



Özgün Araştırma / Original Article

Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Burhan Aras¹, Alper Akın², Ruken Yıldırım³, Edip Unal⁴, Yusuf Kenan Haspolat⁵

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0002-6833-6462

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0003-1587-9559

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0002-9558-3856

4 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0002-9809-0977

5 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0003-1930-9721

Geliş: 04.06.2018; Revizyon: 02.10.2018; Kabul Tarihi: 26.11.2018

Öz

Amaç: Çalışmamızın amacı, Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) tanısı alan çocuklarda ilk başvuru bulgularının neler olduğunu belirlemektir.

Yöntemler: Bu çalışma 2013-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Acil polikliniğine başvuran yeni T1DM tanısı 142 çocuk hasta incelenerek gerçekleştirildi. Retrospektif olarak dosyalardan hastaların sosyodemografik özellikleri, semptom ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada yer alan çocukların 62'si (%43,66) kız idi. Yaş ortalaması 10,10±1,39 yıl idi. Tanı anındaki kan glikoz düzeyi 425,85±12,51 mg/dl, HbA1c %13,57±3,77 olarak saptandı. Olguların %47,8'inde glutamat dekarboksilaz antikoru pozitifliği tespit edildi. Hastaların %18,3'ünde ailede T1DM hikayesi mevcuttu. Hastalar en çok Ocak ayında (%12,6) ve Kasım ayında (%11,9) tanı aldı. Olguların %83,8'inde hem poliüri hem de polidipsi bulunurken, %41,5 olguda bilinç düzey değişikliği ve %6,3 olguda da koma mevcuttu. Başvuru sırasında hastaların %43'ünde ketoasidoz mevcut iken, %48,5'inde ketozis, %8,5'inde ise sadece hiperglisemi mevcuttu.

Sonuç: Tip 1 DM daha çok adolesan dönemde izlenmektedir. Hastalığın en sık başvuru semptomları poliüri ve polidipsidir. Bu nedenle toplumun poliüri ve polidipsinin T1DM bulguları olabileceği yönünde eğitilmesi gerekmektedir. Toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi diyabetin en önemli komplikasyonu olan diyabetik ketoasidoz sıklığının azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus, ketoasidozis, çocuk.

DOI: 10.5798/dicletip.534811

Yazışma Adresi / Correspondence: Alper Akın, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
e-mail: alperakin1@hotmail.com

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings at the Time of Diagnosis in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Abstract

Objective: The aim of our study is to evaluation of clinical and laboratory findings at the time of diagnosis in children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM).

Methods: In this study, 142 children diagnosed with T1DM who were referred to Pediatric Endocrinology Policlinic and Emergency Policlinic of Dicle University Medical Faculty between 2013 and 2016 were evaluated. Retrospectively, the sociodemographic characteristics, symptoms and laboratory findings of the patients were recorded from the files. All the data obtained were evaluated statistically.

Results: Sixty two (43.66%) of the patients were girls. The mean age was $10,10 \pm 1,39$ years. The blood glucose level at diagnosis was $425,85 \pm 12,51$ mg/dl and HbA1c was $13,57 \pm 3,77$. Anti-Glutamate Decarboxylase (anti-GAD) positivity was detected in 47.8% of the cases. 18.3% of the patients had a T1DM story in their family. Patients were diagnosed mostly in January (12.6%) and November (11.9%). 83.8% of cases had both polyuria and polydipsia, 41.5% had consciousness level change and 6.3% had coma. Ketoacidosis was present in 43% of the patients at the time of admission, ketosis in 48.5% and only hyperglycemia in 8.5%.

Conclusion: Type 1 DM is mostly observed in adolescence. The most common symptoms of the disease are polyuria and polydipsia. For this reason the community needs to be educated that polyuria and polydipsia may have T1DM findings. Awareness of the community in this issue can reduce the frequency of diabetic ketoacidosis, the most important complication of diabetes.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, ketoacidosis, child

GİRİŞ

Tip 1 diyabetes mellitus çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik beta hücrelerinin yıkımı ile giden ve insülin eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Olguların büyük kısmında (%90) beta hücrelerinin otoimmün yıkımı (Tip 1A), az bir kısmında (%10) ise beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1B)¹. T1DM esas olarak çocukluk yaş grubunun hastalığı olup, özellikle 4-6 yaş ve 10-14 yaşlarında pik yapmaktadır². T1DM insidansı ülkeler arasında, hatta aynı ülke içinde farklı bölgelerde ve farklı etnik gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu belirtilmiştir³. Ülkemizde 2014 yılında yapılan bir çalışmada T1DM insidansının 0.75/1000 olduğu gösterilmiştir⁴.

Gelişmiş ülkelerde T1DM'nin en sık başvuru şekli asidoz olmadan gelişen hiperglisemik semptomlardır (poliüri, polidipsi, polifaji, idrar

kaçırma vb). Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde ise ketoasidoz ile başvuru sıklığı daha yüksektir².

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Çocuk Acil polikliniğine başvuran ve T1DM tanısı konulan çocukların demografik özellikleri ve ilk başvuru esnasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2013-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Polikliniği ve Acil Polikliniği'ne başvuran ve yeni T1DM tanısı alan, 0-18 yaş arasında 142 hasta incelenmiştir. T1DM ile ilişkili olmayan başka bir kronik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif olarak hasta dosya kayıtları incelenerek hastaların sosyodemografik özellikleri; poliüri, polidipsi, bilinç düzey değişikliği ve koma gibi semptom ve bulgular, Glikolize Hemoglobin A1c (HbA1c), C-peptit,

kan şekeri, çölyak hastalığının tespiti için bakılan doku transglutaminaz immunglobulin A değerleri, kan bikarbonat (HCO₃) ve parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂), serum sodyum, potasyum ve Anti glutamik asit dekarboksilaz (Anti GAD) antikör düzeyleri ile diğer laboratuvar bulguları kaydedildi. Tanı anındaki klinik tablo hiperglisemi, ketozis ve ketoasidoz olarak sınıflandırıldı. Başvuru esnasında diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısı ve sınıflandırılması ISPAD 2014 kılavuzu temel alınarak yapıldı⁵. Rastgele bakılan kan glukoz değeri >200 mg/dl, kan gazında pH <7.30, HCO₃ <15 mmol/L ve idrar analizinde idrar ketonu pozitif olan olgular DKA olarak kabul edildi. DKA tanısı konulan hastalar kan gazı sonucuna göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kan gazında pH 7.2-7.3 veya HCO₃ 10-15 mmol/L ise hafif DKA, pH 7.1-7.2 veya HCO₃ 5-10 mmol/L ise orta DKA ve pH < 7.1 veya HCO₃ < 5 mmol/L ise ağır DKA olarak kabul edildi. Tanı anında açlık plazma glukoz düzeyi 126 mg/dl ve üzerinde, kan ve idrar ketonu negatif, kan gazında asidoz saptanmayan hastalar hiperglisemi; plazma glukoz düzeyi 126 mg/dl ve üstü, kan ve idrar ketonu pozitif ve kan gazında asidoz olmayan hastalar ketozis olarak sınıflandırıldı. Hastalar tanı yaşlarına göre 5 yaş ve altı, 6-10 yaş ile 10 yaş ve üstü olarak sınıflandırıldı. Bilincin tam kaybı durumunda "koma", bilinçteki değişikliklerin diğer tüm şekilleri için (letarji, somnolans, konfüzyon ve dezoryantasyon) "bilinç düzeyi değişikliği" tanımlaması kullanıldı.

Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 23 (Statistical Package for the Social Sciences - IBM®, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov test) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm SD, normal dağılım

göstermeyen değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) değerler verilerek gösterildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Oranla belirlenen değişkenlerin istatistiksel analizleri ki-kare testi ile yapıldı. P < 0,05 istatistiksel değerlendirmede anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmaları etik kurulundan yazılı onay (16-12-2016/No:340) alındıktan sonra başlandı.

BULGULAR

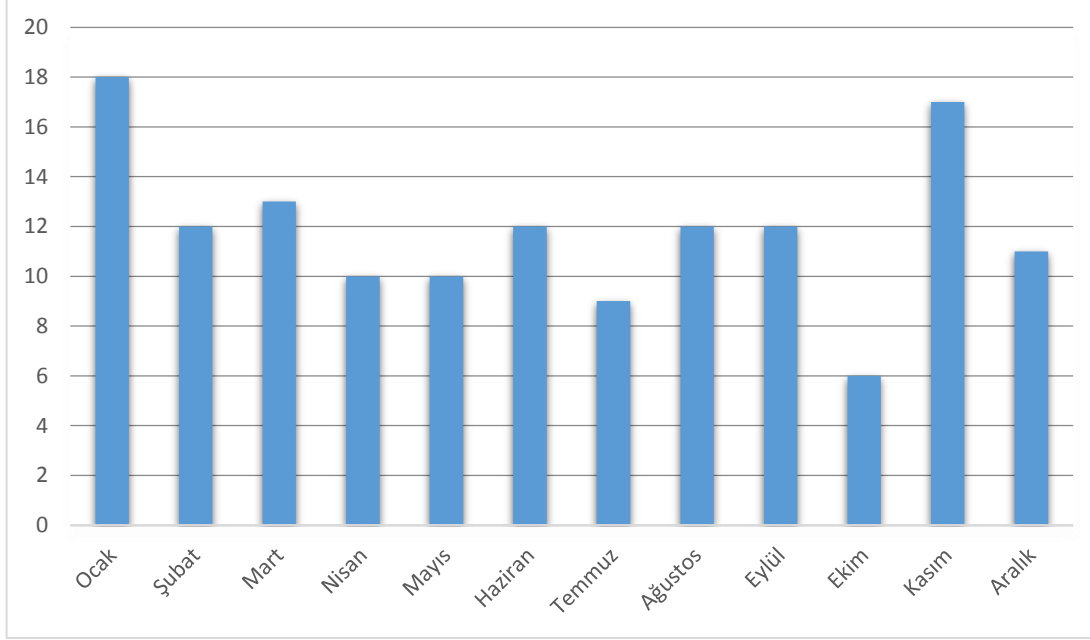
Çalışmaya alınan 142 hastanın 62'si (%43,66) kız, 80'i (%56,33) erkek idi. Cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,456). Tanı anındaki yaş ortalaması 10,10 \pm 1,39 yıl olarak saptandı (2 gün-18 yaş). Çalışmaya katılan olguların 26'sında (%18,3) ailede T1DM öyküsü bulunurken, 116'sında (%81,7) ailede T1DM öyküsü olmadığı tespit edildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1:Hastaların sosyodemografik özellikleri

Hasta sayısı	n: 142
Kız	62 (% 43,66)
Erkek	80 (% 56,33)
Ortalama tanı yaşı (yıl)*	10,10 \pm 1,39
Ailede Tip 1 Diyabetes mellitus varlığı	26 (% 18,3)

Değerler sayı (yüzde) ve *ort. \pm SD (dağılım) olarak verilmiştir.

Hastalar yaşlarına göre 3 gruba ayrıldığında 28'i (%19,2) 5 yaş ve altında yer alırken, 47'si (%33,10) 6-10 yaş aralığında ve 67'si (%47,18) 10 yaş ve üstünde yer alıyordu. Tanının mevsimlere göre dağılımına bakıldığında hastaların 40'ı (%28,2) kış, 35'i (%24,7) sonbahar, 34'ü (%23,8) ilkbahar ve 33'ünün (%23,3) yaz aylarında başvurduğu belirlendi. Çalışmaya alınan çocukların tanı aldığı aylar incelendiğinde; en çok %12,68'lik oran ile Ocak ayında; daha sonra %11,97'lik oran ile Kasım, %8,45'lik oran ile Şubat, Haziran, Ağustos ve Eylül aylarında tanı aldıkları tespit edildi (şekil 1).



Şekil 1. Aylara göre yeni tanı alan hasta sayıları.

Çalışmaya alınan hastaların 119'unda (%83,8) hem poliüri hem polidipsi bulunurken, 59'unda (%41,5) bilinç düzey değişikliği, 9'unda (%6,3) koma saptandı. Tanı esnasındaki laboratuvar verileri incelendiğinde; ortalama serum glukozu $425,85 \pm 12,51$ mg/dl, serum C-peptit düzeyi $0,82 \pm 0,18$ ng/ml, HbA1c değeri $13,57 \pm 3,77$, kan gazında PH $7,26 \pm 0,15$, PCO2 $29,88 \pm 11,39$ mmHg, HCO3 $16,17 \pm 6,40$ mmol/L saptandı. Başvuru esnasında; olguların 61'inde (%43) ketoasidoz, 69'unda (%48,5) ketozis ve 12'sinde (%8,5) ise sadece hiperglisemi mevcuttu. DKA ile başvuran olguların 27'sinde (%44,3) hafif, 12'sinde (%19,7) orta ve 22'sinde (%36) ağır DKA tablosu mevcuttu. DKA ile başvuran hastaların ortalama HbA1c'si $14,6 \pm 2,7$, DKA ile başvurmeyen hastaların HbA1c'si ise $13,3 \pm 3,5$ mg/dl olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,026$) Ortalama serum sodyum düzeyi $132,39 \pm 4,49$ mmol/L, potasyum düzeyi $4,16 \pm 0,61$ mmol/L olarak tespit edildi. Diyabet gelişiminin patogenezinde rolü olduğu öne sürülen anti-GAD antikoru düzeyi 68 (%48) hastada pozitif saptanırken, çölyak hastalığı için bakılan doku transglutaminaz IgA antikoru 15 (%10,5)

hastada pozitif saptandı. Hastaların tanı esnasındaki semptom ve laboratuvar bulguları tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, T1DM tanısı alan çocuklarda ilk başvuru bulguları ve hastaların demografik özellikleri araştırılmıştır. T1DM çeşitli çalışmalarda cinsiyet açısından farklı sıklıklar göstermektedir. Hastalığın daha sık olduğu Norveç ve Finlandiya'da erkeklerde sıklığın daha yüksek olduğu bildirilirken; Polonya ve İsrail gibi sıklığın daha düşük olduğu ülkelerde ise kızlarda daha sık olarak bildirilmiştir⁶. Kandemir ve arkadaşları⁷ T1DM'un erkek ve kızlar arasındaki sıklığının benzer olduğunu bildirmiştir. Hatun ve arkadaşlarının⁸ ise hastalığın erkek ve kızlarda benzer oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda benzer bir şekilde olgularımız arasında cinsiyetler açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,456$). Çalışmamızda bulunan hastaların %56,33'ü erkek, %43,66'sı kız idi.

Tablo 2: Tanı anındaki semptom ve laboratuvar bulguları

	n (%)
Semptom	
Poliürrü	119 (% 83,8)
Polidipsi	119 (% 83,8)
Bilinç düzey değişikliği	59 (% 41.5)
Koma	9 (% 6,3)
Laboratuvar	
PH*	7,26±0,15
PCO2(mmHg)*	29,88±11,39
HCO3(mmol/L)*	16,17±6,4
Serum sodyum düzeyi (mmol/L)*	132,39±4,49
Serum potasyum düzeyi (mmol/L) *	4,16±0,61
Anti-GAD Antikoru pozitifliği	68(% 47,8)
Açlık kan şekeri (mg/dl)*	425±12,51
C-peptit (ng/ml) *	0,82±0,18

Değerler sayı (yüzde) ve *ort. ± SD (dağılım) olarak verilmiştir. PCO2:parsiyel karbondioksit basıncı, GAD: glutamik asit dekarboksilaz, HCO3:bikarbonat, HbA1C:glikozile hemoglobin C, PH: power of hydrogen

Çalışmamıza alınan çocukların ortalama yaşları 10,10±1,39 yıl olarak saptanmıştır ve bu çocukların %47'sinin 10 yaş ve üzerinde (14,19±2,41 yıl) yer aldığı tespit edilmiştir. Kandemir ve arkadaşlarının⁷ İç Anadolu Bölgesi ağırlıklı, Türkiye'nin farklı bölgelerinden gelen ve 1969'dan 1991'e kadar izlenen 477 olgudaki epidemiyolojik çalışmasında, diyabet tanı yaş pikininin 12-14 yaş olduğu bildirilmiştir.

Gül ve arkadaşlarının⁹ 2006 yılında yaptıkları retrospektif çalışmada; olguların %3,4'ünün birinci derece akrabasında diyabet hastalığına (Tip 1 veya Tip 2) rastlandığı bildirilmiştir. Çalışmamıza katılan çocukların %18,3'ünde ailede T1DM öyküsü mevcuttu. Çalışmamızdaki oran Gül ve arkadaşlarının⁹ buldukları orandan daha yüksektir. Bunun, çalışmamızın akraba evliliğinin sık olduğu bir bölgeyi kapsamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalarımızın anne-babaları arasındaki

akrabalık oranlarına ilişkin sağlıklı verilere ulaşılamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda saptanan ailede T1DM saptanma sıklığının yüksek olmasının başka çalışmalarla desteklenmesi ve irdelenmesi gerekmektedir.

Tip 1 DM farklı mevsimlerde farklı sıklıkta görülmektedir ve sıklıkla sonbahar ve kış aylarında tanı konulmaktadır^{10,11}. Çalışmalarda ilk başvuru mevsiminin sıklıkla kış mevsimi olduğu ve bu dağılımın kış mevsiminde viral infeksiyon sıklığındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{12,14}. Güven ve arkadaşlarının¹² yaptıkları bir çalışmada, Samsun'da T1DM'li çocukların sıklıkla sonbahar ve kış aylarında tanı aldığı bildirilmiştir. Elazığ'da yapılan bir çalışmada T1DM tanısının sıklıkla kış mevsiminde konulduğu; sonbahar ve ilkbahar aylarında ise daha az tanı konulduğu bildirilmiştir¹³. Sağlam ve arkadaşları¹⁴ 2008 yılında yaptıkları araştırmada T1DM'li hasta tanısının üç ayda (Ocak, Şubat ve Mart) zirve yaptığı; ikinci zirveyi ise sonbaharda (Eylül, Ekim ve Kasım ayları) yaptığını bildirmişlerdir. Şimşek ve arkadaşları¹⁵ ise olguların %58'nin kış, %20'inin ilkbahar, %14'ünün yaz, %8'inin sonbahar mevsiminde tanı aldığını bildirmiştir. Çalışmamızdaki hastaların hastaneye başvuru mevsimi yönünden değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çocuklarda diyabet semptomları genellikle akut olarak başladığından tanı daha kolay konulabilmektedir. Sık klinik bulgu olan poliüri, kan glukoz düzeyinin renal eşiği aşması ile ortaya çıkar^{16,17}. Çocuklarda diyabetin sık başvuru bulgu ve semptomları poliür ve polidipsi, halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybıdır^{16,18}. Çalışmamızda yeni tanı T1DM'li hastalarda en sık rastlanan yakınmalar sırasıyla poliüri, polidipsi, DKA, bilinç düzeyi değişikliği ve komadır. Çocukluklardaki T1DM nedeniyle ölümlerde en sık neden DKA ve bunun sonucunda gelişen beyin ödemi¹⁹⁻²². Lévy-Marchal ve arkadaşlarının²³ Avrupa'da yaptıkları çok merkezli çalışmalarında DKA sıklığı başvuru anında %26-40 olarak

bildirilmiştir. Ayrıca hayat ve sağlıkta yüksek standartları olan ülkelerde DKA tanısıyla başvuru sıklığı daha azdır. Hindistan'da tanı anında DKA saptanma oranı %66 iken; Almanya'da %26,3 oranında bildirilmiştir^{24,25}. Şimşek ve arkadaşları¹⁵ T1DM tanısı alan 46 hastanın üçte birinin (%33) başvuruda DKA tanısı aldığını ve bunların dördünde ise koma saptandığını bildirmişlerdir. Ülkemizde Antalya, Bolu ve Eskişehir'de T1DM'li hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda DKA ile başvuru oranının sırasıyla %34,8, %39,1 ve %27,2 olduğu tespit edilmiştir²⁶⁻²⁸. Bu çalışmaların hiçbirinde olguların DKA ağırlığı (hafif-orta-ağır) belirtilmemiştir. DKA ile başvuru olgularımızın %43'ünde mevcut olup, bu hastaların tanı sırasında bakılan HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksekti. Hastalarımızdaki DKA oranı Avrupa'dan bildirilen değerlerden daha yüksektir. Ayrıca ülkemizin özellikle batı bölgelerinde yapılan çalışmalardan da daha yüksek olduğu görülmektedir^{15,26-28}. Bunun nedeninin çalışmamızın sosyoekonomik düzeyin ülkemiz ortalamasının altında olduğu bir bölgede yapılmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu yüksekliğin nedeninin başka çalışmalarla irdelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Tip 1 diyabette, hastaların %80-90'ında T hücreleri aracılığı ile pankreas adacık beta hücrelerinde yıkım ortaya çıkar. Bu yıkıma neden olan birçok antikor tespit edilmiştir, fakat klinik olarak tespit edilebilen altı antikor bulunmaktadır; bu antikorlar anti-GAD, IAA, ICA, anti-tirozin fosfataz antikor (IA-2A), insülinoma ile ilişkili 2β otoantikor (IA-2β), çinko transporter antikor (ZnT8A)'dur. Kong ve arkadaşları²⁹ 2013 yılında 86 tip 1 diyabetli hastada yapılan çalışmada tanı anında antikor pozitifliği bakılmış ve hastaların %66,2'inde anti-GAD, %54,1'inde ICA ve %35,6'ında IAA pozitif olarak tespit etmiştir. Demiral ve arkadaşlarının²⁸ 86 hastayı içeren çalışmalarında hastaların %53,4'ünde anti-

GAD, %37,2'sinde ICA ve %26,7'sinde IAA pozitif saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sadece anti-GAD antikor bakıldı ve hastaların %47,8'inde pozitif saptanarak literatür bulgularıyla benzer olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

T1DM sık görülen ve önemli metabolik sorunlara yol açan bir hastalıktır. Hastalık adolesan dönemde daha sık görülmekle beraber küçük yaşlarda da görülebilir. DKA en önemli komplikasyonlarından biridir, bu komplikasyonu en aza indirmek için toplum poliüri ve polidipsi gibi sık görülen semptomların T1DM'nin semptomları olabileceği konusunda bilinçlendirilmelidir. Aile öyküsünün yüksek olması nedeniyle DM tanılı hastaların aile bireyleri öncü semptomlar konusunda bilgilendirilmelidir. Ülkemizde sık görülen T1DM'un epidemiyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılması için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Atkinson, M. A. and G. S. Eisenbarth, Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358: 221-29.
2. Vuralı D, Kandemir N. Tip 1 diabetes mellitus. In: Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dünder BN, Abacı A, Akçay T(eds). *Çocuk Endokrinolojisi*(4. Baskı). *Pediyatrik Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2014; 399-452.
3. Forouhi NG, Wareham NJ. *Epidemiology of diabetes*. *Medicine (Abingdon)*. 2014; 42: 698-702.
4. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, 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. Wolfsdorf JL, Allgrove J, Craig ME, et l. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014.Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2014; Suppl 20: 154-79.
6. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics*. 1985; 75: 921-7.
7. Kandemir N, Açıkgöz E, Yordan N. The Epidemiology of Diabet Onset İnsulin Dependent Diabetes Mellitus in Turkish Children: A Retrospektive Analysis of 477 Cases. *Turk J Pediatr*. 1994; 36: 191-5.
8. Hatun Ş, Teziç T. Ankara'daki Okul Çocuklarında Tip 1 Diabet Prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1996; 39: 465-472.
9. Gül A. Tip1 Diabetes Mellituslu Çocuk ve Adolesan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İst. 2006.
10. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
11. Green A, Sjolie A.K, Eshoj O. Trends in the epidemiology of IDDM during 1970-2020 in Fyn County, Denmark. *Diabetes Care*. 1996; 19: 801-6.
12. Güven A, Aydın M. Beş yaşından önce tip 1 diyabetes mellitus tanısı alan çocuklarda etiopatogeneizde rol alan faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005; 48: 295-300.
13. Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, ve ark. İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojik Özellikleri. *FÜ Sağ Bil Derg*. 2007; 21: 75-9.
14. Sağlam H, Eren E, Çakır ED, ve ark. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran çocukların klinik ve labaratuvar özellikleri. *Journual of Current Pediatrics*. 2008; 6: 94-8.
15. Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Batı karadeniz bölgesinde yaşayan çocuklarda insüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2003; 38: 216-22.
16. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-72.
17. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemc control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2007; 8: 408-18.
18. Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric Endokrinoloji (1.Baskı)*. *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.
19. Sperling MA. Diabetes mellitus. In: Sperling MA. (ed). *Pediatric Endocrinology (2nd ed)*. Philadelphia: WB Saunders, 2002; p.323-63.
20. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Diabetes in the child and adolescent. In: Liftshitz F. (ed). *Pediatric Endocrinology (4th ed)*. New york: Marcel-Dekker, 2004; p.611-51.
21. Edge JA, Ford-Adams MA, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 318-23.
22. Rosenbloom AL, Winter WE, Escobar O, Diabetes Mellitus. In: Lifshitz F, (ed.), *Pediatric Endocr*. 5th edition. New York: Informa Health Care 2007; 57-202.
23. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Gren A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: The EURODIAB Study. *Diabetologia*. 2001; 44(Supp 3): 75-80.
24. Neu A, Willasch A, Eehalt S, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4: 77-81.
25. Jayashree M, Singhi S. Diabetic ketoacidosis: predictors of outcome in a pediatric intensive care unit of a developing country *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5: 427-33.
26. Kocabaş A, Aldemir Kocabaş B, Karagüzel G, Akçurum S. Tip 1 diyabetes mellitus olgularımızın antropometrik ve metabolik izlem özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2013; 3: 113-118.
27. Aydın H, Andıran N, Buluş D, Yağlı E. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastaların Klinik, Laboratuvar, Sosyokültürel ve Demografik Özellikleri. *Türkiye Çocuk Hast Dergisi* 2016; 2: 112-9.
28. Demiral M, Binay Ç, Şimşek E. Eskişehir ilinde tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile izlenen hastaların epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2016; 59: 14-20.
29. Kong YH, Kim MS, Lee DY. Comparison of the prevalance of islet autoantibodies according to age disease duration in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 18: 65-70.