10,4 'ünde subklinik hipotiroidi saptanmış (91).

Anti TPO ve anti TG prevalansı çalışılan popülasyondaki iyot düzeyi ile bağlantılı olarak etnik varyasyonlar göstermekle beraber % 8 -% 44 arasında değişmektedir. Kızlarda ve özellikle ikinci dekatta çoğunlukla subklinik hipotiroidi şeklinde karşımıza çıkmaktadır (92).

Tip 1 diyabetli çocuklarda Hashimoto Tiroiditi frekansını araştıran çalışmalarda, tip 1 diyabetli hastalarda tiroid otoantikor prevalansını % 3,4 - % 50 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir (93,94).

Mc Kenna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 371 diyabetli olgunun tiroid fonksiyonlarını değerlendirilmiş. Bu olguların 212'si kız , 159'u erkek olup yaşları 3- 22 , diyabet süreleri 0-17 yıl arasında değişmekteymiş. Anti TG olguların % 7,5 inde antimikrozomal antikor % 15,9 'unda pozitif saptanırken % 4,3 'ünde her ikisi de pozitifmiş . Otoantikor pozitifliği puberteye doğru artmış ancak cinsiyetler arasında farklılık saptanmamış (95).

Lorini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid otoantikorları 212 çocuk ve adolesanda bakılmış. Olguların 93 'ü kız 119' u erkek olup diyabet süreleri 0-18 yıl arasında değişmekte imiş. Tiroid otoantikorları kızların % 23,7 'sinde erkeklerin % 10,9 'unda pozitif saptanmış. Bu oran kontrol grubunda kızlarda % 1,9 (p< 0.001) erkeklerde % 1 (p<0,05) imiş (96).

Tip 1 diyabetli çocuklarda tiroid otoantikor pozitifliği oranlarımız (kızların %20,5'inde , erkeklerin % 16,8'inde Anti TPO yüksek iken ,bu oran Anti TG için kızlarda % 22,2 ve erkeklerde % 15,5) literatür verileri ile uyumlu olarak yüksek saptandı.

Antikor pozitifliğini yaşlara göre değerlendirdiğimizde anti TPO 9-14 yaş grubunda % 25.2 ve 14 yaş üzeri grupta % 20 şeklinde olmak üzere 9 yaşından sonra antikor pozitifliğinde artma saptandı. Anti TG ise 4 yaşından itibaren % 20 üzerinde gözlemlendi ancak 14 yaş üzerinde % 42,9 gibi en yüksek görülme sıklığına ulaşmakta idi yani yaşla birlikte belirgin artış saptandı, 4-9 ve 9-14 yaş gruplarında anti TG anormalliği diğerlerinden anlamlı düzeyde yüksek oranda idi.

Kordonouri (87) ve arkadaşlarının 'tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda tiroid otoimmunitesi' konulu çalışmalarında 118 pediatrik diyabet merkezinde 0,1 -20 yaş aralığında 17749 tip 1 diyabetli hasta değerlendirilmiş. Tiroid otoantikörleri saptanan hastalar otoantikör saptanmayanlara kıyaslanınca yaşı daha büyük ($p<0.001$), diyabet süresi daha uzun ($p<0.001$) ve diyabetin hayatının ileri döneminde ($p<0.001$) geliştiği saptanmış. Pozitif otoantikör saptanan hastaların % 63'ü kız iken bu oran otoantikör saptanmayanlar da % 45 imiş ($p<0,001$). Belirgin tiroid otoantikör titreleri prevalansı yaşla beraber artmış en yüksek prevalans 15-20 yaş grubunda gözlenmiş. (anti TPO % 16,9 $p<0.001$, anti TG % 12,8 $p<0,001$). Tiroid otoantikör prevalansı yaşla artarak maksimuma 15-20 yaş grubunda ulaşmaktaymış. 0-5 yaş grubunda 409 hastanın % 3 anti TPO % 5 anti TG, 5-10 yaş grubunda 149 hastanın %8'inde anti TPO % 8'inde anti TG, 10-15 yaş grubunda 2867 hastanın %13 'ünde anti TPO % 9 'unda anti TG, 15-20 yaş grubunda 2362 hastanın %17'sinde anti TPO % 13'ünde anti TG pozitif saptanmış. Tiroid otoimmunitesi kızlarda daha sık görülmekte olup otoantikör saptanan hastaların % 63 ü kız iken otoimmünite saptanmayan hastaların ise sadece % 45 i kız imiş ($p <0,001$). Bu dominantlık tüm yaş gruplarında 20 yaşına dek gözlenmekte imiş. Tiroid otoantikörleri hastaların % 40'ında bakılabilmüş ve yaşla artan bir tiroid otoantikör prevalansı saptanmış. Aynı zamanda normal popülasyonda da tiroid antikör prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve kadınlar her yaşta tiroid otoimmunitesine daha yatkındır (97,98). Yüksek anti TPO ve anti TG titrelerine sahip hastalar anormal TSH seviyeleri ve tiroid ultrasonu anormallikleri açısından (diffüz hipoekojenite ve tiroid bezinde genişleme) daha risklidir (98).

Tiroid otoantikörleri olan hastalarda özellikle anti TPO ve anti TG birlikteliğinde olmayanlara oranla daha yüksek TSH seviyelerine rastlanmıştır. Ayrıca artmış anti TPO antikörleri artmış anti TG 'ye oranla tiroid hastalıkları açısından daha spesifik görünmekte olup bu Padberg ve arkadaşları tarafından da desteklenmektedir (99).

Çalışmamızda 0-4 yaş grubunda 118 hastanın % 15,3'ünde anti TPO, 116 hastanın % 11,2'sinde anti TG, 4-9 yaş grubunda 129 hastanın % 16,3'ünde anti TPO, 129 hastanın % 20,9'unda anti TG, 9-14 yaş grubunda 111 hastanın % 25,2 'sinde anti TPO, 118 hastanın % 21,2'sinde anti TG, 14 yaş üzeri grupta 15 hastanın % 20'sinde anti TPO, 14 hastanın % 42,9'unda anti

TG pozitif saptandı. Tiroid antikorlarını yaş gruplarına göre sınıflandırdığımızda Kordonouri (87) ve arkadaşlarının yaptığı multisentrik çalışmaya göre daha yüksek oranda antikor pozitifliği saptandı. Bu farklılık Anti TPO ve anti TG prevalansındaki etnik varyasyonlara bağlanabilir. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu olarak yaş arttıkça tiroid otoantikor pozitifliği oranlarında artma saptandı.

Çalışmamızda kızların % 38'inde ,erkeklerin % 32'sinde anti TPO yüksek saptandı. Anti TG kızların % 41'inde , erkeklerin % 30'unda yüksek idi. Kızlarda anti TG düzeyleri, erkeklerden daha yüksek olmakla birlikte; bu farklılık anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Literatür verilerine göre de tiroid otoantikorlarının yüksekliği kızlarda erkeklere oranla daha sık gözlenmektedir (83, 100).

Çalışmamızdaki olguların %5,5'i tiroid hormonu kullanmakta idi. Anti TPO bakılan 375 olguda; tiroid hormonu kullanan 38 olgunun % 42,1'inde anti TPO düzeyleri normal % 57,9'unda yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 337 olgunun ise % 85,8'inde anti TPO düzeyleri normal % 14,2'sinde yüksek bulundu.

Anti TG bakılan 379 olguda; tiroid hormonu kullanan 37 olgunun % 51,4'ünde anti TG düzeyleri normal % 48,6'sında yüksek bulundu.Hormon kullanmayan 342 olgunun ise %84,5'inde anti TG düzeyleri normal % 15,5'inde yüksek bulundu.

Çalışmamızda FT3 ölçümleri bakılan 147 olgunun %18,4'ü düşük , % 81,6 normal bulundu.Erkeklerde FT3 düşüklüğü kızlara oranla daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). FT4 ölçümlerinde ise 283 hastanın % 86,9'u normal; % 13,1'i düşüktü. TT3 bakılan 556 olgunun % 81,8'i normal; % 18,2'si düşük bulundu. TT4 bakılan 638 olgunun ise % 91,8'i normal % 8,2'si düşüktü.

TSH bakılan 690 olgunun % 81'i normal % 19'u yüksek idi. TSH bakılan 358 kız hastanın % 18,9 'unda , 332 erkek hastanın % 19'unda TSH yüksek saptandı.

TSH bakılan 690 olguda; tiroid hormonu kullanan 42 olguda TSH düzeyleri yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 648 olgunun ise %86,3'ünde TSH düzeyleri normal % 13,7'sinde yüksek bulundu. TSH bakılan 358 kız hastada; tiroid hormonu kullanan 20 olguda TSH düzeyleri yüksek bulundu.

Hormon kullanmayan 338 olgunun ise %85,8'inde TSH düzeyleri normal %14,2'sinde yüksek bulundu. TSH bakılan 333 erkek hastada tiroid hormonu kullanan 22 olgunun TSH düzeyleri yüksek bulundu.Hormon kullanmayan 311 olgunun % 86,9'unda TSH normal % 13,1 'inde TSH yüksek idi.Çalışmamızda TSH yüksekliği saptanan kızların % 29,4 'üne tiroid hormon replasman tedavisi başlandı , bu oran erkeklerde % 35 idi.

Çalışmamızda TSH bakılan 690 olgunun % 52'si kız % 48'i erkek idi. Bu hastaların % 82'sinde TSH normal saptandı . TSH yüksek saptanan 131 olgunun % 32'sinde serbest T4 düşük olup hipotiroidi tanısı ile L- Tiroksin tedavisi başlanmıştı. % 68'inde ise serbest T4 normal saptanarak subklinik hipotiroidi tanısı ile takibe alınmıştı.

Diyabetli hastaların çok az bir kısmında klinik hipotiroidi gelişir (83). Roldán ve arkadaşlarının tip 1 diyabetli çocuklarda tiroid otoimmunitisini değerlendirdikleri çalışmada (89) 20 yaş altındaki 204 diyabetli hasta çalışmaya alınmış. En sık kronik otoimmün tiroidit olmak üzere otoimmün tiroid hastalığı prevalansı % 17,6 bulunmuş. İkiyüz dört hastanın % 77 ' si ötiroid, % 11 subklinik hipotiroidi, % 3 hipotiroidi,% 3 subklinik hipertiroidi, % 6 hipertiroidi şeklinde gözlenmiş.

Tip1 diyabetli hastalarda tiroid disfonksiyonu prevalansı çeşitli çalışmalarda değişmekle beraber % 13,4 ve %20 arasında bildirilmektedir.Ancak vakaların çoğunluğu subklinik hipotiroidi şeklindedir (101,102).

Tiroid fonksiyon testleri tip 1 diyabetli hastaların % 1-3 'ünde hipotiroidiyi göstermektedir (düşük serum T4 ,yüksek TSH ve hipotiroidi semptomları mevcut). Tiroid otoantikoları varlığında bu oran %26- %42 olmaktadır (78,82,83,95,103,104,105). Kompanse hipotiroidi (normal serum T4 seviyesi , artmış TSH , hipotiroidi semptomu yok) diyabetli hastaların %1,4-10'unda saptanmış (78,95,103,106).

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda subklinik hipotiroidi şeklinde tiroid otoimmunitesi sık görülmesine rağmen tedavi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ancak tip 1 diyabetli çocuklarda tiroid hormon anormalliklerinin subklinik olsa bile kan şekeri kontrolunu ve insülin ihtiyacını etkilemektedir (107,108).

Diyabetli ve tiroid büyümesinin eşlik ettiği subklinik hipotiroidili çocuklarda TSH seviyeleri 10 m U/l üzerinde iken büyüme hızında ciddi azalma

gözlenmiş olup özellikle prepubertal çocuklarda tedavi ile büyüme hızı artmıştır (109).

TSH yüksekliğine bir grup hastada tiroid otoimmunitesi olmadan da rastlanmış olup iyot eksikliği gibi tiroid dışı sebeplerden kaynaklanabileceği düşünülmüş (110).

Aynı yaş grubundaki genel popülasyonla karşılaştırınca otoimmun tiroiditin tip 1 diyabetli genç hastalarda prevalansı daha yüksektir (93,111).

Çalışmamızda kızlarda tiroid hormonu kullanımı %5,1 oranında, erkeklerde ise % 5,4 oranındaydı. **Toplam olgularda;** 0-4 yıl diyabet olanlarda % 1,8; 4-9 yıllık diyabetlilerde % 7,3; 9-14 yıllık diyabetlilerde % 6,7 ve 14-20 yıllık diyabetlerde ise % 30,4 oranında tiroid hormonu kullanımı görüldü. **Kızlarda ;** 0-4 yıl diyabet olanların % 2,3'ü; 4-9 yıllık diyabetlilerin % 7,8'i ; 9-14 yıllık diyabetlilerin %4,2'si ve 14-20 yıllık diyabetlilerin ise % 26,7'si tiroid hormonu kullanmakta idi. **Erkeklerde** ise 0-4 yıl diyabet olanların % 1,2'si ; 4-9 yıllık diyabetlilerin % 8,2'si ; 9-14 yıllık diyabetlilerin %12,2'si ve 14-20 yıllık diyabetlilerin ise % 37,5 'i tiroid hormonu kullanmakta idi. Tiroid hormon kullanımı her iki cinsiyette yaşla birlikte artmakta idi.

Kızlarda ; Anti TPO bakılan 185 olguda ,tiroid hormonu kullanan 17 olgunun % 52,9'unda anti TPO yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 168 olgunun ise % 82,7'inde anti TPO düzeyleri normal, % 17,3'ünde yüksek bulundu.Anti TG bakılan 185 olguda; tiroid hormonu kullanan 16 olgunun % 68,8'ine anti TG yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 169 olgunun ise %82,2'sinde anti TG düzeyleri normal % 17,8'inde yüksek bulundu. TSH bakılan 357 olguda; tiroid hormonu kullanan 20 olgunun TSH düzeyleri yüksek bulundu.. Hormon kullanmayan 337 olgunun ise %85,8'inde TSH düzeyleri normal %14,2'sinde yüksek bulundu

Erkek olgularda; Anti TPO bakılan 190 olguda; tiroid hormonu kullanan 21 olgunun % 38,1'inde anti TPO düzeyleri normal % 61,9'unda yüksek bulundu. Hormon kullanmayan 169 olgunun ise % 88,8'inde anti TPO düzeyleri normal % 11,2'sinde yüksek bulundu.Anti TG bakılan 194 olguda; tiroid hormonu kullanan 21 olgunun % 66,7'sinde anti TG düzeyleri normal % 33,3'ünde yüksek bulundu.Hormon kullanmayan 173 olgunun ise %86,7'sinde anti TG düzeyleri normal % 13,3'ünde yüksek bulundu.TSH bakılan 332 olguda; tiroid hormonu

kullanan 22 olgunun TSH düzeyleri yüksek bulundu.. Hormon kullanmayan 311 olgunun ise %86,8'inde TSH düzeyleri normal %13,2'sinde yüksek bulundu.

Kordonouri (87) ve arkadaşları'nın tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda tiroid otoimmunitesi 'konulu çalışmalarında otoantikor saptanan hastaların % 10,6' sına otoantikor olmayan hastaların % 0,6 'sına tiroid replasman tedavisi (L-tiroksin) başlanması gerekmiş.

Kordonuri ve Hartmann tip 1 diyabetli çocuklarda otoimmun tiroiditin cinsiyet , yaş diyabet süresi ve puberte ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında (112) hastaların % 15,4 'ünde anti TPO %14,4 'ünde anti TG yüksekliği saptanmış. Kızlarda erkeklere oranla yüksek antikor seviyeleri daha sık gözlenmiş. Diyabetin 10'uncu yılından sonra kümülatif otoimmun tiroidit insidansı % 14 olup özellikle 12 yaşından sonra kızlarda daha sık görülmekte imiş. Otoimmun tiroid hastalığı varlığında anti TPO ve anti TG yüksekliği 126 hastanın 21'inde (%16,7) saptanmış. Ciddi anti TPO ve anti TG yüksekliği olan tüm hastalarda 5 yıllık izlem boyunca antikor düzeyleri pozitif seyretmiş. Altıyüzotuzyediyedi hastanın 98'inde (%15,4) anti TPO , 92'sinde (%14,4) anti TG pozitif saptanmış. Anti TPO antikorları kızlarda erkeklere oranla daha sık saptanmış. Anti TPO kızların % 19,9 'unda pozitif iken bu oran erkeklerde % 11,6 imiş (p=0.004). Anti TG kızların % 18,6 'sında pozitif iken bu oran erkeklerde % 11 imiş (p=0.007). Hastaların % 9,4 'ü L-tiroksin tedavisi almış .Tiroid antikorları olguların % 6,1' inde pozitif olmasına rağmen ortalama 3,4 yıllık (1,2-19,5 yıl) diyabet süresince L-tiroksin tedavisi için kriterleri sağlamadığı için tedavi verilmemiş. L-tiroksin tedavisi alan 62 hastanın % 39 'u erkek % 61 'i kız imiş. Ortalama tedavi başlama yaşı 11,7 yıl olup (1-19 yıl) ortalama diyabet süresi 3,4 yıl (0-12) imiş. Tüm tedavi başlanan hastalarda tiroid ultrason anormallikleri mevcutmuş. Onsekiz yaşında otoimmun tiroid hastalığı için kümülatif insidans % 14 olup kızlarda daha yüksekmiş. Pubertenin başlangıcında (12 yaşından sonra) kızlarda insidans erkeklere oranla daha fazla artmış. On yıllık diyabet sonrası otoimmun tiroid hastalığı için kümülatif insidans artmış olup bu artış kızlarda daha fazla imiş. Çalışma boyunca anti TPO antikorları saptanan hastaların % 46 'sı tedaviye ihtiyac duymuş.

L-tiroksin tedavisi gereken otoimmun tiroidit insidansı tip 1 diyabetli çocuklarda genel popülasyona oranla artmıştır (113,114). Ötiroid (normal T4

normal TSH) ve subklinik hipotiroidi olan (normal T4 artmış TSH) hastalarda replasman tedavisi tartışmalıdır (99,115,116).

Rother ve arkadaşları (115) normal T4 seviyeleri olan çocuk ve adolesanların tiroid hormon tedavisine guatr boyutunda küçülme ile cevap vermediğini saptamışlar ancak diğer yandan Padberg ve arkadaşları (99) ötiroid hastalarda 1 yıl replasman tedavi sonrası anti TPO ve TSH seviyelerinde tedavi görmeyenlere oranla anlamlı bir azalma saptamışlar.

Engler ve arkadaşları (117) yaptıkları prospektif çalışmada 10 yıl boyunca TSH yüksekliği olan ve tiroid antikorları saptanan hastalarla sadece TSH yüksekliği olan hastaları değerlendirmişler. Hipotiroidi açısından artmış kümülatif risk ilk grupta % 63 iken ikinci grupta % 22 saptanmış.

Ancak otoimmün tiroiditin klinik belirtileri diyabetli çocuk ve adolesanlarda hala açık değildir. Chase ve arkadaşları TSH yüksekliği 50 mU/L üzerinde olan diyabet ve subklinik hipotiroidisi olan hastalarda azalmış büyüme hızı bildirmişlerdir (118). L-tiroksin tedavisi sonrası prepubertal hastalarda büyüme hızı artmış. Son çalışmalarda tiroid antikorlarının varlığı veya yokluğunun büyüme hızında farklılık oluşturmadığı bildirilmektedir.

Ultrason bakılan olgularda kızların % 1,6 'sında erkeklerin % 0,8 'inde diffüz tiroidit ile uyumlu bulgular saptandı. Otoimmün tiroiditli hastalarda tiroid bezinin ultrason incelenmesinde tiroid bezinde genişleme ve parenkimal hipoekojenitenin tipik bulguları saptanmaktadır (119).

Çalışmamızda tiroid ultrasonu yapılan 4-9 yaş grubunun % 1,6 'sında 9-14 yaş grubunun % 2,1 'inde diffüz tiroidit ile uyumlu bulgular saptandı. Kızlarda diffüz tiroidit görülme sıklığı literatür ile uyumlu olarak erkeklere oranla daha fazla saptandı.

Yapılan çalışmalarda kızların otoimmün tiroidite daha yatkın olduğu gözlenmiştir (98,120). Genel popülasyonda da kızlar tiroid hastalıklarına daha yatkındır. Ancak tip 1 diyabetli kızlar otoimmün tiroidit yanı sıra multipl skleroz ve Çölyak hastalığı içinde risklidir (121-124).

Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde ÖKTEN ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetli çocuklarda iyot miktarı , tiroid fonksiyonları, tiroid volümü ve tiroid otoimmünitesi değerlendirilmiş. Çalışmaya 58 hasta alınmış ve aynı yaş grubunda kontrol grubu ile karşılaştırılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

tip 1 diyabetli hastalarda tiroid volümü daha fazla olup otoimmün tiroid hastalığı ve iyot yetersizliği büyük bir kısmında mevcutmuş (91).

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Semiz ve arkadaşları yeni tanımlı tip 1 diyabetli olgularda tiroid fonksiyon testlerindeki anormalliklerin çoğunlukla geçici olduğu saptamışlar. Çalışmaya 42 hasta alınarak tanıdan sonra ilk 15 gün içinde tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri bakılmış. İlk başvuru esnasında % 62 ötiroid , % 38 'inde tiroid fonksiyon testleri anormal imiş. Bir ve yirmi sekiz ay arasında yapılan kontrollerde ise % 86 ötiroid iken tiroid fonksiyon testlerinin % 14'ü anormal imiş (125).

Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı tüm olguların % 3.3 'ünde mevcuttu. Kızların %3,9'u erkeklerin % 2,7 'si ailesinde bir tiroid hastalığı öyküsü tariflemekte idiler. Diyabetik ailelerde otoimmün tiroid hastalığını değerlendiren Payami ve arkadaşları ,ailesinde otoimmün tiroid hastalığı olan diyabetik çocuklarda otoimmün tiroid hastalığı görülme sıklığının genel popülasyona göre 30 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (126). Bu nedenle tiroid palpasyonunun tüm diyabetli çocuk ve adolesanlarda özellikle de ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü mevcutsa her vizitte yapılması önerilmektedir (76,100,127).

Özellikle pediatrik yaş grubunda tiroid otoantikörlerinin varlığının organ disfonksiyonu gelişmesi açısından prediktif değeri yüksek değildir. Tip 1 diyabetli hastaların çok az bir kısmında tiroid otoantikörleri olmadan da tiroid disfonksiyonu olabilmektedir (76,78).

Yapılan çalışmalarda Hashimoto Tiroiditi guatr ve yüksek titrede otoantikör varlığında diyabetli hastaların % 40'ında saptanmış olup (5,95,103) büyük bir kısmı ötiroid imiş (5).

Lorini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (111) pediatrik yaş grubunda tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalığını değerlendirmişler. Diyabetli hastaların % 20 'sinde guatr saptanmış. Aile öyküsü olanlarda bu oran % 42 iken olmayanlarda % 18 imiş.

Hashimoto Tiroidit tanısı serumdaki tiroid hormon, TSH ve antitiroid antikör düzeyleri ile konulur. Subklinik veya aşikar hipotiroidizmde TSH düzeyi yüksektir. Buna karşın subklinik hipotiroidizmde serbest T4 düzeyi normal, aşikar hipotiroidizmde düşüktür. Hastalığın başlangıcında hasar görmüş tiroid bezinden hormon desarjıyla ortaya çıkan hipertiroidizm evresi görülebilir (41) .

Etkilenen hastalarda anti TG , anti TPO ve nontiroglobulin kolloid antijene karşı otoantikörler saptanır. Olguların % 20-50 'sinde anti TG pozitifliği ,% 90'ında ise anti TPO pozitifliği saptanır (128).

Çalışmamızda TSH bakılan 690 olgunun % 52'si kız % 48'i erkek idi. Bu hastaların % 81'inde TSH normal saptandı. TSH yüksek saptanan 131 olgunun % 32'sinde serbest T4 düşük olup hipotiroidi tanısı ile L- TİROKSİN tedavisi başlanmıştı. TSH yüksek bulunan olguların % 68 'inde ise serbest T4 normal saptanarak subklinik hipotiroidi tanısı ile takibe alınmıştı.

Çalışmamızda antinsülin antikoru (AIA)197 olguda bakılmış olup bunların % 47,7'si normal; %52,3'ü yüksek bulundu. Antiadacık antikoru (ICA) % 35,9 olguda pozitif; % 64,1 olguda ise negatif bulundu. Anti GAD bakılan 208 olgunun ise % 59,1'i pozitif; % 40,9 negatifti. AIA kızların % 56,9 'unda erkeklerin % 47,4 'ünde pozitif saptanırken , ICA kızların % 37,6 'sında erkeklerin % 34,1'inde pozitif. Anti GAD saptanma sıklığı kızlarda % 64 iken erkeklerde % 53,6 idi.

AIA pozitifliğinde , İCA pozitifliğinde ve Anti GAD pozitifliğinde cinsiyete bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda tip 1 diyabette otoantikör pozitiflikleri her iki cinste yüksek saptandı ve cinsiyete bağlı farklılık gözlenmedi.

Savola ve arkadaşlarının 15 yaş altı (ortalama yaş 8,4 yıl) yeni tanıli tip 1 diyabetli 758 çocuk ve adolesan üzerinde yaptıkları çalışmada IA2-2 , GADA , IAA ve ICA antikörleri değerlendirilmiş. Hastaların % 71,3 'ünde 3 ya da daha fazla antikör pozitif saptanmış. Olguların %90,7 'sinde en az iki antikör pozitif imiş. IA2 yaş ve cinsiyetle ilişkisiz hastaların % 85,9 unda saptanmış. Olguların % 2,1 'inde hiç antikör saptanmamış. IA-2 ve / veya GADA hastaların % 95,5 'inde saptanırken ICA % 84,2 'sinde saptanmış. IA-2 ve / veya GADA pozitifliğinin tip 1 diyabet için tek başına ICA pozitifliğinden daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu gözlenmiş (129).

Sabbah ve arkadaşlarının 15 yaş altı 747 yeni tanıli tip 1 diyabeti olan çocukta diyabetle ilişkili otoantikör düzeyleri değerlendirmişler .% 73,2 'sinde GAD , % 85,7 'sinde IA-2 , %54,2 'sinde IAA, % 72,6 'sında birden fazla antikör pozitif saptanmış (130).

López Medina ve arkadaşlarının tip 1 diyabetli çocuklarda beta hücre , tiroid ve çölyak otoimmunitesi konulu çalışmalarında 2-4 yaş arası 63 çocuk

çalışmaya alınmış.Hastaların % 55,5 'i kız, % 44,5 'i erkek olup ortalama yaşları 7,9±3,2 imiş.Anti GAD % 65 , AIA %68 pozitif saptanmış (131).

Yeni tanılı tip 1 diyabet vakarının % 95'inde İCA , GADA veya AIA otoantikörlerinin en az bir tanesine rastlanmaktadır (132). İCA pankreatik adacıkların tüm hücrelerinin antijenleri ile reaksiyon gösterdiği için tip 1 diyabet patogeneziyle ilişkili değildir.Tanı anında tip 1 diyabetli çocukların % 70-80 'inde İCA pozitif olup bu oran zamanla düşmektedir.Tanıdan 5 yıl sonra % 25 , 10 yıl sonra % 5'in altındadır. İCA ve diğer adacık otoantikörleri sıklıkla tip 1 diyabetin klinik prezentasyonunun seyrini öngörür (58,133). Yüksek İCA titresi diyabetik olmayan bireylerde artmış tip 1 diyabet riskini yeni tanılı bireylerde ise hızlı endojen c peptid sekresyon kaybını gösterir (134).

Bir grup araştırmacı hücrel ve humoral GAD reaktivitesinin tip 1 diyabet gelişme riski ile ilişkili olduğunu öngörmektedir (135). İAA yeni tanılı tip 1 diyabetli hastaların % 40-50'sinde saptanır ancak İAA tip 1 diyabet gelişim riski ile ilişkili değildir.Ancak İAA ve İCA insülinopeninin ve tip 1 diyabetin gelişiminde yüksek prediktif değeri vardır. İAA insülin verilmeden önce bakılmalıdır, çünkü insülin alan hastalarda insülin antikörleri gelişir ve İAA ile ayırt edilemez (57).

Prazny ve arkadaşlarının Prag' ta yaptığı çalışmada bir otoimmün hastalık olan tip 1 diyabetin diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 52 hasta alınmıştır. Olguların 22 'si erkek , 29'u kız olup yaş ortalaması 37±11 yıl, diyabet süreleri 16±13 yıl imiş. Olguların % 58'inde Anti GAD pozitif saptanmıştır.Anti GAD ve AIA düzeyleri kız ve erkek cinsiyette istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır, ancak kızlarda değerler hafif yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak adacık antikörleri hastaların % 60'ından fazlasında pozitif bulunmuş ve konsantrasyonları diyabet süresine bağlı olarak azalma eğilimindeymiştir (136).

De Block ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 399 tip 1 diyabetli hastayı değerlendirmişler. Ortalama yaşları 26± 16 yıl, diyabet süresi 9 ± 8 yıl imiş.Adacık antikörleri değerlendirilmiş, GAD %70 , IA2A %44, İCA, %39 pozitif saptanmıştır (137).

Çalışmamızda adacık antikörleri literatür ile uyumlu olarak tip 1 diyabetli hastalarda yüksek bulundu (AIA olguların %52,3'ünde pozitif, İCA olguların % 35,9 'unda pozitif, Anti GAD olguların % 59,1'i pozitif). AIA pozitifliğinde ,

İCA pozitifliğinde, Anti GAD pozitifliğinde cinsiyete bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (AIA kızların % 56,9 'unda erkeklerin % 47,4 'ünde pozitif saptanırken ,ICA kızların % 37,6 'sında erkeklerin % 34,1'inde pozitif).Anti GAD saptanma sıklığı kızlarda % 64 iken erkeklerde % 53,6 idi.) bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarımızın ilk poliklinik kontrolündeki (diyabet tanı anında değil) ve insülin tedavisi başlandıktan 2 yıl sonraki kolesterol ve lipid değerleri karşılaştırıldı.

Tedavi başlangıcında ve 2 yıl sonraki HbA1c , HDL ve kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$). Trigliserit düzeylerinde insülin tedavisinin 2. yılındaki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

Cinsiyete göre olgular karşılaştırıldığında tedavinin başlangıcı ve 2. yılında her iki cins arasında HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).Kızlarda tedavinin başlangıcında kolesterol düzeyleri, erkeklerden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekti ($p<0,01$).Kızlarda tedavinin 2. yılında kolesterol düzeyleri, erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. ($p<0,05$).

Yaş gruplarına göre olguların tedavi başında ve tedavinin 2. yılında HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Dokuz yaş ve üzerinden itibaren HbA1c düzeylerinde görülen yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.Bu yükselişte hastanın puberteye girmesi veya diyabet süresinin uzaması etken olabilir.Tedavinin 2. yılında HbA1c düzeylerinde ise yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

Tedavi başında ve 2. yılında kolesterol , HDL ve trigliserit düzeylerinde , yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

Kötü metabolik kontrollü tip 1 diyabetli hastalarda hiperlipoproteinemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Çocuk ve adolesan dönemde makrovasküler hastalık belirtileri pek görülmemekle birlikte kan basıncındaki tedrici artış başlıca göstergelerden biridir ve diyabete eşlik eden hiperlipoproteinemide kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Diyabetli kişilerde iyi metabolik

kontrol , kan basıncı kontrolü , düzenli egzersiz dislipidemi tedavisi ile makrovasküler hastalık gelişimi önlenebilir (101,138,139) .

Polak ve arkadaşları diyabetli çocuklarda hiperkolesterolemi ,hipertrigliseridemi prevalansını ve metabolik kontrolün pubertal dönem ve plazma lipoprotein düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmişler. Elliye erkek ve 69 kız (ortalama yaş $13,4 \pm 3,4$ yıl, ortalama diyabet süresi $7,3 \pm 2,1$ yıl) olgunun , açlık lipoprotein seviyeleri ve pubertal durumları değerlendirilmiş. Kolesterol seviyeleri her iki cinste her yaşta yüksekmış. Ortalama HbA1c değerlerine göre metabolik kontrol değerlendirilmiş.Kolesterol seviyeleri metabolik kontrol derecesi ile korele değilmiş.Trigliserid seviyeleri diyabet süresi ve metabolik kontrol derecesi ile ilişkili saptanmış. Plazma kolesterol seviyeleri tip 1 diyabetli çocuklarda diyabet olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmış ve diyabetik çocuklarda puberte döneminde kolesterol seviyelerinde beklenen azalma paterni gözlenmemiş (102).

Ladeia ve arkadaşları tip 1 diyabetli genç hastalarda lipid profilinin glisemik kontrol ile ilişkisini değerlendirmişler. Çalışmaya alınan 94 olgunun (%53,2 erkek) ortalama yaşı $15,4 \pm 4,7$ yıl (3,6-21,9 yıl) diyabet süreleri $5,0 \pm 3,6$ yıl (0,3-17 yıl) imiş. Yüksek kolesterol ve LDL 19 yaş ve altındaki hastalarda daha sık imiş. HbA1c seviyeleri kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri ile korele imiş.Yaptıkları çalışmada diyabetik hastalarda % 54,6 gibi yüksek prevalansta hiperkolesterolemi saptanmış ve lipid fraksiyonları HbA1c düzeyleri ile korele imiş.Bu bilgiler eşliğinde diyabetin iyi takibi dislipidemi kontrolünde en önemli basamaktır (140).

Petitti ve arkadaşları diyabetli gençlerde serum lipid konsantrasyonunun glukoz kontrolü ile ilişkisini değerlendirmişler.Yirmi yaş altındaki tip 1 ve tip 2 diyabetli olgular çalışmaya alınmış.Her iki diyabet tipindeki olgularda yüksek Hb A1c varlığında kolesterol ,LDL, trigliserid seviyeleri yüksek saptanmış.Tip 2 diyabetli olgularda kolesterol ,LDL, trigliserid seviyeleri tip 1 diyabetli olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmış.Bu çalışma da tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrol ve lipid seviyeleri arasında bağımsız bir ilişki saptanmış (141).

Lipid ve HbA1c düzeylerinde tip 1 diyabetli olgularımızda 2 yıllık dönemde kız ve erkeklerde yaş grupları da göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalarımıza polikliniğimizde 3 aylık sürelerle Hb A 1 c

bakılmakta ,yüksek Hb A 1 c varlığında interne edilerek glukoz takibi yapılmakta, diyabet hemşirelerimiz tarafından eğitim ve diyet önerileri verilmektedir böylece sıkı metabolik kontrol yapılmaya çalışılmaktadır. Kısa dönemde HbA 1 c ve lipid düzeylerinde ciddi bir yükselik saptamadık ancak daha uzun dönemde ve kontrollü bir çalışma ile diyabetli çocuklarda lipid profili ve glisemik kontrol arasındaki ilişki değerlendirilebilir.

6-SONUÇLAR

1-Tip 1 diyabetli olgularımızın % 51,2'si kız ; % 48,8 erkekti. Tip 1 diyabet kız ve erkek çocuklarda eşit oranda görülmekte olup görülme sıklığının cinsiyet ile ilişkisi yoktu.

2-Olguları yaş gruplarına göre sınıflandırdığımızda % 22,4'ü 4-9 yaş; % 34,6'sı 9-14 yaş; % 24,9'u 14-18 yaş grubunda idi. Okula ilk başlama döneminde (enfeksiyöz ajanlara maruz kalma) ve pubertal dönemde (gonadal steroidlerin ve artan pubertal büyüme hormonu sekresyonuna bağlı) tip 1 diyabet görülme sıklığı artmaktaydı.

3- Anti TPO düzeyi 375 olguya bakılmış bunların % 18,7'si yüksek bulunmuştur. Anti TG düzeyi 379 olguya bakılmış bunların % 18,7'si yüksek bulunmuştur. Tüm diyabetli çocukların 1/5'inde serumda tiroid otoantikörleri bulunduğu göz önüne alındığında bulgularımız tip 1 diyabetli çocuklarda artmış anti TPO anti TG yüksekliğini desteklemektedir.

Kızların %20,5'inde, erkeklerin % 16,8'inde Anti TPO yüksek iken ,bu oran Anti TG için kızlarda % 22,2 ve erkeklerde % 15,5 şeklinde saptandı. Kadınlarda Anti TG'nin yüksek olma oranı (%22,2), erkeklerden (%15,5) daha yüksekti. Normal popülasyonda da kadınlar tiroid otoimmunitesine her yaşta daha yatkındır.

4- Tip 1 diyabetli kızların % 5,1 'ine erkeklerin % 5,4 'üne hipotiroidi tanısı ile L- tiroksin başlanmıştır.Tiroid hastalığına bağlı L-tiroksin başlanan kızların % 52,9'unda anti TPO, % 68,8 'inde anti TG yüksek idi. Erkeklerde ise bu oranlar anti TPO için % 61,9 anti TG için % 33,3 idi.

5- L-tiroksin başlanan hastaların tamamında TSH yüksekliği mevcuttu. TSH bakılan 690 olgunun % 52'si kız % 48'i erkek idi.Bu hastaların % 81'inde TSH normal saptandı. TSH yüksek saptanan 131 olgunun % 32'sinde serbest T4 düşük olup hipotiroidi tanısı ile L- tiroksin tedavisi başlanmıştır. % 68'inde ise serbest T4 normal saptanarak subklinik hipotiroidi tanısı ile takibe alınmıştır. Tiroid otoantikörleri yüksekliğinde fizik muayene ,tiroid hormonları , TSH ve gerekirse tiroid ultrasonu ile hipotiroidi açısından değerlendirmek gerekir.

Tiroid hormon tedavisinin özellikle prepubertal hastalarda büyüme hızını arttırdığı göz önüne alındığında çocuklarda hipotiroidi yakın takibi hem fiziksel hem zeka gelişimi açısından önemli olduğu aşıkardır. Hipotiroidiye giren veya sürrenal yetmezlik gelişen tip 1 diyabetli hastalarda insülin ihtiyacı azalmakta olup hasta ve aileler remisyona girdiğini düşünmektedirler bu konuda aileler uyarılmalıdır.

6-Diyabet süresi arttıkça otoimmün tiroid hastalığı sıklığı ve hormon replasman tedavi ihtiyacı artmaktadır. Olgularımızda diyabet süresi 14-20 yıl olan grupta % 30,4 gibi yüksek bir oranda L-tiroksin kullanımı mevcuttu. Bu nedenle özellikle diyabet süresi artan hastalarda daha yakın tiroid hormon ve tiroid otoantikör takibi gerekmekte olduğu kanısındayız.

7- Olgularımızın % 52,3 'ünde AIA ,% 59,1 'inde anti GAD ve % 35,9'unda ICA pozitifliği saptandı. Yeni tanılı tip 1 diyabet vakalarının % 95'inde İCA ,GADA veya IAA otoantikörlerinin en az bir tanesine rastlanmaktadır.Ancak bu antikörlerin tanı aşamasında çok değeri olmamakta sıklıkla tip 1 diyabetin klinik prezentasyonunun seyrini öngörmektedirler.

8- Olgularımızın tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 2. yılındaki HbA1c , HDL ve kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.Kısa dönemde HbA 1 c ve lipid düzeylerinde ciddi bir yükseklik saptamadık, ancak daha uzun dönemde ve kontrollü bir çalışma ile diyabetli çocuklarda lipid profili ve glisemik kontrol arasındaki ilişki değerlendirilebilir. Diyabetin iyi takibi dislipidemi kontrolünde çok önemli olup diyabetin metabolik kontrolü iyi bir Hb A1 c düzeyi sağlamakla mümkündür.

ÖZET

AMAÇ: Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda tiroid otoimmünite ve tip 1 diyabetle ilişkili otoantikör prevalansını yaş cinsiyet ve diyabet süresi ile korele olarak değerlendirmek.

HASTA VE METOD: Çalışma 01.04.1998-31.12.2007 tarihleri arasında İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen 0,7 -25 yaş arası toplam 757 olgu üzerinde yapıldı. Tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile izlenen 757 hastanın poliklinik dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların % 51,2 'si kız olup, ortalama yaşları $12,6 \pm 5,17$ yıl , ortalama diyabet süresi $5,40 \pm 3,68$ yıl idi. Anti TG 379 olguda , anti TG 375 olguda bakılmıştı. Anti TG için 110 μ / ml , anti TG için 35 μ / ml üzeri pozitif kabul edildi. Hastaların tiroid fonksiyon testleri (serbest ve total T4 , serbest ve total T3 , TSH) sonuçları kaydedildi. Anti GAD olguların 208'inde , antiinsülin antikörleri (IAA) olguların 197'sinde , adacık antikörleri (ICA) olguların 259'unda bakılmıştı. Metabolik kontrol ile ilişkili olarak HbA 1 c , kolesterol , trigliserid ve HDL değerleri diyabetin lipid metabolizması üzerine erken etkilerini değerlendirmek amacıyla insülin tedavisinin başındaki ve tedavinin 2. yılındaki değerleri kaydedildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı.

SONUÇLAR: Olguların % 18,7'sinde artmış anti TPO ve anti TG değerleri mevcuttu. AIA pozitifliği % 52,3, GADA pozitifliği % 59,1 ,ICA pozitifliği % 35,9 oranındaydı .L- tiroksin tedavisi alan 38 hastanın 22'sinde Anti TPO yüksek, 30 hastanın 18'inde anti TG yüksekti. TSH seviyeleri bakılan 690 hastanın 358 'i kız ,332'si erkekti. TSH yüksekliği 131 hastada mevcuttu bunların 68'i kız , 63'ü erkekti. Artmış TSH ve azalmış T4 düzeyi saptanarak hipotiroidi tanısı alan 42 hastadan 20'si kız , 22'si erkekti. Artmış TSH ve normal T4 saptanarak subklinik hipotiroidi tanısı ile takibe alınan 89 hastanın 48 'i kız , 41'i erkekti. Kolesterol ,trigliserid ve HDL düzeylerinin tedavinin başında ve 2. yılındaki düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA : Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda artmış tiroid antikor prevalansı saptadık , bu oranlar yaşla beraber artmakta idi. Tip 1 diyabetli çocuklarda L-tiroksin tedavisi gerektiren otoimmün tiroid hastalığı da artmış orandaydı. Tip 1 diyabetli çocuklarda tiroid otoantikörleriyle birlikte subklinik hipotiroidi görülme sıklığı da artmıştı. Otoimmün tiroiditin tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda klinik bulguları belirgin olmadığı için özellikle tiroid otoantikör pozitifliğinde tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonu ile otoimmün hipotiroidi açısından değerlendirmek gerekmektedir.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the prevalence of thyroid autoimmunity and autoantibodies associated with type 1 diabetes mellitus in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus association with gender ,age and diabetes duration .

PATIENTS and METHODS: Data were analyzed retrospectively from 757 patients with type 1 diabetes aged 0,7-25 years who were treated in Pediatric Diabetology Department of İstanbul Bakırköy Maternity and Children Hospital between Apr 1998 and Dec 2007. A total of % 51,2 of these patients were girls , the mean age was $12,6 \pm 5,17$ years and mean duration of diabetes was $5,40 \pm 3,68$ years. Antibodies to thyroglobulin (Anti TG) were documented in 379 patients and antibodies to thyroperoxidase (Anti TPO) were documented in 375 patients. A titer exceeding 110 iu/ml for anti TG and 35 iu/ ml for anti TPO were considered elevated. Thyroid function tests (T4 (free and total), T3(free and total) ,TSH) were documented. Antibodies to glutamic acid decarboxylase (GADA) were documented in 208 patients , antibodies to insulin(IAA) were documented in 197 patients and antibodies to islet cells (ICA) were documented in 259 patients. Mean glycated hemoglobin (HbA1c) ,cholesterol and triglyceride and HDL (high-density lipoprotein cholesterol) levels, correlated with the degree of metabolic control, documented in the beginning of the insulin treatment and two years later to evaluate the early effects of diabetes to lipid levels. Data were analysed using the statistical package of social sciences (SPSS 15.0) .

RESULTS: 18,7 % of patients had raised anti TPO and anti TG. Of the subjects documented 52,3 % were positive for AIA, 59,1 % were positive for GADA , 35,9 % were positive for ICA at diagnosis. Of the 42 patients who had L-throxine treatment ,20 were girls ,22 were boys. In L-thyroxine treatment 22 of 38 patients were positive for anti TPO and 18 of 30 patients positive for anti TG. TSH levels were documented in 690 patients (358 girls,332 boys). TSH increase were present in 131 patients (68 girl, 63 boy). In 42 of these patients (20 girls ,22 boys) hypothyroidism (increased TSH , decreased T4) was diagnosed. In 89 of these patients (48 girls ,41 boys) subclinical hypothyroidism (increased TSH ,

normal T4) was diagnosed. No significant differences were found between cholesterol ,triglyceride and HDL levels in the beginning of insulin treatment and 2 years later .

CONCLUSION: We found increasing prevalence of thyroid antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus , with increasing age. Development of autoimmune disease requiring treatment with L- thyroxine is increased among young patients with type 1 diabetes. But thyroid autoimmunity with subclinical hypothyroidism is a frequent finding in children with type 1 diabetes. The clinical significance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes is still unclear and so in cases of thyroid antibody positivity , thyroid function tests and ultrasound assessment are recommended to minimize the risk of undiagnosed hypothyroidism in children and adolescents with type 1 diabetes.

KAYNAKLAR

- 1-Alemzadeh R , Wyalt DT in Diabetes Mellitus in Children .Behrman RE ,Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics.Saunders, Elseiver Science ,2000; 583 :1947-1968.
- 2-Riley WJ, Winer A, Goldstein D. Coincident presence of thyro-gastric autoimmunity at onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1983 ;24: 418-421.
- 3-Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. J Pediatr. 1982;100:8-14.
- 4-Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Care 23:1516-2000 .
- 5- Arslanian S, Becker D, Drash AL ;Diabetes mellitus in the child and Adolescent. İn: Kappy MS, Blizzard RM, Miegion CJ (eds) Wilkins. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence (4th ed); Springfield: Charles C. Thomas Publisher 1994; 961 -1026.
- 6- Mazzella M, Mulas R, Caratozzolo A,Cotellassa M , Romano C . Evaluation of Thyroid Function and Anti-thyroid Antibodies in Children and Adolescents with İnsulin-depent Diabetes Mellitus , İn : Fois A , Laron Z, Morgese G (eds) . An update on Childhood Diabetes and Short Stature .Bologna ; Monduzzi Publisher , 1993 ; 61-64.
- 7-Pavía Sesma C, Valls Tolosa C, Eighian Baho B, Gallart Marsillas M, Albarrán Deogracias JM. Thyroid autoimmunity in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. An Esp Pediatr 1989 ; 523-527.
- 8-Trimarchi F, De Luca F, Vanelli M, Benvenga S, Siracusano MF, Volta C, Bernasconi S. Circulating thyroid antibodies and thyroid function studies in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Pediatr 1984 ; 253-256.
- 9- Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL.Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment .Science 1983; 1337-1339.

- 10-Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2005;28:37-42
- 11-Silink M. Childhood Diabetes: A Global Perspective.*Horm Res* 2002;57:1-5
- 12- Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA , Seissler J. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA).*Diabetologia* 2001;44:1005-1010.
- 13- American Diabetes Association Consensus Statement Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes care* 2000;23:11-19.
- 14-Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1 diabetes: *Immunol Rev.* 2005;204:232-249
- 15- Winter WE, Haris N, Schatz D . Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. *Clin Diabetes* 2002 ;20:183-191.
- 16-Akerblom HK, Knip M. Putative Environmental Factors in Type 1 Diabetes . *Diabetes Metab Rev* 1998 ;14;31-37.
- 17-Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T et all. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999;48(11): 2145-2149.
- 18- Graves PM, Barriga KJ, Norris JM, Hoffman MR et all. Lack of association between early childhood immunizations and beta-cell autoimmunity.*Diabetes Care* 1999; 22(10):1694-1697.
- 19- Maclaren NK, Atkinson MA. Insulin-dependent diabetes mellitus: the hypothesis of molecular mimicry between islet cell antigens and microorganisms. *Mol Med Today* 1997; 76-83.
- 20- Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA et all. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing tip 1 diabetes . *Diabetes* 2000; 49(8): 1319-1324.
- 21- Kukreja A, Maclaren NK. Autoimmunity and Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ;84: 4371-4378.
- 22-Winter WE. The use of islet autoantibody markers in the prediction of autoimmune type 1 diabetes. *Clin Immunol Newslett* 1999 ;19(3):25-39.

- 23-Bonifacio E, Genovese S, Braghi S, Bazzigaluppi E, Lampasona V, Bingley PJ, Rogge L, Pastore MR, Bognetti E, Bottazzo GF, et al. Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. *Diabetologia* 1995;38(7):816-822.
- 24-Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase HP, Eisenbarth GS. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996;45(7):926-933.
- 25-Almawi WY, Tamim H, Azar ST. T helper type 1 and 2 cytokines mediate the onset and progression of type I (insulin-dependent) diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1497-1502.
- 26- Lampeter EF, Homberg M, Quabeck K, Schaefer UW, Wernet P, Bertrams J, Grosse-Wilde H, Gries FA, Kolb H. Transfer of insulin-dependent diabetes between HLA-identical siblings by bone marrow transplantation. *Lancet* 1993;15;341(8855):1243-1244.
- 27-Gepts W, Lecompte PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am J Med* 1981;70:105-115.
- 28-Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA. The histopathology of the pancreas in Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review. *Diabetologia* 1986;29: 267-274.
- 29-Crisá L, Mordes JP, Rossini AA. Autoimmune diabetes mellitus in the BB rat. *Diabetes Metab Rev.* 1992 ;8(1):4-37
- 30- Tochino Y. The NOD mouse as a model of type I diabetes. *Crit Rev Immunol* 1987;8 :49-81.
- 31- Atkinson MA, Leiter EH. The NOD mouse model of type 1 diabetes: As good as it gets? *Nature Medicine* 1999;5:601-614.
- 32-Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G et al. Development of Type 1 Diabetes despite Severe Hereditary B-Cell Deficiency. *N Engl J Med* 2001; 345(14):1036-1040.
- 33-Christianson SW, Schultz LD, Leiter EH. Adoptive transfer of diabetes into immunodeficient NOD-scid/scid mice: relative contributions of CD4+ and CD8+ T-cells from diabetic versus prediabetic NOD.NON-Thy-1a donors. *Diabetes* 1993; 42(1):44-55.

- 34- Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M et all. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 1993;36(5): 402-408.
- 35- Srikanta S, Ganda OP, Jackson RA, Brink SJ et all. Pre-Type 1 (insulin-dependent) diabetes: common endocrinological course despite immunological and immunogenetic heterogeneity. *Diabetologia* 1984; 27:146-148.
- 36-Srikanta S, Ganda OP, Gleason RE, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS Pre-type I diabetes. Linear loss of beta cell response to intravenous glucose. *Diabetes* 1984 ;33(8):717-720.
- 37- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E et all. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000 ;23(10): 1516-1526.
- 38-Pamuk ÖN, Pamuk GE, Kadiođlu P. Diabetes Mellitüs -otoimmunité ilişkisi ve diabetes mellitusun diğer endokrin otoimmun hastalıklarla beraberliđi. *Endokrinolojide Yöneliřler* 1999;9(3):134-136.
- 39-Sperling MA.Diabetes Mellitus.İn. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed.Sperling MA (ed). Saunders. Elseiver Science ,Philedelphia, 2002;323-366.
- 40- Cronin CC, Shanahan F. İnsulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease.*Lancet* 1997 ;349:1096-1097.
- 41-Dayan CM , Daniels GH. Chronic Autoimmune Thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
- 42-Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları.Günöz H, Öcal G , Yordam N , Kurtođlu S (Eds). *Pediatric Endocrinoloji* 1. baskı. Ankara:Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneđi Yayınları 2003;261-360.
- 43-Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn* 1975 ;22:483.
- 44-Foley TP, Abbasi V, Copeland KC, Draznin MB.: Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med* 1994;330-466.
- 45-Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhess ML, Mills BJ Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children.*J Pediatr* 1984; 105:218 .

- 46-Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study . Arch Intern Med 1985;145:1386-1388.
- 47-Hunter I, Grene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child 2000;883:207-210.
- 48- Fatourechı V. Demystifying autoimmune thyroid disease. Postgrad Med 2000;107(1):127-134 .
- 49-Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE .Thyroiditis. N Engl J Med 2003 26;348(26):2646-2655.
- 50-Hatemi S, Ercan O. Endokrin Sistem ve Hastalıkları. Onat T (Ed). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 1.cilt.1. baskı. İstanbul: Eksen yayınları 1996;798-859.
- 51-Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. Science 1983;22(4630):133-139.
- 52-Yordam N, Alikashifođlu A, Bideci A. Çocuk ve Adölesanda Endokrin Testler. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneđi Yayınları II 2006; 97-104.
- 53-Decochez K, Keymeulen B, Somers G, H Dorchy et all. Use of an islet cell antibody assay to identify type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. Diabetes care 23(8):1072-1078.
- 54-Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. J Clin Endocrinol Metab 2002 ;87(10):4572-4579.
- 55-Feeney SJ, Myers MA, Mackay IR, Zimmet PZ, Howard N, Verge CF, Rowley MJ. Evaluation of ICA512As in combination with other islet cell autoantibodies at the onset of IDDM . Diabetes Care 1997 ;20(9):1403-1407.
- 56-Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, Seissler J. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetologia 2001;44(8):1005-1010.
- 57-Atkinson MA, Maclaren NK, Riley WJ, Winter WE et all. Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? Diabetes 1986; 35: 894-898.

- 58-Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim C, et al. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1990 ;25(17):1167-1172.
- 59-Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA, Bottazzo GF. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990 ;335(8682):147-149.
- 60-Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen AM, Kukko M, Kulmala P, Savola K, Simell T, Keskinen P, Ilonen J, Simell O, Knip M. The first signs of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ;86(10):4782-4788.
- 61-Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87(10):4572-4579.
- 62-Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M; Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3896-3902.
- 63-Ikegami H, Ogiwara T. Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 1996 ;43(6):605-613.
- 64-Krischer JP, Schatz D, Riley WJ, Spillar RP, Silverstein JH, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim CM, Rotter JJ, et al. Insulin and islet cell autoantibodies as time-dependent covariates in the development of insulin-dependent diabetes: a prospective study in relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ;77(3):743-749.
- 65-Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, Winter W, Muir A, Derovanesian D, Shah S, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest* 1994 ;93(6):2403-2407.
- 66-Schenker M, Hummel M, Ferber K, Walter M, Keller E, Albert ED, Janka HU, Kastendiek C, Sorger M, Louwen F, Ziegler AG. Early expression and high

- prevalence of islet autoantibodies for DR3/4 heterozygous and DR4/4 homozygous offspring of parents with Type I diabetes: the German BABYDIAB study. *Diabetologia* 1999 ;42(6):671-677.
- 67-Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG. Predicting type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2005 ;5(2):98-103.
- 68-Ross FL. The ethics of type 1 diabetes prediction and prevention research. *Theor Med Bioeth* 2003;24:177-197.
- 69-Johnson SB. Screening programs to identify children at risk for diabetes mellitus: psychological impact on children and parents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 :653-659.
- 70-Barker J, Klingensmith G, Barriga K, Rewers M. Clinical characteristics of type 1 diabetic children identified by a genetic screening and intensive follow up program. *Diabetes Care* 2004;27:1399-1404.
- 71-Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic Autoimmune Markers in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes. *Pediatrics* 2001 ; 107(6): e102
- 72-Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe Eurodiab study group. *Lancet* 2000 ;355:873
- 73-Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. *J Pediatr* 1982 ;100(1):8-14.
- 74-Riley WJ, Winer A, Goldstein D. Coincident presence of thyro-gastric autoimmunity at onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983 ;24(6):418-421.
- 75-Levin L , Tomer Y. The etiology of autoimmun diabetes and thyroiditis; Evidence for common genetic susceptibility. *Autoimmun Rev* 2003;2:377-386.
- 76-Mazzella M, Mulas R, Caratozzolo A, Cotellassa M , Romano C , A perspective Evaluation of Thyroid Function and Anti-thyroid Antibodies in Children and Adolescents with Insulin -depent Diabetes Mellitus , In : Fois A , Laron Z, Morgese G, eds . An update on Childhood Diabetes and Short Stature .Bologna ; Monduzzi Publisher , 1993 ;61-64.
- 77-Pavía Sesma C, Valls Tolosa C, Eighian Baho B, Gallart Marsillas M, Albarrán Deogracias JM. Thyroid autoimmunity in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *An Esp Pediatr.* 1989 ;31(6):523-527.

- 78-Trimarchi F, De Luca F, Vanelli M, Benvenga S, Siracusano MF, Volta C, Bernasconi S. Circulating thyroid antibodies and thyroid function studies in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*. 1984 ;142(4):253-256.
- 79-Betterle C, Zanette F, Pedini B, Presotto F, Rapp LB, Monciotti CM, Rigon F. Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia* 1984 ;26(6):431-436.
- 80-Dorchy H, Bourdoux P, Lemièrre B. Subclinical thyroid hormone abnormalities in type I diabetic children and adolescents. Relationship to metabolic control. *Acta Paediatr Scand* 1985 ;74(3):386-389.
- 81-Lorini R, Larizza D, Livieri C, Cammareri V, Martini A, Plebani A, Zanaboni D, Severi F. Auto-immunity in children with diabetes mellitus and in their relatives. *Eur J Pediatr* 1986 ;145(3):182-184.
- 82-Court S, Parkin JM. Hypothyroidism and growth failure in diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1982 ;57(8):622-624.
- 83-Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, Spillar RP, Rosenbloom AL. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981 ;99(3):350-354.
- 84-Neufeld M, Maclaren NK, Riley WJ, Lezotte D, McLaughlin JV, Silverstein J, Rosenbloom AL. Islet cell and other organ-specific antibodies in U.S. Caucasians and Blacks with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1980;29(8):589-592.
- 85-Wong GW. Absence of thyroid disease in Chinese children with IDDM. *Diabetes Care* 1993 ;16(1):404-405.
- 86-Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedüs L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999 ;140(6):512-518.
- 87-Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW . Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002;25:1346-1350 .
- 88-Chang CC, Huang CN, Chuang LM. Autoantibodies to thyroid peroxidase in patients with type 1 diabetes in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 1998 ;139(1):44-48.

- 89-Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999 ;12(1):27-31.
- 90-Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993 ;153(7):862-865.
- 91-Okten A, Akcay S, Cakir M, Giriskan I, Kosucu P, Deger O. Iodine status, thyroid function, thyroid volume and thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes mellitus in an iodine-replete area. *Diabetes Metab* 2006;32(4):323-329.
- 92-Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, Jacobsen BB, Hegedüs L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999 ;140(6):512-518.
- 93-Radetti G, Paganini C, Gentili L, Bernasconi S, Betterle C, Borkenstein M, Cvijovic K, Kadrnka-Lovrencic M, Krzisnik C, Battelino T, et al. Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1995 ;32(2):121-124.
- 94-Burek CL, Rose NR, Guire KE, Hoffman WH. Thyroid autoantibodies in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1990;7(2-3):157-167.
- 95-McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JI, Joslin . Screening for thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990 ;13(7):801-803.
- 96-Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A .IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996 ;9 :89-94.
- 97-Holl RW, Böhm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* 1999;52:113–118.
- 98-Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Grüters-Kieslich A: Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:518–521
- 99-Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM: One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid* 2001;11:249–255.

- 100- Landin-Olsson M, Karlsson A, Dahlquist G, Blom L, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia* 1989 ;32(6):387-395.
- 101-Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S. *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003: 442.
- 102-Polak M, Souchon PF, Benali K, Tubiana-Rufi N, Czernichow P. Type 1 diabetic children have abnormal lipid profiles during pubertal years. *Pediatr Diabetes* 2000;1(2):74-81.
- 103-Brink SJ. In *Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus*. : Brink SJ (ed). Chicago .IL: Year Book of Medical Publishers ,Inc 1987 ;313-318.
- 104-Kokkonen J, Kiuttu J, Mustonen A, Räsänen O. Organ-specific antibodies in healthy and diabetic children and young adults. *Acta Paediatr Scand* 1982 ;71(2):223-226.
- 105-Gilani BB, MacGillivray MH, Voorhess ML, Mills BJ, Riley WJ, MacLaren NK. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984 ;105(2):218-222.
- 106-Prina Cerai LM, Weber G, Meschi F, Mora S, Bognetti E, Siragusa V, di Natale B. Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1994 ;17(7):782-783.
- 107-Franzese A, Buono P, Mascolo M, Leo AL, Valerio G. Thyroid autoimmunity starting during the course of type 1 diabetes denotes a subgroup of children with more severe diabetes. *Diabetes Care* 2000 ;23(8):1201-1202.
- 108-Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19: 70-73.
- 109-Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 1990;7(4):299-303.
- 110-Liesenkötter KP, Kiebler A, Stach B, Willgerodt H, Grüters A: Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin school children indicate full normalization of iodine supply. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105(1):46–50.

- 111-Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996 ;9(1):89-94.
- 112-Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005;90:4.
- 113-Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered D C, Evans J G, Hall R, Smith P, Stephenson J and Young E. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clinical research ed.)*, 1981;282:258-262.
- 114-Mark P, Vanderpump J. Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:839-847.
- 115-Rother KI, Zimmerman D, Schwenk WF: Effect of thyroid hormone treatment on thyromegaly in children and adolescents with Hashimoto disease. *J Pediatr* 1994;124:599–601.
- 116-Cooper DS: Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260–265.
- 117-Engler H, Staub JJ, Kunz M, Althaus B, Ryff A, Viollier E, Girard J. Does isolated TSH elevation need treatment? Study of risk factors for the development of manifest hypothyroidism. *Schweiz Med Wochenschr* 1992 18;122(3):66-69.
- 118-Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA: Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 1990; 7:299–303.
- 119-Marcocci, P Vitti, F Cetani, F Catalano, R Concetti and A Pinchera. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:209-213.
- 120-Holl RW, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid Autoimmunity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes mellitus. Effect of Age, Gender and HLA Type. *Horm Res* 1999;52:113-118.
- 121-Erin McCanlies, Leslie A. O'Leary, Thomas P. Foley, M. Kaye Kramer, James P. Burke, Astrid Libman, Jennifer S. Swan, Ann R. Steenkiste, Bridget J. McCarthy, Massimo Trucco and Janice S. Dorman. Hashimoto's Thyroiditis and Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Differences among Individuals with and without Abnormal Thyroid Function. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1548-1551.

- 122-Janice S. Dorman, PHD, Ann R. Steenkiste, MS, James P. Burke, PHD and Marco Songini, MD Type 1 Diabetes and Multiple Sclerosis. *Diabetes Care* 2003;26:3192-3193.
- 123-Valerio G, Maiuri L, Troncone R, Buono P et al .Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus.*Diabetologia* 2002; 45: 1719-1722.
- 124-Acerini CL, Ahmed ML, Ross KM, Sullivan PB, Bird G .Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristics and response to gluten-free diet .*Diabet Med* 1998;15:38-44.
- 125- Semiz S, Karakuş T.Y ,Candemir M. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda İlk Tanıdaki Tiroid Fonksiyon Anormallikleri : Kalıcı mı Geçici mi? *Güncel Pediatri* 2008; 6(1) 62-63
- 126-Payami H, Joe S, Thomson G. Autoimmune thyroid disease in type I diabetic families.*Genet Epidemiol.* 1989;6(1):137-141.
- 127-Picco P, Mazzella M, Cotellessa M, Pistoia V. Autoimmune thyroiditis in IDDM patients.*Diabetes Care* 1991 ;14(11):1107.
- 128 –Pearce EN, Frawall AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348:2646-2655.
- 129-Savola K, Bonifacio E, Sabbah E, Kulmala P, Vähäsalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E, Meriläinen J, Akerblom HK, Knip M. IA-2 antibodies;a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1998 ;41(4):424-429
- 130-Sabbah E,Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, Akerblom HK, Knip M. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group.*J Clin Endocrinol Metab* 1999 ;84(5):1534-1539.
- 131-Lopez Medina JA, Lopez-Jurado Romero de la Cruz R, Delgado García A, Espigares Martín R, Barrionuevo Porras JL, Ortega Martos L. Beta-cell, thyroid and celiac autoimmunity in children with type 1 diabetes.*An Pediatr (Barc).* 2004 ;61(4):320-325.
- 132-Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment .*Science* 1983;22(4630): 133-139.

- 133-Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, Orban T et al. Screening Strategies for the Identification of Multiple Antibody-Positive Relatives of Individuals with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;88(1) :103-108.
- 134-Decochez K, Keymeulen B, Somers G, Dorchy H et al. Use of an islet cell antibody assay to identify type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. *Diabetes care* 2000; 23(8)1072-1078.
- 135-Harrison LC, Honeyman MC, DeAizpurua HJ, Schmidli RS, Colman PG, Tait BD, Cram DS. Inverse relation between humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1993;341:1365-1369.
- 136-Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Hilgertova J. The evaluation of thyroid and islet autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Sb Lek* 1999;100(3):205-211.
- 137- De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM, Weyler JJ, Winnock F, Van Autreve J, Gorus FK; Belgian Diabetes Registry Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001 ;126(2):236-241.
- 138-Polak M , Czernichow P. Diabetes in childhood and adolescence. In: *Textbook of Diabetes 1.*(Eds Pickup JC and Williams G) 3rd ed. Blackwell Scientific: Massachusetts; 2003;66.1-66.25.
- 139-Consensus Guidelines 2000. ISPAD Consensus Guidelines 2000 for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. ISPAD Medical Forum International, Zeist, Netherlands.
- 140-Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner A, Guimarães AC . Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol* 2006;9(2):82-88
- 141-Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK, Marcovina S, Pettitt DJ, Pihoker C; Search for Diabetes in Youth Study Group Serum lipids and glucose control: the Search for Diabetes in Youth study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 ;161(2):159-165.