

Tip I Diabetes Mellitus Hastalığında İmmünoterapi

Dr. V. Yeşim BA YANOĞLU*
Uzm.Dr.Hatice Sebila DÖKMETAŞ*
Uzm.Dr.Necdet ÜNÜVAR*

IDDM PATOGENEZİNDE OTOİMMÜNİTE

IDDM'de immün sisteminin hemen her aşamasında birtakım defektler gözlenmiştir. IDDM'in otoimmün niteliğini destekleyen kanıtlar:

1. Spesifik HLA Tipleriyle IDDM Arasındaki İlişki

IDDM'lilerin %95'inden fazlası HLA-DR3 ve/veya DR4 pozitifdir (2, 4). Hatta DR3/DR4 için heterozigot olanlarda IDDM riski yalnızca DR3 veya DR4 taşıyanlara göre daha fazladır. HLA-DR2 ise IDDM ile negatif korrelasyon gösterir (2, 3, 5). Ancak genel popülasyonun %40-50'sinde DR3 ve/veya DR4 mevcuttur.

2. Humoral immünite Bozuklukları

IDDM'li hastaların serumunda çok çeşitli otoantikorlar saptanmıştır (6). Bunlardan adacık otoantikorları (ICA), IgG yapısında olup yeni tespit edilen IDDM'lilerin %70-90'ında, genel popülasyonun ise %0.1-3'ünde pozitifdir (6). Çeşitli otoimmün hastalıklarda da yaklaşık %6 oranında ICA (+)lığı saptanmıştır (7). ICA pankreas adacık hücrelerinin yalnızca değil tüm hücre çeşitleriyle reaksiyon verir ve henüz bilinmeyen stoplazmik bir antijene karşı oluşmuştur (5, 8). İn vitro, ICA adacık hücrelerinde sitotoksiktir ve insulin salınımını azaltır, ancak in vivo işlevi tam bilinmemektedir (8). ICA, hastalığın klinik olarak gözlenmesinden aylar-yıllar önce (+)leşir (10), zaman içinde giderek azalır, hastalığın başlamasından sonraki 5 yıl içinde %20'lere iner (%).

IDDM'de diğer bir humoral marker, adacık hücresi yüzey otoantikorlarıdır (ICSA), adacık hücreleri içinde selektif olarak p hücreleriyle reaksiyona girer (9) ve IDDM patogenezinde önemli yeri olduğu düşünülmektedir.

İnsülin otoantikorin (IAA) ilk olarak yeni tespit edilmiş IDDM'li çocuklarda tanımlanmıştır (10) ve yaşla ters korrelasyon göstermekte olup erişkinlerde nadiren saptanmaktadır (11). IAA, IDDM dışındaki bazı otoimmün hastalıklarda da görülmekle birlikte IDDM için be-

lirleyici değeri olduğu ve otoimmün yakının derecesini yansıttığı düşünülmektedir (2). IAA'da ICA gibi klinik IDDM'den yıllarca önce mevcuttur. Hastalığın gözlenmesi sonrasında progresif olarak düşer (8).

Son zamanlarda bir GABA sentezleyici enzim olan Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)'a karşı geliştiği düşünülen anti-64kD otoantikorları izole edilmiştir (6). Bu antikorların ICA ve IAA'nın gözlenmesinden önce ortaya çıktığı ve 34 yaştan önce dabetik olanlarda daha sıklıkla (+) olduğu (%92) bulunmuştur (6).

3. Hücresel İmmünite Bozuklukları ve İnsülitis

IDDM'de otoimmüntenin daha direkt bir kanıtı, pankreatik insülitis bulgularıdır. İnsülitis, pankreas adacıklarında gözlenen mononükleer hücre infiltrasyonudur (3, 4, 5). Otoimmün prosesin özelliklerinden biri, hedef organda lenfosit infiltrasyonudur, bu yönüyle IDDM organ-spesifik otoimmün hastalıklar içinde incelenmektedir. İlk olarak Cepts, tanıdan sonraki 6 ay içinde otopsi yapıları IDDM'lilerin %70'inde insülitisi göstermiştir. Balayı döneminde insülitis, pankreatik kanallardan neo-adacıkların oluşmasıyla tekrarlanır. Dabetik olduktan 1 yıl ve daha fazla süre sonra ölenlerde insülitis seyrek olarak gözlenir (12). Botazzo, tanıdan sonraki 24 saat içinde ölen IDDM'li bir çocuğun pankreasını incelemiş, mononükleer hücrelerin çoğunun T-lenfositler olduğunu bunların %90'ının aktivasyonunun kanıtı olarak DR Ag. taşıdığını göstermiştir (13). Çeşitli ileri inceleme teknikleriyle bu T-lenfositlerin çoğunun CD8(Sitotoksik/Supressor) T-lenfositler olduğu ancak diğer tüm lenfosit subgruplarının da bulunduğu gözlenmiştir (3). Ayrıca adacık p hücrelerinde IgG penetrasyonu ve lokal kompleman depositlerinin varlığı da otoimmün bir sürece işaret etmektedir (3). Adacıklarda yalnızca p hücrelerinin tahrip olduğu, diğer adacık endokrin hücrelerinin intakt kaldığı bir diğer bulgudur.

Nerup ve Bedlaxen, endokrin pankreas antijeni ile inkübasyon sonrası in vitro lökosit mlgrasyonunun inhibe olduğunu saptamışlardır (5, 7). Ayrıca dabetik bl-

* Ankara Hastanesi, 2. iç Hastalıkları Kliniği,
Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ANKARA

reylerin lenfositlerinin insan insulino hücreleriyle kültür edilmesi sonucu anormal sitoadherans gösterdiği ve tümör hücrelerini öldürdüğü gösterilmiştir (5, 7). IDDM'li hasta serumundaki lenfositlerin p hücrelerinden insülin salınımını inhibe ettiği de gözlenmiştir (5).

Eş yumurta ikizleri arasında sağlam olandan diabetli olana yapılan pankreas transplantasyonu sonrasında önceleri diabetin gerileyip, daha sonra transplante pankreasta aktivite T hücreleri ve insülitisin gözlenmesi ve diabetin tekrarlanması da otoimmün etyoloji desteklenmektedir (5).

4. Diğer Otoimmün Hastalıklarla IDDM Arasındaki İlişki

IDDM, idiopatik Addison hastalığı olanların %15'inde ve otoimmün tiroid bozukluğu olanların %7-10'unda gözlenir. Bu prevalanslar, genel popülasyonda rastlanandan 30-50 kez daha fazladır. Pernisiyoz anemili olguların ortalama %7'sinde IDDM saptanmıştır ve bu da genel popülasyondan 8-10 kat fazladır. Diğer taraftan IDDM'lilerde çeşitli otoimmün karakterli patolojilerin prevalansı, genel popülasyona göre 4-5 kat yüksektir (5).

5. Hayvan Çalışmaları

Tip 1 DM oluşturduğu bilinen çeşitli türler içinde en çok yararlanılanlar "non-obese diabetic" (NOD) fareler ve "bio-breeding" (BB) sıçanlardır (4, 14). BB sıçanlarda genellikle 60-120. günler arasında (4), NOD farelerde ise 12-30. haftalar arasında spontan olarak IDDM oluşur ve tıpkı insanda olduğu gibi poliüri, polidipsi, kilo kaybı, hiperglisemi ve ketosidoz gözlenir (14). Bu hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda tip 1 DM patogenezi hakkında değerli bilgiler elde edilmiştir. Yeni tanı almış BB sıçanlarının lenfositleri diabetle eğilimli veya rezistan hayvan gruplarına enjekte edildiğinde IDDM'in bu sıçanlara transfer olduğu gözlenmiştir ki bu da otoimmün bir sürecin güçlü bir kanıtıdır (2, 4). Diabetle rezistan bazı fare gruplarına diabetik NOD farelerden kemik iliği aktarıldığında, bu hayvanlarda spontan olarak IDDM gelişmiştir (5).

Tüm bu çalışmaların ötesinde, çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında immünoterapötik yaklaşımlara belli ölçülerde cevap alınması, indirekt olarak IDDM'de immünopatojenitenin kanıtı sayılabilir. Gerek spontan oluşan diabette gerek streptozocin (STZ) ile deneysel olarak meydana getirilen diabette çeşitli immünolojik müdahalelerle hayvan modellerinde diabetin önlenemediği gözlenmiştir. Bu immünolojik müdahalelerin başlıcaları: timektomi (16, 17). Cyclosporin-A (CyA) (18, 19), yenidoğan BB'lere kemik iliği transplantasyonu (2), anti-CD 3 monoklonal antikoru (21), anti CD3 immunotoxin (22), total lenfoid irradyasyon (17), antilenfosit serum (20), CFA (Complexe Freund's adjuvant) (23), OK-432 (24), FK 506 (16), Tetrandrine (25), Teofilin + CyA (26), Nicotinamid (16), Ciamezone (27), LZ-8 (16), Plazmaferez, kan transfüzyonu (28) dur.

İMMÜNÖTERAPÖTİK YAKLAŞIMLAR

Hayvan denemelerinde alınan olumlu sonuçlar ve IDDM'in patogenezinde immünitenin rolüne ilişkin birikimler, insanda immünoterapötik yaklaşımları gündeme getirmiştir. Özellikle son 10 yıl içinde çok çeşitli ajanlar kullanılarak insan çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaların hemen hepsi IDDM klinik olarak saptandıktan sonraki terapötik girişimleri kapsar.

Çoğu IDDM'lide konvansiyonel insülin tedavisinin ilk aylarında p-hücre fonksiyonunda geçici ve parsiyel bir iyileşme meydana gelir (balayı dönemi). Yerleşmiş IDDM'de immünoterapinin mantığı, otoimmün p-hücre hasarının baskılanarak bu tür remisyonların sağlanması, uzatılması veya etkinleştirilmesidir (13). Şu ana dek kullanılan ve etkinliği halen araştırılan çok sayıda ajan içinde ciddi klinik araştırmalara konu olup en çok ümit verici görünenler Azathioprine ve Cyclosporin A'dır.

— Azathioprine (AZA) ile Yapılan Kontrollü Çalışmalar

AZA, purin antimetaboliti olan bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri kusma, ateş, ciltte esmerleşme ve kemik iliği depresyonudur. Hepatotoksik potansiyeli de mevcuttur (29).

AZA ile yapılan kontrollü çalışmaların ilkinde yaş ortalaması 25 olan, semptomların başlangıcı 12 haftayı geçmemiş 24 hastadan 13'üne AZA verilmiş, 1 yıl sonra ilaç kesildiğinde bu 13 kişiden 7'si insüline gerek duymaksızın klinik remisyonunda kalırken böyle bir remisyon kontrol grubundakilerden yalnız birinde görülmüştür (30). Bu sonuçlar üzerine randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışma gerçekleştirilmiş, burada yaş ortalaması 11 olan 49 hastaya tanı anından itibaren 20 gün içinde AZA verilmiştir. Ancak bu genç yaş grubunda AZA'nın etkinliği oldukça düşük kalmış, bu sonuç genç hastalarda immünsüpresyonun yetersizliğine bağlanmıştır (31). Daha sonraki kontrollü çalışmalarda AZA dozajı lökosit ve lenfosit sayısını belli güvenlik sınırlarına dek baskılayacak şekilde ayarlanmış ve başlangıçtan itibaren 4 kez gūnaşırı IV yüksek doz metilprednizolon verip daha sonraki 10 hafta boyunca oral prednizolon ile devam edilmiştir. Bu kombinasyonla tedavi alan grupta plazma C-peptid düzeylerinde anlamlı bir yükselme sağlanmış ve ortalama insülin gereksinimi azalmıştır (32).

Sonuç olarak AZA ile immünsüpresyon yeni başlamış IDDM'de p-hücre fonksiyonunu iyileştirebilir ve yüksek doz glukokortikoid eklenmesiyle daha fazla yarar sağlanabilir.

— Cyclosporin - A ile Kontrollü Çalışmalar

Cy-A, funguslardan elde edilen ve bariz kemik iliği toksisitesi olmaksızın güçlü immünsüpresif etki gösteren bir ajandır, interlökin (IL)-2 salınımını ve antijenik stimülasyona bağlı T lenfosit proliferasyonunu önleyerek selektif olarak T-hücre aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca IL-1, makrofaj prokoagülan aktivitesi, makrofaj aktive edici faktör, migrasyon inhibe edici faktör ve gama-interferon gibi immünolojik olarak aktif sitokinlerin salınımını önler (33).

IDDM'de Cy-A ile yapılan ilk kontrollü çalışma Fransa'dan rapor edilmiş; yaş ortalaması 16 olan ve semptomların süresi ortalama 10 haftayı bulan 122 hasta katılmıştır, Cy-A organ transplantasyon protokollerinde saptanan dozlarda verilmiş ve 9 ay sonunda Cy-A ile tedavi edilen grupta insülin gerektirmeyen remisyon %24 iken plasebo-kontrollü grupta %6'da kalmıştır (34).

Canadian-European Ranzomized Control Time Group'un Cy. çalışmasında ise yaş ortalaması 22 olan, semptomların başlamasından itibaren 14 hafta içinde başvuran 187 hasta izlenmiştir. Başlangıç Cy dozu 10 mg/kg/gün olarak alınmış ve giderek hedeflenen kan düzeylerini sağlayacak şekilde ayarlanmıştır. İnsülin gerektirmeyen remisyon sıklığı 6 ay sonunda Cy grubunda %38, placebo alan grupta %19,12 ay sonra ise sırası ile %24 ve %9 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada kullanılan Cy. dozları glomerüler filtrasyon hızında, ilacın kesilmesiyle geri dönen, %20'lik bir düşüşe neden olmuştur. Cy. tedavisi görenek remisyonuna girmiş hastaların izleminde tedaviyi kestikten sonraki birkaç ay içinde yeniden insülin gereksiniminin başladığı görülmüştür, glukagonla uyarılmış C-peptid düzeylerinde anlamlı bir değişme olmadığı halde remisyon devam etmemiştir (35).

Bir başka çalışmada yaşları 3-15 arasında değişen çocuklar 3 gruba ayrılmış, plasebo IV immunoglobulin ve 4.5-10 mg/kg Cy A (1 yıl boyunca) ile tedavi edilmiştir. Son 2 grup 6 ay içinde parsiyel remisyonuna girmiştir. Bu tedavi sırasında Cy'in çeşitli yan etkileri gözlenmiştir. Hipertrikozis, gingiva hiperplazisi, hipertansiyon, ödem, baş ağrısı, saç dökülmesi, serum transaminazlarında geçici yükselme, reversibl hiperkalemi ve serum kreatinininde geçici artış (36). Şimdiye kadar irrevesibl nefrotoksisite saptanmamakla birlikte Cy'in bu potansiyeli de mevcuttur. Cy. in reversibl fonksiyonel nefrotoksik etkilerine bazı kişilerde renal biopside histolojik hasar da eşlik etmiştir 5 mg/kg/gün gibi daha düşük dozlar kullanılarak bu kreatinin klerensini etkilemeyen idame rejimlerinde ise 1 yıl sonra renal biopside histolojik bozukluk saptanmamış, remisyon hızları da yüksek doz Cy. kullanılan çalışmalara yakın bulunmuştur (37).

IDDM'de immunoterapi amacıyla Cy ve AZA'den başka pek çok ajan da kullanılmıştır. Bir Türk çalışma grubunca balayı döneminde 0,7-1,0 mg/kg oral prednizon verilen 5 hastadan ikisinde 5 yıl süreli remisyon elde edilmiş (38). Bir diğer Türk grubu çalışmasında gene balayı döneminde metilprednizon uygulanan 7 hastadan 5'inde uzun süreli remisyon gözlenmiştir (39) (2 -5 yıl).

IDDM'lilerde plazmaferez ile yapılan bir çalışmada C-peptid düzeylerinde artma ve metabolik kontrolde iyileşme gözlenmiş ancak bir süre sonra hastalar eski durumlarına dönmüştür (40).

Rand ve arkadaşları 5 hafta-1 yıl süren interferon tedavisi sonrası belirgin bir etki elde edememişlerdir (41). Benzer şekilde Korvisto ve arkadaşları da 1 yıllık interferon uygulamasından sonuç alamamışlardır (42).

Silverstein ve arkadaşları 1 yıl süreyle izledikleri antitimosit globolin (ATG) (+) prednizon uygulanan 4 hastadan 2'sinde geçici klinik iyileşmeler gözlemişler (43), Eisenbarth ve arkadaşları ise gene ATG (+) prednizon verilen 8 hastadan 2'sinde 8 ay süreli insülin gerektirmeyen remisyon elde etmişlerdir. Ancak ciddi trombositlenli komplikasyonu gelişmesi bu tedavinin bırakılmasına yol açmıştır (44).

Methisoprinol (inosiplex) ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiş, Standi ve arkadaşları 11 hastayla yapılan 6 aylık çalışmada yalnız bir hastada remisyon gözlemişlerdir (45).

Nicotinamid ile yapılan bir çalışmada 3 ve 6. aylarda %31 ve %18 oranında remisyon oranı %17 (plasebo grubunda %2) bulunmuş, ancak diğer çalışmalarda gözlenen olumsuz yan etkiler nedeniyle ilaca devam edilmemiştir (47).

Immunoterapi amacıyla kullanılan IV immunoglobulin, transfer faktör, pankreatik radyoterapi, tymopentin, levamisole, teofilin, kısa dönemli yüksek doz insülin tedavisi gibi yöntemlerle kısmi olumlu sonuçlar belirtilmiş olup halen bu ajanların kullanıldığı çalışmalar devam etmektedir. Denenmekte olan çeşitli kombinasyon tedavileri arasında da insülin (+) Cy A; anti IL-2 antikor (+) düşük doz Cy A; AZA (+) Steroidler; nikotinamid (+) deflazacort; tymopentin (+) glutathione; Cy (+) Prednison; Cy A (+) balık yağı; glipizide (+) yoğun insülin tedavisi; diazoxide (+) nikotinamid (+) prednison (+) askorbik asid; vb. mevcuttur (33, 48).

SONUÇ

Bu çalışmalar, tanıdan hemen sonra başlatılan immunomoduluar tedavinin p-hücre fonksiyonunu iyileştirebildiğini ve IDDM'in gidişini etkileyebildiğini göstermiştir. Ancak bu ajanların kullanılabilirliği yan etki potansiyelleri nedeniyle kısıtlıdır; sağlanan remisyonlar kısa süreli olmuştur ve şu anki durumuyla immunoterapi konvansiyonel insülin tedavisine alternatif oluşturabilmiş değildir. Unutulmaması gereken bir diğer nokta da tüm bu yaklaşımların genel immunomodulasyonu içerdiği, IDDM'de spesifik bir immunoterapinin henüz mevcut olmadığıdır. Immunsupresif ajanlar otoimmun yıkım sürecini durdurabilse de ancak yeterli p-hücre kütlesine sahip olanlar insülin gerektirmeyen remisyonuna girebilecektir. IDDM klinik olarak ortaya çıktığında zaten p-hücrelerinin %90'ından fazlası tahrip olduğundan immunomoduluar yaklaşımlardan beklenen yarar daima maksimumdan az olacaktır.

Bu nedenle IDDM'in gelişimini önleme konusu gündeme gelmektedir. Primer korunmada gelecekte seçilmiş veya genel populasyonlarda spesifik çevresel risk faktörlerinin eliminasyonu ve duyarlı bireylerin tesbit edilip aktif hastalık süreci başlamadan önce immunoterapi sözkonusu olacaktır. Sonuç olarak IDDM'de süregelen immunomoduluar tedavi çalışmaları halen deneysel aşamadadır ve klinik yararları ile uzun dönem prognozunu iyileşmesi tartışılmaz biçimde ortaya konana dek böyle kalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Eisenbarth GS. The 1 diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314(21):1360-8.
2. Wilson K, Einsenbarth GS. Immunopathogenesis and immunotherapy of type 1 diabetes. *Annu Rev Med* 1990; 41:497-508.
3. Dupre J, Mahon JL, Stiller CR. Prevention of insulin dependent diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes Mellitus*. Oxford: Blackwell 1991; 971-76.
4. Winter WE, Maclaren NK. Type 1 insulin dependent diabetes. An autoimmune disease that can be arrested or prevented with immunotherapy. *Adv-Pediatr* 1985; 32:1359-75.
5. Etzioni A. Immunological concepts in insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus. *Imunol Res* 1987; 6:215-24.
6. Wilkin TJ. Autoantibodies as mechanisms, markers and mediators of p-Cell disease. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1991; 7(2):105-120.
7. Yılmaz MT. Diabetes mellitus ve immunité sorunu. In: Hatemi H, ed. *Diabetes Mellitus*. Cerrahpaşa: Alemdar Ofset 1988; 103-110.
8. Bottazzo GF, Bonifacio E. Immune Factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. In: Pickup J, Williams G, eds. *Textbook of diabetes mellitus*. Oxford: Blackwell 1991; 122-36.
9. Van De Winkel M, Smets G, Gepts W, et al. Isletcell surface antibodies from insulindependent diabetes bind spesifically to pancreatic β cells. *J Clin Invest* 1982; 70-41.
10. Dean BM, Becker F, Mc Nally JM, Turn AC, Schwartz G, Gale EAM and Bottazzo GF. Insulin autoantibodies in the pre-diabetic period: Correlation with isletcell antibodies and development of diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:339-42.
11. Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, Dib SA, Keller JR, Ricker AT, Wolfsdorf JI, Herkowitz RD, Rabizadeh A, Eisenbart GS, Soeldner JS. Concentrations of insulin autoantibodies at onset of type 1 diabetes: Inverge log-linear correlation with age. *Diabetes Care* 1988; 11:736-39.
12. Gepts W, Lecomple PM. The pancreatic islets in diabetes. *Am j Med* 1981; 70:105.
13. Bottazzo GF, Pozilli P, Mirakian L, et al. Early immunological events on diabetes. In: Andiani D, et al eds. *Immunolog in Diabetes*. London: Kompton Medical Publications 1984; 95.
14. Lampeter EF, Signoce A, Gale EAM, Pozilli P. Lessons from the NOD mouse for the pathogenesis and immunotherapy of human Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32:703-708.
15. Serreze DV, Lester EH, Worthen SM, Shultz LD. NOD marrow stem cells adoptively transfer diabetes to resistant (NODxNON) F1 mice. *Diabetes* 1988; 37:252-55.
16. Boitard C, Timsit J, Sempe P, Bach JF. Experimental immunoprevention of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1991; 7: 1,15-33.
17. Yılmaz MT, Deneysel insülitis ve diabet. In: Hatemi H, ed. *Diabetes Mellitus*. Cerrahpaşa: Alemdar Ofset 1988; 111-15.
18. Lavpaci A, Gardell C, Dupre J, Stiller CL. Keown PA. Wallace AC. Cyclosporin prevents diabetes in BB wistar rat. *Lancet* 1983; 1:10-12.
19. Stiller CR. Lavpaci A. Keown PA. Gordell C, Dupre J, Thibert P, Wall W. Cyclosporin. Action, pharmacokinetics and effect in the BB rat model. *Metabolism* 1983; 32:69-72.
20. Markmann JF, Najr A, Borker CF, Brajman KL. Immunomodulation of prediabetes in BB rats for prevention of the disease. *Adv Exp Med Biol* 1988; 246:357-64.
21. Hereld KC, Bluestone JA, Montag AG, Parihor A, Wiegner A, Gress RE, Hirch R. Prevention of autoimmune diabetes with nonantivating anti-GD 3 monoclonal antibody. *Diabetes* 1992; 41:385-91.
22. Wallera DA, Carroll SF, Brief S, Blazar BR. Anti-CD 3 immunotoxin prevents low-dose STZ/Interferon-Induced autoimmune diabetes in mouse. *Diabetes*. 1992; 41:457-63.
23. Sadelain MWX, Qin H-Y, Lauzon J, Singh Br. Prevention of type x diabetes in NOD mice by adjuvant immunotherapy. *Diabetes* 1990; 39:583-89.
24. Satoh J, Shintani S, Oya K, Kanaka SI, Nobunaga T, Toyota T, Goto Y. Treatment With streptococcal preparation (OK-432) supresses anti-islet outoimmunity and prevent diabetes in BB rats. *Diabetes* 1988; 37:1188-93.
25. Liberman I, Lentz DP, Trucco GA. Seow WK, Thong YH. Prevention by tetrandrine of spontanous development of diabetes mellitus in BB rats. *Diabetes* 1992; 41:616-19.
26. Ribnovitch A, Sumoski WL. Theophylline protects againts diabetes in BB rats and potentiates cyclosporine protection. *Diabetologia* 1990; 33:506-508.
27. Linn T, Germann H, Bretzel RG, Helmke K, Bicker U, Federlin K. Different effect of two immunomodulating agents cyclosporin a and ciamexon on the insulin metabolism of cultured mouse islets. *Diabetes Res* 1987; 4:121-23.
28. Federlin K, Becker F. Spectific therapeutic attempts in experimental and clinical type X diabetes. *Klinicshe wochenschrift* 1990; 68 21 suppl:38-43.
29. Kayaalp SO. Tibbi Farmakoloji. Ankara: Ulucan Matbasi 1984; 961-78.
30. Harrison LC, Colman PG, Dean B, Baxter R, Martin FIR. Increase in remission rate in newly diagnosed type 1 diabetic subjects treated with azathioprine. *Diabetes* 1985; 34:1306-8.
31. Cook JJ, Hudson I, Harrison LC, Dean B, Colman PG, Werther GA, Warne GL, Court JM. A double-blind controlled trial of azathioprine in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes* 1989; 38:779-83.
32. Silverstein J, Mac Laren N, Riley W, Spillar R, Radjenovic D, Johnson S. Immuno suppression with azathioprine and prednisone in recnt onset IDDM. *M Engel J Med* 1988; 319:599-604.

33. Andreani D, Dr Mario V, Pazzili P. Prediction, prevention and early intervention in insulin dependent diabetes. *Diabetes/metabolism reviews* 1991; 7:61-77.
34. Feutren G, Papoz L, Assan R, Vialettes B, Rarsently G, Vejjav P, Rostu H, Rodier M, Sirmaj J, Lallemond A, Bach JF. Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. *Lancet* 1986; 11:119-23.
35. Canadian-European diabetes study group. Cyclosporin induced remission of IDDM after early intervention: Association of 1 year of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes* 1988; 37:1574-84.
36. Pocecco M, Marinoni S, Tonini G, Tedeso F. Immunosuppressive therapy in newly diagnosed diabetic children (Comparison between two different strategies). *J Endocrinol Invest* 1989; 12(3):143-44.
37. Bougneres PF, Carel JC, Castona L, Boitard C, Gardin JP, Landais P, Hors J, Mihatsch MJ, Paillard M, Chaussean JL, Bach JF. Factors determining very early remission of type 1 diabetes in children treated with cyclosporin A. *N Engl J Med* 1988; 318:663-71.
38. Yılmaz MT, Devrim AS, Sipahioğlu F, Biyal F. Long-Term complete remission obtained by immunosuppressive therapy in spontaneous remission period of Typed 1 (Insulin-dependent) diabetes. The significance of immunosuppression. *Diabetologia*, 1989 July; 32(7):558-9 Abstracts.
39. Yılmaz MT, Importance of immunotherapy in the spontaneous remission of IDDM. *Seminer* 1990; May 24: Joslin.
40. Ludvigsson J, Heding L, Gudivn L, Marnez B, Lernmark A, Plasmapheresis in the initial treatment of insulin dependent diabetes mellitus in children. *Br Med J* 1983; 286:176-8.
41. Rand KH, Rosenbloom AL, Maclaren NK, et al. Human leukocyte interferon treatment of two children with insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1981; 21:116-9.
42. Koivisto VA, Avo A, Cantell K, et al. Remissions in newly diagnosed type 1 insulin-dependent diabetes influence of interferon as an adjunct to insulin therapy. *Bull Int Study Group of Diabetes in Children and Adolescents* 1984; 10:16.
43. Silverstem J, Riley W, Bairett D, Maclaren NK, Rosenbloom A. Immunosuppressive therapy (IT) for newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) with antithymocyte globulin (ATG) and Prednison. *Pediatr Res* 1983; 71:295 A.
44. Eisenbarth GS, Srikanta S, Jackson R, Dolinar R, Morris M. Immunotherapy of recent onset type 1 diabetes mellitus. *Clin Res* 1983; 31: 500 A.
45. Standi E, Lander T, Grevlich B, Gerbitz K-d, Bertvams J, Kolb IT, Immunointervention studies in newly diagnosed type 1 diabetics. *Diabetes* 1983; 32(1):151 A.
46. Pozzilli P, Kolb H. Immunotherapy in type 1 diabetes: Present Status. *Immunology Today* 1989; 10:321-22.
47. Vardi P, Brik R, Barzilai D. Insulin autoantibodies: Reflection of disturbed self-identification and their use in the prediction of type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1991; 7:209-22.
48. Madaren NK, Riley WJ, Winter WE, Silverstein JH. Is insulin-dependent diabetes mellitus a preventable disease? *Clinical and Invest Med* 1987; 10(5):444-49.