KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL RESEARCH

VAN TIP DERGİSİ Medical Journal
Van Tıp Derg 24(2): 85-90, 2017

Tip 1 Diyabet Mellitus Olgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Type 1 Diabetes Mellitus Patients

Keziban Aslı Bala[1*], Muazzez Didin[2], Sultan Kaba[1], Oktay Aslan[2], Serap Karaman[1], Selami Kocaman[1], Murat Doğan[1]

[1]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Van
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

ÖZET

Amaç: Retrospektif olarak planlanan çalışmada; 0-18 yaş arası tip 1 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda demografik özellikler, tanı yaşları, metabolik kontrol durumları, tanı anındaki bulguları ve diyabete eşlik eden hastalıklarının olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk endokrinoloji polikliniğimizden takip ve tedavileri yapılan; "WHO" kriterlerine göre tanı konulmuş eski ve yeni tanılı 0-18 yaş aralığında, 101 tip 1 DM hastası çocuk alındı.

Bulgular: Tip 1 DM' li hastaların 43'ü (%42.6) kız, 58'i (%57.4) erkekti. Tanı yaşı ortalaması 8.3 ± 8.0 yıl (min:1 yıl, max: 16 yıl) idi. Hastaların başvuru anında %51.6' sında diyabetik ketoasidoz, %27.7' sinde hiperglisemi ve %20.7' sinde ketonemi saptandı. Eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde tip 1 DM'lu 6 kişide (5.9%) çölyak hastalığı tespit edilmişken, 95 kişide (94.1%) eşlik eden herhangi bir otoimmün hastalık saptanmamıştı. Tip 1 DM'lu çocukların 2'sinde (1.9%) diyabetik nefropati gelişmişken, 99'unda (98.1%) diyabetin herhangi bir kronik komplikasyonu saptanmamıştı. Hastaların 8'i (7.9%) iyi metabolik kontrollü, 29'u (28.7%) orta metabolik kontrollü, 64'ü (63.4%) kötü metabolik kontrollü olarak saptandı.

Sonuçlar: Çalışmamızda tip 1 DM' nin ilimizde erkek çocuklarda kızlara göre daha sık olduğu, tanıda ketoasidozla başvurunun daha çok görüldüğü, diyabetin ortaya çıktığı doruk yaşların 5 yaş öncesi ve erken puberte yaşları olduğu, en sık eşlik eden otoimmun hastalığın çölyak hastalığı ve en sık kronik komplikasyon olarak da nefropati geliştiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabetes mellitus, çocuk, epidemiyolojik, demografik özellikler

ABSTRACT

Objective: In this retrospective study, we aimed to identify demographic characteristics, age at onset, metabolic control status, findings at diagnosis and comorbid conditions in patients (aged 0-18 years) with type 1 diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods: The study included 101 patients aged 0-18 years with previous or recent diagnosis of type 1 DM based on WHO criteria who were followed in pediatric endocrinology department of Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine.

Results: Of the patients with type 1 DM, there were 43 girls (42.6%) and 58 boys (57.4%). Mean age at diagnosis was 8.3 ± 8.0 years (min-max: 1-16 years). At the time of presentation, there was diabetic ketoacidosis in 51.6%, hyperglycemia in 27.7% and ketonemia in 20.7% of the patients. Celiac disease was detected in 6 patients with type 1 DM (%5.9) while no comorbid autoimmune disease was detected in 95 patients (94.1%). Diabetic nephropathy developed in 2 children with type 1 DM (1.9%) while no chronic complication of diabetes mellitus was observed in 99 children (98.1%). Metabolic control was considered to be good in 8 (7.9%), moderate in 29 (28.7%) and poor in 64 of children (63.4%).

Conclusions: In our study, it was found that in our province type 1 DM is more common in boys than girls; ketoacidosis is more frequently seen at the time of diagnosis; the onset of diagnosis have 2 peaks under 5 years of age and at early puberty; most common comorbid disease is celiac disease; and most common chronic complication is nephropathy.

Key Words: Type 1 diabetes mellitus, child, epidemiological, demographic characteristics

Giriş

Diyabetes Mellitus (DM), insülinin salgılanmasında, etkisinde veya her ikisinde oluşan yetmezlik sonucunda meydana gelen kronik hipergliseminin neden olduğu bir metabolik hastalık grubudur (1, 2). β hücrelerindeki otoimmun hasardan insülin direncine kadar farklı patolojik olaylar hastalığın gelişimine neden olup, insülinin hedef doku üzerindeki yetersizliği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla sonuçlanır. Tüm diyabet olgularının %5-10'unu oluşturan Tip 1 DM'de karakteristik olarak insülin salgılanması yetersizdir. Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen diyabetin %90' ını tip 1 DM oluşturur (1, 2).

Tip 1 DM' de insidans; yaşa, ırka, coğrafi bölgeye ve

***Sorumlu Yazar:** Dr. Keziban Aslı BALA, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, 65100 Van, Türkiye, Tel: +90 543 647 22 98, E-mail: kezibanaslibulan@gmail.com
Geliş Tarihi: 30.05.2016, **Kabul Tarihi:** 28.07.2016

mevsimlere göre değişkenlik göstermektedir. Tip 1 DM, bütün yaş gruplarında görülse de özellikle 5-7 yaşlarında (okula başlangıç ve enfeksiyöz ajanlarla karşılaşmanın daha yoğun olması) ve 10-14 yaşlarında (ergenlik dönemdeki cinsiyet hormonları, büyüme hormonu ve emosyonel stresin yüksek olması) olmak üzere iki dönemde daha sık karşılaşılır (3, 4).

Tip1 DM'lu olgular çoğunlukla poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve kilo kaybı gibi klasik semptomlarla başvururlar ve başvuru sırasında hiperglisemi, ketoz, ketoasidoz mevcut olabilir (5). Epidemiyolojik çalışmalarda esas alınan ırk, coğrafi konum, mevsim, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları ve enfeksiyoz hastalıklar diyabetin insidansını ve başlangıç yaşını da etkileyen faktörlerdir (6).

Bu çalışmada Van ilinde yaşayan tip 1 DM tanılı çocukların epidemiyolojik ve demografik özelliklerini incelemeyi planladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Alınan Vakaların Belirlenmesi: Çalışmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran 0-18 yaş arası "WHO" kriterlerine göre tanı konulmuş eski ve yeni tanılı 101 tip 1 DM' lu hasta çocuk alındı.

Hastaların fizik muayene bulguları ve laboratuar verileri elektronik sağlık kayıtlarından elde edildi.

Hastaların tanı yaşı ve ilk tanıdaki klinik tablolarına (hiperglisemi, ketozis ve ketoasidoz) göre dağılımları yapıldı. Tanı yaşlarına göre <5, 5-7, 7-13 ve 13-18 yaş olarak ayrıldılar. Hastalardan tanı anındaki açlık serum glukozu 126 mg/dl ve rastgele alınan örneklerde serum glukozu 200 mg/dl üzerinde olan ancak ketonemi veya ketonürisi olmayan, venöz kan pH > 7.30, HCO3 >15 mEq/L olan hastalar hiperglisemi grubu; hiperglisemi ile beraber ketonemi ve ketonürisi olup venöz kan pH > 7.30, HCO3 > 15mEq/L saptananlar ketozis grubu; hiperglisemi ve ketozis ile beraber venöz kan pH <7.30, HCO3 <15mEq/L olan hastalar ketoasidoz grubu olarak ayrıldılar. Hastaların son bir yıllık ortalama glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerine göre metabolik kontrolleri belirlendi. Ortalama HbA1c <7% ise iyi metabolik kontrol, 7-9% arasında ise orta metabolik kontrol ve >9% ise kötü metabolik kontrol olarak değerlendirildi. Hastaların izlemlerinde mikroalbumin atılımı 30-300 mg/gün olanlar diyabetik nefropati olarak tanı aldılar. Rutin kontrollerde belli aralıklarla bakılan tiroid otoantikorları (anti-tiroid peroksidaz antikor ve anti-tiroglobülin antikor) ve sT4 ve TSH değerleri ile çölyak otoantikorları (anti-doku transglutaminaz antikoru ile anti-gliadin antikoru) diyabete eşlik eden otoimmun hastalıklar açısından değerlendirildi.

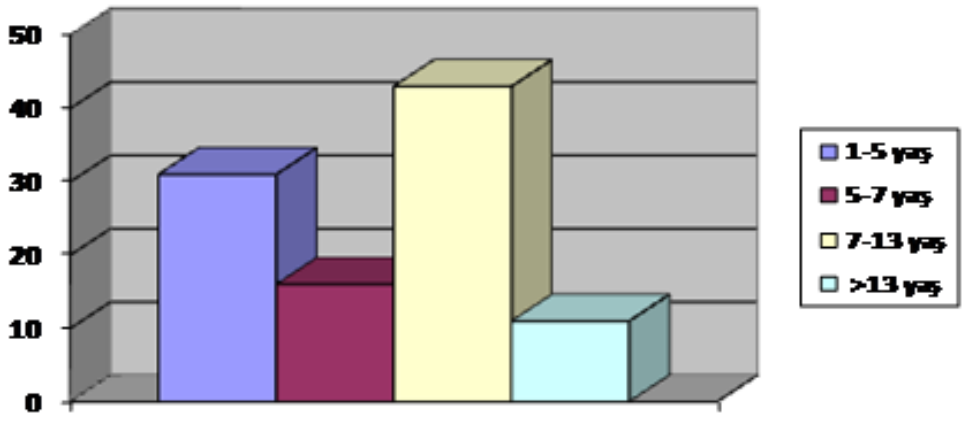
İstatistik Analizler: SPPS (ver:13) istatistik programı kullanılarak; sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verilirken kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Etik Kurul tarafından 08.10.2013 tarihli toplantısında 13 nolu kararla onaylanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya, "WHO" kriterlerine göre tanı konulmuş eski ve yeni tanılı 0-18 yaş aralığında tip 1 DM hastası 101 çocuk alındı.

Tip 1 DM' li hastaların 43'ü (%42.6) kız, 58'i (%57.4) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 11.69 ± 3.70 iken tanı yaşı ortalaması 8.3 ± 8.0 yıl (min:1 yıl, max: 16 yıl) idi. Tanı yaşının 1–5 yaş (% 31) ve 7-13 yaş (% 43) grubunda zirve yaptığı görüldü (Şekil 1). Olguların 65'i (64.4%) prepubertal, 36' sı (35.6%) pubertal dönemde idi.



Şekil 1. Tip 1 diyabetik hastaların tanı anındaki yaş dağılımı.

Tip 1 DM tanı konulma sıklığının mevsimsel dağılımı sıklık sırasına göre kış (%36), sonbahar (%34), yaz (%20) ve ilkbahar (%10) olarak saptandı (Şekil 2).

Hastaların ağırlık ortalaması 42.08 ± 20.1 kilogram (kg) iken, boy ortalaması 142 ± 25.7 santimetre (cm) idi. Vücut kitle indeksi (VKI) ortalaması 18.7 ± 2.93 kg/m^2 olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'te verilmiştir.

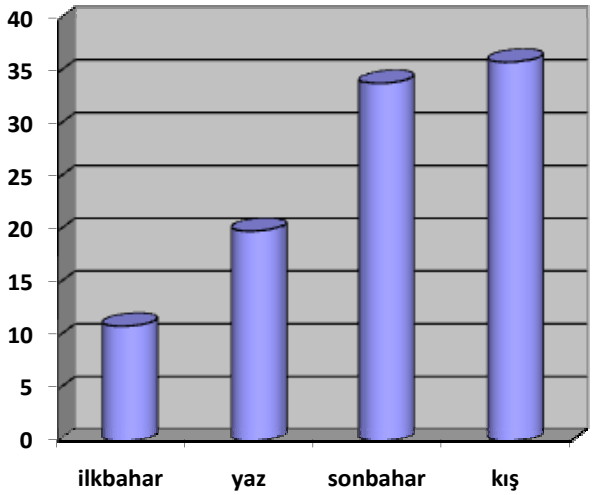
Başvuru tabloları incelendiğinde %51.6'sının (n=52) diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başvurduğu saptandı. Hastaların %27.7'sinde (n=28) ketozis olmadan hiperglisemi ve %20.7' sinde de (n=21) ketozis vardı.

Eşlik eden otoimmün hastalıklar (EEOİH) açısından değerlendirildiğinde tip 1 DM'li 6 kişide (5.9%) çölyak hastalığı tespit edilmişken, 95 kişide (94.1%) eşlik eden herhangi bir otoimmün hastalık saptanmamıştı. Tip 1 DM'li çocukların 2'sinde (1.9%) diyabetik nefropati gelişmişken, 99'unda (98.1%) diyabetin herhangi bir kronik komplikasyonu saptanmamıştı (Tablo 2).

Olguların son bir yıllık ortalama glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerine bakıldığında 8'i (7.9%) iyi metabolik kontrollü, 29'u (28.7%) orta metabolik kontrollü, 64'ü (63.4%) kötü metabolik kontrollü olarak tespit edildi.

Tartışma

Son dönemlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çocuklarda tip I DM' nin insidansında belirgin farklılıklar olduğunu gösterilmiştir. Yıllık artış oranı Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya' da %2-5' tir (7). Amerika' da gençlerde diyabeti araştıran 'SEARCH for Diabetes in Youth' isimli çok merkezli bir insidans çalışmasında 2002-2003 yılları arasında 10 milyondan fazla birey içeren bir toplumda 1905 çocuk ve adolesan olguya tip 1 DM tanısı konulmuştur (8). Prevalans çalışmasında ise tip 1 DM prevelansı 20



Şekil 2. Tip 1 diyabet tanısı konulan hastalarda hastalarda mevsimsel dağılım.

Tablo 1. Tip 1 Diyabetes Mellituslu hastaların demografik özellikleri

Tip 1 Diyabetes Mellituslu hastalar	
Sayı	101
Erkek/Kız	58/43
Yaş (Ortalama ±St. Sap)	11.69±3.70
Boy (Ortalama ±St. Sap)	142 ± 25.7
VK (Ortalama±St. Sap sı	18.7 ± 2.93
Pubertal	36(35.6%)
Prepubertal	65(64.4%)
Tanı yaşı (Ortalama ±St. Sap)	8.3 ± 8.0

VKI: Vücut Kitle İndeksi, St. Sap.:Standart sapma

Tablo 2. Tip 1 Diyabetes Mellituslu hastaların klinik özellikleri

Başvuru şekli	n (%)
Hiperglisemi	28 (28)
Ketozis	22 (22)
Diyabetik ketoasidoz	51 (50)
Eşlik eden otoimmün hastalık	
Çölyak hastalığı	6(5.9%)
Eşlik eden komplikasyon	
Nefropati	2(1.9%)

yaş altı gençlerde 2.28/1000 olarak bulunmuştur. Türkiye' de bu yıl yayınlanan 18 yaş altı çocuklarda ilk ulusal tip 1 DM prevelans ve insidans çalışmasının verilerine göre prevelans 0.75/1000 olarak saptanmış olup SEARCH çalışmasındaki verilere göre düşük bulunmuştur (9). Aynı çalışmada total insidans 10.8/100.000 bulunmuş olup ilimizin de bulunduğu Doğu Anadolu Bölgesi, bölgeler arasında en düşük (7.0/100.000) insidansa sahip olarak saptanmıştır (9).

Tip 1 DM' nin çocukluk çağında tanı yaşı çoğunlukla iki tepeli bir dağılım izlemektedir. İlk zirve 4-6 yaşlarında olup okula başlangıç dönemine denk gelir ve enfeksiyön hastalıklarının artmasıyla; ikinci zirve ise ergenlik dönemine denk gelen 10-14 yaşları olup insülin karşıtı sistemdeki aktivitenin artmaşıyla ilişkili olduğu görünmektedir (10). Türkiye' de 1969-1991 yılları arasında yapılan, 477 olguyu içeren retrospektif bir epidemiyoloji çalışmasında tip 1 DM tanı yaşının 12 ve 14 yaşları arasında zirve yaptığı görülmüştür (11). Semptomların başlama yaşı 1-16 yaş arasındaki grubumuzda tanı sırasındaki ortalama yaş 8.3 yaş olarak saptandı. Olgularımızın tanı yaşları literatür verilerine uygun olarak 5 yaş öncesi ve 7-13 yaşları arasında yoğunluk gösterdi.

Otoimmün hastalıklar genellikle kızlarda daha yaygın olmasına rağmen çocuklarda tip 1 DM kızlarda ve erkeklerde yaklaşık eşit sıklıkta görülmektedir (12). Avrupa' da tip 1 DM, insidansının daha yüksek olduğu toplumlarda erkek çocuklarında; hastalığın insidansının düşük olduğu toplumlarda ise özellikle Avrupa dışı kökenlilerde kız çocuklarında daha yaygın olarak saptanmaktadır (13, 14). Bizim çalışmamızda da hastaların cinsiyet dağılımı birbirine yakın olmakla birlikte E/K (58/43) oranı 1.3 olarak erkeklerde daha fazla saptandı.

Tip 1 DM' de yeni vakaların ortaya çıkmasında mevsimsel farklılıklar görülebilir. Daha çok kış aylarında tip 1 DM insidansı pik yapmaktadır (5). Kış aylarında yeni vaka sayısındaki artış kış aylarında enfeksiyonların daha sık olmasına bağlanmıştır. Kandemir ve ark.'nın (11) yaptığı epidemiyolojik çalışmada olguların en sık kış aylarında tanı aldığı görülmüştür (11). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak çocuklarda tip 1 DM tanısının kış aylarında zirve yaptığı ve ilkbaharda ise azaldığı saptandı.

Çocukluk ve adolesan yaş grubunda diyabetin en sık başvuru şikayetleri poliüri, polidipsi, ağırlık kaybı, halsizlik ve yorgunluk hissidir. Çocukluklarda ketoz daha çok anoreksiye neden olduğu için polifaji nadirdir (1). Hastalarımızın başvuru tablolarına bakıldığında 28 hastanın (%27.7) hiperglisemininin neden olduğu poliüri, polidipsi şikayetleri ile geldiği ve 21'inde ise (%20.7) ketonemi varlığı tespit edildi. 52 hastada ise (%51.6) başvuruda DKA tablosu mevcuttu. DKA tablosu ile başvuru hastaların sosyokültürel seviye ve sağlık bakım şartlarına göre değişmektedir (15). Bideci ve ark. (16) 1995-1999 yılları arası tip 1 DM tanısı alan hastalarda DKA ile başvuru oranını %50 olarak bulmuşken, 2000-2004 yılları arasında başvuranlarda %34.1'e kadar düştüğünü görmüşlerdir. DKA sıklığındaki bu azalmanın söz konusu faktörlerin düzelmesiyle ilşkili olduğu düşünülmüştür. Taşkın ve ark.nın (17) Elazığ ilinde yaptıkları çalışma DKA tablosu ile başvuru oranını %59.5 olarak gösterirken, Kocabaş ve ark. (18) Akdeniz yöresinde başvuru anında DKA tablosunu hastaların yaklaşık 1/3'ünde saptamışlardır.

Tip 1 DM' li çocuk ve adolesanlar diğer otoimmün hastalıklar açısından da risk altındadırlar ve bu hastalıklar için belli aralıklarda tarama yapılması gerekmektedir (19). Tip 1 DM' li hastaların %2-5' i otoimmün tiroidit geliştirirken hastaların %5' i ince barsak biyopsisi ile doğrulanan çölyak hastalığı geliştirir (20,21). Tip 1 DM'li olgularımız bu açıdan değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak 6 kişide (5.9%) çölyak hastalığı tespit edilmişken 95 kişide (94.1%) eşlik eden herhangi bir otoimmün hastalık saptanmamıştı. Kocabaş ve ark. (18) ise tip 1 DM tanısıyla izledikleri hastalarının %12.2' sinde otoimmün tiroidit ve %1.1' inde de çölyak hastalığı geliştiğini görmüşlerdir.

Tip 1 DM' nin uzun dönem komplikasyonlarından olan diyabetik nefropatinin en erken bulgusu mikroalbuminüri (30-300 mg/gün) olup mikroalbuminüri taraması erken dönemde tedavi ile aşikâr proteinüri ve böbrek yetmezliğine ilerlemeyi önleme olanağı sağlamaktadır (22). Çalışmamızda Tip 1 DM' li olguların 2'sinde (1.9%) diyabetik nefropati gelişmişken, 99'unda (98.1%) diyabetin herhangi bir kronik komplikasyonu saptanmamıştı. Kocabaş ve ark.'nın (18) çalışmasında ise tip 1 DM tanılı olgularında %5 oranında diyabetik nefropati saptanmıştı. Bu hastalarımıza mikroalbuminüri saptandığı dönemde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavi başlanarak mikroalbuminürinin düzeldiği görülmüştü.

Tip 1 DM' li hastalarda glisemik kontrol için en değerli gösterge olan HbA1c değerinin ≤%7 olması vasküler komplikasyon riskinin daha düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (23). Kliniğimizde takip edilen tip 1 DM' lerin büyük çoğunluğu

(63.4%) kötü metabolik kontrollü olarak tespit edilmişti. Kocabaş ve ark. (18) da olgularının yarısını kötü metabolik kontrollü olarak saptamışlardır. Çakır ve ark. (24) çocukluk yaş grubunda tip 1 DM' lilerde yaptığı çalışmada, kötü metabolik kontrol için riskli olanları; diyabet süresi uzun olanlar, insülin gereksinimi yüksek olanlar, kalabalık ailede yaşayanlar, yetersiz poliklinik kontrolüne gelenler, diyete uyum göstermeyenler, semptomatik hipoglisemisi olanlar, DKA atakları sık olanlar, tanı anında DKA ile başvuranlar ve tanıda adölesan döneminde olanlar olarak saptanmışlardır. Van yöresindeki Tip 1 DM' li olgularda sosyokültürel durum ve evde sağlık bakım şartlarının yetersizliği nedeniyle kötü metabolik kontrole neden olabilecek risk faktörlerine sahiptirler.

Çalışmamız, Doğu Anadolu Bölgesi' nde birçok ile hizmet veren hastanemizde takip ettiğimiz tip 1 DM' li hastaları değerlendirmek adına ilimizdeki ilk çalışmadır. Tip 1 DM' un ilimizde erkek çocuklarda kızlara göre daha sık olduğu, tanıda ketoasidozla başvurunun daha çok görüldüğü, diyabetin ortaya çıktığı doruk yaşların 5 yaş öncesi ve erken puberte yaşları olduğu, en sık eşlik eden otoimmun hastalığın çölyak hastalığı ve en sık kronik komplikasyon olarak da nefropati geliştiği saptanmıştır. Yıllar içinde tip 1 DM insidansında görülen artış çevresel ve gen-çevre etkileşimlerine bağlanmaktadır. Tip 1 DM insidans ve prevelansında ülkeler arası farklılıkların yanısıra ülke içi farklılıklar da bildirilmiştir. Bu bağlamda tip 1 DM' nin etiyoloji ve epidemiyolojisinin daha iyi ortaya konulabilmesi için bölgesel benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Diabetes Mellitus in children. In Sperling MA:17. WB Saunders Company 2004. p. 1947-1972.
2. Unger RH, Foster DW, Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. In 16th Ed, Williams Textbook of Endocrinology, Philedelphia: WB Saunders Company 1998. p. 973-1059.
3. Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. In Pediatric Endocrinology, 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F(ed) Marcel Decker inc 1996. p. 583-598.
4. Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes Mellitus in the child and adolecent. Cur Ther Endocrinol Metab 1994; 5: 380-384.
5. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Oestman J, Castell C, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. Diabetologia 2004; 47(3): 377-384.
6. Malcová H, Sumník Z, Drevínek P, Lebl J, Venhácová J, Vavrinec J, et al. Type I diabetes mellitus and associated autoimmune diseases in the first-degree relatives of diabetic children: questionnaire based study. Cas Lek Cesk 2004; 143(9): 625-629.
7. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009; 373(9680): 2027-2033.
8. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2006; 118(4):1510-1518.
9. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E ve ark. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. Diabet Med 2016; 27: doi: 10.1111/dme.13063.
10. Saka N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği, 2003: 415-455.
11. Kandemir N, Açıkgöz 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(3): 191-195.
12. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju 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(5): 840-846.
13. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. Lancet 1992; 339(8798): 905-909.
14. Karvonen M, Pitkäniemi M, Pitkäniemi J, Kohtamäki 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 Rev 1997; 13(4): 275-291.
15. Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes mellitus. In: Sperling MA, (ed). Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 374-421.
16. Bideci A, Demirel F, Çamurdan O, Cinaz P. Tip 1 diyabetli çocuklarda ilk başvuru bulgularının değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 112-116.
17. Taşkın E, Yılmaz E, Kılıç M, Ertuğrul S. İnsüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik

özellikleri. FÜ Sağ Bil Derg 2007; 21: 75-79.

18. Kocabaş A, Kocabaş BA, Karagüzel G, Akçurin S. Tip 1 Diyabetes Mellitus Olgularımızın Antropometrik ve Metabolik İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2013; 3: 113-118.
19. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). Autoimmun Rev 2015; 14(9):781-797.
20. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. Diabetes Care 2002; 25(8): 1346-1350.
21. Crone J, Rami B, Huber WD, Granditsch G, Schober E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37(1): 67-71.
22. Schultz CJ, Neil HA, Dalton RN, Dunger DB; Oxforn Regional Prospective Study Group. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. Diabetes Care 2000; 23(12): 1811-1815.
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. Diabetes Care 2009; 32: 13-61.
24. Çakır S, Sağlam H, Özgür T, Eren E, Tarım Ö. Tip 1 diyabetli çocuklarda glisemik kontrolü etkileyen faktörler. Güncel Pediatri 2010; 8: 7-19.