

TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞI

Incidence of Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Type 1 Diabetes

Edip Unal (0000-0002-9809-0977)¹, Meliha Demiral (0000-0002-0535-4954)¹,
Murat Öcal (0000-0001-7190-075X)², Birsen Baysal (0000-0001-7995-7347)³,
Mehmet Nuri Ozbek (0000-0002-3203-741X)¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

Sorumlu yazar yazışma adresi:
Edip ÜNAL. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

E-mail: edip76@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 24.03.2020

Kabul tarihi/Accepted: 01.04.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(2):251-62

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, kliniğimizde tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanısıyla izlenen çocuk ve ergen hastalarda otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) sıklığının belirlenmesi ve diğer parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Son 10 yıldır tip 1 DM tanısıyla izlenen 722 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, ortalama HbA1c, tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobülin(anti-Tg) düzeyi, vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerleri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 722 hastanın 607'sine en az bir kez tiroid otoantikörleri bakılmış ve 72'sinde (% 11,9) anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği saptanmıştı. Bu hastaların 57'si (% 79,2) ötiroid, 7'sinde (% 9,7) aşikar hipotiroidi, 5'inde (% 6,9) subklinik hipotiroidi ve 3'ünde (% 4,2) hipertiroidi mevcuttu. Hashimoto tiroiditi(HT) olguların 48'i (% 66,7) pubertal iken, 24'ü (% 33,3) prepubertal idi. OİTH'li olguların 50'si (% 69,4) kız, 22'si (% 30,6) erkek idi. Ayrıca OİTH tespit edilen 72 hastanın 12'sinde (% 16,6) çölyak hastalığı(ÇH) mevcut idi. Ki-kare analizine göre OİTH kızlarda (p: 0,01) ve ÇH'si olanlarda (p: 0,02) daha fazla görülmekteydi. Yaş ve diyabet süresi uzadıkça OİTH prevalansı artmaktaydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: T1DM'li hastalarda yaş ve diyabetin süresi arttıkça HT sıklığı artmaktadır. Hashimoto tiroiditi özellikle kız cinsiyette ve pubertal dönemde daha sık görülmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda çölyak varlığı HT riskini artırmaktadır. Tiroid disfonksiyonun metabolik kontrol,

büyüme ve gelişme üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından belli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörlerin bakılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabet, Çocuk ve adölesan

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, it was aimed to determine the frequency of autoimmune thyroid disease (OITH) in children and adolescent patients who were followed-up with type 1 diabetes mellitus(T1DM) and to evaluate its relationship with other parameters.

MATERIALS and METHODS: The files of 722 patients who have been followed up with the diagnosis of T1DM for the last 10 years were reviewed retrospectively. Age, gender, mean HbA1c, thyroid stimulating hormone(TSH), free thyroxine(fT4), anti-thyroid peroxidase(anti-TPO) and anti-thyroglobulin(anti-Tg) level, weight standard deviation score(SDS), height SDS and body mass index(BMI) SDS values were recorded.

RESULTS: Of the 722 patients, 607 had thyroid autoantibodies examined at least once and 72(11.9%) had anti-TPO and/or anti-TG positivity. Of these patients, 57(79.2%) had euthyroid, 7(9.7%) had obvious hypothyroidism, 5(6.9%) had subclinical hypothyroidism and 3(4.2%) had hyperthyroidism. While 48(66.7%) of the patients with Hashimoto thyroiditis(HT) were pubertal, 24(33.3%) were prepubertal. Fifty (69.4%) of the OITH cases were female and 22(30.6%) were male. In addition, 12(16.6%) of 72 patients with OITH had celiac disease (CD). According to the chi-square analysis, OITH was more common in girls(p: 0.01) and those with CD(p: 0.02). As the age and duration of diabetes prolonged, the prevalence of OITH increased.

CONCLUSIONS: As a result; In patients with T1DM the frequency of HT increases with increasing age and duration of diabetes. Hashimoto thyroiditis is more common in female gender and pubertal period. The presence of celiac increases the risk of HT in patients with T1DM. In order to prevent the negative effects of thyroid dysfunction on metabolic control, growth and development, thyroid function tests and autoantibodies should be checked periodically.

Key words: autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes, child and adolescent

GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitusu (T1DM) olan çocuk ve ergenler, genel popülasyondaki yaşlılarına kıyasla otoimmün hastalıklar için yüksek risk altındadır. Otoimmün tiroid hastalığı (OİTH), T1DM'li hastalarda en sık görülen komorbid otoimmün hastalıktır ve bunu çölyak hastalığı (ÇH) izlemektedir (1). Çölyak ve OİTH dışında, primer adrenal yetmezlik, otoimmün hepatit, otoimmün gastrit, dermatomyozit ve miyastenia gravis gibi diğer otoimmün durumlar da T1DM hastalarında daha sık görülmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı ve ÇH gibi yaygın görülen komorbid durumların belli aralıklarla taranması önerilirken, daha az görülen diğer otoimmün hastalıkların ise semptom varlığında taranması önerilmektedir (2). Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroid disfonksiyonun erken tanınması ve tedavi edilmesi daha iyi bir büyüme ve glisemik kontrol ile sonuçlanacaktır.

Graves hastalığı (GH) ve Hashimoto tiroiditini (HT) içeren OİTH, genel popülasyonun yaklaşık %5'ini etkiler ve en yaygın otoimmün hastalıklardan birisidir (3). Graves hastalığında hipertiroidi, HT'de ise daha çok hipotiroidizm görülmektedir. Her iki hastalık da tiroid antijenlerine karşı antikor gelişimi ve histolojik olarak tiroid bezinde T ve B lenfositlerin infiltrasyonu ile karakterizedir (4). Otoimmün tiroid hastalığının etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (3). Çocuk ve ergenlerde OİTH'nin görülme sıklığı %0,3-1,1 iken, bu oranın T1DM'li çocuklar için yaklaşık %3-8 olduğu tespit edilmiştir (5,6). Otoimmün tiroid hastalığının prevalansı yaşla birlikte yaklaşık %20'ye kadar artmakta olup, hastaların çoğunda hipotiroidizm gelişmektedir (1).

Amerikan Diyabet Birliği'nin mevcut kılavuzuna göre, T1DM tanısı konulduktan hemen sonra "çocuk ve ergenlerin antitroid peroksidaz (anti-TPO), antitiroglobulin antikorları (anti-Tg) ve glisemik kontrol sağlandıktan sonra tiroid uyarıcı hormon (TSH) bakılması önerilmektedir. Eğer TSH normal ise her 1-2 yılda bir, ancak tiroid disfonksiyonu bulguları, tiromegali, anormal büyüme hızı ve açıklanamayan glisemik varyasyon var ise daha kısa sürede tekrar edilmesi önerilmektedir (2). En son 2018 tarihinde yayınlanan Uluslar Arası Çocuk ve Ergen Diyabet Derneği kılavuzuna göre de diyabet tanı esnasında TSH ve anti-TPO bakılması ve daha

sonra asemptomatik kişilerde her 2 yılda bir bakılması önerilmektedir. Eğer semptom varsa, guatr ve tiroid otoantikör pozitifliği mevcut ise daha sık aralıklarla değerlendirme yapılması önerilmektedir (7).

Bu çalışmadaki amacımız; öncelikle kliniğimizde T1DM tanısıyla izlenen çocuk ve ergen hastalarda OİTH sıklığının belirlenmesi ve büyüme, glisemik kontrol, yaş, cinsiyet, çölyak varlığı ve puberte gibi parametrelerle olan ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde son 10 yıldır (2009-2019) T1DM tanısıyla izlenen toplam 722 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Dosya kayıtlarından hastaların başvuru yaşları, cinsiyeti, izlem süresince ortalama HbA1c düzeyi, TSH, serbest tiroksin (sT4), anti-TPO ve anti-Tg bakılıp bakılmadığı, ayrıca tiroid otoantikörlerinin ne kadar sıklıkla bakıldığı kaydedildi. Hasta dosyalarından ilk ve son başvuru esnasındaki vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerleri kaydedildi. Çalışmamıza tip 2 DM, monogenik diyabet, steroid kullanımına bağlı DM ve sendromik DM tanısı olan hastalar dahil edilmedi. Hashimoto tiroiditi tanısı, tiroid otoantikörlerinden anti-TPO ve/veya anti-Tg'nın pozitif olması ile konuldu. Bu hastalardan; TSH ve sT4 düzeyleri normal olanlar ötiroidi, TSH yüksek ve sT4 düşük olan hastalar aşikar hipotiroidi, TSH yüksek ve sT4 düzeyi normal olan hastalar subklinik hipotiroidi (8,9) , TSH düzeyi baskılı ve sT4 düzeyi artmış olan hastalar hipertiroidi olarak kabul edildi. Graves hastalığının tanısı; hipertiroidi ile birlikte TSH reseptör stimulan antikör pozitifliği ile konuldu. Laboratuvarımızın TSH için normal aralığı 0,35-4,94 µIU/ml, sT4 için 0,70-1,48 ng/dl, anti-TPO için 0-34 IU / ml, anti-Tg için 0-115 IU / ml idi.

İstatistiksel Değerlendirme: Sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SD) ile kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtildi. Verilerin normal dağılımını tespit etmek üzere Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren; hasta ve kontrol grupları verilerinin karşılaştırmasında Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı kategorik değişkenler ile bağımsız kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler olarak mevcut yaş, diyabet takip süresi, cinsiyet ve çölyak varlığı ile bağımlı değişken olarak tiroid otoantikör varlığı için bir lojistik regresyon modeli oluşturuldu

ve $p < 0,05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler R versiyon 3.5.1 (R İstatistiksel Yazılım, İstatistik ve Matematik Enstitüsü, Viyana, Avusturya) ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya 382'i (%52,9) kız, 340'ı (%47,1) erkek olmak üzere toplam 722 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı $103,55 \pm 49,81$ ay (6-204) idi. Ortalama takip süresi $54,52 \pm 40,65$ ay ve izlem süresince ortalama HbA1C düzeyi $\%9,08 \pm 1,90$ idi.

Çalışmaya alınan 722 hastanın 607'sine en az bir kez anti-TPO ve anti-Tg antikorları bakılmıştı. Çalışma süresince tiroid otoantikorları bakılma sıklığı ortalama 38 ayda bir olarak tespit edildi. Tiroid otoantikorları bakılan 607 hastanın 72'sinde (%11,9) anti-TPO ve/veya anti-Tg pozitifliği mevcut idi. Otoimmün tiroid hastalığı tanısı konulan 72 hastanın 57'si (%79,2) ötiroid, 7'sinde (%9,7) aşikar hipotiroidi, 5'inde (%6,9) sublinik hipotiroidi ve 3'ünde (%4,2) hipertiroidi mevcuttu. Çalışmamızda OİTH tespit edilen 72 hastanın 29'unda (%40,3) T1DM tanı esnasında, 43'ünde (%59,7) tanıdan sonraki ortalama 58,7 ayda otoantikor pozitifliği tespit edilmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı saptanan 72 hastanın 71'ine (%98,6) HT'i, 1'ine (%1,4) GH tanısı konuldu. Hipertiroidi tespit edilen üç hastanın ikisinde TSH reseptör stimulan antikor negatif iken, bir hastada pozitif idi. TSH reseptör stimulan antikor pozitif olan hasta GH olarak değerlendirildi.

Hashimoto tiroiditi tanısı konulan hastalardan 48'si (%66,7) pubertal iken, 24'ü (%33,3) prepubertal idi. Otoimmün tiroid hastalığı olan 72 hastanın 50'si (%69,4) kız, 22'si (%30,6) erkek idi. Ayrıca OİTH'ı tespit edilen 72 hastanın 12'sinde (%16,6) aynı zamanda ÇH mevcut idi. Ki-kare analizine göre OİTH kızlarda ($p: 0,01$) ve ÇH'si olanlarda ($p: 0,02$) daha fazla görülmekteydi.

Tiroid otoantikorları pozitif saptanan grup ile negatif olan grubun verileri karşılaştırıldığında; ortalama HbA1C düzeyi, tanı ve son başvuru esnasındaki vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS ve sT4 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak yaş ve diyabet süresi uzadıkça OİTH prevalansının arttığı ve OİTH grubunda TSH düzeyinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Otoimmün tiroid hastalığı olanlar ile olmayan hastaların antropometrik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	OİTH pozitif (N:72)	OİTH negatif (N: 535)	P değeri
Tanı yaşı (ay)	107.87± 52.41	102.11 ± 48.62	0.35
Son başvuru yaşı (ay)	174.69 ± 48.18	156.22 ± 53.07	0.006
Takip süresi (ay)	66.81 ± 42.84	55.54 ± 40.81	0.03
Ortalama HbA1C (%)	9.30 ± 1.64	9.12 ± 1.94	0.48
Tanıda ağırlık SDS	-0.64 ± 2.36	-0.81 ± 1.62	0.83*
Tanıda boy SDS	-0.23 ± 4.03	-0.31 ± 1.90	0.32*
Tanıda BMI SDS	-2.58 ± 13.54	-0.32 ± 1.1	0.04
Son başvuru ağırlık SDS	-1.34 ± 1.72	-0.55 ± 1.41	0.71*
Son başvuru boy SDS	-1.38 ± 1.53	-0.45 ± 1.62	0.42*
Son başvuru BKİ SDS	-0.10 ± 1.15	-0.16 ± 1.11	0.76
TSH (µIU/mL)	10.93 ± 25.78	1.83 ± 0.90	0.00
ft4 (ng/dl)	1.02 ± 0.35	1.04 ± 0.36	0.56

OİTH: Otoimmün tiroid hastalığı, BKİ: Beden kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru, ft4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon. *:Mann-Whitney U test

Otoimmün tiroid hastalığı tespit edilen 72 hastanın 20'sine anti-glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikoru bakıldı ve bunların %65'inde pozitif olduğu görüldü.

Çalışmamızda OİTH için 4 tane aday prediktör ile multiple lojistik regresyon kullanılarak bir model oluşturuldu. Modelden elde edilen risk oranları (OR) ve %95 güven aralıkları Tablo 2'de özetlenmiştir. Otoimmün tiroid hastalığı ile iki prediktör güçlü bir şekilde ilişkili idi (Çölyak hastalığı (OR: 2,2), cinsiyet (OR: 2,01).

Tablo 2. Tip 1 DM’li çocuk ve adölesan hastalarda tiroid otoantikör pozitifliği ile ilişkili faktörler için multible lojistik regresyon modeli

Değişkenler		OR, 95% güven aralığı	P-value
Son başvuru yaşı		1[1-1.01]	0.009
Cinsiyet		2.01[1.2-3.16]	0.012
Diabet süresi		1.01[1-1.02]	0.0009
Çölyak hastalığı		2.2[1.1-4.6]	0.024

TARTIŞMA

Çalışmamızda T1DM’li çocuk ve adölesan hastalarda OİTH sıklığı ve diğer parametrelerle olan ilişkisi araştırıldı. Tip 1 DM’li çocuklarda OİTH sıklığının yaş, diyabetin süresi, cinsiyet, çölyak varlığı ve puberte durumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda OİTH prevalansı %11,9 olarak tespit edildi. Ülkemizde çok merkezli olarak Şimşek ve arkadaşları (10) tarafından yapılan çalışmada HT sıklığının %12, Hatun ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada ise %6,2 olduğu tespit edilmiştir. Türkiye dışında T1DM’li çocuklarda yapılan çalışmalarda ise OİTH sıklığının %7,3 ile %21,6 arasında değiştiği rapor edilmiştir (1,12-16). Çalışmamızdaki OİTH sıklığının hem ulusal hem de Türkiye dışındaki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Tip 1 DM’li çocuklarda HT sıklığının araştırıldığı bazı çalışmalarda hipo-hiper ve ötiroidi durumunun belirtilmediği (1,11,13,17), bazı çalışmalarda da subklinik ve aşikar hipotiroidi ayırımının yapılmadığı görülmektedir (13,16,18). Birçok çalışmada HT saptanan olgularda aşikar hipotiroidi saptanmadığı (12,15,19-21), subklinik hipotiroidi prevalansının ise %8,3 ile %60 arasında değiştiği gösterilmiştir (14,15,19-21). Çalışmamızda HT tanısı konulan hastaların çoğu ötiroid idi. Ancak olguların %16,6’sında L-tiroksin tedavisi gerektiren aşikar veya subklinik hipotiroidi mevcuttu (%9,7’si aşikar hipotiroidi, %6,9’u subklinik hipotiroidi). Hashimoto hastalarının çoğu asemptomatik olmasına rağmen, çocukluk çağında aşikar hipotiroidi gelişmesi halinde büyümede duraksama ve okul başarısında azalmaya yol açabilir. Bu nedenle özellikle TSH yüksekliği olan hastaların L-tiroksin ile tedavi edilmesi önerilmektedir (22).

Daha önce T1DM'li çocuklarda HT sıklığının araştırıldığı birçok çalışmada otoantikör pozitifliği ile büyüme paterni arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir (1,12-15,17-21). Çalışmamız tiroid otoantikörleri pozitif ve negatif olan hastaların boy ve VKİ SDS değerlerinin karşılaştırıldığı nadir çalışmalardan biridir. Kordonouri ve arkadaşlarının (16) çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda da tiroid otoantikörleri pozitif ve negatif olan hastaların boy ve VKİ SDS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışmamızda tiroid otoantikörleri pozitif olan aşikar ve subklinik hipotiroidi saptanan tüm hastalara L-tiroksin tedavisi başlanmıştı. Tiroid hormonlarının büyüme üzerindeki olumlu etkileri göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda gruplar arasında fark saptanmamasının zamanında başlanan L-tiroksin tedavisi ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Engler ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi ile ilgili yaptıkları prospektif bir çalışmada; izole TSH yüksekliği olan hastalarda 10 yıl sonra aşikar hipotiroidi gelişme riski %22 iken, TSH yüksekliği ile birlikte otoantikör pozitifliği olanlarda ise bu risk %63 olduğu görülmüştür (23). Daha önce T1DM'li hastalarda subklinik hipotiroidi tespit edilen ve özellikle TSH >10 olan hastalarda bazal büyüme hızının düşük olduğu ve L-tiroksin tedavisinin özellikle prepubertal çocuklarda büyüme hızını artırdığı gösterilmiştir (24).

Tip 1 DM'li çocuklarda HT sıklığı ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu retrospektif olarak yapılmıştır ve otoantikör pozitifliğinin zamanı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Ancak Kochummen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tiroid otoantikörü pozitif saptanan olguların %25'i (6/24) tanı esnasında, %75'i (18/24) ise tanıdan ortalama 3,96 yıl sonra tespit edilmiştir (14). Lorini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise olguların %37,5'inde (6/16) tanı esnasında, %62,5'inde (10/16) ise 3-10 yıllık izlem sırasında antikör pozitifliği tespit edildiği raporlanmıştır (25). Çalışmamızda da olguların %40,3'ünde (29/72) tanı anında, %59,7'sinde (43/72) tanıdan sonraki ortalama 58,7 ayda otoantikör pozitifliği tespit edilmiştir. Hem çalışmamızda hem de yukarıda bahsedilen çalışmalarda gösterildiği gibi HT'li olguların yaklaşık %60'ından fazlası tanıdan sonraki zamanlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle belli aralıklarla otoantikörlerin bakılması ve HT tanısının erken konulması hipo-hipertiroidi gibi komplikasyonların önlenmesi açısından son derece önem arz etmektedir.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda T1DM'li çocuklarda GH prevalansının HT'ye göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde Şimşek ve arkadaşlarının 1032 hastayı içeren çalışmalarında GH prevalansının %0,1 olduğu gösterilmiştir (10). Ülkemiz dışında yapılan birçok çalışmada GH sıklığının %0,4-1,3 arasında değiştiği rapor edilmiştir (14,26-28). Çalışmamızda toplam 3 hastada (3/72, %0,41) hipertiroidi saptandı. Bu üç hastanın ikisinde

TSH reseptör stimulan antikor negatif olup, anti-TPO antikoru pozitif idi. Bu iki olguda da HT'ine bağlı hipertiroidi düşünüldü. Bir olguda anti-TPO pozitifliği ile birlikte TSH reseptör stimulan antikor da pozitif idi ve bu olgu GH olarak değerlendirildi. Böylelikle çalışmamızdaki GH prevalansı %0,14 (1/722) olarak değerlendirilmiştir.

Tip 1 DM'li çocuklarda yapılan birçok çalışmada tiroid otoantikor sıklığının kızlarda belirgin olduğu gösterilmiştir (1,12,13,15,16,18). Yine önceki çalışmalarda HT'nin daha çok puberte başladıktan sonra ortaya çıktığı raporlanmıştır (12,13). Çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde HT tespit edilen olguların çoğu kız ve midpubertal dönemde idi. Çalışmamızda ayrıca yaş ve diyabet süresi arttıkça HT prevalansının daha yüksek olduğunu görülmüştür. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde tiroid otoantikor sıklığının yaş ve diyabetin süresi ile arttığı rapor edilmişti(16,18). Kadınlarda HT ve diğer otoimmün hastalıkların erkeklerden daha sık görüldüğü uzun süredir bilinmesine rağmen, altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekte, genetik yatkınlık ile birlikte çevresel faktörler ve kadın hormonların rolü olduğu düşünülmektedir (29).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda T1DM'li çocuklarda anti-GAD pozitifliğinin tiroid otoimmünitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(7,15). Bizim çalışmamızda OİTH tespit edilen 72 hastanın sadece 20'sine (%27,8) anti-GAD bakılmıştı ve anti-GAD'ın 13 hastada (%65) pozitif olduğu tespit edilmişti. Bu nedenle biz de her ne kadar çalışmamızda anti-GAD bakılan hasta sayısı az olsa da anti-GAD pozitifliğinin tiroid otoimmünitesini artırdığını düşünüyoruz.

Tip 1 DM'li hastalarda diğer otoimmün hastalıklarda artış olduğu gibi ÇH sıklığı da artmaktadır. Genel popülasyonda ÇH prevalansının %0,3 ile %1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (30). Tip 1 DM'li hastalarda ortak genetik yatkınlık nedeniyle ÇH prevalansının çocuk ve ergenlerde %1 ile %10 arasında değiştiği rapor edilmiştir (31-34). Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda T1DM'li çocuklarda ÇH varlığının OİTH riskini artırdığı rapor edilmiştir (34-37). Çalışmamızda da T1DM ile birlikte ÇH olanlarda OİTH riskinin 2,2 kat kadar arttığı gösterilmiştir.

*Sonuç olarak;*T1DM'li hastalarda yaş ve diyabetin süresi arttıkça HT sıklığı artmaktadır. Hashimoto tiroiditi özellikle kız cinsiyette ve pubertal dönemde daha sık görülmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda çölyak varlığı HT riskini artırmaktadır. Hashimoto tiroiditli olguların yaklaşık %60'ı T1DM tanısından sonraki dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Tiroid disfonksiyonun metabolik kontrol, büyüme ve gelişme üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenmesi açısından belli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri ve otoantikorların bakılması gerekmektedir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

1. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB. Autoimmune diseases children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4931-7.
2. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, Hood KK, Laffel LM, Weinzimer SA, et al. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018;41(9):2026-44
3. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:82-90
4. Villanueva R, Greenberg DA, Davies TF, Tomer Y. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2003;13:761-4. [PubMed: 14558919]
5. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2170-5.
6. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2014;31(2):126-35.
7. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:275-286. doi: 10.1111/pedi.12740
8. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94. doi:10.1159/000362597. Epub 2014 Jun 7.
9. Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Nov;27(11-12):1049-57. doi: 10.1515/jpem-2014-0089.
10. Simsek DG, Aycan Z, Özen S, Cetinkaya S, Kara C, Abalı S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(1):20-6. doi: 10.4274/Jcrpe.893. Epub 2013 Feb 19.
11. Hatun Ş, Demirbilek H, Darcan Ş, Yüksel A, Binay C, Şimşek DG, et al. Turkish Pediatric Diabetes Research Group. Evaluation of therapeutics management patterns and

glycemic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;119:32-40

12. Muhame RM, Mworozzi EA, McAssey K, Lubega I. Thyroid autoimmunity and function among Ugandan children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pan Afr Med J.* 2014;19:137. doi: 10.11604/pamj.2014.19.137.5115. eCollection 2014
13. Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, Wilms M, Grüters-Kieslich A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):411-4.
14. Kochummen E, Marwa A, Umpaichitra V, Perez-Colon S, Chin VL. Screening for autoimmune thyroiditis and celiac disease in minority children with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;28;31(8):879-885. doi: 10.1515/jpem-2017-0254.
15. Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res.* 2009;71(4):201-6. doi: 10.1159/000201108. Epub 2009 Mar 4.
16. 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(8):1346-50.
17. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1211-1213. doi: 10.2337/dc10-1756. Epub 2011 Mar 23.
18. Riquetto ADC, de Noronha RM, Matsuo EM, Ishida EJ, Vaidergorn RE, Soares Filho MD, et al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(1):e9-e11. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.003 Epub 2015 Jul 17.
19. Soyucen E, Yilmaz S, Çeltik C, Vatansever U, Öner N, Karasalıhoğlu S. Seroprevalence of autoimmune thyroiditis and celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus in the Thrace region of Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2010;21(3):231-5.
20. Karagüzel G, Simşek S, Değer O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(2):238-243. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.007 Epub 2008 Jan 31.
21. Ergür AT, Oçal G, Berberoğlu M, Adıyaman P, Sıklar Z, Aycan Z, et al. Celiac disease and autoimmune thyroid disease in children with type 1 diabetes mellitus: clinical and HLA-genotyping results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(4):151-4.
22. Fatourechi V. Demystifying autoimmune thyroid disease. *Postgrad Med* 2000;107:127-34.
23. Engler H, Staub JJ, Kunz M, Althaus B, Ryff A, Viollier E, et al. Does isolated TSH elevation need treatment? Study of risk factors for the development of manifest hypothyroidism. *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122:66-9.
24. 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.

25. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(Suppl 1):89–94.
26. Bilimoria KY, Pescovitz OH, DiMeglio LA. Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1111–7.
27. Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, Bollow E, Karges B, Böckmann A, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015;84:190–8.
28. Lombardo F, Messina MF, Salzano G, Rabbone I, Lo Presti D, Calcaterra V, et al. Prevalence, presentation and clinical evolution of Graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2011;76:221–5.
29. Skarpa V, Kousta E, Tertipi A, Anyfandakis K, Vakaki M, Dolianiti M, et al. Epidemiological characteristics of children with autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)*. 2011;10(3):207-14.
30. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013;47:121–6.
31. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2008;9: 354–9.
32. Salardi S, Volta U, Zucchini S, Fiorini E, Maltoni G, Vaira B & Cicognani A. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46:612–4.
33. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK & Craig ME. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabetic Medicine* 2012;286–9.
34. Fröhlich-Reiterer EE, Huber J, Katz H, Suppan E, Obermayer- Pietsch B, Deutschmann A, et al. Do children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a higher frequency of parietal cell antibodies than healthy controls? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011;52: 558–62.
35. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine*. 2013;43(1):108-11. doi: 10.1007/s12020-012-9718-8
36. Lenzi L, Mirri S, Generoso M, Guasti M, Barni F, Pepe R, et al. Thyroid autoimmunity and type 1 diabetes in children and adolescents: screening data from Juvenile Diabetes Tuscany Regional Centre. *Acta Biomed*. 2009;80(3):203-6.
37. Kaspers S, Kordonouri O, Schober E, Grabert M, Hauffa BP, Holl RW; German Working Group for Pediatric Diabetology. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey. *J Pediatr*. 2004;145(6):790-5.