T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA DİYABET TANISI ALAN OLGULARIN DAĞILIMI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet BARS

EDİRNE 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi kazanmamda emeği geçen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Betül ACUNAŞ'a, tez hocam Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ'ye, hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALİHOĞLU'na, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU'na, Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK'e, Prof. Dr. Rıdvan DURAN'a, Prof. Dr. Emine Neşe ÖZKAYIN'a, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KARAL'a, Doç. Dr. Nükhet ALADAĞ ÇİFTDEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Pınar GÖKMİRZA ÖZDEMİR'e, Dr. Öğr. Üyesi Peren PERK YÜCEL'e, uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği çalışanlarına ve bu zorlu süreçte bana destek olan aileme tüm yüreğimle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 2

- **DİYABETES MELLİTUS** 2
- **TİP 1 DİYABETES MELLİTUS** 4
- **TİP 2 DİYABETES MELLİTUS** 14
- **MODY** 17

GEREÇ VE YÖNTEMLER 21

BULGULAR 24

TARTIŞMA 34

SONUÇLAR 46

ÖZET 48

SUMMARY 50

KAYNAKLAR 52

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ADA :American Diabetes Association(Amerikan Diyabet Derneği)

AGA :Anti-gliadin antikor

AIA/IAA :Anti-insülin antikor

Anti-GAD :Glutamik asit dekarboksilaz antikoru

Anti-TG :Tiroglobülin antikoru

Anti-TPO :Tiroid peroksidaz antikoru

DKA :Diyabetik ketoasidoz

DM :Diyabetes mellitus

HbA1c :Hemoglobin A1c (Glikolize hemoglobin)

ICA :Islet cell antibody (Adacık hücre antikoru)

ISPAD :International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Topluluğu)

MODY :Maturity-Onset Diabetes of the Young (Gençlik döneminin erişkin başlangıçlı diyabeti)

OGTT :Oral glukoz tölerans testi

VKİ :Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin salgılanmasında, insülin etkisinde veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu olarak tanımlanır ve çocukluk çağında sık görülen kronik endokrin hastalıktır (1).

Diyabet çok çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmesine karşın çocuk ve ergenlerde en sık pankreasın beta hücre harabiyetine bağlı olarak mutlak insülin eksikliği nedeniyle oluşan tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) görülür ve sıklığı giderek artmaktadır. Bunun yanısıra daha önce erişkin dönemde görülen ancak son yıllarda obezitenin artışıyla beraber puberte ile birlikte tip 2 diyebetes mellitus (T2DM) sıklığı da artmıştır. Dolayısıyla T1DM ile birlikte T2DM de çocuk ve ergenlik döneminde görülmektedir. Aynı zamanda diyabet tiplerinden biri olan ve monogenik tek gen mutasyonlarına bağlı oluşan, otozomal dominant kalıtımla geçen gençlik döneminin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY), moleküler tanı yöntemlerinin ilerlemesiyle sıklığı artmış ve üçüncü sıklıkta tanı almaya başlamıştır. Diyabetin diğer tipleri olan sendromik diyabet ve ilaca bağlı diyabet çocukluk çağında çok nadir görülen diğer diyabet tipleridir (2, 3).

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2006 ve 31.12.2020 tarihleri arasında 15 yıllık süreçte diyabet tanısı alan ve diyabet süresi en az bir yıl olan 0-18 yaş aralığındaki olguların diyabet tiplerine göre dağılımı, geliş klinik bulguları ve laboratuvar bulguları ile grupların bu bulgular açısından karşılaştırılması ve literatür verileriyle tartışılması amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

Tanım ve sınıflama

DM insülin salınmasında ve etkisinde yetersizlik sonucu gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu olan kronik endokrin bir hastalıktır. Çocukluk ve ergenlik döneminin sık görülen endokrin ve metabolik bozukluğu olan DM tek bir hastalık tablosu olmayıp, etiyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur (2).

Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association=ADA) diyabet tanı ölçütlerini 2021 yılında yayınladığı klavuzda aşağıdaki gibi belirlemiştir (4).

1. Açlık kan şekeri düzeyinin (en az 8 saat açlıktan sonra) ≥126 mg/dl (7.0 mmol/l) olması
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saatteki kan şekeri düzeyinin ≥200 mg/dl (11.1 mmol/l)(75 gr glukoz ile yapılan test ile) olması
3. HbA1c (glikolize hemoglobin)'in ≥%6,5 olması (Test Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardisation Program) sertifikası olan ve diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (DCCT) ile standardize edilmiş bir laboratuvarda çalışılmış olmalı)
4. Hiperglisemi ya da hiperglisemik atak bulguları (poliüri, polidipsi, ağırlık kaybı, halsizlik) ile birlikte günün herhangi bir saatinde bakılan kan şekeri düzeyinin ≥200 mg/dl (11.1 mol/l) olması

Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun etyolojik sınıflandırılması (1)

1.Tip 1 DM (Beta hücre hasarı sonucu insülin eksikliği)

A-Otoimmün(Bir veya daha fazla otoimmün belirteç ile karakterize edilir (IAA, GAD, IA-2, ZnT8))

B-İdiyopatik

2. Tip 2 DM (Göreceli insülin eksikliği ve insülin direnci)

3. Diğer özel diyabet tipleri

A-Monojenik diyabetinyaygın formları

- MODY
  - HNF4-A MODY
  - HNF1-A MODY
  - GCK-MODY
  - HNF1-B MODY
- Yenidoğan diyabeti
  - KCNJ11
  - INS
  - ABCC8
  - 6q24(PLAGL1, HYMA1)
  - GATA6
  - EIF2KA3

B-İnsülin etkisindeki genetik bozukluklar

- INSR
- Konjenital jeneralize lipodistrofi
- Ailevi parsiyel lipodistrofi
- PIK3R1

C-Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Neoplazi
- Kistik fibrozis-diyabet ilşikili
- Hemakromatozis
- Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi

D-Endokrinopatiler

- Akromegali
- Kushing sendromu
- Hipertiroidizim
- Feokromasitoma
- Glukagonoma
- Somatostatinoma

E-İlaç veya kimyasal kaynaklı(insülin direnci ve eksikliği)

- Glukokortikoidler
- Nikotinik asit
- Atipik antipsikotikler
- Proteaz inhibitörleri (birinci kuşak)
- Statinler
- İnsülin eksikliği
  - Beta blokörler
  - Kalsinörin inhibitörleri
  - Diazoksid
  - Fenitoin
  - L-Asparaginaz
  - Pentamidin
  - Tiyazid diüretikler
- İnsülin direnci
  - Beta adrenerjik agonistler
  - Büyüme hormonu

F-Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Enterovirus
- Sitomegalovirus (CMV)

G-Otoimmün diyabetin nadir görülen formları

- Otoimmün poliendokrinopati 1-2

H-diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar

- Down sedromu
- Klinifelter sendromu
- Turner sendromu
- Friedrich ataksisi
- Myotonik distrofi
- Porfiri
- Prader-Willi sendromu

4.Gestasyonel Diyabet (GDM)

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Epidemiyoloji

Tip 1 diyabet tüm dünyada diyabet vakalarının %10'nu oluşturur. Dünya genelinde Tip 1 DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimsel değişkenlik göstermektedir (1). T1DM Kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülür. Sosyoekonomik durum ile Tip 1 DM görülme sılığı arasında ilişki yoktur. Okula başlama zamanına denk gelen 5-7 yaşlarında ve puberte döneminde görülme sıklığı artar (3). Ülkelere göre çocuklarda yüzbin nüfusta görülen T1DM insidansı Tablo 2'de gösterilmiştir (3, 5-10).

Tablo 2. Ülkelere göre çocuklarda yüzbin nüfusta T1DM insidansı (3, 5-10)

Ülkeler	Görülme sıklığı	Ülkeler	Görülme sıklığı	Ülkeler	Görülme sıklığı
Sardunya	36,8	Türkiye	10,8	Japonya	2
Finlandiya	36,5	Pakistan(karaçi)	0,7	Kore	4,45
ABD	19,7	Estonya	11,4	Tayvan	5,3
Kuveyt	17,1	Küba	4	Venezüella	<1
İsrail	5,9	İsveç	25,7	Çin	<1

Etyoloji ve Patogenez

T1DM etyolojisinde genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel etmenler beraber rol oynar.

Genetik Yatkınlık

A-Yatkınlık oluşturanlar

-HLA-DR3 ve/veya HLA-DR4 antijenlerinin varlığı

-HLA-DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asidin homozigot yokluğu

-HLA-DQ alfa zincirinin 52. pozisyonunda arjinin bulunması

B-Koruyucu olanlar

-HLA-DR2, HLA-DQ6, HLA-DR5 varlığı

Kromozom 6p21.3 üzerinde bulunan Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) İnsan Lökosit Antijeni (HLA) sınıf II gen bölgesi T1DM genetik duyarlılığına en büyük katkıyı sağlar (11).

Kromozom 11p15 üzerindeki insülin geninin promotor bölgesi üzerinde 50'den fazla riskli odak tanımlanmıştır. Ancak bunlardan PTPN22 dışındakilerin T1DM'nin genetik riski ile

ilişkisi zayıftır. PTPN22 genindeki tek nükleotid polimorfizmi, T1DM'nin görülme sıklığı ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Kromozom 2q33 üzerinde bulunan sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) T1DM, Graves hastalığı, otoimmun tiroidit, çölyak hastalığı ve SLE ile ilşkilidir (3).

Ebeveynlerde T1DM varlığında risk artar ve iki ebeveyn arasında farklılık gösterir. Annede T1DM varsa risk %3-4, babada varsa %5-6'dır. Monozigotik ikizlerde bu oran %30-60 iken, dizigotik ikizlerde %6-10'dur. Her ne kadar T1DM gelişiminde büyük bir genetik bileşen varsa da yeni tanı alanların %85'inde ailede T1DM tanılı birey yoktur (3).

Otoimmunite

T1DM'de beta hücrelerine karşı otoantikorların varlığı, tanı anında çoğu hastada pankreasta lenfoplazmositer infiltrasyonun görülmesi, hastalığın diskordan monozigotik ikizlerden yapılan pankreas transplantasyonundan sonra tekrarlaması ve immunsupresif tedaviye duyarlılığı otoimmun etiyopatogenezi destekleyen bulgulardır (12).

Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %25'ine diğer otoimmun hastalıklar eşlik edebilir. En sık görülen otoimmun hastalık otoimmun tiroidit (hashimato tiroiditi) olup ikinci sıklıkta çölyak hastalığı eşlik eder. T1DM ile birlikte görülebilen diğer otoimmun hastalıklar; primer adrenal yetmezlik, romatoid artrit, lupus, skleroderma, psöriyazis gibi vasküler kollajen hastalıklar, chron ve ülseratif kolit gibi gastrointestinal hastalıklar ve vitiligo ve skleroderma gibi cilt hastalıklarıdır (13, 14).

Çocukluk çağında serokonversiyonda bulunan en yaygın iki otoantikor IAA ve GADA'dır. IA-2A ve ZnT8A otoantikorları nispeten küçük bir oranda ilk olarak ortaya çıkar. Ancak, hepsi hastalığın tanısında benzerdir. Serokonversiyon yaşı, otoimmüniteyi başlatan çeşitli otoantikorlar arasında farklılık gösterir ve IAA için iki yaşından önce zirveye ulaşırken, GADA dört ile beş yaşlarında zirveye ulaşır ve çocukluk boyunca nispeten yüksek bir seviyede görünmeye devam eder (15).

Antikor sayısının artması ile klinik hastalık geliştirme riski artar. On yılda 1 antikoru olan çocukların %30'u, 2 antikoru olan çocukların %70'i, 3 antikoru olan çocukların %90'ı klinik diyabet geliştirir (3). T1DM gelişiminde rol oynayan otoantikorlar Tablo 3'te gösterilmiştir (3, 16).

Tablo 3. T1DM gelişiminde rol oynayan otoantikorlar ve görülme sıklığı (3, 16)

Otoantikor	**Görülme sıklığı %**
ICA	80
IAA	40
Alfa ve beta/1A-2A ve 2B	40
GADA	80
ZnT8	40

ICA: Adacık hücre antikoru, **IAA:** İnsülin otoantikoru, alfa ve beta/IA-2A ve **IA-2B:** İnsulinoma-2 ilişkili otoantikorlar, **GADA:** Glutamik asit dekarboksilaz antikoru, **ZnT8:** Adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısına karşı oluşan antikor

Çevresel etmenler: T1DM gelişiminde rol oynayan çevresel etmenler tablo 4'te gösterilmiştir (3, 17, 18)

Tablo 4. Tip 1 DM gelişiminde rol oynayan çevresel etmenler (3, 17, 18)

A-Viral enfeksiyonlar: Enfeksiyon ajanlarının doğrudan veya otoimmuniteyi tetikleyerek duyarlı kişilerde beta hücre harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir. -Konjenital rubella -Enterovirüsler -Epstein-Barr virüsü(EBV) -Sitomegalovirus(CMV) -Kabakulak -Koksaki vürüsler
B-Beslenme özellikleri: -İnek sütüne erken maruziyet -Diyette C ve E vitaminleri gibi antioksidanların eksikliği -Tütsülenmiş et gibi nitrozaminden zengin beslenme -İçme sularında bulunan yüksek nitrat içeriği -Çinko açısından fakir beslenme -Süt çocukluğu döneminde emzirme ve D vitamini desteğinin verilmesinin diyabet riskini azaltacağı belirtilmiştir.
C-Toksik ajanlar: -Aloksan -Pentamisin -Streptozotocin -Fare zehiri(vacor) -Klorozotocin -Siproheptadin -Siklosporin
D-Duygusal stres

Patofizyoloji

Tip 1 diyabetin nedeni pankreasta insülin üreten hücrelere yönelik sınırlı bir enflamasyon(insülitis)dur. Otoantikorlar diyabet gelişimini göstermede belirleyici olmakla birlikte patogenezde rol oynamaz. Temelde T1DM bir T hücre hastalığıdır. Biyopsilerde saptanan CD4, CD8 T lenfositler, B hücreler ve makrofajlar bu hücrelerin beta hücre harabiyetinde etkili olduğunu gösterir. CD8 hücrelerinin baskın artışı ve İnsan Lökosit Antijeni (HLA) sınıf II moleküllerinin aşırı ekspresyonu vardır. Diyabete yatkınlık yaratan genler ve çevresel tetikleyiciler arasında etkileşim, otoantikorların oluşumu ve ilk faz insülin cevabının kaybolduğu immün yanıtı başlatır. Total diyabet gelişiminde ise daha saldırgan T hücre fenotipi etkindir ve Th1'den Th2'ye kayan proinflamatuvar bir değişim olur. Sitotoksik T hücresinde FasLigand salınımı aşikar diyabete yol açar. İnsülitisli adacık hücrelerinin immünohistokimyasal tetkikleri Fas bağımlı apopitozun beta hücre harabiyetine yol açtığını göstermektedir (19).

Tip 1 diyabetes mellitusun gelişim evreleri; (20)

1.Aşama: Genetik yatkınlık.

2.Aşama: Otoimmünitenin tetiklenmesi.

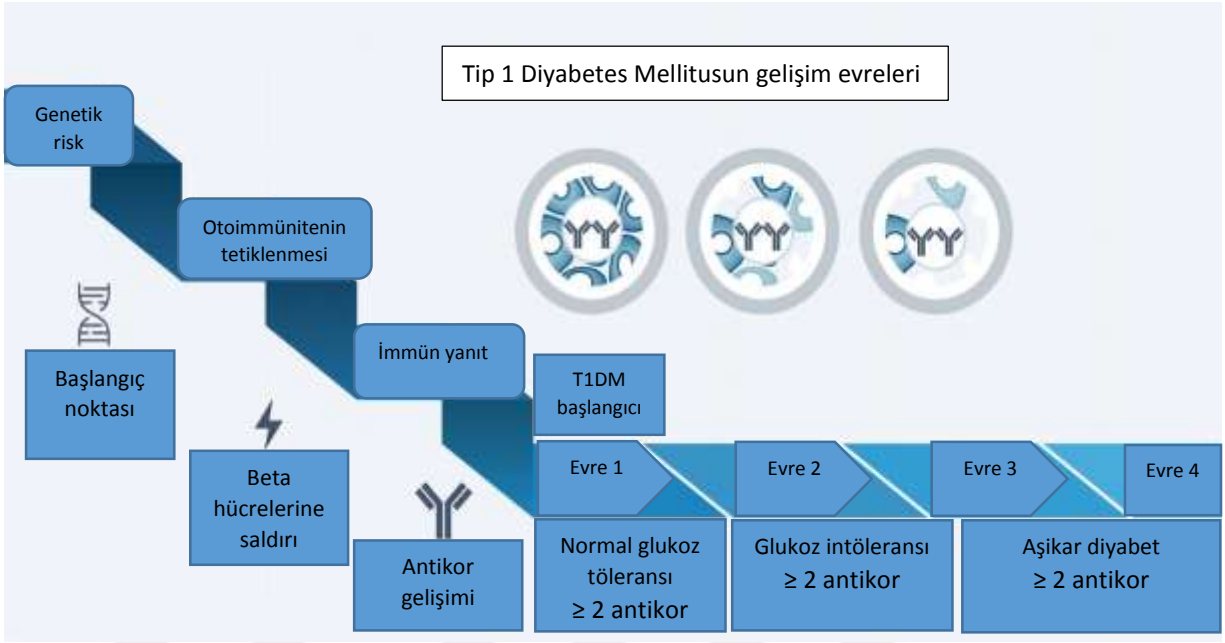
3.Aşama: Otoimmünitenin aktivasyonu.

4.Aşama: İlerleyici insülin sekresyon kaybı

5.Aşama: Aşikar diyabet

6.Aşama: Hemen hemen tüm beta adacık hücrelerinin kaybıyla birliktr insülin bağımlılığı.

ISPAD 2018 kılavuzunda T1DM'nin gelişim süreci 4 evreyle şematize edilmiştir (21).



Şekil 1. ISPAD 2018 kılavuzuna göre T1DM'nin gelişim sürecinin evreleri (21)

Klinik Belirti ve Bulgular

Çocukluk çağında Tip 1 diyabetin klinik seyri; prediyabetik dönem, akut başlangıç dönemi, kısmi remisyon(balayı) dönemi ve tam insülin eksikliğinin geliştiği total diyabet dönemi olmak üzere dört evrede gelişir. Klinik belirtilerin süresi genellikle 2-3 haftadan kısadır. Poliürü, polidipsi, iştah artışına rağmen tartı kaybı diyabetin klasik triadını oluştur. Olguların çoğunda tanı anında diyabetin bu klasik semptomları vardır. Sekonder enürezis 10 yaş altındaki çocuklarda, kabızlık 5 yaş altındaki çocuklarda görülebilen önemli semptomlardır. Böbrek eşiğinin aşılması(180 mg/dl) ile oluşan glukozüri kız çocuklarında vulvovajinal kandidiyazis ve kaşıntıya neden olur. Tekrarlayan deri enfeksiyonları, karın ağrısı, bulantı, bulanık görme başvuru nedeni olabilir. Karın ağrısıyla başvuran olguların bir kısmı yanlışlıkla akut batın tanısı alabilir. Olguların bir kısmında metabolik bozukluğun ilerlemesiyle halsizlik, uyku hali, kusma, nefeste aseton kokusu, sık ve derin soluma ile karakterize Kusmaul solunumu ve koma tablosu gelişebilir (22, 23).

Olguların %30-60 kadarında diyabet tanısı konulduktan kısa bir süre sonra insülin ihtiyacında azalma olur. Bu geçici kısmi remisyon dönemi balayı dönemi olarak bilinir. Bu dönemde insülin salınımı kısmi olarak devam eder. Kanda ölçülebilir C-peptit düzeyleri ve normale yakın plazma glukozu vardır. Balayı döneminin süresi değişken olmakla beraber birkaç yıla kadar uzayabilir (24). Tanıdan sonraki birkaç yıl içinde endojen insülinin ilerleyici

kaybıyla sonuçlanan ve insülin eksikliğinin kaçınılmaz hale geldiği total diyabet dönemi başlar (24)

Tanı

Diyabetes mellitus tanısı, semptomların varlığına ve kan şekeri ölçümüne dayanır. Gençlerde tip 1 diyabet genellikle poliüri, polidipsi, noktüri, enürezis, kilo kaybı gibi özgün semptomlarla kendini gösterir. Semptomların varlığında glukometri ile kan şekeri ve kan ketonu ölçümü veya idrarda glukozüri ve ketonüri ölçümü basit ve hassas tarama olanağı sağlar. Tanıyı doğrulamak, kapiller kan şekeri ölçümünden ziyade laboratuvar plazma glukoz ölçümüne dayanmalıdır. Hemoglobin A1c (HbA1c) diyabet için bir tanı testi olarak kullanılabilir. Bununla beraber, hemoglobinopatiler, hemolitik anemiler, demir eksikliği anemisi, kistik fibrozis gibi anormal eritrosit hücre döngüsü olan durumlarda HbA1c düzeyi düşük olacağından diyabet tanısı için kan şekeri ölçümü kullanılmalıdır (1).

Tedavi

Diyabet tedavisinde ana hedefler hiperglisemi, ketoasidoz ve hipoglisemi atakları gibi akut komplikasyonları engellemek, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, gelişebilecek otoimmun hastalıkları (hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı gibi) erken belirlemek ve kronik komplikasyonları (nefropati, retinopati, nöropati) önlemektir. İyi metabolik kontrolün sağlanması için tedavinin insülin tedavisi, beslenmenin planlanması, egzersiz ve eğitim gibi dört önemli basamağı bulunur (25).

İnsülin Tedavisi

Yoğun insülin tedavisi ile glisemik kontroldeki iyileşmeler, akut ve kronik komplikasyon risklerini azaltır. Normal fizyolojik kalıpları mümkün olduğunca taklit edebilen insülin tedavisi, T1DM tedavisinin temel ilkesini oluşturmaktadır. Bazal-bolus insülin rejimleri pediatrik diyabette altın standart haline gelmiştir. Çoklu enjeksiyonlar ve pompa kullanılarak iyi kan şekeri kontrolü sağlanabilmektedir (26). İnsülin tipleri ve özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir (2).

Tablo 5. İnsülin tipleri ve özellikleri (2)

insülin	Etki başlangıcı(saat)	Doruk etki(saat)	Etki süresi(saat)
Ultra hızlı			
FastAspart	0,1-0,2	1-3	3-5
Hızlı etkili			
Lispro	0,15-0,35	1-3	3-5
Aspart	0,15-0,35	1-3	3-5
Glulisin	0,15-0,35	1-3	3-5
Kısa etkili			
Regüler	0,5-1	2-4	5-8
Orta etkili			
NPH	2-4	4-12	12-24
Uzun etkili			
Glargine	2-4	8-12*	22-24
Detemir	1-2	4-7*	20-24
Degludec	0,5-1,5	Yok	>42

*Belirgin değil

Beslenme planı

Diyet, T1DM tedavi planının temel bileşenlerindendir. Beslenme yönetimi bireyselleştirilmelidir. Her olgunun uygulayacağı beslenme programı kişinin boy, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite, kullandığı insülin tipi, yemek tercihleri, maddi durum, kültürel özellikler, olgu ve ailesinin okuryazarlık ve öz yönetim konusundaki yetenekleri göz önünde bulundurularak oluşturur. Beslenmenin düzenlenmesi ile normal kan şekeri düzeyini korumak, normal büyüme ve gelişme için yeterli kalori alımını sağlamak, hem hipoglisemi, hiperglisemi gibi akut hem de uzun süreli (hipertansiyon, dislipidemi, göbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar gibi) kronik komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Toplam enerji ihtiyacının %55-60'ı karbonhidratlardan, %8-13'ü proteinden, %25-30'u yağlardan alınması hedeflenir. Ara ve ana öğünlerde karbonhidrat sayımı, belirli bir miktarda karbonhidrat için uygun insülin dozu ayarlanmasını sağlayarak glisemik kontrolü iyileştirir (2, 27).

Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivite diyabet yönetiminin önemli bir bileşenidir. Çocuğun yaşına uygun yapılan egzersiz iyi glisemik kontrolün sağlanması, tartı kontrolü, hipertansiyon,

dislipidemi, kardiyovasküler gibi komorbiditelerin önlenmesi ve insülin etkisini arttırıcı etkisi nedeniyle tip 1 diyabet tedavisinde önemli yere sahiptir (2).

Eğitim

Diyabet eğitimi tanıdan itibaren başlar. Öğretilmesi gereken ana konular insülin uygulanması (insülin tipleri ve etkileri, insülin dozları, enjeksiyon tekniği), kan şekeri ve keton ölçümü, kayıt sistemleri, hipogliseminin tanı ve tadavisi, hipergliseminin tanınması ve engellenmesi, diyabetik ketoasidozun önlenmesi, beslenme programı, ana ve ara öğünler ile besinlerin karbonhidrat içeriği, hastalıklar sırasında diyabet yönetimi ve egzersizin önemidir. Tüm aile bireyleri diyabet tedavisinin temel ilkelerini ve yaşam tarzı değişikliğinin önemini anlamalıdır. Diyabet eğitimi belirli aralıklarla gözden geçirilmelidir (2).

İzlem

Tip 1 diyabetli çocuk ve adelosanlarda diyabet izlem sıklığı ihtiyaca göre değişebilir. Yeni tanı alınan dönemde glisemik kontrolü sağlamak, insülin dozlarını düzenlemek ve eğitim amacıyla kontrol aralıkları sık olmalıdır. Glisemik kontrol sağlandıktan sonra 3 aylık peryoptlarla izlenmeli, boy ve ağırlık ölçümü ile büyüme takibi, kan basıncı izlemi, puberte muayenesi, insülin enjeksiyon yerinde cilt muayenesi, yapılmalıdır. Otoimmün tiroidit açısından 1-2 yılda bir, çölyak hastalığı açısınddan 2-3 yılda bir izlenmelidir. Diyabet süresi 5 yıldan uzun olan olgulara diyabetik retinopati açısından yılda bir göz muayenesi, eklem kısıtlılığı ve periferik nöropati yönünden ekstremite muayenesi yapılmalı, mikroalbuminüri açısından tetkik edilmelidir. Tip 1 diyabetin başarılı yönetimi için evde günde 6-10 kere kan şekeri ölçümü yapılması ve 3 aylık aralıklarla HbA1c bakılması önerilmektedir (2, 28, 29).

Tip 1 Diyabetes Mellitusa Eşlik Eden Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 diyabetli çocuklar, genel popülasyondaki çocuklara kıyasla eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından daha yüksek risk altındadır. Bu çocuk ver ergenlerin önemli bir kısmında adacık otoantikorlarının yanısıra organa özgü otoantikorlar (tiroid, adrenal gibi) bulunur ve tip 1 diyabetli vakaların yaklaşık %25'i başka bir otoimmün hastalık tanısı alır. Eşlik eden bu otoimmün hastalıkların yaşla birlikte görülme sıklığı artarken kızlarda erkeklere oranla daha fazla görülür. Otoimmün tiroidit (hashimato tiroiditi) Tip 1 diyabetlilerde en yaygın görülen eşlik eden otoimmün hastalık iken ikinci sıklıkta çölyak hastalığı bulunur. Otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığından çok daha az yaygın olmasına rağmen Adisson hastalığı (primer adrenal

yetmezlik), otoimmün hepatit, otoimmün gastrit, dermatomiyozit ve miyastenia gravis gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı Tip 1 diyabetlilerde artmıştır. ISPAD 2018 kılavuzu Tip 1 diyabetlilerde düzenli aralıklarla subklinik ve asemptomatik olabilen otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığının taranmasını önerir (14, 27). Tip 1 diyabetlilerde görülebilen otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığının tarama sıklığı ve tarama yöntemleri Tablo 6'da gösterilmiştir (14).

Tablo 6. Tip 1 diyabetes mellutasa eşlik eden otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığında semptomlar, risk faktörleri, tarama yöntemleri ve tarama sıklığı (14)

	Semptomlar	**Risk faktörü**	**Tarama metodu**	**Tarama sıklığı**
Otoimmün tiroidit	Büyümenin yavaşlaması Ağrısız guatr Yorgunluk Soğuk intöleransı Bradikardi Kilo alımı Hipoglisemi oluşabilir	Yaş Tip 1 DM yaşı Anti GAD Pozitifliği Çölyak hastalığı varlığı	sT4/TSH AntiTPO AntiTG	Tanı anında (metabolik kontrol sağlandıktan sonra): AntiTPO, AntiTG, TSH ile tarama yapılır. Takipte her 2 yılda bir, semptomatikse daha erken TSH düzeyi ile taranır.
Çölyak hastalığı	Sıklıkla asemptomatik Hipoglisemi İshal Büyümede yavaşlama Bulantı, kusma, karın ağrısı	Birinci derece akrabada Çölyak hastalığı varlığı Başka otoimmün hastalık varlığı	Anti tTG IgA EMA	Tanı anında Tanıdan 2-5 yıl sonra(semptom varsa veya birinci derece akrabada çölyak hastalığı verlığında daha erken)

Anti GAD: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru**; TSH:** Tiroid stimulan hormon**; sT4:** serbest tiroksin; **antiTPO:** Tiroid peroksidaz antikoru; **antiTG:** Tiroglobulin antikoru; **tTG:** doku transglutaminaz; **Ig A:** İmmunglobulin A; **EMA:** Endomisyal antikor

Komplikasyonlar

Diyabetes mellitusta çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonların önemli bir kısmı iyi bir izlem ile önlenebilen metabolik bozukluklardır. Diyabet seyrinde gelişen komplikasyonlar ortaya çıkış zamanları esas alınarak akut, subakut ve kronik komplikasyonlar olarak üç gruba ayrılır (3). Diyabetin komplikasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir (3).

Tablo 7. Diyabetes mellitusun komplikasyonları (3)

A-Akut komplikasyonlar	**B-Subakut komplikasyonlar**
Hipoglisemi	Lipodistrofi
Diyabetik ketoasidoz	Büyüme geriliği
Beyin ödemi	Dislipidemi
İnsülin allerjisi	Pubertal ve menstrüel bozukluklar
Enfeksiyonlara yatkınlık	Osteopeni, eklem hareket kısıtlılığı
Serebral tromboz	Duygusal bozukluk
C-Kronik komplikasyonlar	
1-Mikrovasküler komplikasyonlar	**2-Makrovasküler komplikasyonlar**
Retinopati	Koroner arter hastalığı
Nefropati	Serebrovasküler hastalık
Nöropati	Hipertansiyon

Diyabetin uzun süreli vasküler komplikasyonları nefropati, retinopati, nöropati ve makrovasküler hastalığı içerir. ISPAD 2018 tedavi klavuzunda mikrovasküler komplikasyonlara yönelik tarama yaşı 11 olarak belirtilmiştir (30).

Tablo 8. Tip 1 Diyabetes mellitusta vasküler komplikasyonlara yönelik tarama yöntemleri ve zamanı (30)

	Tarama zamanı	Tarama metodu	Risk faktöeleri
Retinopati	İlk tarama 11 yaşından ve 2-5 yıllık diyabet süresinden sonra Takipte 2 yılda bir(risk faktörü olanlarda daha sık)	Fundus fotografisi ya da Midriyatik oftalmaskopi	Hiperglisemi Yüksek kan basıncı Dislipidemi Yüksek VKİ
Nefropati	İlk tarama 11 yaşından ve 2-5 yıllık diyabet süresinden sonra Takipte yılda bir	Sabah bakılan ilk idrarda albümin/kreatinin oranı	Hiperglisemi Yüksek kan basıncı Dislipidemi Sigara
Nöropati	İlk tarama 11 yaşından ve 2-5 yıllık diyabet süresinden sonra	Öykü Fizik muayene Klinik testler	Hiperglisemi Yüksek VKİ Yaş Diyabet yaşı Genetik
Makrovasküler hastalık	Yılda en az bir kez kan basıncı ölçümü Lipit profili; 11 yaşından büyük çocuklarda tanı anında metabolik kontrol sağlanınca Takipte risk faktörü yoksa 5 yılda bir, risk faktörü varsa 2 yılda bir	Lipid profili Kan basıncı ölçümü	Hiperglisemi Yüksek kan basıncı Dislipidemi Yüksek VKİ Sigara

VKİ: Vücut kitle indeksi

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Epidemiyoloji

Çocuklarda T2DM insidansı son yıllarda çarpıcı bir şekilde artmıştır. ABD'de 2002'de T2DM insidansı 9/100000/yıl iken 2011'de 12,5/100000/yıl olarak artış göstermiştir (31). Bazı etnik gruplarda risk daha fazladır. Birleşik Kırallıkta Tip 2 DM riski Asyalılar arasında beyaz çocuklara göre 13,5 kat daha fazladır. Diyabet tanısı alan çocukların büyük kısmını hala Tip 1

DM oluşturmakta ise de, T2DM tanısı alanların oranı artmaktadır ve bazı merkezlerde yeni tanı alanların %50'ye yakınını oluşturmaktadır (3).

Genetik Yatkınlık

T2DM güçlü bir genetik bileşene sahiptir. Tek yumurta ikizlerinde yaşam boyu risk %70, çift yumurta ikizlerinde risk %20-30 civarındadır. T1DM ile MHC ilişkisinde olduğu gibi baskın tek bir gen yoktur. T2DM riskine yol açan belirli genetik polimorfizmler tanımlanmıştır. Beta hücre fonksiyonunda rolü olan TCF7L2 gen türevleri tanımlananlar arasında en tutarlı olanlardır. Tanımlanmış diğer risk allelleri PPARG ve KCNJ11 varyantlarıdır (3).

Otoimmunite

T2DM'de pankreatik beta hücre hasarının oluşmadığı genel kabul görmesine rağmen vakaların 1/3 kadarında diyabet otoantikorları olan ICA, IAA ve GAD pozitif saptanabilir. Bu otoantikorların varlığı çocuk ve adelosanlarda T2DM'yi ekarte ettirmez (3).

Patofizyoloji:

Çocukluk çağında Tip 2 diyabetin patofizyolojisi erişkinlere benzerdir ve değişik derecelerde insülin direnci ile beta hücre yetersizliğinin birleşik etkisiyle oluşmaktadır. İnsülin direnci ile obezite arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır ve İnsülin direnci başlangıçta hiperinsülinizim ile dengelenmektedir. Glukotoksisite, lipotoksisite gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle beta hücre yetersizliği oluşunca insülin direncinden T2DM'ye doğru bir değişim olmaktadır. Yeni tanı alan Tip 2 diyabetli çocukların insülin duyarlılığında %50, ilk faz insülin sekresyonunda %75 azalma olduğu gösterilmiştir (19).

Klinik belirti ve bulgular

Obezite Tip 2 diyabetin temel özelliğidir. Klinik yelpazenin bir ucunda asemptomatik olgular, diğer ucunda diyabetik ketoasidoz ile tanı alan olgular yer alır. Hiperglisemi yavaş geliştiğinden, bu olgular diyebet gelişmesinden sonra yıllarca asemptomatik kalabilir. Poliüri T1DM'deki gibi çarpıcı olmamakla beraber başvuru klinik bulguları arasında yer alır. Diyabetik ketozis nadir görülür. Santral obezite, akantozis nigrikans olguların çoğunluğunda bulunur. Hipertansiyon, dislipidemi, karaciğer yağlanması, uyku apne sendromu, plikistik over sendromu (PKOS) ve buna bağlı hiperandrojenemi bulguları ve adet düzensizliği eşlik edebilir. Vajinal kandidiyazis sık görülür (32, 33).

Tanı

Tanı kriterleri tipik diyabet kriterlerinin varlığı ve hipergliseminin gösterilmesi esasına dayanır. Hiperglisemi saptanan ancak belirgin diyabet belirtilerinin olmadığı hastalarda farklı bir günde testlerin tekrarlanması gereklidir. Asemptomatik olgularda özellikle stres durumlarında görülen hiperglisemi diyabet için tanısal değildir. OGTT T2DM tanısında faydalı olabilir (1, 2).

Tedavi

Gençlerdeki T2DM için üç ilaç onay almıştır; insülin, metformin, ve liraglutid. Rastlantısal olarak tanı alan veya metabolik olarak stabil olgularda metformin ilk tercih edilecek ilaçtır. Ketoasidoz, ketoz veya hiperglisemi, insülin tedavisi gerektirir. Tanı anında T1DM ile T2DM ayrımı net olmadığından, kan şekeri ≥ 250 mg/dl (13,9 mmol/L) olan ve/veya HbA1c ≥%8,5 (69 mmol) olan olgularda başlangıç tedavisinde insülin kullanılır (27).

Beslenme planı

Tip 2 diyabetli çocukların çoğu fazla kilolu ve obezdir. Bu yüzden tedavi ile daha fazla kilo almalarını önlemek veya normal büyüme hızını devam ettiriken tartı kaybını sağlamak amaçlanmaktadır. Beslenme tedavisi ile normoglisemiyi sağlamak, hedef HbA1c düzeyine ulaşmak, VKİ 85-95 persantil arasında olanlarda ağırlık artışını önlemek, VKİ >95 persantil olanlarda ağırlık kaybını sağlamak hedeflenmektedir. Tip 2 diyabetli çocukların diyeti, besleyici değeri yüksek gıdaların tüketimi ve özellikle şeker ileveli gıdalar gibi kalorisi yüksek, besleyiciliği az besinlerin tüketiminin azaltılması modeline dayanır (13, 34).

Egzersiz

Düzenli egzersizin Tip 2 diyabetteki rolü kanıtlanmıştır. Obeziteyi önleme ve kilo verme, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarda azalma, kemik mineral yoğunluğunda artma, HDL kollesterolü arttırma, LDL kollesterolü azaltma, ruh sağlığını olumlu etkileme egzersizin yararları arasında sayılabilir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), haftada en az 3 gün kas ve kemik güçlendirici aktivitelerle birlikte günlük 60 dakika orta ve şiddetli düzeyde aktiviteyi önermektedir (2, 27, 35).

Eğitim

Diyabet eğitimi kültüre ve diyabetlinin yaşına uygun olarak verilmeli ve tüm aile tip 2 diyabet tedavisinin ilkelerini ve yaşam tarzı değişikliğini anlamalıdır. İyi bir diyabet eğitimi programının düzenlenmiş yazılı bir içeriği olmalıdır. Eğitim ile glisemik kontrolün sağlanması, beslenme, egzersiz, psikososyal uyum ve öz yeterlilik hedeflenmelidir (2).

İzlem

Tip 2 diyabetlilerde sık kan şekeri ölçülmesinin glisemik kontrolü sağlamadaki etkisi Tip 1 diyabetlilerdeki kadar belirgin değildir. İnsülin ve oral antidiyabetik kullanmayanlarda kan şekeri izlem sıklığı azaltılabilir. HbA1c kontrolü yılda 2 kez, mümkünse 4 kez yapılmalıdır. Hedef HbA1c üst sınırı Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'ne göre <%7,5, ISPAD 2018 klavuzuna göre çocuklar, ergenler ve ≤ 25 yaş gençler için <%7, hipoglisemi öyküsü olan ya da hipoglisemi semptomlarını ifade edemeyen çocuklar için <%7,5 olarak bildirilmiştir (2, 28, 29).

Komplikasyonlar

Tip 2 diyabette obezite morbidite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörüdür. VKİ ve tartı takibi Tip 2 diyabet izleminde rutin olmalıdır**.** Tip 2 diyabetlilerde metabolik sendromun bileşenleri olan hipertansiyon ve dislipidemi sıklığı artmıştır. Mikroalbuminüri ve retinopati Tip 1 diyabetlilere göre Tip 2 diyabetlilerde daha sık ve daha erken görülür. Polikistik over sendromu (PKOS) obezite ve insülin direncine eşlik eder. Hiperandrojenemi bulguları olan Tip 2 diyabetli kız çocukları PKOS açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer yağlanması, obstrüktiv uyku apne sendromu giderek daha fazla sıklıkta tanı almaktadır. Depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları Tip 2 diyabette görülebilen diğer komorbid durumlardır (3, 29, 30).

GENÇLİK DÖNEMİNİN ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI DİYABETİ (MODY)

Gençlik döneminin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY), 25 yaşından önce ortaya çıkan, pankreasın beta hücre işlevindeki monojenik kusurlar sonucu oluşan, otozomal dominant geçişli, klinik laboratuvar ve genetik olarak heterojen diyabet tipidir. Sıklıkla T1DM veya T2DM olarak yanlış tanı alabilmektedir. MODY tip diyabetin tüm diyabet tipleri içindeki sıklığı %1-6 arasında değişmektedir (1, 2, 36).

Klinik Belirteç ve Bulgular

MODY tanısı için spesifik bulgular olmamasına karşın, başta T1DM veya T2DM düşünülen olgularda aşağıdaki bulguların varlığında MODY düşünülmesi önerilmektedir (1).

1. Bir ebeveynde ve o ebeveynin birinci derece akrabasında diyabet tanısı almış birey varlığı
2. Diyabet otoantikorlarının negatif olması
3. Korunmuş beta hücrelerinin varlığı (düşük doz insülin ihtiyacı ve tanıdan 3-5 yıl sonra ölçülebilir C-peptit düzeyinin olması)
4. Akantozis nigrikans, dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz, PKOS gibi insülin direnci bulgularının olmaması
5. Ağır obezitenin olmaması
6. İlerlemeyen ve hafif düzeyde olan açlık hiperglisemi varlığı
7. Ekstrapankreatik bulguların (böbrek, karaciğer, kalp vb.) olması
8. Diyabetli bireyin kendisinde veya ailesinde neonatal hiperinsülinemik hipoglisemi veya neonatal diyabet öyküsünün olması

MODY Genetik Alt Grupları

Bu güne kadar MODY tip diyabete yol açan 14 farklı gen tanımlanmış olup en sık GCK, HNF1A ve HNF4A gen mutasyonları görülmektedir (37).

GCK MODY: en sık görülen MODY tiplerinden biridir. Doğumdan beri var olan, ilerleyici olmayan asemptomatik açlık hiperglisemisi ile karakterizedir. Hafif hiperglisemi ile seyrettiği ve mikro ve makrovasküler komplikasyon oluşturmadığı için farmakolojik tedavinin yeri yoktur (2, 36).

HNF1A MODY: en sık görülen MODY tiplerindendir. İlerleyici beta hücre hasarı ve zamanla insülin sekresyonunda azalma olur. Sülfanilüre grubu OAD tedavisine iyi cevap verir. Ancak daha sonra insülin tedavisi gerekebilir. Mikrovasküler ve makrovasküler komlikasyonlara neden olabileceğinden hastalar izlemleri sırasında taranmalıdır (2, 36).

HNF4A MODY: MODY vakalarının %5-10 kadarını oluşturu. Klinik, laboratuvar, tedavi ve takip açısından HNF1A MODY ile benzerdir (2, 36).

HNF1B MODY: MODY vakalrının %2-6 kadarını oluşturu. Genitoüriner anomaliler, pankreas agenezisi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilşkilidir. İnsülin direncinin yanısıra insülin eksikliği de görüldüğünden Sülfanilüre tedavisinden genellikle yanıt alınamaz ve insülin

tedavisine ihtiyaç duyar (2, 36). MODY tiplerinin genetik mutasyonları, ayırt edici özellikleri ve tedavileri tablo 9'da gösterilmiştir (2).

Tablo 9.MODY tiplerinin genetik mutasyonları, ayırt edici özellikleri ve tedavileri (2)

MODY	**Gen (lokus)**	**Protein**	**Sıklık**	**Ayırt edici özellikler**	**Tedavi**
MODY 1	HNF4A (20q13)	Transkripsiyon faktörü	% 5-10	Neonatal HH, makrozomi, düşük HDL	SU
MODY 2	GCK (7p13)	Glikolitik enzim	% 30-60	Sebat eden açlık hiperglisemisi, GDM, SGA	Diyet
MODY 3	HNF1A (12q24)	Transkripsiyon faktörü	% 30-60	Glukozüri, artmış HDL, düşük hsCRP	SU
MODY 4	PDX1 (13q12)	Transkripsiyon faktörü	<% 1	**Pankreas hipoplazisi**	Diyet, OAD, insülin
MODY 5	HNF1B (17q12)	Transkripsiyon faktörü	% 5-10	IUGR, renal ve genitoürüner sistem tutulumu	insülin
MODY 6	NEUROD1 (2q31)	Transkripsiyon faktörü	<% 1	Obez veya fazla kilolu bireylerin varlığı	OAD, insülin
MODY 7	KLF11 (2p25)	Transkripsiyon faktörü	<% 1		OAD, insülin
MODY 8	CEL (9q34)	Lipaz enzim	<% 1	Egzokrin pankreas yetersizliği	OAD, insülin
MODY 9	PAX4 (7q32)	Transkripsiyon faktörü	<% 1		Diyet, OAD, insülin
MODY 10	INS (11p15)	İnsülin hormonu	<% 1	NDM, antikor negatif T1D1b,MODY	OAD, insülin
MODY 11	BLK (8p23)	Tirozin kinaz	<% 1	Obez veya fazla kilolu bireylerin varlığı	Diyet, OAD, insülin
MODY 12	ABCC8 (11p15)	SUR1	<% 1	NDM ve MODY tanılı bireylerin varlığı	SU
MODY 13	KCNJ11 (11p15)	Kir6.2	<% 1	NDM ve MODY tanılı bireylerin varlığı	SU
MODY 14	APPL1 (3p14)	Serin/treonin kinaz	<% 1	Obez veya fazla kilolu bireylerin varlığı	Diyet, OAD, insülin

HH: Hiperinsülinemik hipoglisemi, SU: Sülfanilüre, AOD: Oral anti diyabetik ilaç, GDM: gestasyonel diyabetes mellitus, NDM: Neonatal diyabetes mellitus

Çocuk ve adölesanlarda T1DM, T2DM ve MODY'nin genel özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir (1).

Tablo 10. Çocuk ve adölesanlarda T1DM, T2DM ve MODY tip diyabetin genel özellikleri (1)

Klinik özellik	**T1DM**	**T2DM**	**MODY**
Genetik özellik	Poligenik	Poligenik	Monogenik
Başlangıç yaşı	>6-12 ay	Genellikle puberte ve sonrası	Sıklıkla puberte sonrası(GCK-MODY2 ve neonatal diyabet hariç)
Klinik tablo	Çoğunlukla akut ve hızlı	Değişken; yavaştan, hafif(genellikle sinsi) ve ciddiye doğru değişken	Değişken(GCK-MODY2 de sıklıkla rastlantısal)
Otoimmunite	Evet	Hayır	Hayır
Ketozis	Sık	Nadir	Neonatal diyabette sık, diğer formlarda nadir
Obezite ile ilişki	Popülasyon sıklığına benzer	Artmış sıklık	Popülasyon sıklığına benzer
Akantozis nigrikans	Yok	Var	Yok
Sıklık(Gençlerde görülen tüm diyabet içinde yüzdesi)	Genellikle %50 ve üzeri	Çoğu ülkede < %10 (japonyada %60-80)	%1-6
Diyabetli ebeveyn	%2-4	%80	%90(mutasyonlar denovo da görülebilir)

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda diyabet tanısı alan ve diyabet süresi en az bir yıl olan 0-18 yaş aralığındaki olguların diyabet tiplerine göre dağılımı, geliş klinik bulguları ve laboratuvar bulguları ile grupların bu bulgular açısından karşılaştırılması amacıyla olguların izlem dosyaları geriye dönük incelenerek yapılmıştır. Çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Ek 1) .

Ocak 2006-Aralık 2020 tarihleri arasında TÜTF Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği kayıtlarında bulunan diyabet tanısı almış olguların izlem dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme koşulları:

1. TÜTF Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda diyabet tanısı almış olmak
2. Tanı anında 0-18 yaş aralığında bulunmak.
3. Diyabet tanı yaşı $\geq$1 yıl olmak
4. En az 1 yıl düzenli takip edilmiş olmak (yılda 3 veya daha fazla kez)
5. Hasta izlem dosyasında eksiksiz veriye sahip olmak

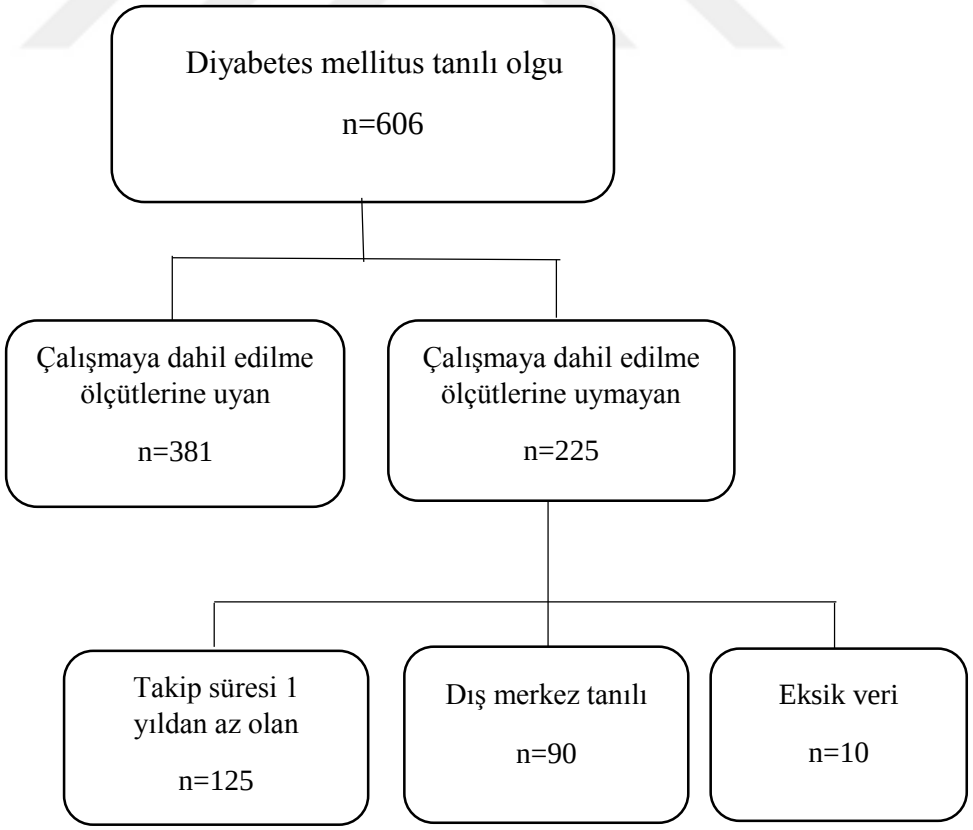
Olguların poliklinik izlem dosyaları ayrıntılı incelendikten sonra 606 diyabet tanılı olgudan koşullara uyan 381 olgu çalışmaya dahil edildi. Buna karşın çalışma kriterlerine uygun olmayan 225 olgu ise çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınmayan olguların 125'i takip süresi 12 ayın altında olması, 90'ı dış merkez tanılı olması ve 10 olgu da dosyasında eksik veri bulunması nedeniyle çalışmaya alınmadı (Şekil 2).

Çalışmaya alınan diyabet tanılı olguların hastalık öyküsü, başvuru tarihi, tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, puberte bulguları, diyabet tipi (T1DM, T2DM, MODY ve Diğer tip diyabet),

başvuruda klinik tablo (hiperglisemi, diyabetik ketozis, DKA), ailede diyabet öyküsü, antropometrik bulgular (ağırlık SDS, boy SDS, VKİ SDS), başvuruda biyokimyasal bulgular (kan şekeri, bazal C-peptit, bazal insülin, kan ketonu, HbA1c, kan gazında pH ve bikarbonat, idrar glukozu ve idrar ketonu), diyabet otoantikorları (ICA, IAA, Anti GAD), tiroid otoantikorları (anti TPO, anti Tg), çölyak otoantikorları (anti tTG, AGA, EMA), MODY tip diyabete yönelik genetik analiz sonucu (HNF1A, HNF4A, GCK, HNF1B ve diğer) ve eşlik eden diğer klinik bulgu ve hastalıklar ile birlikte tedavi şekli hasta dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi.

Olgular diyabet tiplerine göre T1DM, T2DM, MODY tip diyabet ve diyabetin diğer tipleri olarak gruplara ayrıldı. Bu gruplar yaş, cinsiyet, tanı anı klinik tablo, aile öyküsü, antropometrik, biyokimyasal ve serolojik bulgular ile eşlik eden hastalıklar ve tedavi şekli açısından karşılaştırıldı.

Olgular ayrıca tanı alma tarihlerine göre beşer yıllık dönemlere (Ocak 2006-Aralık 2010, Ocak 2011- Aralık 2015, Ocak 2016- Aralık 2020) ayrılarak gruplandırıldı. Bu dönemlerde diyabet tanısı alan olguların diyabet tipleri, sıklığı ve tanı anı klinik tabloları açısından değerlendirildi.



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilme ölçütlerine göre diyabet tanılı olguların dağılım

BİYOKİMYASAL VE HORMONAL ANALİZLER

Olgularda bakılan biyokimyasal, hormonal ve serolojik tetkikler (tTG IgA hariç) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında çalışılmıştır. Kan gazı biyokimya labaratuvarında ABL-800 cihazında potansiyometrik ölçümle çalışılmış olup, pH normal değer aralığı 7,35-7,45 kabul edilmektedir. HbA1c hematoloji laboratuvarında kolon kromatografi yöntemi ile Tosoh G8 HPLC cihazında ölçülmüş olup, normal değer aralığı %3,6-5,8 dir. C-peptit hormon laboratuvarında kimyasal immunassay (CIA) yöntemiyle Siemens İmmunate 2000 XPI cihazında ölçülmüş olup, referans değerleri 0,8-4 ng/ml'dir. İnsülin hormon laboratuvarında kimyasal immunassay (CIA) yöntemiyle Beckman Coulter DXI800 cihazında ölçülmüş olup, referans değerleri 2,6-24,9 uU/ml'dir. AntiTPO hormon laboratuvarında kimyasal immunassay (CIA) yöntemiyle Beckman Coulter DXI800 cihazında ölçülmüş olup, referans değerleri 0-34 IU/ml'dir. AntiTG hormon laboratuvarında kimyasal immunassay (CIA) yöntemiyle Siemens İmmunate 2000 XPI cihazında ölçülmüş olup, referans değerleri 0-40 IU/ml'dir. EMA ve AGA mikrobiyoloji laboratuvarında IFAT (manuel dilüsyon) yöntemiyle Olympus BX51 cihazında ölçülerek referans aralığı negatiften +5'e kadar derecelendirilmiştir. tTG IgA düzeyi dış merkezde Euroimmun marka cihazda ELISA yöntemiyle çalışılmış olup normal değer aralığı 0-20 RU/ml'dir. Diyabet otoantikorları Nükleer Tıp Laboratuvarında radyoimmunassay (RIA) yöntemi ile Beckman Coulter Company DPLGAMBYT CR cihazında çalışılmış olup normal değer anti-GAD için 0-1 U/ml, IAA için <0,4 U/ml, ICA için referans değer 'negatif' kabul edilmektedir. MODY genetik paneli (HNF1A, HNF4A, GCK, HNF1B vb.) tıbbi genetik laboratuvarında Illumina Nextseq 550 Sequencing cihazı kullanılarak yeni nesil dizileme (next generation sequencing) yöntemi ve qiaseq amplican tekniği ile çalışılmış olup referans değer 'negatif' kabul edilmektedir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda istatistik analiz programı olarak SPSS versiyon 26.0 (Lisans No:10240642) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları birlikte verildi. Değişken verilerin normal dağılımda olup olmadığını saptamak amacıyla Lilliefors düzeltmesi ile birlikte Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için Student t – testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin arasında ilişki olup olmadığını saptamak için Fisher's Exact testi ve Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde $p<0,05$ olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

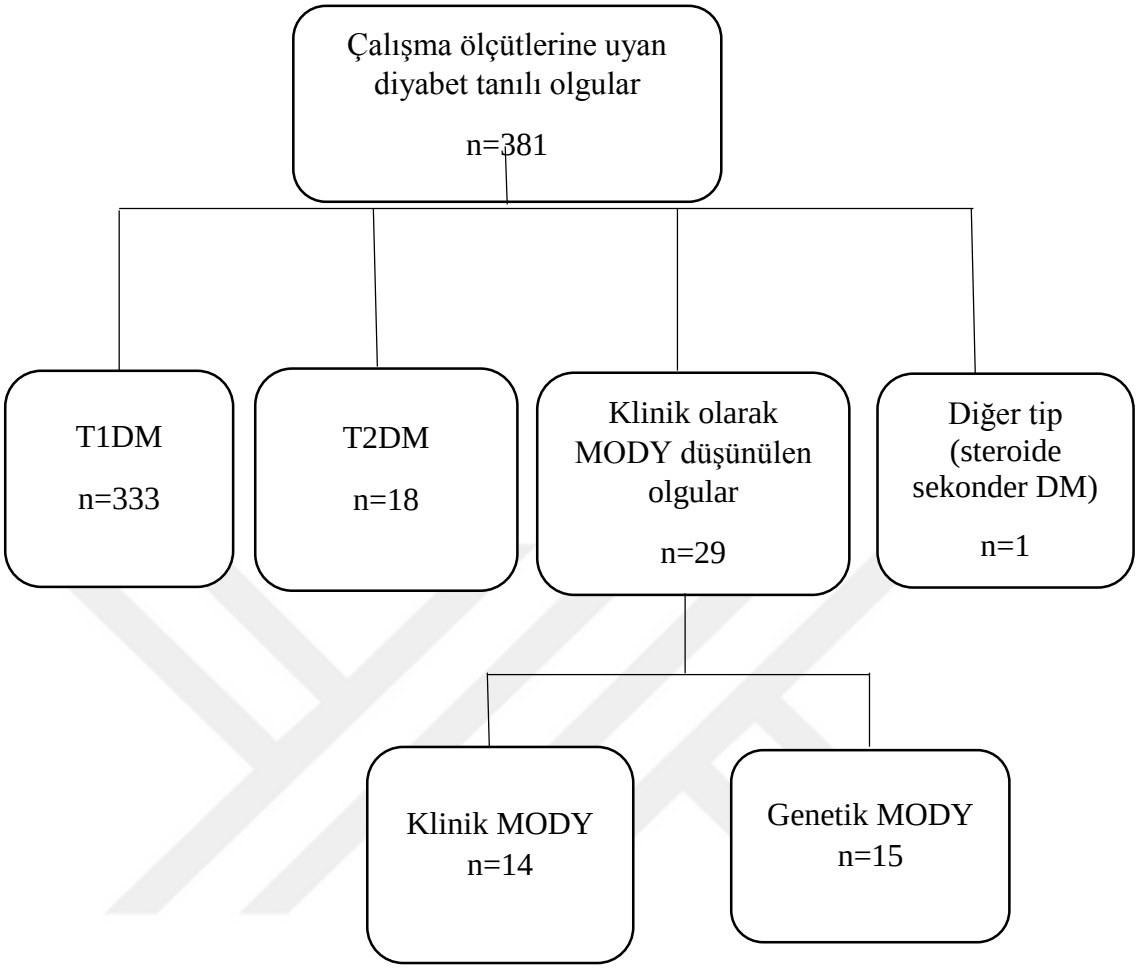
Çalışmaya alınan 381 olgunun 189 (%49,6)'u erkek, 192 (%50,4)'si kız olup, tanı anındaki ortalama yaşı 9,0±4,2 yıl idi. Erkeklerde ortalama diyabet tanı yaşı 9,0±4,5 yıl, kızlarda ortalama diyabet tanı yaşı 8,5±3,9 yıl ile benzerdi (p>0,05). Olguların %40,7(155 olgu)'si pubertal idi (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışmaya alınan diyabet tanılı olguların genel özellikleri

Özellik	n=**381**	p
tanı yaşı (desimal yıl) ort.±SDS)	9,0±4,2 yıl	
erkek	9,04±4,5 yıl	0,297
kız	8,5±3,9 yıl	
Cinsiyet n%		
erkek	189 (%49,6)	
kız	152 (%50,4)	
Puberte durumu n%		
pubertal	155 (%40,7)	
prepubertal	226 (%59,3)	

Pearson Ki-Kare, Ort: ortalama, SDS:standart deviasyon skoru

Çalışmaya alınan olgular diyabet tiplerine göre değerlendirildiğinde; olguların 333 (%87,4)'ü T1DM, 18 (%4,7)'i T2DM, 29(%7,6)'u MODY Tip DM ve 1(%0,3)'i ise diğer (ilaca bağlı) DM tanısını almıştı (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışmaya alınan diyabet tanılı olguların diyabet tipine göre dağılımı

Olgular diyabet tipine göre cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; T1DM grubunda 163(%48,9) erkek, 170(%51,1) kız, T2DM grubunda 9%50) erkek 9(%50) kız, MODY grubunda 17(%58,6) erkek 12(%41,4) kız olup cinsiyet ile diyabet tipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (p>0,05).

Olgular diyabet tipine göre ortalama tanı yaşı açısından değerlendirildiğinde; T1DM grubunda ortalama tanı yaşı 8,4±4,1 yıl, T2DM grubunda 12,8±1,4 yıl, MODY grubunda ise 10,3±4,6 yıl idi. T1DM ve MODY grubuna göre T2DM grubunda ortalama tanı yaşı anlamlı büyük bulundu. En küçük tanı yaşı ise T1DM grubunda idi(p=0,016)(Tablo 10). Tanı alma yaşı <5 yaş ve ≥5 yaş olarak iki alt gruba ayrılarak değerlendirildiğinde; tanı yaşı <5 yaş sıklığı T1DM olgularında %25,5(85 olgu) ve MODY tip diyabet olgularında ise %17,2(5 olgu) bulundu. T2DM olguları arasında tanı yaşı <5 yaş olan olgu yoktu (Tablo 12).

Çalışmaya alınan olgular puberte durumlarına göre değerlendirildiğinde T1DM grubunda olguların %36,6(122 olgu)'sı, T2DM grubunda olguların %94,4(17 olgu)'ü ve MODY grubunda olguların %55,2(16 olgu)'si tanı anında pubertal idi. Tanı anında puberte sıklığı T2DM grubunda T1DM ve MODY grubuna göre anlamlı fazla olup, T1DM ve MODY arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12. Diyabet tanılı olguların diyabet tipine göre genel özellikleri

Özellik **n(%)**	**T1DM** **n=333**	**T2DM** **n=18**	**MODY** **n=29**	**T1DM-T2DM** **p**	**T1DM-MODY** **p**	**T2DM-MODY** **p**
Cinsiyet						
Erkek	163(48,9)	9(50)	17(58,6)	0,931*	0,421*	0,782*
Kız	170(51,1)	9(50)	12(41.4)			
Tanı alma yaşı(yıl)	8,40±4,12	12,83±1,41	10,34±4,56	<0,001**	0,016**	0,01**
Tanı alma yaşı						
<5 yaş	85 (22,4)	0 (0)	5 (1,3)	0,009*	0,444*	0,141*
≥5 yaş	248(65,3)	18 (4,7)	24 (6,3)			
Puberte durumu						
prepubertal	211(55,5)	1 (0,26)	13 (3,4)	<0,001*	0,076*	0,011*
pubertal	122(32,1)	17 (4,5)	16 (4,2)			

*Pearson Ki-Kare, **One-way ANOVA

Çalışmaya alınan olguların başvuru anında diyabete yönelik klinik belirti ve bulgular açısından değerlendirildiğinde; T1DM tanılı olguların 312(%93,7)'sinde poliüri ve polidipsi, 195(%58,6)'inde ağırlık kaybı, 13(%3,9)'ünde rastlantısal kan şekeri yüksekliği mevcuttu. T2DM tanılı olgularda ise 7(%38,4)'sinde polidipsi, 8(%44,4)'inde poliürü, 6(%33,3)'sında ağırlık kaybı ve 9(%50) olguda rastlantısal kan şekeri yüksekliği mevcuttu. MODY tip DM tanılı olguların 8(%27,6)'inde poliüri, 8(%27,6)'inde polidipsi ve 21(%72,4)'inde rastlantısal kan şekeri yüksekliği mevcuttu. Rastlantısal kan şekeri yüksekliği T2DM grubunda ve MODY grubunda T1DM grubuna göre göre anlamlı fazla idi(p<0,001). T2DM ve MODY grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,214) (Tablo 13).

Tablo 13. Diyabetik olguların diyabet alt tiplerine göre geliş klinik bulguları

Klinik bulgu n(%)	T1DM n=333	T2DM n=18	MODY n=29	T1DM-T2DM p	T1DM-MODY p	T2DM-MODY p
Polidipsi	312(93,7)	7(38,9)	8(27,6)	<0,001	<0,001	0,627
Poliüri	312(93,7)	8(44,4)	8(27,6)	<0,001	<0,001	0,385
Polifaji	32(9,6)	0(0)	2(6,9)	0,39	1	0,517
Ağırlık kaybı	195(58,6)	6(33,3)	4(13,8)	0,063	<0,001	0,15
Hızlı solunum	53(15,9)	1(5,6)	0(0)	0,329	0,013	0,383
Karın ağrısı	51(15,3)	0(0)	1(3,5)	0,087	0,098	1
Rastlantısal KŞ yüksekliği	13(3,9)	9(50)	21(72,4)	<0,001	<0,001	0,214

Pearson Ki-Kare, KŞ: kan şekeri

Diyabet tanısıyla izlenen olgularda diyabet tiplerine göre aile öyküsünde diyabet varlığı değerlendirildiğinde; T1DM grubunda olguların %3,9(13 olgu)'unda annede, %4,2(14 olgu)'sinde babada diyabet öyküsü mevcuttu. T2DM grubunda olguların %33,3(6 olgu)'ünde annede, %22,2(4 olgu)'sinde babada diyabet öyküsü mevcuttu. MODY grubunda ise olguların %41,1(12 olgu)'inde annede, %13,8(4 olgu)'inde babada diyabet öyküsü bulunmaktaydı (Tablo 14).

Tablo 14. Diyabet tanılı olguların diyabet tiplerine göre anne ve babasında diyabet varlığı

n(%)	T1DM n=333	T2DM n=18	MODY n=29
Annede DM varlığı	13(3,9)	6(33,3)	12(41,4)
Babada DM varlığı	14(4,2)	4(22,2)	4(13,8)

Diyabet tanılı olguların antropometrik bulguları diyabet tipine göre değerlendirildiğinde; MODY grubunda ortalama boy SDS değerleri T1DM ve T2DM grubuna göre daha düşük olmasına karşın, fark anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 15).

VKİ SDS T1DM'de -1±1,5 T2DM'de 1,9±0,9, MODY'de -0,2±1,5 idi. T2DM grubunun ortalama VKİ SDS değerleri T1DM ve MODY grubuna göre anlamlı fazla idi. MODY grubunun ortalama VKİ SDS değeri de T1DM grubuna göre de anlamlı fazla idi (p=0,015)(Tablo 13).

Obezite (VKİ SDS > 2) sıklığı T2DM grubunda %50(9 olgu), T1DM grubunda %1,5(5 olgu) ve MODY grubunda %3,4(1 olgu) idi. T2DM grubunda obezite sıklığı T1DM ve MODY grubuna göre anlamlı fazla idi (p<0,001) (Tablo 15).

Tablo 15. diyabet tanılı olguların tiyabet tipine göre antropometrik bulguları

Antropometrik bulgular	T1DM n=333	T2DM n=18	MODY n=29	T1DM-T2DM p	T1DM-MODY p	T2DM-MODY p
Ağırlık SDS ortalama±SDS	-0,5±1,3	2,0±1,0	-0,3±1,0	<0,001*	0,768*	<0,001*
Boy SDS ortalama±SDS	0,4±2,2	0,5±0,1	-0,2±1,0	0,999*	0,253*	0,537*
VKİ SDS ortalama±SDS	-1,0±1,5	1,9±0,9	-0,2±1,5	<0,001*	0,015*	<0,001*
VKİ SDS>2 sıklığı	5(1,5)	9(50)	1(3,4)	<0,001**	0,396**	<0,001**

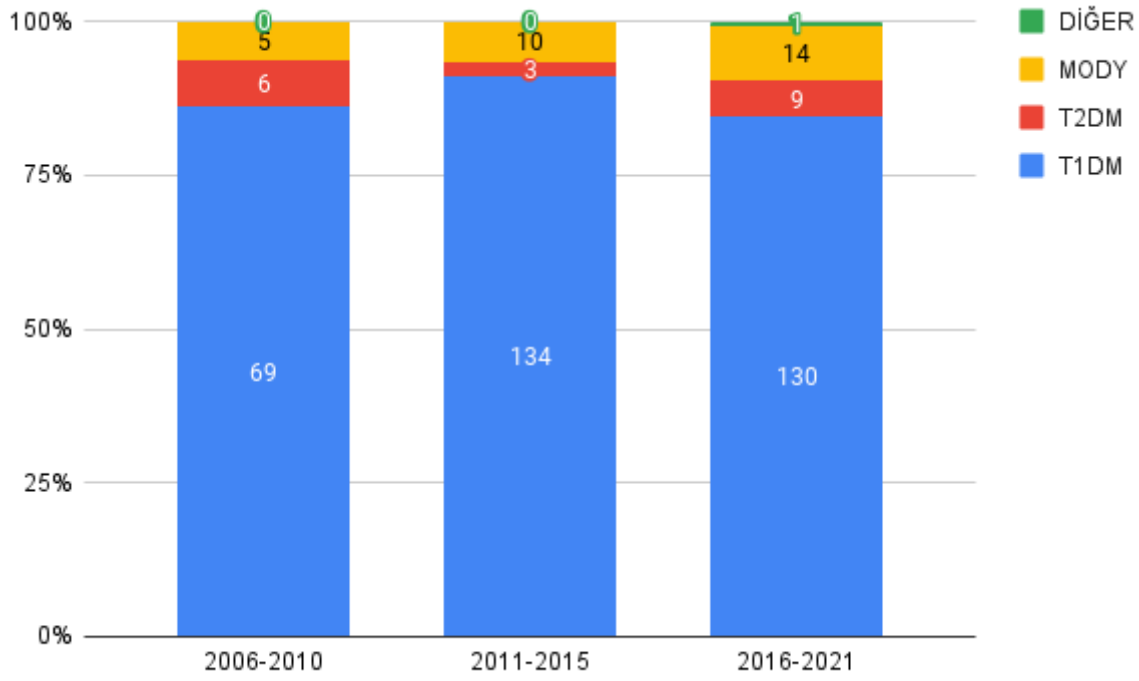
*One-way ANOVA, **Pearson Ki-Kare, SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi

Kohortumuzda diyabetik olgular 5 yıllık dönemler olarak diyabet tipine göre tanı alma sıklığı açısından incelendiğinde fark anlamlı bulunmadı (p>0,05) (Tablo 16) (Şekil 4).

Tablo 16. Beş yıllık dönemlerle diyabet tipine göre tanı alan olgu sayısı

	T1DM n=333	T2DM n=18	MODY n=29
2006-2010 n=80	69	6	5
2011-2015 n=147	134	3	10
2016-2020 n=154	130	9	14
n=381	333	18	29
P	0,199	0,126	0,661

Pearson Ki-Kare



Şekil 4. Beş yıllık dönemlere göre diyabet tipine göre tanı alan olgu sayısı

Olgular tanı anındaki klinik tablo açısından değerlendirildiğinde; T1DM grubunda olguların %11.7(39 olgu)'sinde hiperglisemi, %35,7(119 olgu)'sinde diyabetik ketozis, %52,6(175 olgu)'sında DKA tablosu mevcuttu. T2DM grubunda olguların %66,7(12 olgu)'sinde hiperglisemi, %22,2(4 olgu)'sinde diyabetik ketozis, %11,1(2 olgu)'inde DKA ve MODY grubunda olguların %96,6(28 olgu)'sında hiperglisemi, %3,4(1 olgu)'ünde diyabetik ketozis tablosu vardı (Tablo 17).

Tablo 17. Diyabet tiplerine göre olguların tanı anında klinik tablosu

klinik tablo n(%)	**T1DM n=333**	**T2DM n=18**	**MODY N=29**	**T1DM-T2DM p**	**T1DM-MODY p**	**T2DM-MODY p**
Hiperglisemi	39(10,3)	12(3,2)	28(7,4)	<0,001	<0,001	0,009
Ketozis	119(31,3)	4(1,)	1(0,3)	0,359	0,001	0,017
DKA	175(46)	2(0,5)	0(0)	0,001	-	-

Pearson Ki-Kare

Yıllara göre tanı anında geliş klinik tablosu değerlendirildiğinde; 2006-2010 yılları arasında tüm olguların %17,5(n=14)'i hiperglisemi, %27.5(n=22)'i ketozis, %55(n=44)'i DKA ile tanı almıştı. Bu olguların %23,7(n=19)'sinda hafif DKA, %15(n=12)'inde orta DKA ve %16,3(n=13)'ünde ağır DKA mevcuttu. 2011-2015 yılları arasında tüm olguların

%15,7(n=23)'si hiperglisemi, %38(n=56)'i ketozis, %46,3(n=66)'ü DKA ile tanı aldığı görüldü. Bu olguların %17(n=25)'sinda hafif DKA, %15,7(n=23)'sinde orta DKA ve %13,6(n=20)'sında ağır DKA mevcuttu. 2016-2020 yılları arasında tüm olguların %27,3(n=42)'ü hiperglisemi, %29,9(n=46)'u ketozis, %42,8(n=58)'i DKA ile tanı aldı. Bu olguların %10,4(n=16)'ünda hafif DKA, %16,2(n=25)'sinde orta DKA ve %16,2(n=25)'sinde ağır DKA mevcuttu (Tablo 18).

Diyabetik olgular tanı alma zamanına göre beş yıllık dönemler halinde diyabet klinik tablosu açısından karşılaştırıldığında; orta DKA ve ağır DKA klinik tablosu tüm dönemlerde benzer sıklıkta görülmesine karşın hiperglisemi ile tanı alan olguların üçüncü beş yıllık dönemde anlamlı fazla olduğu ve hafif DKA sıklığının da üçüncü beş yıllık dönemde anlamlı düşük olduğu saptandı (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. Beş yıllık dönemlere göre diyabet tanılı olguların tanı anı klinik tablosu

Geliş Klinik Tablosu n(%)	**2006-2010 n=80**	**2011-2015 n=147**	**2016-2020 n=154**	**p**
Hiperglisemi	14(17,5)	23(15,7)	42(27,3)	0,033
Ketozis	22(27,5)	56(38)	46(29,9)	0,174
DKA	44(55)	68(46,3)	66(42,8)	0,208
Hafif DKA	19(23,7)	25(17)	16(10,4)	0,025
Orta DKA	12(15)	23(15,7)	25(16,2)	0,969
Ağır DKA	13(16,3)	20(13,6)	25(16,2)	0,785

Pearson Ki-Kare

Diyabet tiplerine göre diyabetik olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; Ortalama kan şekeri T1DM grubunda 430,8±137,7 mg/dl, T2DM grubunda 281,4±119,0 mg/dl, ve MODY grubunda 171,6±91,7 mg/dl idi. Ortalama kan şekeri düzeyi T1DM grubunda T2DM ve MODY grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p<0,001). Ortalama kan şekeri düzeyi T2DM grubunda da MODY grubuna göre anlamlı yüksekti (p=0,001)(Tablo 19).

Tanı anı ortalama C-peptid düzeyi T1DM grubunda T2DM ve MODY gruplarına göre anlamlı düşük iken T2DM ve MODY gruplarında ise benzer bulundu (p=0,02) (p>0,05) (Tablo 19).

Tanı anı ortalama HbA1c düzeyi T1DM grubunda T2DM ve MODY grubuna göre anlamlı yüksek, MODY grubunda ise T1DM ve T2DM grubuna göre anlamlı düşük bulundu (p<0,001) (Tablo 19).

Tablo 19. Diyabet tanılı olguların biyokimyasal bulguları

Bulgu ort±SDS	n	T1DM	T2DM	MODY	T1DM-T2DM p	T1DM-MODY p	T2DM-MODY p
Kan şekeri(mg/dl)	380	430,8±137,7	281,4±119,0	171,6±91,7	<0,001	<0,001	0,001
Bazal insülin (uU/ml)	342	3,0±2,8	14,0±11,7	8,8±10,2	0,001	0,006	0,291
Bazal C peptit (ng/ml)	348	0,4±0,4	2,9±2,7	1,7±1,8	0,002	0,006	0,291
HbA1c(%)	380	12,6±2,6	11,6±2,4	7,8±3,0	<0,001	<0,001	<0,001

One-way ANOVA, HbA1c: Hemoglobin A1c(glikolize homoglobin)

Tip 1 DM'li 333 olgunun 261(%78,4)'inde antiGAD, 211(%63,4)'inde ICA, 62(%18,6)'sında IAA bakılmıştı. Antikor bakılan 211 T1DM tanılı olgunun %54 (141 olgu)'ünde antiGAD, %17(36 olgu)'sinde ICA ve %17,7 (11 olgu)'sinde ise IAA ve pozitifti. Tip 2 DM'li 18 olgunun 8'inde ICA, 2'sinde IAA, 10'unda AntiGAD bakıldı. Antikor bakılan Tip 2 DM'li 1 olguda IAA, 2 olguda AntiGAD pozitif saptanırken ICA pozitif olgu yoktu. MODY grubunda diyabet otoantikoru pozitif olan olgu yoktu (Tablo 20).

Tablo 20. Diyabet tiplerine göre olgularda diyabet otoantikorlarının varlığı

Diyabet otoantikorları n(%)		T1DM n=333	T2DM n=18	MODY n=29
ICA	pozitif	36(17)	0(0)	0(0)
	negatif	175(83))	8(100)	15(100)
IAA	pozitif	11(17,7)	1(50)	0(0)
	negatif	51(82,3)	1(50)	1(100)
antiGAD	pozitif	141(54)	2(20)	0(0)
	negatif	120(46)	8(80)	22(100)

ICA: Islet cell antibody(Adacık hücre antikoru), IAA: anti-insülin antikoru, antiGAD: anti-gliadin antikoru

Klinik olarak MODY tip diyabet 29 olguda düşünülmüştü. Bu olguların 22'sine genetik analiz yapılmıştı. Genetik analiz yapılan 22 olgunun 15(%52)'inde MODY tip diyabete ait patojenik varyasyonlar saptandı ve genetik teste bağlı olarak MODY diyabet tanısı aldı. Genetik analiz yapılan ancak patojenik varyasyon saptanmayan 7(%24) olgu klinik MODY olarak değerlendirildi. Bu sonuca göre MODY tip diyabet düşünülen olguların %48(14 olgu)'i

klinik MODY, %52(15 olgu)'i ise genetik MODY tanısı almıştır (Şekil 3). Tablo 21'de genetik olarak MODY tip diyabet tanısı alan olguların genetik analize göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 21. Genetik olarak tanı alan MODY tip diyabet olgularının dağılımı

Genetik MODY tipi	**n(%)**
GCK	10(45,5)
HNF1A	1(4,5)
HNF1B	1(4,5)
RFX6	1(4,5)
PDX1	1(4,5)
ABCC8	1(4,5)

Diyabetik olgular aldıkları tedavi açısından değerlendirildiğinde; T1DM grubunda 333 olgunun tümü insülin kullanmaktaydı. T2DM grubundaki 18 olgunun 17(%94,4)'si OAD tedavisi alırken bu olguların 13(%72,2)'ü aynı zamanda insülin tedavisi almaktaydı. T2DM grubunda yalnızca diyet ve agzersiz tedavisi alan 1(%5,6) olgu bulunmaktaydı. MODY tip DM tedavisinde 5(%17,24) olguda insülin, 8(%27,59) olguda OAD kullanılırken, 20(%68,97) olgunun kan şekeri diyet ile regüle idi. Steroide sekonder DM tanılı 1 olgumuzda diyetle ve steroidin kesilmesiyle kan şekeri regülasyonu sağlanmıştı (Tablo 22).

Tablo 22. Diyabet tanısıyla izlenen olguların diyabet tiplerine göre aldıkları tedavi şekli

Tedavi şekli n(%)	**T1DM**	**T2DM**	**MODY**	**Steroide sekonder DM**
İnsülin	333(100)	13(72)*	5(17)	0(0)
OAD	0(0)	17(94,5)	8(28)	0(0)
Yalnızca Diyet +egzersiz	0(0)	1(5,5)	20(69)	1(100)

OAD: oral antidiyabetik, *:Bu olgular aynı zamanda OAD tedavisi almaktaydı

Diyabetik olgular eşlik eden bulgu ve hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; T1DM grubunda 41(%12,3) olguda otoimmun tiroidit, 14(%4,2) olguda çölyak hastalığı vardı. T2DM grubunda ise 12(%66,6) olguda akantozis nigrikans(AN) saptanmıştı. T2DM grubunda hipertansiyon, PKOS ve hirsutizim olan olgu yoktu (Tablo 23).

Tablo 23. Diyabet tanılı olguların diyabet tiplerine göre eşlik eden hastalıklar ve klinik bulgular

Eşlik eden hastalık ve klinik bulgu n(%)	**T1DM**	**T2DM**
Otoimmün tiroidit	41(12,3)	0(0)
Çölyak hastalığı	14(4,2)	0(0)
Akantozis nigrikans(AN)	0(0)	12(66,6)
Hipertansiyon	0(0)	0(0)
hirsutizim	0(0)	0(0)
PKOS	0(0)	0(0)

PKOS: Polilistik over sendromu

.

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, insülin salgılanmasında, insülin etkisinde veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu olarak tanımlanır. Diyabetin tiplerinin bilinmesi tedavi, takip ve gelişebilecek kompikasyonları değerlendirmek için son derece önemlidir. Çocuk ve ergenlerde en sık T1DM görülür ve sıklığı giderek artmaktadır. T2DM özellikle yüksek riskli etnik gruplarda daha fazladır ve obezitenin artmasıyla beraber çocuk ve ergenlerde daha sıklıkla tanı almaktadır. MODY çocukluk çağında üçüncü sıklıkta görülen diyabet tipi olup, moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesiyle beraber giderek daha fazla sıklıkta tanı almaktadır (36, 38, 39).

Çocukluk ve ergenlik çağında diyabet tanısı alan olguların diyabet tipi yönünden değerlendirildiği en geniş çalışma Avrupa'da 2016'da yapılan 20 yaş altında 27104 diyabet tanılı olguyu kapsayan SWEET çalışması olup bu çalışmada T1DM sıklığı %95,5 T2DM sıklığı %1,3 MODY sıklığı %1,5 saptanmıştır (38). Yine ABD'de 2009'da yapılan çocukluk yaş grubunda 7695 diyabet tanılı olguyu kapsayan SEARCH çalışmasında ise T1DM sıklığı %85,6 T2DM sıklığı %10,8 MODY sıklığı %1,2 bulunmuştur (40). İtalya'da Mozzillo ve ark.'ın (41) yaptığı 2003-2012 tarihleri arasında 0-18 yaş aralığında 1244 olgunun dahil edildiği çalışmada T1DM sıklığı %91,9 T2DM sıklığı %0,2 MODY sıklığı %4,9 bulunmuştur. İtalya'da Delvecchio ve ark.'ın (42) yaptığı 2007-2012 tarihleri arasında 15 farklı merkezden 0-18 yaş aralığında 3781 olgunun dahil edildiği çalışmada T1DM sıklığı %92,4 T2DM sıklığı %1 MODY sıklığı %6,3 bulunmuştur. Kim ve ark.'nın (43) çalışmasında T1DM sıklığı %74,6 T2DM sıklığı %17,8 MODY sıklığı %7,6 ve genetik olarak doğrulanmış MODY sıklığı ise %5,1 bulunmuştur. Ülkemizde Haliloğlu ve ark.'ın (44) yaptığı, 1999-2016 tarihleri arasını

kapsayan, 0-18 yaş aralığında 835 diyabet tanılı olgunun dahil edildiği çalışmada T1DM sıklığı %84, T2DM sıklığı %5,7 MODY sıklığı %5,3 diğer tip diyabet sıklığı %5 bulunmuştur. Çalışmamızda diyabet tipi açısından sıklık; T1DM grubunda %87,4 T2DM grubunda %4,7 MODY grubunda %7,6 ve diğer tip diyabet(steroide sekonder diyabet) grubunda %0,3 bulundu. Genetik olarak doğrulanmış MODY sıklığı %3,9 idi. Çalışmamızda T1DM sıklığı diğer çalışmalarla benzer şekilde ve en sık görülen diyabet tipi idi. T2DM sıklığı SEARCH (40) çalışmasından, Kim ve ark.'nın (43) çalışmasından düşük, SWEET (38) çalışmasından, Mozzillo ve ark.'ın (41) çalışmasından ve Delvecchio ve ark.'ın (42) çalışmasından yüksek, Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasına benzer sıklıktaydı. Amerikan toplumuna göre T2DM sıklığımız düşük olmasına karşın, Trakya bölgesinde diyabetik olgular arasında T2DM sıklığı Avrupa'daki SWEET (38) çalışmasına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu duruma özellikle bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde obezite sıklığının giderek artmasının da katkısının olabileceğini düşünmekteyiz. Zira ülkemizde Haliloğlu ve ark.'nın (44) yaptığı ve 835 olguyu kapsayan çalışmada da T2DM sıklığı benzer bulunmuştur. Çalışmamızda MODY tip diyabet sıklığı SEARCH (40) çalışmasından ve SWEET (38) çalışmasından fazla olmasına karşın hem yurtdışı (41-43) hem de ulusal (44) bazı çalışmalarla benzer sıklıkta bulundu.

Çocukluk çağında T1DM olgularında 4-6 yaşlarında ve 10-14 yaşları arasında pubertal dönemde tanı sıklığı artmaktadır ve ortalama tanı yaşı 8-9 yaş aralığında bildirilmiştir (2). T2DM daha çok 10 yaş üstünde tanı alırken, MODY 25 yaşından önce her yaşta tanı alabilmektedir (29, 45). Diyabet tanılı olguların tanı anında ortalama tanı yaşı 9±4,2 yıl idi. Olgular cinsiyet açısından değerlendirildiğinde %50,4'ü kız, %49,6'sı erkek olup, cinsiyete göre ortalama tanı yaşı kızlarda 8,5±3,9 yıl erkeklerde 9±4,5 yıl idi. Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında diyabet tanılı olguların ortalama tanı yaşı 8,8±4,4 yıl olup olguların %48,7'si kız, %51,3'ü erkek bulunmuştur. Çalışmamız Haliloğlu ve ark.'nın çalışmasına benzerdi (44). Çalışmamızda diyabet tipine göre tanı anında ortalama tanı yaşı T1DM'de 8,4±4,1 yıl, T2DM'de 12,8±1,4 yıl, MODY Tip DM'de 10,3±4,6 yıl olup istatistiksel olarak anlamlıydı. T2DM'li olgular tanı anında ortalama tanı yaşı açısından T1DM ve MODY tip diyabet tanılı olgularına göre anlamlı yüksekti. Aynı şekilde T1DM ve MODY tip diyabet tanılı olgular arasında da fark vardı. Tanı anında ortalama tanı yaşı en düşük T1DM tanılı olgulardı.

T1DM olgularında ortalama tanı yaşı Dabelea ve ark.'nın (46) çalışmasında 10 yıl, Kakleas ve ark.'ının (47) çalışmasında 8,±3,2 yıl olarak bulunmuştur. Ülkemizde Demir ve ark.'nın (48) çalışmasında 8,1±4,1 yıl, Demirbilek ve ark.'nın (49) çalışmasında 8,1±3,8 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda T1DM olgularının tanı anında ortalama yaşı literatür

verileriyle uyumlu bulundu. T2DM olgularında tanı anında ortalama tanı yaşı; Eppens ve ark.'nın (50) çalışmasında 13,2 yıl, Delvechio ve ark.'nın (42) çalışmasında 13,8±2,4 yıl, Kim ve ark.'nın (43) çalışmasında 13,7±2,1 yıl, SEARCH (40) çalışmasında 13,7 yıl idi (40). Çalışmamızda T2DM olgularının tanı anında ortalama yaşı literatür verileriyle uyumlu bulundu. MODY tip DM olgularında tanı anında ortalama tanı yaşı; Ehtisman ve ark.'nın (51) çalışmasında 10,8 yıl, Delvechio ve ark.'nın (42) çalışmasında 9,4±4 yıl, Kim ve ark.'nın (43) 13,8±2,8 yıl bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında (52) 10,3±4,2 yıl bulunmuştur. Çalışmamızda MODY tip DM olgularının ortalama tanı yaşı Kim ve ark.'nın (43) çalışmasından düşük, Delvechio ve ark.'nın (42) çalışmasından yüksek, Ehtisman ve ark.'nın (51) ile Anık'ın (52) çalışmasına benzerdi bulundu.

Diyabetik olguların diyabet tipi açısından 5 yaş altında tanı alma sıklığı T1DM grubunda %25,5 ve MODY grubunda %17,2 idi. T2DM grubunda olguların tamamı beklendiği gibi tanı anında 5 yaşından büyüktü. Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında 5 yaş altında tanı alma sıklığı T1DM grubundaki olgularda %23,7 MODY tip diyabetli olgularda %11,4 ve T2DM grubundaki olguların tamamı tanı anında 5 yaşından büyük bulunmuştur. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada T1DM grubunda 5 yaş altında tanı alma sıklığı %27,9 bulunmuştur (48). Çalışmamızda diyabet tipleri açısından 5 yaş altında alma sıklığı literatür verileriyle benzerdi.

Çocuk ve ergenlerde T1DM kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (2). T2DM kız cinsiyette daha fazla görülür (29). MODY tip diyabet ise otozomal dominant geçişlidir ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür (53). Diyabet tipine göre cinsiyet açısından Delvechio ve ark.'nın (42) çalışmasında T1DM'li olguların %52,3'ü erkek %47,7'si kız T2DM'li olguların %33'ü kız %67'si erkek bulunmuş. Ülkemizde Demirbilek ve ark.'nın (49) çalışmasında T1DM'li olgularda kız cinsiyet %58,5 erkek cinsiyet %41,5 bulunmuştur. Anık'n (52) çalışmasında MODY tip DM kız cinsiyete %48, erkek cinsiyette %52 bulunmuştur. Ülkemizde Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasında MODY tip DM kız cinsiyete %45,6, erkek cinsiyette %54,4 bulunmuştur. Çalışmamızda T1DM'de %48,9 erkek, %51,1 kız T2DM 'de %50 erkek %50 kız, MODY Tip DM'de %58,6 erkek %41,4 kız idi. Çalışmamızda T1DM grubunda cinsiyet sıklığı Delvechio ve ark.'nın (42) çalışmasına benzer bulunmakla birlikte Demirbilek ve ark.'nın (49) çalışmasından farklı, yine T2DM grubunda da literatür verilerinden farklı bulundu (42, 49). Bunun nedeni olarak olgu sayısının azlığı ya da etnisiteye bağlı farklılık olduğunu düşünmekteyiz. MODY grubunda cinsiyet açısından literatür verileri ile benzer bulundu.

Çalışmaya alınan olgular tanı anında puberte durumuna göre değerlendirildiğinde tüm olguların %40,7'si pubertal idi. Diyabet tiplerine göre puberte durumu değerlendirildiğinde; T1DM grubunun %36,6'sı, T2DM grubunun%94,4'ü ve MODY grubunun %55,2'si tanı anında pubertal idi. De Keukelare ve ark.'nın (55) 390 T1DM tanılı olguda yaptıkları çalışmada tanı anında olguların %19,2'si pubertal bulunmuştur. Astudillo ve ark.'nın (56) 376 T2DM tanılı olguyu içeren çalışmasında tanı anında olguların %90,7'si pubertal bulunmuştur. Çalışmamızda tanı anında puberte açısından T1DM grubunda De Keukelare ve ark.'nın (55) çalışmasından fazla, T2DM grubunda Astudillo ve ark.'nın (56) çalışmasına benzer bulundu.

Genelde T1DM ve MODY tip diyabette vücut ağırlığı normal değerlerde olmasına karşın T2DM obezite ile birliktedir (2). Günümüzde obezite sıklığının artmasıyla birlikte T1DM tanılı çocuk ve ergenlerde de vücut ağırlığı normal sınırların üzerinde olabilmektedir (57).

Literatürde Kim ve ark.'nın (43) çalışmasında ortalama VKİ SDS değeri T1DM'de -0,8±1,2 T2DM'de 2,6±1,5 MODY'de -0,3±1,0 bulunmuştur. Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında ortalama VKİ SDS T1DM'de -0,5±1,3 T2DM'de 2,3±1,0 MODY'de -0,4±1,1 bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama VKİ SDS değeri;T1DM'de -1,0±1,5, T2DM'de 1,9±0,9, MODY'de -0,2±1,5 bulundu. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde ortalama VKİ SDS değeri T2DM grubunda T1DM ve MODY grubuna göre anlamlı fazla idi. Aynı şekilde MODY grubunda ortalama VKİ SDS değeri T1DM grubuna göre anlamlı fazla bulundu. Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında obezite sıklığı; T1DM'de %1,6 T2DM'de %69,8 bulunmuştur. MODY grubunda ise obez olgu bulunmamıştır. Çalışmamızda Obezite (VKİ SDS ≥2) sıklığı T2DM grubunda %50, T1DM grubunda %1,5 ve MODY grubunda %3,4 idi. Çalışmamızda T1DM grubunda obezite sıklığı Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasına benzer, T2DM grubunda obezite sıklığı ise daha düşük bulundu. T2DM grubunda obezite sıklığı %50 olup olguların %50'si ise normal idi. Tanı anında VKİ SDS değerleri normal olan olguların %66 (6 olgu)'sında ağırlık kaybı mevcutu. Bu olgularda ağırlık kaybı yaşanması tanı anında VKİ SDS değerlerinde azalmaya neden olmuş olabilir.

Çalışmaya alınan olgular diyabete yönelik şikayetleri açısından değerlendirildiğinde; T1DM tanılı olguların %93,7'sinde poliüri ve polidipsi, %58,6'sında ağırlık kaybı, %3,9'unda rastlantısal hiperglisemi mevcuttu. Said Al-Magamsi ve ark'nın (58) çalışmasında poliüri ve polidipsi %96, ağırlık kaybı % 76,6 bulunmuştur. Rashed ve ark.'nın (59) çalışmasında poliüri %92, polidipsi %88,8 ağırlık kaybı % 83,9 bulunmuştur. Levy-Marchal ve ark.'nın (60) yaptığı EURODIAB çalışmasında poliüri %96 ağırlık kaybı %61, karın ağrısı %23 bulunmuştur.

Ülkemizde Demir ve ark.'nın (48) çalışmasında poliüri %94,7 polidipsi %94.7 ağırlık kaybı %35,8 karın ağrısı %9,4 rastlantısal kan şekeri yüksekliği %16,1 bulunmuştur. Çalışmamızda T1DM grubunda literatüre benzer şekilde en sık başvuru nedeni poliüri ve polidipsi olup üçüncü sıklıkta ağırlık kaybı idi. Rastlantısal hiperglisemi ile başvuran olgu sayısı daha azdı. Bu durum genelde olguların klinik bulgular başlamadan önce tanı alma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. T2DM tanılı olgularda ise %38,4'ünde polidipsi, %44,4'ünde poliüri, %33,3'ünda ağırlık kaybı ve %50'sinde rastlantısal kan şekeri yüksekliği mevcuttu. Mc Mahon ve ark.'nın (61) çalışmasında T2DM grubunda olguların %38'inde poliüri ve polidipsi, %57'sinde rastlantısal kan şekeri yüksekliği bulunmuştur. MODY tip DM tanılı olguların %27,6'ında poliüri-polidipsi ve %72,4'ünde rastlantısal kan şekeri yüksekliği mevcuttu. Ming-Qiang ve ark.'nın (62) çalışmasında %35'inde poliüri-polidipsi ve %60'ında rastlantısal kan şekeri yüksekliği bulunmuştur. Anık'ın (52) çalışmasında MODY olgularının %45'inde poliüri-polidipsi, %9,5'inde ağırlık kaybı ve %55'inde rastlantısal kan şekeri yüksekliği bulunmuştur. Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasında olguların %29,6'ında poliüri-polidipsi, %3'ünde ağırlık kaybı ve %52,7'sinde rastlantısal kan şekeri yüksekliği bulunmuştur. Çalışmamızda poliürü-polidipsi Anık'ın (52) çalışmasından ve Ming-Qiang ve ark.'nın (62) çalışmasından düşük, Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasına benzer bulundu. Rastlantısal kan şekeri yüksekliği ile tanı alan olgular Anık'ın (52), Ming-Qiang ve ark.'ı (62) ile Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasından yüksekti. Bu yüksekliğin nedenini açıklamak kolay olmasa da en olası nedenin herhangi bir şikayet nedeniyle ayaktan başvurularda rutin tetkikler sırasında hiperglisemiye ait belirti ve bulgu olmamasına rağmen kan şekeri düzeyinin tetkik olarak istenmesinden kaynaklanmış olabilir diye yorumladık.

Anne ve babada diyabet varlığında çocuklarda diyabet riski artar ve bu risk ebeveynler arasında farklılık gösterir. T1DM tanılı annenin çocuğunda bu risk %3-4, T1DM tanılı babanın çocuğunda %5-6'dır (63). Çalışmamızda olgular diyabet tiplerine göre aile öyküsünde diyabet varlığı açısından değerlendirildiğinde; Tip 1 diyabetli olguların %3,92unda annede, %4,2'sinde babada diyabet öyküsü mevcuttu. Tip 2 diyabetli olgularda %33,3'ünde annede, %22,2'sinde babada diyabet öyküsü mevcuttu. MODY tip diyabetli olgularda ise%41,1'inde annede, %13,8'inde babada diyabet öyküsü bulunmaktaydı.

DKA klinik tablosu ile tanı alan diyabetik olgular sıklıkla T1DM olguları olup tanı anında T1DM olgularının % 26 ile %67'si DKA tablosu ile tanı almaktadır (60). T2DM olguları da DKA tablosu ile tanı alabilir. Yapılan çalışmalarda T2DM olgularının %4 ile %20'si DKA ile başvurabilmektedir (44, 64). Ancak MODY tip diyabette DKA beklenen bir tablo

değildir. Çalışmamızda diyabet tanılı olgular tanı anındaki klinik tablo açısından değerlendirildiğinde; T1DM grubundaki olguların %11,7'sinde hiperglisemi, %35,7'sinde ketozis, %52,6'sında DKA tablosu mevcuttu. Schober ve ark.'nın (65) çalışmasında T1DM grubunda DKA sıklığı %37,2 bulunmuştur. Rashed ve ark.'nın (59) çalışmasında DKA sıklığı %55,2 Maniatis ve ark.'nın (66) çalışmasında DKA sıklığı % 28,4 Duca ve ark.'nın (67) çalışmasında DKA sıklığı % 29,4 bulunmuştur. Levy-Marchal ve ark.'nın yaptığı ve 11 merkezi kapsayan EURODIAB çalışmasında DKA ile tanı alan olguları %26 ile %67 arasında değişen sıklıkta bulmuştur (60). Ülkemizde yapılan Demirbilek ve ark.'nın (49) çalışmasında DKA sıklığı %65,9 bulunmuştur. Ülkemizde Demir ve ark.'nın (48) çalışmasında ise olguların %16,1'inde hiperglisemi %35,4'ünde ketozis, %48,5'inde DKA bulunmuştur. Çalışmamızda hiperglisemi ve ketozis ile tanı alma sıklığı Demir ve ark.'nın (48) çalışmasına benzer bulundu. DKA ile tanı alma sıklığı literatürdeki çalışmalarla farklılık göstermektedir. Zira bazı çalışmalarla benzer (48, 59) olmasına karşın bazı çalışmalardan daha düşük (49), bazı çalışmalardan ise daha yüksek (65-67) bulunmuştur. Bunun nedeni sosyodemografik özellikler dışında hekimlerin diyabetle ilgili yeterli farkındalığının olmamasından ve tanı alma sürecinin uzamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda T2DM grubunda olguların %66,7'si hiperglisemi, %22,2'si diyabetik ketozis, %11,1'i de DKA tablosu ile tanı almıştı. Rewers ve ark.'nın (68) çalışmasında tanı anında T2DM grubunda DKA sıklığı %9,7 bulunmuştur. Choa ve ark.'nın (64) çalışmasında tanı anında DKA sıklığı %20 bulunmuştur. Praveen ve ark.'nın (69) ABD'de 1228 T2DM tanılı olguyu kapsayan SEARCH çalışmasında DKA tablosu ile tanı alma sıklığı %5,5 ve Hindistan'da 227 T2DM tanılı olguyu kapsayan YDR çalışmasında DKA tablosu ile tanı alma sıklığı %6,6 bulunmuştur. Dabelea ve ark.'nın (70) çalışmasında tanı anında T2DM grubundaki olgularda DKA sıklığı Cinccinati'deki Afrikalı Amerikalılar arasında %41,2 Arkansas'taki Afrikalı Amerikalılar arasında %16, Toronto'daki Güneydoğu Asyalılar arasında %4,2 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada T2DM tanılı olgularda tanı anı DKA sıklığı %4,2 ketoz sıklığı %29,2 bulunmuştur (44).

Tanı anında MODY tip diyabetli olguların %96,6'ında hiperglisemi, %3,4'(n=1)'ünde ketoz tablosu vardı. Kim ve ark.'nın (43) çalışmasında MODY tip diyabetlilerden DKA tablosu ile tanı alan olgu bulunmamıştır. Aynı şekilde ülkemizde yapılan Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında MODY tip diyabetlilerden DKA tablosu ile tanı alan olgu bulunmamıştır. Ülkemizde Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasında tanı anında ketozis olguların %7,1'inde ve

DKA olguların %3'ünde bulunmuştur. Çalışmamızda MODY tip diyabetik olgular tanı anında ketoz sıklığı açısından Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasına benzerdi.

Çalışmamızda olgular beşer yıllık dönemler olarak geliş klinik tablosuna bakıldığında; 2006-2010 yılları arasında tüm olguların %17,5'i hiperglisemi, %27.5'i ketozis, %55'i DKA ile tanı aldı. Bu olguların %23,7'sinda hafif DKA, %15'inde orta DKA ve %16,3'ünde ağır DKA mevcuttu. 2011-2015 yılları arasında tüm olguların %15,7'si hiperglisemi, %38'i ketozis, %46,3'ü DKA ile tanı aldı. Bu olguların %17'sinda hafif DKA, %15,7'sinde orta DKA ve %13,6'sında ağır DKA mevcuttu. 2016-2020 yılları arasında tüm olguların %27,3'ü hiperglisemi, %29,9'u ketozis, %42,8'i DKA ile tanı aldı. Bu olguların %10,4'ünde hafif DKA, %16,2'sinde orta DKA ve %16,2'sında ağır DKA mevcuttu. Dabelea ve ark.'nın (70) 5 merkezin verilerini kapsayan SEARCH çalışmasında T1DM grubunda tanı anında DKA sıklığı 2002-2003 yılları arasında %30,2, 2004-2005 yılları arasında %29,1 ve 2008-2010 yılları arasında %31,1 olarak benzer, T2DM grubunda 2002-2003 yılları arasında %11,7 iken 2004-2005 yılları arsında %6,1 ve 2008-2010 yılları arasında ise %5,7 olarak saptanmıştır. Ülkemizde Haliloğlu ve ark.'nın (44) yaptığı ve 17 yıllık diyabet süresini kapsayan bir çalışmada DKA sıklığının son 5 yıllık dönemde (2011-2016) daha önceki yıllara göre %55'ten %44,6'ya düştüğü ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptanmıştır. Bu çalışmada son 5 yılda ağır DKA sıklığında anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır (sırasıyla %15,1 ve %7,9). Ülkemizde Demir ve ark.'nın (48) yaptığı ve1985-2004 yılları arasında tanı almış T1DM olgularını kapsayan çalışmada DKA sıklığında son 5 yılda %55'ten %42,6'ya düşen istatiksel anlamlı azalma bulunmuştur. Çalışmamızda olgular beş yıllık dönemler açısından karşılaştırıldığında ketoz, orta DKA ve ağır DKA ile başvuru sıklığında anlamlı artma ya da azalma saptanmazken, hafif DKA ile başvuru sıklığının azaldığı görüldü. Buna karşın hiperglisemi ile başvuru sıklığında anlamlı artma vardı. Bunun nedeni olguların bir kısmının diyabetik ketoasidoz gelişmeden önce hiperglisemi aşamasında tanı aldığı düşünülebilir. Ancak orta DKA ve ağır DKA ile tanı alma sıklığında düşüş olmaması bu konudaki farkındalığın artması gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan olguların tanı anındaki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; ortalama C-peptid düzeyleri T1DM grubunda 0,4±0,4 ng/mL, T2DM grubunda 2,9±2,7 ng/mL ve MODY grubunda 1,7±1,8 ng/mL bulundu. Kim ve ark.'nın (43) çalışmasında C-peptid düzeyleri T1DM grubunda 0,9±1,0 ng/mL, T2DM grubunda 4,7±2,7 ng/mLve MODY grubunda 2,2±1,9 ng/mL bulunmuştur. Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında C-peptid düzeyleri T1DM grubunda 0,7±0,6 ng/mL, T2DM grubunda 3,2±1,5 ng/mL ve MODY

grubunda 1,3±0,6 ng/mL bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama C-peptid düzeyleri T1DM grubunda Kim ve ark.'nın (43) çalışmasından ve Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasından düşük, T2DM grubunda Kim ve ark.'nın (43) çalışmasından düşük, Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasına benzer, MODY grubunda ise Kim ve ark.'nın (43) çalışmasından düşük, Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasından yüksek bulundu. Ortalama C-peptid düzeyleri literatüre benzer şekilde T1DM grubunda T2DM ve MODY grubuna göre anlamlı düşük bulundu. T2DM ve MODY tip diyabetliler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmaya alınan olgularda tanı anındaki ortalama HbA1c, T1DM grubunda %12,6±2,6 T2DM grubunda %11,6±2,4 ve MODY grubunda %7,8±2,9 bulduk. Kim ve ark.'nın (43) çalışmasında tanı anında ortalama HbA1c T1DM grubunda 12,1±12,5, T2DM grubunda 10,0±2,0 ve MODY grubunda %9,7±3 bulunmuştur. Redondo ve ark.'nın (71) çalışmasında T2DM grubunda tanı anında ortalama HbA1c %11,4±2,3 bulunmuştur. Pihoker ve ark.'nın (72) çalışmasında MODY tip diyabette tanı anında ortalama HbA1c %6,8±1,5 bulunmuştur. Çalışmamız literatür verileriyle benzerdi. T1DM olgularında en yüksek HbA1c düzeyinin olduğu ve bu değerlerin T2DM ve MODY tip diyabete göre anlamlı fazla olduğu belirlendi. Aynı şekilde T2DM grubundaki olgularla MODY grubundaki olgular arasında da fark vardı. En düşük ortalama HbA1c düzeyinin MODY grubundaki olgularda olduğu saptandı. Bu durumun en önemli nedeni MODY grubundaki olguların büyük bir kısmının MODY 2 tip diyabetlilerin oluşturması olarak yorumladık. Zira bu MODY tipinde uzun yıllar kan şekeri yüksekliği hafif seyredebilir ve açlık kan şekeri 99-144 mg/dL arasındadır (73). Tokluk kan şekeri genelde 200 mg/dL'nin altında bulunur. Buna bağlı olarak ortalama HbA1c düzeyi %5,6-7,3 arasında seyreder (74).

Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler pankreas adacık hücrelerine karşı otoimmun süreci başlatır. Diyabet otoantikorları (ICA, IAA, antiGAD, ZnT8, alfa ve beta/1A-2A VE 2B) pankreasın beta hücrelerine karşı gelişen otoimmunitenin gestergesidir (75). Çocukluk çağında T1DM tanılı olgularda diyabet otoantikorları %80-90 pozitif saptanmaktadır (76). IAA ve antiGAD çocukluk çağında T1DM'de en sık görülen diyabet otoantikorlarıdır (15). Adacık hücre immunitesi klinik diyabet gelişmeden önce yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Tek bir antikor varlığında klinik diyabete yavaş ilerleme görülürken, antikor sayısının artmasıyla hızlı ilerleme görülür (77). T1DM'nin otoimmun belirteçleri olan diyabet otoantikorları T2DM'de de %10-30 kadar görülebilmektedir (78, 79). T2DM olgularında %21 sıklıkla antiGAD pozitifliği bildirilmiştir (80). MODY tip diyabetli bireylerde de %1 oranında diyabet otoantikorları pozitif saptanabileceği belirtilmektedir (76).

Diyabet tanılı olgular diyabet tipine göre otoantikor varlığı açısından değerlendirildiğinde; Alyafei ve ark.'nın (81) çalışmasında T1DM tanılı olguların %53,4'ünde ICA, %40,4'ünde IAA ve %75,5'inde anti-GAD antikoru pozitif bulunmuştur. Buna karşın T2DM tanılı olguların %29,4'ünde ICA, %29,2'ünde IAA ve %29,2'sinde anti-GAD antikoru pozitif bulunmuştur. Reinehr ve ark.'nın (79) 6922 T1DM ve 128 T2DM tanılı olguyu dahil ettiği çalışmasında T1DM tanılı olguların %52'sinde ICA, %53'ünde IAA ve %66'sında anti-GAD antikoru pozitif bulunmuştur. T2DM tanılı olguların %6'sında ICA, %40'ında IAA ve %16'sında anti-GAD antikoru pozitif bulunmuştur. T1DM grubunda T2DM grubuna göre üç otoantikor da anlamlı yüksek bulunmuştur. Ülkemizde Demir ve ark.'nın (48) 0-18 yaş aralığında 395 T1DM tanılı olguyu dahil ettiği çalışmasında olguların %44,4'ünde ICA, %42,6'sında IAA ve %70,6'sında anti-GAD antikoru pozitif bulunmuştur. Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında T1DM tanılı olguların %64,8'inde ICA, %33'ünde IAA ve %64,2'sinde anti-GAD antikoru pozitif bulunmuştur. Buna karşın T2DM tanılı olguların %3,7'sinde ICA, %3,7'sinde IAA ve %7,1'inde anti-GAD antikoru pozitif bulunmuş olup T1DM grubunda T2DM grubuna göre üç otoantikor da anlamlı yüksek bulunmuştur. MODY grubunda antikor pozitif olgu saptanmamıştır. Çalışmamızda Tip 1 diyabetlilerde antikor bakılan olguların %17'sinde ICA, %17,8'inde IAA ve %54'ünde anti-GAD antikoru pozitif bulundu. Çalışmamızda yer alan 18 T2DM tanılı olgudan T1DM ile ayırıcı tanısının yapılabilmesi açısından yalnızca 2 olguda IAA, 8 olguda ICA ve 8 olguda anti-GAD bakıldı. IAA 1 olguda, anti-GAD ise 2 olguda pozitif saptandı. ICA antikoru pozitif T2DM tanılı olgu bulunmadı. Bu nedenle de T2DM olgularında antikor sıklığı açısından bu çalışmada yorum yapmamız mümkün olmamıştır. MODY tip DM tanılı tüm olgularda diyabet otoantikorları negatif bulundu. T1DM grubundaki olgularda diyabet otoantikor pozitifliği T2DM grubundaki olgulardan daha fazla sıklıkta bulunmuştur. Çalışmamızda T1DM grubundaki olgularda otoantikor sıklığı literatür verilerinden daha az sıklıkta bulunmasına karşın tip 1 diyabete yönelik üç otoantikor tüm olgularda bakılamadığı için otoantikor sıklığı tam olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte anti-GAD antikoru en fazla sıklıkta bulunan otoantikordu. Literatür verileriyle benzer şekilde MODY tip diyabetlilerde otoantikor pozitif olgu yoktu. Çalışmamızda diyabet otoantikorlarının literatür verilerinden az bulunmasının nedenlerinden biri tüm diyabet tanısı alan olgularda otoantikorların bakılmamış olması ve dolayısıyla otoantikor bakılan hasta grubunun sayısal anlamda daha az olmasından kayaklanmış olabilir.

MODY tip diyabet 25 yaşından önce başlayan, otozomal dominant geçişli, tek gen mutasyonına bağlı gelişen diyabet tipidir (53). Tüm diyabet grupları içindeki sıklığı %1-6

arasında değişmektedir (42, 82). MODY tip diyabete yol açan 14 farklı gen tanımlanmıştır. Literatürde en sık GCK, HNF1A ve HNF4A gen mutasyonları görülmektedir (83). MODY tip diyabetlilerin genetik analizi açısından değerlendirildiğinde; Lorini ve ark.'nın (37) çalışmasında MODY tip diyabet tanılı olgularda %63,4 GCK, %6,9 HNF1A mutasyonu bulunmuştur. Shields ve ark.'nın (84) çalışmasında %32 GCK, %52 HNF1A, %10 HNF4A ve %6 HNF1B gen mutasyonu bulunmuştur. Carmody ve ark.'nın (85) çalışmasında %54,7 GCK gen mutasyonu bulunmuştur. Mozzillo ve ark.'nın (41) çalışmasında 84,7 GCK gen mutasyonu bulunmuştur. Entisham ve ark.'nın (51) çalışmasında %50 GCK, %45 HNF1A gen mutasyonu bulunmuştur. Ülkemizde Haliloğlu ve ark.'nın (44) çalışmasında %53,8 GCK, %11,5 HNF1A gen mutasyonu bulunmuştur. Aynı şekilde ülkemizde Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasında %59,2 GCK, %18,3 HNF1A, %3,6 ABCC8, %3 KCNJ11, %1,2 HNF4A ve %1,2 HNF4B bulunmuştur. Çalışmamızda genetik analiz yapılan olguların %45,5'inde GCK, %4,5'inde HNF1A, %4,5'inde HNF1B, %4,5'inde RFX6, %4,5'inde PDX1 ve %4,5'inde ABCC8 gen mutasyonu saptandı. Literatürde GCK gen mutasyonu Shields ve ark.'nın (84) çalışmasında ikinci sıklıkta, diğer çalışmalarda en sık görülen gen mutasyonu idi. Çalışmamızda GCK %45 sıklıkla en fazla görülen gen mutasyonu bulundu ve literatür ile uyumlu idi. HNF1A gen mutasyonu sıklığı literatürdeki verilerden düşüktü. Bu durumun MODY grubunda olgu sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünüyoruz.

Diyabet tedavisinde insülin, OAD, beslenme ve egzersiz yer almaktadır. T1DM'de insülin üreten pankreasın beta hücrelerinde harabiyet olması nedeniyle mutlak tedavi insülindir ve temel tedaviyi oluşturmaktadır (26). T2DM tedavisinde hasta metabolik açıdan stabilse ve HbA1c <%8,5 ise tedaviye OAD ile başlanmaktadır. Tanı anında ketoz veya ketoasidoz varsa veya HbA1c >%8,5 ise OAD yanı sıra tedaviye bazal insülin de eklenmektedir (86, 87). Buna karşın MODY tip diyabet tedavisinde insülinin yanı sıra sülfonilüre grubu OAD ilaçlar da kullanılmaktadır. MODY 2 tip diyabet (GCK-MODY) tanılı hastalar sıklıkla yüksek kan şekeri düzeyleri ile seyretmediği ve mikrovasküler komplikasyon riski oluşturmadığı için tedavisinde yalnızca diyet tedavisi uygulanır (87). Buna karşın MODY 3 tip diyabet tanılı hastalar sıklıkla semptomatiktir ve takiplerinin bir döneminde insülin veya sülfonilüre tedavisine ihtiyaç duyarlar (88). Bu bakımdan MODY tip diyabette genetik analiz ve MODY tipinin belirlenmesi uygun tedavi verilmesi açısından önemlidir (88). Diyabet tanılı olgular diyabet tiplerine göre tedavi açısından değerlendirildiğinde; Schober ve ark.'nın (89) çalışmasında Tip 2 diyabet tedavisinde insülin alan olgular %35, OAD alan olgular %34, diyet ve egzersiz yapan olgular %38 bulunmuştur. Pihoker ve ark.'nın (72) çalışmasında MODY tip diyabet tedavisinde insülin

alan olgular %51, OAD alan olgular %51, diyet ve egzersiz alanlar %19 bulunmuştur. Ülkemzide yapılan Anık'ın (52) tez çalışmasında MODY tip diyabetlilerde insülin alan olgular %31, OAD alan olgular % 33, diyet ve egzersiz alan olular %36 bulunmuştur. Ülkemizde Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasında MODY tip diyabet tedavisinde insülin alan olgular %36,7 OAD alan olgular %7,7 diyet ve egzersiz alanlar %55 bulunmuştur. Çalışmamızda insülin T1DM grubunda olguların %100'ünde kullanıldı. T2DM grubunda olguların %5,6'sının kan şekeri diyet ile regüle idi. Olguların %94,4'ü OAD almaktaydı ve %72,2'si tanı anında OAD tedaviye ek olarak insülin tedavisi almıştı. MODY tip diyabetiklerin tedavisinde insülin kullanan olgular %17,2, OAD kullanan olgular %27,6 diyet ve egzersiz yapan olgular %69 bulundu. Çalışmamızda T2DM grubunda insülin ve OAD tedavisi alan olgular Shober ve ark.'nın (89) çalışmasından fazla, yalnızca egzersiz ve diyet alanlar ise daha düşük bulundu. Bu durum; T2DM olgularında diyabet kliniğinin daha yavaş seyretmesi, kan şekeri düzeyleri yüksek seyretse de DKA tablosuna girmemiş olması nedeniyle geç geldiği ve yüksek HbA1c düzeyleri ile tanı aldığını düşündürmüştür. Çalışmamızda MODY grubunda OAD kulanan olgular Pihoker ve ark.'nın (72) çalışmasından ve Anık'ın (52) çalışmasından düşük, Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasından yüksek bulundu. Diyet ve egzersiz tedavisi alan olgular Pihoker ve ark.'nın (72) çalışmasından, Anık'ın (52) çalışmasından ve Gökşen ve ark.'nın (54) çalışmasından yüksek bulundu. Çalışmamızda MODY grubunda insülin kullanan olgular literatür verilerinden düşük bulundu. Çalışmamızda MODY olgularının yaklaşık yarısını MODY 2 tip diyabet oluşturduğu için insülin kullanan olgu sayısı daha az ve diyet ve egzersiz tedavisi alan olgular fazla idi.

Çalışmamızda olgular eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; Tip 1 diyabetli olguların %12,3'ünde otoimmun tiroidit, %4,2'sinde çölyak hastalığı mevcuttu. Tip 1 diyabetli olgularda otoimmun tiroidit sıklığı açısından Jonsdottir ve ark.'nın (90) çalışmasında %6,9 Gonzalez ve ark.'nın (91) çalışmasında %14,2 Hansen ve ark.'nın (92) çalışmasında %12,9 bulunmuştur. Çalışmamızda T1DM grubunda otoimmun tiroidit sıklığı Jonsdottir ve ark.'nın (90) çalışmasından fazla, Gonzalez ve ark.'nın (91) ve Hansen ve ark.'nın (92) çalışmasına benzer sıklıkta bulundu. T1DM grubunda çölyak hastalığı sıklığı açısından Mansour ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmada %11,2 Ashabani ve ark.'nın (94) çalışmasında %10,3 Baptista ve ark.'nın (95) çalışmasında %4,8 Velasco-Benitez ve ark.'nın (96) çalışmasında %7,1 bulunmuş. Çalışmamızda T1DM grubunda çölyak hastalığı sıklığı literatürdeki bazı çalışmalardan (93, 94, 96) az, bazı çalışmalara (95) ise benzer idi.

T2DM grubunda olguların %66,6'ında akantozis nigrikans (AN) saptandı. Scott ve ark.'nın (97) çalışmasında Tip 2 diyabetli olgularda akantozis nigrikans (AN) sıklığı %86 bulunmuştur. Reinehr'in (98) çalışmasında akantozis nigrikans (AN) sıklığı %50 bulunmuştur. Çalışmamızda AN sıklığı Scott ve ark.'nın (97) çalışmasından az, Reinehr'in (98) çalışmasından fazla bulundu.

Çalışmamızın sonuçlarına göre beklendiği gibi çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipinin T1DM olduğu, bunun MODY ve T2DM'nin izlediği saptanmıştır. T1DM olgularının klinik belirti ve bulgulara dayanılarak sıklıkla DKA tablosu ile tanı aldığı görülmektedir. Bu durum halen çocukluk çağında T1DM ile ilgili bilgi eksikliği olduğunu ve T1DM'nin erken tanısı açısından özellikle aile hekimleri ile birlikte çocuk hekimlerinin bilgilendirilmesi ve farkındalığının arttırılması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda T2DM ve MODY tip diyabet olgularının sıklıkla rastlantısal hiperglisemi ile tanı aldığının saptanması ise bu olguların dikkatli muayene ve ayrıntılı aile öyküsü ile erken tanınabileceğini göstermektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde Ocak 2006- Aralık 2020 yılları arasında diyabet tanısı alan ve çalışma koşullarına uyan olguların diyabet tiplerine göre dağılımı, geliş klinik bulgularının yanısıra antropometrik bulguları, laboratuvar ve serolojik bulguları açısından diyabet tiplerinin karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

1. Çalışmaya alınan 381 olgunun 189(%49,6)'u erkek, 192(%50,4)'si kız, ortalama tanı yaşı 9,0±4,2 yıl olup 155(%40,7) olgu puberte döneminde idi.
2. Diyabet tanılı olgular diyabet tiplerine göre dağılımı açısından; %87,4'ü T1DM, %4,8'i T2DM, %7,6 MODY tip DM ve %0,3'ü diğer tip (steroide bağlı) DM idi.
3. Diyabet tanı anında ortalama tanı yaşı T2DM grubunda T1DM ve MODY grubuna göre anlamlı yüksek, MODY grubunda ise T1DM grubuna göre anlamlı yüksek idi.
4. Diyabet tiplerine göre gruplar arasında cinsiyetler arasında fark saptanmadı.
5. Diyabete yönelik belirti ve bulgular açısından T1DM grubunda poliüri ve polidipsi sıklığı anlamlı fazla iken T2DM ve MODY grubunda rastlantısal hiperglisemi sıklığı anlamlı fazla idi.
6. Ortalama VKİ SDS değerleri T2DM grubunda T1DM ve MODY grubuna göre anlamlı fazla, MODY grubunda da T1DM grubuna göre anlamlı fazla idi.
7. Diyabet tanı anında ortalama C-peptid düzeyleri T1DM grubunda anlamlı düşük, T2DM ve MODY grubunda ise benzerdi. Ortalama HbA1c değerleri T1DM grubunda T2DM ve MODY grbubuna göre anlamlı fazla, T2DM grubunda ise MODY grbuna göre anlamlı fazla idi.
8. Diyabet otoantikor pozitifliği T1DM grubunda sık, T2DM grubunda az sayıda saptanmasına karşın MODY grubunda antikor pozitif olgu yoktu.

9. Tanı anında DKA klinik tablosu ile tanı alma sıklığı T1DM grubunda T2DM ve MODY grubuna göre anlamlı fazla idi. T2DM ve MODY grubu arasında anlamlı fark yoktu. Hiperglisemi tablosu ile tanı alma sıklığı MODY grubunda T1DM ve T2DM grubuna göre anlamlı fazla, T2DM grubunda ise T1DM grubuna göre anlamlı fazla idi.
10. Olgular geliş klinik tablosu açısından beşer yıllık üç dönem halinde değerlendirildiğinde son 5 yıllık dönemde önceki döneme göre hiperglisemi ile tanı alma sıklığında anlamlı artma (sırasıyla %15,7 ve %27,3) ve hafif DKA sıklığında anlamlı azalma (sırasıyla %17 ve %10,4) bulundu. Buna karşın orta DKA ve ağır DKA sıklığında fark anlamlı bulunmadı.
11. Genetik olarak MODY tanısı alan olguların en büyük bölümünü GCK tip MODY oluşturdu ve bu sonuç literatür ile uyumlu idi.

ÖZET

Diyabetes mellitus (DM), insülin salgılanması, insülin etkisi ya da her ikisinde oluşan bozukluğa bağlı gelişen, hiperglisemi ile karakterize kronik endokrin ve metabolik bir hastalıktır. Çocukluk çağında en sık görülen tipi T1DM olup bunu daha az sıklıkla T2DM ve MODY tip diyabet izlemektedir. Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda Ocak 2006-Aralık 2020 tarihleri arasında diyabet tanısı alan ve çalışma koşullarına uyan olguların diyabet tiplerine göre dağılımı, tanı anı klinik (hiperglisemi, ketoz, DKA) ve laboratuvar (biyokimyasal ve serolojik bulgular) bulguları ile grupların bu bulgular açısından karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya alınan 381 olgunun 189(%49,6)'u erkek, 192(%50,4)'si kız olup ortalama tanı yaşı 9,0±4,2 yıl ve 155 (%40,7) olgu tanı anında pubertal idi. Olguların %87,4'ü T1DM, %4,8'i T2DM, %7,6'sı MODY ve %0,3'ü diğer tip (steroide bağlı) DM idi. Diyabet tipleri cinsiyet açısından benzer olmasın karşın ortalama tanı yaşı T2DM grubunda (12,8±1,4 yıl), T1DM (8,4±4,1 yıl) ve MODY grubuna (10,3±4,6 yıl) göre anlamlı yüksek, MODY grubunda da T1DM grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Diyabetin klinik belirti ve bulguları açısından poliüri ve polidipsi sıklığı T1DM grubunda (%93,7) diğer gruplara göre anlamlı fazla iken, rastlantısal hiperglisemi ise T2DM (%50) ve MODY grubunda (%72,4) T1DM grubuna göre anlamlı fazla idi.

Tanı anında ortalama C-peptid düzeyleri T1DM grubunda (0,4±0,4 ng/ml) T2DM (2,9±2,7 ng/ml) ve MODY grubuna (1,7±1,8 ng/ml) göre anlamlı düşük olmasına karşın T2DM ve MODY grubunda benzerdi. Ortalama HbA1c düzeyi ise T1DM grubunda (%12,6±2,6) T2DM (%11,6±2,4) ve MODY grbubuna (%7,8±2,9) göre anlamlı yüksek, T2DM grubunda da

MODY grubuna göre anlamlı yülsek idi. Diyabet otoantikorları T1DM grubunda sıklıkla, T2DM grubunda ise az sayıda olguda pozitifti. MODY grubunda antikor pozitif olgu yoktu. Tanı anında T1DM olgularının %52,6'sı, T2DM olgularının %11,1'i DKA kliniği ile başvurmuştu. MODY grubunda DKA olan olgu yoktu. MODY ve T2DM grubunun büyük bir çoğunluğu hiperglisemi klinik tablosu ile tanı almıştı. Olgular geliş klinik tablsosu açısından beşer yıllık dönemler halinde incelendiğinde son beş yıllık dönemde önceki beş yıllık döneme göre orta DKA ve ağır DKA sıklığında fark saptanmazken, hiperglisemi sıklığında anlamlı artma, buna karşın hafif DKA sıklığında anlamlı azalma saptandı. Genetik MODY tanısı alan olgular içinde literatüre benzer şekilde en sık bulunan GCK MODY idi.

Çalışmamızda diyabet tanısı ile izlenen olguların çoğunluğu T1DM olup bunu MODY ve T2DM'nin izlediği saptanmıştır. T1DM olgularının yarısının hala DKA tablosu ile tanı alması aile hekimleri ve pediatristler arasında bu konuda farkındalığın arttırılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, tip 1 diyabetes mellitus, tip 2 diyabetes mellitus, gençlik döneminin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY)

THE DISTRIBUTION OF CASES DIAGNOSED WITH DIABETES IN CHILDHOOD

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a chronic endocrine and metabolic disease characterized by hyperglycemia, which develops due to defects in insulin secretion, insulin action, or both. The most common type of diabetes in childhood is T1DM, followed less frequently by T2DM and MODY type diabetes. This study was conducted in Trakya University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Endocrinology, between January 2006 and December 2020, in order to compare the groups with diabetes diagnosis according to diabetes types, clinical and laboratory findings at the time of diagnosis. Of the 381 cases included in the study, 189 (49.6%) were male and 192 (50.4%) were female, mean age at diagnosis was 9.0±4.2 years, and 155 (40.7%) cases were pubertal at the time of diagnosis. 87.4% of the cases were T1DM, 4.8% T2DM, 7.6% MODY and 0.3% other type (steroid-induced) DM. Although the diabetes types were similar in terms of gender, the mean age at diagnosis was found to be significantly higher in the T2DM group (12,8±1,4 years), compared to the T1DM (8,4±4,1 years) and MODY groups (10,3±4,6 years), and significantly higher in the MODY group than the T1DM group. In terms of clinical signs and symptoms of diabetes, the frequency of polyuria and polydipsia was significantly higher in the T1DM group (93.7%), while incidental hyperglycemia was significantly higher in the T2DM (50%) and MODY group (72.4%) compared to the T1DM group.

Although mean C-peptide levels at the time of diagnosis was significantly lower in the T1DM group (0.4±0.4 ng/ml) compared to T2DM (2.9±2.7 ng/ml) and MODY group (1.7±1.8 ng/ml) it was similar in the T2DM and MODY groups. The mean HbA1c level was significantly higher in the T1DM group (12.6±2.6%) than T2DM (11.6±2.4%) and MODY groups (7.8±2.9%)and also It was significantly higher in the T2DM group than the MODY group. Diabetes autoantibodies were frequently positive in the T1DM group and in a small number of cases in the T2DM group. There were no antibody positive cases in the MODY group. At the time of diagnosis, 52.6% of T1DM cases and 11.1% of T2DM cases presented with DKA clinic. There was no case with DKA in the MODY group. Most of the MODY and T2DM groups were diagnosed with the hyperglycemia. When the cases were evaluate in five-year periods in terms of the clinical presentation, there was no difference in the frequency of moderate DKA and severe DKA in the last five-year period compared to the previous five-year period, but a significant increase in the frequency of hyperglycemia and a significant decrease in the frequency of mild DKA was found. Similar to the literature, GCK MODY was the most common among the cases diagnosed with genetic MODY.

In our study, the majority of the cases diagnosed with diabetes were T1DM, followed by MODY and T2DM. The fact that half of T1DM cases are still diagnosed with DKA suggests the need to raise awareness among family physicians and pediatricians on this issue.

Key words: Child, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, maturity-onset diabetes of the young (MODY)

KAYNAKLAR

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018;19(27):7.

2. Vurallı D, Kandemir N. Çocuk ve adölesanlarda diabetes mellitus. Darendeliler F, Aycan Z, Kara C, Özen S, Eren E (Editörler) Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021:1308-581.

3. Svoren BM, Nicholas, J. Diabetes mellitus in children. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (Eds.) Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:2760-83.

4. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(1):S15-S33.

5. Chae HW, Seo GH, Song K, Choi HS, Suh J, Kwon A, et al. Incidence and prevalence of type 1 diabetes mellitus among Korean children and adolescents between 2007 and 2017: an epidemiologic study based on a national database. Diabetes Metabol J 2020;44(6):866-74.

6. Kawasaki E, Eguchi K. Is type 1 diabetes in the Japanese population the same as among Caucasians?Ann N Acad Sci 2004;1037(1):96-103.

7. Lu CL, Shen HN, Chen HF, Li CY. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Taiwan, 2003 to 2008. Diabet Med 2014;31(6):666-73.

8. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ, Clinics M. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39(3):481-97.

9. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of type 1 diabetes among children in Turkey. Diabet Med 2017;34(3):405-10.

10. Park Y, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility factors of type 1 diabetes in Asians. Diabetes Metab Res Rev 2001;17(1):2-11.

11. Noble JA, Erlich HA. Genetics of type 1 diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(1):a007732.

12. Kukreja A, Maclaren NK. Autoimmunity and diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(12):4371-8.

13. American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(1):180-99.

14. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2018;19(27):275.

15. Bauer W, Gyenesei A, Krętowski A. The multifactorial progression from the islet autoimmunity to type 1 diabetes in children. Int J Mol Sci 2021;22(14):7493.

16. Tridgell DM, Spiekerman C, Wang RS, Greenbaum CJ. Interaction of onset and duration of diabetes on the percent of GAD and IA-2 antibody–positive subjects in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Database. Diabetes Care 2011;34(4):988-93.

17. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. BMJ 2011;342.

18. Allen DW, Kim KW, Rawlinson WD, Craig M. Maternal virus infections in pregnancy and type 1 diabetes in their offspring: systematic review and meta- analysis of observational studies. Rev Med Virol 2018;28(3):e1974.

19. Günöz H. Çocuklarda Diabetes Mellitus. Hasanoğlu E , Bideci A, Boduroğlu K (Editörler). Türkiye Milli Peditri Derneği Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2020:2087-107.

20. Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1A diabetes: 2005. Immunol Rev 2005;204(1):232-49.

21. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, Ziegler A-G, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018;19:20-7.

22. Jefferson I, Smith M, Baum J. Insulin dependent diabetes in under 5 year olds. Arch Dis Child 1985;60(12):1144-8.

23. Couper J, Donaghue K. Phases of diabetes. Pediatr Diabetes 2007;8(1):44-47.

24. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina M, Ruggeri C, Arrigo T, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. Diabetes Nutr Metab 2002;15(4):246-51.

25. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. Türk Ped Arş 2011;46:79-81.

26. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz- Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2018;19:115-35.

27. American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes 2021. Diabetes Care 2021;44(1):S180-S99.

28. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. Pediatr Diabetes 2018;19(27):105-114.

29. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: type 2 diabetes mellitus in youth. Pediatr Diabetes 2018;19:28-46.

30. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018;19(27):262.

31. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. N Engl J Med 2017;376:1419-29.

32. Hatun S, Yesiltepe Mutlu G, Cinaz P, Turan S, Ekberzade A, Bereket A, et al. Characteristics of Turkish children with type 2 diabetes at onset: a multicentre, cross-sectional study. Diabet Med 2019;36(10):1243-50.

33. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 2019;42(1):124-38.

34. Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, Lopez M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2018;19:136-54.

35. Lukács A, Barkai L. Effect of aerobic and anaerobic exercises on glycemic control in type 1 diabetic youths. World J Diabetes 2015;6(3):534.

36. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. Pediatr Endocrinol Metab 2015;28(3-4):251-63.

37. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. Diabetes Care 2009;32(10):1864-6.

38. Pacaud D, Schwandt A, de Beaufort C, Casteels K, Beltrand J, Birkebaek NH, et al. A description of clinician reported diagnosis of type 2 diabetes and other non- type 1 diabetes included in a large international multicentered pediatric diabetes registry (SWEET). Pediatr Diabetes 2016;17:24-31.

39. Pulgaron ER, Delamater AMJCdr. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. Curr Diab Rep 2014;14(8):1-12.

40. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, et al. Prevalence of diabetes in US youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. Diabetes Care 2014;37(2):402-8.

41. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, Maffeis C, Lombardo F, Franzese A, et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: impact of access to genetic testing. Diabetes Res Clin Pract 2015;107(3):e15-e8.

42. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, et al. Monogenic diabetes accounts for 6.3% of cases referred to 15 Italian pediatric diabetes centers during 2007 to 2012. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(6):1826-34.

43. Kim JH, Lee Y, Choi Y, Kim G-H, Yoo H-W, Choi J-HJ. Etiologic distribution and clinical characteristics of pediatric diabetes in 276 children and adolescents with diabetes at a single academic center. BMC Pediatr 2021;21(1):1-8.

44. Haliloğlu B, Abalı S, Buğrul F, Çelik E, Baş S, Atay Z, et al. The distribution of different types of diabetes in childhood: a single center experience. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2018;10(2):125.

45. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. Ann Clin Biochem 2013;50(5):403-15.

46. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. JAMA 2017;317(8):825-35.

47. Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, Papathanasiou A, Petrou V, Fotinou A, et al. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2010;90(2):202-8.

48. 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 Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7(1):49.

49. 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 Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(2):98.

50. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes Care 2006;29(6):1300-6.

51. Ehtisham S, Hattersley A, Dunger D, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. Arch Dis Child 2004;89(6):526-9.

52. Anık A. Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet(MODY) tanısı ile izlenen çocuklarda yeni nesil dizi analizi yöntemi ile tanımlanmış tüm genlerin araştırılması (tez). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2014.

53. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. Q J Med 1974;43(2):339-57.

54. Gökşen D, Yeşilkaya E, Özen S, Kor Y, Eren E, Korkmaz Ö, et al. Molecular Diagnosis of Monogenic Diabetes and Clinical/Laboratory Features in Turkish Children. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2021;13(4):433.

55. De Keukelaere M, Fieuws S, Reynaert N, Vandoorne E, Kerckhove KV, Asscherickx W, et al. Evolution of body mass index in children with type 1 diabetes mellitus. Eur J Pediatr 2018;177(11):1661-6.

56. Astudillo M, Tosur M, Castillo B, Rafaey A, Siller AF, Nieto J, et al. Type 2 diabetes in prepubertal children. Pediatr Diabetes 2021;22(7):946-50.

57. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015;22(4):277-82.

58. Said Al Magamsi M, Said Habib H. Clinical presentation of childhood type 1 diabetes mellitus in the Al- Madina region of Saudi Arabia. Pediatr Diabetes 2004;5(2):95-8.

59. Al Rashed AM. Pattern of presentation in type 1 diabetic patients at the diabetes center of a university hospital. Ann Saudi Med 2011;31(3):243-9.

60. Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. Diabetologia 2001;44(3):B75-B80.

61. McMahon SK, Haynes A, Ratnam N, Grant MT, Carne CL, Jones TW, et al. Increase in type 2 diabetes in children and adolescents in Western Australia. Med J Aust 2004;180(9):459-61.

62. Ming-Qiang Z, Yang-Li D, Ke H, Wei W, Jun-Fen F, Chao-Chun Z, et al. Maturity onset diabetes of the young (MODY) in Chinese children: genes and clinical phenotypes. J Pediatr Endocrinol Metab 2019;32(7):759-65.

63. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007.

64. Chao LC, Vidmar AP, Georgia S. Spike in diabetic ketoacidosis rates in pediatric type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. Diabetes Care 2021;44(6):1451-3.

65. Schober E, Rami B, Waldhoer T. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989–2008: a population-based analysis. Diabetologia 2010;53(6):1057-61.

66. Maniatis AK, Goehrig SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetic ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2005;6(2):79-83.

67. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer- Davis E, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study. Pediatr Diabetes 2019;20(2):172-9.

68. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2008;121(5):e1258-e66.

69. Praveen PA, Hockett CW, Ong TC, Amutha A, Isom SP, Jensen ET, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis among youth with type 1 and type 2 diabetes: results from SEARCH (United States) and YDR (India) registries. Pediatr Diabetes 2021;22(1):40-6.

70. 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(4):e938-e45.

71. Redondo MJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Wood JR, et al. Pediatric diabetes consortium type 1 diabetes new onset (NeOn) study: factors associated with HbA1c levels one year after diagnosis. Pediatr Diabetes 2014;15(4):294-302.

72. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(10):4055-62.

73. Rubio-Cabezas O, Patch A-M, Minton JA, Flanagan SE, Edghill EL, Hussain K, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(11):4162-70.

74. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6. 2 mutations. N Engl J Med 2006;355(5):467-77.

75. Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(5):1534-9.

76. McDonald TJ, Colclough K, Brown R, Shields B, Shepherd M, Bingley P, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity- onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. Diabet Med 2011;28(9):1028-33.

77. House DV, Winter WE. Autoimmune diabetes: the role of autoantibody markers in the prediction and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Lab Med 1997;17(3):499-545.

78. Awa WL, Boehm BO, Rosinger S, Achenbach P, Ziegler AG, Krause S, et al. HLA-typing, clinical, and immunological characterization of youth with type 2 diabetes mellitus phenotype from the German/Austrian DPV database. Pediatr Diabetes 2013;14(8):562-74.

79. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R. β-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification?. Arch Dis Child 2006;91(6):473-7.

80. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino Jr RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA 2007;297(24):2716-24.

81 Alyafei F, Soliman A, Alkhalaf F, Sabt A, De Sanctis V, Elsayed N, et al. Prevalence of β-cell antibodies and associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes (T1DM) versus type 2 diabetes (T2DM) in Qatar. Acta Biomed 2018;89(5):32-39.

82. Irgens H, Molnes J, Johansson B, Ringdal M, Skrivarhaug T, Undlien D, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. Diabetologia 2013;56(7):1512-9.

83. Gaál Z, Balogh I. Monogenic forms of diabetes mellitus. Exp Suppl 2019:385-416.

84. Shields B, Hicks S, Shepherd M, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?. Diabetologia 2010;53(12):2504-8.

85. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, Berry S, Montgomery JT, Tadie EC, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. Acta Diabetol 2016;53(5):703-8.

86. Kelsey MM, Geffner ME, Guandalini C, Pyle L, Tamborlane WV, Zeitler PS, et al. Presentation and effectiveness of early treatment of type 2 diabetes in youth: lessons from the TODAY study. Pediatr Diabetes 2016;17(3):212-21.

87. Laffel L, Chang N, Grey M, Hale D, Higgins L, Hirst K, et al. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. Pediatr Diabetes 2012;13(5):369-75.

88. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity- onset diabetes of the young. Diabetes Obes Metab 2005;7(4):318-26.

89. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, et al. Phenotypical aspects of maturity- onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: Experience from a large multicentre database. Diabet Med 2009;26(5):466-73.

90. Jonsdottir B, Larsson C, Lundgren M, Ramelius A, Jönsson I, Larsson HE, et al. Childhood thyroid autoimmunity and relation to islet autoantibodies in children at risk for type 1 diabetes in the diabetes prediction in skåne (DiPiS) study. Autoimmunity 2018;51(5):228-37.

91. González GC, Capel I, Rodríguez-Espinosa J, Mauricio D, De Leiva A, Pérez A. Thyroid autoimmunity at onset of type 1 diabetes as a predictor of thyroid dysfunction. Diabetes Care 2007;30(6):1611-2.

92. Hansen D, Bennedbaek F, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. Eur J Endocrinol 2003;148(2):245-51.

93. Mansour AA, Najeeb AA. Coeliac disease in Iraqi type 1 diabetic patients. Arab J Gastroenterol 2011;12(2):103-5.

94. Ashabani A, Abushofa U, Abusrewill S, Abdelazez M, Tučková L, Tlaskalova-Hogenova H, et al. The prevalence of coeliac disease in Libyan children with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2003;19(1):69-75.

95. Baptista ML, Koda YKL, Mitsunori R, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(5):621-4.

96. Velasco-Benítez CA, Ruíz-Extremera Á, Matallana-Rhoades AM, Giraldo-Lora SC, Ortíz-Rivera CJ. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1. Colomb Med (Cali) 2018;49(4):273-9.

97. Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. Pediatrics 1997;100(1):84-91.

98. Reinehr T. Clinical presentation of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Int J Obes (Lond) 2005;29(2):S105-10.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTEŞİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2021/193	
	PROTOKOL ADI	Çocukluk Çağında Diyabet Tanısı Alan Olguların Dağılımı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:10/02**	**Tarih:26.04.2021**	
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ'nin sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mehmet BARS'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E	E	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Serhat OĞUZ Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.