

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TIP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA; İNTENSİF İNSÜLİN  
TEDAVİSİ, ESNEK İNSÜLİN TEDAVİSİ VE İNSÜLİN POMPA  
TEDAVİLERİNİN METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Gürol GÜLEÇOL**

**UZMANLIK TEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Bumin Nuri DÜNDAR**

**ISPARTA – 2011**

## ÖNSÖZ

Geride bıraktığım beş yıllık asistanlık eğitimim süresince, her türlü konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Pediatri Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci'ye, gerek tez gerekse diğer sıkıntılı zamanlarımızda sürekli yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel çalışmanın gerçeklerini öğrendiğim değerli tez hocam Doç. Dr. Bumin Nuri Dünder'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof Dr. Ali Ayata, Prof Dr. Tansu Sipahi, Prof Dr. Selmin Karademir, Prof Dr. Duran Canatan, Doç. Dr. Mustafa Akçam, Doç. Dr. Metehan Özen, Doç. Dr. Hasan Çetin, Doç. Dr. Faruk Öktem, Yrd. Doç. Dr. Nihal Olgaç Dünder'a, bu uzun süre zarfında hep yanımda olan can dostum Dr. Özlem Özsoy'a, yenidoğan sorumlu hemşiresi Gülşah Köroğlu'na, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm klinik arkadaşlarıma ve hastanemiz diyetisyenlerine teşekkürlerimi sunarım.

Benim bu günlere gelmemdeki katkıları, her zaman verdikleri sonsuz destek ve güven için canım annem, babam ve kardeşime; asistanlık eğitimimin en stresli günlerinde yanımda olan ve sonsuz özveri gösteren eşime; asistanlığımın ortalarında dünyaya gelen bana bir kez daha çocuk doktorluğunu sevdiren, en umutsuz anlarımda yüzümü güldüren canım oğlum Efe Tuğra'ma sonsuz sevgiler ve teşekkürler.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tip 1 Diyabetin Tanımı .....	2
2.2. Tip 1 Diyabet Tarihçesi .....	2
2.3. Diyabetin Sınıflandırması (2) .....	3
2.4. Epidemiyoloji.....	5
2.5. Etyopatogenez.....	6
2.5.1. Genetik Faktörler.....	7
2.5.2. Otoimmünite .....	7
2.5.3. Çevresel Faktörler .....	9
2.6. Patofizyoloji.....	10
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular .....	11
2.7.1. Prediyabet Dönemi .....	12
2.7.2. Başlangıç Dönemi .....	12
2.7.3. Kısmi Remisyon Dönemi.....	13
2.7.4. Kalıcı Total İnsülin Bağımlılığı Evresi.....	13
2.8. Tanı.....	13
2.9. Tip 1 Diyabetin Önlenmesi.....	14
2.10. Komplikasyonlar .....	15
2.10.1. Tip 1 DM'un Akut Komplikasyonları .....	15
2.10.1.1. Diyabetik Ketoasidoz.....	15
2.10.1.2. Hipoglisemi .....	16
2.10.1.3. Beyin Ödemi.....	17
2.10.2. Tip I Diyabetli Hastalarda Subakut Komplikasyonlar.....	17
2.10.2.1. Lipodistrofi.....	17
2.10.2.2. Büyüme Geriliği .....	18
2.10.2.3. Pubertal Gelişim ve Menstruasyon Bozukluğu .....	18

2.10.2.4. Hiperlipidemi.....	19
2.10.3. Diyabetin Kronik Komplikasyonları .....	19
2.10.3.1. Diyabetik Nefropati .....	19
2.10.3.2. Diyabetik Retinopati .....	20
2.10.3.3. Diyabetik Nöropati .....	21
2.11. Tip 1 Diyabet Tedavisi .....	21
2.11.1. İnsülin Tedavisi .....	22
2.11.1.1. İnsülin Tedavisinde Kullanılan Yöntemler .....	23
2.11.1.2. Sabit Diyet-İnsülin Rejimleri .....	24
2.11.1.3. Bazal-Bolus İnsülin Rejimleri .....	25
2.11.2. Eğitim.....	25
2.11.3. Egzersiz.....	25
2.11.4. Diyet Tedavisi .....	26
2.12. Diyabetli Hastanın Takibi.....	27
2.12.1. Glisemik Kontrol.....	27
2.12.2. HbA1C .....	28
2.12.3. Kendi Kendine Kan Şekeri Ölçümü .....	28
3. TİP 1 DİYABET TEDAVİSİNDE YENİLİKLER.....	28
3.1. Karbonhidrat Sayımı Yöntemi.....	28
3.1.1. 1. Basamak .....	30
3.1.2. 2. Basamak .....	31
3.1.3. 3. Basamak .....	32
3.1.4. Karbonhidrat İnsülin Oranı .....	32
3.1.5. İnsülin Duyarlılık Faktörü .....	33
3.2. Sürekli Cilt Altı Kan Şekeri İzlemi .....	34
3.3. İnsülin İnfüzyon Pompa Tedavisi .....	36
3.3.1. İİPT'ninTarihçesi .....	36
3.3.2. İnsülin İnfüzyon Pompası .....	37
3.3.3. İnsülin Tedavileri ve Pompanın Avantajları .....	38
3.3.4. İİPT Endikasyonları ve Hasta Seçimi.....	39
3.3.5. İİPTve Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi .....	41
3.3.6. İİPT ve Hipoglisemi .....	41
3.3.7. İİPT ve Hiperglisemi .....	41
3.3.8. İİPT ve Yaşam Kalitesi.....	42

3.3.9. İİPT'nin Dezavantajları .....	42
3.3.9.1. Maliyet .....	43
3.3.9.2. Ketoasidoz .....	43
3.3.9.3. Kilo Alımı .....	44
3.3.9.4. Kateter Enfeksiyonu .....	44
3.3.10. İİPT ve İnsülin Seçimi .....	44
3.3.10.1. İİPT'ne Geçiş ve Uygulanması.....	45
3.4. Tip 1 Diyabet ve Yaşam Kalitesi .....	46
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	47
4.1. Olgular ve Çalışmanın Dönemleri: .....	47
4.2. EİT ve İİPT Dönemlerindeki İnsülin Dozlarının Hesaplanması.....	48
4.3. Fizik Muayene .....	48
4.4. Laboratuvar Ölçümleri .....	48
4.5. SCKİ .....	49
4.6. Hastaların Yaşam Kalitesi .....	49
4.7. İstatistiksel Analiz .....	50
5. BULGULAR .....	51
6. TARTIŞMA.....	59
7. SONUÇLAR.....	70
ÖZET .....	71
SUMMARY .....	72
KAYNAKLAR.....	73

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ADA</b>	: Amerika Diyabet Derneği
<b>BCG</b>	: Bacillus Calmette Guèrin
<b>BH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>DCCT</b>	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
<b>DKA</b>	: Diyabetik Ketoasidoz
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GAD65A</b>	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>IAA</b>	: İnsülin Oto Antikoru
<b>ICA512A</b>	: Transmembran Protein Tirozin Fosfataz Antikoru
<b>ICAs</b>	: Adacık Hücre Antikoru
<b>IGF 1</b>	: İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1
<b>İDF</b>	: İnsülin Duyarlılık Faktörü
<b>İİPT</b>	: İnsulin İnfüzyon Pompa Tedavisi
<b>KH/İ</b>	: Karbonhidrat İnsülin Oranı
<b>LADA</b>	: Erişkinlerde Geç Başlangıçlı Otoimmün Diyabet
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MA</b>	: Mikroalbumin
<b>MHC</b>	: Majör Histocompatibility Kompleksi
<b>NPH</b>	: Nötral Protamin Hagedorn
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>SCKİ</b>	: Sürekli Cilt Altı Kan Şekeri İzlemi
<b>SF-36</b>	: Kısa Form 36
<b>SDS</b>	: Standart Deviasyon Skoru
<b>TID</b>	: Total İnsülin Dozu
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tip 1 Diyabet Mellitus'un tanı kriterleri.....	14
Tablo 2. İnsülin tipleri ve etki profilleri.....	22
Tablo 3. Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasında açlık, tokluk ve günlük ortalama kan şekerlerinin karşılaştırılması .51	51
Tablo 4. SCKİ değerlendirmesinde; olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sonrası elde edilen kan şekerlerinin hipoglisemik, normoglisemik veya hiperglisemik seyreden gün içerisindeki zaman yüzdeleri.....	52
Tablo 5. Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasındaki ortalama kan lipit seviyelerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 6. Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasındaki ortalama insülin ihtiyaçları ve hipoglisemi sıklıkları.....	54
Tablo 7. Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sonrasındaki yaşam kalitesi değerlendirmelerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 8. İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sırasında elde edilen açlık, tokluk ve günlük ortalama kan şekerlerinin esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerindeki değerler ile karşılaştırılması.....	55
Tablo 9. SCKİ değerlendirmesinde; İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sonrası hipoglisemik, normoglisemik veya hiperglisemik seyreden gün içerisindeki zaman yüzdelerinin, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemleri ile karşılaştırılması.....	56
Tablo 10. İİPT'ye geçen 8 olgunun; esnek olmayan, esnek insülin tedavisi ve insülin infüzyon pompa tedavisi ile 6 aylık takip sonrası kan lipit seviyelerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 11. İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sonrasındaki günlük insülin ihtiyaçlarının, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerindeki günlük insülin ihtiyaçları ile karşılaştırılması.....	58
Tablo 12. İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sonrası oluşan yaşam kalitesi ölçęği parametrelerinin, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerindeki parametreler ile karşılaştırılması.....	58

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1. Sürekli cilt altı kan şekeri izlemi cihazı .....	35
Şekil 2. Yıllara göre ABD'deki pompa kullanım sayıları.....	37
Şekil 3. Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi ile 6 aylık izlemi sonrası gün içerisinde ölçülen kan şekeri ortalamalarının karşılaştırılması.....	51
Şekil 4. Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sonrası açlık, tokluk ve günlük ortalama kan şekerlerinin karşılaştırması.....	52
Şekil 5. Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasındaki ortalama HbA1c değerleri.....	53
Şekil 6. İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takip sonrası; esnek olmayan, esnek insülin tedavisi ve insülin pompa tedavisi sırasındaki gün içerisinde ölçülen ortalama kan şekerleri.....	55
Şekil 7. İİPT'ye geçen 8 olgunun; esnek olmayan, esnek insülin tedavisi ve insülin infüzyon pompa tedavisi ile 6 aylık takip sonrası HbA1c değerleri.....	56
Şekil 8. İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sırasındaki aylık ortalama hipoglisemi sıklıklarının, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi sırasındaki aylık ortalama hipoglisemi sıklıkları ile karşılaştırılması.....	57



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); insülinin gerçek ya da fonksiyonel eksikliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının bozukluğu ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Erken ve geç dönemde oluşabilecek olan pek çok komplikasyonları bulunmaktadır. Özellikle geç dönemde oluşan komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adölesan döneme dayanmakta olup iyi bir metabolik kontrol ile engellenmesi veya geciktirilmesi mümkündür (1).

Tip 1 diyabet tedavisinin ana amaçları; glisemik kontrolün sağlanması ve oluşabilecek akut ve kronik komplikasyonları en az düzeye indirip yaşam kalitesinin artırılmasıdır (1). Diyabet kontrol ve komplikasyonları araştırma grubu (DCCT) tarafından 1993 yılında yayınlanan raporda yoğun insülin tedavisi ile metabolik kontrolün geleneksel tedaviye göre daha iyi sağlanabildiği ve mikrovasküler komplikasyonların sıklığında azalma olduğu saptanmıştır (1). Yoğun insülin tedavisinin özellikle çocukluk ve adolesan dönemde metabolik kontrolde düzelme sağlamakla beraber, hipoglisemi sıklığında artışa neden olduğu bilinmektedir. Zaten beslenme ve insülin tedavisine uyum konusunda zorlukların yaşandığı bu yaş grubunda esnek insülin tedavisi ve insülin infüzyon tedavileri ile bu zorlukların aşılabilmesi, metabolik kontrolde düzelme ve yaşam kalitesinin artırılması mümkün olabilmektedir (1).

Bu nedenle son yıllarda tip 1 diyabet tedavisinde, karbonhidrat sayımı ve insülin infüzyon pompa tedavisine olan ilgi giderek artmıştır. Ancak, özellikle ülkemizde çocukluk ve adolesan yaş grubunda, esnek insülin ve insülin infüzyon pompa tedavilerinin metabolik parametreler ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilmekte olan, tip 1 diyabet tanısı ile izlenen hastalarda geleneksel insülin tedavisi, esnek insülin tedavisi ve insülin infüzyon pompa tedavisinin metabolik, klinik parametreler ve yaşam kalitesi üzerinde oluşturacağı etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tip 1 Diyabetin Tanımı

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen, sıklıkla otoimmün reaksiyon ile pankreasın beta hücrelerinde harabiyet sonrası gelişen mutlak insülin eksikliği ve hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır (1). Klinik bulgular immünolojik bulguların ortaya çıkışından aylar-yıllar süren prodromal dönem sonrasında ortaya çıkmaktadır (2). Tip 1 diyabet gelişiminde rol oynayan otoimmün mekanizmanın tetiklenmesinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı öne sürülmektedir (1).

Otoimmün nedenle oluşan tip 1 DM çocukluk döneminde toplam diyabet olgularının % 80–90'nını oluşturmaktadır. Atipik-flatbush diyabet olarak adlandırılan, immün mekanizmaların olmadığı daha çok Afrikalı ve Amerikalı hastalarda gözlenen diyabet formu % 10'dan daha seyrek gözlenmektedir. Diğer yandan tip 1 DM'nin bir alt grubu genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yıllarca tip 2 DM gibi seyreden ancak otoimmünitenin serolojik bulgularını gösteren ve nihayet insüline bağımlı olan formudur. Bu grup LADA (geç başlangıçlı veya erişkinlerin latent otoimmün diyabeti) olarak tanımlanmaktadır ve sıklığı çocukluk yaş grubu için % 5'in altındadır (2). Ayrıca Japonya'da kliniğin hızlı bozulduğu ağır insülin yokluğu, hiperglisemi ve ketoasidoz ile seyreden yeni bir form bildirilmiştir (2).

### 2.2. Tip 1 Diyabet Tarihçesi

Diabetes ve Mellitus kelimeleri yunanca akıp gitmek anlamına gelen 'dia + betes' ve bal kadar tatlı anlamına gelen 'mellitus' kelimelerinden türetilmiştir.

Şeker hastalığı ile ilgili en eski kayıtlar milattan önce 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste bulunmuştur. Bu papirüste, şeker hastalığına benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir (3).

Diabetes kelimesi, Anadolu topraklarında ilk olarak Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Areateus tarafından kullanılmıştır. Areateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (4). 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy idrarla şeker atıldığını ilk

kez göstermiştir. 1777’de Pool ve 1778’de Cawley, kimyasal olarak idrardaki şekerin glikoz olduğunu kanıtlamışlardır.

1921’de Best ve Banting, hayvan pankreas ekstresinden ilk insülini izole etmişlerdir. 1922’de Thompson bu insülini insanda ilk olarak kullanmıştır.

1993’de yapılan DCCT çalışması sonrası diyabet tedavisinde metabolik kontrolün sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve gerilemesinde intensif insülin tedavisinin başarılı olduğu ortaya çıkmıştır (5).

### **2.3. Diyabetin Sınıflandırması (2)**

I ) Tip I diyabet (tam insülin eksikliğine yol açan beta hücre yıkımı)

- immün mekanizma aracılığı ile
- idiyopatik

II ) Tip II diyabet (daha ağır insülin sekresyon defekti ile birlikte olan rölatif insülin rezistansı veya daha ağır insülin rezistansı ile birlikte olan rölatif insülin sekresyon defekti)

III ) Diğer spesifik tipler

A- Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- Gençlerde gözlenen erişkin başlangıçlı diyabet
- Mitokondrial defektler

B- İnsülin fonksiyonundaki genetik defektler

- Tip A insülin rezistansı
- Leprechaunism
- Rabson Mendenhall sendromu
- Lipoatrofik diyabet

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreatit
- Travma, pankreatektomi

- Neoplazi
- Kistik fibrozis
- Hemokromatozis
- Fibrokalküloz pankreatopati

#### D- Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing sendromu
- Glukagonoma
- Feokromositoma
- Hipertiroidizm
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma

#### E- İlaç veya toksik ajanlar

- Vacor
- Pentamidin
- Nikotin asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonları
- Diazoksid
- Beta adrenerjik agonistler
- Tiazinler
- Dilantin
- Alfa-interferon
- Atipik antipsikotikler

#### F- İnfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus

#### G- İmmün mekanizma ile oluşan diyabetin nadir formları

- Stiff-man sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları

#### H- Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar

- Down sendromu
- Klinefelter sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram sendromu
- Laurence-Moon-Biedll sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Myotonik distrofi
- Porfiria
- Prader Willi sendromu

#### IV) Gestasyonel diabetes mellitus

### 2.4. Epidemiyoloji

Son 30 yıl içerisinde tip 1 DM epidemiyolojisi ve doğal seyri daha iyi anlaşılmıştır (2). Tip 1 DM insidansında artışla birlikte, tanı yaşında azalma dikkat çekmektedir (6). Tip 1 DM tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, esas olarak çocukluk yaş grubunun bir hastalığıdır ve ilk 6 ayda çok nadir gözlenir. Tip 1 diyabet 5–7 yaş ve pubertenin başladığı 12–14 yaş grubunda iki defa pik yapmaktadır. İlk zirve olan yaş grubunda okulun başlaması ve karşılaşılan viral enfeksiyonlar sorumlu

tutulurken, ikinci zirve puberteye bağlı değişen hormonal denge, büyüme artışı ve emosyonel stresin artmasına bağlanmaktadır (7).

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) 1990 ve 1994 yılları arasında yürüttüğü 14 yaşı ve altını içeren (dünya nüfusunun yaklaşık % 4,5'i) yaklaşık 75 milyon popülasyonun tarandığı çalışmada yaklaşık 20.000 vaka tespit edilmiş olup, yıllık insidans 1/100.000 olarak hesaplanmıştır (2).

Avrupa Diyabet Çalışma Grubunun 1989–1994 yılları arasında yaptığı, 44 Avrupa ülkesi ve İsrail'in katıldığı çok merkezli çalışmada; 15 yaş ve altında tip 1 DM görülme insidansı 3,2/100.000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 DM insidansının yıllık artış hızı % 3,4 olarak saptanmıştır (8).

Tip 1 DM özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde diğer bölgelere göre daha sık olarak gözlenmektedir. Çin ve Venezüella'da insidansı 0,1/100.000 iken, Sardunya'da 36,8/100.000, Finlandiya'da ise 36,5/100.000 olarak saptanmıştır. İsviçre, Norveç, Portekiz, İngiltere, Kanada ve Yeni Zelanda'daki insidansının >20/100.000 olduğu bildirilmektedir (11). Türkiye'de 1996 senesinde 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada, 0–15 yaş arası diyabet insidansı 2,52/100.000 olarak bulunmuştur (9).

Tip 1 diyabet insidansındaki bu coğrafi farklılık, toplumların etnik özellikleri, yıllık ortalama sıcaklık ve bazı viral enfeksiyonların prevalansları ile yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle açıklanmaktadır. Viral enfeksiyonlar ile hastalık insidansı arasında potansiyel bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Virüsler, diyabet etiolojisinde tetik çekici mekanizmada direkt ve indirekt olarak rol oynamaktadırlar (10).

## **2.5. Etyopatogenez**

Tip 1 diyabet, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıkan otoimmün bir süreç ile pankreastaki ilerleyici beta hücre harabiyeti sonrası mutlak insülin yokluğu ile karakterize bir hastalıktır. Etyopatogenezinde, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı ototimmün mekanizma sorumlu tutulmaktadır (15).

### 2.5.1. Genetik Faktörler

Beyaz ırkta diyabet gelişme riski % 0,4 gibi düşük oranlarda olsa da, aile hikayesi olması durumunda risk artmaktadır. Kişideki risk hangi akrabasında hastalık olduğuna göre değişiklik göstermektedir. Beyaz ırkta DM prevalansı % 0,2–0,4 iken, kardeşi DM olan bir kişide bu risk % 5, annesi hasta ise % 3, babası hasta ise % 6, eş yumurta ikizi DM ise % 30-50'ye yükselmektedir (11). Tek yumurta ikizlerinden biri hastalığa ne kadar erken yakalanmışsa, diğ erinin de hasta olma riski o kadar artar ve bu risk ilk 5–10 yıl içinde yüksektir. Yıllar ilerledikçe hastalığa yakalanma riski giderek azalmakla birlikte, 39 yıl sonra DM gelişen ikizler de rapor edilmiştir. Tip 1 diyabet kalıtımında genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu saptansa da, herhangi bir mendelian kalıtım gösterilememiş ve geçişin multifaktöriyel olduğu öne sürülmüştür (12).

Tip 1 diyabet üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında sıklıkla iki kromozom bölgesi ile karşılaşılmasıdır. Bunlar kromozom 6p21.3'de bulunan insan lökosit antijeni (HLA) bölgesi ve kromozom 11p15'de bulunan insülin gen bölgesidir. Tip 1 diyabette koruyuculuk ve yatkınlıktan sorumlu tutulan gen bölgesi olan bu HLA bölgeleri, 6p21 kromozomda Majör Histocompatibility Kompleksinde (MHC) yer almaktadırlar (13).

MHC genleri, birçok HLA genlerini kapsayan klas I (HLA A, B, C), II (HLA-DR, DQ, DP) ve III gen bölgeleri olarak sınıflandırılmaktadır. MHC genleri bilinen en polimorfik genlerdir. Klas II içerisinde yer alan HLA-DR3 ve HLA-DR4 varlığı en iyi bilinen risk faktörüdür. Risk faktörlerinden bir tanesinin pozitifliği durumunda risk 2–3 kat artarken, iki risk faktörünün birlikte pozitifliği durumlarında risk 7–10 kat artmaktadır (1).

### 2.5.2. Otoimmünite

Çevresel ve otoimmün olaylar pankreasın adacık hücrelerinde otoimmün sürecin başlamasında tetikleyici rol oynamaktadırlar (14). Otoimmün sürecin ilerlemesiyle birlikte insülin salgısı zamanla yetersiz bir konuma gelmektedir. Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin % 80-90'ının haraplaşması ile birlikte belirtilerin ortaya çıktığı bilinmektedir (15). Otoimmün kaynaklı tip 1 diyabette

insülin seviyesindeki azalmanın, hücrelerdeki haraplaşma ile birlikte sitokin salgılarına ikincil insülin salgılanmasında azalma nedeniyle olduğu bilinmektedir (1).

Tip 1 diyabetli hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir. Bunlar; çevresel faktörlere maruziyet, T hücrelerinin uyarılması, T hücrelerinin farklılaşması ve Beta hücrelerinin haraplanmasıdır (1).

Tip 1 diyabet tanısı konulan hastaların % 70–80 kadarında Beta hücrelerine karşı antikor pozitifliği olduğu bilinmektedir. Aynı antikorların; ailesinde tip 1 diyabet olanların % 3-4'ünde pozitif olduğu, genel popülasyonda ise % 0,5 oranında pozitif bulunduğu bildirilmektedir (17).

Otoimmün hadisenin ortaya çıkarılması için gereken biyopsi olsa da; uygun doku alımının zorluğu, hadisenin otoimmün bir süreç olması nedeniyle tanıda antikor titreleri değerlendirilmektedir. Tip 1 diyabetin erken evrelerinde kaybedilen hastalarda ve hayvan deneylerinde pankreas dokusunda insülitis ile uyumlu olan patolojik bulgulara rastlanmıştır (16).

Diyabet gelişiminde şu ana kadar tanımlanan antikorlar adacık hücre antikorları (ICAs=Islet Cell Antibodies), insülin oto antikorları (IAA=insulin autoantibodies), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorlarıdır (17). Bu antikorlar diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleşmektedir. Yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastada antikorlardan birinin pozitif olma oranı % 95 iken, iki antikorun pozitif saptanma oranının % 80, üç antikorunda pozitif saptanma oranının % 25 olduğu bildirilmektedir (2).

Yeni tanı tip 1 diyabetli bir hastada GAD65A antikor pozitifliği % 60–80 oranında saptanırken, ICAs % 70, ICA512A antikorunun % 40–60, IAA'nın ise % 35–60 oranında pozitif saptanma olasılığının olduğu bulunmuştur (17).

Tip 1 DM gelişiminden sorumlu tutulan bu antikorların bulunması ile diyabet gelişimi açısından risk altında olan kişilerde, bu antikorlar ile tarama yöntemi kullanılmaya başlanılmıştır. Bu amaca yönelik olarak taramada en spesifik antikor ICAs olarak tespit edilmiştir (duyarlılık % 74). En iyi ikili kombinasyonun ise ICAs ve IA-2 olduğu saptanmıştır (18). Tarama amaçlı yine de immünoassay yöntemi ile daha kolay sonuç veren GAD65A kullanılmaktadır (2). Buna karşın tip 1 DM tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu ailesel olmaktan çok sporadik olgulardır (19).



Antikorların varlığı veya kalıcılığı diyabetin klinik bulgularının ilerlemesinde ve yerleşmesinde önemli rol oynamaktadır (17). ICAs titresi 40 JDF'nin üzerinde olanlarda 5–7 yıllık süreçte tip 1 DM gelişme riskinin % 60–70 olduğu öngörülmüştür (19).

Küçük yaşlarda adacık antikor pozitifliği diyabet gelişimi açısından daha fazla risk anlamına gelmektedir. Küçük yaşta ICAs pozitifliği olanlarda; 10 yıllık bir süreçte tip 1 diyabet gelişme riski % 90 iken, 40'lı yaşlarda bu riskin % 30'lara gerilediği bulunmuştur (17). Beş yıllık süreçte, tek antikor pozitifliği olanlarda diyabet gelişme riskinin % 20–25 olduğu bildirilirken, iki antikor pozitifliği gösterenlerde bu riskin % 50–60, üç antikor pozitifliği gösterenlerde % 70, dört antikor pozitifliği olanlarda ise % 80'lere çıktığı saptanmıştır (20).

### 2.5.3. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler; otoimmün sürecin başlamasında, sürecin ilerlemesinde ya da baskılanmasında önemli bir rol oynamaktadır (17). Şimdiye kadar pek çok neden suçlansa da kesin olarak ispat edilebilen bir çevresel faktör bulunamamıştır. Çevresel etmenler temel olarak viral enfeksiyonlar, infantil dönemde erken beslenme ve kimyasallar olarak sınıflandırılabilir. Aynı zamanda tip 1 diyabet gelişiminin mevsimlerle de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Özellikle sonbahar ve kış aylarında epidemilerin oluşması, bu dönemlerde viral enfeksiyonların artmış sıklığı ile ilişkilendirilmektedir (19). Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş otoimmün süreci hızlandırmakta ve enfeksiyona ikincil artan insülin rezervi yetersiz kalmaktadır (2).

Viral enfeksiyonların (koksaki B3, B4, sitomegalovirüs, kızamıkçık, kabakulak) rolleri tartışmalı olsa da, insan beta hücrelerini etkiledikleri bilinmektedir. Şu an için sadece konjenital rubella enfeksiyonunun diyabet görülme sıklığını artırdığı saptanmıştır (2). Hastaların % 12–20 kadarında tip 1 diyabet ve % 40 kadarında oral glukoz toleransında bozulma tespit edilmiştir (1). İlk 2 yaşta geçirilen enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişme riskini artırdığı rapor edilmektedir (21). Çocukluk çağı aşıları ile diyabet gelişimi arasında ikna edici bir ilişki saptanamamıştır (2).

Yapılan hayvan deneylerinde inek sütünün tip 1 DM gelişim riskini artırdığı saptanmış ancak insanlarda etkisi kanıtlanamamıştır (12). Bunun yanında anne sütünün koruyucu olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (22). Bir meta analizde inek sütünün yenidoğana ilk 3–4 aydan önce verilmesinin riski 1,5 kat artırdığı saptanmıştır (23). Muhtemel mekanizma inek albümini ile adacık hücre antijeni arasındaki benzerliktir (15).

İmmünomodülatuar etkisi olan D vitamininin tip 1 diyabet sıklığı ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Dünyada tip 1 diyabet insidansının en yüksek olduğu ülke olan Finlandiya’da yapılan bir çalışmada, bu ülkenin kuzey kesimlerindeki güneşi az gören bölgelerinde D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu ve bu bölgelerde tip 1 DM’nin daha sık olduğu tespit edilmiştir. Süt çocukluğu döneminde yapılan çalışmada, D vitamini suplemantasyonu yapılan grupta daha düşük tip 1 DM gelişim riski olduğu saptanmıştır (24).

Yine immünomodülatuar etkisi olan çinko düzeyinin düşük olmasının tip 1 diyabet ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (25).

Nitrozaminden zengin (tütsülenmiş et gibi) besinlerin sık tüketilmesi, nitrat içeren içme sularının tip 1 diyabet ile ilişkili olabileceği farklı çalışmalarda bildirilmiştir (26).

Kimyasal ajanların pankreasın beta hücrelerini harap ederek tip 1 diyabete neden olduğu bilinmektedir. Allozan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ajanların diabetojenik olduğu ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında en sık streptozotosin deneysel diyabet oluşturmak üzere kullanılmaktadır (27).

## **2.6. Patofizyoloji**

İnsülin anabolik bir hormondur. Periferde glikozun hücre içine alınması, kullanılması ve depolanmasını sağlamaktadır. Tip 1 diyabetin patogenezinde insülin eksikliği bulunmaktadır. Patofizyolojinin daha net olarak anlaşılabilmesi için karşıt hormonların etkilerinin bilinmesi gereklidir (14).

İnsülin: Hücresel glukoz alımı, glikoliz, glikojen sentezi, protein sentezi ve lipogenezini artırır. Anabolik olayları hızlandırır.

Epinefrin: Kas ve yağ dokusunda glikozun hücre içine girişini inhibe eder, glikojenolizi, glukoneogenezi uyarır. Lipolizi artırır.

Glukagon: Karaciğerde glikojenolizi, glukoneogenezi ve ketogenezi uyarır.

Kortizol: Glukoneogenezi uyarır, kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır.

Büyüme hormonu (BH): Lipolizi uyarır ve kas dokusunda glukoz kullanımını azaltır.

İnsülin azalması ile birlikte karşıt hormonların yüksekliği metabolik tabloyu oluşturmaktadır. İnsülin eksikliğinde hücre sel glukoz alımı ve glikojen sentezi bozulmaktadır. Protein ve lipit sentezi gibi anabolik olaylar azalırken, katabolik hormonların etkisi belirgin hale gelmektedir. Asıl bozukluk insülin eksikliği olsa da metabolizmaya hakim olan katabolik hormonların da etkisi ile hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi düzeyi 180mg/dl olan renal eşik değerinin üzerine çıktığında, osmotik diürez ile poliüri, hipovolemi ve sonrasında elektrolit dengesizlikleri oluşmaktadır (16).

Santral sinir sistemi hiperosmolarite sonucu oluşan hücre sel dehidratasyon ve asidozdan etkilenmektedir. Bilinç değişiklikleri komaya kadar ilerleyebilmektedir (28).

Lipolizin hızlanması ile dolaşımda serbest yağ asitleri, kolesterol ve total lipit düzeyi artmaktadır. Artan yağ asitleri glukagon/insülin oranının yüksekliği ile karaciğerde keton cisimlerine dönüşmektedir. Keton cisimleri, özellikle betahidroksibütirik asit ve asetoasetik asitin periferde kullanılamamasına bağlı olarak daha da artmaktadır. Keton cisimlerinin renal klerensin üzerine çıkması ile, osmotik diürez artarak bozulmuş olan elektrolit dengesini daha da bozmaktadır. Bu ise metabolik asidozun artması ile sonuçlanmaktadır. Laktik asit miktarının artması asidoza katkıda bulunmaktadır. Metabolik asidozun ve insülin noksanlığının etkisi ile hücre dışına çıkan potasyum barsak motilitesini azaltır. Bu ise keton seviyesinin yüksekliği ile beraber kusmaya ve hipovolemiye destek olmaktadır (29).

## **2.7. Klinik Belirti ve Bulgular**

Tip 1 diyabet dört klinik evreden oluşmaktadır (30).

### 2.7.1. Prediyabet Dönemi

Kliniğin ortaya çıkmasından yıllar önce var olan, aylar boyunca devam eden bir süreçtir. Bu dönemde bazı otoantikör pozitiflikleri veya insülin seviyesinin ölçüldüğü intravenöz glukoz yükleme testinde bozulmuş glukoz toleransı saptanabilir. İntravenöz glukoz yükleme testinin ilk fazında insülin salınımı yeterli değilse (yaş ve cinse göre % 10 persentilin altında), 5 yıl içerisinde risk % 60'tır. İki veya daha fazla antikör pozitifliğinde test negatif olsa bile risk gelecek 5 yıl için % 25-50'dir.

### 2.7.2. Başlangıç Dönemi

Yüksek riskli kişilerin takibi ile henüz asemptomatik evrede % 73 oranında tanı konulabileceği gösterilmiştir (30). Tip 1 diyabette klinik bulgular aciliyeti olmayan poliüri, polidipsi, kilo kaybından; şiddetli dehidratasyon, şok ve diyabetik ketoasidoza kadar değişken olabilmektedir.

Çocuk ve adolesan yaş grubunda en sık karşılaşılan başvuru semptomları; poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (19). Polifaji çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisinden dolayı nadiren gözlenmektedir (31).

Hiperglisemiye ikincil oluşan osmotik diürez, dehidratasyon ve lipoliz sonrası subkutan yağ dokuda azalma nedeniyle kilo kaybı ortaya çıkar (19). Poliürinin ilk bulgusu enürezis noktürna olabilmektedir. Bu ise tuvalet eğitimi almamış çocukluk döneminde yanlışlıkla idrar yolu enfeksiyonu ve aşırı sıvı alımı olarak değerlendirilebilir (30).

Mantar enfeksiyonlarına bağlı vulvo-vaginit ve piyogenik deri enfeksiyonları pubertal kız çocuklarında görülen ilk bulgu olabilir (32).

Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apandisit ön tanısı ile cerrahi girişimlere maruz kalabilmektedirler.

Ketoasidoza bağlı hiperventilasyon, pnömoni ve astım ile karışabilmektedir (30).

### 2.7.3. Kısmi Remisyon Dönemi

Kesin olarak bir tanımı olmasa da, günlük insülin ihtiyacının kg başına 0,5 ünitenin altına inmesidir. Bu dönemde HbA1c değeri  $<7\%$ ’dir. Yeni tanılı diyabetli olguların % 30-60’ı ilk 1–6 ay içinde insülin ihtiyacının azalması ile kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacının azaldığı ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem, balayı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan tip 1 DM’yi kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0,1 U/kg/gün) indirilmesi önerilmektedir (38). Balayı evresi ortalama 1–2 yıl sürmekte olup, bu dönemi uzatmaya yönelik yapılan çalışmalarda başarı sağlanamamıştır ve halen bu kısmi remisyon evresini belirgin olarak uzatan herhangi bir tedavi stratejisine ilişkin kanıt bulunamamıştır (37). Balayı döneminin ilerleyen dönemlerde ortaya çıkması durumunda ileri inceleme yapılması gerekmektedir. Bu duruma sıklıkla hipotiroidi ve adrenal yetmezlik neden olmaktadır (33).

### 2.7.4. Kalıcı Total İnsülin Bağımlılığı Evresi

Semptomların ilk ortaya çıkışından birkaç sene sonrasında beta hücre rezervinin tamamıyla tükenmesi ile son evreye geçilir. Bu dönemde ekzojen insülin kullanılamaması durumunda diyabetik ketoasidoz ve koma kaçınılmazdır.

Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından sonra birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlamaktadır. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (34).

## 2.8. Tanı

Klinik bulguların görülmesi ile birlikte çocuk ve adolesanlarda tanı konulması zor değildir. Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik, polifaji veya iştahsızlık, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri, koma gibi semptom ve bulgular tanı için kuvvetli bulgulardır.

Tip 2 DM’de tanı için yaygın olarak kullanılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) tip 1 DM’de nadiren yapılır. Açlık kan şekeri bariz olarak artmamış, ancak normal kan şekeri değerinin üstünde bulunan asemptomatik çocuklarda yapılması gerekebilir. Bozulmuş glukoz toleransı karbonhidrat intoleransının göstergesidir. Bu hastalarda diyabet gelişim riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda bozulmuş glukoz intoleransı metabolik sendrom ile de ilişkili olabilmektedir (35). Son zamanlarda OGTT yerine glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin tanıda daha değerli olduğu bildirilmektedir (36).

**Tablo 1.** Tip 1 Diyabet Mellitus’un tanı kriterleri (17)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diyabet semptomlarına ek olarak rastgele* bakılan plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl olması</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Açlık** plazma glukozu 126mg/dl ve üzerinde olması</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Oral glukoz tolerans testinde (OGTT)*** yüklemmeden 2 saat sonra glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl olması</b></li> </ul>

\*Rastgele denilerek son yemekten itibaren geçen süreye bakılmaksızın günün herhangi bir zamanı kastedilmektedir.

\*\*Açlık, son 8 saat içerisinde hiçbir gıda alımının olmamasıdır.

\*\*\*Bu test WHO tarafından tanımlanan kriterlere göre yapılmalıdır. Suda erimiş olan, maksimum 75 gram olmak üzere vücut ağırlığına göre 1.75 g/kg kuru glukoz içerikli glukoz yüklemesi yapılmalıdır.

## 2.9. Tip 1 Diyabetin Önlenmesi

Nikotinamid tedavisinin hayvan modellerinde otoimmün diyabeti önlediği tespit edilmiştir. Çok uluslu, yarı randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada ise nikotinamidin insanlarda faydası saptanamamıştır (30). Bir diğer çalışma diyabeti önleme sağlık enstitüsü tarafından yapılmıştır. Yüksek riskli akrabalarda yapılan bu randomize çalışmada, düşük doz subkutan ya da oral insülin tedavisi klinik diyabetin gelişmesini engellemiştir (30). Yine tüberküloz aşısı olan BCG’nin hayvan modellerinde koruyucu olduğu saptanmıştır. Ancak insanlarda hastalık geliştikten sonra yapıldığında geçici remisyon sağlasa da, genelde etkisiz olduğu görülmüştür (37).

Bugün için stratejik olarak en umut verici yöntem aşılama (38). Fakat önleyici tedavi henüz bulunamamıştır.

## **2.10. Komplikasyonlar**

### **2.10.1. Tip 1 DM'un Akut Komplikasyonları**

#### **2.10.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)**

DKA, diyabetli çocuklarda hastaneye yatışların en sık nedenlerinden biri olmasının yanısıra, çocukluk çağındaki diyabete bağlı ölümlerin başlıca etmenidir. Son yıllarda gerek yeni olgularda tanının erken konması, gerekse bilinen diyabetli çocuklarda insülin tedavisi ve eğitim konusundaki ilerlemeler sonucu DKA sıklığı azalmıştır (39). Avrupa diyabet çalışma grubu 3250 tip 1 DM'li hastada yaptığı çalışmada, bir yılda DKA nedeniyle hastaneye yatırma sıklığını % 8,6 olarak bulmuştur. Buna karşın DKA'lı vakalarda ölüm oranı % 1-2'ler civarında rapor edilmektedir (40).

DKA, çoğunlukla akut bir stres sonrası ortaya çıkmaktadır. DKA travma, enfeksiyon, kusma ve psikolojik bozukluklar gibi etmenlerden birinin veya birkaçının gerçekleşmesinden sonra, insülin yetmezliğinin yanında karşıt düzenleyici hormonların aktivasyonu sonucu ortaya çıkan dekompanse katabolik bir süreçtir. DKA'da öncelikle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması etkilenmektedir (41).

DKA'nın patofizyolojisinde, insülin eksikliği sonucu kas ve yağ hücrelerine glukoz girişinin bozulması nedeniyle glikozun periferik kullanımının azalması sonrası oluşan hiperglisemi bulunmaktadır. İnsülin eksikliğinde karşıt hormonların etkisi ile glikojenoliz ve glikoneogenez artmaktadır. Lipolizin uyarılması sonucu yağ asidi ve gliserol üretimi artmaktadır. Oluşan fazla miktardaki serbest yağ asitleri sonuç olarak keton cisimlerine dönüştürülmektedir (19).

DKA'da klinik tablo; metabolik bozukluğun şiddeti, insülin eksikliğinin şiddeti ve süresine bağlıdır. Hipovoleminin derecesine göre fizik muayene bulguları mukozalarda kuruluk, nabızda hızlanma, ortostatik hipotansiyon, turgorda azalma ve kapiller dolum zamanında uzamadan, extremitelerde soğukluk ve şok tablosuna kadar değişebilir. PH'nın 7,2'nin altında olduğunda, asidoza bağlı olarak klinik tabloya iç çeker tarzda solunum (Kussmaul solunumu) eşlik etmeye başlar. pH 7'nin altına indiğinde asidozun solunum merkezini baskılaması nedeniyle solunum yavaş ve düzensiz bir hal alabilir. Asetonun solunum yoluyla atılması nedeniyle nefeste

çürük elma kokusu muayene sırasında fark edilebilir (46). Hastanın bilinci açık veya değişik derecelerde bulanık olabilir. Bilinç düzeyi genellikle serum ozmolaritesindeki artış ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca hikayede halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, kusma şikayetleri vardır. Hipopotasemi nedeniyle paralitik ileus, mide distansiyonu bulunabilir. Eşlik eden enfeksiyon varsa buna ait bulgular olabilir. DKA'da sıklıkla hipotermi vardır, bu nedenle ateş saptanması enfeksiyon lehine kuvvetli bir bulgudur (42).

DKA, klasik semptom ve bulguların yanında biyokimyasal tetkikler ile tanı almaktadır. Kan glukozunun 11 mmol/L'yi ( $\approx$ 200 mg/dL) aşması, beraberinde venöz kan pH < 7,3 ya da bikarbonat düzeyinin <15 mmol/L olması, ketonemi ve ketonüri görülmesi tanı için yeterlidir (43).

DKA kan gazı tablosuna göre hafif, orta ve ağır olmak üzere sınıflandırılmaktadır (48).

- Hafif: venöz pH <7,3 ya da bikarbonat <15 mmol/L
- Orta: pH <7,2, bikarbonat <10 mmol/L
- Şiddetli: pH <7,1, bikarbonat <5 mmol/L

DKA'nın, asidoz ve koma yapan hipoglisemi, üremi, metabolik asidozla giden gasrotroenterit, laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, ensefalit ve diğer intrakraniyal olaylardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (44).

Tedavide amaç sıvı ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ve insülin eksikliğinin giderilmesidir.

Tedavinin prensipleri:

- Hipovoleminin düzeltilmesi
- Metabolik bozukluğun düzeltilmesi
- Presipite edici faktörlerin ortadan kaldırılmasından oluşmaktadır (47).

### 2.10.1.2. Hipoglisemi

Hipogliseminin tanımı konusunda üzerinde mutabık kalınan kesin bir sayısal değer yoktur. Genel çocuk popülasyonu için 65 mg/dl sınır değer olarak çoğunlukla



kabul edilse de, son zamanlarda ADA (American Diabetes Association) sınır değeri olarak 70 mg/dl'nin kullanılmasını önermiştir. Yoğun insülin tedavisi kullanımı ile tip 1 DM'de hipoglisemi görülme sıklığında dramatik bir artış olmuştur (45).

Diyabetin en sık görülen akut komplikasyonudur. Tip 1 DM'de ağır hipoglisemi sıklığı yılda % 17 olarak rapor edilmektedir. Hipoglisemide gelişen semptomlar, nörojenik ve nöroglikopenik olmak üzere gruplandırılmaktadır. Nörojenik semptomlar direk otonom sinir sisteminin aktive olması sonucu gelişen çarpıntı, terleme, açlık ve halsizlik hissi gibi semptomlardır. Nöroglikopenik semptomlar ise beyinde glikozun düşüklüğüne bağlı olarak gelişen baş dönmesi, konfüzyon, konvülsiyon, koma gibi bulgulardır (46). Hipogliseminin sebepleri arasında ağır egzersiz, yetersiz kalori alımı, ishal ya da fazla insülin alımı sayılabilir. Tedavi sebebe yöneliktir. Ağır hipoglisemide özellikle hastanın bilinci kapalı ise alınacak diğer önlemlerin yanında glukagon tedavisi de düşünülmelidir (47).

### **2.10.1.3. Beyin Ödemi**

DKA'nın en önemli komplikasyonu beyin ödemidir. Çocuklarda % 3 oranında görülmektedir. Yirmi yaş üzerinde sıklığı azalmaktadır (48). Beyin ödeminin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, beyinde idiojenik ozmollerin artışı nedeni ile kan ve beyin arasındaki ozmotik dengenin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Bu bağlamda DKA'da kan şekerinin yavaş düşürülmesi, sıvı-elektrolit tedavisinde hipotonik sıvı verilmemesi ve uzun sürede verilmesi önemli prensiplerdir (49).

## **2.10.2. Tip I Diyabetli Hastalarda Subakut Komplikasyonlar**

### **2.10.2.1. Lipodistrofi**

İnsülin enjeksiyon sahalarında önce lipohipertrofi daha sonra lipoatrofi şeklinde kendini gösteren, lokal immünolojik bir reaksiyondur (50).

Estetik görünümü bozması yanında, bu bölgelere yapılan enjeksiyonların emilimini değiştirmesi nedeniyle önemli bir sorundur. Saf olmayan insülinlerin kullanılması ve enjeksiyonların hep aynı bölgeye yapılması nedeniyle oluşmaktadır.

Gelişen teknoloji ile birlikte saf insülinlerin kullanımı ve enjeksiyonların rotasyon ile yapılması lipodistrofi sıklığını azaltmıştır (51).

#### **2.10.2.2. Büyüme Geriliği**

Tip I diyabette insülin eksikliği sonucu gelişen intrasellüler enerji teminindeki yetersizliğin, büyümekte olan çocuk ve adolesan organizmasını olumsuz etkilemesi olası bir sonuç olarak kabul edilmektedir. Geçmiş yıllarda kötü metabolik kontrole bağlı olarak gelişen ileri derecede büyüme geriliği, hepatomegali ve puberte gecikmesi ile karakterize mauriac sendromu, insülinin tedavide yerini alması sonrası günümüzde çok nadiren gözlenmektedir (52).

Birçok çalışmada diyabette BH ve insüline benzer büyüme faktörü-1(insülin-like growth factor-1, IGF 1) eksenindeki bozukluğa değinilmiş ve kendiliğinden BH salgılanmasının arttığı ve serum IGF-1 düzeylerinin baskılandığı gösterilmiştir (53). Diğer yandan bir kısım araştırmacılar büyüme geriliğinin diyabet kontrolünden çok hastalığın süresiyle ilişkili olduğunu vurgulamaktayken, bazı çalışmalarda çöliak hastalığı ve hipotiroidi üzerinde durulmaktadır (54,55).

Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin sebebi olarak beslenme, psikolojik ve genetik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte, pek çok araştırmacı büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle de ilişkili olduğuna değinmektedir (45). Son zamanlarda iyi metabolik kontrol ile birçok diyabetli çocuğun hedef boylarına uygun olarak büyümeleri sağlanmıştır (56).

#### **2.10.2.3. Pubertal Gelişim ve Menstruasyon Bozukluğu**

Puberteden önce tip I diyabet gelişen çocuklarda, diyabetin metabolik kontrolü çok kötü değilse, puberteye giriş ve pubertal gelişim çok etkilenmemektedir. Ancak kızlarda puberte yaşına yakın bir dönemde diyabet gelişimi cinsel matürasyonu nispeten geri bırakmaktadır. Bu durumun metabolik kontrolü kötü olan çocuklarda gonadotropin salgılatıcı hormon salgılanmasındaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Diyabet eğer puberte sonrası oluşmuş, hastanın metabolik kontrolü de iyi değil ise, kızlarda sekonder amenoreye neden olabilmektedir (57).

#### **2.10.2.4. Hiperlipidemi**

Lipit metabolizma bozukluklarına tip 1 diyabetli hastalarda sık olarak rastlanmaktadır. İnsülin eksikliği sonrası artan serbest yağ asitleri, azalmış olan lipoprotein lipaz aktivitesi ile birlikte plazmadan çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve şilomikronların temizlenmesi zorlaşmaktadır. Kötü metabolik kontrollü hastalarda plazma düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi artmakta, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi azalmaktadır. Şu ana kadar yapılmış olan çalışmalar lipit metabolizma bozukluklarının, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol alabileceğini düşündürmektedir (58).

#### **2.10.3. Diyabetin Kronik Komplikasyonları**

Uzun dönem komplikasyonlar yaşam süresinin uzaması ile daha çok gözlenmeye başlanmıştır. Diyabetli hastaların yaşam kalitesini bozan bu komplikasyonlar çocukluk döneminde nadir gözlemlenir de, başlama yaşı çoğu zaman adolesan döneme denk gelmektedir.

Komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılabilir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropati klasik triadından meydana gelir. Makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar olup, daha çok lipit metabolizması ve pıhtılaşma mekanizmasındaki bozukluklar sonucunda meydana gelmektedir.

Oluşan komplikasyonların erken tanısı noninvaziv bir takım yöntemler kullanılarak mümkün olmaktadır. Yapılan çalışmalarda yoğun insülin tedavisi ile kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenebileceği gösterilmiştir (59).

##### **2.10.3.1. Diyabetik Nefropati**

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındadır. İlk kez 1936'da diyabetik hastaların böbreklerinde nodüler glomerüler interkapiller değişiklikler şeklinde tanımlanmış ve bu bulguların proteinüri ve böbrek yetmezliği ile birlikte olduğu gösterilmiştir (60). Diyabetik nefropati insidansı diyabet başlangıcı sonrası 10–13 yıl içerisinde % 23'e kadar yükselirken, 20 yıl sonrasında ise sıklık % 0,5–1'

e düşmektedir. Tüm tip 1 DM'li hastalar arasında senelik insidansı % 1–2 civarındadır (61).

İdrarda mikroalbumin (MA) ölçümü nefropatinin erken tanısında kullanılan bir testir. 24 saatlik idrar örneğinde 20–200µg/dk veya 30–300mg/gün mikroalbümin salgılanması mikroalbüminüri olarak tanımlanırken, 200µg/dk veya 300mg/gün üzerinde albümin atılım oranı makroalbüminüri olarak sınıflandırılmaktadır (66).

Diyabetik nefropatinin önlenmesinde kan şekeri kontrolü, kan basıncı kontrolü, diyetteki protein miktarının azaltılması, bol su içimi, sodyum ve fosfor alımından kaçınmak önerilmektedir (62).

### **2.10.3.2. Diyabetik Retinopati**

Retinopati diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur. Sıklığı hastalığın süresi ile direkt olarak ilgilidir. Amerika'da gençlerde ve erişkinlerde görme kaybının en sık sebebidir. Tip 1 diyabetli hastalarda tanı anında retinopati görülme sıklığı % 0–3 iken, 5 ve 10'uncu yıllarda insidansı % 6-10'a yükselmektedir (63).

Diyabetli hastalarda retinopati görülmesi için anormal metabolik bulguların 5–10 sene boyunca devam etmesi gerekmektedir (64). Hiperglisemiye maruz kalınan süre dışında, hipertansiyon ve genetik faktörlerin retinopati gelişiminde etkili oldukları bilinmektedir (65).

Diyabetik retinopati taraması prepubertal başlangıç gösteren hastalarda hastalık başlangıcından 5 yıl sonra yapılmalıdır. 11 yaşından sonra veya puberte başladıktan sonra ise yılda bir defa kontroller yapılmalıdır. Puberte sonrası diyabet gelişen hastalarda hastalık başlangıcında, iki yıl sonra ve senede bir kontrolleri yapılmalıdır (66).

Tedavi ve korunmada en etkili yöntem glisemik kontrolün iyi sağlanmasıdır. Yoğun insülin tedavisi ile retinopati ilerlemesinin yavaşladığı gösterilmiştir ancak ilerlemiş retinopati, metabolik kontrolün iyileştirilmesi ile düzelmemektedir (56).

### 2.10.3.3. Diyabetik Nöropati

Çocukluk döneminde oldukça nadir gözlenen bir komplikasyondur. Hastalığın süresi ve metabolik kontrolün kötü olması, nöropati gelişimi için risk faktörleridir. Bunun yanında genetik ve otoimmün süreçlerin nöropati gelişimindeki etkileri araştırılmaktadır. Diyabetik nöropati tanısı konulurken klinik semptomlar, muayene bulguları, elektrodiagnostik çalışmalar ve otonomik fonksiyon testlerinden faydalanılmaktadır (67).

Çocuklarda klinik nöropati nadir olmasına rağmen, subklinik olarak motor iletim hızında azalma ve duyu değişikliği tanımlanmıştır. Tip 1 diyabetli çocukların % 20'sinde hastalığın ilk 5 yılında, 10 yıldan fazla süredir diyabet öyküsü olan hastaların ise % 60'ında sinir iletim hızında azalma olurken, % 20 vakada vibrasyon eşliğinde azalma tespit edilmektedir. Tedavi ve korunmada asıl amaç metabolik kontrolün sağlanması olmalıdır (68).

### 2.11. Tip 1 Diyabet Tedavisi

Tip 1 diyabetin tedavisinde temel amaç metabolik kontrolün sağlanması yanında kısa dönemli ve uzun dönemli komplikasyonları en az seviyeye indirmektir. Bu amaca yönelik olarak multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. Hastaların takibinde metabolik kontrol yanında, normal büyüme ve gelişmenin sağlanması ve psikososyal gelişiminin bozulmaması amacıyla pediatrik endokrinolog ile diyabet hemşiresi, psikolog ve diyetisyenden oluşan bir ekip ile tedavi düzenlenmeli ve takip edilmelidir (3).

Temel olarak tip 1 diyabetin tedavisinde 4 önemli basamak mevcuttur (69).

- İnsülin tedavisi
- Eğitim
- Egzersiz
- Beslenme

### 2.11.1. İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM, mutlak insülin eksikliği ile seyreden ve yaşamsal fonksiyonların sürdürebilmesi için insülin kullanmanın zorunlu olduğu metabolik bir hastalıktır (37). Bu nedenle tedavinin temelini insülin tedavisi oluşturmaktadır. Sağlıklı kişilerde insülin salınımı, sabit bazal bir salınımın üzerine epizotlar şeklinde gerçekleşir. Diyabet tedavisinde amaçlanan, bu fizyolojik mekanizmayı taklit etmektir (70).

İnsülin molekül ağırlığı 5808 dalton olan, 51 aminoasit ve A-B zincirleri ile bunları birleştiren C peptid bölümünden oluşmuş küçük bir proteindir (71). Besin enerji homeostazını düzenleyen anabolik bir hormondur (76). İnsülin vücutta; glikozun yağ, kas ve karaciğer hücresine girişini, hücrelerde glukoz yıkımının artmasını, glikozun glikojene çevrilerek depolanmasını, yağların yağ asitlerine çevrilmesini ve trigliserid şeklinde depolanmasını ve protein sentezini artırır. İnsülinler etki sürelerine göre çok kısa, kısa, orta ve uzun etkili insülinler olarak sınıflandırılabilir (53).

**Tablo 2.** İnsülin tipleri ve etki profilleri (76)

İnsülin tipi	Etkinin Başlama Süresi (saat)	Pik Zamanı (saat)	Etki Süresi (saat)
<b>Çok kısa etkili analog insülinler</b>			
Aspart, lispro	0.15- 0.35	1- 3	3-5
<b>Kısa etkili insülinler</b>			
Regüler	0.5-1	2-4	5-8
<b>Orta etkili insülinler:</b>			
NPH,	2-4	4-12	12-24
Lente	3-4	6-15	18-24
<b>Uzun etkili analog insülinler:</b>			
İnsülin Detemir	1-2	6-12	20-24
İnsülin Glargin	2-4	None	24-
<b>Uzun etkili insülinler:</b>			
Ultralente	4-8	12-24	20-30

Kısa etkili insülinler (kristalize veya regüler) intravenöz olarak da uygulanabilen preparatlardır. Ketoasidoz tedavisi dışında genellikle tek başına kullanılmazlar. Genellikle yemekten 30 dakika önce derialtına uygulanırlar. Orta etkili insülinlerden en çok kullanılanı nötral protamin Hagedorn (NPH) insülinlerdir. Son zamanlarda pik yapmayan uzun etkili analog insülinler olan glargin ve detemir ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (Lispro, İnsülin aspart), soluble (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir (3). Ülkemizde Lente ve Ultralente insülin dışındaki tüm insülinler bulunmaktadır.

İnsülin subkutan ve intravenöz yoldan uygulanabilir. Diyabetik ketoasidozda ilk seçenek intravenöz yol iken, metabolik olarak stabil, asidozu olmayan hastalarda ilk tercih edilecek yol cilt altı yoldur (3).

Koma dışında ya da ketoasidozdan çıktıktan sonra kullanılan insülin dozu genellikle 0,5–1 U/kg/gündür. Beslenme, günlük aktivite, enfeksiyon, stres durumu ve pubertede insülin gereksinimi artar. Tanı konulduktan sonra geçici remisyon dönemi ile birlikte insülin ihtiyacı 0,5 Ü/kg/24 saate kadar düşer. Bu dönemin sona ermesiyle insülin ihtiyacı yeniden artmaya başlamaktadır. Aynı şekilde puberte öncesi ortalama 0,5–0,7 Ü/kg/24 saat olan insülin ihtiyacı, puberteye girilmesi ile birlikte 1,0–1,5 Ü/kg/24 saate çıkabilir. İnsülin gereksinimi sürekli 1,5 Ü/kg/gün üzerinde olan kişilerde aynı zamanda insülin direncini de düşünmek gerekir (72).

#### **2.11.1.1. İnsülin Tedavisinde Kullanılan Yöntemler**

İnsülin tedavisi; kullanılan insülinlerin etki süresi ve günlük doz sayısına göre klasik (geleneksel) insülin tedavisi ve çoklu veya yoğun doz insülin tedavisi olarak sınıflandırılabilir. Klasik insülin tedavisi çocuklarda nadiren kullanılmaktadır. DCCT çalışmasının 1993 yılında yayınlanan sonuçları ile yoğun insülin tedavisinin geleneksel yöntemle göre komplikasyonların önlenmesinde daha başarılı olduğu bulunmuş ve yoğun insülin uygulaması tip 1 diyabette daha öne geçen uygulama biçimi olmuştur (4).

Sağlıklı bireylerde insülin salınımı iki fazdan oluşmaktadır.

**I. Bazal Salınım:** Pankreas yemekten bağımsız olarak 24 saat boyunca sürekli olarak az miktardaki insülini portal vene salgılamaktadır. Bazal insülin salınımının glukoz metabolizmasındaki esas rolü hepatik glukoz çıkışı kontrol etmektir. Bazal insülin salınımı 0,1ünite/kg/saat civarındadır ve 24 saatlik toplam miktarı günlük insülin ihtiyacının yaklaşık % 40-50'sini karşılamaktadır (73).

**II. Bolus insülin:** Pankreasın yemekle beraber yükselen glikoz seviyesine göre salgıladığı insülinidir. İlk salınım fazı, gıda alınımı takiben 5 dakika içinde gerçekleşmekte ve karaciğerin glukoz üretimini baskılamaktadır. Bu faz 8–10 dakika sürer. Bundan sonra 30–60 dakika arasında ikinci faz gerçekleşip, insülin düzeyi pik yapmaktadır. Bolus insülin salınımı, her bir öğünde toplam günlük insülin gereksiniminin % 10-20'sini karşılamaktadır (79).

İnsülin tedavisi ile fizyolojik insülin salınımı taklit edilerek, sağlıklı bireylerde olduğu gibi insülin ve kan glikozu arasındaki uyumu sağlamak amaçlanmaktadır (74).

#### **2.11.1.2. Sabit Diyet-İnsülin Rejimleri**

##### **Günde iki doz rejimi:**

Daha önceleri çok küçük çocuklar için kullanılmıştır. Domuz NPH insülin ve insülin lispro kullanımı ile kan şekeri regülasyonu sağlanır iken, insan insülinine geçilmesi ile aynı kontrol sağlanamamıştır. Günümüzde nadir olarak tercih edilmektedir (2).

##### **Günde üç doz rejimi:**

Bu rejim kahvaltı ve akşam yemeği sonrası hızlı etkili insülin yanında bir defa glargin ya da insan NPH ile gece yatmadan önce verilen küçük doz hızlı etkili insülinde oluşmaktadır. Daha düşük tokluk kan şekeri ve daha az hipoglisemi olması nedeniyle çocuklarda tercih sebebi olmuştur. Ek bir avantajı da küçük çocuklarda ve bebeklerde hızlı etkili insülin kullanımları nedeniyle, yemeklerden sonra yönetimde rahatlık sağlamasıdır (2).



### 2.11.1.3. Bazal-Bolus İnsülin Rejimleri (Çoklu Doz İnsülin Tedavisi)

Günümüzde insülin tedavisinde endojen insülin salınımını en iyi taklit eden, günlük yaşamda en fazla esneklik sağlayan ve daha iyi glisemik kontrol elde edilen en seçkin tedavi yöntemidir. Çoklu doz insülin tedavisi, ana öğün öncesi günde 3 kez uygulanan hızlı veya kısa etkili insülin (bolus dozu) ve gece yatmadan önce uygulanan NPH ya da uzun etkili insülin (bazal doz) tedavi rejimidir (2). Çoklu doz insülin tedavisi kullanmak ve metabolik hedeflere ulaşmak için, diyabetlinin kendi kendine kan glikoz düzeyini izlemesi oldukça önemlidir.

Çoklu doz insülin tedavisi, daha iyi bir metabolik kontrol sağlaması bakımından tercih edilmekle birlikte, bu uygulamada aile ve çocuğun tedaviye uyumu çok önemlidir. Çoklu doz insülin tedavisi, geleneksel tedaviye göre daha yakından izlem gerektirir (75).

### 2.11.2. Eğitim

Bireyin kendi tedavisinde etkin rol alması, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi, bununla birlikte yaşam kalitesinin artması amaçlanmaktadır (76). Her diyabetli farklı kültürel ve psikososyal özelliklere sahiptir. Bu nedenle eğitim programları bireyin ve ailesinin gereksinimlerine göre özel olarak düzenlenmelidir (77).

### 2.11.3. Egzersiz

Düzenli egzersiz, tip 1 diyabetli hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Egzersiz ile dokularda glukoz kullanımını artar, metabolik kontrol düzelir. Egzersiz hastanın kendisini daha iyi hissetmesini sağlayıp yaşam kalitesini yükseltir. Egzersiz aynı zamanda insülinin enjekte edildiği yerden daha hızlı emilmesini sağlamaktadır (78).

Tip 1 diyabetli çocuklarda egzersizin HbA1c'yi % 1 oranında düşürerek glisemik kontrolü sağladığı gibi, aşırı kilo alımından koruduğu, plazma kolesterolünde % 10–15 oranında düşme ve HDL kolesterolünde artış sağlayarak, geç kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini önleyici bir faktör olarak rol oynadığı gösterilmiştir (79).

#### 2.11.4. Diyet Tedavisi

Tip 1 diyabette beslenme tedavisinin amacı; çocuğun yaşı, cinsi, ağırlığı, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile en uygun büyüme ve gelişmeyi sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipoglisemi, hiperglisemi ve kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir.

##### Beslenme yönetimi amaçları (80)

- Sağlıklı büyüme ve gelişme için yeterli ve uygun enerji alımının sağlanması,
- İdeal vücut ağırlığını korumak yanında mümkün olan en iyi glisemik kontrolün sağlanması,
- Hipoglisemi ve hiperglisemi gibi akut komplikasyonların önlenmesi,
- Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi,
- Sağlıklı beslenme alışkanlıkları yanında, hastaların sosyal, kültürel ve psikolojik açıdan desteklenmesidir.

Diyabetli bir hastaya nutrisyonel destek verilirken hastanın yaşam biçimi, alışkanlıkları ve ailenin sosyoekonomik durumu dikkatle değerlendirilmelidir (3).

Diyabetli çocukların sağlıklı büyüme ve gelişmeleri için özel bir diyet planı yoktur. Ayrıca diyabetik olmayan diğer sağlıklı çocukların ihtiyacından farklı bir diyet uygulanması gerekliliği ile ilgili bir kanıt da yoktur. Her bir çocuğun diyeti çocuğun yaşına uygun olarak hazırlanmalı ve aldığı kaloriye uygun insülin tedavisi verilmelidir (3,37).

Hastalara önerilen kalori miktarı, hastaların boy yaşlarına göre belirlenmiş standart tablo verilerine göre hesaplanarak verilmelidir (19).

Genel olarak alınan total enerjinin % 60-70'inin karbonhidratlardan ve doymamış yağlardan oluşması önerilmektedir (81). Toplam kalorinin % 50-60'ını karbonhidratlar, % 30'unu yağlar, % 15-20'sini proteinler oluşturmalıdır (82). Alınan karbonhidratların da % 70'inin kompleks karbonhidratlar olması ve mümkün olduğunca da basit şeker gibi karbonhidratlardan uzak durulması önerilmektedir (86).

Kompleks karbonhidratların daha çok tüketilmesindeki amaç, bu karbonhidratların intestinal sistemden daha yavaş emilmesini sağlamak ve daha stabil kan şekerleri elde etmektir. Basit şekerler, kompleks karbonhidratların aksine daha hızlı emilmekte, kan şekerinde öngörülemeyen yüksekliklere veya düşüklüklere (rebound hipoglisemilere) neden olmaktadır (12).

Kan şekerlerinin hedef aralıkta seyretmesi için fibrin içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri ve bu amaçla hayvansal kaynaklı yağların yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilmektedir. Yağlardan elde edilen kaloringin % 10'nunun doymamış yağ asitlerinden, % 10'nundan azının ise doymuş yağ asitlerinden alınması ve diğer kısmının ise monosatüre yağlardan alınması önerilmektedir (37).

Alınması önerilen total kaloringin % 20'sinin sabah, % 20'sinin öğlen, % 30'nun akşam ana öğünlerde, geri kalan kaloringin % 30'nun ise ara öğünlere eşit olarak paylaşılması önerilmektedir. Alınamayan ara öğünlerin ise öğlen öğününe eklenmesi önerilmektedir. Hastaların ara öğün alımları insülin rejimine ve hastanın özelliğine göre düzenlenmelidir (37).

Diyabetik hastalarda metabolik kontrolün sağlanabilmesi için iyi bir beslenme eğitimi şarttır. Günümüzde tip 1 DM tedavisinde beslenme alanında önemli gelişmeler olmuştur. En önemlisi esnek bir yaşam tarzı sunan karbonhidrat sayımıdır (3).

## **2.12. Diyabetli Hastanın Takibi**

Yeni tanı almış tip1 diyabet hastası taburcu edildikten sonra ilk ay haftada bir, sonraki üç ayda ayda bir, daha sonra ise 3 ayda bir kontrol edilmelidir. Diyabetli çocuğun uzun süreli klinik izleminde 3 aylık aralıklarla büyüme ve gelişme, beslenme, spor aktivitelerine katılımı ve psikolojik durumu değerlendirilir (74).

### **2.12.1. Glisemik Kontrol**

Hastanın evde kan glikozunu günlük izlenmesinin yanı sıra genel olarak kan glikozunun periyodik olarak izlenmesini içerir. Glisemik kontrolü izlemenin amaçları:

- Hastanın glisemik düzeyini değerlendirmek ve hedefe ulaşabilmek

- Hipoglisemi gibi akut komplikasyonlar ve uzun dönemde mikro ve makrovasküler komplikasyonlardan korunmak,
- Hipoglisemi ve hipergliseminin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini minimal düzeye indirmektir.

### **2.12.2. HbA1C**

Kan şekeri düzeyinin yaklaşık olarak 120 mg/dl seviyesi üzerinde olması durumunda eritrositlerdeki hemoglobin molekülünün geri dönüşümsüz şekilde glikolize olması ile oluşmaktadır. Son 4 hafta ağırlıklı olmak üzere 4–12 haftalık düzeyi göstermektedir. Metabolik kontrolü değerlendirmede önemli bir ölçüttür. Tüm yaş grupları için hedef aralık  $<7,5\%$  olarak tavsiye edilmektedir (6).

### **2.12.3. Kendi Kendine Kan Şekeri Ölçümü**

Kendi kendine kan şekeri ölçümleri günlük kan şekeri düzeylerini izlenmesinde, acil ve günlük insülin ihtiyacının belirlenmesinde, kan şekerinin dalgalanmalarında insülin tedavisinin ayarlanmasında, hipoglisemilerin tanınması ve tedavisi ile hiperglisemilerin güvenle yönetilmesinde yardımcı olmaktadır (6).

Kan şekeri ölçüm sıklığı tip 1 diyabetli hastalarda HbA1C ile yakından ilişkilidir. Kan şekeri gün içerisinde farklı zamanlarda, gece hipoglisemi ve hiperglisemi tespitinde, yemeklerden 1,5–2 saat sonra, egzersiz esnasında yada birkaç saat sonrasında ölçülmelidir.

## **3. TİP 1 DİYABET TEDAVİSİNDE YENİLİKLER**

### **3.1. Karbonhidrat Sayımı Yöntemi**

Tip 1 diyabet tanısında karbonhidrat sayımı yöntemi 1935 yılından bu yana Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı merkezler tarafından kullanılmaktadır. Yeni bir yaklaşım olmamakla birlikte, yoğun insülin tedavileri, hızlı etkili insülinlerin kullanıma girmesi ve DCCT'nin sonuçlanmasıyla birlikte daha yaygın olarak kullanıma girmiştir (83).

Yapılan çalışmalarda, yemek öncesi yapılan insülin dozu ile postprandiyal kan şekeri cevabı arasındaki ilişkide, yiyeceklerdeki total karbonhidrat miktarının önemli olduğu ileri sürülmüştür (84,85). Sonuçta postprandiyal kan şekeri düzeyi ve öğünde gerekli insülin dozu, öğünde tüketilen karbonhidrat miktarına bağlıdır (86,157).

Son zamanlarda geliştirilen hızlı ve kısa etkili insülinler ile insan vücudunun karbonhidratlara verdiği cevaba benzer bir yaklaşım elde edilmektedir (87). Karbonhidrat sayma yöntemini, tip 1 diyabetli hastaların beslenme tedavisi sayan yaklaşımlar bazal-bolus insülin rejimleri ile paralel olarak geliştirmiştir. Karbonhidrat sayımı yönteminde kullanılan kısa etkili insülinin miktarı, öğün öncesindeki kan şekeri ve öğündeki karbonhidrat içeriğine göre ayarlanmaktadır. İnsülin dozunun bu şekilde hesaplanabilmesi glisemik kontrolden ödün vermeden esneklik sağlamaktadır. Ancak karbonhidrat sayımında glisemik dalgalanmalar önemlidir ve bu nedenle sıkı bir kan şekeri takibi şarttır (88).

Karbonhidrat sayımı yöntemi, yoğun insülin tedavileri ile birlikte beslenme tedavi şekilleri içerisinde metabolik kontrolün sağlanmasında etkili bir yöntemdir. Karbonhidrat sayımı bir diyet değildir. Glisemik kontrolün sağlanması amacı ile yemeklerdeki karbonhidrat miktarına göre kısa etkili insülin miktarlarının ayarlandığı bir yöntemdir (87).

Karbonhidrat sayımı sadece tip 1 diyabetlilerde değil, tüm insülin kullanan hastalarda uygulanabilir bir yöntemdir (89). Karbonhidrat sayımı yöntemi, öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarının gram olarak hesaplanmasına dayanmaktadır. DCCT'nin sonuçlarına göre intensif insülin tedavisi ile birlikte karbonhidrat sayımının kullanıldığı grupta HbA1c'nin % 0,56 oranında azaldığı saptanmıştır (86). Çoklu doz insülin enjeksiyonu ile birlikte kullanıldığında karbonhidrat sayımı öğünlerde tüketilen diyet miktarını belirleme rahatlığını getirmektedir (90). DCCT daha iyi metabolik kontrole birlikte daha esnek yaşam tarzı sunan karbonhidrat sayımını destekleyen önemli çalışmalardan bir tanesidir. DCCT sonrası karbonhidrat sayımı yöntemi 1995 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti ile Amerikan Diyetisyenler Birliği tarafından geliştirilerek yayınlanmıştır (91,92).

Klinik gözlemler postprandiyal kan glukoz düzeyini etkileyen başlıca faktörün tüketilen karbonhidratlar olduğunu göstermiştir. Tüketilen karbonhidratlar vücutta 15 dakika ile 2 saat arasında glikoza dönüşmektedir (93,94). Tüketilen karbonhidrat miktarı glisemik cevabı belirlemektedir. Bu nedenle glisemik kontrolün sağlanmasında tüketilen karbonhidrat miktarının doğru saptanması çok önemlidir (88). Günümüzde tüketilen gıdaların üzerlerinde içerdikleri karbonhidrat miktarlarının yazılı olması diyabet hastalarına büyük kolaylıklar sağlamaktadır (95).

Karbonhidrat sayımı yönteminin yaygın olarak kullanılmasının birkaç nedeni vardır. Bunlar:

- 1- Kan şekeri kontrolünün sağlanmasında etkili bir yöntem olması,
- 2- Öğünde tüketilecek karbonhidrat miktarına göre insülin dozunda ayarlama yapmaya olanak sağlaması,
- 3- Öğün öncesi belirlenen kan şekeri düzeyine göre insülin dozunda veya karbonhidrat tüketiminde ayarlama yapmaya olanak sağlaması,
- 4- Öğretilmesi ve öğrenilmesi kolay bir yöntem olmasıdır (99).

Alınan besinlerde diğer enerji kaynağı olarak yer alan protein ve yağlar ise kan şekerini karbonhidratlar gibi kısa süreli değil, uzun sürede yükseltmektedir. Bu nedenle karbonhidrat sayımında göz ardı edilmektedirler. Protein ve yağlar geç dönemde kan şekeri yüksekliğine neden olurken uzun vadede kilo alımına neden olmaktadır (96).

Karbonhidrat sayımı spesifik bir diyet değil bir öğün planı yaklaşımıdır. Karbonhidrat kaynağı ve tipinden daha ziyade toplam karbonhidrat miktarını vurgular ve karbonhidrat ile kan glukoz kontrolünü sağlamayı amaçlar. Bu yöntem birbirini izleyen 3 aşamadan oluşur.

### **3.1.1. 1. Basamak**

Karbonhidrat sayma becerisini kazandırma düzeyidir. Bu aşama;

- Karbonhidrat, protein ve yağlar kan glukoz düzeyini nasıl etkiler?
- Hangi besinler karbonhidrat içerir?

- Tüketilen karbonhidrat miktarı neden önemlidir?
- Besinlerdeki karbonhidratlar nasıl hesaplanır?
- Porsiyon ölçüsü ve karbonhidrat içeriği arasındaki ilişki nedir?
- Besinlerin karbonhidrat içeriğini gösteren referans kaynaklar hangileridir?
- Her gün benzer saatlerde gerekli miktarda karbonhidrat tüketmek neden önemlidir?
- Başlangıç düzeyi için öğün planının geliştirilmesi gibi konu başlıklarını kapsar.

Bu basamakta kişi besin tüketimi kaydı tutmayı öğrenir. Diyetisyen tarafından öğünlerde tüketileceği karbonhidrat miktarı belirlenir.

### **3.1.2. 2. Basamak (Orta Düzey)**

Bir önceki basamakta verilen bilginin anlaşılması temeline dayanır. Bu basamakta;

- Yiyeceklerin porsiyon ölçüsü ve ağırlığı ile ilişkili pratik uygulama yapılır,
- Diyabetli bireyin karbonhidrat tüketiminde yaptığı artırma veya azaltmaya bağlı olarak insülin doz ayarlaması yapması ile ilgili basit bilgiler verilir,
- Yağ, protein ve posanın rolü tartışılır,
- Hipoglisemi ve ağırlık artışı ile ilişkili bilgi verilir,
- Süpermarketlerde satılan çeşitli besinlerin ambalajı veya etiketi üzerinde yer alan besin ögesi ve enerji içeriğini gösteren ‘besin etiket bilgisi’ nin kullanılması öğretilir ve kullanma yönündeki becerinin gelişmesi desteklenir.

### 3.1.3. 3. Basamak (İleri Düzey)

Bu aşamanın uygulanabilmesi için diyabetli bireyin kan şekeri kontrolünü sağlamış olması ve bazal insülin miktarının hesaplanmış olması gerekmektedir. Bu aşama karbonhidrat insülin oranı olarak da bilinir ve yoğun insülin tedavisi alan hastalar için ve pompa tedavisi uygulanan hastalar için uygundur. Diyabetli birey;

- Karbonhidrat ve insülin eşitlenmesi
- Karbonhidrat-insülin oranını kullanması yönünde desteklenir.

### 3.1.4. Karbonhidrat İnsülin Oranı (KH/İ)

Bir ünite hızlı ya da kısa etkili insülinin etkilediği karbonhidrat miktarıdır. Hastanın bir gün içinde uygulamakta olduğu total insülin dozu (bazal+bolus) ile belirlenir. Bu değer ile hasta kaç gram karbonhidrata karşılık bir ünite insülin yapacağını hesaplar. Kişisel farklılıklar göstermekle birlikte öğün sonrasında yapılması gereken bolus dozunu hesaplamak için kullanılır. Ayrıca öğünler arasında farklılık bulunabileceği gibi; hastanın fiziksel aktivitesi, diyabete bağlı komplikasyonların varlığı, ek hastalık bulunup bulunmamasından etkilenmektedir (97). Bu değer öğün sonrası 3–4 saat kan şekerini kontrol altında tutabilecek insülin miktarıdır (103).

KH/İ oranını belirlemek için ( $=500/\text{günlük insülin dozu}$ ) formülü kullanılır. Çıkan sayı o kişi için bir ünite insülinin, kaç gram karbonhidratı dengeleyebileceğini göstermektedir.

**$\text{KH/İ oranı} = 500 / \text{total insülin dozu (TID=basal+bolus)}$ .**

**Örnek:**

TİD: 25 ünite

$500 \div 25 = 20 \text{ gr}$

1 ünite kısa veya hızlı etkili insülin 20 gr karbonhidratı karşılar.

KH/İ oranı; toplam günlük insülin dozunda 1–2 üniteden fazla değişiklik yapıyorsa, vücut ağırlığında 500g- 1kg'dan fazla artış olmuşsa, egzersiz, stres,



çalışma saatleri değişikliği gibi yaşam tarzı değişiklikleri varsa tekrar hesaplanmalıdır (102).

### 3.1.5. İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF):

Bir ünite hızlı veya kısa etkili insülinin düşürdüğü mg/dl cinsinden kan şekeri miktarıdır. Kan şekerleri hedef aralığın üzerinde gelmesi durumunda ek dozun ve öğün öncesi kan şekeri düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek insülin miktarının hesaplanması için kullanılmaktadır. Kısa etkili insülinler için 1500, çok kısa etkili insülinler için 1800 sabit rakamları kullanılır.  $1800 (1500)/TİD$  formülünden yararlanılarak İDF saptanır (98).

Örnek:

TİD = 25 ünite

İDF =  $1800 / 25 = 72$  veya

İDF =  $1500 / 25 = 600$

(hızlı etkili insülin)

(kısa etkili insülin)

TİD: 25 ünite

İDF: 36

KH/İ oranı: 20

Hedef kan şekeri düzeyi: 120 mg/dl

Öğünde tüketilecek karbonhidrat: 100 gr

Açlık kan şekeri: 408 mg\dl

$100 \text{ gr Karbonhidrat} / 20 (KH/İ) = 5 \text{ ünite}$  (öğünde yenilecek yemeği karşılayan insülin miktarı)

$408-120: 288 \text{ mg\dl}$  (hedefin üzerinde kalan glisemi yüksekliği)

$288/72: 4 \text{ Ü.}$  (açlık kan şekeri yüksekliğini hedef değere indirecek insülin dozu)

$10+4 = 14 \text{ Ü.}$  (öğün öncesi yapılacak olan total insülin miktarıdır).

NOT: Açlık kan şekeri hedeflenen düzeyde (80-120mg/dl) olsaydı bu öğünde sadece 5 ünite insülin yapılacaktı (98).

### 3.2. Sürekli Cilt Altı Kan Şekeri İzlemi (SCKİ)

Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerin yönetiminde asıl amaç mümkün olduğunca normale yakın kan şekeri ve HbA1C düzeylerini korumaktır (99). Bu hedefe yaklaşmak çocukluk yaş grubunda öngörülemeyen düzensiz gıda alımı ve çocukların kendine has aktiviteleri sonucu kan şekeri dalgalanmaları nedeniyle daha zordur. DCCT sonuçları tip 1 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları azaltmada sıkı kan şekeri denetiminin önemini bir kez daha vurgulamıştır. Son zamanlarda sürekli glukoz infüzyon tedavisi, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ve sık kan şekeri ölçümü yöntemi tedavide kritik araçlar haline gelmiştir. Bu yoğun tedavi daha iyi metabolik kontrol sağlamakla birlikte hipoglisemi sıklığında artışa yol açmaktadır (100).

Son yirmi yılda ticari kan şekeri ölçüm cihazlarında çok hızlı gelişmeler olmuştur. SCKİ sistemleri, parmak ucu kan şekeri ölçümüne göre minimal invaziv olan ve daha sık kan şekeri ölçümü sağlayan alternatif bir yöntemdir. SCKİ'nin tip 1 DM'li çocuk hastaların takiplerinde kullanılabileceği gösterilmiştir (36,101). Bu cihazlar şu an için çok pahalıdır ve pek çok ülkede mevcut değildir. Cihazların sigorta kapsamına girmesi ve kullanım sıklığı arttıkça kullanım alanları genişleyecektir. SCKİ sistemleri günümüzde uzun vadeli kullanım ya da gün içerisinde kan şekeri takibinden ziyade, kan şekeri eğilimlerini belirlemek ve insülin tedavisine yön vermek amacıyla kullanılmaktadır. MiniMed sürekli glikoz izleme sistemi bunlardan bir tanesidir ve hafif, taşınabilir, minimal invaziv bir sistemdir. MiniMed Medtronic, FDA tarafından ilk onaylanan ve şu anda en sık kullanılan cihazdır (36). Cihaz; sensör, verici, comlink ve izleme cihazından oluşmaktadır. Bu sistem 40–400 mg/dl aralığında, 5 dk aralıklarla cilt altında intersitisyel sıvıdan şekeri ölçmektedir. Üç gün süreyle ölçüm yapabilmektedir. Cihaz takılı olduğu sürece izleme cihazından son oniki saatlik kan şekerleri görülebilmektedir. Üç günün sonunda, tüm kan şekeri eğrileri ile hipoglisemik, normoglisemik ve hiperglisemik seyreden zamanların yüzdeleri bilgisayar ortamında görülebilmektedir. Bu cihazların günde iki defa parmak ucundan ölçülen kan şekeri ile kalibre edilmesi gerekmektedir. Kalibrasyon açken ya da yemek sonrası 3. saatte yani kan şekerinde hızlı değişikliklerin olmadığı zamanda yapılması gerekmektedir. Cihazların

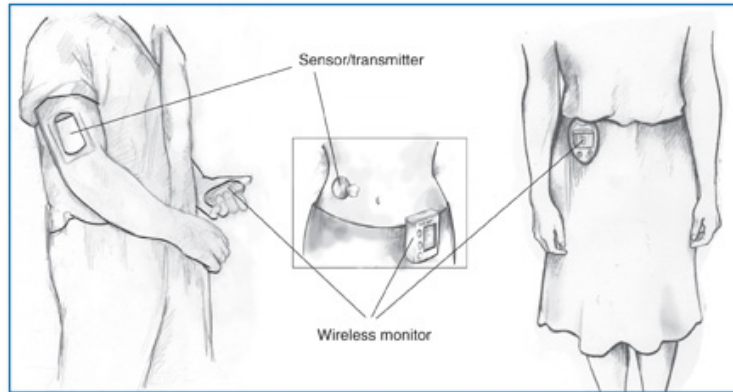
kalibrasyonu sırasındaki hatalar yanlış ölçümlere neden olabilmektedir. Aynı zamanda cilt altı intersitisyel sıvıdan ölçülen şeker değeri eş zamanlı kan şekeri değerini yansıtmamaktadır. İntersitisyel sıvının kan şekerini yansıtmaması geciktiği için hipoglisemi gibi acil durumlarda duyarlılığı düşmektedir. Bu cihazların ölçüm değerlerine göre, yemek yenmesi ya da insülin yapılması uygun değildir. Bunun yerine parmak ucundan kan şekerini kontrol etmek gereklidir.

SCKİ'nin glisemik seyrin takibi yanında hipoglisemi sıklığını ve büyüklüğünü azaltmak amacı ile bir eğitim aracı olarak kullanılabilceği belirtilmektedir (102). SCKİ özellikle gece oluşan hipoglisemilerde, postprandiyal hiperglisemilerde ve metabolik kontrolün iyileşmesinde fayda sağlamaktadır. Ancak cilt altında ölçülen şeker değerinin, eş zamanlı kan şekerini gecikmeli olarak yansıttığı bilinmektedir. Bu nedenle, hipoglisemi gibi acil durumlarda parmak ucu kan şekeri ölçümünün, SCKİ'den daha üstün olduğu unutulmamalıdır. SCKİ pek çok çalışmada kan şekerinin takibinde hastalar tarafından iyi tolere edilen, yan etkisi az olan, güvenli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (105).

Cihazın hipoglisemi ve hiperglisemi için öncesinde ayarlanabilir alarm seçenekleri bulunmaktadır. Alarmin en önemli kullanım alanı uyku sırasında oluşan hipoglisemi ve olası beyin hasarının önlenmesidir (103).

SCKİ kullanımında yan etki olarak, ciltte bir enfeksiyon ya da alerjiye çok nadiren rastlanmaktadır.

SCKİ aralıklı kan şekeri ölçümü ile karşılaştırıldığında sürekli ölçüm sistemi kullanan hastaların takiplerinin daha düzenli olduğu saptanmıştır (108).



**Şekil 1.** Sürekli cilt altı kan şekeri izlemi cihazı

### 3.3. İnsulin İnfüzyon Pompa Tedavisi (İİPT)

Tip 1 DM tedavisinde günümüzde kabul edilen temel amaçlar, kan şekerinin normale yakın tutulmasını sağlarken; ağır hipoglisemilerden kaçınmak, yaşam kalitesini artırmak ve uzun dönemde oluşması muhtemel vasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmektir. Daha önceden de bahsedildiği gibi, 1993 yılındaki DCCT raporunda yoğun insülin tedavisinin başarısı açık şekilde saptanmıştır (104).

Günümüzde bu hedeflere ulaşmak amaçlı, insan fizyolojisini taklit eden pompa tedavileri kullanıma girmiştir.

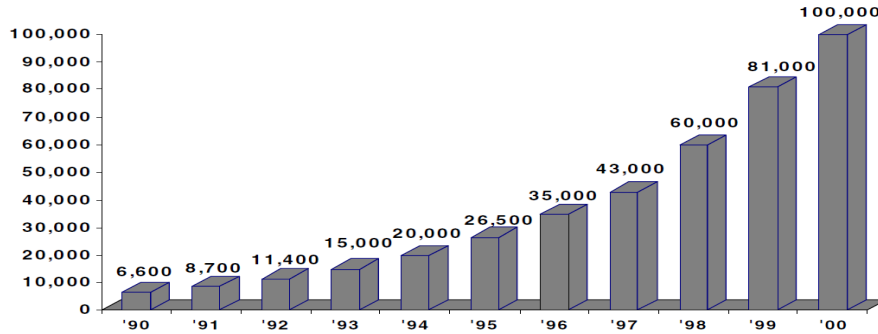
#### 3.3.1. İİPT'nin Tarihçesi

İlk olarak 1960'lı yılların başında ABD'de Arnold Kadish tarafından kapalı devre cihaz ortaya çıkmıştır. Ardından 1974 yılında biostator adlı kapalı devre bilgisayar kontrollü cihaz geliştirilmiştir. Bu cihazlar büyüklükleri ve hantal olmaları nedeniyle kısa süreli araştırmalarda kullanılmışlardır (104). Araştırmacıların daha pratik araçlara yönelmesiyle birlikte, 1974'de Slama ve arkadaşları (105) intravenöz insülin infüzyonu yapan açık devre bir sistem geliştirmiştir. Fakat bu sistemde glisemik kontrol ne kadar umut vaat edici olsa da, cihazın açık döngü olması ve tromboz, flebit ve enfeksiyon riski taşıması nedeniyle kullanılamamıştır.

İlk pratik kullanımı olan cihaz Pickup ve arkadaşları tarafından Londra'da geliştirilirken, 1980'lerin başlarında ilk mikro işlemci kontrollü cihaz Mill Hill ve arkadaşları tarafından piyasaya sunulmuştur (109). İlk ticari pompalarda performans ve güvelik sorunları ile sık karşılaşmıştır. 400 grama ulaşan büyüklükleri, sık şarj edilmek zorunda kalınan pilleri, sınırlı güvenlik aralıkları, metal iğneleri yanında sık tıkanan tüpleri, yerinden çıkan iğneler gibi sorunlar sıklıkla bildirilmiştir (109). 1979 yılında Tamborlane ve ark. (106) 12–17 yaş arasında olan hasta grubuna 2–4 gün süre ile İİPT uygulaması sonucu, kan şekerlerinin uygulama süresince daha stabil seyrettiğini saptamışlardır. 1984 yılında da Schiffrin ve ark. (107), 20 adolesan hastaya insülin infüzyon pompası uygulayarak geleneksel tedaviye göre metabolik kontrolün daha iyi seyrettiğini gözlemlemişler ve daha düşük HbA1c değerlerine ulaşmışlardır.

Günümüzde kullanılan insülin infüzyon pompaları farklı insülin rezervuar kapasitesine sahip (180–300 IU), pille çalışan, hafıza sistemleri geliştirilmiş, kullanımı ve taşınması kolay elektronik cihazlardır. Geliştirilen hafıza sistemi ile gün içerisinde değişen insülin ihtiyacına göre birden fazla bazal insülin dozları ve öğünün karbonhidrat içeriğine göre farklı bolus insülin dozları ayarlanabilmektedir. Ayrıca yeni pompalarda, geliştirilmiş olan güvenilir alarm sistemleri ve uzaktan kontrol edilebilme teknolojisi, yeni pompaların güvenilirliğini daha da artırmıştır (108).

DCCT raporunun yayınlanmasını takiben İİPT çocuklar, gençler ve yetişkinler için dünya çapında yoğun diyabet tedavisinin tanınan bir türü haline gelmiştir. Öyle ki, Birleşik Devletler’de 15.000 olan hasta sayısı, 2000 yılında 81.000’e ulaşmıştır. Son zamanlarda İsveç ve Almanya gibi diğer ülkelerde ise tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık % 10’u insülin pompaları ile tedavi edilir hale gelmiştir (109). Danimarka’da 2002–2006 yılları arasında pompa kullananların sayısında % 500 artış tespit edilmiştir (110).



Şekil 2. Yıllara göre ABD’deki pompa kullanım sayıları.

### 3.3.2. İnsülin İnfüzyon Pompası

İİPT’de temel amaç, pankreasın insülin salgılama işlevini mümkün olduğunca en iyi biçimde taklit etmektir (111). Bu amaca yönelik olarak insülin pompaları, insülin akışını sağlayan ana makine yanında rezervuar ve infüzyon setinden oluşmaktadır. Pompalar içlerindeki rezervuar sayesinde 3–4 günlük kısa etkili insülin dozlarını barındırma, gün içinde saatlik bazal insülin hızında değişiklik yapabilme, alınan besinlerin karbonhidrat içeriği ve özelliklerine göre değişik bolus insülinleri verebilme, geçici olarak bazal insülin hızında değişiklikler yapabilme, daha önce verilen insülin miktarını gösterebilme, insülin verilmesine ya da alete ilişkin sorunlar

hakkında uyarı verebilme, yıkanma, yüzme, egzersiz gibi pompanın taşınmasında sorun yaratabilecek durumlarda infüzyon bölgesinden ayrılabilme gibi pek çok akılcı işlevleri olan mekanizmalardır. Hastaların yeterli bilgi ve beceriye sahip olması yanında kan şekerini normal aralıkta tutmak için istekli hastaların seçilmesi tedavideki başarının anahtarıdır.

### 3.3.3. İnsülin Tedavileri ve Pompanın Avantajları

İİPT çoklu doz insülin tedavisi ile net olarak sağlanamayan pek çok faydalar sağlamaktadır. Çoklu doz insülin tedavisi ile bazal doz ve bolus dozlar tam olarak belirlenemez iken, sürekli insülin infüzyonuna olanak sağlayan İİPT ile bazal ve bolus dozlar ayarlanabilmektedir. Ayrıca yapılan pek çok çalışmada İİPT sonrası metabolik kontrolün daha iyi olduğu, hipoglisemi sıklığının azaldığı ve yaşam kalitesinde artma olduğu gösterilmiştir (114). Yine pek çok çalışmada İİPT'nin, insülin direncini ve total insülin miktarını azalttığı saptanmıştır (86,112,113).

İnsülin enjeksiyon tedavisinde kullanılan orta etkili insülinlerin yüksek absorpsiyon değişkenliği ve gün içerisinde farklı bölgelere enjeksiyonu, diyabetli hastalarda kan şekerlerinin daha az stabil olmasına neden olmaktadır. Buna karşın, İİPT'de, 24 saat boyunca hızlı ve kısa etkili insülinler ile bir bölge 2–3 gün boyunca kullanılarak, insülin absorpsiyon değişkenliği minimuma indirilmekte ve kan şekerlerinin daha stabil kalmasına olanak sağlanmaktadır (116).

Çoklu doz insülin enjeksiyonu ile hastaların glisemik kontrolleri enjeksiyon sayısı ile ilişkilidir. Hastaların günde en az 3–4 enjeksiyon yapmak zorunluluğu bulunmaktadır. İİPT'de ise pompanın infüzyon setinin üç günde bir değiştirilmesi gerekmektedir (114).

Tip 1 diyabetli hastalarda egzersiz sırasında ve egzersiz sonrasında hipoglisemi atakları görülmesi muhtemeldir. İİPT ile bazal ve bolus dozlarının ayarlanması ile hipoglisemilerden korunmak mümkün olmaktadır (114).

İİPT tedavisi ile yaşam kalitesini artıran bir diğer faktör ise öğünün zamanı ve miktarı konusunda kolaylıklar sağlanmasıdır (114,116).

İnsülin infüzyon pompasının avantajları,

1. Egzersizin indüklediği hipoglisemi riskini azaltır,
2. Sabah kan şekeri yüksekliklerini düzeltir (Dawn fenomeni, insülin direncine bağlı),
3. Öğünlerin zamanlama ve miktarının daha esnek olmasını sağlar,
4. Total insülin ihtiyacını azaltır ve insülin duyarlılığını artırır,
5. Enjeksiyon sıklığını azaltır,
6. Diyabete bağlı komplikasyonların oluşmasının önlenmesinde etkilidir,
7. Daha esnek bir yaşam tarzı sunar,
8. Ağır, tekrarlayan ve gece hipoglisemi sıklığını azaltır.

### **3.3.4. İİPT Endikasyonları ve Hasta Seçimi**

İİPT için hasta seçiminde metabolik parametreler yanında, hastanın teknik ve fiziksel yetenekleri ile maddi gücü devreye girmektedir. Pompa takılma endikasyonları aşağıda özetlenmiştir.

İİPT uygulama endikasyonları (114,115).

A-Medikal ve metabolik

1. Uygun tedaviye rağmen
  - a) Noktürnal hipoglisemi
  - b) Sık ağır hipoglisemi
  - c) Hipogliseminin hissedilmemesi
2. Kan şekerindeki kontrolün çoklu doz ve esnek insülin rejimine rağmen istenilen düzeyde olmaması
3. Çoklu doz günlük insülin enjeksiyon tedavisi ile günden güne değişen kan şeker dalgalanmalarının olması
4. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine rağmen HbA1c değerinin % 7'nin üzerinde olması

5. Çoklu doz günlük insülin enjeksiyon tedavisi ile kontrol altına alınamayan şafak fenomeni varlığı
6. Gebelik veya planlanacak bir gebeliğin söz konusu olması
7. Yaşam tarzı düzensizliği ve daha esnek bir yaşam tarzı isteğinin olması
8. Mikrovasküler komplikasyonların varlığı

#### B- Hastalara ait koşullar

1. Teknik ve fiziksel yetenek
  - a) Sık ve doğru olarak kan şekerini ölçmek
  - b) İnsülin pompasının kullanımı ile ilgili teknik bileşenleri bilmek
2. Motivasyonel ve entelektüel yetenek
  - a) Sık kan şekeri ölçmek (günde en az 4 kez) ve tavsiyelere uymak
  - b) Öğünlere göre insülin dozlarının hesaplanması
  - c) Karar verebilme yeteneği

#### C- Maddi kaynak (sağlık güvencesi)

İİPT uygulanmadan önce hastalar; kan şekerleri ölçüm sıklığı, bilişsel ve teknik becerisinin uygunluğu, ölçülen kan şekerlerinin kaydının tutulup tutmaması, diyabet ekibini düzenli aralıklarla ziyaret edip etmemesi ve karbonhidrat sayımının başarılı uygulanıp uygulanmaması gibi konularda kontrol edilmelidir (116,117). İİPT uygulaması, teknolojik gelişimlere rağmen hesap işlemlerinin kompleks olması, teknik uzmanlık, bilişsel yetenek ve sağlık uzmanları ile yakın irtibat gerektirmesi nedeniyle bazı aile ve çocuklarda endişe yaratmaktadır. Bu nedenle İİPT uygulama prensiplerini karşılamayan hastalara pompa takılması önerilmemektedir (107).

İİPT uygulama ile ilgili işlemlerin ve eğitimin, 8 yaş altında çocuğa takılacaksa aile bireyelerine, 8–12 yaş arasına takılacaksa aile bireyelerine ve çocuğa, 12 yaş üzerinde ise sadece çocuğa anlatmanın yeterli olacağı belirtilmektedir (107).



### 3.3.5. İİPTve Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi

Diyabetli hastalarda gözlenen uzun dönem komplikasyonlar kan şekeri yüksekliklerine bağlıdır ve metabolik kontrolün iyi olması özellikle adölesan dönemde daha da önemlidir. Metabolik kontrol için günlük olarak kan şekeri değerlendirilmesi yapılsa da, takibinde esas olarak HbA1C kullanılmaktadır. Pek çok çalışmada günlük çoklu doz insülin tedavisine oranla İİPT’de HbA1C’de düşme olduğu gözlemlenmiştir (38,120,165,166).

### 3.3.6. İİPT ve Hipoglisemi

Yoğun insülin tedavisi ile hipoglisemi sıklığının artması beklenen bir sonuçtur. Her iki yöntemle de hipoglisemi sıklığı artmış saptansa da, özellikle çoklu doz insülin enjeksiyonu uygulayan hastalarda bu sıklığın daha fazla olduğu bildirilmektedir (117,118,119).

Hipogliseminin sebepleri arasında; karbonhidrat sayımının yanlış yapılması, aşırı egzersiz ve pompanın yanlış kullanılması gibi sebepler bulunmaktadır (119).

### 3.3.7. İİPT ve Hiperglisemi

Hiperglisemi özellikle geleneksel insülin tedavisi ile takip edilmekte olan hastaların sık olarak karşılaşmakta oldukları bir sorundur. Her ne kadar çoklu doz ve sürekli insülin infüzyon tedavisinde glisemik kontrol daha iyi sağlansa da, hiperglisemi farklı sebeplere bağlı olarak oluşmaktadır (119).

#### Pompa İle İlgili Nedenler

1. Pompanın kapalı konumunda olması
2. İnfüzyon setinin boşalması veya tıkanması
3. İnfüzyon iğnesinin yanlış yerleştirilmesi veya çıkması
4. Pompanın arıza yapması
5. İnsülin pompasının pilinin bitmesi
6. İnfüzyon setinde veya kartuşta hava olması

#### Pompa Dışı Nedenler

1. Hastalık (enfeksiyon, ateş vs.)
2. Bolus dozunun gönderilmesinin unutulması
3. Karbonhidrat sayımına uygun olmayan düşük bolus dozunun gönderilmesi
4. Bazal dozun uygun hızda hesaplanmaması
5. Egzersizin ihmal edilmesi
6. Hipoglisemiyi takiben çok fazla miktarda karbonhidrat tüketilmesi
7. İnsülinin kullanım süresinin geçmiş olması
8. İlaç kullanımı (steroid vs.)
9. İnfüzyon setinin 3 günde bir değiştirilmemesi veya aynı bölgenin sürekli kullanılması

### **3.3.8. İİPT ve Yaşam Kalitesi**

Diyabet tedavisinde amaç, hipoglisemi ve komplikasyonlardan korunmak olduğu kadar yaşam kalitesini artırmaktır. İİPT'nin en büyük avantajlarından bir tanesi de hastalara daha fazla yaşam kalitesini beraberinde getirmesidir. DCCT raporu ve İngiltere prospektif diyabet çalışmaları, yoğun insülin tedavisinin yaşam kalitesini bozmadığını ortaya koymuşlardır (120). İİPT, karbonhidrat sayımı ile birlikte kullanıldığında egzersiz, çalışma, uyku ve yemek sırasında daha fazla konfor sağlamaktadır (114). İnsülin infüzyon pompası kullanan bir kişi, insülin boluslarını öğünün türüne, büyüklüğüne ve süresinin uzunluğuna göre ayarlama olanağına kavuşmuş olmaktadır (121). Bu sistem, aynı zamanda günün farklı zamanlarında birden fazla bazal hız ayarlanmasına olanak sağlayarak, öğünlerin zamanlaması ve miktarı konusunda daha esnek bir yaşam tarzı sunmaktadır. İİPT'nin, yaşam aktivitesi oldukça değişkenlik gösteren, düzensiz öğün saati ve egzersiz saatleri olan diyabetli bireyler için ideal bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir (114).

### **3.3.9. İİPT'nin Dezavantajları**

Temel olarak İİPT ile günlük çoklu doz insülin tedavisi arasında farklılık yoktur. İİPT'de, vücutta yeterli insülin deposu bulunmaması nedeni ile öncelikle

hipoglisemi ve DKA riski daha yüksektir. Aynı zamanda İİPT'nin maliyeti, çoklu doz enjeksiyon tedavisine oranla çok daha fazladır. İİPT'de bir diğer dezavantaj, katater yerinde gözlenen enfeksiyonlar ve kilo alımıdır (122). Günümüzde pompa teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte hasta seçimi ve eğitimin düzenli yapılması ile birçok riskin azaltılabileceği bildirilmektedir (123).

### **3.3.9.1. Maliyet**

İİPT ve çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin getirdiği maliyet yükünün karşılaştırıldığı bir çalışmada; İİPT'nin yıllık maliyetinin hasta başına 9514 pound olduğu saptanırken, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin maliyetinin 5462 pound olduğu saptanmıştır. Pek çok ülkede halen pompa masrafları sigorta şirketlerince karşılanmamaktadır (127).

### **3.3.9.2. Ketoasidoz**

İİPT uygulamasının en önemli akut komplikasyonlarından birisidir. Yapılan pek çok araştırmada İİPT ile birlikte DKA sıklığının arttığı rapor edilse de, sebep olarak hasta eğitimlerinin yetersiz olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür.

İİPT ile kısa etkili insülinler kullanılmaktadır. Bu nedenle vücutta bazal insülin seviyesi yoktur ve insülin infüzyonunda oluşabilecek herhangi bir hatada hızlı bir şekilde ketoasidoz tablosu oluşabilir. Kataterin yerleştirilmesindeki oluşabilecek hatalar, pompanın alarmlarının göz ardı edilmesi, rezervuardaki insülinin bitmesi, infüzyon setinin tıkanması, insülin ihtiyacının arttığı durumlarda bazal insülin seviyesinin artırılmaması gibi durumlar en sık karşılaşılan ketoasidoz nedenleridir (113).

Çoklu doz enjeksiyon tedavisi ile İİPT alan hastalarda yapılan çalışmalarda, ketoasidoz sıklığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (113,117). Pek çok çalışmada hasta eğitiminin artırılması ile DKA sıklığının azalacağı vurgulanmaktadır (113).

İİPT uygulamasında, DKA'dan korunmak amacıyla, kan şekerlerinin sık ölçülmesi, kan şekerinin >300 mg/dl üzerinde olması durumunda idrarda keton bakılması ve ek doz yapılması, infüzyon kateterinin 2-3 günde bir değiştirilmesi önerilmektedir (124).

### 3.3.9.3. Kilo Alımı

Geleneksel tedaviden yoğun insülin tedavisine geçiş ile hastalarda kilo alımı olduğu DCCT raporu ile belirlenmiştir. Bununla birlikte çoklu doz insülin tedavisi uygulayan hastalar ile İİPT alan hastalar arasında yapılan çalışmalarda anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (125).

### 3.3.9.4. Kateter Enfeksiyonu

İİPT'nin en sık gözlenen komplikasyonlarından bir tanesidir. Çoklu doz enjeksiyon yapan hastalara göre daha sık gözlenmektedir. Sıklıkla stafilocok ve streptokoklar neden olsa da, hemen her patojen neden olabilir (126). Hastaların stafilocok taşıyıcısı olup olmadıklarına dair çelişkili yayınlar mevcuttur. Katater enfeksiyonu sıklığının yıllık % 7,3 ile % 11,3 arasında olduğu tahmin edilmektedir (129). Enfeksiyon bazen cerrahi debritleme gerektiren apse formatına kadar dönüşebilir.

Daha iyi metabolik kontrol ve katater enfeksiyonlarından korunmak amacıyla infüzyon bölgesinin 2–3 günde bir değiştirilmesi ve hijyen kurallarına uyulması katater bölgesindeki enfeksiyon sıklığının azaltılması açısından önemlidir. Geliştiği durumlarda da, enfeksiyonun ağırlığına göre oral antibiyotik tedavisinin veya lokal antibiyotik kremlerinin uygulanması önerilmektedir (116).

### 3.3.10. İİPT ve İnsülin Seçimi

İnsülin pompasında, daha iyi metabolik kontrol sağlanması için yeni kuşak analog insülinlerin (insülin lispro, insülin aspart) kullanılması önerilmektedir (122).

Kan glukoz değişkenliğinin ve HbA1c değerlerinin analog insülin tedavisinde, kristalize insülin tedavisine göre daha iyi olduğu ve daha iyi metabolik kontrol sağladığı gösterilmiştir (127,128).

Bildirilen birkaç olgu raporunda, lispro insülin kullanan hastalarda kanül tıkanmasının daha sık olduğu ve bu nedenle kan şekerinde dalgalanmalar olduğu bildirilmiştir (129,130).

### 3.3.10.1. İİPT'ne Geçiş ve Uygulanması

Bazal insülin salgısı, öğün aralarında ve uyku esnasında hipoglisemiyi indüklemeyen glukoneogenezis ve ketogenezisi baskılayarak, kan şekerlerinin normal aralıkta kalmasını sağlamaktadır (116).

İİPT'ye geçişte öncelikli olarak bazal insülin dozunun ayarlanması gerekmektedir. Günlük çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden sonra insülin infüzyon pompasına geçecek olan hastalarda, insülin duyarlılığı azalacağı için total insülin dozunun % 25–30 oranında azaltılması önerilmektedir. Geri kalan dozun yarısı bazal, diğer yarısı ise bolus doz olarak ayarlanması önerilirken; pediatrik yaş grubunda %40-45'nin bazal doz olarak verilmesi tavsiye edilmektedir. Hesaplanan total doz 24'e bölünerek saatlik doz hesaplanmaktadır (131). Bazal doz hesaplanması sırasında egzersiz yapılmamalıdır ve eğer ek bir hastalık durumu varsa ertelenmelidir (132). Hesaplanan bazal doz, kan şekerinin seyrine göre gün içerisinde ayarlanmalıdır. Ayarlamalar sırasında gün içerisinde ölçülen kan şekerleri arasında 2 mmol/L den daha fazla fark olması durumunda bazal hız 0,1 IU/h hızında değiştirilmelidir. Benzer şekilde, İİPT uygulaması esnasında hasta öğün atladığında kan şekerlerinde belirgin dalgalanmalar oluyorsa, diğer saat aralıklarındaki bazal hızlarında tekrar gözden geçirilmesi önerilmektedir (113).

Yine egzersiz sırasında ve sonrasında bazal dozun azaltılması gerektiği gibi, enfeksiyon stres gibi durumlarda bazal infüzyon dozunun artırılması gerekmektedir (137).

Besin alımını takiben yükselen kan şekerini düşürmek amacıyla yapılan bolus insülinin hesaplanmasında alınan gıdanın içeriği önemlidir. Bu amaca yönelik hastaların bolus dozlarını uygulayabilmek için karbonhidrat sayımını iyi bilmeleri gerekmektedir (116). İnsülin infüzyon pompasına geçiş ile uygun bolus oranının belirlenmesi için hastaların yemek öncesi ve yemekten 2 saat sonra tokluk kan şekerlerini ölçmeleri gerekmektedir. Tokluk kan şekerlerine göre karbonhidrat insülin dozları tekrar gözden geçirilerek, hastaların kan şekeri hedef aralıkta tutacak ideal KH/I oranı belirlenir. Alınan diyetin içeriğine göre yapılması gereken bolusu belirli zaman dilimine yaymak mümkündür. Normal bolus, kare dalga bolusu ve çift dalga bolusu birçok pompada yer alan bolus tipleridir. Örneğin yağ ve proteinden zengin gıdalar ile beslenme durumunda karbonhidratların emiliminde azalma olacağı için yapılan bolus dozunun süresinin uzun olması istenir (126).

### 3.4. Tip 1 Diyabet ve Yaşam Kalitesi

Tip 1 diyabet, 16 yaş altındaki genç popülasyonda astım ve serebral palsyden sonra 3. sırada bulunan kronik bir hastalıktır. Tip 1 diyabet yaşam boyu süren metabolik bir bozukluk olup, normal metabolik durumun sürdürülmesi için insülin enjeksiyonları, egzersiz ve diyet gibi uyulması gereken zorluklar yaşam tarzını değiştirmektedir (133).

Depresyon ve diyabetin sıklıkla bir arada bulunduğu ve depresyon prevalansının giderek artış gösterdiği Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından da bildirilmiştir. Depresyon riski diyabet varlığında 2 kat artmaktadır. Depresyon diyabetik hastaların yaşam kalitesini ve psikososyal fonksiyonlarını negatif yönde etkilemekte ve hastalığa uyumu zorlaştırmaktadır. Çocuklar ve ergenler ruhsal sorunların görülme sıklığı bakımından önemli risk gruplarından (138).

Tip 1 diyabetli hastalarda en sık bildirilen hastalık depresyon olarak bildirilmiştir. Depresyon sıklığı açısından; tip 1 DM'li hastalarla, diyabeti olmayan hastalar karşılaştırıldığında % 20'ye % 7 gibi bir farklılık bulunmaktadır. Ergenlik fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak hızlı değişimlerin olduğu bir dönemdir. Kronik hastalıkların bu süreci ve yetişkinlik dönemini etkilemesi muhtemeldir. Depresyon kötü metabolik kontrol ve daha sık hastaneye yatış ile ilişkilidir (134).

Diyabet; kan şekerinde oluşan dalgalanmalar ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar ile fiziksel alanı, hastalığa bağlı ortaya çıkan sıkıntı ve artmış psikiyatrik hastalıklarla ruhsal alanı, hastanın sosyal ortamda yaşadığı sorunlarla da toplumsal alanı etkilemektedir. Uzun yıllardır diyabet tedavisinde öncelikli amacın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi olduğu vurgulanmaktadır (135).

Diyabetli hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için kısa form-36 pek çok çalışmada kullanılmıştır (136,137).

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1. Olgular ve Çalışmanın Dönemleri:

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde en az bir yıldır diyabet tanısı ile takip edilmekte olan, balayı dönemini geçirmiş, düzenli olarak kontrollerine gelen, çoklu doz insülin enjeksiyonu tedavisi ile (insülin aspart ve insülin glarjin veya detemir) boy yaşına uygun sabit diyet alan, karbonhidrat saymaya istekli olan, kan şekerleri çoklu doz insülin tedavisi ile regüle edilemeyen 32 hasta alındı.

Olguların esnek insülin tedavisine (EİT) başlamadan önceki 6 aylık dönemdeki; VKİ SDS, glukometri ve SCKİ ile ölçülen kan şekeri ölçümleri, HbA1c, kan lipit profilleri, aylık ortalama hipoglisemi sıklıkları, hesaplanan bazal, bolus ve total insülin ihtiyaçları ile yaşam kalitesi ölçeği değerlendirme skorları kaydedildi.

EİT başlamadan önce tüm olgulara, karbonhidrat sayımı diyetisyen ve diyabet hemşiresi tarafından 3 aşamada öğretildi. Çalışma süresince 4 olgu kendi istekleri ile karbonhidrat saymayı bıraktıkları için çalışmadan çıkarıldı. Altı ay boyunca EİT ile takip edilen 28 olgunun (14 kız, 14 erkek, yaş ortalaması  $12,9\pm 2,59$ , ortalama diyabet süresi  $5,1\pm 2,88$ ) tedavi süresindeki; VKİ SDS, glukometri ve SCKİ ile ölçülen kan şekeri ölçümleri, HbA1c, kan lipit profilleri, aylık ortalama hipoglisemi sıklıkları, hesaplanan bazal, bolus ve total insülin ihtiyaçları ile yaşam kalitesi ölçeği değerlendirme skorları tekrar kaydedildi.

EİT ile 6 ay boyunca takip edilen 28 olgu İİPT hakkında bilgilendirildi. EİT ile 6 ay takip sonrası yaşam kalitesini artırıp daha esnek bir tedavi isteyen, metabolik kontrollerinde düzensizlik olan 8 olgu (5 kız, 3 erkek, yaş ortalaması  $12,7\pm 3,15$ , ortalama diyabet süresi  $3,9\pm 2,39$ ) İİPT uygulamasını kabul etti. İİPT'ye geçilen 8 olgu 6 ay süreyle takip edildikten sonra tekrar VKİ SDS, glukometri ve SCKİ ile ölçülen kan şekeri ölçümleri, HbA1c, kan lipit profilleri, aylık ortalama hipoglisemi sıklıkları, hesaplanan bazal, bolus ve total insülin ihtiyaçları ile yaşam kalitesi ölçeği değerlendirme skorları kaydedildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapıldı ve öncesinde etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

#### **4.2. EİT ve İİPT Dönemlerindeki İnsülin Dozlarının Hesaplanması**

EİT uygulayan hastaların KH/İ oranları 500/günlük insülin dozu oranına göre, İDF ise 1800/günlük insülin dozu oranına göre hesaplandı. Açlık ve tokluk kan şekerlerine göre bazal ve bolus insülin dozları ayarlandı.

İİPT'ye başlamadan önce hastalar yatırılarak üç günlük sabit diyet ile ihtiyaçları olan insülin miktarları saptandı. Bazal insülin dozu % 15–20 oranında azaltıldı ve bu doz 24'e bölünerek saatlik hız hesaplandı. Bolus dozlar ise KH/İ oranına göre hesaplandı.

Olgular düzenli olarak kontrollere çağrılarak karbonhidrat sayımı uygulamaları kontrol edildi.

#### **4.3. Fizik Muayene**

Hastaların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri alınırken ince kıyafetli ve ayakkabısız olmalarına dikkat edildi.

Boy uzunluğu ölçümleri; poliklinikte hastaların ayakları çıplak ve bitişik olarak dururken, baş hafif ekstansiyonda ve hazır ol vaziyetinde iken Harpenden duvara monte stadiometre ile ölçüldü. Kilo ölçümleri Seca marka sabit dijital baskülde sadece iç çamaşırı ya da ince elbiseler varken yapıldı. VKİ (vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu (m<sup>2</sup>)) denklemine göre hesaplandı. Her iki cihazın da haftalık olarak kalibrasyonları yapıldı.

Kız hastalar için meme gelişiminin başlaması, erkek hastalar içinse testis hacminin 4 ml'nin üzerinde olması puberte varlığı şeklinde değerlendirildi.

#### **4.4. Laboratuvar Ölçümleri**

HbA1c ölçümünde, Adam's A1C HA–8160 marka cihaz kullanıldı. Ters faz katyon değişimi için kromatografik yöntem kullanıldı.



Lipit düzeyleri en az dokuz saat açlıktan sonra ölçüldü. Total kolesterol (mg/dl), trigliserit (mg/dl), HDL kolesterol (mg/dl) enzimatik olarak kolesterol oksidaz ve esteraz yöntemi ile ölçüldü. LDL kolesterol değeri Friedewald formülü ile hesaplandı.

Hastalardan her kontrol öncesinde en az iki gün boyunca, sabah aç, sabah tok, öğlen aç, öğlen tok, akşam aç, akşam tok, gece 24:00 ve 03:00'da glukometre ile parmak ucu kan şekeri ölçümünü kayıt altına almaları istendi. Kayıtlara göre kan şekeri ortalamaları belirlendi.

#### **4.5. SCKİ**

Hastalar EİT ve İİPT'nin başında ve tedavinin altıncı ayında SCKİ ile değerlendirildi. SCKİ en az bir gün boyunca takılarak gün boyu ortalama kan şekerleri kayıt altına alındı. Sistemde her 10 saniyede bir kan şekeri ölçümü yapıldı ve ortalamaları her 5 dakikada bir olmak üzere (24 saatte 288 ölçüm) kaydedildi. Ayrıca ölçülen tüm kan şekerleri; hipoglisemik (<70 mg/dl), normoglisemik (70–140 mg/dl) ve hiperglisemik (>140 mg/dl) olarak sınıflandırılmış ve gün içerisindeki yüzdeleri alınarak karşılaştırılmıştır. SCKİ hastaların karın bölgesine lokal anestezili bir krem ile uygulandı. Gün boyunca tüm hastalardan 8 defa açlık ve tokluk kan şekerlerini parmak ucundan ölçmeleri, ayrıca hipoglisemi bulguları olduğunda ve cihaz hipoglisemi alarmı verdiğinde ekstra kan şekeri ölçümü yapmaları istendi. Cihaz takılı olduğu sürece kullanım talimatına uygun olacak şekilde, günde en az iki defa parmak ucu kan şekeri ölçümleri ile kalibre edildi.

Cihazın takılı olduğu dönemde hastalar evlerinde normal yaşantılarını sürdürmeye devam ettiler. Cihaz kullanım talimatına uygun bir biçimde her hasta için ayrı bir sensör kullanıldı. Çalışma boyunca verici cihaza kan girmesi nedeni ile iki hastada verici cihaz yenisi ile değiştirildi. Veriler Medtronicminimed Software version kullanılarak internet ortamında kaydedildi.

#### **4.6. Hastaların Yaşam Kalitesi**

EİT ve İİPT'nin başında ve altı ay sonra 36 soruluk kısa bir sağlık araştırması ve yaşam kalitesi ölçeğinin Türkçe versiyonu [*Medical Outcomes Study 36-Item*

*Short Form (Mos Sf- 36 ) ] kullanılarak değerlendirildi. Bu lek ile yaşam kalitesi skorları; genel sağlık, fiziksel fonksiyon, fiziksel işlev, mental işlev, sosyal fonksiyon, ağrı, mental sağlık ve enerji olmak üzere 8 fonksiyon esas alınarak hesaplandı. SF-36'nın Türkçe geçerlilik alışması Koçyiğit ve ark.'ları (138) tarafından yapılmıştır.*

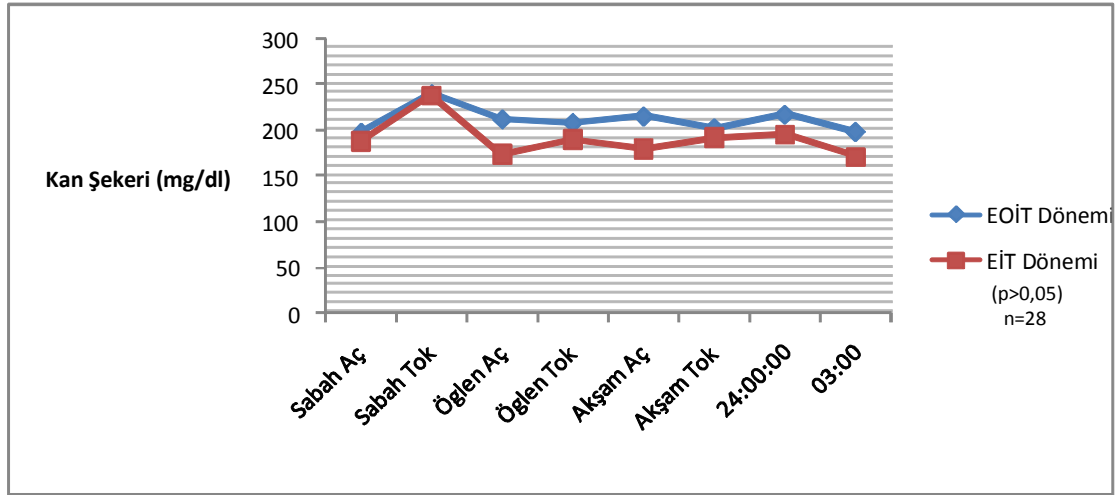
#### **4.7. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizlerde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Her bir dönemin parametrelerinin karşılaştırılması için non-parametrik testlerden Friedman varyans analizi kullanıldı. Varyans analizinde istatistiksel fark saptanması durumunda farkın hangi dönemden kaynaklandığının ortaya koymak için Wilcoxon testi yapıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

EİT sonrası hastaların VKİ SDS'lerinde, EOİT dönemine göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

EİT döneminde, EOİT dönemine göre hastaların günlük ortalama kan şekerleri, ortalama tokluk kan şekerleri ve gün içerisinde (sabah aç, sabah tok, öğlen aç, öğlen tok, akşam aç, akşam tok, gece ve gece yarısı) ölçülen kan şekerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p>0,05$ ) (Şekil 3).

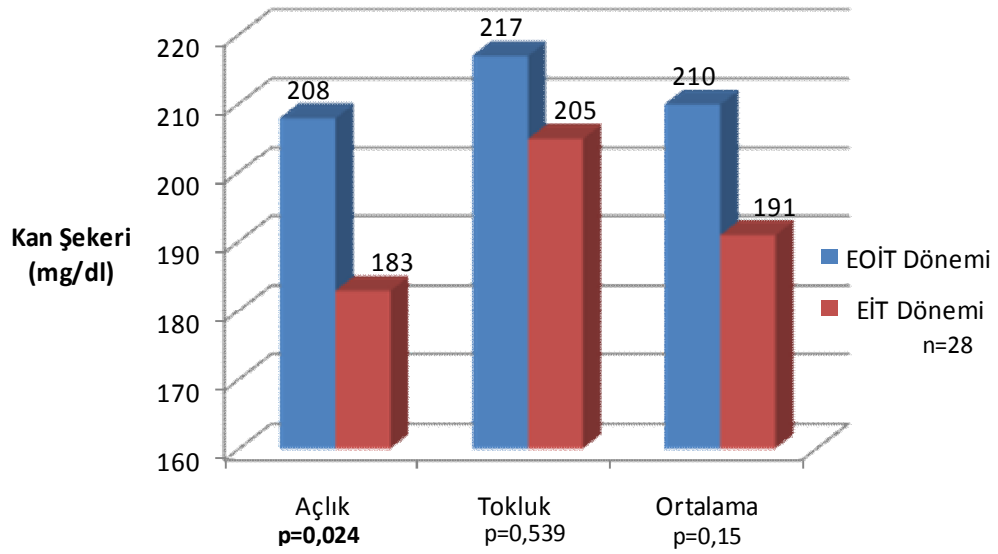


**Şekil 3.** Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi ile 6 aylık izlemi sırasındaki gün içerisinde ölçülen kan şekeri ortalamalarının karşılaştırılması

Ortalama açlık kan şekeri düzeylerinde ise EİT ile 6 aylık takip sonrası anlamlı düzeyde azalma saptandı ( $p=0,024$ ) (Tablo 3) (Şekil 4).

**Tablo 3.** Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasında açlık, tokluk ve günlük ortalama kan şekerlerinin karşılaştırılması

	EOİT Dönemi (n=28)	EİT Dönemi (n=28)	P değeri
Açlık ortalama kan şekeri	208±45,88	183±48,86	<b>0,024</b>
Tokluk ortalama kan şekeri	217±73,18	205±59,97	0,539
Günlük ortalama kan şekeri	210±54,66	191±49,80	0,151



**Şekil 4.** Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sonrası açlık, tokluk ve günlük ortalama kan şekerlerinin karşılaştırması

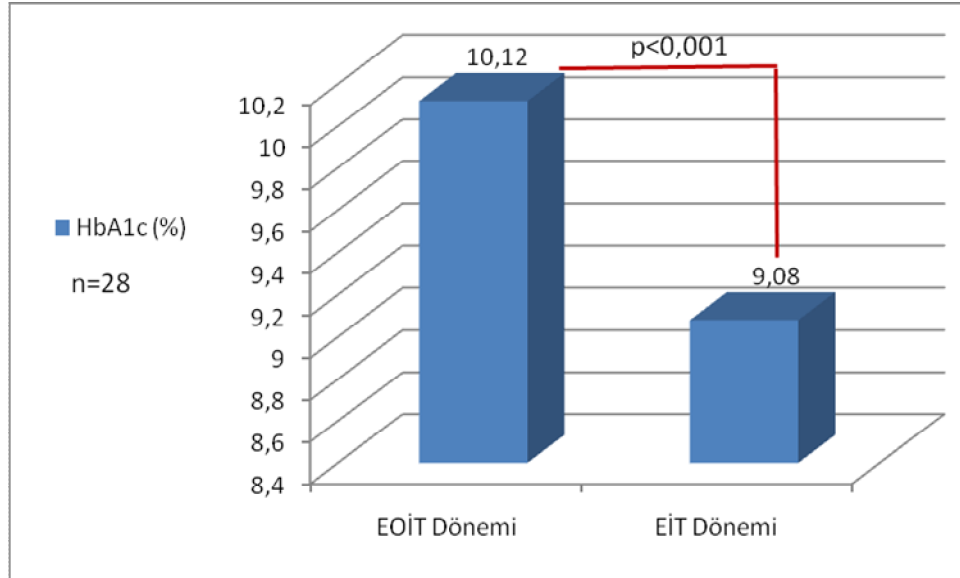
Kan şekerleri SCKİ ile değerlendirildiğinde, EİT ile EOİT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

SCKİ ile gün içerisinde ölçülen 288 kan şekeri değeri, hipoglisemik, normoglisemik ve hiperglisemik olarak ayrılıp yüzdeleri değerlendirildiğinde; EİT ile hipoglisemik ve normoglisemik seyreden zaman dilimi yüzdesinde artış saptanırken, hiperglisemik kan şekeri değerlerinin sayısında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** SCKİ değerlendirmesinde; olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sonrası elde edilen kan şekerlerinin hipoglisemik, normoglisemik veya hiperglisemik seyreden gün içerisindeki zaman yüzdeleri

%	EOİT Dönemi (n=28)	EİT Dönemi (n=28)	P Değeri
Hipoglisemi/gün	0,57±2,47	1,53±3,94	0,261
Normoglisemi/gün	27,57±24,08	28,53±19,31	0,632
Hiperglisemi/gün	72,21±24,59	69,92±20,89	0,569

EİT'ye geçilen hastaların 6 aylık izlemindeki HbA1C değerlerinde, EOİT dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (%10,12 ve %9,08,  $p<0,001$ ) (Şekil 5).



**Şekil 5.** Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasındaki ortalama HbA1c değerleri

EİT dönemi ile EOİT dönemi karşılaştırıldığında, olguların 6 aylık izlemindeki ortalama lipit profilinde (trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL) farklılık saptanmadı (tablo 5).

**Tablo 5.** Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasındaki ortalama kan lipit seviyelerinin karşılaştırması

	EOİT Dönemi (n=28)	EİT Dönemi (n=28)	P Değeri
Trigliserid (mg/dl)	96,1±37,87	91,2±44,72	0,274
Total Kolesterol (mg/dl)	159,8±28,77	163,6±29,77	0,532
HDL (mg/dl)	61,0±15,09	60,7±18,85	0,949
LDL (mg/dl)	81,9±25,13	84,5±25,92	0,361

EİT dönemi ile EOİT dönemi arasında aylık ortalama hipoglisemi sıklıkları, bazal, bolus ve total insülin ihtiyaçlarında değişiklik saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 6).

**Tablo 6.** Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sırasındaki ortalama insülin ihtiyaçları ve hipoglisemi sıklıkları

	<b>EOİT Dönemi (n=28)</b>	<b>EİT Dönemi (n=28)</b>	<b>P Değeri</b>
Bolus insülin (IU/kg/gün)	0,62±0,16	0,65±0,14	0,325
Bazal İnsülin (IU/kg/gün)	0,34±0,11	0,35±0,1	0,737
Total İnsülin (IU/kg/gün)	0,96±0,22	1,01±0,21	0,118
Hipoglisemi sıklığı (epizot/hasta/ay)	1,03±0,74	1,28±0,80	0,197

EİT ve EOİT dönemleri yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldığında genel sağlık, fiziksel fonksiyon, fiziksel işlev, mental işlev, sosyal fonksiyon, enerji parametrelerinde farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ağrı ( $p=0,027$ ) ve mental sağlık ( $p=0,019$ ) parametrelerinde ise EİT döneminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme saptanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7.** Olguların esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerinde 6 aylık izlemi sonrasındaki yaşam kalitesi değerlendirmelerinin karşılaştırılması

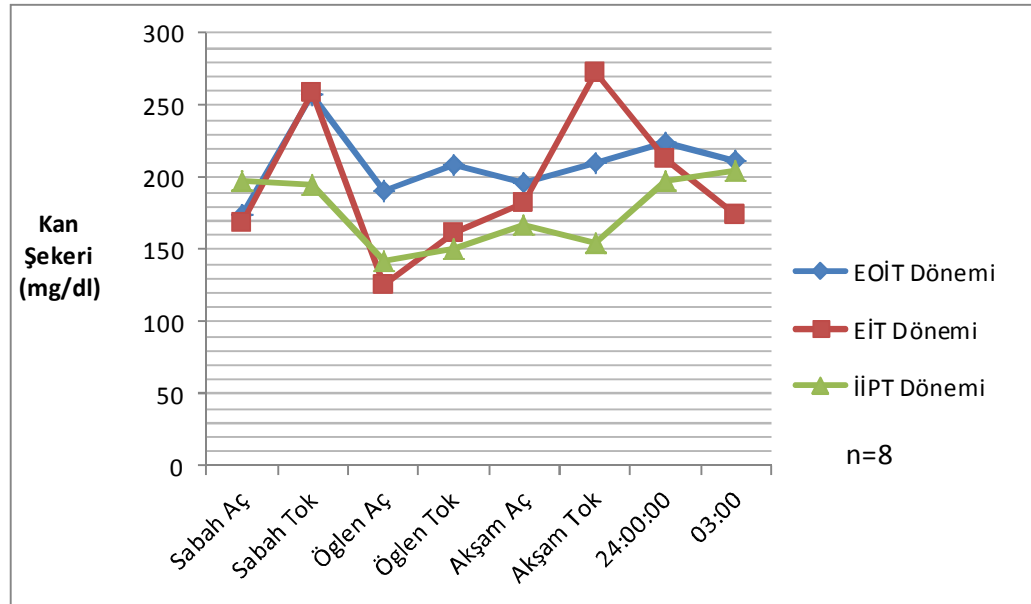
	<b>EOİT Dönemi (n=28)</b>	<b>EİT Dönemi (n=28)</b>	<b>P Değeri</b>
Genel sağlık	64,64±19,19	67,14±20,06	0,605
Fiziksel fonksiyon	87,67±12,58	91,96±12,12	0,082
Fiziksel işlev	77,67±29,13	87,5±24,05	0,156
Mental işlev	71,43±28,27	80,95±29,29	0,361
Sosyal fonksiyon	83,33±20,17	88,09±17,87	0,214
Ağrı	82,54±15,24	88,8±16,0	<b>0,027</b>
Mental sağlık	63,57±24,42	71±23,51	<b>0,019</b>
Enerji	66,78±18,16	70,53±20,92	0,392

İİPT'ye geçilen 8 hastanın İİPT ile 6 aylık takibi sonrası VKİ SDS'lerinde EOİT ve EİT dönemlerine göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

İİPT'ye geçilen 8 hastanın İİPT ile 6 aylık takibi sonrası günlük ortalama kan şekeri, ortalama açlık ve tokluk kan şekeri ile gün içerisinde (sabah aç, sabah tok, öğlen aç, öğlen tok, akşam aç, akşam tok, gece ve gece yarısı) ölçülen ortalama kan şekeri arasında EİT ve EOİT dönemlerine göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8) (şekil 6).

**Tablo 8.** İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sırasında elde edilen açlık, tokluk ve günlük ortalama kan şekeri değerlerinin esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerindeki değerler ile karşılaştırılması

Glukoz(mg/dl)	EOİT Dönemi (n=8)	EİT Dönemi (n=8)	İİPT Dönemi (n=8)	P değeri
Açlık ortalama kan şekeri	198±49,78	173±56,65	181±62,95	0,417
Tokluk ortalama kan şekeri	225±47,39	231±77,40	166±42,87	0,417
Günlük ortalama kan şekeri	204±50,83	198±59,41	179±49,26	0,223



**Şekil 6.** İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takip sonrası; esnek olmayan, esnek insülin tedavisi ve insülin pompa tedavisi sırasındaki gün içerisinde ölçülen ortalama kan şekeri

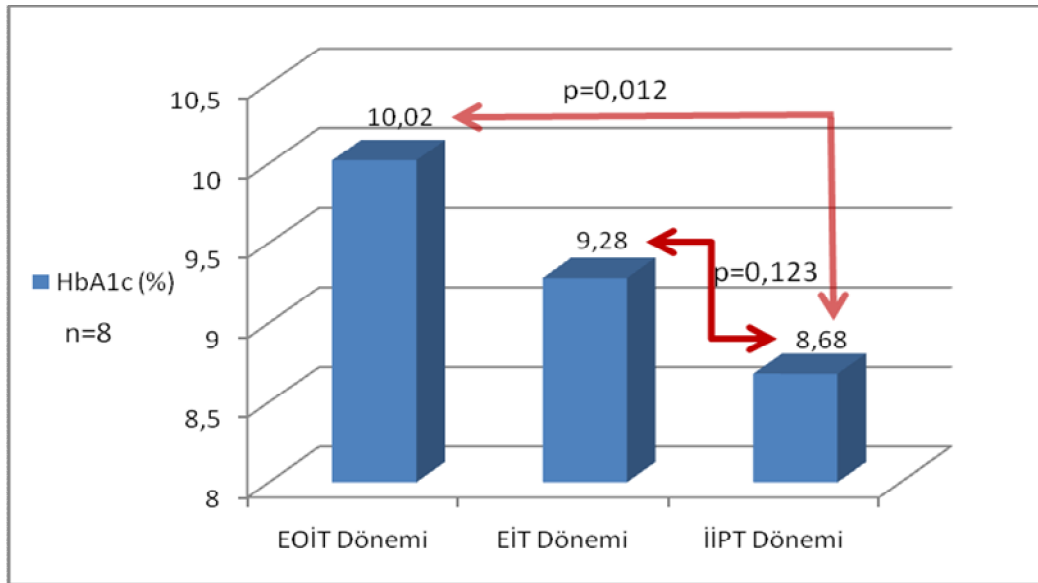
İİPT'ye geçilen 8 hastanın 6 aylık takibi sonrası SCKİ ile kan şekeri değerlendirildiğinde, EOİT ve EİT dönemlerine göre farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

SCKİ ile gün içerisinde hipoglisemik, normoglisemik ve hiperglisemik seyreden zaman dilimlerinde de fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 9).

**Tablo 9.** SCKİ değerlendirmesinde; İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sonrası hipoglisemik, normoglisemik veya hiperglisemik seyreden gün içerisindeki zaman yüzdelerinin, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemleri ile karşılaştırılması

%	EOİT Dönemi (n=8)	EİT Dönemi (n=8)	İİPT Dönemi (n=8)	P Değeri
Hipoglisemi/gün	0,00	1,37±3,88	0,00	0,368
Normoglisemi/gün	23,62±12,36	27,75±21,42	27,62±22,29	0,882
Hiperglisemi/gün	77,62±14,19	70,87±21,28	72,37±22,29	0,882

İİPT'ne geçilen 8 olgunun 6 aylık takibi sonrası HbA1c değerlerinde EOİT dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (% 10,02 ve % 8,68,  $p=0,012$ ). İİPT dönemi ile EİT dönemi arasında ise HbA1c değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (% 9,28 ve % 8,68  $p=0,123$ ) (Şekil 7).



**Şekil 7.** İİPT'ye geçen 8 olgunun; esnek olmayan, esnek insülin tedavisi ve insülin infüzyon pompa tedavisi ile 6 aylık takip sonrası HbA1c değerleri

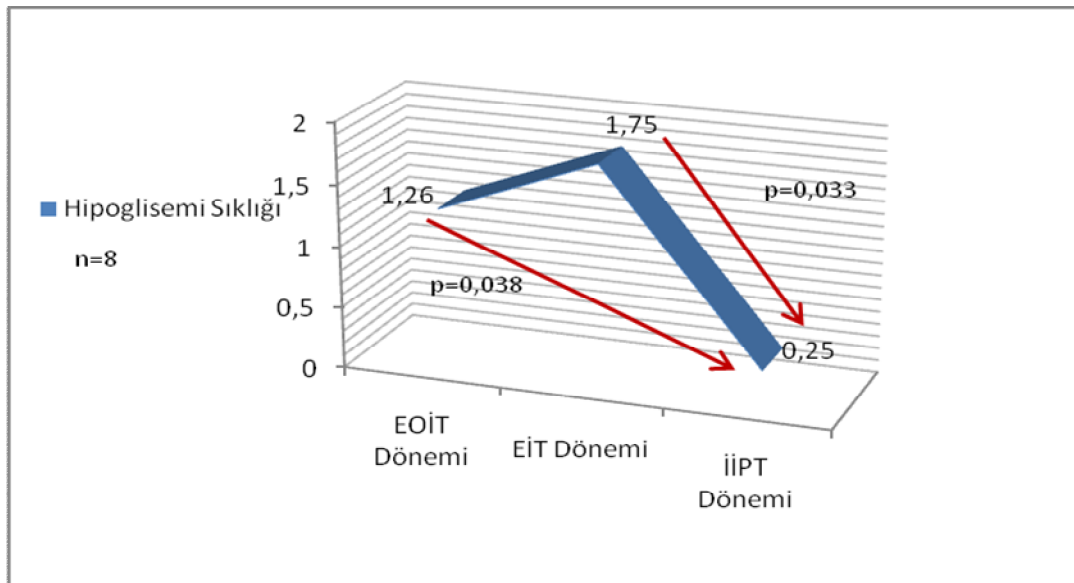
İİPT ile EİT ve EOİT dönemleri arasında trigliserid, total kolesterol ve HDL seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmazken ( $p>0,05$ ), LDL seviyeleri İİPT döneminde EOİT ve EİT 'ye göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,044$ ) (Tablo 10).



**Tablo 10.** İİPT'ye geçen 8 olgunun; esnek olmayan, esnek insülin tedavisi ve insülin infüzyon pompa tedavisi ile 6 aylık takip sonrası kan lipit seviyelerinin karşılaştırılması

	EOİT Dönemi (n=8)	EİT Dönemi (n=8)	İİPT Dönemi (n=8)	P Değeri
Trigliserid (mg/dl)	77,1±25,09	79,6±26,27	89±27,23	0,687
Total Kolesterol (mg/dl)	157,3±36,72	158,2±20,76	168,1±27,72	0,417
HDL (mg/dl)	64±13,58	63,8±14,7	57,3±13,97	0,223
LDL (mg/dl)	78,6±27,93	78,8±18,36	93,1±22,91	<b>0,044</b>

İİPT alan 8 olgunun 6 aylık takibi sırasındaki aylık hipoglisemi sıklıkları, hem EOİT hem de EİT dönemlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (şekil 8).



**Şekil 8.** İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sırasındaki aylık ortalama hipoglisemi sıklıklarının, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi sırasındaki aylık ortalama hipoglisemi sıklıkları ile karşılaştırılması

Yine İİPT alan 8 olgunun 6 aylık takibi sonrasında günlük bazal, bolus ve total insülin ihtiyaçlarında, EOİT ve EİT dönemlerine göre farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (tablo 11).

**Tablo 11.** İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sonrasında günlük insülin ihtiyaçlarının, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerindeki günlük insülin ihtiyaçları ile karşılaştırılması

	<b>EOİT Dönemi (n=8)</b>	<b>EİT Dönemi (n=8)</b>	<b>İİPT Dönemi (n=8)</b>	<b>P Değeri</b>
Bolus insülin (IU/kg/gün)	0,58±0,16	0,64±0,15	0,56±0,13	0,095
Bazal İnsülin (IU/kg/gün)	0,32±0,06	0,33±0,06	0,29±0,04	0,078
Total İnsülin (IU/kg/gün)	0,90±0,18	0,97±0,16	0,85±0,12	0,061

İİPT alan 8 olgunun 6 aylık takibi sonrası yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel işlev, mental işlev, sosyal fonksiyon, ağrı ve enerji parametrelerinde EOİT ve EİT dönemlerine göre anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Genel sağlık ( $p<0,05$ ) ve mental sağlık ( $p<0,05$ ) parametrelerinin ise İİPT dönemi sonrası anlamlı miktarda düzeldiği gözlemlendi (Tablo 12).

**Tablo 12.** İİPT'ye geçen 8 olgunun 6 aylık takibi sonrası oluşan yaşam kalitesi ölçeği parametrelerinin, esnek olmayan ve esnek insülin tedavisi dönemlerindeki parametreler ile karşılaştırılması

	<b>EOİT Dönemi (n=8)</b>	<b>EİT Dönemi (n=8)</b>	<b>İİPT Dönemi (n=8)</b>	<b>P Değeri</b>
Genel sağlık	55±21,04	69,3±21,94	70±20,87	<b>&lt;0,05</b>
Fiziksel fonksiyon	86,87±14,37	94,37±9,42	94,37±4,95	0,260
Fiziksel işlev	81,25±25,87	93,75±11,57	98,87±8,83	0,444
Mental işlev	66,6±35,63	79,16±30,53	87,5±17,24	0,268
Sosyal fonksiyon	81,94±15,64	86,11±22,81	93,05±8,26	0,507
Ağrı	83,33±14,54	93,05±13,19	88,89±8,39	0,084
Mental sağlık	66,5±29,46	76,5±24,69	85,5±14,49	<b>0,034</b>
Enerji	66,25±15,97	66,87±8,41	74,37±11,16	0,081

Çalışma süresince hiçbir hastada ketoasidoz gözlenmezken, İİPT kullanan hiçbir hastada cilt enfeksiyonuna rastlanmadı.

## 6. TARTIŞMA

Tip 1 DM tedavisinde son yıllarda tercih edilen yoğun insülin tedavisi ile nefropati, retinopati ve nöropati gibi uzun dönem komplikasyonların görülme sıklığında geleneksel tedaviye oranla azalma olduğu bildirilmektedir (sırasıyla, % 34, % 76, % 69) (160). Diyabete bağlı uzun dönem komplikasyonların, pubertal ve adolesan dönemde hızlandığı ve bu dönemde sağlanacak metabolik kontrolün komplikasyonların önlenmesi için önemli olduğu bilinmektedir (117,139). Tedaviye uyum zorluklarının yaşandığı pubertal ve adolesan yaş grubundaki hastaların, beslenme ve insülin tedavilerinin düzenlenmesi oldukça zordur. Bu amaca yönelik olarak geliştirilen çeşitli beslenme tedavileri bulunmakla birlikte, DCCT ve Amerikan Diyetisyenler Derneğinin önerdiği beslenme planlarından bir tanesi karbonhidrat sayımı yöntemidir (140). DCCT raporu ile de karbonhidrat sayımının glisemik kontrol üzerinde etkili olduğu gösterilmiş, yoğun insülin tedavisi ile birlikte HbA1c'de azalma sağlanmıştır (87). Karbonhidrat sayımı ve EİT'nin, glisemik kontrol ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Karbonhidrat sayımı yöntemi ile birlikte yoğun insülin tedavisi glisemik kontrolde başarı sağlamakla birlikte, aşırı kilo alımı sık gözlenen bir komplikasyon olarak bildirilmektedir (141,142). Daha önce de belirtildiği gibi, karbonhidrat sayımı yönteminde öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarı esas alınmaktadır. Ayrıca hastaların diyetlerinde sabit bir kalori sınırlaması bulunmamaktadır. Bu esnek diyet ise hastaların beslenme alışkanlıklarında değişikliklere sebep olabilmektedir. Karbonhidratlar dışında kalan fakat öğünler ile alınan protein ve yağ, aynı zamanda öğün miktarında artma hastaların kilo alımına neden olmaktadır (143).

Karbonhidrat sayımı ile birlikte kilo alımının olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Alemzadeh ve ark.'nın (144) yaptıkları bir çalışmada 44 tip 1 diyabetli hastadan sadece pubertal olgularda VKİ değerlerinde artış saptanmıştır. Bu ise büyüme ile açıklanırken, prepubertal grupta kilo artışı olmaması iyi glisemik kontrolle birlikte beslenme alışkanlıklarında değişiklik olmaması ile açıklanmıştır. Yine Alemzadeh ve ark.'nın (123) 40 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada; olgular bir yıl boyunca takip edilmiş ve EİT alan grupta VKİ değerlerinde değişiklik

saptanmamıştır. Yine dokuz adolesan hasta ile yapılan bir çalışmada karbonhidrat sayımı tedavisi sonrası VKİ SDS'lerinde değişiklik bildirilmemiştir (145). Ondört hastanın EİT öncesi ve altı ay takip sonrası değerlendirildiği diğer bir çalışmada da, hastaların VKİ SDS'lerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda karbonhidrat sayımı sonrası olguların metabolik kontrollerinde düzelme saptanırken, VKİ SDS değerlerinde anlamlı artış gözlemlenemedi ( $p=0,230$ ). EİT'nin öğünler üzerine getirdiği serbestliğe rağmen olguların VKİ SDS'lerinde artış olmaması, hastaların çalışma süresince sıkı bir şekilde takip edilmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Abacı ve ark.'nın (150) yaptıkları EİT alan dokuz hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların sabah ve akşam açlık kan şekeri ile ortalama açlık kan şekerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise EİT sırasında tüm kan şekerlerinde azalma olmakla birlikte, sadece açlık ortalama kan şekerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ( $p=0,024$ ). Ayrıca EİT öncesi ve sonrası bakılan SCKİ'de, gün içerisinde hipoglisemik, normoglisemik ve hiperglisemik seyreden zaman dilimlerinin yüzdeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır ( $p>0,05$ ). Gün içerisinde ölçülen ve SCKİ sonucu elde edilen kan şekerleri, pek çok faktörden etkilendikleri ve sadece kısa süreli sonuç vermeleri nedeniyle hastaların uzun süreli takibinde değerli yöntemler değildir.

Alemzadeh ve ark.'nın (149) yaptıkları çalışmada 44 tip 1 diyabetli hastada geleneksel insülin tedavisinden EİT'ye geçilmiş ve olguların HbA1c değerlerinde hem prepubertal hem de pubertal grupta 6. ve 12. ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma ve olguların yarısında HbA1c'de % 1'den daha fazla düşme tespit edilmiştir. Alemzadeh ve ark.'ın (123) yaptıkları bir diğer çalışmada ise HbA1c değerlerinde hem 6. hem de 12. ayda anlamlı olmayan bir azalma saptanırken, olguların % 22,5'inde % 1'den fazla miktarda HbA1c düşmesi olduğu görülmüştür. Abacı ve ark. (150) yaptıkları bir çalışmada; EİT ile HbA1c değerlerinde anlamlı olmayan bir azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda EİT ile 6 aylık takip sonrası olguların HbA1c değerlerinde anlamlı bir düşme saptadık ( $p<0,001$ ). 26 hastanın (% 92,86) HbA1c değerinde azalma saptanırken, 2 olgunun (% 7,14) HbA1c'sinin arttığı, 1 olgunun (% 3,57) ise değişmediği görüldü. DCCT'de

belirtildiği gibi HbA1c'de % 1'lik düşme, mikrovasküler komplikasyonlarda azalma sağlaması açısından önemlidir (146). Bu sonuçlar EİT'nin adolesan yaş grubunda metabolik kontrolün sağlanmasında etkili bir yöntem olduğunu düşündürmektedir.

Tip 1 diyabete bağlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde dislipidemi önemli bir faktördür (147,148). EİT'nin kan lipitleri üzerine etkilerini kesin olarak bilinmemektedir. Erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada kan lipit düzeylerinin etkilenmediği bildirilmiştir (149). Abacı ve ark.'nın (150) dokuz adolesan ile yaptıkları bir çalışmada; EİT ile LDL düzeylerinde azalma dışında bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda, EİT'ye geçilen olguların kan lipitlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). HbA1c'de azalma yanında lipit düzeylerinde artma olmaması; EİT'nin, geleneksel tedavi yöntemlerine göre etkin bir tedavi yöntemi olduğu düşündürmektedir.

EİT'nin bir diğer sık gözlenen komplikasyonu ise hipoglisemi sıklığında meydana gelen artıştır (146,147). DCCT tarafından da vurgulandığı gibi hipoglisemi iyi metabolik kontrolün kaçınılmaz bir sonucu gibi görünmektedir. Ancak yoğun insülin tedavisi ile birlikte hipoglisemi sıklığında artış olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (150). Alemzadeh ve ark.'nın (149) 2–16 yaş arasında 44 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada; HbA1c düzeyinde anlamlı azalma ile birlikte, hipoglisemi sıklığında da anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Weintrop ve ark. (117) tarafından yapılan çalışmada, karbonhidrat sayanlar önceki durumları ile karşılaştırılmış ve EİT ile artış olmadığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada EİT alan toplam 38 hastanın 14 tanesinde karbonhidrat sayımı öncesi ve sonrası HbA1c değerlerinde düşme saptanırken, şiddetli hipoglisemi sıklığında değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (151). Dokuz adolesan ile yapılan bir çalışmada olguların hipoglisemi sıklığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (150). Bizim çalışmamızda da EİT ile hastaların hipoglisemi sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır ( $p=0,197$ ). Ayrıca hiçbir olguda bilinç kaybı gerçekleşen hipoglisemi oluşmamıştır. Metabolik kontrolde sağlanan düzelme yanında hipoglisemi sıklığında anlamlı bir değişiklik saptanmaması, olguların sıkı takibi ve sık kan şekeri kontrolü ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Karbonhidrat sayımı uygulayan hastalarda yaşanabilecek en büyük sorunlardan biri de; hastalara uygulanan yiyecek serbestliği ile öğünlerde tüketilen yiyecek miktarının artması ve bu duruma paralel olarak uygulanan günlük insülin miktarının artmasıdır. Yapılan çalışmalarda glisemik kontrolde başarıyla birlikte insülin ihtiyacında artma veya azalma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (152). Bir çalışmada 2–16 yaş arası 44 tip 1 diyabetli hastada EİT ile (21 prepubertal, 23 pubertal) total insülin dozunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olurken, dokuz hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (149,150). Weintrop ve ark. (117) yapmış oldukları çalışmada; total insülin ihtiyaçları benzer olan hastaların, EİT ile zaman içerisinde insülin ihtiyaçlarında artma olduğunu tespit etmişlerdir. Alemzadeh ve ark. (123), EİT uygulanan grupta total insülin ihtiyacında minimal azalma olduğunu saptanmışlardır. Bizim çalışmamızda, EİT ile hastaların total insülin ihtiyacında %5,2'lik bir artış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ( $p=0,118$ ). Ayrıca bazal ve bolus insülin ihtiyaçlarında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Karbonhidrat sayımı her zaman iyi bir glisemik kontrol anlamına gelmemektedir. Bunun sebebi diyet ile alınan gıdaların glisemik etkilerinin farklı olmasıdır. Örneğin yapılan bir çalışmada pizza yenilmesi sonrası kan şekerinin 4–9 saatte yükseldiği saptanmıştır. Polisakkarit ve yağ içerikli gıdaların alımı ile persistan hiperglisemilerin oluşabileceği göz ardı edilmemelidir. Bazı çalışmalar karbonhidrat sayımı yönteminin standart beslenme önerilerinden farklı olmadığını ve tedavinin başarılı olabilmesi için eğitimin şart olduğunu bildirmektedir (87). Bizim sonuçlarımızın eğitime verilen önem yanında, hastaların diyetlerinin sıkı takibi ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Yine pubertal ve adolesan dönemde insülin karşıtı hormonların da etkisine rağmen metabolik kontrolde sağlanan başarı uzun dönem komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

EİT ile yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma vardır. Abacı ve ark.'nın (150) yaptıkları çalışmada hastalara yaşam kalite ölçeği kullanılmamış olsa da, hastaların genel olarak EİT'den memnun oldukları görülmüştür. Ondört çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşam kalitesi değerlendirildiğinde, sadece diyabetle ilişkili korkularda KH sayan grupta azalma

saptanmıştır (156). Bizim çalışmamızda yaşam kalite ölçeği olarak SF-36 kullanılmıştır. Bu çalışma SF-36 ile EİT'nin değerlendirildiği ilk çalışmadır. EİT ile hastaların yaşam kalitesi ölçeğinin tüm parametrelerinde olumlu yönde artış olurken, özellikle ağrı ve mental sağlık açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeye iyileşme olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,027$ ;  $p=0,019$ ). Yapılan çalışmalar metabolik kontrolde sağlanan düzelme ile birlikte yaşam kalitesinde artma olduğunu göstermektedir (153). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların metabolik kontrolde düzelme yanında tedavinin esnekleşmesi ile ilgili oluşmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çocukluk ve adolesan dönemde sağlanacak olan glisemik kontrol ile gelecekteki sağlıklı yaşam kalitesinin artması muhtemeldir. Ancak hem maliyet hem de psikososyal nedenler nedeniyle bunun sağlanmasında zorluklar yaşanmaktadır (154). Metabolik kontrolün özellikle adolesan dönemde daha iyi sağlanması gerektiği bilinmektedir. Diyet ve enjeksiyon problemleri yaşayan hastalarda çoklu doz enjeksiyon tedavisi yerine İİPT uygun bir alternatiftir. Pek çok çalışmada İİPT ile hastalarda daha iyi bir metabolik kontrol sağlandığı gösterilmiştir (120,155,165,166). Modern insülin pompaları ve analog insülinler beraber kullanıldığında, bazal ve bolus insülinlerin rolleri net olarak birbirinden ayrılabilir. Bazı gelişmiş insülin pompaları karbonhidrat sayımına dayalı olarak bolus insülin dozunu kendisi hesaplayabilmektedir. Ayrıca insülin infüzyon pompaları ile gün içerisinde farklı bazal insülin gereksinimlerini ayarlamak mümkün olabilmektedir (124).

Özellikle pubertal çocuklarda insülin gereksiniminin gün içerisinde değişiklik gösterdiği düşünülmektedir. Conrad ve ark.'nın (136) yaptıkları çalışmada, olgularda akşam yemeğine doğru artan bir bazal insülin ihtiyacı fark etmişlerdir. Bu değişimin insülin karşıtı BH salınımında gün içerisinde oluşan değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu değişikliklerin önlenmesinde İİPT'nin faydalı olacağı düşünülmüştür. Yine aynı şekilde alınan gıdaların glisemik etkilerinin farklı olması İİPT'yi çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine üstün kılmaktadır.

Daha önce belirttiğimiz gibi, DCCT raporunda yoğun insülin tedavisi ile obezite riskinin iki kat arttığı bildirilmiştir (155). Ayrıca pek çok çalışmada yoğun insülin tedavisinin metabolik kontrolde iyileşme ile birlikte kilo alımına neden

olduğu gösterilmiştir (120,160,167). Alamzadeh ve ark. (123) yaptıkları 80 hastalık (10,1–17,8 yaşları arasında) bir çalışmada, İİPT ile çoklu doz insülin tedavisi karşılaştırılmış ve İİPT alan grupta vücut ağırlığının, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak arttığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada Boland ve ark. (156), 75 tip 1 diyabetli hastada (üçte bir hasta pompa tedavisi almış) 12 aylık tedavi sonrasında İİPT alan grupta aşırı kilonun 2,4 kat arttığını saptamışlar, çoklu doz insülin enjeksiyonu tedavisi alan grupta bu artışın 4 kat olduğunu bulmuşlardır. Elli altı hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada İİPT ile VKİ'nin arttığı tespit edilmiştir (155). Weintrop ve ark. (117), 23 çocuk hasta (9,4–13,9 yaşları arasında) ile yaptıkları çalışmada İİPT alan grupta VKİ'de azalma, çoklu doz insülin tedavisine devam eden grupta artma olduğunu saptanmışlardır (p=0,012). Diğer taraftan Hanas ve ark. (120), İİPT uygulayan hastaların VKİ SDS'lerinde (0.65'e karşı 0.81) artış saptasalar da bu artışın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Petrovski ve ark. (157) yaptıkları çalışmada, İİPT'nin HbA1C değerinde düşme sağlarken, kilo alımına neden olmadığını göstermişlerdir. Ellibir çocuğun değerlendirildiği başka bir çalışmada ise 12 aylık takip sonrasında İİPT ile HbA1C seviyesinde azalma tespit edilirken hastalarda kilo artışı tespit edilmemiştir (168). Bizim çalışmamızda İİPT ile VKİ SDS'lerinde artış saptanmış olsa da bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bulunmuştur. Bu kilo artışının İİPT ile birlikte karbonhidrat sayımının getirdiği yemek yeme özgürlüğünün kötü kullanımı nedeniyle olabileceği gibi, hastaların fizyolojik kilo alımına bağlı oluşmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Abacı ve ark.'nın (158) yaptıkları, İİPT alan 17 adolesan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların gün içerisinde ölçülen kan şekerleri değerlendirilmiş ve ortalama, sabah aç, akşam aç ve yatmadan önce ölçülen kan şekerleri değerlerinde anlamlı miktarda azalma saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise İİPT ile genel olarak kan şekeri ortalamalarında azalma eğilimi olsa da anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Günlük kan şekeri ortalamalarının normoglisemik yüzdesinin değerlendirildiği çalışmalarda; metabolik kontroldeki düzelme ile beraber bu yüzdenin arttığını bildiren çalışmalar yanında, değişmediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur. Tip 1 diyabetli 50 çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada İİPT öncesi



ve sonrasında HbA1c değeri ile korele olarak normoglisemik seyreden kan şekeri yüzdesi ve ortalama kan şekelerinde değişme olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada SCKİ ile uyumlu olsa da parmak ucundan ölçülen kan şekelerinin daha az uyumlu olduğu saptanmıştır (159). Bizim çalışmamızda ise İİPT dönemindeki normoglisemik, hipoglisemik ve hiperglisemik seyreden zaman dilimleri EOİT ve EİT ile karşılaştırıldığında, HbA1c’de düzelme saptanmış olsa da, anlamlı farklılık saptanmadı. HbA1c değerinde azalma saptanırken SCKİ ile normoglisemik alanda artma saptanmaması; cihazın takılı olduğu sürenin kısa olmasına ve cihaz takılı iken hastaların kan şekelerini takip edip, hipoglisemiden uzak durmak istemelerine bağlanmıştır. Sonuç olarak SCKİ sistemi daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi hastaların eğitimi, takip ve tedavilerinin düzenlenmesi için faydalı iken, metabolik takibin yapılması için uygun değildir. Özellikle gece hipoglisemileri olan hastaların takiplerinde parmak ucuna göre daha üstün olması nedeni ile daha sık olarak kullanılmalıdır.

Hanas ve ark. (120); İİPT ile 5 yıllık süreyi tamamlayan 23 hastalık uzun dönemli çalışmalarında, İİPT’nin ilk 3 yılda metabolik kontrolde iyileşme sağladığını ve 3. yıldan sonra HbA1c değerlerinde artış eğilimi olduğunu saptamışlardır. Plotnick ve ark. (160); yaşları 4–18 arası olan ve ortalama takip süresi 28 ay olan 95 hastada İİPT sonrası HbA1c değerlerinde ilk 6 ayda belirgin düzelme saptadıklarını, ancak 6. aydan sonra HbA1c değerlerinde bir artış eğilimi gözlemlediklerini rapor etmişlerdir. Ahern ve ark. (161) yaptıkları 161 hastayı kapsayan çalışmada; hastaları okul öncesi, okul grubu ve adolesan yaş grubu olarak üçe ayırmışlardır. İİPT’ye geçilen hastalarda HbA1c değerlerinde 12 ayın sonunda % 0,6–0,7 bir düşüş ( $p < 0.02$ ) saptamışlardır. Yetmiş tip 1 DM’li çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada İİPT ile ortalama HbA1c değerlerinde anlamlı miktarda düzelme saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ) (38). Elli altı hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada da hastaların ortalama HbA1c değerlerinde İİPT ile düzelme sağlandığı rapor edilmiştir (155). 1979–2000 yıllarını kapsayan, 52 çalışmadaki 1547 pompa kullanıcısının sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, insülin infüzyon pompa uygulaması süresi 1 yıldan uzun olanlarda HbA1c değerlerindeki % 1,2 düşme (% 8.68 & % 7.48,  $p < 0.001$ ) saptanırken, pompa uygulama süresi 1 yılın altında olanlarda bu düşüş % 0,2 (% 9,4 & % 9,2) olarak rapor edilmiştir (162). Ellibir tip 1

DM'li çocuk hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise, İİPT ile bir senelik takip sonrasında metabolik kontrolün daha iyi sağlandığı saptanmıştır (163). Yaşları 7,1–22,9 arasında değişen 56 tip 1 diyabetli hasta ile yapılan bir başka çalışmada; İİPT sonrası 22 hastada HbA1c'de azalma, 11 hastada artma bulunmuş, 23 hastada ise HbA1c'de değişiklik saptanmamıştır. Tüm hasta gruplarına bakıldığında ise HbA1c'nin 8,5'den 8,3'e gerilediği görülmüştür (155).

EİT ile İİPT'nin karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda da İİPT'nin EİT'ne göre metabolik kontrolde daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Boland ve ark. (161) 12–20 yaş aralığındaki (24'ü İİPT, 50'si çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi) hastalarında tedavinin 6. ve 12. ayında metabolik iyileşmenin, İİPT grubunda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, pompa uygulaması sonrası HbA1c değerinde % 0,9 (% 8,4 ve % 7,5) düşme saptanırken, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan grupta bu düşme % 0,5 (% 8,8–8,3) olarak saptanmıştır. Alemzadeh ve ark. (123), yaşları 10,1–17,8 yaş arası olan 40 tip 1 DM'lide (27 kız, 13 erkek) bir yıl süreyle esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile İİPT'ni karşılaştırdıkları çalışmalarında, İİPT grubunda HbA1c değerinde % 0,6 düşme (% 8,4-% 7,8) elde ederlerken, diğer grupta % 0,3'lük (% 8,5-% 8,2) bir düşme saptamışlardır.

Bu çalışmada 6 aylık takip sonrasında, İİPT ile ortalama HbA1c değerlerinde EOİT dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptanmıştır. İİPT ve EİT karşılaştırıldığında ise, İİPT ile HbA1c'de azalma olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İİPT ile EOİT'ye göre hastaların % 87,5'inde HbA1c değerlerinde azalma olmakla birlikte, % 37,5'inde % 1'den fazla azalma sağlamıştır. Uzun dönemli yapılan çalışmalarda metabolik kontrolün önce düzeldiği fakat ilerleyen dönemlerde bozulmalar olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda sağlanan başarı hastaların yakın takibi ve sağlık personeli ile yakın ilişki içerisinde olmaları ile de ilgili olabileceği için, bu konuda daha uzun süreli yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yine de İİPT çoklu doz insülin enjeksiyon tedavilerine göre adolesan dönemdeki metabolik kontrolün sağlanmasında daha etkin bir yöntem gibi görünmektedir.

Tip 1 DM'li 10 hasta ile yapılan bir çalışmada, İİPT ile hastaların total kolesterol, LDL, trigliserit seviyelerinde azalma, HDL seviyelerinde ise artma olduğu tespit edilmiştir (164). Abacı ve ark.'nın (163) yaptıkları çalışmada ise, İİPT ile kan lipit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kobbah ve ark.'ları (165) İİPT ile beş yıllık takip sonunda hastaların HbA1c ve kan lipit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda İİPT ile LDL seviyelerinde, EİT ve EOİT dönemlerine göre anlamlı düzeyde artma olduğu saptanmıştır. LDL seviyesinin İİPT döneminde, EOİT ve EİT dönemlerine göre yüksek olması karbonhidrat sayımı yapılırken, protein ve yağların gözardı edilmesi ile ilişkili olabilir. EİT ile 6 aylık takip sonrası LDL yükselmez iken; ikinci 6 ayda, İİPT uygulayan olguların LDL seviyesinde yükselme gözlenmiştir. Bu sonuç hastaların uzun dönemde beslenme planının suiistimali nedeniyle oluşmuş olabilir. Bu sonuçlar HDL, total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde değişme olmadan sadece LDL seviyesinde artma olması nedeniyle, İİPT ile takip edilen hastaların lipit profillerinin daha yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda hastaların sadece karbonhidrat miktarını nasıl hesapladıkları değil, diğer gıdaların alımı konusunda da sıkı denetlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

DCCT raporunda da belirtildiği gibi, yoğun insülin tedavisi metabolik kontrolün iyileşmesini sağlamakta ancak hipoglisemi sıklığında artışa neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda İİPT'ye geçilen hastalarda hipoglisemi sıklıklarında azalma olduğu rapor edilmiştir (123,147,161). Boland ve ark.'ları (161) yaptıkları çalışmada, İİPT uygulayan grupta hipoglisemi sıklığında %50 azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Weintrop ve ark.'ları (117) 23 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, ağır hipoglisemi sıklığında İİPT alan grupta çoklu doz insülin enjeksiyonu yapan gruba göre belirgin bir artma saptamamışlardır. Alamzadeh ve ark.'ları (123) EİT ile İİPT'nin karşılaştırıldığı çalışmalarında; bir yıllık takip sonrası ağır ve orta derecede hipoglisemi sıklıklarının hem İİPT grubunda hem de EİT grubunda metabolik kontrolde düzelme ile birlikte azaldığını tespit etmişlerdir.

Bununla birlikte İİPT ile hipoglisemi sıklığının istatistiksel olarak değişmediği veya artığına dair çalışmalar da mevcuttur (166,167). Bizim çalışmamızda İİPT ile hastaların hipoglisemi sıklıklarının, hem EOİT hem de EİT dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı. Bu durumun

İİPT'nin daha fizyolojik tedavi olmasının yanında, hastaların kendi denetimlerinin artması ve akut problemlere karşı eğitim seviyelerinin yükselmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan pek çok çalışmada, İİPT ile insülin direnci ve emilim problemlerinin önüne geçilerek, hastaların total insülin ihtiyacında azalma olduğu gösterilmiştir. İİPT ile vücut ağırlığına göre insülin ihtiyacının değerlendirildiği altı çalışmadan dört tanesinde insülin ihtiyacında azalma, bir çalışmada artma ve bir tanesinde ise değişme olmadığı bildirilmiştir. Onyediy paralel çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, total insülin ihtiyacında 0,74 U/kg/gün'den 0,62 U/kg/gün'e azalma olduğu saptanmıştır (167). 1975–2000 yıllarını kapsayan 12 randomize kontrollü çalışmadan yapılan bir meta analizde ise, insülin dozlarında 0,58 U/kg/gün azalma olduğu bunun ise ortalama glukoz ihtiyacında % 14 azalmayı temsil ettiği bildirilmiştir (168). Weintrop ve ark.'ları (117) yapmış oldukları çalışmada, başlangıçta total insülin ihtiyaçları benzer olan hastaların İİPT ile insülin ihtiyaçlarında azalma tespit etmişlerdir. Alamzadeh ve ark.'ları (123), İİPT'ye geçiş ile total insülin ihtiyacının % 6,1 oranında azaldığını saptamışlardır. Boland ve ark. (161), İİPT alan hastalarında tedavinin 12. ayında total insülin ihtiyacında azalma (1,2 U/kg'dan 1,0 U/kg'a, p=0,24) saptamışlardır. Ellibir tip 1 DM'li çocuk hasta ile yapılan çalışmada, total insülin ihtiyacının 3. ayda ve 12. ayda pompa öncesi döneme göre anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiştir (168). Bizim çalışmamızda EİT'den, İİPT'ye geçilmesi sonrası hastaların total insülin ihtiyacında literatür ile uyumlu olarak % 12 civarında azalma tespit edildi. EOİT dönemine göre ise % 5,5'lik bir azalma saptandı. Bu sonuçların İİPT ile insülin direncinde azalma yanında, emilim ile ilgili problemlerin giderilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

İİPT ile hastaların bazal insülin dozları sürekli olarak cilt altına düşük miktarda verilmesi nedeniyle, pompada oluşabilecek mekanik bir sorun ya da pompanın bir saatten uzun süre hastadan ayrılması durumunda ketoasidoz riskinin artacağı bilinmektedir. Ancak İİPT ile diyabetik ketoasidoz sıklığında artış olmadığı pek çok çalışmada bildirilmiştir (165,169,170). Dimeglio ve ark.'ları (174), İİPT'nin diyabetik ketoasidoz riskini ve ağır hipoglisemi riskini artırmaksızın metabolik kontrolde iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Boland ve ark.'ları (161), İİPT'ye

geçişle DKA sıklığında artış rapor etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda da İİPT alan hiçbir hastada DKA gözlenmemiştir.

Diyabet yaşam kalitesini bozan kronik bir hastalıktır. Yapılan pek çok çalışmada hastanın yaşam kalitesinin; yaşı, cinsiyeti, diyabetin süresi, metabolik kontrol durumu ve tedavi şekli gibi pek çok faktörden etkilendiği bulunmuştur (141,142). Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden, İİPT'ne geçiş ile hastaların yaşam kalitelerinin, memnuniyetlerinin ve psikososyal fonksiyonlarının olumlu yönde etkilendiği birçok çalışmada vurgulanmıştır (167). İİPT kullanan hastaların % 95'nin insülin infüzyon pompasının sağladığı esnek yaşamdan dolayı çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine geçmek istemedikleri bildirilmiştir (171). Weintrop ve ark.'ları (117), hastalarının % 69'unun (16/23) insülin infüzyon pompasının sağladığı esnek yaşamdan, enjeksiyon sıklığının daha az olmasından ve daha stabil kan şekerlerinden dolayı İİPT'ye devam etmek istediklerini rapor etmişlerdir. Aher ve ark.'ları (166), yaşam kalitesi niceleyici olarak değerlendirmemiş olmalarına karşın, İİPT kullanan hastaların, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre daha memnun olduklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda İİPT alan hastaları Türkçe geçerliliği yapılmış olan SF-36 testi ile değerlendirdiğimizde; İİPT'ye geçildikten sonra hastaların genel sağlık ve mental sağlık parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme olduğunu saptadık. Diğer parametrelerde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Özellikle genel sağlık ve mental sağlık parametrelerindeki düzelmenin; hastaların metabolik parametrelerinde düzelme yanında, daha esnek bir yaşam nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

İİPT uygulamasının diğer sık görülen komplikasyonları infüzyon kateterinin bulunduğu bölgede görülen cilt enfeksiyonları ve irritasyondur (116). Bizim çalışmamızda infüzyon katateri ile ilgili ciddi enfeksiyon bulgusu hiçbir hastamızda saptanmamıştır. Bu durumun, hastalara temizlik konusunda verilen eğitimin bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

## 7. SONUÇLAR

1. Karbonhidrat sayımı ile beraber EİT, EOİT ile karşılaştırıldığında HbA1c'de anlamlı bir düzelme sağlamıştır.
2. EİT, EOİT'ye göre VKİ SDS'leri, hipoglisemi sıklığı, insülin ihtiyacı ve kan lipit düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.
3. EİT, yaşam kalitesi ölçeklerinden ağrı ve mental sağlık parametrelerinde anlamlı düzeye ulaşan bir iyileşme sağladı.
4. İİPT, hem EOİT hem de EİT'ne göre, HbA1c değerlerinde anlamlı düzeyde azalma sağlamıştır.
5. İİPT ile hem EOİT hem de EİT dönemlerine göre LDL düzeyinde anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Diğer lipit düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
6. İİPT, VKİ SDS ve insülin ihtiyacında değişikliğe yol açmamıştır.
7. İİPT ile hipoglisemi sıklığında EOİT ve EİT dönemlerine göre anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır.
8. İİPT yaşam kalitesinde özellikle genel sağlık ve mental sağlık parametrelerinde anlamlı düzeyde düzelme sağlamıştır.

## ÖZET

### **Tip 1 diyabetli çocuklarda esnek olmayan insülin tedavisi (EOİT), esnek insülin tedavisi (EİT) ve insülin infüzyon pompa tedavisi (İİPT)'nin metabolik parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılması.**

**Amaç:** Tip 1 diyabetli çocuklarda esnek olmayan insülin tedavisi (EOİT), esnek insülin tedavisi (EİT) ve insülin infüzyon pompa tedavisi (İİPT)'nin metabolik parametreler üzerine etkilerinin karşılaştırılması.

**Metod:** Çalışmaya Çocuk Endokrinoloji polikliniğiniğimizde takip edilmekte olan 28 (14 kız, 14 erkek) tip 1 diyabetli hasta alındı. Tüm hastalar çoklu doz insülin tedavisi ile sabit diyet almaktaydı. İlk aşamada tüm hastalara karbonhidrat sayımı öğretilerek esnek insülin tedavisine geçildi. Altı ay süreyle esnek insülin tedavisi aldıktan sonra, istekli olan sekiz hastada İİPT uygulamasına geçildi. Her dönem öncesi ve sonrasında hastaların HbA1c değerleri, hipoglisemi sıklıkları, bazal/bolus/total insülin ihtiyaçları, kan lipit düzeyleri, glukometri ve sürekli cilt altı kan şekeri izlem cihazı ile ölçülen glukoz düzeyleri, VKİ SDS ve yaşam kalitesi skorları karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** Olguların EİT dönemindeki HbA1c ve açlık ortalama kan şekerleri, EOİT dönemine göre anlamlı düşük saptandı ( $p<0.05$ ). SCKİ değerleri, VKİ SDS, hipoglisemi sıklığı, insülin dozları, total kolesterol, HDL ve trigliserid seviyeleri açısından ise iki tedavi metodu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Yaşam kalitesinin ağırlı ve mental sağlık parametrelerinde EİT döneminde EOİT'ye göre anlamlı düzelme tespit edildi ( $p<0.05$ ).

İİPT ile olguların HbA1c değerlerinde, EOİT dönemine göre anlamlı azalma saptanırken ( $p<0.05$ ); EİT dönemine göre anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İİPT dönemindeki hipoglisemi sıklıklarında diğer iki döneme göre anlamlı azalma saptandı ( $p<0.05$ ). VKİ SDS, insülin dozları, total kolesterol, HDL ve trigliserid düzeylerinde üç dönem arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Ancak LDL seviyelerinde, İİPT döneminde anlamlı düzeyde artma gözlemlendi ( $p<0.05$ ). İİPT sonrası hastaların yaşam kalitesi incelendiğinde; genel sağlık ve mental sağlık parametrelerinde EİT ve EOİT dönemlerine göre anlamlı düzelme saptandı.

**Tartışma:** EİT ve İİPT; tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda geleneksel tedavi yöntemlerine göre metabolik parametreler ve yaşam kalitesi açısından önemli iyileşmeler sağlamaktadır. İİPT'nin ayrıca hipoglisemi sıklıklarını azalttığı ancak LDL düzeylerini yükselttiği saptanmıştır. Her iki tedavi yöntemi de tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda güvenle kullanılabilen tedavi yöntemleri olarak gözükmektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 1 diyabet, esnek insülin tedavisi, insülin infüzyon pompa tedavisi, yaşam kalitesi

## SUMMARY

### **Comparing the effects of Intensified conventional insulin treatment (ICIT), flexible insulin treatment (FIT) and insulin infusion pump treatment (IIPT) on metabolic parameters of children who were diagnosed with type I diabetes mellitus.**

**Objective:** Comparing the effects of Intensified conventional insulin treatment (ICIT), flexible insulin treatment (FIT) and insulin infusion pump treatment (IIPT) on metabolic parameters of children who were diagnosed with type I diabetes mellitus.

**Methods:** Twenty-eight patients (14 girls, 14 boys) with type I diabetes mellitus were enrolled in the study who were being followed in our pediatric endocrinology clinic. All the patients were taking multiple dose insulin treatment with fixed diet. At first stage, all the patients trained about carbohydrate counting then, passed over to FIT. After taking FIT for six months, IIPT was started to eight volunteer patients. Before and after every period, HbA1c values of the patients, frequency of hypoglycemia, basal/bolus/total insulin requirements, blood lipid levels, BMI SDS, life quality scores and continuous subcutaneous blood glucose monitoring outcomes (CGMS) with fingerstick blood glucose levels in the same period, were compared.

**Results:** Patient's HbA1c values and mean fasting blood glucose values in FIT period were significantly lower than ICIT period ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences between the two treatment methods for CGMS values, BMI SDS, frequency of hypoglycemia, insulin requirement, total cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride cholesterol levels ( $p > 0.05$ ). Pain and mental health parameters of life quality score were significantly increased in FIT period than ICIT period ( $p < 0.05$ ).

Mean HbA1c value of the patients was significantly lower in IIPT period than ICIT period ( $p < 0.05$ ), but there was no significant difference in HbA1c values in FIT period according to IIPT period ( $p > 0.05$ ). Hypoglycemia frequency was significantly lower in IIPT period than the other two groups ( $p < 0.05$ ). There wasn't any significant difference between three groups in BMI SDS, insulin requirement, total cholesterol, HDL cholesterol and triglyceride cholesterol levels ( $p > 0.05$ ). But LDL cholesterol levels were significantly increased in IIPT period ( $p < 0.05$ ). When we examined the patient's general health and mental health parameters of life quality score after IIPT, they were significantly better than FIT and ICIT periods ( $p < 0.05$ ).

**Discussion:** FIT and IIPT provide important benefits on metabolic parameters and life quality of children and adolescents who suffer from type I diabetes mellitus, compared to traditional treatment methods. IIPT also decreases hypoglycemia frequency but increases LDL cholesterol levels. Both treatment methods seem to be confidently available for children and adolescents who have type I diabetes mellitus.

**Key Words:** Type 1 diabetes, flexible insulin therapy, insulin infusion pump therapy, quality of life



## KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Pennsylvania: Elsevier (Saunders), 2008: chapter 590
2. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Patophysiology of insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). Pediatric Endocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004;411–26
3. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004;427–49
4. Sargın M. Güncel İnsülin Tedavisi. *Aile Hekimliği Dergisi* 2007;1,4
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;30;329(14):977–86
6. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009;12:71–1
7. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(5):301–7
8. Bağrıaçık N. Diabetes mellitus; tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. İ.Ü. Sürekli tıp eğitimi etkinlikleri; *Diabetes Mellitus sempozyumu.* 1997;9–18
9. Yılmaz MT: Editörden *Galenos aylık sağlık meslek dergisi* 1997;1:3
10. Yenigün M, Ener N. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi. Yenigün (ed). İstanbul Nobel Tıp Kitap. Ltd, 2001;3–6
11. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri* 2007;5:1–10
12. Johnston CS, Monte WC. Infant formula ingestion is associated with the development of diabetes in the BB/Wor rat. *Life Sci* 2000;66:1501–7
13. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, Lindstrom J, Sippola H, Lounamaa R, Toivanen L, Tuomilehto J, Akerblom HK. Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* 1999;14:415–7
14. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Higertova J, Prazna J, Jaresova M, Strize I. Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 DM With Respect to Diabetes Control. *Physiol. Res.* 2005;54:41–8

15. Pietropaolo M, Castano L, Babu S, Buelow R, Kuo YL, Martin S, Martin A, Powers AC, Prochazka M, Naggert J, . Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *J Clin Invest* 1993;92:359–71
16. Warram JH, Rich SS, Krolevski AS, et al. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. 13th Ed, Baltimore 1994;201–15
17. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553–78
18. Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes Immun.* 2002;3(5):235–49
19. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2004;1947–72
20. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;12:3–12
21. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. *J Autoimmun.* 1997;3:257–60
22. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31:391–10
23. Maclaren N, Lan M, Coutant R, Schatz D, Silverstein J, Muir A, Clare-Salzer M, She JX, Malone J, Crockett S, Schwartz S, Quattrin T, DeSilva M, Vander Vegt P, Notkins A, Krischer J. Only multiple autoantibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 and IA-2beta predict immune-mediated (Type 1) diabetes in relatives. *J Autoimmun.* 1999;12:279–87
24. D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, Winter W, Muir A, Derovanesian D, Shah S. Islet cell antibodies predict insulin-independent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest* 1994;93: 2403–7
25. Winter WE, Haris N, Schatz D. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. *Clinical Diabetes* 2002;20:183–91
26. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonrot M, Koskela P, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, Hyoty H. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003;132:271–7
27. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988;37:1625-32
28. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994;17:13–9

29. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3
30. Couper J, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;12:13–6
31. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ*. 1990;300(6735):1302–6
32. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci*. 1989;297:174–5
33. Güler Ö, Teker Z. Tip-I diyabetli hastalarda ve diyabetik olmayan kardeşlerinde serum leptin düzeyinin kan glukozu, HbA1c, C-peptid, ve diğer parametrelerle ilişkisi. Ç.Ü.T.F.Uzmanlık tezi, Adana, 2001
34. Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatric Endocrinology*. 3th Ed, New York and Basel: Lifshitz F(ed) MarcelDecker inc. 1996: 583–98
35. Couper J, Donaghue KC. Phases of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10:13–6
36. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001;24:2030–4
37. Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A, editor. *Pediatric Endocrinology*. Pennsylvania (USA): Saunders Elsevier Science, Philadelphia 2002;323–66
38. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986;314:1360–8
39. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence <http://www.ispad.org/>. 2000
40. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes* 2006;7(6):343–51
41. Eehalt S, Gauger N, Blumenstock G, Feldhahn L, Scheffner T, Schweizer R, Neu A; DIARY-Group Baden-Wuerttemberg. Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes* 2010;11(7):446–9
42. Tükek T. Diyabet önlenbilir mi? Vakıf Gureba Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2003
43. Petrovsky N, Silva D, Schatz DA. Vaccine therapies for the prevention of type 1 diabetes mellitus. *Paediatr Drugs* 2003;5(9):575–82

44. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Hospital Admission Guidelines for Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1996;19:537
45. Pieber TR. Long acting insülin analogues: can they provide a basal insülin level? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;3:745–50
46. Bolli GB. Rationale for using combinations of short-acting insülin analogue and NPH insülin at mealtime in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;3:737–44
47. Kurtoğlu S, Yordam N, Öcal G, Günöz H. *Pediatric Endocrinoloji 1. baskı Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1* 2003; 415–57
48. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;12:118–33.
49. Makita Z, Vlassara H, Rayfield E, Cartwright K, Friedman E, Rodby R, Cerami A, Bucala R. Hemoglobin-AGE: a circulating marker of advanced glycosylation. *Science.* 1992;258(5082):651-3
50. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;12:134–45
51. Pek H. Hipoglisemi. Sertifikalı Diyabet Hemşiresi Yetiştirme Programı, Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi Hemşirelik Yüksekokulu, 31 Ocak-25 Şubat, İstanbul, 2005
52. Bhatia V, Wolfsdorf JI. Severe hypoglycemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and causative factors. *Pediatrics* 1991;88(6):1187–93
53. Lifshitz F *Pediatric Endocrinology Fourth edition University of Miami School of Medicine* 2003 (5) – 25/27: 611–80
54. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990;336(8706):64
55. Gilgor RS, Lazarus GS: *Skin manifestations of diabetes mellitus. Medical Examination Publishing* 1983;879–93
56. Bilginturan N, Şimşek E. Tip 1 DM'un uzun süreli tedavi ve takibi esnasında görülen problemler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:69–75
57. Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1997; 20(3):281–5
58. Schaper NC, Verhoett AS, Sluiter WJ. The Growth Hormone Response to Growth Hormone Releasing Hormone and its Relationship to Serum İnsulin Like Growth Factor (IGF)-1 in Type 1 Diabetes Mellitus. *Acta Endocrinol* 1990;22:13–8
59. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic

- ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr*. 1990 Jul;117(1 Pt 1):22-31. Erratum in: *J Pediatr* 1991;118(1):166-7
60. Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1994;11(2):182-7
  61. Bundak R, Balaban S, Kabatas S. Investigation of Growth in Turkish Children with Insülin-Dependent Diabetes Mellitus. *Acta Paediatr* 1997;423:46
  62. Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, Eshøj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75(2):524-9
  63. Greenfield M, Kolterman O, Olefsky J, Reaven GM. Mechanism of hypertriglyceridaemia in diabetic patients with fasting hyperglycaemia. *Diabetologia*. 1980;18(6):441-6
  64. Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1991;119(2):178-82
  65. Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, Thomas CC. Wilkin's the Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescent (4 th ed). Philadelphia:Springfield, 1994;1000- 13
  66. Geoffrey Boner, Marke Cooper. Management of Diabetic nephropathy 2003;44-75
  67. Mevlüt Kurt, Ayşegül Atmaca, Alper Gürlek, Diyabetik nefropati, Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:12-17
  68. Abdhish R. Bhavsar, Geoffrey G. Emerson, M. Vaughn Emerson, David J. Browning. Epidemiology of Diabetic Retinopathy. In: David J. Browning editor. 2010;53-77
  69. Flack A, Käär ML, Laatikainen L. A prospective, longitudinal study examining the development of retinopathy in children with diabetes. *Acta Paediatr*. 1996;85(3):313-9
  70. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA*. 1989; 24;261(8):1155-60
  71. Jackson RL, Holland E, Chatman ID, Guthrie D, Hewett JE. Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes care* 1998;1:96-7
  72. Aydın M. Diyabetik Nefropati. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:108-13
  73. Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi; retinopati, Nöropati. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997;18:92-107
  74. Ünüvar AC. İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus'lu Çocuklarda Otonom Nöropati (Tez). İstanbul: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; 1994

75. İmamoğlu Ş. İnsülin Tedavisinde Genel Prensipler. *Türkiye Klinikler Endokrinoloji Dergisi* 2003; 180–97
76. Pınar R. Diyabet ve Yönetimi. Merve Matbaacılık, İstanbul, 1998
77. B Bergstein JM, Chesney RW. Nephrologic Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics 16 th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000;1767–92
78. Drexler A.J. Robertson C. Tip 1 Diabetes Mellitus'un Tedavisi. *DiyabetForumu*, 2005;21–30
79. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet*. 2001;1;358(9283):739–46
80. Hatun Ş. Çocukluk Çağı Diyabeti, Ed: Yenigün M., Altuntaş Y., Her Yönüyle Diabetes Mellitus., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001; s.173-10
81. Özer E. Etkin Diyabet Hasta Eğitim Programlarının Geliştirilmesi. *DiyabetForumu*, 2005;1: 61–6
82. ISPAD Uzlaşma Rehberi 2000. Çeviri: Akçurum S., Baş F., Bircan İ., Bundak R., Darendeliler F., Garipoğlu M., Günöz H., Orbak Z., Ökten A., Özkan B., Saka N., Uluslar arası Çocuk ve Adolesan Diyabeti Derneği, 2000
83. Court J: The Management of Diabetes Mellitus. In: Brook CGD (ed). Clinical Pediatric Endocrinology. 3 th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1995;654–77
84. Bernardini AL, Vanelli M, Chiari G, Iovane B ve ark. Adherence to physical activity in young people with type 1 diabetes. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense*. 2004;75;153–57
85. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8 Suppl 6:57–62
86. Rosenbloom A, Silverstein J. Diabetes in the child and adolescent. In Pediatric Endocrinology. 4th ed. Lifshitz F, Ed. New York, Marcel Dekker, 2004;(25–27)611–51
87. Chiesa G, Piscopo MA, Rigamonti A, Azzinari A, Bettini S, Bonfanti R, Viscardi M, Meschi F, Chiumello G. Insulin therapy and carbohydrate counting. *Acta Biomed*. 2005;76 Suppl 3:44–8
88. Franziska K. Bishop, David M. Maahs, Gail Spiegel, Darcy Owen, Georgeanna J. Klingensmith, Andrey Bortsov. The Carbohydrate Counting in Adolescents With Type 1 Diabetes (CCAT) Study, *Diabetes Spectrum* 2009; vol. 22 no. 156–62
89. Dillinger J, Yass C. Carbohydrate counting in the management of diabetes. *Diabetes Educ*. 1995;21(6):547–50
90. Davis DL, Gregory RP. Carbohydrate counting alternative in glucose control. *J Am Diet Assoc*. 1993;93(10):1104
91. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):858–64

92. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8 Suppl 6:57–62
93. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006;367(9513):847–58
94. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(8):897–05
95. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care*. 1999;22(5):667–73
96. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(8):897–05.
97. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993;16(11):1453–8
98. Özer E. Kan şekeri kontrolü için karbonhidrat sayımı. Türk Diyabet Vakfı, İstanbul, 2003
99. Özer E. Tip 1 Diyabette Karbonhidrat Sayımı Prensipleri. Türk Diyabet Yıllığı: 2004–2005;136–41
100. Son NE, Son O. Karbonhidrat sayım yöntemi uygulamasında türk mutfağı ve damak tadı. İzmir 2006;1–58
101. Vlachokosta FV, Piper CM, Gleason R, Kinzel L, Kahn CR. Dietary carbohydrate, a Big Mac, and insulin requirements in type I diabetes. *Diabetes Care*. 1988;11(4):330–6
102. Olohan K, Zappitelli D. The insulin pump. *Am J Nurs*. 2003;103(4):48–56
103. Warshaw HS, Kulkarni K. Complete Guide to Carb Counting. Complete Guide to Carb Counting. *American Diabetes Association* 2004;1–250
104. Puñales MK, Geremia C, Mondadori P, Pickler M, Fornari A, Tschiedel B. [Howthe continuous glucose monitoring system can contribute to HbA1c interpretationin type 1 diabetes mellitus?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):299–06
105. Tubiana-Rufi N, Riveline JP, Dardari D. Real-time continuous glucose monitoring using GuardianRT: from research to clinical practice. *Diabetes Metab*. 2007;33(6):415–20
106. Maia FF, Araújo LR. [Accuracy, utility and complications of continuous glucose monitoring system (CGMS) in pediatric patients with type 1 diabetes]. *J Pediatr(Rio J)*. 2005;81(4):293–7
107. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, PhillipM. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med*.2004; 158(7):677–84

108. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005; 28(5):1231–9.
109. Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, Taylor KM. Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):127–38.
110. Slama G, Hautcouverture M, Assan R, Tchobroutsky G One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients. *Diabetes* 1974;732–38
111. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med*. 1979;15;300(11):573–8
112. Schiffrin AD, Desrosiers M, Aleyassine H, Belmonte MM. Intensified insulin therapy in the type I diabetic adolescent: a controlled trial. *Diabetes Care*. 1984;7(2):107–13
113. Prasek M, Bozek T, Metelko Z. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII). *Diabetologia Croatica* 2003;32–3
114. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 1:S14–20
115. Bergholtz CH, Olsen B, Johannesen J. [Insulin pump therapy in children and teenagers]. *Ugeskr Laeger*. 2009; 171(23):1913–8
116. Weintrob N, Shalitin S, Phillip M. Why pumps? Continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(5):271–5
117. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):559–64
118. Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(5):1320–4
119. Abacı A, Bober B, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet ve İnsülin Pompası Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17:115–29
120. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):25–31. Erratum in: *Pediatr Diabetes*. 2006;7(5):298
121. Torrance T, Franklin V, Greene S. Insulin pumps. *Arch Dis Child* .2003;88(11):949–53



122. Johansson UB, Adamson U, Lins PE, Wredling R. Patient management of long-term continuous subcutaneous insulin infusion. *J Adv Nurs*. 2005; 51(2):112–8
123. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2004;114(1):91–5
124. Thurm U. *The ABC of Insulin Pump Therapy*. 1993
125. Pouwer F, Hermanns N. Insulin therapy and quality of life. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25 Suppl 1:4–10
126. Plodkowski RA, Edelman DV. The state of insulin pump therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:329–37
127. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med*. 2003;20(7):586–93
128. Rodrigues IA, Reid HA, Ismail K, Amiel SA. Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service. *Diabet Med*. 2005; 22(7):842–9
129. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med*. 2001; 22;161(19):2293–300
130. Resource utilization and costs of care in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995;18(11):1468–78
131. van Faassen I, Razenberg PP, Simoons-Smit AM, van der Veen EA. Carriage of *Staphylococcus aureus* and inflamed infusion sites with insulin-pump therapy. *Diabetes Care*. 1989;12(2):153–5
132. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; 46(3):440–3.
133. Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med*. 1998; 15(3):247–9
134. Wright AW, Little JA. Cannula occlusion with use of insulin lispro and insulin infusion system. *Diabetes Care*. 1998;21(5):874–5
135. Wolpert HA, Faradji RN, Bonner-Weir S, Lipes MA. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation. *BMJ*. 2002 25;324(7348):1253
136. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002;140(2):235–40
137. Kandemir N, Özön A.Z, Gönç N.E, *İnsülin pompası tedavi klavuzu*. Ankara 2006

138. ArıkanŞ, Antar S. Diyabet Kampına Katılan Ergen ve Çocukluk Çağındaki Tip 1 Diyabetik Hastaların Ruhsal Bulgu ve Belirtilerinin Değerlendirilmesi 2002
139. Hassan K, Loar R, Anderson BJ, Heptulla RA. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006;149(4):526–31
140. Eren D, Erdi Ö, Çivi D. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yaşam kalitesi ve komplikasyonların yaşam kalitesine etkisi. *Klinik Psikiyatri* 2004;7:85–94
141. Gönen S, Güngör K, Çilli AS. Comprehensive analysis of health related quality of life in patients with diabetes: A study from Konya Turkey. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2007;11:81–8
142. Zhang X, Norris SL, Chowdhury FM, Gregg EW, Zhang P. The effects of interventions on health-related quality of life among persons with diabetes: a systematic review. *Med Care*. 2007;45(9):820–34
143. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N. SF-36'nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği. *Ege Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi*;1999
144. Weissberg-Benchell J, Glasgow AM, Tynan WD, Wirtz P, Turek J, Ward J. Adolescent diabetes management and mismanagement. *Diabetes Care* 1995;18: 77–2
145. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(8):897–05
146. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988;11:567–73
147. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med*.1991; 90(4):450–9
148. Waldron S, Hanas R, Palmvig B. How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res*. 2002;57 1:62–5
149. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton E, Totka J, Kirby M. Beneficial effects of flexible insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2003;40(3):137–42
150. Abacı A, Ataş A, Ünüvar T, Böber E, Büyükgebiz A. The effect of carbohydrate counting on metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus, *Gülhane Tıp Dergisi* 2009;51:1–5
151. Rassam, A, Zeise T, Burge M, Schade D. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990;22:133–36
152. AbacıA, BöberE, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabetin Uzun Dönem İzlemi. *Güncel Pediatri* 2008;6:111-8

153. Glastras SJ, Mohsin F, Donaghue KC. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1735–53
154. Dias VM, Pandini JA, Nunes RR, Sperandei SL, Portella ES, Cobas RA, Gomes Mde B. Effect of the carbohydrate counting method on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;17;2:54
155. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001;107(2):351–6
156. Goksen D, Darcan S, Buyukinan M, Köse T, Erermis S, Coker M. The effect of insulin glargine and nutritional model on metabolic control, quality of life and behavior in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2008;45(1):47–52
157. Dias VM, Pandini JA, Nunes RR, Sperandei SL, Portella ES, Cobas RA, Gomes Mde B. Effect of the carbohydrate counting method on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;17;2:54
158. Guttman Bauman I, Flaherty BP, Strugger M, McEvoy R. Metabolic control and quality of life self-assessment in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:6915–8
159. Sämann A, Lehmann T, Kloos C, Braun A, Hunger-Dathe W, Wolf G, Müller UA. Flexible, intensive insulin therapy and dietary freedom in adolescents and young adults with Type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabet Med*. 2008;25(5):592–6
160. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr*. 1994;125(2):177–88
161. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779–84
162. Petrovski G, Dimitrovski C, Milenkovic T. Insulin pump therapy with continuous glucose monitoring improves metabolic control in brittle type 1 diabetes. *Prilozi*. 2007;28(1):129–35
163. Abacı A. Tip 1 Diyabetli Adölesanlarda İnsülin infüzyon pompa uygulamasının Klinik ve Metabolik Parametreler Üzerine Etkileri. *Pediyatrik Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı İzmir* 2007
164. Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J, Kordonouri O. Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type

- 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes*. 2004;5(3):117–21
165. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1142–6
  166. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, Tamborlane WV. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002;3(1):10–5
  167. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1079–87
  168. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2003;143(6):796–1
  169. Dunn FL, Pietri A, Raskin P. Plasma lipid and lipoprotein levels with continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1981;95(4):426–31
  170. Kobbah M, Proos L, Tuvemo T, Vessby B. Serum lipoproteins and apolipoproteins in children during the first five years of diabetes. *Acta Paediatr Suppl*. 1997;418:11–4
  171. Retnakaran R, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: modeling predicted benefits in relationship to baseline A1c. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1835–6
  172. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ; Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2074–80
  173. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002 23;324(7339):705
  174. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr*. 2004; 145(3):380–4
  175. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics*. 2006;117(6):2126–31
  176. Rudolph JW, Hirsch IB. Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic. *Endocr Pract*. 2002;8(6):401–5

EK-1  
36 SORULUK KISA BİR SAĞLIK ARAŞTIRMASI

[MEDICAL OUTCOMES STUDY 36-ITEM SHORT FORM (MOS SF-36)]

**Tablo 1**  
**GENEL SAĞLIK**

1- Genelde sağlığımız İçin ne söyleyebilirsiniz	
1-Mükemmel	5.0
2-Çok iyi	4.4
3-İyi	3.4
4-Orta	2.0
5-Kötü	1.0
10a-Diğer İnsanlardan daha sık hastalanıyorum	
1-Kesinlikle doğru	1
2-Çoğunlukla doğru	2
3-Emin değilim	3
4-Çoğunlukla yanlış	4
5-Kesinlikle yanlış	5
10b-Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.	
1-Kesinlikle doğru	5
2-Çoğunlukla doğru	4
3-Emin değilim	3
4-Çoğunlukla yanlış	2
5-Kesinlikle yanlış	1
10c-Sağlığımın daha kötüye gideceğini düşünüyorum	
1-Kesinlikle doğru	1
2-Çoğunlukla doğru	2
3-Emin değilim	3
4-Çoğunlukla yanlış	4
5-Kesinlikle yanlış	5
10d-Sağlığım mükemmel	
1-Kesinlikle doğru	5
2-Çoğunlukla doğru	4
3-Emin değilim	3
4-Çoğunlukla yanlış	2
5-Kesinlikle yanlış	1

**Tablo 2**  
**GEÇEN YIL SÜRESİNCE SAĞLIKTAKİ DEĞİŞMELER**

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda şimdiki sağlığımızı nasıl buluyorsunuz?	
1-Geçen yıldan çok daha iyi	5
2-Geçen yıldan biraz daha iyi	4
3-Hemen hemen aynı	3
4-Geçen yıldan biraz daha kötü	2
5-Geçen yıldan çok daha kötü	1

**Tablo 3****FİZİKSEL FONKSİYON**

Aşağıda zaman zaman yaptığımız bazı aktiviteler bulunmaktadır. Sizin sağlık durumunuz bu aktiviteleri engelliyor mu? Engelliyor ise, ne kadar?

3a-Koşmak, ağırlık kaldırmak ve ağır sporlara katılmak gibi büyük çaba gerektiren aktiviteleri	
1-Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3b-Masayı, elektrik süpürgesini itmek gibi hafif-orta derecede aktiviteleri	
1-Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3c-Paket veya çanta taşımınızı	
1 -Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3d- <u>Birkaç kat</u> merdiven inmenizi	
1 -Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3e- <u>Bir kat</u> merdiven çıkmanızı	
1-Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3f-Eğilip, çömelmenizi	
1-Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3g- <u>Bir kilometreden fazla</u> yürümenizi	
1 -Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3h- <u>Birkaç yüz metre</u> yürümenizi	
1 -Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3 i- <u>Yüz metrelik mesafeyi</u> yürümenizi	
1-Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3
3j-Giyinmenizi veya yıkanmanızı	
1-Evet çok engelliyor	1
2-Evet biraz engelliyor	2
3-Hayır hiç engellemiyor	3

**Tablo 4**  
**FİZİKSEL İŞLEV (ROL)**

Geçen bir ay boyunca, bedensel sağlığımızın sonucu olarak, işinizle veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizle ilgili herhangi bir probleminiz var mıydı?

4a- İşiniz veya diğer aktiviteleriniz için harcadığımız zamanı azalttınız mı?	
1-Evet	0
2-Hayır	1
4b- İşinizde amaçladığımızdan daha az mı verimli oldunuz?	
1-Evet	0
2-Hayır	1
4c- İş veya diğer aktivitelerinizde zahmetsiz (kolay) olanları yapıp diğerlerini yapamadınız mı?	
1-Evet	0
2-Hayır	1
4d- İş veya diğer aktivitelerinizi yaparken zorluk çektiniz mi? (örneğin; aşırı çaba harcadınız mı?)	
1- Evet	0
2-Hayır	1

**Tablo 5**  
**MENTAL İŞLEV (ROL)**

Geçen bir ay boyunca ruhsal sorunlarımız nedeniyle, işinizle veya diğer düzenli günlük aktivitelerinizle ilgili herhangi bir probleminiz var mıydı? (örneğin; depresyon, anksiyete gibi)

5a-Ruhsal sorunlar yüzünden işiniz veya diğer aktiviteleriniz için harcadığımız zamanı azalttınız mı?	
1- Evet	0
2-Hayır	1
5b-İşinizde amaçladığımızdan daha az mı verimli oldunuz?	
1- Evet	0
2-Hayır	1
5c-İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?	
1-Evet	0
2-Hayır	1

**Tablo 6**  
**SOSYAL FONKSİYON**

9j- Geçen bir ay boyunca sağlığımız, akraba veya arkadaş ziyaretleri gibi sosyal aktivitelerinizi ne kadar kısıtladı?

1 -Her zaman kısıtladı	1
2-Çoğunlukla kısıtladı	2
3-Biraz fazla kısıtladı	3
4-Bazen kısıtladı	4
5-Çok az kısıtladı	5
6-Hiç kısıtlamadı	6

6-Geçen bir ay boyunca fiziksel ve ruhsal sağlığınız ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla ilişkilerinizi ne kadar etkiledi?	
1-Pek etkilemedi	5
2-Çok az etkiledi	4
3-Orta derecede etkiledi	3
4-Oldukça fazla etkiledi	2
5-Aşırı derecede etkiledi	1

**Tablo 7****AĞRI**

7-Geçen bir ay boyunca vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?	
1-Hiç olmadı	6
2-Çok hafif oldu	5
3-Hafif oldu	4
4-Orta şiddette oldu	3
5-Fazla oldu	2
6-Çok fazla oldu	1
8-Geçen bir ay boyunca ağrı, normal işlerinizi yapmanızı (ev ve ev dışındaki işleriniz dahil) olumsuz etkiledi mi?	
1-Hiç etkilemedi	5
2-Çok az etkiledi	4
3-Orta derecede etkiledi	3
4-Oldukça fazla etkiledi	2
5-Aşırı etkiledi	1

**Tablo 8****MENTAL SAĞLIK**

(Aşağıdaki sorular sizin geçen bir ay boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son bir aydaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.)

9b-Çok sinirli birisi miydiniz?	
1 -Her zaman	1
2-Çoğu zaman	2
3-Oldukça	3
4-Bazen	4
5-Nadiren	5
6-Hiçbir zaman	6
9c-Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar canınız sıkın mıydı?	
1-Her zaman	1
2-Çoğu zaman	2
3-Oldukça	3
4-Bazen	4
5-Nadiren	5
6 -Hiçbir zaman	6
9d-Sakin ve huzurlu muydunuz?	
1-Her zaman	6
2-Çoğu zaman	5
3-Oldukça	4
4-Bazen	3
5-Nadiren	2
6-Hiçbir zaman	1



9f- Moralinizin bozuk olduğunu ve kederli olduğunuzu hissettiniz mi?	
1 -Her zaman	1
2-Çoğu zaman	2
3-Oldukça	3
4-Bazen	4
5-Nadiren	5
6-Hiçbir zaman	
9h- Mutlu bir insan mıydınız?	
1-Her zaman	6
2-Çoğu zaman	5
3-Oldukça	4
4-Bazen	3
5-Nadiren	2
6-Hiçbir zaman	1

**Tablo 9**  
**ENERJİ (ZİNDELİK/YORGUNLUK)**

Geçen bir ay boyunca

9a-Kendinizi tam olarak enerjik(zinde)hissettiniz mi?	
1-Her zaman	6
2-Çoğu zaman	5
3-Oldukça	4
4-Bazen	3
5-Nadiren	2
6-Hiçbir zaman	1
9e-Fazla enerjiniz var mıydı?	
1-Her zaman	6
2-Çoğu zaman	5
3-Oldukça	4
4-Bazen	3
5-Nadiren	2
6-Hiçbir zaman	1
9g-Kendinizi yıpranmış (bitkin) hissettiniz mi?	
1 -Her zaman	1
2-Çoğu zaman	2
3-Oldukça	3
4-Bazen	4
5-Nadiren	5
6-Hiçbir zaman	6
9j-Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	
1-Her zaman	1
2-Çoğu zaman	2
3-Oldukça	3
4-Bazen	4
5-Nadiren	5
6-Hiçbir zaman	6

**Yeniden kodlanmış değerlerin kaydedilmesinden sonra SF-36'nın her bir alt başlığının son puanlanması ve değerlendirilmesi**

Skala adı	Toplam başlık puanı	Beklenen (olası)en düşük ve en yüksek puan	Olası puan
Genel sağlık (Genel bakış açısı)	1+10a+10b+10c+10d	5-25	20
Geçen bir yıl suresince sağlıktaki değişiklik	2	1-5	4
Fiziksel fonksiyon	3a+3b+3c+3d+3e+3f+3g+3h+3i+3j	10-30	20
Fiziksel işlev	4a+4b+4c+4d	0-4	4
Mental işlev	5a+5b+5c	0-3	3
Sosyal fonksiyon	6+9j	2-21	9
Ağrı	7+8	2-11	9
Mental sağlık	9b+9c+9d+9f+9h	5-30	25
Enerji	9a+9e+9g+9i	4-24	20

**HAM SKALA PUANININ DÖNÜşTÜRÜLMESİ:**

**Dönüştürülmüş puan:**

Ham skala puanı – en düşük olası puan / olası puan X 100

**Örnek:** Fiziksel fonksiyon puanı 21 ise, bu puan şu şekilde dönüştürölür  
 $[(21-10) / 20] \times 100 = \% 55$