

Tip 1 Diyabetes Mellitus Olgularının Tanı Anındaki Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Demographic, Clinical and Laboratory Features of Cases with Type 1 Diabetes Mellitus at Diagnosis

Sezer ACAR¹, Ahu PAKETÇİ¹, Yıldız GÖREN², Gönül ÇATLI¹, Ahmet ANIK¹, Hale TUHAN¹, Korcan DEMİR¹, Ece BÖBER¹, Ayhan ABACI¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



ÖZ

Amaç: Tip 1 diyabetes mellitus tanılı 0.5-18 yaş aralığındaki hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 1999-2014 Haziran tarihleri arasında tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan 282 pediyatrik olgu (133'ü kız, 149'u erkek) alındı. Hastalar, tanı yaşı (0.5-5.99 yaş, 6.0-10.99 yaş ve 11.0-18.0 yaş) ve tanı yılına (Ocak 1999-Aralık 2003, Ocak 2004-Aralık 2008 ve Ocak 2009- Haziran 2014) göre üç gruba ayrıldı. Tanı yılı, tanı yaşı, tanı mevsimi, cinsiyet, başvuru anındaki semptomlar ve laboratuvar bulguları bu üç grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya tip 1 diyabetes mellitus tanılı 133'ü (%47.2) kız (ortalama yaş, 7.8±3.7 yıl), 149'u (%52.8) erkek (ortalama yaş, 9.0±4.2 yıl) olan toplam 282 tip 1 diyabetes mellitus (ortalama yaş, 8.5±4.0 yıl) tanılı olgu dahil edildi. En sık başvuru semptomları sırasıyla poliüri, polidipsi ve kilo kaybı olarak saptandı. Tanı anındaki diyabetik ketoasidozis sıklığı % 43.3 olarak saptandı. Hastaların en sık olarak (% 64.2) sonbahar ve kış mevsimlerinde tanı aldığı saptandı. Zirve tanı yaşı aralıkları 4-6 yıl (%18.1) ve 8-10 yıl (%17.0) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışma, literatür verileri ile uyumlu olarak, ülkemizde de tip 1 diyabet hastalığının görülme sıklığının yıllar içinde arttığını ve tanı yaşının düşme eğiliminde olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar bölgesel özellik taşıyarak birlikte ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Mevsim, Prevelans, Tip 1 diyabetes mellitus, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the demographical, clinical and laboratory features of patients with type 1 diabetes mellitus aged 0.5-18 years.

Material and Methods: This study included 282 pediatric cases (133 females, 149 males) diagnosed with type 1 diabetes mellitus between January 1999 and June 2014. Patients were divided into three groups according to age at onset (0.5 to 5.99 years, 6.0 to 10.99 years, 11.0 to 18.0 years) and date of onset (January 1999-December 2003, January 2004-December 2008, and January 2009-June 2014). Date and age of diagnosis, seasons of diagnosis, gender, symptoms at admission, and laboratory findings were analyzed and compared in these groups.

Results: A total of 282 children diagnosed with type 1 diabetes mellitus (mean age 8.5±4.0 years), 133 (47.2%) female (mean age 7.8±3.7 years) and 149 (52.8%) male (mean age 9.0±4.2 years) were included in the study. The most frequent symptoms were polyuria, polydipsia, and weight loss, respectively. The frequency of diabetic ketoacidosis at onset was 43.3%. The patients were diagnosed most frequently (64.2%) in the autumn and winter. The peak age range at onset was 4-6 years (18.1%) and 8-10 years (17.0%).

Conclusion: This study, in line with the literature, suggests that the incidence of type 1 diabetes has increased and the age of diagnosis at onset has decreased over the years in our country. These results were found in line with other studies carried out in our country as well although reflecting regional characteristics.

Key Words: Childhood, Season, Prevalence, Type 1 diabetes mellitus, Turkey

GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), çocukluklarda ve adölesanlarda en sık görülen, pankreasın β -hücrelerinin otoimmün nedenlerle hasarlanması sonucu ortaya çıkan, insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize olan kronik metabolik bir hastalıktır (1). Çocukluk ve adölesan dönemde diyabetin en sık başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (2,3). Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, kussmaul solunumu, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (2,3). Her yaşta görülmekle beraber sıklıkla çocukluk çağında başlar. Tip 1 diyabetes mellitus'un çocukluk çağında görülme yaşı iki tepeli özellik göstermektedir. İlk zirve dönemi okula başlama dönemindeki enfeksiyonların etkisi ile 4-6 yaşlarda, ikinci zirve ise puberte döneminde artan cinsiyet steroidleri, büyüme hormonu ve psikolojik stres nedeni ile 10-14 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (4,5).

Tip 1 diyabetes mellitus'un görülme sıklığı farklı ülkelerde, ülkenin farklı coğrafik bölgelerinde ve farklı etnik grupları arasında değişkenlik göstermektedir. Bu farklılığın ortaya çıkmasında çevresel, genetik ve sosyoekonomik faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (2,6). Yapılan çalışmalarda, T1DM dünyada en sık Sardunya ve Finlandiya'da görülürken, en az olarak Çin ve Tayland gibi uzak doğu veya ekvatora yakın ülkelerde görülmektedir (7). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda T1DM insidansının artmakta olduğu ve tanı yaşının azalma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (8,9). Ülkemizde yapılan sınırlı sayıda çalışmada, dünyadaki duruma benzer olarak T1DM sıklığında artışın olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmektedir (10-13).

Bu çalışmamızda, 1999-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji kliniğinde 0.5-18 yaş aralığında T1DM tanısı alan olguların, ülkemizde ve dünyada değişmekte olan demografik ve klinik özellikler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, 1999-2014 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji bölümünde T1DM tanısı alan 0.5-18 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerine dosya kayıtlarının geriye dönük incelenmesi ile ulaşıldı. Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 11.05.2017 tarihinde etik kurul onayı alındı (protokol numarası 3259-GOA). Geriye dönük olarak yürütülen çalışmada veriler dosya kayıtlarından elde edilmiş olup hastalardan onam alınmamıştır.

Sendromik diyabet [Wolcott-Rallison sendromu, DIDMOAD sendromu (diyabet insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi, sağırlık)], tip 2 diyabet, maturity-onset diabetes of young (MODY), ikincil nedenlere bağlı gelişen diyabet (kistik fibrozis,

steroid kullanımı ve lipodistrofi, v.s) olguları çalışma dışı bırakıldı. Bunun yanında, dosyalarına ulaşılamayan veya dosya verileri yetersiz olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya 282 T1DM olgusu dahil edildi. Klasik semptomların varlığıyla beraber rastgele bakılan serum glukoz değerinin 200 mg/dL üzerinde iken asidoz ve ketonemi/ketonüri olmaması durumu hiperglisemi; asidoz olmadan ketonemi/ketonüri olması durumu diyabetik ketozis; asidoz (venöz pH <7,30 ve HCO₃ <15 mmol/L) ve ketonemi/ketonüri saptanması durumu da diyabetik ketoasidozis (DKA) olarak tanımlandı (14).

Demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini içeren doğum tarihi, tanı yaşı, tanı aldığı mevsim, cinsiyet, tanı alınca kadar olan semptom süreleri, ailede diyabet (tip 1 DM, tip 2 diyabetes mellitus) öyküsü, başvuru şikayetleri, venöz kan şekeri, kan pH, bikarbonat (HCO₃), glikozile hemoglobin (HbA1C), adacık hücre antikor (ICA), insülin otoantikor (İAA), anti-glutamik asit dekarboksilaz antikor (anti-GAD), anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobülin (anti-TG), anti-gliadin antikorlar (AGA IgA ve IGG), anti-endomisyum antikor (EMA IgA) verileri hasta dosyalarından kayıt edildi. Hastalar tanı yılı (Ocak 1999-Aralık 2003, Ocak 2004-Aralık 2008, Ocak 2009-Haziran 2014) ve tanı yaş (6 ay-5.99 yaş; 6-10.99 yaş, 11-18 yaş), durumlarına göre gruplara ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veri dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. İki'den fazla grubun olduğu karşılaştırmalarda, veriler normal dağılıyorsa tek-yönlü ANOVA testi, normal dağılımın sağlanmadığı koşullarda ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı fark saptanması halinde farkın nereden kaynaklandığını saptamak için grup dağılımı normal olmayan parametrelerde post hoc analizler için Bonferroni düzeltilmesi (üç grup karşılaştırmasında p<0.017 olarak alındı) ile birlikte Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız iki grup verilerinin karşılaştırılmasında; grup dağılımı normal ise bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile ifade edilirken, sayısal veriler medyan (25-75. persantil) veya ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında elde edilen p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya, Ocak 1999- Haziran 2014 tarihleri arasında ve 0.5-18 yaş aralığında bulunan 133'ü (%47.2) kız (ortalama yaş, 7.8±3.7 yıl), 149'u (%52.8) erkek (ortalama yaş, 9.0±4.2 yıl) olan toplam 282 T1DM (ortalama yaş, 8.5±4.0 yıl) tanılı olgu dahil edildi. Erkek/kız oranı 1.12 ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.372). Cinsiyete göre yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0.012). Bu olguların

127'sinde (%43.3) DKA, 146'sında (%51.8) diyabetik ketozis, 14'ünde (%4.9) semptomatik hiperglisemi saptandı. Kız ve erkek olgularının glukoz (443.8 ± 151.9 ve 462.8 ± 163.4) ve HbA1c (12.2 ± 1.01 ve 12.4 ± 1.1) değerleri ortalamaları benzerdi. Cinsiyete göre T1DM olgularının tanı anındaki DKA durumu, glukoz ve HbA1c ortalamaları benzer saptandı (sırasıyla $p=0.967$, $p=0.327$, $p=0.139$). 282 olgunun 26'sında (%9.2) anne-baba arasında akrabalık, 18'inde (%6.4) ailede T1DM öyküsü, 140'ında (%49.6) ailede T2DM öyküsü mevcuttu. Tüm olgular değerlendirildiğinde, olguların en sık olarak sonbahar (%25.5) ve kış (%38.7) mevsimlerinde tanı aldığı görüldü (Şekil 1). Bunun yanında 282 olgunun tanı yaşları değerlendirildiğinde 4-6 yaş (%18.1) ve 8-10 yaş (%17.0) dönemleri olmak üzere ikili zirve yapıldığı görüldü (Şekil 2). Tip 1 diyabetes mellitus tanılı olgularımızın başvuru anındaki semptomları açısından değerlendirildiğinde en sık olarak poliüri (%97.2), polidipsi (%96.1) ve kilo kaybı (%73.6) saptandı. Tüm olgular içerisinde toplam 37 (%13.1) olgunun diyabet otoantikör sonuçlarına ulaşıldı. Bunların 14'ünde (%37.8) adacık hücre antikoru, 15'inde (%41.7) insülin otoantikoru, 24'ünde (%68.6) anti-GAD pozitifliği. Çölyak hastalığı ilişkili antikör açısından 173 (%61.3) olgunun sonuçlarına ulaşıldı. Bu olguların 15'inde (%5.2) anti-gliadinIgA, 49'unda (%17.6) anti-gliadinIgG, 13'ünde (%4.6) anti-endomisyum IgA pozitifliği. Bunun yanında, tüm olguların 24'ünde (%8.5) anti-tiroid peroksidaz antikörleri ve 17'sinde (%6.1) anti-tiroglobülin antikörleri pozitif saptandı.

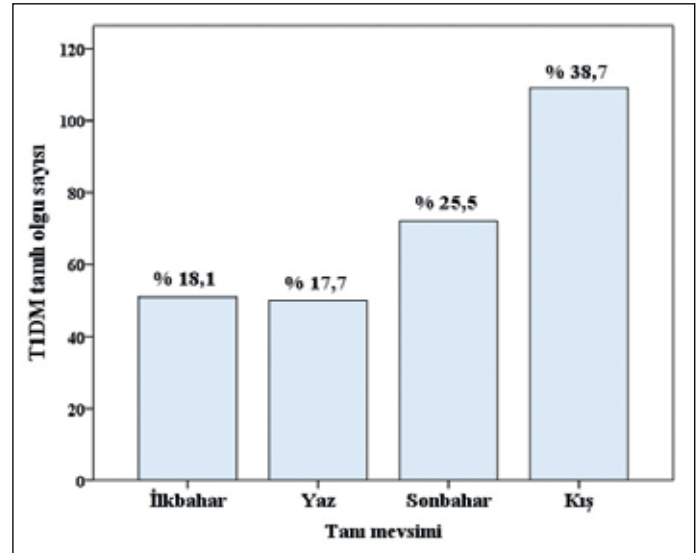
Hastaların 0-5, 6-10 ve 11-18 yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmeler Tablo I ve Tablo II'de gösterilmiştir. Tip 1 diyabetes mellitus'un görülme sıklığı 0-5 yaş ile 5-10 yaş aralığında kızlarda, 11-18 yaş aralığında ise erkeklerde anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.001$). Semptom süreleri, kan pH ve bikarbonat düzey ortancaları ≤ 5 yaş grubundaki olgularda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.017$). Bunun yanında yaş gruplarına göre ailede diyabet öyküsü, DKA, diyabetik ketozis, tanı anındaki semptom sıklıkları ve glukoz, HbA1c, C-peptid ortalamaları benzerdi ($p>0.05$).

Olguların tanı tarihlerine göre üç döneme ayrılarak yapılan karşılaştırmalar Tablo III ve Tablo IV'te gösterilmiştir. Buna göre, T1DM tanı alan olgu sayısının yıllar içerisinde artış olduğu görüldü. Yıllar içinde tanı yaşı ortalamaları (8.9 ± 4.7 , 8.6 ± 4.0 ve 8.3 ± 3.8) azaldığı; ancak bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.586$). Olguların cinsiyet oranları benzerdi ($p=0.712$). Bunun yanında ailedeki diyabet öyküsü sıklığı, DKA sıklığı, semptom süre ortalamaları, semptom sıklıkları, çölyak antikör ve tiroid otoantikörlerinin pozitiflik oranları ile glukoz, HbA1c, C-peptid, kan pH ve bikarbonat ortalamalarının yıllar içinde benzerlik gösterdiği saptandı ($p>0.05$).

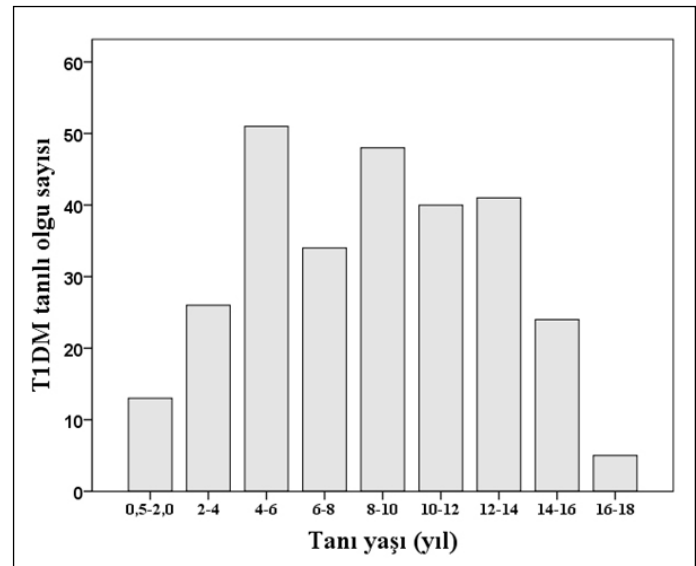
TARTIŞMA

Bu çalışmada, Ege bölgesi İzmir ilinde önemli bir referans merkez olarak çalışan hastanemizde son 15 yıl içinde tanı alan

T1DM hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar verileri analiz edilmiştir. Hastanemizde T1DM görülme sıklığının yıllar içinde anlamlı olarak arttığı saptandı. Dünya geneline bakıldığında, yıllar içinde T1DM epidemiyolojik özelliklerinin değiştiği gözlemlenmektedir. Dünyanın farklı merkezlerinde yapılan çok merkezli çalışmalarda, T1DM'nin başlangıç yaşının düştüğü, T1DM insidansının yıllar içinde arttığı bildirilmektedir (6,7,9,15). Çok merkezli DIAMOND çalışmasında T1DM insidansının yıllık artış hızının %2.8 olduğu bildirilmektedir (15). Avrupa merkezli EURODIAB çalışmasının 2009 yılındaki raporuna göre, tüm Avrupa için T1DM insidansının yıllık artış hızı %3.9 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada yaş gruplarına göre insidansın artış hızı; 0-4 yaş için %5.4, 5-9 yaş için %4.3, 10-14 yaş aralığı için %2.9 olarak saptanmış olup insidans artış hızının 0-4 yaş aralığında daha fazla olduğuna dikkat çekilmektedir (9). Ülke-



Şekil 1: T1DM olgularının tanı aldıkları mevsimlere göre dağılımı.



Şekil 2: T1DM olgularının tanı yaşlarına göre dağılımı.

mizde T1DM insidansı ve prevalansı ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizden Hatun (16)'nın 1993 yılında Ankara'da 330.246 pediatrik olgu ile yaptığı çalışmada, T1DM prevalansını 0.27/1000 olarak bildirirken; 16 yıl sonra Akesen ve ark (10)'nın İstanbul'da 6-18 yaş aralığındaki 1.630.751 okul çağı çocuğu ile yaptıkları kesitsel çalışmada T1DM prevalansı 0.67/1000 saptanmıştır. Türkiye'nin iki farklı şehrinde yapılan bu iki çalışma karşılaştırıldığında, 16 yıl sonra T1DM prevalansının 2.5 kat arttığı, yaş gruplarına göre incelendiğinde en belirgin ar-

tışın 6-11 yaş aralığındaki olgularda (3.5 kat artış; 0.16/1000-0.57/1000) olduğu bildirilmektedir. Çalışmaların okul çocuklarında yapılmış olması nedeni ile, altı yaşından küçük çocuklardaki durum bilinmemektedir. Ülkemizden Demirbilek ve ark. (12) tarafından Diyarbakır ilimizde insidans çalışması yapılmıştır. Bir yıl süresince 0-14 yaş aralığında ki 41 yeni tanı T1DM olgu ile yapılan çalışmada, T1DM insidansı 7.2/100.000 olarak hesaplanmış olup ülkemizin komşu ülkelerine benzer olarak düşük-orta insidans grubunda yer aldığı bildirilmektedir. Yeşilkaya ve ark. (17)

Tablo I: T1DM tanılı olguların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin tanı yaşı alt gruplarına göre değerlendirilmesi.

	≤5,0 yaş [n=90 (%31.9)]	6-10 yaş [n=106 (% 37.6)]	≥11 yaş [n=86 (% 30.5)]	p*
Kız, n(%)	49 (54.4)	59 (55.7)	25 (29.1)	0.001
Erkek, n(%)	41 (45.6)	47 (44.3)	61 (70.9)	
Ailede T1DM öyküsü, n(%)	6 (6.7)	6 (5.7)	6 (7.0)	0.925
Ailede T2DM öyküsü, n(%)	30 (32.9)	50 (44.3)	47 (54.7)	0.344
Poliüri, n(%)	88 (97.8)	103 (97.2)	83 (97.2)	0.880
Polidipsi, n(%)	86 (95.6)	102 (96.2)	83 (96.5)	0.994
Kilo kaybı, n(%)	65 (72.2)	79 (74.5)	64 (74.4)	0.992
Enürezis nokturna, n(%)	35 (38.9)	47 (44.3)	24 (27.9)	0.064
Polifaji, n(%)	23 (25.6)	25 (23.6)	30 (34.9)	0.190
Kusma, n(%)	25 (27.8)	27 (25.5)	19 (22.1)	0.683
Karın ağrısı, n(%)	14 (15.6)	29 (27.4)	20 (23.3)	0.138
İştahsızlık, n(%)	18 (20.0)	15 (14.2)	9 (10.5)	0.199
Artmış solunum hızı, n(%)	12 (13.3)	8 (7.5)	6 (7.0)	0.260
Adacık hücre antikor, n(%)	6 (35.3)	4 (33.3)	4 (28.6)	0.721
İnsülin otoantikor, n(%)	7 (38.9)	3 (37.5)	5 (50)	0.819
Anti-GAD, n(%)	11 (84.6)	7 (53.8)	6 (66.7)	0.237
Anti-tiroid peroksidaz, n(%)	3 (3.2)	13 (12.2)	8 (8.8)	0.273
Anti-tiroglobülin, n(%)	4 (4.8)	8 (7.3)	5 (5.9)	0.824
Anti-gliadin IgA, n (%)	2 (1.7)	10 (9.7)	3 (4.1)	0.168
Anti-gliadin IgG, n(%)	17 (19.3)	21 (20.3)	11 (12.2)	0.496
Anti-endomisyum IgA, n(%)	3 (3.4)	8 (7.6)	2 (2.0)	0.328

*Ki-kare testi, Parametreler n (%) olarak gösterilmiştir.

T1DM: tip 1 diyabetes mellitus, **T2DM:** tip 2 diyabetes mellitus, **Anti-GAD:** glutamik asit dekarboksilaz antikor.

Tablo II: T1DM tanılı olguların semptom süreleri ve başvuru anındaki laboratuvar özelliklerinin tanı yaşı alt gruplarına göre değerlendirilmesi.

	≤5,0 yaş [n=90 (%31,9)]	6-10 yaş [n=106 (% 37,6)]	≥11 yaş [n=86 (% 30,5)]	p
Semptom süresi (gün)	15.0 (10.0-30.0)†	20.0 (12.0-30.0)	22.0 (15.0-30.0)	0.020*
Glukoz (mg/dL)	452.5±195.4	394.7±137.9	398.1±178.6	0.342†
Glikozile hemoglobin (%)	12.2±1.0	12.4±1.1	12.4±1.2	0.290 †
C-peptid (ng/mL)	0.50 (0.32-0.68)	0.50 (0.38-0.72)	0.63 (0.49-1.06)	0.054*
Kan pH	7.35 (7.26-7.39) †	7.38 (7.30-7.40)	7.37 (7.28-7.39)	0.048*
Bikarbonat (mEq/L)	18.0 (8.2-22.9)†	20.0 (12.7-22.9)	20.6 (14.1-25.8)	0.001*

*Kruskal-Wallis testi, †Tek-yönlü ANOVA testi, Parametreler medyan (25-75. persantil) ve ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.

‡p<0,017 (Post-hoc analizlerde ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı).

Sosyal Güvenlik Kurumu kayıtlarına göre Ocak-2011 ile Aralık 2013 arasında T1DM tanısı almış 0-18 yaş aralığındaki 17.175 olguyu inceleyerek ülkemizdeki T1DM insidansı ve prevalansını rapor etmişlerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak ulusal özellik taşıyan bu çalışmaya göre, T1DM insidansının 10.8/100000, prevalansının 0.75/1000 olduğu rapor edilmektedir. Türkiye'nin insidans ve prevalansını yansıtan bu çalışmada, ulusal sağlık sistemi kayıtları incelenerek insülin kullanan tüm hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması çalışmanın kısıtlayıcı özelliği olarak

vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, dünyadaki eğilime paralel olarak, son yıllarda T1DM tanısı alan olgu sayısında artış gözlenmektedir. Ancak, hastaneye bu yıllarda başvuran tüm hasta sayılarına göre değerlendirme yapılmamış olması nedeni ile, T1DM'nin yıllar içerisindeki gerçek oransal değişimi hakkında bilgi sahibi olunamamaktadır.

Çocukluk çağı T1DM erkek ve kız olgularını eşit olarak etkilemekte ve cinsiyet açısından farklılık göstermemektedir.

Tablo III: T1DM tanılı olguların tanı yılı alt gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.

	Ocak 1999-Aralık 2003 [n=44 (%15,6)]	Ocak 2004-Aralık 2008 [n=96 (%34,0)]	Ocak 2009-Haziran 2014 [n=142 (%50,4)]	p*
Kız, n(%)	21 (47.7)	49 (51.0)	63 (44.4)	0.597
Erkek, n(%)	23 (52.3)	47 (49.0)	79 (55.6)	
Ailede T1DM öyküsü, n(%)	2 (4.5)	6 (6.3)	10 (7.0)	0.837
Ailede T2DM öyküsü, n(%)	24 (54.5)	41 (42.7)	70 (49.6)	0.241
Poliüri, n(%)	43 (97.7)	96 (100.0)	135 (95.1)	0.078
Polidipsi, n(%)	44 (100.0)	94 (97.9)	133 (93.7)	0.087
Kilo kaybı, n(%)	27 (61.4)	35 (36.1)	72 (51.0)	0.106
Polifaji, n(%)	10 (22.7)	23 (24.0)	45 (31.7)	0.310
Enürezis noktürna, n(%)	11 (25.0)	38 (39.6)	57 (40.1)	0.171
Karın ağrısı, n(%)	11 (25.0)	16 (16.7)	36 (25.4)	0.259
Kusma, n(%)	13 (29.5)	25 (26.0)	33 (23.2)	0.682
İştahsızlık, n(%)	4 (9.1)	13 (13.5)	25 (17.6)	0.345
Artmış solunum hızı, n(%)	4 (9.1)	4 (4.2)	18 (12.7)	0.084
Adacık hücre antikoru, n(%)	0 (0.0)	2 (14.3)	12 (38.7)	-†
İnsülin otoantikoru, n(%)	1 (50.0)	2 (33.3)	12 (42.9)	-†
Anti-GAD, n(%)	2 (100.0)	2 (40.0)	20 (71.4)	-†
Anti-tiroid peroksidaz, n(%)	5 (11.5)	7 (8.0)	12 (8.1)	0.837
Anti-tiroglobülin, n(%)	5 (11.5)	9 (9.3)	3 (2.7)	0.085
Anti-gliadin IgG, n(%)	14 (31.3)	23 (23.2)	12 (8.5)	0.074
Anti-gliadin IgA n(%)	3 (6.3)	3 (3.6)	9 (6.4)	0.799
Anti-endomisyum IgA, n(%)	3 (6.3)	3 (3.6)	7 (5.0)	0.878

*Ki-kare testi, Parametreler n (%) olarak gösterilmiştir, †Olgu sayılarının yetersizliğinden değerlendirme yapılmadı.

T1DM: tip 1 diyabetes mellitus, **T2DM:** tip 2 diyabetes mellitus, **Anti-GAD:** glutamik asit dekarboksilaz antikör

Tablo IV: T1DM tanılı olguların tanı yılı alt gruplarına göre semptom süreleri ve başvuru anındaki laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi.

	Ocak 1999-Aralık 2003 [n:44 (%15.6)]	Ocak 2004-Aralık 2008 [n:96 (%34.0)]	Ocak 2009-Haziran 2014 [n:142 (%50.4)]	p
Tanı yaşı(yıl)	8.9±4.7	8.6±4.0	8.3±3.8	0.586*
Semptom süresi (gün)	21 (14.3-30.0)	19 (10.5-30.0)	18 (10.0-30.0)	0.422†
Glukoz (mg/dL)	436 (343-500)	409 (321-492)	437 (339-533)	0.308†
Glikozile hemoglobin (%)	12.3±0.9	12.2±0.9	12.1±1.1	0.167*
C-peptid (ng/mL)	0.60 (0.50-0.97)	0.68 (0.50-0.98)	0.60 (0.16-0.65)	0.368†
Kan pH	7.32 (7.12-7.38)	7.31 (7.26-7.39)	7.29 (7.22-7.39)	0.712†
Bikarbonat (mEq/L)	19.6 (5.0-23.4)	20.0 (112.3-24.2)	17.0 (9.4-21.3)	0.304†

*Tek-yönlü ANOVA testi, †Kruskal-Wallis testi, Parametreler medyan (25-75. persantil) ve ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.

Bunun yanında, literatürde cinsiyet ile ilgili çelişkili sonuç bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (7,18,19). Tip 1 diyabetes mellitus insidansının yüksek olduğu bölgelerde erkeklerde, insidansın düşük olduğu bölgelerde ise kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (7,18). Bir çalışmada, pubertal dönem sonrası 15-40 yaş aralığında T1DM'nin erkeklerde daha sık (erkek/kız oranı 1.5) görüldüğü vurgulanmaktadır (19). Bu bilgilere paralel olarak çalışmamızda, tüm olgular ele alındığında, T1DM'nin erkeklerde daha sık (erkek/kız oranı 1,12) olduğu ve bu farkın 11 yaş üzerindeki olgularda daha belirgin olduğu saptandı.

Tip 1 diyabetes mellitus tanı yaşı dünya üzerinde ve ülkemizde bölgesel farklılıklar göstermektedir. Çin'de ortalama 8.3 yıl, Hırvatistan'da ortalama 8.79 yıl, Yunanistan'da ortalama yaş 8.0 yıl olarak saptanmıştır (20-23). Ülkemizde, Ardıçlı ve ark. (23) çalışmasında, 1990-2010 yılları arasında inceledikleri 354 pediatrik T1DM olgusunun ortalama tanı yaşını 7.0 yıl olarak aynı merkezin 1969-1991 yılları arasındaki T1DM ortalama tanı yaşından (9.5 yıl) daha düşük saptandığı bildirilmektedir. Demir ve ark. (13) 0-18 yaş aralığındaki 395 T1DM olgusunun dahil edildiği çalışmada, ortalama tanı yaşı 8.1 yıl olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 8.5 yıl saptanmış olup Tablo II'de de gösterildiği gibi yıllar içerisinde düşme eğilimindedir. Tip 1 diyabetes mellitus tanı yaşı ülkemiz içinde ve dünyada bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte yıllar içinde azalma eğilimindedir.

Tip 1 diyabetes mellitus tanı yaşı yaş gruplarına göre, okul öncesi dönemdeki enfeksiyonlar ve pubertal dönemdeki büyüme hormonu ve gonadal steroidlerin etkisi ile iki tepeli (4-6/10-14 yaş) dağılım göstermektedir (4,5). Ülkemizden Kandemir ve ark. (11)'nin 1969-1991 aralığındaki yılları kapsayan çalışmasında T1DM'nin en sık olarak 12-14 yaş aralığında olduğu bildirilmektedir. Yakın dönemde ülkemizde yapılan çalışmalarda Ardıçlı ve ark. (23) T1DM'nin en sık olarak sırasıyla 4-6, 2-4 ve 10-12 yıl aralığında, Demir ve ark. (13) en sık olarak 3-5 ve 6-8 yaş aralıklarında saptadıklarını bildirmektedir. Çalışmamızda ise en sık T1DM tanısı olan olguların 4-6 ve 8-10 yaş aralığında saptanmış olup yakın dönemlerde yapılan çalışmalara benzer bulundu. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, tanı yaşı aralığının ülkenin farklı bölgelerinde benzer bir şekilde azaldığını göstermektedir. Dünyada çok merkezli çalışmalarında da gösterildiği gibi T1DM insidansının daha düşük yaşlarda daha fazla artış gösterdiği sonucunu destekler niteliktedir.

Tip 1 diyabetes mellitus tanı sıklığının mevsimsel farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Tip 1 diyabetes mellitus olguları en sık olarak soğuk (sonbahar ve kış) aylarda tanı almaktadır. Bu durum, enfeksiyonlara maruziyetin indirekt etkisi olarak yorumlanmıştır (24). Çalışmamızda da benzer olarak olguların çoğunun (%64.7) kış ve sonbahar döneminde tanı aldığı saptandı. Bu bulgular, soğuk mevsimlerde artan viral enfeksiyonların çapraz reaksiyon ile pankreas β -hücre harabiyetine yol açtığı hipotezini desteklemektedir (25).

Diyabetli olguların yaklaşık %11-24'ünde ebeveynler arasında akrabalık bildirilmektedir (11, 26). Bu çalışmamızda, olgularımızın

aile bireyleri arasında akrabalık oranı %9.2 ve ailede T1DM öyküsü %6.4 olarak saptandı. Tip 1 diyabetes mellitus aile öyküsü oranı Demir ve ark. (13)'nda %10.2, Kandemir ve ark. (11)'nda %10.3 olarak çalışmamızdakine benzerdir. Ailede T1DM öyküsü bulunan olgularda farkındalık nedeni ile daha erken tanı almış olmaları gerektiği düşünülse de tanı yaşları ile aile T1DM öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır.

Tip 1 diyabetes mellitus'un otoimmün bir hastalık olması nedeni ile tiroitid ve çölyak gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı normal toplumdan daha fazladır. Yapılan çalışmalarda, T1DM olgularında tiroid otoantikör pozitifliği %8.0-31.5 ve çölyak ilişkili antikör pozitifliği %7.8-14.0 aralığında bildirilmektedir (13,23,27). Çalışmamızdaki pozitiflik oranları literatür verileri ile benzer bulundu. Tip 1 diyabetes mellitus'lu hastaların tanı anında ve klinik izlemde metabolik kontrolün daha iyi sağlanması için sıklığı normal popülasyona göre artmış olan bu otoimmün hastalıklar açısından taranması gerekliliğini desteklemektedir.

Her çalışmada olduğu gibi, çalışmamızın da bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Bu çalışmamızın en önemli kısıtlı noktaları (i) bu çalışma, T1DM tanısı alan olguların yıllar içerisinde sayısal olarak arttığını gösterse de, T1DM tanılı olguların, çalışmanın kapsadığı yıllar içerisindeki hastaneye başvuran hasta sayıları içerisindeki oranı hakkında fikir vermemektedir, (ii) geriye dönük yapılan bu çalışmamızda bazı hastaların tiroid ve diyabet otoantikörleri, C-peptid düzeylerine dosya kayıtlarından ulaşılamamıştır, (iii) veriler tek merkez sonuçları olup Ege bölgesini tam olarak yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma, literatür verileri ile uyumlu olarak,(i) kliniğimize başvuran tip 1 DM olgu sayısının yıllar içinde arttığını (ii) T1DM olgularında poliüri, polidipsi ve kilo kaybının en sık başvuru semptomları olduğunu, (iii) T1DM tanı yaşının düşme eğiliminde olduğunu, (iv) T1DM'nin en sık olarak kış ve sonbahar aylarında saptandığını göstermektedir. Bu sonuçlar, bölgesel nitelik taşımakla birlikte ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Curtis JA, Hagerty D. Managing diabetes in childhood and adolescence. *Can Fam Physician* 2002;48:499-502.
2. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: Etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-78.
3. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG; International Society for P, Adolescent D. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2006;7:341-2.
4. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481-97.
5. Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injection to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:767-74.

6. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133:938-45.
7. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: The EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992;339:905-9.
8. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Linder B, Saydah S, et al. Trends in incidence of type 1 diabetes among non-hispanic white youth in the United States, 2002-2009. *Diabetes* 2014;63:3938-45.
9. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012;55:2142-7.
10. Akesen E, Turan S, Guran T, Atay Z, Save D, Bereket A. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatr Diabetes* 2011;12:567-71.
11. Kandemir N, Açıköz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr* 1994;36:191-95.
12. Demirbilek H, Özbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the Southeastern region of the country: A regional report. *J ClinRes Pediatr Endocrinol* 2013;5:98-103.
13. 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 İstanbul City. *J ClinRes Pediatr Endocrinol* 2015;7:49-56.
14. Wolfsdorf JL, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. ISPAD Clinical Practice Guidelines 2014 Compendium. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15:154-79.
15. DIAMOND Project Group. *DiabetMed*. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes world wide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-66.
16. Hatun Ş. Çocukluk çağında diyabet. *Çocuk Endokrinoloji Dergisi* 2003;1:15-8.
17. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of the type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabet Med* 2016;34:405-10.
18. Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: An analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Res Rev* 1997;13:275-91.
19. Weets I, De Leeuw IH, DuCaju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: Evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care* 2002;25:840-6.
20. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health* 2010;46:171-5.
21. Stipancic G, Sepec MP, Sabolic LL, Radica A, Skrabic V, Severinski S, et al. Clinical characteristics at presentation of type 1 diabetes mellitus in children younger than 15 years in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:665-70.
22. Kalliora MI, Vazeou A, Delis D, Bozas E, Thymelli I, Bartsocas CS. Seasonal variation of type 1 diabetes mellitus diagnosis in Greek children. *Hormones (Athens)* 2011;10:67-71.
23. Ardıclı D, Kandemir N, Alikasifoglu A, Ozon A, Gonc N. Clinical characteristics of type 1 diabetes over a 40 year period in Turkey: Secular trend towards earlier age of onset. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:635-41.
24. Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;3:631-3.
25. Moltchanova EV1, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children world wide. *Diabet Med* 2009;26:673-8.
26. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A, Europe EASG, Diabetes. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: The EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001;44:75-80.
27. 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 ClinRes Pediatr Endocrinol* 2010;2:151-4.