

# Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastaların Klinik, Laboratuvar, Sosyokültürel ve Demografik Özellikleri

## Clinical, Laboratory, Sociocultural and Demographic Features of the Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Hilal AYDIN<sup>1</sup>, Nesibe ANDIRAN<sup>2,4</sup>, Derya BULUŞ<sup>2</sup>, Elif YAĞLI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Sivas Numune Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Sivas, Türkiye

<sup>4</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZET

**Amaç:** Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) çocukluk çağı ve adolesan dönemde en sık rastlanılan kronik endokrin hastalıklardan biridir. Çalışmada Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde düzenli olarak izlenen T1DM hastaların klinik, laboratuvar, sosyokültürel ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 2007-2013 yılları arasında Tip 1 DM tanısı ile düzenli izlenen T1DM tanılı 0-18 yaş arasındaki 92 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak ilk tanı zamanı, tanı anındaki yaşları, klinik semptom ve bulguları, semptom süreleri ve biyokimyasal parametreleri açısından incelendi. Ayrıca bu hastalar son yaşları, HbA1c düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, diyabet otoantikör seviyeleri, son bir yılda hastaneye yatış oranları, hastalıkla ilgili görülen komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildi. Ayrıca ailelere yapılan anket ile anne ve babaların eğitim düzeyleri, meslekleri, aylık ortalama maddi gelirleri, anne ve babanın ayrı olup olmadığı, hangi evde yaşadıkları belirlendi.

**Bulgular:** Hastalarımızın 42'si (%45.7) kız, 50'si (%54.3) erkek hastaydı. İlk tanı anında yaş ortalaması  $9.66 \pm 4.49$  yıl; en düşük diyabet yaşı 0.45 yıl, en yüksek diyabet yaşı ise 17.6 yıldır. Hastalar yaş dağılımına göre en fazla 14-18 yaş grubunda (%42.4) daha sonra 10-14 yaş (% 37) grubundaydı. T1DM tanısı en sık kış mevsiminde (n=30,%32.6), ikinci sıklıkla ilkbahar mevsiminde (n=28,%30.4) konulmuştur. Tanı anındaki kan şekeri 235 mg/dl-800 mg/dl (ortalama  $454 \text{ mg/dl} \pm 134 \text{ mg/dl}$ ) ve HbA1c değerleri  $11.8 \pm 2.9$  (%6.9-19.0)'di.

**Sonuç:** Tüm dünyada T1DM insidansının artmakta olduğu ve tanı konulma yaşının giderek düştüğü kabul edilmektedir. Kötü kontrollü T1DM hastalarda erken dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca T1DM'lu hastalarda eşlik eden otoimmün hastalıkların (çölyak hastalığı ve hashimoto tiroidit) görülme sıklığı artması nedeni izlemde bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus, Epidemiyoloji, Tip 1

### ABSTRACT

**Objective:** Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is one of the most common chronic endocrine diseases of children and adolescents. The aim of this study was to evaluate the sociocultural, demographic, clinical and laboratory characteristics of a group of children with T1DM followed at the Pediatric Endocrinology Department of Keçiören Research and Educational Hospital.

**Material and Methods:** A total of 92 patients aged 0-18 years and diagnosed with T1DM were followed-up at Keçiören Research and Educational hospital between 2007-2013. Clinical and laboratory characteristics obtained from the records included the date of birth, gender, the time of diagnosis, BMI, HbA1c levels at the time of first diagnosis, mean yearly HbA1c, the rate of hospitalization within the last year, thyroid function tests, diabetes autoantibody levels and the complications associated with this disorder. The questionnaire including questions on the educational levels, occupation, average monthly income of the parents, whether the parents were divorced or not, where they lived and whether they owned their house or not was completed by the parents.

**Results:** 50 of the patients were boys (54.3%) and 42 were girls (45.7%). The average age at diagnosis was  $9.66 \pm 4.49$  years, the minimum diabetes age was 0.45 years and the maximum diabetes age was 17.6 years. The patients were mostly at the age group of 14-18 years (42.4%) followed by the age groups of 10-14 years (37%). The patients mostly presented in the winter (n=30, 32.6%) followed by spring (n=28, 30.4%) at the time of diagnosis. The blood glucose

and HbA1c levels were 235 mg/dl - 800 mg/dl (mean 454 mg/dl  $\pm$  134 mg/dl) 11.8  $\pm$  2.9% (mean 6.9-19.0%) respectively at the time of diagnosis. Ten patients (10.9%) were diagnosed with celiac disease and 11 patients with Hashimoto thyroiditis and hypothyroidism and treated with LT4.

**Conclusion:** The incidence of T1DM is increasing and the age at diagnosis is decreasing worldwide. Early microvascular complications can develop in poorly controlled T1DM. T1DM is an autoimmune condition commonly accompanied by other autoimmune disorders such as thyroiditis and celiac disease, and one must therefore be careful during follow-up.

**Key Words:** Diabetes Mellitus, Epidemiology, Type 1

## GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) pankreas langerhans adacıklarındaki insülin üreten  $\beta$  hücrelerinin kaybı ile karakterize kronik immün aracılı bir hastalıktır. T1DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik gösterir. Tip 1 DM, esas olarak çocukluk çağıının bir hastalığıdır. Çocukluk ve adölesan dönemde her yaş grubunda başlayabilmekle birlikte, görülme sıklığı birincisi "5-7 yaş" ve ikincisi de "pubertal dönem" olmak üzere iki kez pik yapmaktadır (1,2). İnsidansı ülkelere göre belirgin değişiklik (yaklaşık 400 kata kadar) göstermekte olup, son yıllarda hastalıkta artış olduğu düşünülmektedir. T1DM en sık Finlandiya (40.9/100.000 yıl) ve Sardinya'da görülmekte olup, en az Pakistan ve Venezuela'da (0.1/100.000 yıl) görülmektedir (3). İnsidansının ülkelere göre büyük değişiklik göstermesi hastalığın oluşmasında bilinen genetik ve irksal temele ek olarak, çevresel ve yöresel coğrafik faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir (3). Ülkemizdeki T1DM insidansı 2014 yılında yapılan ve ilk kez ülke genelindeki insidansı hesaplayan bir çalışmada 0.75/1000 olarak verilmiştir (4).

Bu çalışmada, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenen T1DM çocukların sosyokültürel ve demografik özelliklerin ve ilk tanı anındaki ve izlemedeki klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde 2007-2013 yılları arasında düzenli izlenen T1DM tanılı 92 hasta çalışmaya alındı. Hastanemizin etik kurulundan etik onay alındı. Çalışmaya katılım için de hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastalara ait dosyalar incelenerek retrospektif olarak hastaların ilk tanı anındaki ve daha sonraki izlemi ile ilgili klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Hastaların dosyalarından, başvurudaki klinik semptom ve bulguları, hastanın cinsiyeti, T1DM tanı konulma tarihi (ay ve yıl olarak), tanı anındaki takvim yaşı, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), kan biyokimya değerleri, C peptid, insülin, otoantikör düzeyleri (anti-GAD ve anti-insülin antikor) kaydedildi. Hastalar başvuru anındaki laboratuvar bulgularına göre; 1. açlık glukoz >126 mg veya tokluk glukoz düzeyi >200 mg/dl olan ketozis

ve/veya asidozu olmayan hastalar "hiperglisemi"; 2. hiperglisemi ile birlikte ketozisi olup asidozu olmayan hastalar "ketozis", 3. Hiperglisemi ve ketozis ile birlikte asidozu (pH<7,25 ve HCO<sub>3</sub><15mEq/L) olan hastalar "ketoasidoz" grubu olarak sınıflandırıldı. Yine hastalar tanı yaşlarına göre 0-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 14-18 yaş gruplarına ayrıldı.

İzlenen bu hastaların dosyalarından 3 aylık kontrollerdeki son bir yıllık Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri (yıllık ortalama HbA1c hesaplanması için), yıllık çölyak profilleri (doku transglutaminaz ve anti endomisyum antikor), 24 saatlik idrarda mikroalbumin ölçümü, TFT (sT4, TSH) ve anti-TPO düzeyleri, retinopati açısından yapılan yıllık göz muayenesi not edildi. Bu hastalar çalışma için tekrar çağrılarak hasta ile ilgili son veriler (yaş, boy, kilo, VKİ, HbA1c, kullandığı günlük insülin miktarı,..) elde edildi, yakın dönemde bakılmamışsa (son 2 aylık sürede) çölyak ve tiroid bozukluğu taraması için kan tetkikleri, mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati için 24 saatlik idrarda mikroalbumin, ve retinopati açısından da göz muayenesi yaptırıldı. Hastaların doğum haftası ve doğum ağırlığı, doğum şekli, beslenme öyküsü (anne sütü alma süresi), bebeklik döneminde D vitamin profilaksisi kullanımı ve ailede diyabetes mellitus öyküsünün olup olmadığı sorgulandı. Ailelerin sosyoekonomik durumlarını belirleyici olarak da bir anket formu hazırlanarak, aileler tarafından doldurulması istendi. Anket formunda hastaların anne ve babalarının eğitim düzeyleri, meslekleri, anne ve babanın ayrı olup olmadığı, aylık ortalama maddi gelirleri, ailenin nasıl bir evde yaşadığı (villa, daire, gece kondu) ve yaşadıkları yerin mülkiyet durumu soruldu.

Bu çalışmada, elde edilen veriler SPSS 15.0 paket programı ile değerlendirildi. Tüm veriler, ortalama  $\pm$  standart değer (ort. $\pm$ SD) olarak gösterildi. Gruplar arası değerlendirmede bağımsız t testi ve Mann Whitney-U test analizi kullanılmıştır. Değerlendirmede p<0.05 ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 92 hastanın 42'si (%45.7) kız, 50'si (%54.3) erkekti. Çalışma sırasında hastalarımızın yaş dağılımı 2.75 ile 18 yıl (12.7  $\pm$  4.20 yıl) olup yaş gruplandırmasına göre % 5.4'ü 0-4 yaş, % 15.2'si 5-9 yaş arası, % 37'si 10-14 yaş ve % 42.4'ü 14-18 yaş arasındaydı (Şekil 1, Tablo I). Hastaların diyabet süreleri iki ay ile 13.50 yıl arasındaydı.

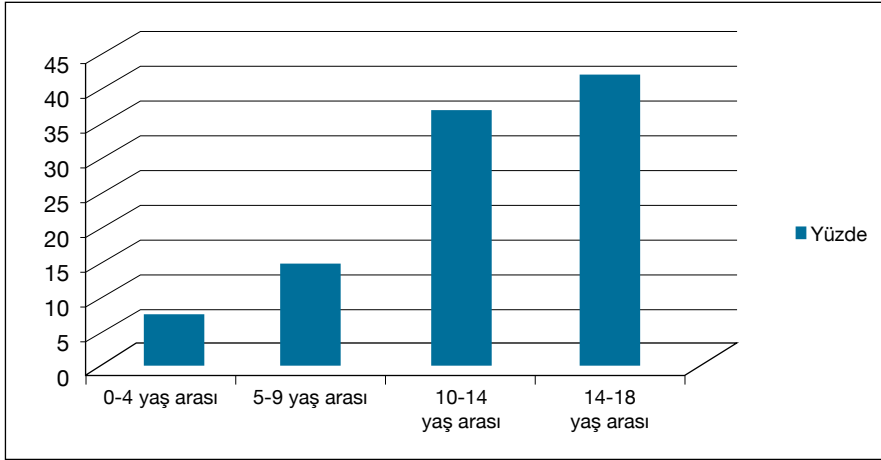
Çalışma anındaki son HbA1c düzeyleri %8.7  $\pm$  %2.09 (%5.20 - %16.6) ve son bir yıllık ortalama HbA1c düzeyi ise %9.9  $\pm$

%1.9 (%7.0-%17.7)'di. Hastaları son bir yıllık ortalama HbA1c düzeylerine göre gruplandırdığımızda % 8.7'si  $\leq$  %7.5, %35.9'si %7.5 ile %9.0 arasında, %55.4'ü  $\geq$  %9.0'di (Şekil 2). Hastaların ortalama günlük insülin ihtiyacı ise  $0.86 \text{ U/kg} \pm 0.27 \text{ U/kg}$  ( $0.3 \text{ U/kg} - 1.50 \text{ U/kg}$ ) olarak hesaplandı.

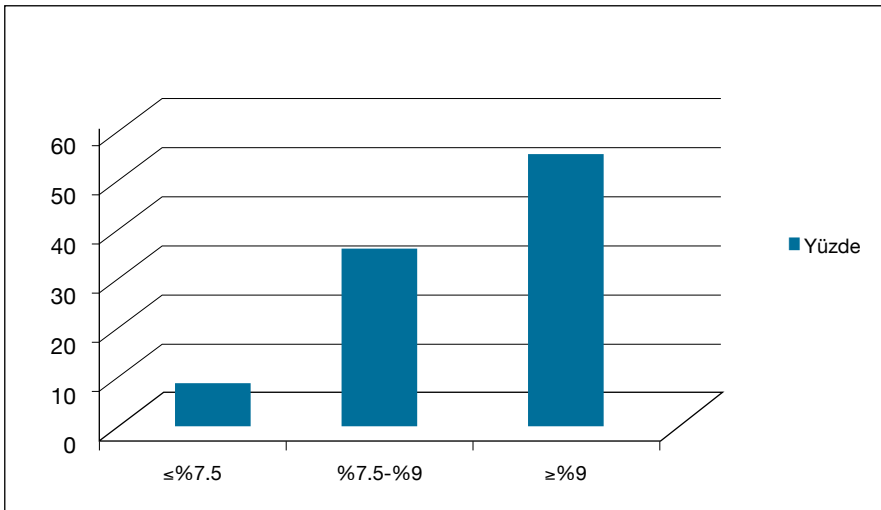
Hastaların son bir yıllık ortalama serbest T4 değeri  $1.12 \text{ ng/dl} \pm 0.35 \text{ ng/dl}$  ( $0.60 - 2.40 \text{ ng/dl}$ ), TSH değeri  $2.38 \text{ mIU/L} \pm 1.43 \text{ mIU/L}$  ( $0.30 - 7.46 \text{ mIU/L}$ ), Anti TPO  $47.3 \text{ IU/ml} \pm 233 \text{ IU/ml}$  ( $1-2000 \text{ IU/ml}$ )'di. 11 hasta (%11.9) "hashimoto tiroidit ve hipotiroidi" tanısı nedeni L-T4 tedavisi almaktaydı. Çölyak paneli

**Tablo I:** T1DM hastalarının çalışma sırasındaki ve ilk tanındaki özellikleri.

Yaş grubu	0-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	14-18 yaş
Hasta sayısı	5 (%5,4)	14	34	39
Erkek	2 (%40)	6 (%42.9)	17 (%50)	25 (%64.1)
Kız	3 (%60)	8 (%57.1)	17 (%50)	14 (%35.9)
Ortalama diyabet süresi (yıl)	$1.4 \pm 1.3$	$1.7 \pm 1.5$	$3.3 \pm 2.7$	$3.5 \pm 3.6$
Ortalama HbA1c (%)	$9.3 \pm 1.4$	$9.78 \pm 1.46$	$9.69 \pm 1.70$	$10.18 \pm 2.38$
Çölyak Hastalığı	1 (%20)	1 (%9.1)	6 (%19.4)	2 (%5.7)
Tanı öncesi semptomların süresi (gün)	$12.4 \pm 10.9$	$14 \pm 15.44$	$24.5 \pm 27.6$	$26.7 \pm 31.4$
Diyabet tanı yaşı	$2.01 \pm 1.03$	$5.09 \pm 1.9$	$8.8 \pm 2.6$	$12.9 \pm 3.7$
Tanıdaki VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	$16.2 \pm 2.3$	$14.5 \pm 2$	$17.9 \pm 3.3$	$19.3 \pm 3.8$
Tanı anında kan şekeri (mg/dl)	$507 \pm 67$	$448 \pm 155$	$461 \pm 140$	$442 \pm 128$
Tanı anında ketoasidoz	4 (%80)	7 (%50)	17 (%50)	8 (%20.5)
Ailede diyabet öyküsü	2 (%40)	6 (%42.9)	15 (%45.5)	17 (%43.6)



**Şekil 1:** Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.



**Şekil 2:** Hastaların ortalama HbA1c düzeylerine göre gruplandırılması.

bakılan %86.4'ünde negatif, %12.3'ünde pozitif, %1.3'ünde ise şüpheli pozitif olarak bulunmuştu. Çölyak antikorları pozitif bulunan 10 hastaya endoskopi ile çölyak hastalığı tanısı kesinleşmiş olup, çocuk gastroenteroloji kliniği takibine girmiştir (Tablo I). T1DM mikrovasküler komplikasyonlardan hastalarımızın %1.1'i sadece retinopati, %5.4'ünde nefropati, %1.1'inde nöropati ve %2.2'sinde ise nefropati, nöropati ve retinopatisi mevcuttu.

Hastaların ilk tanı sırasında yaş ortalaması  $9.66 \pm 4.49$  (0.45-17.6) yılı. Tanı anında yaş ve cinsiyete göre %22.9'unda VKİ < 5 p, % 4.3'ünde >95 p, %72.8'inde 5-95 p arasındaydı. T1DM tanısı en fazla kış (%32.6) mevsiminde konulmuş olup, daha sonra sırasıyla ilkbahar (%30.4), sonbahar (%25) ve yaz (%10.9) mevsiminde T1DM tanısı konulmuştu. Hastalar en sık Kasım (%14.1) ve Mayıs (%14.1) aylarında tanı almıştı (Şekil 3).

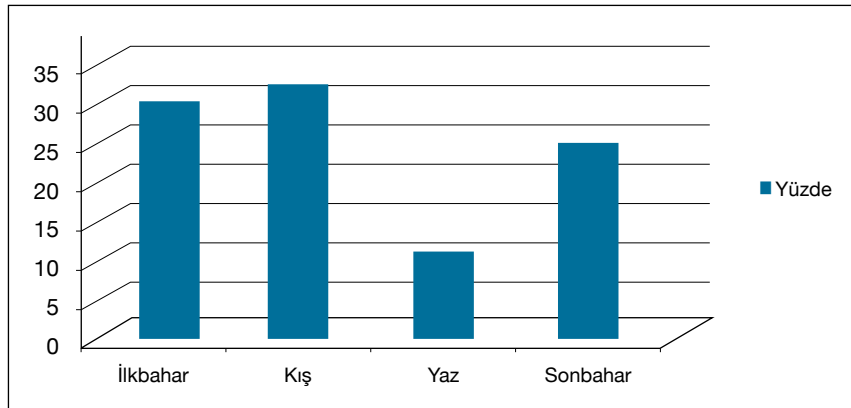
Tanı anında en sık başvuru semptomları sırasıyla kusma, poliüri, kilo kaybı ve polifajidir. Semptomlar başladıktan sonra tanı alıncaya kadar geçen süre en uzun 14-18 yaş ( $26.7 \pm 31.4$  gün) ve 10-14 yaş ( $24.5 \pm 27.7$  gün) grubunda olup, daha küçük yaş gruplarından (0-4 ve 5-9 yaş; sırasıyla  $12.4 \pm 10.9$  gün,  $14 \pm 15.44$  gün) belirgin olarak daha geç olarak tanı almışlardı ( $p < 0.05$ ) (Tablo I). Tanı anında Diyabetik Ketoasidoz (DKA) en sık 0-4 yaş grubunda (%80) başvurmuştu (Tablo I). DKA tanısı ile başvuran

hastaların %29.3'ü yeni tanı, %17.4'ü 1-2 yıllık, %23.9'u 2-3 yıllık, %8.7'si 3-4 yıllık, %4.3'ü 4-5 yıllık, %2.2'si 5-6 yıllık, 13 hasta %14.1'i ise 6 yıldan fazla T1DM tanısı ile takipliydi.

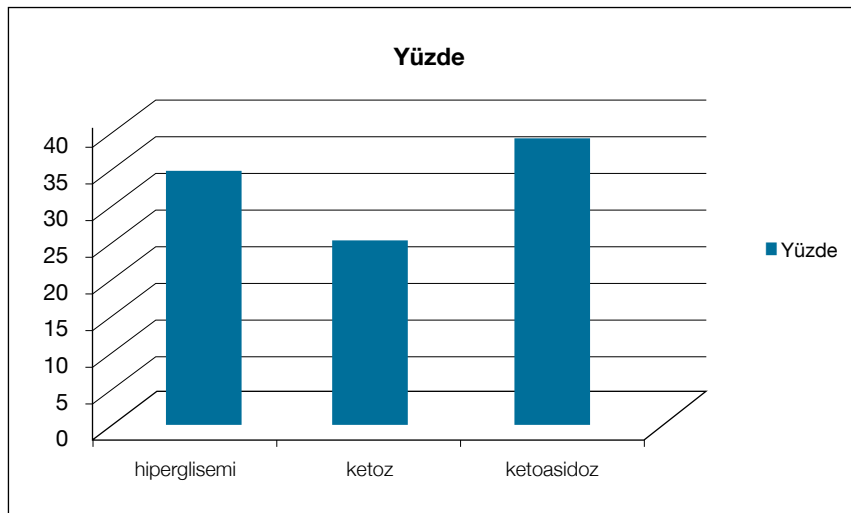
Tanı anındaki ortalama HbA1c düzeyleri  $11.8 \pm 2.9$  (%6.9-19.0)'di. Tanı anında hastaların %39.1'i ketoasidoz, %25'i ketoz ve %34.8'i hiperglisemi tablosu ile başvurdu (Şekil 4). Bir hastamız yuva çocuğu olup tanı anındaki bilgilere ulaşamadı.

Hastaların %41.3'ünün ilk tanısı eğitim araştırma hastanesinde, %26.1'inin üniversite hastanesinde, %6.5'unun özel hastane- de, %19.6'sının devlet hastanesinde ve %5.4'ünün ise ilk tanısı sağlık ocağında konulmuştur (Şekil 5). %38'si ilk başvurdukları merkezde T1DM tanı almış, ancak %48.8'si başvurdukları ikinci merkezde, %13.1'i ise başvurdukları üçüncü merkezde T1DM tanısı almıştır. 12 hastaya tanı almadan önce eş zamanlı enfeksiyon nedeniyle başka merkezlerde antibiyotik tedavisi verilmiş, bu nedenle tanıda gecikme yaşanmıştır.

Hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırıldığında, çalışma sırasındaki ve tanı anındaki yaş ortalamaları, HbA1c değerleri (ilk, son ve yıllık ortalama) ve başvurudaki kan şekeri düzeyleri arasında fark yoktu. Erkek hastalarda %4'ü <%7.5, %38'si %7.5-9 arasında, %58'si >9'diydi. Kız hastalarda ise %14.6'sının <%7.5, %34.1'inin %7.5-9 arasında, %51.3'ü >9'deydi



**Şekil 3:** Tip 1 Diyabetes Mellituslu hastaların tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımı.



**Şekil 4:** Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların tanıdaki özellikleri.

(Tablo II). Semptomların başlamasından tanı alıncaya kadar geçen süre erkeklerde daha uzun görünmekle birlikte, anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla erkek  $26.00 \pm 32.75$  gün, kız  $19.90 \pm 19.48$  gün;  $p=0.829$ ) (Tablo II). Anti insülin antikor düzeyi erkek hastalarda  $5.43 \pm 3.24$  iken kız hastalarda  $7.34 \pm 8.10$  ölçülmüş olup aradaki fark anlamlı değildi ( $p=0.637$ ). Anti GAD düzeyi kız hastalarda  $12.78 \pm 17.80$  U/ml olarak, erkek hastalardaki düzey olan  $1.00 \pm 1.82$  U/ml 'den anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.001$ ) (Tablo II).

## DEMOGRAFİK ve SOSYOKÜLTÜREL ÖZELLİKLER

Hastalarımızın ikisi kardeşti, %77.2'si normal vaginal yol ile, %21.7 C/S ile doğmuştu. Doğum ağırlığı ortalaması  $3.219 \text{ g} \pm 557 \text{ g}$  (2000-5000 g) olup, hastaların %83.7 hastada normal doğum ağırlığı, %4.3'ünde düşük doğum ağırlığı öyküsü vardı. Erkek ve kızların ortalama doğum ağırlıkları arasında fark yoktu (sırası ile  $3309.18 \text{ g} \pm 608.57 \text{ gr}$ ,  $3114.76 \pm 478.05 \text{ gr}$ ,  $p=0.118$ ).

Annelerin doğum yaşı ortalaması  $26.74 \text{ yıl} \pm 5.7$  (17.0-43.0 yıl) olup, doğum sırasında sekiz annenin 35 yaş ve üzerinde

olduğu, 13 annenin ise 20 yaş ve daha genç olduğu saptandı. Hastaların %26.1'inde anne babası arasında akrabalık vardı. Her yaş grubunda % 40-45 arasında ailede diyabet öyküsü mevcuttu ( Tablo I). Ailede T1DM öyküsü hastaların %9.8'sinde, tip 2 DM öyküsü ise %33.7'sinde mevcuttu.

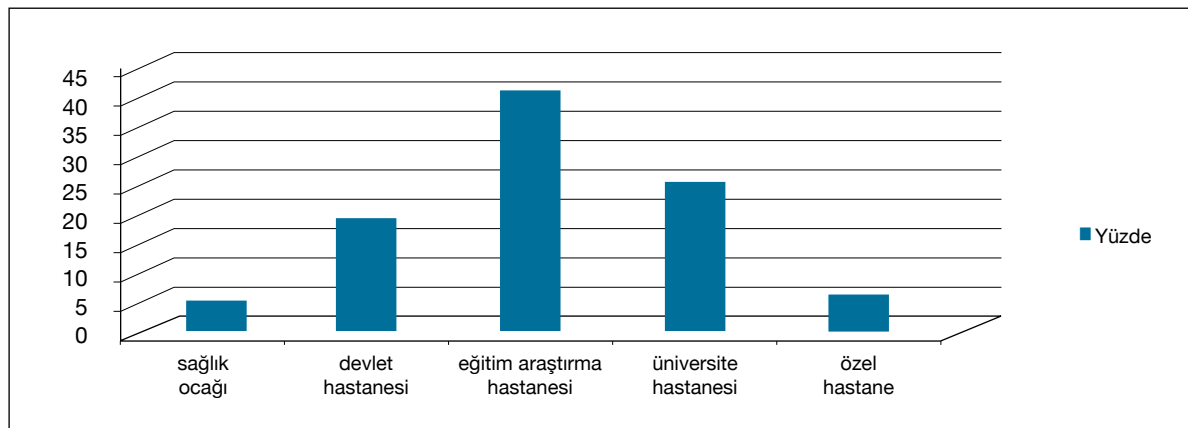
Yenidoğan döneminde 4 hastanın indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi aldığı ve 2 hastanın pnömoni nedeni ile kuvözde yatarak tedavi aldığı belirlendi. Hastaların %11.9'u bebeklik döneminde D vitamini profilaksisi almamıştı, %53.3'ünde düzenli olarak D vitamini profilaksisi almış, %33.7'sinde ise D vitamini profilaksisi düzensiz olarak kullanmıştı. Anne sütü alma süresi ortalama 14 ay olup, mama ile beslenmeye ortalama ikinci ayda, ek gıdalara ise ortalama altı aylıkken başlanmıştı.

Hastaların %67.5'u çocukluk çağı enfeksiyonlarını (kabakulak, suçiçeği, kızamık) geçirmediği, %13'ünün suçiçeği, %2.2'sinin kızamık enfeksiyonu, %2.2'sinin kabakulak, %9.2'sinin su çiçeği, kabakulak ve kızamık enfeksiyonlarından iki veya üçünü geçirdiği öğrenildi. Hastalarda bir yılda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı ortalama  $3.4 \pm 1.4$  kezdi (1-10 kez/yıl). %96.7 aşıları tam, bir hastamızın (%1.1) aşıları eksikti.

**Tablo II:** Hastaların cinsiyet gruplarına göre özellikleri.

	Cinsiyet				p*
	Erkek		Kız		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş (yıl)	13.24	4.20	12.09	4.19	0.193
Diyabet tanı yaşı (yıl)	9.90	4.76	9.38	4.20	0.567
HbA1c ilk değer (%)	11.78	2.98	11.87	2.84	0.891
HbA1c son değer (%)	8.86	1.92	8.71	2.29	0.743
HbA1c ortalaması (%)	10.07	2.01	9.69	1.94	0.616
Başvuru kan şekeri (mg/dl)	458.33	154.16	448.98	107.51	0.735
Semptomlar ile tanı arasındaki süre (gün)	26.00	32.75	19.90	19.48	0.829
Anti İnsülin Antikor	5.43	3.24	7.34	8.10	0.637
Anti GAD	1.00	1.82	12.78	17.80	0.001

**SS:** Standart Sapma (\*Normal dağılım gösteren parametreler bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyenler ise Mann Whitney - U testi ile karşılaştırılmıştır).



**Şekil 5:** Tip 1 diyabetes mellitus hastalarının ilk tanı konulan sağlık kurumlarının dağılımı.

Hastaların % 8.7'si okula gidecek yaşta değillerdi, okula gidenlerin ise dersleri sorgulandığında % 62'si derslerinde başarılı olduğu ve % 6.5'ü ise derslerinin kötü olduğu öğrenildi. Okulu aksatma nedenleri sorgulandığında; çoğunluğunu hastaneye yapılan sık kontroller (% 34) ve 44 hastanın (% 47.8) ise okulda devamsızlık öyküsü yaktı.

## TARTIŞMA

Tip 1 Diyabetes Mellitus çocukluk ve adölesan çağının en sık görülen kronik endokrin hastalıklarından biri olup, insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik gösterir (3). T1DM 6 aylıktan küçük çocuklarda ender görülmekle birlikte dokuzuncu aydan sonra görülmeye başlamaktadır. T1DM yaş dağılımında bimodal dağılım göstermekte, 5-7 yaşda ve puberte dönemlerinde pikler yapmaktadır. Erken çocukluk döneminde (5-7 yaş) görülen ilk pik sık karşılaşılan enfeksiyonlara bağlı olarak, puberte döneminde oluşan ikinci pik ise stres, büyüme hormonu ve gonadal hormonlara bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (5,6). Demir ve ark. (7) yaptığı çalışmada T1DM en sık 6-8 yaş ve ikinci sıklıkla 11-12 yaş olmak üzere iki ayrı yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarımızın yaş dağılımı ise en fazla 10-14 yaş ve 14-18 yaş arasında görülmektedir.

Glisemik kontrolün göstergesi olarak kabul edilen HbA1c ölçümü, başarılı bir tedavinin önemli göstergelerinden birisidir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), HbA1c değerinin 'Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT) çalışmasından sonra, %7'nin altında tutulmasını önerse de, birçok çalışma HbA1c'yi azaltmanın, özellikle küçük çocuklarda, hipoglisemi riskinde artışa neden olduğunu bildirmiştir (9). 2014 ADA verilerine göre çocuk ve adölesanlarda hedef HbA1c düzeyi < %7.5 altında tutulması önerilmektedir (4). Çalışmamızdaki hastalarımızın son bir yıllık HbA1c ortalaması %9.9 ± %1.9'du. Erkek hastalarda HbA1c bir yıllık ortalaması % 10.07 ± %2.01 iken kız hastalarda % 9.60 ± %1.94 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)'ın 2007 yılında HbA1c hedef önerilerine göre; HbA1c değeri ≤ %7.5 optimal, %7.5-9 arasında suboptimal ve ≥%9 yüksek risk olarak sınıflandırmaktadır (9). Erkek hastalarımızın yıllık HbA1c ortalamasına göre sınıflamada 29 tanesi (%58) ≥ %9'du. Kız hastaların 22 tanesinde (%51.3) ≥ %9'du. Erkek ve kız hastalar yıllık HbA1c ortalamalarına göre yüksek risk sınıfında olanlar çoğunluğu oluşturmaktaydı. HbA1c düzeyinin artışı ile mikrovasküler komplikasyonlar arasında pozitif ilişki bulunmaktadır (9). Çalışmamızda T1DM mikrovasküler komplikasyonlardan 1 hastamızda retinopati, 5 hastamızda nefropati, 1 hastamızda nöropati ve 2 hastamızda ise nefropati, nöropati ve retinopatisi mevcuttu.

T1DM tanısı alan hastalarda otoimmün hastalıklarla olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Otoimmün tirodit prevalansı normal popülasyonda %1-7 görülürken, T1DM'si olan hastalarda bu

oran %7-38 çıkmaktadır (10). T1DM tanısı konulan hastaların takibinde otoimmün hastalıkların (özellikle hashimoto tirodit ve çölyak açısından) birlikteliği açısından takibi önemlidir. Çalışmamızda 11 hastada (%12) hashimoto tirodit nedeni ile LT4 tedavisi başlanmıştır. 10 hastada (%11) ise çölyak hastalığı tanısı konulmuştur.

T1DM otoimmün antikor pozitifliği kız çocuklarında daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (5,7). Çalışmamızda da, anti-GAD düzeyi kız hastalarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Avrupa Diyabet Çalışma Grubunun 24 merkezli ve 1260 olguyu kapsayan bir çalışmasında tanı anında klinik tablo olarak en sık semptomun poliüri (%96) olduğunu, semptom süresinin %75 olguda 2 haftadan uzun olduğunu, diyabetik ketoasidoz kliniğinin %26 ile %67 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ketoasidoz insidansının geçmiş yıllara göre 5 yaş altında daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (11). Çalışmamızda, tanı anında en sık başvuru semptomları sırasıyla kusma, poliüri, kilo kaybı ve polifajidir. Tanı öncesi semptomların ortalama süresi 23.1 gün ± 27.4 gündü. Almanya'da Neu ve ark. (12) yaptığı 2121 olgulu retrospektif çalışmada hastaların %26.3'ünde ilk tanıda DKA saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 7.9'du. DKA sıklığı kızlarda erkeklere oranla daha fazlaydı (kızlarda %28.4, erkeklerde %23.8). DKA sıklığı 0-4 yaş arasında daha fazlaydı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda tanı anında DKA sıklığı Abant İzzet Baysal Üniversitesi'nde %33, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %43.1, Dokuz Eylül Üniversitesi'nden %34.6, Ege Üniversitesi'nde %12.4, Gazi Üniversitesi'nde %34.1 ve Uludağ Üniversitesi'nde ise %33 olarak bildirilmiştir (13,14). Çalışmamızda ise tanı anında DKA oranı %39.6 olup, bu oran en fazla 0-4 yaş grubunda (%80) bulunmuştur. İlk tanı anında DKA sıklığı kız hastalarda erkeklerden daha fazla bulunmuştur (kızlarda %52.4, erkeklerde %28). Demir ve ark. yaptığı çalışmada da tanı anında DKA ile başvuru kız çocuklarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (7). Çalışmamızda, DKA'la başvuran hastaların tedavisi ve izlemi esnasında hiçbir hastada beyin ödemi komplikasyonunun gelişmemiştir. Ağır diyabetik ketoasidoz ve beyin ödemi diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de geçmiş yıllara oranla çok azaldığını birçok çalışmada bildirilmiştir (8-10). Bunun nedeni olarak özellikle, eğitim faktörü ve kitle iletişim araçlarının sağlık bilinci üzerine olan pozitif etkileri yanında, pediatrik endokrinoloji hizmetlerinin ülke çapında yaygınlaştırılması, tanı gecikmelerinin azalması neden olmaktadır. Diyabetes mellitus kronik seyirli, sürekli kontrol ve hastaneye bağımlılığı gerektiren bir hastalıktır. Bu nedenle sosyal sağlık güvencesi önem taşımaktadır. Sevindirici olarak 18 yaş altı hastalarımızın hepsinin güvencesi mevcuttu.

T1DM'deki cinsiyet dağılımı birçok çalışmada farklılık göstermektedir. T1DM insidansının yüksek olduğu Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde erkek çocuklarda daha sık görülürken, insidansın düşük olduğu İsrail ve Polonya'da ise kız çocuklarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14,15). Ülkemizden Kandemir

ve ark. (16) yaptığı çalışmada cinsiyet dağılımı açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki T1DM hastalarımızın 42'si (%45.7) kız, 50'si (%54.3) erkek hasta olup (E/K oranı 1,2) cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

İleri anne yaşının T1DM gelişiminde riski çok artırdığı, son yıllarda T1DM'li çocuk sayısının artmasının da kadınların ileri yaşta anne olmasıyla ilgili olduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca genç yaşta anne olmanın doğan bebeği T1 DM riskinden koruduğu da yayınlanmıştır (18). Çalışmamızda 8 hastanın annesi 35 yaş üzeri, 13 hastanın annesi ise 20 yaşından küçüktü. Hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle anne yaşı ile tip 1 DM gelişimi arasında ilişki kurulamamıştır.

T1DM'lu hastaların ailelerinde %5.0 ile %13.0 arasında T1DM prevalansı bildirilmiştir (23,24). Ülkemizden Kandemir ve ark. (16) yaptığı çalışmada ailede T1DM öyküsü %10.3 olarak bulunmuş. Demir ve ark. (7) yaptığı çalışmada ise ailede T1DM öyküsü %10.2 ve T2DM öyküsü % 42.9 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların birinci derece akrabalarında T1DM öyküsü %9.8, T2DM öyküsü ise %33.7 olarak saptanmıştır. Diyabetes mellituslu bireylerin bulunduğu aile öyküsü T1DM'un genetik yatkınlık ve çevresel etmenler zemininde gelişen multifaktöriyel bir hastalık olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır.

Özellikle son yıllarda T1DM etyopatogenezinde D vitamini eksikliği önem kazanmıştır. Süt çocukluğu döneminde D vitamini desteğinin çocukları tip 1 DM gelişiminden koruyabileceğine bildiren birçok çalışma mevcuttur. İmmünomodülatör olan D vitamininin beta hücrelere karşı gelişen otoimmün zedelenmeyi önlediği düşünülmektedir (19,20). Çalışmamızdaki hastalarımızın yaklaşık yarısında hayatlarının ilk yılında D vitamini hiç verilmemiş veya düzensiz olarak kullanılmıştır.

Tip 1 DM insidansının küçük yaş gruplarına doğru kaymasında özellikle süt çocukluğu döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar sorumlu olabileceği bildirilmiştir (21). Yapılan çalışmalarda özellikle Coxsackie B virüs gibi enterovirüsler başta olmak üzere viral enfeksiyon ajanları ile pankreas beta hücreleri arasındaki bazı antijenik benzerlikler bulunmuştur (12,22). Bu benzerlikten dolayı otoreaktif T lenfositlerin pankreas beta hücre yıkımında rol oynayabileceği ve genetik olarak duyarlı kişilerde viral enfeksiyon pankreatik beta hücrelerinde otoimmün olayı başlatarak klinik olarak T1DM gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir (23). Kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği gibi viral ajanlara karşı yapılacak immünizasyon çocukluk çağındaki mortalite ve morbiditeyi azaltabilir ve T1DM insidansının azalmasına katkıda bulunabilir (24). Şimşek ve ark. (13) yaptığı çalışmada hastaların öyküsünde %48'inin suçiçeği, %54'nün kabakulak ve %30'nun ise kızamık enfeksiyonu geçirdikleri bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hastalarımızın öyküsünde çocukluk çağında %2.2'sinde kızamık enfeksiyonu, %13'ü suçiçeği, %2.2'si kabakulak, %5.4'ü suçiçeği ve kabakulak, %4.3 suçiçeği ve kızamık, %5.4 suçiçeği, kabakulak ve kızamık enfeksiyonu geçirdiği öğrenilmiştir.

T1DM'nin genellikle soğuk mevsimlerde görülme sıklığının arttığı kabul edilmektedir, çünkü viral enfeksiyonlardaki artışa bağlı olarak adacık hücrelerde hasar oluşmaktadır (5,6). Dahlquist ve ark. (15) yaptığı çalışmada kış aylarında daha sık görülen viral enfeksiyonlarla T1DM'nin ortaya çıkış süresi arasında doğrudan ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Ülkemizde Demir ve ark. (7) yaptığı çalışmada benzer şekilde ilk tanının en sık kış ve sonbahar aylarında olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da T1DM tanısının en sık kış aylarında olduğu görülmüştür.

Bazı çalışmalarda düşük doğum ağırlığının T1DM gelişiminde predispozan risk faktörü olabileceği bazı çalışmalarda ise düşük doğum ağırlığının T1DM'a karşı koruduğu ile ilgili bilgiler mevcuttur (17,18). Stene ve ark. (26) yaptığı çalışmada yüksek doğum ağırlığı ile T1DM gelişimi arasında gebelik haftasından bağımsız olarak ilişki olabileceği bildirilmiştir (26). Çalışmamızda ise hastalarımızın %90'unda normal doğum ağırlığı mevcut olup, doğum ağırlığı ile T1DM gelişimi arasındaki riski belirlemede geniş hasta sayılarıyla yapılacak çalışmaların yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anne sütündeki insülinin bebeklerde insüline tolerans gelişiminde yardımcı olduğu, ancak üç aydan önce inek sütüne başlanarlarda bu toleransın olmadığı savunulmuştur (27,28). İnek sütünde bulunan kazeinin antijenik determinantının diyabetojenik olabileceği öne sürülmektedir (29,30). Ayrıca üç aydan önce gluten içeren besinlerle beslenmeye başlamanın da adacık antikor gelişmesine yol açarak ilerde T1DM gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir (21,27). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama 14 ay anne sütü aldığı, ancak inek sütü ve mama ile beslenmeye ortalama ikinci ayda başladığı dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak; tüm dünyada T1DM insidansının artmakta olduğu ve tanı konulma yaşının giderek düştüğü kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan T1DM farkındalık ile ilgili çalışmalar sayesinde ağır diyabetik ketoasidoz ve beyin ödemi görülme sıklığı önceki yıllara göre ciddi anlamda azalmış olmakla birlikte azımsanmayacak sayıda hasta halen diyabetik ketoasidozla gelmektedir. T1DM aile desteği gerektiren periodik hastane kontrolleri gerektiren kronik süreçli bir bakım hastalığıdır. Kötü kontrollü T1DM hastalarda erken dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca T1DM'lu hastalarda eşlik eden otoimmün hastalıkların (çölyak hastalığı ve hashimoto tiroidit )görülme sıklığı artması nedeni izlemde bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1990;42:1395-403.
2. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355;873-6.
3. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)* 2014;42:698-702.

4. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2015. *Endocr Pract* 2015;21:1:1-87.
5. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481-97.
6. Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:767-74.
7. Demir F, Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R, Baş F, et al. Epidemiologic features of type 1 diabetic patients between 0 and 18 years of age in Istanbul city. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:49-56.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006;27:43-8.
9. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007;8:408-18.
10. The Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with Type 1 Diabetes from the Hvidore Study Group. *Diabetes Care* 2001;24:1342-7.
11. Larkin ME, Lorenzi GM, Bayless M, Cleary PA, Barnie A, Golden E. Evolution of the study coordinator role: The 28-year experience in diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC). *Clin Trials* 2012;9:418-25.
12. Neu A, Ehehalt A, Willasch A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB. Rising incidence of Type 1 Diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. *Diabetes Care* 2001;24:785-6.
13. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan çocukluklarda insulin bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:216-22.
14. Karada. A, Celik Y, Toklucu MO, Hasbal C, Hatipoğlu S. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde izlenen Tip 1 diyabetes mellituslu çocukların epidemiyolojik özellikleri. *ŞEH Tıp Bülteni* 2008;42:17-21.
15. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe the EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1698-702.
16. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. *Turk J Pediatr* 1994; 36:191-5.
17. Flood TM, Brink SJ, Gleason RE. Increased incidence of type 1 diabetes in children of older mothers. *Diabetes Care* 1982;5:571-3.
18. Kotanko P. Type 1 diabetes and the 'milk hypothesis': Is there a role for insulin in mother's milk? *Diabetes Care* 1997;20:233-4.
19. Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, et al. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 2000;49:1657-65.
20. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with type 1 diabetes mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:779-82.
21. Levy-Marchal C, Patterson CC, Gren A. EURODIAB ACE Study Group. Europe and Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: The EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B75-80.
22. Kawashima H, Ihara T, Ioi H, Oana S, Sato S, Kato N, et al. Enterovirus-related type 1 diabetes mellitus and antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japan. *J Infect* 2004;49:147-51.
23. Bober E, Dündar B, Büyükgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:435-41.
24. Darcan Ş, Gökşen Şimşek D, Özen S, Tekgüç H, Aşan Ö, Coker M. 1995-2005 yılları arasında başvuran tip 1 diyabetes mellituslu olguların demografik özellikleri. 7. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi: 12-21 Kasım 2007, Eskişehir, Bildiri Özeti Kitabı, s. 154, 2007.
25. Khan N, Couper JJ. Low-birth-weight infants show earlier onset of IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:653-6.
26. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, Joner G. Birthweight and childhood onset type 1 diabetes: Population based cohort study. *BMJ* 2001;322:889-92.
27. Kotanko P. Type 1 diabetes and the "milk hypothesis": Is there a role for the insulin in mother's milk? *Diabetes Care* 1997;20:p233-4.
28. Mc Kinney PA. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001;44:B67-B74.
29. Bache I, Volund A, Bock T, Buschard K. Previous maternal abortion, longer gestation and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care* 1999;22:1063-5.
30. Dahlquist GG. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-4.