TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESNEK İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN TİP 1a DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUK VE ADOLESANLARDA 2 YILLIK İZLEM SONUÇLARI: KALİTE GÖSTERGEÇLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Pelin ÇELİK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Esnek İnsülin Tedavisi Alan Tip 1a Diyabetes Mellituslu Çocuk ve Adolesanlarda 2 Yıllık İzlem Sonuçları: Kalite Göstergeçlerinin Belirlenmesi"
başlıklı Dr. Pelin Çelik'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/06/2012

Prof.Dr.Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Merih BERBEROĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Zeynep ŞIKLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince, değerli katkı ve önerilerini aldığım, bu süre içinde bana sabır gösteren, engin bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Merih BERBEROĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Semra ATALAY' a ve emeği geçen tüm hocalarıma,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personele,

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Sayın Zeynep Bıyıklı' ya

Bana her zaman güç veren ve hep yanımda olan sevgili aileme,

Desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. İstemi Han ÇELİK' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin ÇELİK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
1.1. KURAMSAL YAKLAŞIMLAR VE KAPSAM 1
1.2. AMAÇ VE HİPOTEZ 2
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. DİYABETİN TANIMI 4
2.2. DİYABETİN TARİHÇESİ 4
2.3. DİYABETİN TANI KRİTERLERİ 5
2.4. EPİDEMİYOLOJİ 6
2.5. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ 7
2.5.1. Genetik Faktörler 7
2.5.2. Çevresel Faktörler 9
2.5.3. Otoimmünite 13
2.6. DIYABETES MELLITUSUN SINIFLAMASI 15
2.6.1. Tip 1 Diyabet 17
2.6.2. Tip 2 Diyabet 17
2.7. TİP 1 DİYABETES MELLİTUSTA KLİNİK 19
2.8. TİP 1 DİYABETİN TAKİP VE TEDAVİSİ 21
2.8.1. İnsan insülinleri 24
2.8.2. İnsülin Analogları 25
2.9. İNSÜLİN TEDAVİ STRATEJİLERİ 28
2.9.1. Günde 2 Doz Uygulanan Sabit Öğün-İnsülin Rejimleri (NPH Kullanılan Geleneksel Tedavi Rejimleri) 28
2.9.2. Bazal-Bolus İnsülin Uygulaması 29
2.9.3. Karbonhidrat Sayımı ve Esnek İnsülin Tedavisi 32
2.10. TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN AKUT KOMPLİKASYONLARI 37

2.10.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA) 37
2.10.2. Hipoglisemi 37
2.11. TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN KRONİK KOMPLİKASYONLARI 38
2.11.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar 38
2.11.2. Diyabetin Vasküler Dışı Diğer Komplikasyonları 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM 42
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ 42
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 43
3.3. DİYABET BAŞVURU, TANI VE TEDAVİSİ İLE İLGİLİ YÖNTEMLER 45
3.4. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER 46
3.5. PUBERTAL GELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ 48
3.6. AKUT KOMPLİKASYON DENETİMİ 49
3.7. KRONİK KOMPLİKASYON DENETİMİ 49
3.7.1. Mikrovasküler komplikasyonların denetlenmesi 49
3.7.2. Eklem Hareketlerinde Kısıtlılık (Artropati) Varlığı 50
3.7.3. Enjeksiyon Yeri Komplikasyonlarının Denetlenmesi 51
3.7.4. Kardiyovasküler Komplikasyon Varlığının Denetlenmesi 51
3.8. SOSYAL YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİ 52
3.9. TEDAVİYE UYUM DENETİMİ 52
3.10. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 53
4. BULGULAR 54
4.1. OLGULARIN BAŞVURU ÖZELLİKLERİ 54
4.2. OLGULARIN ESNEK İNSÜLİN TEDAVİSİ BAŞLANGICINDA ÖZELLİKLERİ 57
4.3. ESNEK İNSÜLİN TEDAVİSİ SONRASI OLGULARIN 1. VE 2. YILDA HBA1C DÜZEYLERİ .. 62
4.4. BİR YILLIK İZLEM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 63
4.5. İKİ YILLIK İZLEM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 68
4.5.1. Akut Komplikasyon Değerlendirmesi 86
4.5.2. Kronik Komplikasyonların Değerlendirilmesi 86
4.5.3. Sosyal Yaşam Kalitesi ve Tedavi Uyumu 93
5.TARTIŞMA 97
6. SONUÇLAR 115
ÖZET 119
SUMMARY 121

7. KAYNAKLAR 123
8. EKLER 140
EK-1 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
EK-2 DİYABET TAKİP FORMU

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	**:**	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	**:**	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
Aİ	**:**	Aterojenik İndex
AKŞ	**:**	Açlık Kan Şekeri
Anti tTg	**:**	Anti Doku Transglutaminaz
Anti TPO	**:**	Anti Peroksidaz Antikoru
Anti TG	**:**	Anti Tiroglobulin Antikor
AÜTF	**:**	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAG	**:**	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	**:**	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BSDS	**:**	Boy Standart Sapma Skoru
CTLA-4	**:**	Cytotoxic T lymphocyte-Associated Protein 4 (Sitotoksik T Lenfosit-İlişkili Protein 4)
DAFNE	**:**	Dose Adjustment for Normal Eating: Normal Beslenme için Doz Ayarlaması Çalışması
DCCT	**:**	Diabet Control and Complication Trial (Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması)
DIPP	**:**	Diabetes Prediction and Prevention (Diyabet Tahmin ve Önleme Çalışması)
DKA	**:**	Diyabetik Ketoasidoz
DM	**:**	Diyabetes Mellitus
DSÖ	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
EDIC	**:**	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi Çalışması)
EMA	**:**	Anti Endomisyum Antikorları
GAD	**:**	Glutamik Asit Dekarboksilaz
HbA1c	**:**	Glikolize Hemoglobin
HDL	**:**	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	**:**	Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IA-A	**:**	İnsülin Otoantikorları

IA-2, ICA 512	**:**	Adacık Tirozin –Fosfataz Antikoru
ICA	**:**	Adacık Hücre Otoantikorları
ISPAD	**:**	International Society For Pediatric and Adolescent Diabetes (Çocuk ve Adolesan Diyabetinde Uluslarası Uzlaşı Derneği)
IVGTT	**:**	İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
İDF	**:**	İnsülin Duyarlılık Faktörü
LDL	**:**	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MHC	**:**	Major Histocompatibility Complex (Büyük Doku Uygunluk Kompleksi)
NDDG	**:**	National Diyabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)
NPH	**:**	Nötral Protamin Hagedorn
OGTT	**:**	Oral Glukoz Tolerans Testi
OİD	**:**	Ortalama İnsülin Dozu
PKOS	**:**	Polikistik Over Sendromu
SDS	**:**	Standart Sapma Skoru
SSİİ	**:**	Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyonu
TEDDY	**:**	The Environmental Determinants of Diabetes of Youth (Adolesan Diyabetinin Çevresel Belirleyicileri Çalışması)
TG	**:**	Trigliserid
UÇADİVET-1	**:**	Ulusal Diyabet Programı Çocuk-Adolesan Diyabeti İnsidansı Verileri Türkiye
VKİ	**:**	Vücut Kitle İndeksi
%VKİ	**:**	Boya Göre Vücut Tartı Yüzdesi
VLDL	**:**	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması 16

Tablo 2.2. İnsülinlerin etki süreleri 27

Tablo 2.3. Yoğun tedavi rejimleri (çoklu insülin tedavisi) 30

Tablo 2.4. Karbonhidrat sayımının avantajları ve dezavantajları 34

Tablo 2.5. Yiyeceklerde bulunan karbonhidrat miktarları 35

Tablo 3.2. İyi izlem kriterlerinin denetiminde kullanılan yöntemler 44

Tablo 4.1. Olguların tanı yaşları ve cinsiyete göre dağılımı 55

Tablo 4.2. Olguların diyabet süresine göre dağılımı 55

Tablo 4.3. Olguların tanı sonrasında başlanan insülin tedavi rejimleri 56

Tablo 4.4. Tanıda başlanan insülin rejimlerinin yaşlara göre dağılımı 56

Tablo 4.5. Esnek insülin tedavisi alan Tip 1 a diyabetli olguların başlangıç başvuru özellikleri (n=39) 59

Tablo 4.6. Esnek insülin tedavisi alan Tip 1 a diyabet olguların başlangıç insülin tedavisi özellikleri (n=39) 60

Tablo 4.7. Esnek insülin tedavisi alan Tip 1 a diyabetli olguların başlangıç antropometrik özellikleri (n=39) 61

Tablo 4.8. Esnek tedavi alan 39 olgunun, tedavinin 1. ve 2. Yılında HbA1c düzeylerinin değişimi 62

Tablo 4.9. Esnek tedavinin 1. yılında HbA1c si >%7,5 olan ve ≤%7,5 olan olguların başlangıç verilerine göre 1. yıl verilerinin karşılaştırılması 63

Tablo 4.10. 1 yıllık esnek tedavi sonrası %7,5 altına inen ve %7,5 üzerinde olan olguların karşılaştırılması 64

Tablo 4.11. 1 yıllık esnek insülin tedavisi sonrası HbA1c düzeyi ≤%7,5 ve >%7,5 olan 6 yaşından büyük olgulara tanıda başlanan insülin rejimleri 65

Tablo 4.12. 1 yıllık esnek tedavi sonrası HbA1c düzeyi >%7,5 olan olguların başlangıç verileri ile 1. yıl verilerinin karşılaştırılması (n=18)..... 66
Tablo 4.13. 1 yıllık esnek tedavi sonrası HbA1c düzeyi ≤%7,5 olan olguların başlangıç verileri ile 1. yıl verilerinin karşılaştırılması (n=21)..... 67
Tablo 4.14. Olguların ortalama HbA1c düzeyleri..... 68
Tablo 4.15. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun başlangıç başvuru verileri 69
Tablo 4.16. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun HbA1c verilerinin karşılaştırılması 70
Tablo 4.17. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun %VKİ verilerinin karşılaştırılması 73
Tablo 4.18. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun BSDS verilerinin karşılaştırılması 75
Tablo 4.19. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun genetiğe uyum verilerinin karşılaştırılması 76
Tablo 4.20. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun puberte verilerinin karşılaştırılması 77
Tablo 4.21. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) verilerinin karşılaştırılması 79
Tablo 4.22. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun bazal insülin %verilerinin karşılaştırılması 81
Tablo 4.23. Esnek insülin tedavisi alan grup 1'deki hastaların tedavinin 1. yılı değerlendirmesi (n=23) 82
Tablo 4.24. Esnek insülin tedavisi alan grup 2'deki hastaların tedavinin 1. yılı değerlendirmesi (n=16) 83
Tablo 4.25. Esnek insülin tedavisi alan grup 1'deki hastaların tedavinin 2. yılı değerlendirmesi (n=23) 84
Tablo 4.26. Esnek insülin tedavisi alan grup 2'deki hastaların tedavinin 2. yılı değerlendirmesi (n=16) 85
Tablo 4.27. 2 yıllık izlemde ciddi hipoglisemi ve DKA sıklığı..... 86
Tablo 4.28. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun kronik komplikasyon verileri 87

Tablo 4.29. Mikrovasküler komplikasyon, glisemik kontrol, diyabet süresi ilişkisi 88
Tablo 4.30. Dislipidemi gelişen hastaların özellikleri 90
Tablo 4.31. Tüm olguların (n=39) 2 yıllık izlemde kronik komplikasyonları 91
Tablo 4.32. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun enjeksiyon yeri komplikasyonları 93
Tablo 4.33. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun sosyal yaşam kalitesi ve günlük alışkanlıkları 94
Tablo 4.34. Grup 1'deki olguların sosyal yaşam kalitesi (n=23) 95
Tablo 4.35. Grup 2'deki olguların sosyal yaşam kalitesi (n=16) 96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Tip 1 DM' nin gelişim evreleri 15

Şekil 2.2. Sağlıklı bireylerde insülin sekresyonu ve kan şekeri regülasyonu 22

Şekil 2.3. Diyabetli bireylerde insülin sekresyonu ve kan şekeri regülasyonu 23

Şekil 2.4. Çok kısa etkili ve uzun etkili insülin analoglarının etki süreleri 27

Şekil 2.5. İkili insülin tedavi rejimi 28

Şekil 2.6. Çoklu doz insülin uygulaması 30

Şekil 3.1. Çalışmanın şematik özeti 43

Şekil 3.2. Tanner skorlama sistemi 48

Şekil 3.3. Hafif derecede artropatiyi gösteren ''dua işareti'' 51

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 2.1. Tip 1 diyabetin yıllık insidansının coğrafi farklılıkları 7

Grafik 4.1. Olguların cinsiyetlere göre dağılımı 54

Grafik 4.2. Olguların diyabet başvuru şekilleri 54

Grafik 4.3. Tanıda başlanan insülin rejimlerinin yaşlara göre dağılımı 57

Grafik 4.4. Esnek tedavi alan 39 olgunun, tedavinin 1. ve 2. yılında HbA1c düzeylerinin değişimi 62

Grafik 4.5. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun HbA1c değişim grafiği 71

Grafik 4.6. Esnek insülin tedavisi alan 39 olgunun 2 yıllık izlemde HbA1c değişimi 72

Grafik 4.7. Grup 1 ve Grup 2'nin 2 yıllık izlemde HbA1c değişimi 72

Grafik 4.8. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun %VKİ değişim grafiği 74

Grafik 4.9. Esnek insülin tedavisi alan 39 olgunun 2 yıllık izlemde %VKİ değişimi 74

Grafik 4.10. Grup 1 ve Grup 2'nin 2 yıllık izlemde %VKİ değişimi 75

Grafik 4.11. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun BSDS değişim grafiği 76

Grafik 4.12. Grup 1 ve Grup 2'nin 2 yıllık izlemde puberte değişimi 78

Grafik 4.13. Esnek insülin tedavisi alan grup 1, grup 2 ve tüm grubun ortalama insülin dozu değişim grafiği 80

Grafik 4.14. Grup 1 ve Grup 2'nin iki yıllık izlemde ortalama insülin dozu değişimi 80

Grafik 4.15. Esnek insülin tedavisi alan grup 1, grup 2 ve tüm grubun bazal insülin %değişim grafiği 81

Grafik 4.16. 39 olguda mikrovasküler komplikasyon gösteren hasta dağılımı 88

Grafik 4.17. Tüm olgularda artropati sıklığı 89

Grafik 4.18. Olguların tercih ettikleri insülin enjeksiyon bölgeleri 92

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. KURAMSAL YAKLAŞIMLAR VE KAPSAM

Tip 1a diyabetes mellitus genetik olarak hassas bireylerde T lenfosit hücrelerinin aracılık ettiği, pankreasın β hücrelerinin otoimmün hasarlanması sonucu gelişen, insülinopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır (1).

Gelişmiş ülkelerde tip 1 diyabet çocuk ve adolesanlarda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Farklı ülkeler, farklı etnik popülasyonlara göre 1-14 yaş arası tip 1 diyabet insidansı %0.1 - 57.6/100.000 /yıl arasında değişmektedir(2).

Çocuk ve adolesanlarda diyabet tedavisindeki temel amaç, hipoglisemiye neden olmadan ideal glisemik kontrolü, yeterli ve uygun büyümeyi sağlamak, metabolik komplikasyonları önlemek ve geciktirmektir.

Çocukluk çağında insülin uygulaması ikili tedavi şeması (Nötral Protamin Hagedorn (NPH) ve regüler insülini değişik oranlarda içeren hazır karışımların günde 2 kez uygulanması), yoğun tedavi şeması (çoklu doz insülin enjeksiyonu) veya esnek tedavi şeması ile yapılabilir.

1993 yılında Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ile yoğun insülin tedavisinin glisemik kontrolü iyileştirdiği ve diyabetik komplikasyonları azalttığı kanıtlanmıştır (3). Yoğun (çoklu) insülin tedavisi, sürekli bazal insülin sekresyonu ve öğünlerle ilişkili insülin piklerinden oluşan fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmeyi amaçlayan, hızlı ve uzun etkili insülin preparatlarının günde 3 veya daha fazla enjeksiyonlar şeklinde uygulanmasıdır (4). Geçmişte bu rejimin bir parçası olarak kullanılan, regüler insülin ve NPH insülin gibi geleneksel insan insülinlerinin klinik etkilerini kısıtlayan farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle son yıllarda rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak insülin analogları (insülin lispro, aspart, glulizin, detemir ve glarjin) geliştirilmiştir. Yeni nesil

insülin analogları tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlar için tedavi seçeneklerini arttırmıştır (4-7).

Son yıllarda insülin analogları ve insülin pompa tedavisi karbonhidrat sayımı yöntemini önemli ve popüler hale getirmiştir. Karbonhidrat sayımı, diyabetli hastalarda postprandiyal glisemik yanıtı etkileyen temel besin olan karbonhidratlara odaklanan bir öğün planlama yaklaşımı olup, her öğünde veya ara öğünde tüketilen karbonhidrat porsiyonlarının sayısı ve karbonhidrat miktarı sayılarak uygulanan bir yöntemdir (1).

Esnek insülin tedavisi; çoklu doz insülin enjeksiyonu ile tedavi edilen tip 1 diyabetli hastalarda karbonhidrat sayımı yöntemi kullanılarak; öğün öncesi karbonhidrat gramı başına en uygun bolus insülin dozunun belirlenip uygulanmasıdır (8). Yakın zamana kadar tip 1 diyabetli hastaların kontrollü ve çoğu zaman kısıtlı karbonhidrat içeren, önceden belirtilen yemek saatlerinde sabit insülin ve sabit bir yemek planına uymaları gerekirken; karbonhidrat sayımı ile esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi; kardiyovasküler risk ve ciddi hipoglisemi riskini arttırmaksızın hastalara öğünlerin zamanlamasında, sıklığında, miktarında ve fiziksel aktivitede daha fazla esneklik sağlamış ve böylece tip 1 diyabetli hastaların yaşam kalitesini arttırmıştır (4, 7).

1.2. AMAÇ VE HİPOTEZ

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 1999 - 2010 yılları arasında tanı almış, esnek insülin tedavisini remisyon sonrası en az 2 yıl kullanan tip 1a diyabet tanılı hastalarda yapıldı. Bu hastaların takiplerinden elde edilen sonuçların retrospektif olarak:

1- Glisemik kontrol durumları

2- Tedavi şemaları

3- Antropometrik özellikleri

4- Puberte durumları

5- Eşlik eden otoimmün hastalıkları

6- Gelişen akut ve kronik komplikasyonları

7- Sosyal yaşam kalitesi ve tedavi uyumu

yönleriyle değerlendirilmesi ve 2 yıllık izlemde ortalama HbA1c'si ≤%7,5 olan ve olmayan 2 grubun karşılaştırılarak, iyi izlem göstergeçlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmanın hipotezleri:

1- Esnek insülin tedavi rejimi tip 1 DM' li çocuk ve adolesanlarda daha düşük HbA1c düzeyleri sağlar.

2- Esnek insülin tedavisi glisemik kontrolü düzeltir; ciddi hipoglisemi ve hafif hipoglisemi sıklığını %VKİ' inde anormal artış yapmadan önemli ölçüde azaltır.

3- Karbonhidrat hesabı ve öğün öncesi karbonhidrat gramı başına insülin kullanımı; fiziksel aktivite, öğünlerin zamanı, porsiyon büyüklüğünün ayarlanmasına izin vererek daha esnek bir yaşam tarzı ile iyi glisemik kontrol sağlar.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETİN TANIMI

Diyabetes mellitus insülinin sekresyonu, etkisi veya her ikisindeki defekt sonucu kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır(2, 9, 10).

Diyabet gelişiminde pankreas β hücrelerinin otoimmün harabiyeti ve bunu izleyen insülin eksikliğinden, artmış insülin direncine kadar değişen farklı patojenik süreçler rol alır. Diyabetteki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormallikler, insülinin hedef dokulardaki yetersiz etkisine bağlıdır (9, 10).

Diyabetli olguların çoğu tip 1 ve tip 2 diyabet olmak üzere 2 büyük etyopatogenik grupta yer almaktadır. Tip 1 diyabette insülin salınımında mutlak yetersizlik vardır. Daha yaygın görülen tip 2 diyabette ise artmış insülin direnci ve buna insülin salınımında yeterli artışın eşlik edememesi söz konusudur.

2.2. DİYABETİN TARİHÇESİ

Diyabetes Grekçe' de 'sifon' anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe 'bal' anlamına gelmekte olan 'mel' sözcüğünden üretilmiştir (11). DM' un ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. M.Ö. 150 yıllarında, Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak izah etmeye çalışmıştır (12).

Poliürinin idrardaki tatlı madde ile ilişkilendirilmesi ilk kez 5-6. yüzyılda Sanskrit literatüründe yer almıştır. Kızılderililer aynı zamanda 2 tip diyabet olduğunu belirtmişlerdir. 1869 'da Paul Langerhans Berlin' de doktora tezinde pankreas bezi içindeki hücre kümelerini göstermiştir (13). 1909' da Jean De Mayer glukoz düşüren hormona insülin adını vermiştir. 1921 'de Kanada Toronto Üniversitesi'nden Fredirick G. Banting, asistanı Charles H. Best, biyokimyacı James

B. Collip ve fizyolog J.J.R. Macleod ortak çalışmaları sonucu insülini izole ederek önemli bir mucize gerçekleştirmişlerdir. Banting ve Best daha sonra köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi, pankreası çıkartılarak diyabetik yapılmış köpeğe vermişler ve kan şekerinin düştüğünü görmüşlerdir. 1922' de Eli Lilly ve grubu ilk insülini üretmişlerdir. İnsülin ilk kez 0cak 1922' de diyabetik bir hasta olan 14 yaşındaki Leonard Thompson üzerinde denenmiş ve başarılı sonuç vererek ölümcül bir hastalık olan şeker hastalığı tedavi edilmiştir. Tüm bu büyük buluş için, Macleod ve Banting'e 1923 yılında Fizyoloji ya da Tıp'da Nobel Ödülü verilmiştir (13-16).

2.3. DİYABETİN TANI KRİTERLERİ

Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) tanımlamasına göre diyabet tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ile konulabilir (9):

1. Açlık kan şekerinin (en az 8 saat kalori alınmamalı) ≥126 mg/dl (7mmol/L)*

2. OGTT sonrası 2. saatte bakılan kan şekerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) (Test DSÖ'nün tanımladığı şekilde suda çözünmüş 75 gram glukoza eşdeğer bir glukoz yüklemesi ile yapılmalı)*

3. Hiperglisemi semptomları ile birlikte günün herhangi bir saatinde bakılan kan şekerinin ≥200 mg/dl(11,1 mmol/L) olması

4. HbA1c ≥ %6,5 (Test ulusal glikohemoglobin standardizasyon program onaylı metod kullanılan ve DCCT Çalışması'na göre standardize edilmiş laboratuarda yapılmalı)*

*Aşikar hiperglisemi yokluğunda; 1, 2 ve 4. tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

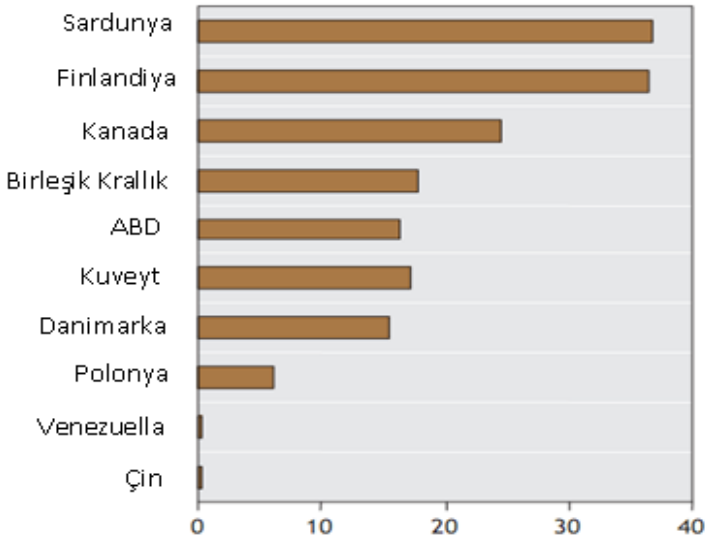
Tip 1 diyabet, tüm diyabet olgularının %10'unu içerir. Avrupa ve Kuzey Amerika' da 2 milyon tip 1 diyabet hastası vardır (17). Farklı ülkeler, farklı etnik popülasyonlara göre 1-14 yaş arası Tip 1 diyabet insidansı %0.1 - 57.6/100.000 /yıl arasında değişmektedir (Grafik 2.1) (2). İnsidansında belirgin coğrafi farklılık vardır; örneğin Finlandiya' lı bir çocuğun tip 1 diyabet olma ihtimali Venezuella' lı bir çocuğa göre 400 kat daha fazladır. Tüm dünyada tip 1 diyabet insidansı global olarak yıllık %3 oranında artmaktadır (17). Örneğin Tailand' da tip 1 diyabet insidansı 1984-1985 yılları arasında 0.2/100.000 iken, 10 yıl sonra 1.65/100.000 oranına yükselmiştir. Tip 1 diyabet insidansının 2010 yılında 1997 yılındaki insidansından %40 daha fazla olacağı tahmin edilmektedir (18). Bu hızlı artışın çevrenin hassas genler üzerindeki etkisi ile olduğu düşünülmektedir (17). Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaş altına indiği bilinmektedir. 5 yaş civarında genel prevalansı 1/1430 iken; 16 yaşındaki prevalansın 1/360 olduğu saptanmıştır (19). Tip 1 DM insidansında artış oranı 0-4 yaş, 5-9 yaş ve 10-14 yaş grubu çocuklarda sırasıyla %3, %3,1 ve %2,4 tür. ABD' de yıllık insidansı yaklaşık 14,9 yeni vaka/100.000 dir (18).

Ülkemizde 1996 yılında 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışma olan UÇADİVET-1 (Ulusal Diyabet Programı Çocuk-Adolesan Diyabeti İnsidansı Verileri Türkiye) sonuçlarına göre Türkiye'de 0-15 yaş arası tip 1 diyabet insidansı 2,52/100.000 /yıl olarak saptanmıştır(20).

Kız ve erkekler eşit oranda etkilenirler; sosyoekonomik düzeyle ilişkisi yoktur. İki yaş grubunda insidansta pik artış görülür: 5-7 yaş grubu ve pubertal dönem. İlk pikten okula başlama nedeniyle enfeksiyoz ajanlara maruz kalma sorumlu tutulmuştur; ikinci pikin ise artan pubertal büyüme hormonu sekresyonuna ve gonadal steroidlere (insülini antagonize ederler) bağlı olabileceği düşünülmektedir (18, 19).

Tip 1a diyabetes mellitusta çoğu yeni vaka (%85) birinci derece akrabalarında etkilenmiş birey olmayanlarda ortaya çıkar. Genel popülasyon için %0,5 olan diyabet

riski ile karşılaştırıldığında; etkilenmiş çocuğun kardeşinde risk yaklaşık %6 dır. Diyabetin anne (%1,3-4) ile kaşılaştırıldığında, diyabetik babanın çocuklarında (%6-9) tip 1 diyabet 2-3 kat daha yaygın görülür. Monozigotik ikizlerde risk %21-70; dizigotik ikizlerde ise %0-13' tür. Bu veriler hem genetik hem de çevresel faktörlerin tip 1a diyabet patogenezine katkıda bulunduğunu gösterir (1).



Grafik 2.1. Tip 1 diyabetin yıllık insidansının coğrafi farklılıkları (1)

2.5. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tip 1a DM genetik olarak hassas bireylerde insülin sekrete eden langerhans adacıklarındaki β hücrelerinde T lenfosit hücrelerinin aracılık ettiği kronik hasar ile ortaya çıkar (1).

Tip 1 diyabetin patogenezi genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşime bağlı olup karmaşık ve multifaktöryaldir (21). Tip 1 diyabet birçok yatkın ve koruyucu allellerin birbiri ile etkileştiği poligenik bir hastalıktır (22).

2.5.1. Genetik Faktörler

Kromozom 6p21 üzerinde MHC (büyük doku uygunluk kompleksi) içinde yer

alan HLA (İnsan lökosit antijeni) bölgesi tip 1 diyabet ile güçlü ilişkili bulunmuştur ve genetik hassasiyetin %40-50' sini oluşturur. Tip 1 diyabette iki HLA gen kombinasyonu özellikle önemlidir: DR4-DQ8 ve DR3-DQ2 tip 1 diyabetli çocukların %90' ında bulunur. Üçüncü bir haplotip olan DR15-DQ6 ise normal popülasyonda %20 oranında bulunurken, tip 1 diyabetli hastaların %1 inde bulunmaktadır ve koruyucu olduğu düşünülmektedir. DR4-DQ8/DR3-DQ2 haplotipini taşıyan çocuklarda hastalık erken yaşta gelişir (17).

Gen çalışmaları 11. kromozom üzerindeki insülin geninin, tip 1 diyabette genetik hassasiyetin %10' undan sorumlu 2. önemli faktör olduğunu göstermiştir (17).

HLA DR3 ve HLA DR4 antijenlerinin kalıtımı, tip 1 diyabet gelişimi için 2 ya da 3 kat riski beraberinde getirmektedir. Hem DR3, hem de DR4 antijenleri kalıtıldığında, hastalığın gelişimi için nispi risk 7-10 kat artmaktadır (18-20).

Beyazlarda, DQβ1 geninde en az bir tane major yatkınlık lokusu bulunur. HLA DQ β-zincirinin 57. pozisyonunda aspartik asidin homozigot yokluğu (non Asp/ non Asp), tip 1 diyabet gelişiminde 100 kat nispi risk sağlar. 57. Pozisyonda tek bir asidin heterozigot olması durumunda diyabet olasılığı daha azdır ve her iki DQ β-zincirinde aspardik asit bulunan (homozigot Asp/Asp) bireylerden sadece biraz fazla diyabete yatkındırlar. Bu nedenle bir ya da her iki DQ β allellerindeki aspartik asid varlığı otoimmün diyabet gelişimine karşı koruyucudur. Gerçekten de herhangi bir popülasyondaki tip 1 diyabet insidansı o popülasyondaki non Asp allellerinin sıklığı ile orantılı gibi gözükmektedir. Ayrıca DQ β-zincirinin 52. pozisyonundaki arjininin de tip 1 diyabete yatkınlıkta belirgin rolü vardır. DQ β-zincirinin 57. pozisyonu ve DQ β'nin 52. pozisyonu, T hücre reseptörlerine antijen sunulmasına izin veren veya engelleyen ve otoimmün kaskadı aktive eden HLA molekülünün kritik bölgeleridir (18, 19).

Son zamanlarda gen haritalama çalışmaları tip 1 diyabet ile ilgili en az 15 farklı gen bölgesi ve T hücre aktivasyonu ile ilgili 2 genin varlığını göstermiştir (17). CTLA-4 (Sitotoksik T Lenfosit-İlişkili Protein 4) T hücre aktivasyonunu inhibe eder(17,

23). CTLA-4 (IDDM12) geni kromozom 2q33'te yer alır, aktive T hücrelerinden expresse edilen bir reseptörü kodlar. Bu reseptör T hücre aktivasyonunda negatif anahtar düzenleyicidir. Normal immun yanıtta antijen tanıma tüm T hücrelerinden expresse edilen CD28 ile antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki B7 proteinleri arasındaki etkileşim ile gerçekleşir. CD28 ve B7 arasındaki bu bağlanma doğal T hücre yanıtının başlaması için gereklidir. T lenfositler organizmanın kendi antijenleriyle karşılaşınca koruyucu mekanizma olarak B7 molekülüne yüksek afinitesi olan CTLA-4 expresse etmeye başlar ve T hücresine inhibitor sinyaller verir (24). Bu konuda birçok mekanizma ileri sürülmüştür. En yaygın hipotez; CD28 ve CTLA-4' ün, B7 ile etkileşimlerindeki dengenin bozulması ve bunun sonucunda T lenfositlerin kendi kendine aktivasyonlarının down regülasyonunun ve apopitozun önlenmesi ile otoimmün hastalıklara yol açabileceğidir (25).

PTPN22 ise, T hücre aktivasyonunu baskılayan, lenfoid protein tirozin fosfataz (LYP) genini kodlar. PTPN22, CTLA-4 gen mutasyonlarının otoimmün tiroid hastalıkları ve diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir(17, 26).

Tip 1a DM' li kardeşle HLA haplotiplerinden her ikisini taşıyan kardeş için risk %12-20, tekini taşıyan kardeş için risk %5-7; her iki haplotip te farklı ise risk %1-2'dir(19).

Bununla birlikte tip 1 diyabetin otoimmün hastalıklar arasında kendine özgü bir yeri bulunmaktadır ve ortaya çıkan yatkınlığın yanı sıra bazı HLA haplotipleri koruma sağlamaktadır. MHC' nin HLA DRB1*0301, HLA-DRB1*0401, HLA-DQB1*0302, HLA-DQA1*0301 allelleri insanlarda yüksek risk yatkınlığa neden olurken; HLA-DRB1*0302, HLA-DQB1*0602 ve HLA-DQA1*0102 allelleri tip 1 diyabet gelişimi ile negatif ilişkilidir (18).

2.5.2. Çevresel Faktörler

Tip 1 diyabet genetik olarak hassas bireylerde insülin salgılayan pankreas β adacık hücrelerinin selektif kaybı ile karakterizedir. Hastalığa yatkınlığa katkıda

bulunan en önemli genler 6. kromozomun kısa kolunda sınıf II HLA gen lokusunda yer alır. Buna rağmen, genetik olarak hassas bireylerin, sadece <%10' unda klinik hastalığa gidiş vardır. Bu genetik olarak yatkın bireylerde β hücre hasarının tetiklenmesi ve devam etmesi için ek faktörler gerektiği anlamına gelir (27). Bilinen en önemli çevresel faktörler; viral enfeksiyonlar, diyet, hijyen ve toksinlerdir (1).

DIPP (Diyabet Tahmin ve Önleme Çalışması) Çalışması' nda, genetik olarak hassas infantlar, doğumdan itibaren 2 yaşa kadar 3-6 ay, daha sonra 6-12 ay aralarla sık kontrollerle izlenmiş, hastalığın sürecinin başlamasını yansıtan ilk otoantikorların belirgin iki yıllık izlemde değişim gösterdiği saptanmıştır. İlk otoantikorların çoğunun sonbahar ve kış gibi soğuk dönemde; nadiren de ilkbahar ve yaz mevsiminde ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu mevsimsel farklılık viral enfeksiyonlar için tipiktir ve Finlandiya' da laboratuvarla doğrulanan enteroviral enfeksiyonların mevsimsel değişim paternine uymaktadır. Bu nedenle tip 1 diyabette mevsimsel değişim gösteren viral enfeksiyon ajanlarının otoimmüniteyi tetikleyebileceği üzerinde durulmuştur (27).

Viral enfeksiyonlara ek olarak, mevsimsel farklılık gösteren diğer bir çevresel faktör, yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. Dünyada tip 1 diyabet insidansı özellikle Kuzey Avrupa' da en yüksektir. Ciltte güneş ışığına bağımlı sentezlenen D vitamini, bu aktif hormonun en önemli kaynağıdır. Bazı çalışmalarda infantlarda oral D vitamini desteği yetersizliğinin tip 1 diyabet gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (28, 29). D vitamininin varsayılan koruyucu etkisi düzenleyici sitokinleri başlatması aracılığı ile olduğu varsayılmaktadır, bu da otoimmün cevabın down regülasyonunu sağlar (30). Finlandiya' da D vitamini süplementasyonunun etkisi ile ilgili yapılan geniş serili bir süt çocukluğu çalışmasında, D vitamini süplementasyonu yapılmayanlara göre göreceli riskin daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, infantlara yeterli D vitamini takviyesinin yapılması durumunda artma eğiliminde olan tip 1 diyabet insidansının azalabileceği öngörülmüştür (29).

Son yıllarda Finlandiya ve İsveç gibi gelişmiş ülkelerde genel popülasyonda enterovirüs enfeksiyonlarının sıklığı azalmıştır (31). Buna rağmen bu ülkeler artmış

ve yüksek tip 1 diyabet insidansına sahiptir. Bu çelişkili gibi görünmektedir. Bu durum Viskari ve ark. tarafından tanımlanan ''polio hipotezi'' ile açıklanabilir. Poliovirüsler >60 enterovirüs serotipleri arasında 3 serotipten oluşmaktadır. Geçen yüzyılın başında hijyen koşullarının artması ile genel popülasyonda akut polio enfeksiyonunun sıklığının azalmaya başladığı ülkelerde, akut enfeksiyonun komplikasyonu olan paralitik polio insidansı artmaya başlamıştır. Bu durum infantlara transplasental olarak ve anne sütüyle geçen koruyucu maternal poliovirus antikorların azalmasının açık bir sonucudur, infantların ilk poliovirus enfeksiyonunu maternal koruma kalmadığında geçirme riskinde artışa yol açar. Benzer şekilde, enterovirüs enfeksiyonlarının genel toplumda sıklığının azalması, küçük çocuklarda enterovirüslerin diyabetojenik etkisine hassasiyeti arttıracaktır. Benzer fenomen tip 1 diyabet insidansının belli etnik farklılıklar göstermesini açıklayabilir, çünkü enterovirüs enfeksiyonları tip 1 diyabetin daha çok görüldüğü yerlerde daha nadir görülür (31).

Avusturalya' da yapılan bir çalışmada Rotavirüsün VP7 proteini ile GAD 65 molekülü ve tirozin fosfataz aracılıklı IA-2 molekülü proteininin T hücre epitopları arasında benzerlik olduğu belirtilmiştir (32). Tip 1 diyabete genetik olarak yatkın olan infantlarda yapılan prospektif bir çalışmada, diyabet otoantikorlarının ortaya çıkması rotavirus antikorlarının artışı ile ilişkilendirilimiş ve bu rotavirus enfeksiyonlarının genetik olarak hassas infantlarda β hücre otoimmünitesine neden olduğu belirtilmiştir (33). Finlandiyada yapılan prospektif bir çalışmada genetik yatkınlığı olan tip 1 diyabetli infant ve çocukların %16' sının ilk diyabet antikorlarının belirlenmesinden 6 ay önce rotavirus enfeksiyonu geçirdiği, kontrol grubunda ise %15' inin ilgili zaman peryodunda rotavirus enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır (34). Bu gözlem β hücre otoimmünitesinde rotavirus enfeksiyonlarının tetikleyici rolünü desteklememektedir.

Konjenital rubella enfeksiyonu, bugün için diyabetle ilişkisi en iyi bilinen viral enfeksiyondur. Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %12-20' sinde tip 1 diyabet geliştiği, %40' ında da takiplerinde oral glukoz tolerans testinin bozulduğu

gösterilmiştir (18).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmüniteyi tetiklediği konusunda bilgiler mevcuttur. Anne sütü tip 1 diyabete karşı koruyucudur. Anne sütünde sekretuar IgA antikorları, sitokinler, büyüme faktörleri bulunur, infantın kendi immün yanıtını geliştirmesini sağlar, enfeksiyonlara karşı korur, β hücre proliferasyonunu arttırır ve yabancı gıda antijenlerine maruziyeti geciktirir (30). Popülasyona dayalı çalışmalarda anne sütünün otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu saptanırken erken süt çocukluğu döneminde eklenen suplementasyonların (inek sütü gibi) riski arttırdığı öne sürülmüştür. Gerstein tarafından yapılan bir metaanaliz sonucunda, inek sütünün yenidoğana 3-4 aydan önce verilmesinin diyabet gelişim riskini 1.5 kat arttırdığı vurgulanmıştır (35). Otoimmünitenin, inek sütündeki bovin albuminin yapısında bulunan 17 aminoasitlik peptid ile adacık hücre antijeni 69 (ICA 69) arasında olası moleküler benzerlikten kaynaklandığı ileri sürülmüştür (18, 36). Çalışmalarda inek sütü bazlı formulalara kıyasla, yüksek hidrolize formula mama kullanımının tip 1 diyabet insidansını azalttığı saptanmıştır.

Yapılan son prospektif çalışmalarda tahıllara erken maruziyetin diyabetle ilişkili otoantikorların oluşması riskini arttırabildiği gösterilmiştir. Amerika' da yapılan bir çalışmada tahıllara hem erken (4 aydan önce), hem de geç (7 aydan sonra) maruziyetin β hücre otoimmünitesi riskinin artması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür; Almanya' da yapılan bir çalışmada ise 3 aydan önce tahıllara maruziyet risk artışı ile ilişkili olarak belirtilmiştir. Ayrıca Amerika çalışmasında gluten içeren ve gluten içermeyen tahılların her ikisinin de β hücre otoimmünitesi için risk artışına neden olduğu belirtilmiştir (27).

İnfant döneminde hızlı kilo alımı geç çocukluk çağında tip 1 diyabet gelişiminde risk faktörü olarak defalarca belirtilmiştir. Finlandiya' da yapılan bir çalışmada tip bir diyabetli çocukların infant döneminde sadece daha kilolu değil, ayrıca daha uzun oldukları gösterilmiştir. Hızlanmış lineer büyüme ve kilo alımı β hücre yükünün ve insülin direncinin artması ile sonuçlanır. Aktif β hücrelerin,

istirahatteki hücrelere göre sitokin aracılıklı hasara daha yatkın oldukları deneysel olarak gösterilmiştir. Bu hızlı büyümenin β hücre stresini tetiklediği anlamına gelir (27).

Son zamanlarda hijyen hipotezi tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıkların insidansının artışı ile de ilişkilendirilmiştir. Yaşamın erken döneminde azalmış bir mikrobiyal yük immün sistemin programlamasında büyük bir hasar yapabilir (27).

Kimyasal ajanların ve ilaçların da pankreasın β hücrelerinde haraplanma yaparak tip 1 diyabet gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozocin, pentamisin ve vacor gibi ilaçların diyabetojenik ilaçlar olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en önemlisi olan diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozocindir. Streptozocin, pankreasın β hücrelerini direk olarak ve otoimmüniteye neden olarak haraplamaktadır (18).

Tip 1 diyabete yatkınlığı arttıran çevre faktörlerinin rolünü araştıran geniş popülasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Adolesan Diyabetinin Çevresel Belirleyicileri (TEDDY) isimli, devam eden çalışmada, yüksek risk HLA taşıyan binlerce bebek doğumdan ergenliğin sonuna kadar izlenmekte ve enfeksiyoz ajanlar, beslenme faktörleri ve diğer çevre faktörlerinin otoimmünite üzerindeki tetikleyici etkileri araştırılmaktadır (36, 37).

2.5.3. Otoimmünite

Genetik ve çevresel faktörler, pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler (18, 38). Otoimmün süreçle birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş ilerleyen yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin %80-90 ‘ının haraplanması durumunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (18, 39). Küçük yaş grubundaki diyabetik hastalarda hiperglisemi semptomları ortaya çıktıktan sonraki ilk 3 yılda pankreatik β hücre yıkımı tamamlanırken, daha büyük yaş grubunda bu sürecin 10 yılda tamamlandığı ileri sürülmektedir(18).

Otoimmün kaynaklı tip 1 diyabette insülin sekresyonundaki azalma 2 mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın β hücrelerinin haraplanması iken, diğer mekanizma ortamdaki sitokinlerin pankreasın β hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır (18). Tip 1 diyabet geliştiren hastalardaki otoimmün yıkım sürecinin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle balayı süreleri de bireysel değişkenlik gösterebilmektedir (40, 41). Küçük yaşta ve ağır klinik bulgu ile başvuran çocuklarda balayı süresinin daha kısa sürdüğü belirtilmektedir (41). Tek antikor pozitifliği olanlarda yıkım süreci daha yavaş seyirli iken, çoklu antikor pozitifliği olanlarda daha hızlı olduğu saptanmıştır (18, 42).

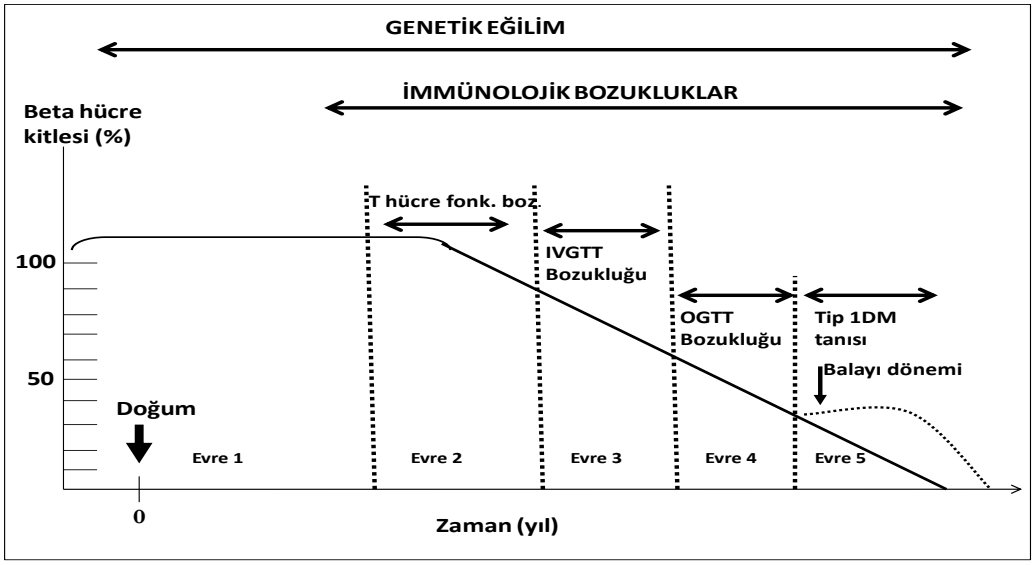
Tip 1 diyabet hastalarında otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir: 1. Çevresel faktörlere maruziyet, 2. T hücrelerinin uyarılması, 3. T hücrelerinin farklılaşması, 4. β hücrelerinin haraplanması (18).

Tip 1 diyabet tanısı alan olguların %70-80‘ inde β antijenlerine karşı gelişen antikorların pozitif olduğu bildirilmektedir. Ancak bu antikorların, ailesinde tip 1 diyabet öyküsü olanların %3‘ ünde de pozitif olabileceği bildirilirken, genel popülasyondaki pozitifliğin %0.3-0.4 olduğu saptanmıştır (38, 42).

Tip 1 diyabette insülinitis durumunun göstergesi olan antikorlar adacık hücre antikorları olarak isimlendirilir. Bunların başlıcaları, glutamik asit dekarboksilaz (GAD 65), adacık tirozin–fosfataz antikoru (IA-2 veya ICA 512), insülin otoantikorları (IA-A) ve adacık hücre otoantikorlarıdır(ICA) (17). Radyoimmünassay yöntemlerle kolaylıkla tanınabilen bu antikorların immun kaynaklı tip 1 diyabet tanısında önemli rolü olduğu saptanmıştır. Bu antikorların bir veya birkaçının diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleştiği öne sürülmektedir (38, 43, 44). Yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda antikorlardan birinin pozitif saptanma oranı %95 iken, iki antikorun pozitif saptanma oranı %80, üç antikorun da pozitif saptanma oranının %25 olduğu saptanmıştır(44). Ancak bu antikorların hangisinin patogenezde aktif rol oynadığı bilinmemektedir.

Evre 1’ de genetik hassasiyeti olan kişilerde adacık hücre antikorları ortaya çıkar. Evre 2’ de antikor pozitifliği ve β hücre kitlesinin yaklaşık %50 azalmasına

karşın klinik olarak tespit edilen metabolik bozukluklar yoktur. Evre 3' te intravenöz glukoz tolerans testinde (IVGTT) birincil faz insülin yanıtı (1-3. dk) azalmıştır. Evre 4' te oral glukoz tolerans testi (OGTT) bozulmuştur. OGTT bozulduktan 1-2 yıl sonra aşikar diyabet bulguları ile klinik diyabet ortaya çıkar (38, 43, 44) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Tip 1 DM' nin gelişim evreleri

Prediyabet döneminde tanıda adacık hücre antikorlarının tespiti önemlidir. Otoimmün olay hastaların çoğunda yıllarca subklinik olarak devam eder, ancak adacık hücrelerinin %80'i yıkıldıktan sonra klinik semptomlar ortaya çıkar. 5 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 antikoru da pozitif olanlarda %80 olduğu saptanmıştır (36).

2.6. DIYABETES MELLITUSUN SINIFLAMASI

Amerika'da bugünkü diyabetin tanı ve sınıflaması Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından geliştirilmiş ve 1979' da yayınlanmıştır. 1997' de ADA yeni tanı ve sınıflama kriterilerini yayınlamıştır. Bu kriterler genel yanlış anlaşılmaların düzeltilmesi amacıyla 2003' te tekrar düzenlenmiştir.

Diyabet tanısı alan bireylerde etkin bir tedavi için diyabetin tiplendirilmesinin yapılması yol gösterici olmaktadır. Diyabetin etyolojik sınıflaması tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, diğer spesifik tipler ve gestasyonel diyabet olmak üzere 4 ana grup altında yapılmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması

1. TİP 1 DİYABET
a. Otoimmün
b. İdiyopatik
2. TİP 2 DİYABET
3. DİĞER SPESİFİK TİPLER
A. β hücre fonksiyonunda genetik defekt
MODY
Mitokondrial DNA
Monogenik neonatal diyabetes
B. İnsülin etkisinde genetik defekt
Tip A insülin direnci
Leprechanunism
Rabson-Mendenhall Sendromu
C.Ekzokrin pankreas hastalıkları
Kistik fibrozis, Hemakromatozis, Pankreatektomi
D. Endokrinopatiler
Cushing Sendromu, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Akromegali, Glukagonoma
E. İlaç ve kimyasal tetiklediği
Glukokortikoidler, Diazoksit, β adrenerjik agonistler, Pentamidin, Nikotinik asit, α interferon, Takrolimus
F. İnfeksiyonlar
Konjenital rubella, Sitomegalovirus
G. İmmün aracılıklı diyabetin yaygın olmayan formları
‘’Stiff-man ‘’ sendromu
Anti–insülin reseptör antikorları
H. Diyabetle bazen ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Down sendromu, Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Wolfram sendromu, Friedreich ataksisi, Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Myotonik distrofi
4. GESTASYONEL DİYABET

2.6.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabette β hücre hasarı ve mutlak insülin eksikliği vardır, otoimmün ve etyolojisi bilinmeyen vakaları kapsar.

2.6.1.1. Tip 1a, Otoimmün Diyabet

Tip 1 diyabetin çoğu pankreas β hücrelerinin T hücre aracılıklı otoimmün hasarı sonucunda oluşur ve β-hücre hasarının göstergeleri olan adacık hücre antikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA), GAD otoantikorları (GAD 65) ve tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2β antikorlarının varlığı ile karakterizedir. Hastaların %85-90' ında açlık hiperglisemisi saptandığında, bu antikorlardan bir veya daha fazlası bulunur. Ayrıca spesifik HLA grupları ile ilişkilidir. β hücrelerin otoimmün harabiyeti genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Diyabetin bu tipinde hastalar başvurduklarında nadiren obez olmalarına rağmen, obezitenin varlığı tanıyı ekarte ettirmez. Bu hastalar ayrıca Grave's Hastalığı, Haşimoto tiroiditi, Addisson hastalığı, vitiligo ve pernisiyoz anemi gibi başka otoimmün hastalıklara yatkındırlar (10).

2.6.1.2. Tip 1b, İdiyopatik Diyabet

Tip 1 diyabetin bazı formlarında etyoloji bilinmemektedir. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülinopeni ve ketoasidoza yatkınlık vardır fakat, otoimmünite bulgusu yoktur. Bu vakalar tip 1b olarak sınıflandırılır. Tip 1 diyabetli olguların sadece küçük bir kısmı bu gruptandır. Diyabetin bu formu kuvvetle kalıtımsal özellik gösterir ve HLA ilişkili değildir (45).

2.6.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet, diyabetin en sık görülen formu olup, insülin direnci ve genellikle görece insülin eksikliğine (mutlak eksiklikten ziyade) sahip bireyleri

tanımlar (46). Hastalar başlangıçta ve sıklıkla yaşamları boyunca insülin tedavisine ihtiyaç göstermezler. Diyabetin bu formunun spesifik etyolojisi bilinmemekle beraber, β hücresinin otoimmün hasarı yoktur (10). Diyabetin bu formundaki hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi değişken derecelerde insülin direncinin nedenidir (47, 48). Ketoasidoz nadiren görülür; görüldüğünde genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığın yarattığı stress ile ilişkili olarak ortaya çıkar (49, 50). Diyabetin bu formu sıklıkla yıllarca tanı almaz çünkü hiperglisemi kademeli olarak gelişir ve erken dönemde hiperglisemi, hastanın diyabetin klasik semptomlarını farkedebileceği kadar şiddetli değildir (51). Bununla beraber, bu hastalar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmesi açısından artmış riske sahiptir (51, 52). Halbuki bu hastalarda insülin normal veya artmıştır; bu da β hücre fonksiyonunun normal olduğunu gösterir (53). Nitekim bu hastalarda insülin sekresyonu defektiftir ve insülin direncini karşılamaya yetersizdir. İnsulin direnci kilo verme ve /veya farmakolojik tedavi ile düzelebilir ancak nadiren normale gelir (54-58). Yaş, obezite, fiziksel aktivitenin azalması ile diyabetin bu formunun gelişme riski artar (59). Önceden gestasyonel diyabeti olan kadınlarda ve hipertansiyonu ve dislipidemisi olan bireylerde daha sık ortaya çıkar ve farklı etnik gruplarda sıklığı değişebilir (51, 59). Tip 1 diyabetin otoimmün formundan daha çok; genetik yatkınlık ile ilişkilidir (60). Ancak genetiği komplekstir ve tanımlanmamıştır.

1997 ve 2003' te Diyabetes Mellitus Tanı ve Sınıflaması Uzman Komitesi (Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus) diyabet kriterlerine uymayan ancak normal kabul edilen değerden daha yüksek glukoz değerlerine sahip bireyleri ara grup olarak tanımlamıştır (61). Bu ara grup ''bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT)'' olarak tanımlanmıştır.

BAG ve BGT normal glukoz homeostazisi ve diyabet arasında bozuk karbonhidrat metabolizmasının doğal seyrinde ara durumlardır. BAG ve/veya BGT' li hastalarda diyabet gelişimi için görece yüksek risk vardır; prediyabet olarak adlandırılır. Bu iki durum Tablo 2.1' deki hastalık süreçlerinin ara durumları olarak

dikkate alınabilir. BAG ve BGT obezite, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren metabolik sendrom ile ilişkili olabilir. BAG ve BGT kriterlerine uyan hastalar günlük yaşamlarında öglisemik olabilirler ve normal/normale yakın HbA1c düzeyine sahip olabilirler ve BGT olan hastalar sadece OGTT ile yükleme sonrası hiperglisemileri aşikar olabilir (2). Fiziksel aktiviteyi arttırmak, vücut ağırlığının %5-10 kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve belli farmakolojik ajanlar BGT' lı hastalarda diyabet gelişimini önleyebilir veya geciktirebilir(9).

2003 yılında Amerikan Diyabet Birliği Uzman Komitesi (American Diabetes Association Expert Committee) AKŞ sınırını 110 mg/dl' den 100 mg/dl' ye çekmiştir. Ancak DSÖ ve diğer bazı diyabet birlikleri AKŞ indeki bu değişikliği benimseyememişlerdir (9).

Açlık kan şekerinin sınıflaması şu şekilde tanımlanır(2):

- AKŞ < 5,6 mmol/L (100 mg/dl) = Normal açlık glukozu
- AKŞ 5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dl) = BAG
- AKŞ ≥7 mmol/L (126 mg/dl) = Kesin olmayan diyabet tanısı (tanı doğrulanmalı)

OGTT kullanıldığında ilgili sınıflama(2):

- Beslenmeden 2 saat sonra glukoz <7,8 mmol/l (140 mg/dl)= Normal glukoz toleransı
- Beslenmeden 2 saat sonra glukoz 7,8-11,1 mmol/l (140-199 mg/dl)=BGT
- Beslenmeden 2 saat sonra glukoz >11,1 mmol/l (200mg/dl)= Kesin olmayan diyabet tanısı (tanı doğrulanmalı)

2.7. TİP 1 DİYABETES MELLİTUSTA KLİNİK

Çocukluk çağında tip 1 diyabetin klinik gidişi preklinik diyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon veya balayı dönemi ve yaşam boyu insülin bağımlı kronik faz olmak üzere 4 evrede toplanabilir (2).

''Preklinik diyabet'' diyabetin klinik olarak ortaya çıkışından aylar veya yıllar öncesini tanımlar; bu dönem β hücre otoimmünitesi belirteçleri (ICA, GAD 65, IA-2 veya ICA 512, IA-A otoantikorları), genetik belirteçler (HLA genotipleri) veya IVGTT ile insülin salınım cevabı ölçümüyle saptanabilir (2).

Preklinik diyabet evresinden aylar veya yıllar sonra ''diyabet'' ortaya çıkar. Diyabet poliüri, polidipsi, tuvalet alışkanlığını edinmiş bir çocukta yeni başlayan enuresis, kilo kaybı gibi acil olmayan klinik tablo ile karşımıza çıkabileceği gibi ciddi dehidratasyon, şok ve diyabetik ketoasidozla da klinik bulgu verebilir (2).

İnsülin tedavisinin başlanmasından sonra çocuk ve adolesanların yaklaşık %80' inde insülin ihtiyacı geçici olarak azaldığı ''parsiyel remisyon veya balayı dönemine'' girilir (125). Parsiyel remisyon fazı, hastanın insülin ihtiyacının 0,5 Ü/kg/gün' den daha az olması ve HbA1c' nin <%7 olması olarak tanımlanır (62). Parsiyel remisyon fazı insülin tedavisi başlandıktan günler veya haftalar sonra başlar; haftalar, aylar sonra da olabilir. Bu faz boyunca hastanın kan şekerleri diyet ve egzersizdeki değişikliklere rağmen, sıklıkla normal aralıktadır. Bu dönemin önemi; parsiyel remisyon fazının geçici olduğu konusunda aileler bilgilendirilmeli; diyabetin kendiliğinden düzelebileceği yanlış umutlara kapılmaları önlenmelidir (2). Bu dönemde, ailenin ve çocuğun kronik bir hastalık olan Tip 1 DM' i kabullenmesi açısından, insülin dozunun hipoglisemi oluşturmayacak minimum doza (0,1 U/kg/gün) inilmesi önerilmektedir (2). Eğer insülin tamamen kesilirse remisyon dönemi sonrası insülin ihtiyacı çok arttığı için hasta ketoasidoz tablosuna girebilir (2).

Parsiyel remisyon fazından ''yaşam boyu insülin bağımlı kronik faza'' ilerleme genellikle residual β hücre fonksiyonunda kademeli, fakat araya giren bir hastalıkla hızlanabilen azalma sonucu oluşur. Bu evre insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanılmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (2).

2.8. TİP 1 DİYABETİN TAKİP VE TEDAVİSİ

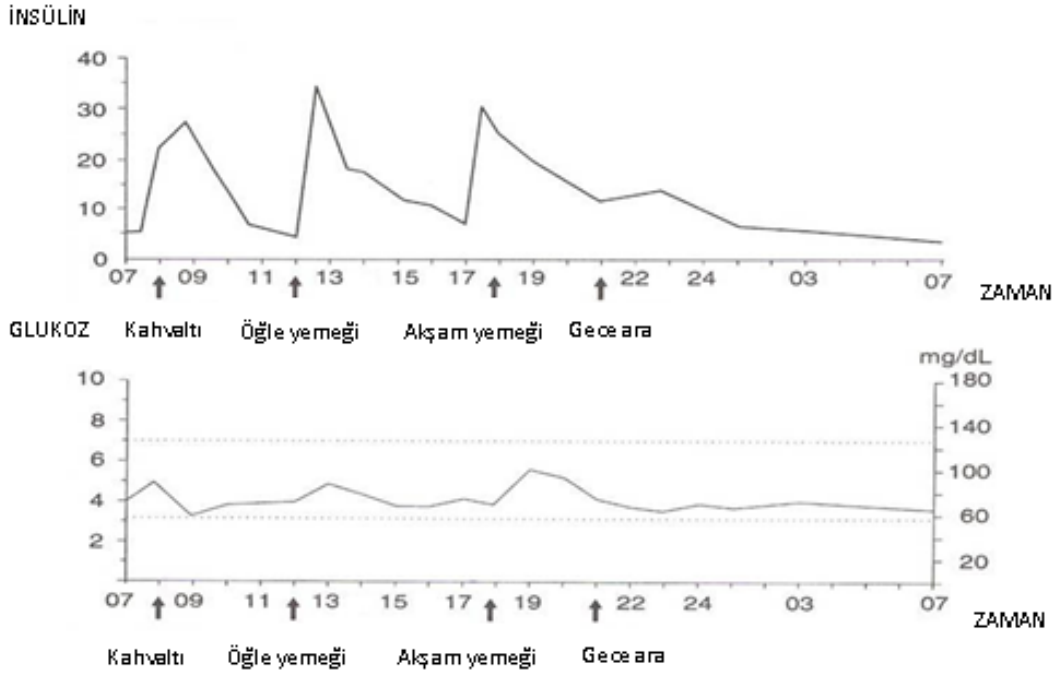
Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT: Diabet Control and Complication Trial) ve onun uzun dönem izlem çalışması olan Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi Çalışması'nda (EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) tip 1 DM'li gençlerde, ciddi hipoglisemiye neden olmaksızın, erken döneminde kan şekeri ve HbA1c düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmanın amaçlanması önerilmiştir (19). Yine DCCT ve EDIC Çalışması' nda erken dönemde glisemik kontrolün, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların riskini önemli derecede azalttığı belirtilmiştir (3, 63).

Tip 1 DM tedavisi; uzman hekim, diyet uzmanı, diyabet hemşiresi ve psikoloğun katıldığı bir ekip tarafından yönetilmelidir. Diyabet ekibini oluşturan kişilere acil durumlarda telefonla ulaşılabilinir olunmalıdır. Diyabetli çocuk, ailesi ve öğretmeni hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavideki ilk basamak hasta ve ailenin sürekli eğitimidir (20). İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve en uygun metabolik kontrol ile normal büyüme ve gelişmesini sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir. Bunun için diyabet ekibi tarafından çocuğun yaşı uygun ise çocuk ta dahil olmak üzere, aileye diyabet eğitimi verilmelidir (64, 65).

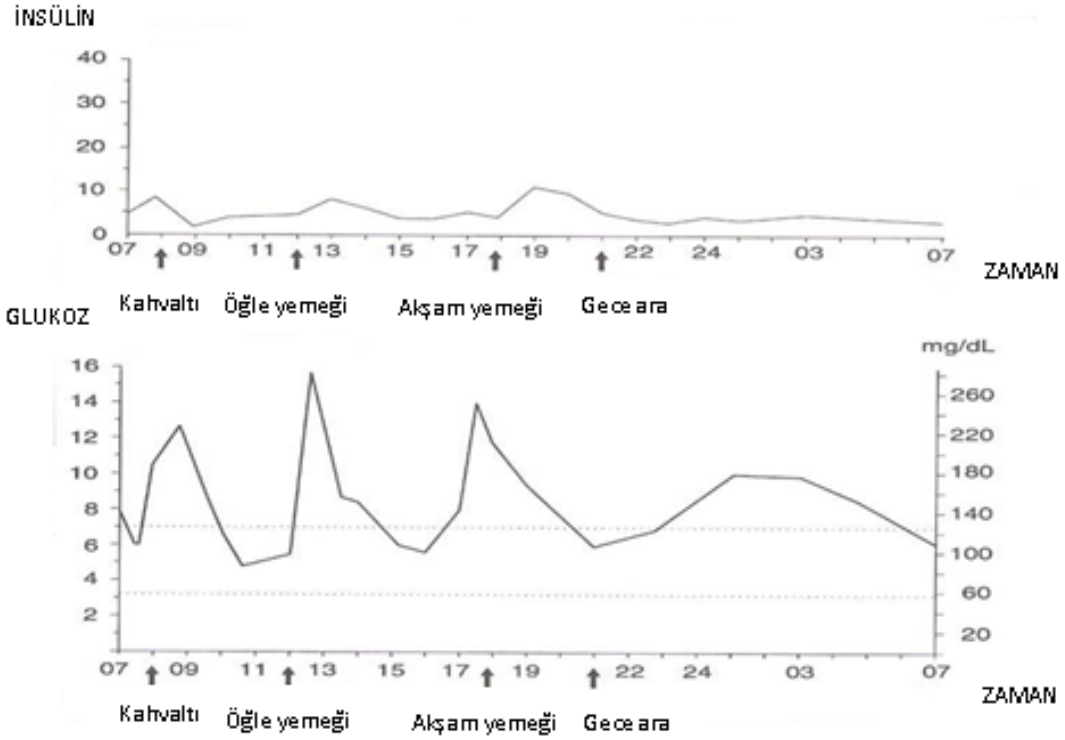
İnsan insülini, pankreasın β hücrelerinden salgılanan ve kan şekerini düzenleyen 51 aminoasitten oluşmuş heterodimer yapılı bir protein hormondur. α zinciri 21, β zinciri 30 aminoasit içerir. İnsülin pankreas β hücrelerinden önce preproinsülin olarak sentezlenip, proinsüline parçalanır. Proinsülin molekülü, β zincirinin karboksil ucunun, C peptid adı verilen ara protein ile α zincirinin amino ucuna bağlanması ile oluşur. Granüllerden insülin salınırken eşit miktarlarda C peptid de salınmaktadır. Granüllerden 2 şekilde insülin sekresyonu süregelmektedir; bazal ve postprandiyal insülin sekresyonu. Diyabetik olmayan erişkinlerde açlık halinde insülin üretimi saatte 0,5-1 ünitedir, pankreas insülin atılımının %40' ını oluşturur ve tekrar eden dalgalanmalar halinde gerçekleşmektedir. Bazal salınım esnasında pulslar yaklaşık her 10 dk da bir gerçekleşir, öğünlerle birlikte oluşan

glukoz ve inkretin uyarısıyla pulsların hem büyüklüğü hem de sıklığı artar (66). Gün boyu devam eden bazal sekresyon ile hepatik glukoz üretimi baskılanır, lipoliz önlenir ve periferik hücrelere glukoz girişi sağlanır. Buna karşılık öğünlerdeki uyaranlar (örn: glukoz ve amino asitler) ve gastrointestinal hormonlar gıda alımını takip eden dakikalarda hızla artan ve bazalin 5 katına ulaşabilen bir postprandiyal insülin artışına neden olarak sağlıklı bireylerde plazma glukozu normal aralıkta tutulabilir (Şekil 2.2 ve Şekil 2.3). Gıda alımından hemen sonra gerçekleşen prandiyal insülin sekresyonu 2 fazlıdır. Birinci faz 2-5 dk, ikinci faz ise 5-52 dakika sürer, bu insülin salınım paterni yemek sonrası hepatik glukoz çıkışını düzenler ve yemekten 2-4 saat sonra insülin düzeyi normale döner (66, 67).

Tip 1 diyabette tedavinin temel öğesi insülindir. Eksojen insülin tedavisinin amacı, fizyolojik insülin profilini taklit etmek ve böylece sıkı glisemik kontrol sağlayarak komplikasyonları önlemek ve geciktirmek, hastayı hipoglisemi ataklarından korumak, çocuk ve ailesinin yaşantısına esneklik kazandırmaktır (68).



Şekil 2.2. Sağlıklı bireylerde insülin sekresyonu ve kan şekeri regülasyonu



Şekil 2.3. Diyabetli bireylerde insülin sekresyonu ve kan şekeri regülasyonu

Preadolesan dönemde başlangıç insülin ihtiyacı yaklaşık 1 Ü/kg/gündür. Balayı dönemi olarak bilinen parsiyel remisyon dönemi insülin ihtiyacının iyi metabolik kontrol ve normale yakın HbA1c düzeyi ile 0,5 /kg/güne kadar azalması olarak tanımlanır. Bu yeni tanı alan hastalarda tanıdan ortalama 12 ve 16 hafta sonra insülin gereksiniminin en az düzeye inmesiyle ortaya çıkar. Bu dönemde, insülin dozu hipoglisemiyi önlemek için dikkatlice azaltılmalıdır. Tüm hastalarda insülin gereksinimi remisyon sonrasında giderek artar ve genellikle preadolesanlarda yaklaşık 0,8-1,2 Ü/kg/güne ulaşır ve bazı adolesan çocuklarda bundan daha fazla insülin gereksinimi olur (36). Bu, pubertal hormonların indüklediği insülin direncine sekonder artmış insülin ihtiyacı ile ilişkilidir. Adolesan hastalarda hedef HbA1c düzeylerini korumak için 1,5 -1,8 Ü/kg/gün insülin ihtiyacı olması nadir değildir (69).

Çocuk ve adolesanlarda tedavinin biyokimyasal hedefleri Çocuk ve Adolesan Diyabetinde Uluslarası Uzlaşı Derneği (ISPAD: International Society For Pediatric and Adolescent Diabetes) tarafından son yıllarda ‘’ideal HbA1c <%6,5; optimal <%7,5;

suboptimal %7,5-9; >%9 müdahale gerektirir'' olarak belirtilmiştir. ISPAD uzlaşı raporunda her çocuğun hedef değerlerinin bireysel olarak belirlenmesi ve hedef değerin ciddi hipoglisemiden olduğu kadar, sık hafif ve orta hipoglisemiden kaçınırken; mümkün olduğunca normale yakın glisemik değerleri sağlaması gerektiği belirtilmiştir (1).

İnsülinlerin keşfine göre sırayla 3 major grup insülin preparatı mevcuttur:

1. Hayvan pankreasından ekstrakte edilen özellikle sığır, domuz-sığır ve domuz insülini,

2. Rekombinant DNA tekniği ile üretilen insan insülinleri,

3. Molekül değişiklikleri ile farmakokinetik profili değiştirilen rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen insülin analogları (36).

Günümüzde sığır ve domuz insülinleri, antijenik özellikleri nedeniyle artık kullanılmamakta olup, yerini insan insülinlerine ve çoğu ülkelerde de insülin analoglarına bırakmıştır (2).

İnsülinler hızlı, kısa, orta ve uzun etkili olarak sınıflandırılmalarına rağmen birçok faktör insülin etki sürelerini etkilemektedir (enjeksiyon yeri, enjeksiyonun derinliği, insülin tipi, insülin dozu, enjeksiyon için kullanılan yöntem (şırınga, kalem), deri ısısı, egzersiz gibi) (70).

2.8.1. İnsan insülinleri

Rekombinant DNA tekniği ile üretilmekte olup günümüzde kullanılan insan insülinleri kısa (regüler), orta (Neutral Protamin Hagedorn (NPH) ve Lente) ve uzun etkili (ultralente) olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca bu insülinleri belirli oranlarda içeren premiks insülinler de ticari olarak bulunmaktadır.

2.8.1.1. Regüler insülin

İnsan insülini ile yapısal olarak özdeştir. İnsülin cilt altı kapillerlerden monomer formunda iken emilir. Ancak regüler insülin çözelti halindeyken kolayca dimer ve hegzamer oluşturduğundan enjeksiyon sonrası emilimi gecikmekte, fizyolojik insülin sekresyonuna göre daha geç zirve yapmaktadır. Bu nedenle postprandiyal glukoz regülasyonunu sağlamak amacıyla regüler insülin öğünden 30 dk önce uygulanmalıdır. Pik etki 2-3 saatte oluşur ve etkisi 5-8 saat devam eder (Tablo2.1) (70-72). Ancak tedavi sırasında erken postprandiyal hiperglisemi ve geç postprandiyal hipoglisemi riski yüksektir. Regüler insülin orta etkili insülinle ikili rejimlerde veya orta etkili insülinin günde 2 kez veya bazal analoğun günde bir veya 2 kez uygulanmasıyla bazal bolus rejimlerde öğünden 20-30 dk önce verilerek öğün öncesi bolus enjeksiyonlar şeklinde kullanılır (2).

2.8.1.2. NPH İnsülin

Bazal gereksinimi karşılamak için günde 1-2 kez kullanılırlar. Etkisi 2-4 saatte başlamakta, 4-10 saatte zirve yapmakta ve 10-16 saat süreyle devam etmektedir (Tablo 2.2) (70-72). Fizyolojik insülin salınım profilinin aksine NPH insülinin pik yapması ve etki süresinin 24 saatten az olması kullanım güçlüğüne neden olmakta ve gece hipoglisemi riski taşımaktadır.

2.8.2. İnsülin Analogları

2.8.2.1. Çok kısa etkili analoglar (insülin lispro, aspart ve glulizin)

Çok kısa etkili analoglar, insülinin β zincirinin C terminal ucunda aminoasit diziliminde yapılan bazı değişikliklerle elde edilirler. Bu değişiklik ile cilt altında daha yüksek oranda monomerik yapıda kalmaları sağlanmakta ve bu yolla emilim hızları arttırılmaktadır (19). Etkileri 10-15 dakikada başlamakta, 30-90 dakikada pik yapmakta ve 4-5 saat sürmektedir (Tablo 2.2 ve Şekil 2. 4) (70-72). Etkilerinin hızlı

başlayıp, daha kısa sürmesi nedeniyle fizyolojik postprandiyal insülin sekresyonunu regüler insülinlere nazaran daha iyi taklit etmektedirler (2, 19, 36, 73). Böylece etkileri öğünle ilişkili kan şekeri artışını kapsar ve karbonhidrat emilimi tamamlandıktan sonra devam etmez. Öğünden hemen önce uygulanabilir olmaları nedeniyle hasta yaşam kalitesini arttırırlar. Önemli dezavantajlarından biri yüksek maliyetleri, diğeri ise gebelikte teratojenite riski ve uzun dönem güvenliklerinin belirsizliğidir (71).

Çok kısa etkili insülin analogları öğün öncesi verildiğinde hızlı etkileri nedeniyle postprandiyal hiperglisemiyi azalttıkları gibi nokturnal hipoglisemiyi de azaltırlar (74, 75). Öğününü yavaş tüketen infant ve küçük çocuklarda ihtiyaç halinde yemek sonrası uygulanmaı gibi yararlı seçenek sunar(76). Sıklıkla uzun etkili insülinlerle kombine edilerek prandiyal bolus gibi kullanılırlar. İnsülin pompasında sıkça kullanılırlar.

2.8.2.2. Uzun etkili analoglar (insülin glarjin ve detemir)

2000' li yılların başında üretilen uzun etkili insülin analogları, zirve etkisi yapmamaları ve etkilerinin 24 saat sürmesi nedeniyle bazal insülin ihtiyacını karşılamak için yaygın bir şeklide kullanılmaktadır (Tablo 2.2 ve Şekil 2. 4).

Glarjinin yapısında β zincirinin karboksi ucuna 2 arjinin eklenmiş ve α 21 pozisyonundaki asparajin glisin ile yer değiştirmiştir. Böylece cilt altı dokunun fizyolojik pH' sında kolayca hegzamerler oluşarak emilim yavaşlamıştır. Etkisi 2-4 saatte başlamakta ve pik gerçekleşmeksizin 24 saat sürmektedir (19, 70-72, 77). Tedavi sırasında gece hipoglisemi riski düşüktür ve NPH insüline nazaran daha iyi bazal insülin düzeyi ve açlık glukoz kontrolü sağlar (73).

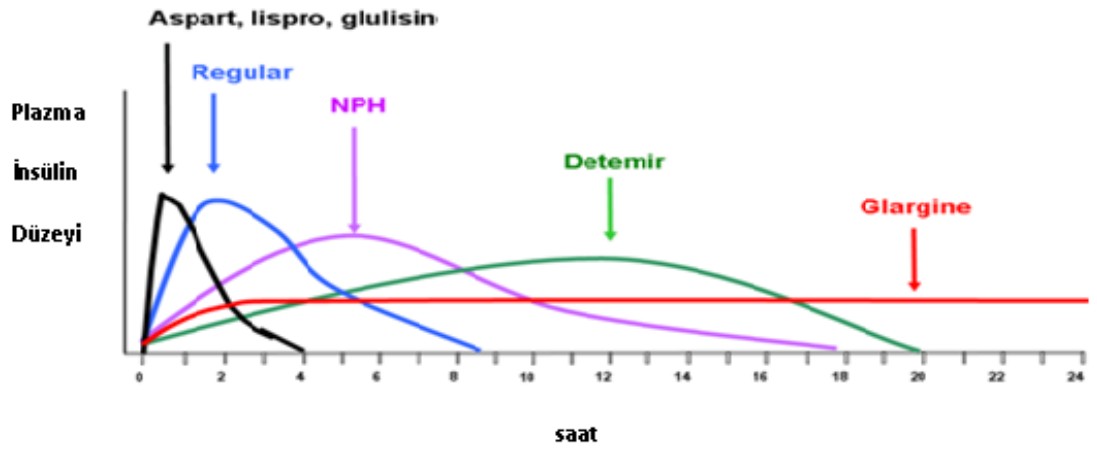
Detemir insülinde β 29' a 14 karbonlu bir yağ asidi açillenmiştir. Bu değişiklik sonucu detemir insülin, yağ asidi zinciri ile albümine geri dönüşümlü bir şekilde yüksek oranda (%98 oranında) bağlanmakta ve ancak serbest kısım etki göstermektedir. Nötral pH' lı detemirin etkisi enjeksiyondan 2-4 saat sonra

başlamakta ve 24 saat sürmektedir. 6-8 saat sonra bir pik etki göstermekte, ancak bu etki NPH insüline göre daha stabil olup değişkenlik göstermemektedir (70-72). Detemir uygulamasında hipoglisemi riski önemli derecede düşüktür ve insülin tedavisinde beklenen kilo artışı riski azdır. Bunun nedeni açık olmamakla birlikte detemirin selektif iştah kontrol etkisiyle de ilişkili olabilir (67).

Uzun etkili analoglar genellikle günde bir kez kahvaltı öncesi, akşam yemeği öncesi veya yatarken uygulanırlar(73). Pediatrik popülasyonda, hastaların %70'i detemiri 2 dozda kullanır (77, 78).

Tablo 2.2. İnsülinlerin etki süreleri

İnsülinler	**Başlama zamanı**	**Maksimum etki**	**Toplam etki**
Regüler	30-50 dk	2-3 sa	6-8 sa
NPH	30-90 dk	4-6 sa	8-16 sa
Çok kısa etkili analoglar	15 dk	1-2 sa	3-4 sa
Uzun etkili analoglar	40-100 dk	-	16-24 sa



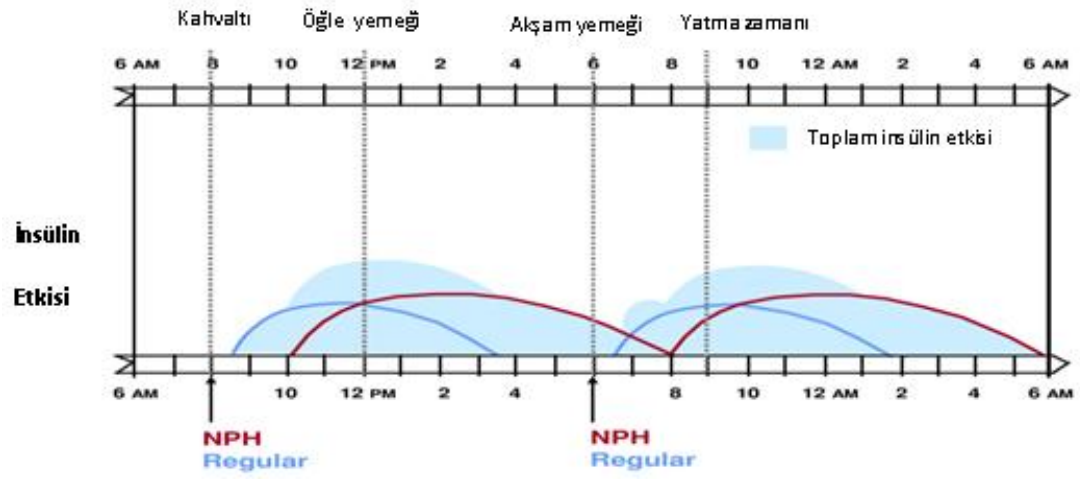
Şekil 2.4. Çok kısa etkili ve uzun etkili insülin analoglarının etki süreleri

2.9. İNSÜLİN TEDAVİ STRATEJİLERİ

Orta veya hızlı etkili insülin preparatları kombinasyonlarının günde bir veya 2 doz uygulanması olarak tanımlanabilen ‘’geleneksel insülin tedavisi’’ tip 1 diyabet tedavisinde birkaç dekat popüler olarak kullanılmıştır. Bu tedavi, daha sonra DCCT Çalışması tarafından glisemik kontrolü iyileştirdiği ve diyabetik komplikasyonları azalttığı kanıtlanan ‘’yoğun insülin tedavisi’’ ile yer değiştirmiştir (3).

2.9.1. Günde 2 Doz Uygulanan Sabit Öğün-İnsülin Rejimleri (NPH Kullanılan Geleneksel Tedavi Rejimleri)

Günde 2 doz uygulanan sabit öğün-insülin rejimleri (ikili insülin rejimi), kahvaltı öncesi ve ana akşam yemeği öncesinde NPH insülin ve regüler insülini değişik oranlarda içeren hazır karışımlar (premiks insülinler) kullanılarak yapılır (şekil 2.5)(2). Premix insülinler prepubertal çocuklarda günde 2 doz uygulanan insülin rejimlerinde tercih edilirler. Çeşitli ülkelerde, farklı üreticiler regüler ve NPH insülinin farklı oranlarında karışımını hazırlayarak (örneğin 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, 30:70, 40:60, 50:50) premix insülinleri üretmişlerdir. En yaygın kullanılan şekli 70/30 (%70 NPH ve %30 regüler insülin) karışımıdır.



Şekil 2.5. İkili insülin tedavi rejimi

Premix insülinler erişkinlerdeki tip 2 diyabetin tedavisinde oldukça tercih edilmektedir, fakat çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin tedavisinde kullanımı oldukça sınırlıdır. Remisyon peryodundan sonra, günde 2 enjeksiyonla özellikle gece hipoglisemi riskini üstlenmeden normale yakın glisemi sağlamak genellikle mümkün değildir. İkili rejimlerle akşam yemeğinden önceki orta etkili insülinin pik etkisinin, insülin ihtiyacının en az olduğu zaman (gece yarısı ile saat 04 arası) ortaya çıkma eğilimi büyük bir problemdir, nokturnal hipoglisemi riskini arttırır. Daha sonra NPH insülinin etkisi bazal insülin ihtiyacının arttığı saat 04 ile 08 arasında azalır. Sonuç olarak, kahvaltı öncesi kan şekerinin yükselme eğilimi (dawn fenomeni), kahvaltı öncesi azalan insülin etkisiyle ve /veya uykuda kan şekerinin düşmesine yanıt olarak artan kontrregulatuar hormon sekresyonuna bağlı, posthipoglisemik hiperglisemi (somogy fenomeni) ile daha da şiddetlenir (1, 19). Öğün alımı ve ölçülen kan şekerine göre insülin dozu ayarlamada yetersizlik bu tedavinin çocuklarda kullanımınının temel kısıtlayıcılarıdır (79).

2.9.2. Bazal-Bolus İnsülin Uygulaması

Diyabetik olmayan bireylerde fizyolojik insülin sekresyonu, plazma insülinin bazal salınımı ve öğünlerle ilişkili insülin pikleri ile karakterizedir. Uzun etkili, göreceli pik etkisi olmayan insülin analoglarının geliştirilmesi fizyolojik insülin sekresyon paternine çok benzeyen insülin rejimlerinin gelişmesini sağlamıştır. Günümüzdeki yoğun tedavi rejimleri bazal-bolus insülin uygulaması ile plazma insülinin bu diurnal ritmini taklit etmeyi amaçlar. Bazal bolus insülin rejimi fizyolojik insülin profilini en iyi taklit eden insülin rejimidir ve çoklu günlük insülin enjeksiyonu veya pompa tedavisi ile uygulanabilir(19).

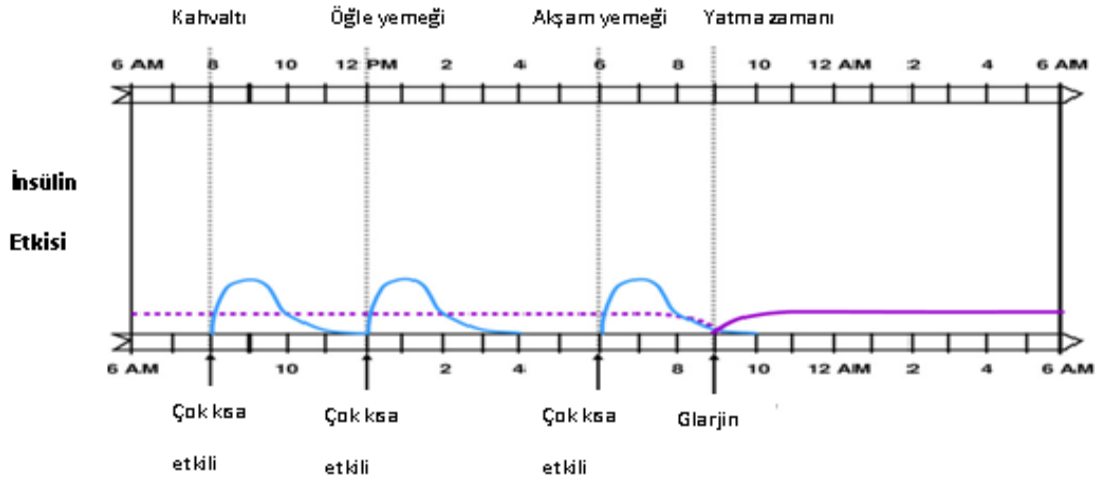
2.9.2.1. Çoklu insülin enjeksiyonları (yoğun tedavi rejimleri)

Bu tedavi rejimleri günde 3 veya daha fazla insülin enjeksiyonlarının uygulandığı tedavi rejimleridir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Yoğun tedavi rejimleri (çoklu insülin tedavisi)

Sabah	**Öğlen**	**Akşam**	**Gece**
Regüler+NPH		Regüler	NPH
Regüler	Regüler	Regüler	NPH
Çok kısa etkili	Çok kısa etkili	Çok kısa etkili	NPH
Çok kısa etkili	Çok kısa etkili	Çok kısa etkili	Bazal insülin

Çoklu doz insülin uygulaması tedavisinde bazal insülin düzeyi uzun etkili insülinlerin günde 1 veya 2 defa uygulanması ile sağlanırken, prandiyal boluslar regüler insülin veya çok kısa etkili insülin analogları ile sağlanır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Çoklu doz insülin uygulaması

Total günlük doz ihtiyacının %40-60 'ı bazal insülin, geri kalanı ise öğün öncesi çok kısa etkili veya regüler insülin olmalıdır. Regüler insülin enjeksiyonu her öğünden 20-30 dk önce, orta etkili veya bazal/uzun etkili insülin analogları yatmadan önce veya günde 2 kez (sabah, akşam) uygulanmalıdır. Çok kısa etkili insülin analogları enjeksiyonu her öğünden hemen önce (veya sonra) yapılmalıdır. Çok kısa etkili insülin analoglarının tam etkilerinin oluşması için öğünden, özellikle kahvaltıdan 15 dk önce verilmesi gerekebilir (2).

2.9.2.2. İnsülin pompa tedavisi

Pille çalışan pompa ile sürekli subkutan insülin infüzyonu (SSİİ), tip 1 diyabetin tedavisinde 20 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. 1996' da 20 yaş altında hastaların %5' inden azı pompa tedavisi kullanmaktayken, günümüzde dünya çapında tahminen 80.000' den fazla çocuk ve adolesan pompa kullanmaktadır (1).

Cihazlar genellikle karın cildine subkutan yerleştirilen küçük bir plastik kanül ve infüzyon seti ile bağlanmış insülin içeren programlanabilir bir pompa içerir. Kanül 2-4 günde bir değiştirilir. Pompa sabit veya değişken hızda kısa veya hızlı etkili insülini bazal insülin olarak sürekli sağlar ve her öğün ve ara öğünde bolus dozlar infüze edilir. Bolus dozlar öğün öncesi kan şekeri, öğündeki karbonhidrat miktarı ve öğün sonrası tahmin edilen egzersize göre ayarlanır(19, 77).

İnsülin pompasının kullanımı karmaşıktır ve tıbbi cihaz kullanımı için ayrıntılı eğitim gerektirir. İnsülindeki en ufak bir kesinti hızla metabolik dekompansasyona neden olur. Riski azaltmak için infüzyon sistemine titiz bakım yapılmalı ve sık kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. SSİİ' nun avantajları; esnek yaşam tarzı sağlaması, kan şekeri değişkenliğini azaltması, glisemik kontrolü düzeltmesi ve hipoglisemi sıklığını azaltmasıdır. Başarı normal kan şekeri konsantrasyonları elde etmek için motivasyon, sık sık kan şekeri takibi, kayıt tutma, iyi bir karbonhidrat sayımı yapma ve diyabet ekibi ile sık temas içinde olmayı gerektirir. Başarılı olmak için SSİİ 'nun hastaların ve diyabet bakımını yapan anne ve babaların daha fazla zaman, çaba ve diyabet ekibi tarafından önemli ölçüde destek ve eğitim gerektirdiğini anlamaları gerekir. Hastanın gıdaların karbonhidrat içeriği hakkında bilgi sahibi olması ve her öğünde tüketilen karbonhidrata göre insülin dozunu kendi hesaplayıp alete yüklemesi gerekir. Karbonhidrat sayımına ve çoklu doz insülin enjeksiyonuna hakim olamayan bireyin SSİİ'unda başarılı olma olasılığı düşüktür(1). Ayrıca pompa tedavisi pahalıdır ve cilt enfeksiyonu gelişimine neden olabilir.

Sürekli subkutan insülin infüzyonu kullanımı giderek artmasına rağmen, insülin enjeksiyon tedavisi tip 1 diyabetli çocuklarda halen en yaygın tedavi metodudur (80).

2.9.3. Karbonhidrat Sayımı ve Esnek İnsülin Tedavisi

2.9.3.1. Tıbbi beslenme tedavisi

Beslenme yönetimi tüm diyabet tiplerinin yönetiminde temel taşlardan biridir ve beslenme eğitimi hasta ve aile eğitiminin önemli bir parçasıdır. Tıbbi beslenme tedavisi hastanın yeme alışkanlıkları ve diğer yaşam tarzı özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Kan şekeri, HbA1c, lipidler, kan basıncı ve vücut ağırlığı gibi klinik ve metabolik parametrelerin izleminin yanı sıra, iyi bir yaşam kalitesi başarılı sonuç sağlamada kritiktir. Günümüzde kabul gören diyabet yönetimi, yoğun insülin tedavisi ile birlikte sık kan şekeri izlemi ve karbonhidrat sayımının birlikte uygulanmasıdır ve bu çocuk ve adolesanlarda glisemik kontrolü korurken, diyet esnekliğine izin verir (1).

ISPAD uzlaşı yönergeleri beslenme tedavinin amaçlarını, her şeyden önce ideal büyüme, gelişme, iyi bir sağlık için yeterli ve uygun enerji ve besin alımı, mümkün olan en iyi glisemik kontrol ve ideal vücut ağırlığını sağlamak ve korumak için yaşam boyu sağlıklı yeme alışkanlıkları özendirmek olduğunu belirtmiştir (81).

2.9.3.2. Karbonhidrat sayımı yöntemi ve değiştirme listeleri

Karbonhidrat sayımı tüketilen her öğünde veya ara öğünde karbonhidrat porsiyonlarının sayısını ve karbonhidrat miktarını sayarak öğün planlama yöntemidir (1). Karbonhidrat sayımı yöntemi 1960 ‘lı yıllarda ortaya atılmasına karşın DCCT Çalışması’ na kadar yaygın olarak kullanılmamıştır(81).

ADA’ ne göre; tipi ve kaynağı ne olursa olsun, alınan karbonhidrat miktarının tamamı glukoza dönüştürülür. Dolayısıyla postprandiyal glisemik cevabı, tüketilen karbonhidrat cinsinden ziyade tüketilen total karbonhidrat miktarı belirler. Karbonhidrat miktarı kan şekerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğuna göre, tüketilen karbonhidrat miktarından glukoz metabolizması için uygulanması gereken insülinin miktarını hesaplamak mümkündür (82).

Günlük total enerji alımının %50 ila %60' ı karbonhidratlardan alınır. Karbonhidratlar nişasta, meyve, süt ve şeker içeren gıdalardaki ana besindir ve kan şekerini en fazla etkileyen gıdalardır. Çünkü karbonhidratların tüketildikten sonra ilk 2 saat içinde hemen tamamı glukoza dönüştürülür ve ilk 15 dk' dan itibaren sistemik dolaşımda bulunurlar. Bu nedenle ideal glisemik kontrolü sürdürmek için en önemli makrobesindir (81, 82).

Günümüzde karbonhidrat sayımı **''değiştirme metodu''** veya **''karbonhidratın gramını toplama yöntemi''** olmak üzere 2 metodla günlük yaşamda bireysel olarak uygulanabilir:

Basit Karbonhidrat Sayımı (Değiştirme Metodu), besinlerin gruplanmasına dayanan bir sistemdir. Bu yöntemde her gruptaki besinlerin protein, karbonhidrat ve yağ içerikleri birbirine benzerdir, böylece aynı gruptaki besinler birbirlerinin yerine değiştirilebilmektedir. Hasta kendisine önerilen yiyeceği aynı grupta bulunan başka bir yiyecekle değiştirebilmektedir. Bu hastanın beslenme programını uygulamasını kolaylaştırmaktadır (36).

Gelişmiş Karbonhidrat Sayımı (Karbonhidrat Gramını Toplama Yöntemi) yönteminde öğündeki her bir gıdanın karbonhidrat içeriği diyetisyen tarafından verilen tablolardan veya gıdaların ambalajlarından faydalanarak hesaplanmalıdır (82).

Yöntemin seçimi hastanın ihtiyaçlarına uygun olmalıdır ve çoğu zaman her iki metot aynı anda kullanılabilir. Karbonhidrat gramı toplama yöntemi daha kesin bilgiler sunar ancak hastanın gıda etiketlerini okuması, tüketilen gıda miktarını tartması ve hesaplamasını gerektiren daha zahmetli bir iştir. Değiştirme yöntemi kullanmak daha basittir, ancak daha az doğrudur (82).

Tablo 2.4'te karbonhidrat sayımının avantajları ve dezavantajları belirtilmiştir.

Tablo 2.4. Karbonhidrat sayımının avantajları ve dezavantajları

Karbonhidrat sayımının avantajları	**Karbonhidrat sayımının dezavantajları**
1. Besin seçiminde çeşitlilik ve esneklik sağlar	1. Yüksek enerjili besin tüketimini arttırabilmektedir.
2. Öğün planlaması daha kolay yapılır	2. Sık kan şekeri ölçümü gerektirmektedir.
3. Teorik olarak daha iyi glisemik kontrol sağlanır	3. Hasta motivasyonu şarttır.
4. Motive olan hastalarda öğrenilebilecek bir yöntemdir	4. Eğitim veren sağlık personeli ile hastanın sürekli iletişim içerisinde olması gerekmektedir(83).
5. İki öğün arasındaki süre 4-5 saati geçmiyor ise hastalar isterse ara öğün tüketmeyebilirler (83, 84).	

Karbonhidrat sayımı ile öğünde tüketilecek gıdadaki karbonhidrat gramı basit matematiksel formülle hesaplanarak, o öğün için uygulanması gereken bolus insülin dozun tahmini sağlanır. Öğünde alınan her 15 gr karbonhidrat için gereken insülin dozu çoğu çalışmada 0,5-1 Ü olarak tanımlanmıştır. Çoklu insülin enjeksiyonu ile tedavi edilen tip 1 diyabetli hastalarda yemek öncesi sabit insülin dozu yerine karbonhidrat sayımı ile karbonhidrat gramı başına öğün öncesi en uygun bolus insülin dozunun belirlenip uygulanmasına **''esnek insülin tedavisi ''** denir. Çalışmalar esnek insülin tedavisinin kardiyovasküler risk ve ciddi hipoglisemi riskini arttırmaksızın, diyet özgürlüğünü, yaşam kalitesini ve glisemik kontrolü düzenlediğini göstermiştir (8).

Bazal bolus insülin rejimlerinin gelişiyle özellikle diyet alımı ile ilgili olarak günlük yaşamın esnekliği büyük ölçüde artmıştır. Orta ve kısa etkili insülin preparatlarının (sabit insülin-öğün rejimlerinde önerildiği gibi) farmakokinetik profilleri eşleştirmek için değişmez, sabit ve sıkı programlı yemek planı artık gerekli

olmadığı gibi; belli sınırlar içinde, öğün ve ara öğünlerin miktarında ve zamanlamasında çeşitlilik artık mümkündür. İnsülin boluslarının gıda alımı ile eş olarak zamanı ve dozu değişebilir. Sabit öğün-insülin rejimlerinde olduğu gibi bir öğün veya ara öğün atlama hipoglisemi riski oluşturmaz (36).

Ancak esnek insülin tedavisi için hastaların yiyeceklerde bulunan karbonhidrat miktarı, porsiyon tahmini, glisemik indeks, fiziksel aktivite ve yiyecekler ile kan şekeri düzeyleri arasındaki ilişki, karbonhidrat insülin oranı, insülin dozlarını ayarlamak için spesifik algoritmalar açısından eğitimli olması gerekir (8).

Tablo 2.5. Yiyeceklerde bulunan karbonhidrat miktarları

Besin adı	**Karbonhidrat (gr)**
Meyvelerin 1 porsiyonu (100 gr), 1 kase çorba, 1 ince dilim ekmek (25 gr) ve yerine geçenler	15
Sebze yemeklerinden 4 yemek kaşığı ve salataların 1 porsiyonları (200 gr)	6
1 kase yoğurt veya süt (200 gr)	10
100 gramı aşmayan etler, yağlar	0

Karbonhidrat Sayımında Karbonhidrat/ İnsülin Oranının Belirlenmesi: Hastanın bir gün içerisinde uygulamakta olduğu total insülin dozu ile belirlenen kişiye özgü bir değerdir. Bu değer ile diyabetli kaç gram karbonhidrata karşılık bir ünite insülin yapacağını hesaplayabilmektedir. Öğünde tüketilecek toplam karbonhidrat miktarı bu orana bölünerek o öğünde uygulanacak bolus insülin dozu belirlenir (83).

Karbonhidrat/ İnsülin Oranı= 500 / Total İnsülin Dozu (Bazal+Bolus)

Örneğin: Total insülin dozu 50 Ünite ise 500/50 = 10 gr. Yani 1 Ü regüler veya çok kısa etkili insülin 10 gr karbonhidratı karşılar (83, 84).

İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF): 1 ünite hızlı veya kısa etkili insülinin kan şekerini ne kadar düşürdüğünü temsil eder. Farklı şekillerde İDF'nin hesaplanması ileri sürülmüştür.

İDF= 1800 (1500)/ total günlük insülin miktarı

1500 kuralı kısa etkili insülin kullanan veya insüline dirençli bireylerde, 1800 kuralı ise hızlı etkili insülin kullanan veya insüline duyarlı bireylerde kullanılası önerilen standart değerleridir (83, 84).

İnsülin Doz Ayarlaması: Basit bir matematiksel hesaplama ile insülin doz ayarlaması yapılabilir.

Düzeltme formülü: ölçülen KŞ - hedef KŞ / insülin duyarlılık faktörü (İDF)

Hedef kan şekeri hastanın yaşı veya günün zamanı gibi koşullara bağlı olarak değişebilir. Tipik olarak genç bireylerde ve yatma zamanı insülin dozu hesaplanmasında daha yüksek hedef değerler ayarlanır. Örneğin; Ölçülen kan şekeri: 270 mg/dl, hedef kan şekeri: 120 mg/dl, İDF:60 mg/dl ise; (270-120)/60= 2,5 Ü ek doz insülin yapılmalıdır.

Örnek Hasta Bilgileri:

1. Total insülin dozu= 50 Ünite
2. İDF=36
3. Karbonhidrat/İnsülin oranı=10
4. Hedef kan şekeri düzeyi=120 mg\dl
5. Öğünde tüketilecek karbonhidrat =100 gr
6. AKŞ=300 mg/dl

*****Öğünün karbonhidrat regülasyonunu karşılayan insülin miktarı: 100 gr Karbohidrat \ 10 (Karbohidrat \ İnsülin oranı) = 10 Ü

*Hedefin üzerinde kalan glisemi yüksekliği: 300 – 120=180 mg\dl

*Açlık kan şekeri yüksekliğini hedef değere indirecek insülin dozu: 180 \ 36= 5 Ü

*Öğün öncesi yapılacak total insülin miktarı: 10 + 5 = 15 Ü

NOT: Açlık kan şekeri hedeflenen düzeyde (80-120mg\dl) olsaydı bu öğünde sadece 10 Ü insülin yapılacaktı (85).

2.10. TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN AKUT KOMPLİKASYONLARI

2.10.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA daha önce tanı alan bireylerde de rastlanmasına rağmen daha sık yeni tanı alan hastaların başvurusunda görülür. Daha önce diyabet tanısı alan bireylerde fiziksel stres, araya giren enfeksiyonlar, insülin tedavisinin ihmali ile tedaviye kötü uyum, SSİİ kullanımında kazara olan insülin tedavisinde kesinti DKA'u tetikleyebilir (36, 77).

2.10.2. Hipoglisemi

Diyabet tedavisinde en yaygın akut komplikasyondur ve normale yakın glisemik kontrolü sınırlayan temel faktördür. Hastalar, ebevenler ve diyabet ekibi uzun dönem hiperglisemi karşısında hipoglisemi riskini dengelemek zorundadır. Ciddi bir hipoglisemi epizotundan sonra, hasta ve ebeveynin güveni sıklıkla sarsılır ve yineleme endişesi, tekrar hipoglisemi epizotunu önleyebilmek için hasta ve ebeveynlerin diyabet yönetimini değiştirmesine neden olur. Güvenli olarak algılanan daha yüksek kan şekeri konsantrasyonlarını korumak için aşırı yeme ve/veya insülinin kasıtlı olarak yetersiz dozda yapılması gibi değişen hasta davranışları glisemik kontrolün kötüleşmesine neden olur (1).

2.11. TİP 1 DİABETES MELLİTUSUN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

2.11.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.11.1.1. Diyabetik retinopati

Retinopatinin adolesanlardaki prevalansı %18-47 arasında değişmektedir. Tip 1 diyabetli hastaların %90 ından fazlasında sonunda farklı evrelerde retinopati gelişecektir. Risk faktörleri zayıf glisemik kontrol, diyabet süresi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımıdır. Diyabetik retinopati retinanın mikrovasküler hasarıdır ve gelişmiş ülkelerde kazanılmış körlüğün en yaygın nedenidir. Diyabetik retinopatinin en erken evresi mikroanevrizmalar ve eksüda ile kanamalarla karakterize background retinopatidir. Bu evre asemptomatiktir ve görme hasarı yoktur. Bu evre glisemik kontrolün iyileşmesi ile gerileyebilir, sabit kalabilir veya zayıf metabolik kontrolle ilerleyebilir. Background retinopati çocukluk döneminde nadir olmak üzere prolifetarif retinopatiye ilerleyebilir. Proliferatif retinopati, yeni damarlanma ile karakterizedir, retina dekolmanı veya kanamaya bağlı görme kaybı için artmış risk taşır. Bu, erken evrelerde lazer fotokoagulasyon ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (77).

2.11.1.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati batı ülkelerinde son dönem böbrek hastalığının en yaygın nedenidir ve tip 1 diyabetli hastaların %30-40' ında ortaya çıkar. İyi glisemik kontrol ve hipertansiyonun tedavisi nefropati başlangıcını geciktirir ve ilerlemesi yavaşlatır. Mikroalbüminüri klinik nefropatinin en erken evresidir ve idrarda 30 mg/gün veya 20 µg/dk albümin atılımı olarak tanımlanır. Makroalbuminüri idrarda ≥300 mg/gün veya 200 µg/dk albümin atılımıdır; sistemik hipertansiyon ve glomerüler filtrasyonda ilerleyici bozulmaya eşlik eder ve tipik olarak 10 yıl içinde son dönem böbrek yetmezliği gelişiminin öncüsüdür. Glisemik kontrolün iyileştirilmesi, hipertansiyonun kontrol altına alınması, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile tedavi ile nefropatinin ilerlemesi geciktirilebilir (1).

2.11.1.3. Diyabetik nöropati

En erken semptomlar el ve ayaklarda uyuşukluk ve parestezidir. Erken bulgular aşil reflexinin kaybolması ve vibrasyon veya dokunma duyusunun azalmasıdır. Ancak adolesanlarda klinik nöropati çok nadirdir; halbuki motor sinir iletim hızı anormallikleri ile gösterilen subklinik nöropati diyabetli çocukların %20-57 sinde görülür. HbA1c' deki iyileşme nöropati riskini azaltır (1, 77).

2.11.2. Diyabetin Vasküler Dışı Diğer Komplikasyonları

2.11.2.1. Eklem hareketlerinde kısıtlanma (artropati)

Artropati deri ve tendonların bağ dokusundaki kollajenin glikolizasyonu sonucu oluşur. Cilt elastisitesinin kaybı ve tendonların kontraksiyonu nedeniyle parmaklar ve /veya bileklerin genişlemesinde yetersizlikle karşımıza çıkar. Kronik kötü glisemik kontrolün göstergesidir ve artmış mikrovasküler komplikasyon riski ile ilişkilidir (1).

2.11.2.2. Büyüme

Ortalama glisemik kontrol ile bile diyabetli çocuklarda büyüme yetersizliği nadirdir. Gecikmiş puberte ve büyüme geriliği, tipik olarak kronik, çok kötü glisemik kontrollü olgularda ortaya çıkar(1).

2.11.2.3. Kilo alımı

DCCT Çalışması'nda yoğun tedavi edilen hastalar fazla kilolu olma için artmış riske sahip olduğu ve başlangıçta yüksek HbA1c düzeyleri olan bireylerde riskin en fazla olduğu belirtilmiştir. Kilo alımı glukozürinin ve günlük enerji harcanmasının azalmasına bağlı olabilir. Bazı yoğun tedavi alan hastalarda

normoglisemi oluşturmak için ara öğün alınmasını gerektiren sık semptomatik hipoglisemi kilo alma eğilime katkıda bulunur.

2.11.2.4. Yeme bozukluğu

Tip 1 diyabetli adolesan kızlarda diyabetli olmayan yaşıtlarına göre yeme bozukluğu gelişmesinde 2 kat artmış risk vardır. Tip 1 diyabetli adolesanlardaki yeme bozuklukları zayıf metabolik kontrol ve mikrovasküler komplikasyonların erken başlaması ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Kan glukozu hedef değerlerini başaramayan ve koruyamayan ve açıklanamayan kilo kaybı ve metabolik kontrolde kötüleşmesi olan adolesan kızlarda bu problemden şüphelenilmelidir. İnsülini kasıtlı kötüye kullanan veya yeme bozukluğu olan hastalar yüksek mortalite ve morbidite riskine sahiptir ve bu hastalar ruh sağlığı uzmanını içeren yoğun multidispliner bakım almalıdır(1).

2.11.2.5. Cilt bulguları

Necrobiosis lipoidica diyabeticorum yaygın olmayan ve tam olarak anlaşılamamış daha çok pretibial alanda görülen göze hoş görünmeyen lezyonlardır. Lezyon içine steroid enjeksiyonu çoğu kez iyileşmesini sağlar (1).

2.11.2.6. İnsülinin lokal yan etkileri

İnsülin enjeksiyonu için en uygun olan bölgeler, subkutan yağ dokusunun en fazla olduğu vücut bölgeleridir. Emilme hızının giderek azalmasına göre insülin uygulamasında karın, kolun dış yüzü, uyluğun ön ve dış yüzü, kalça üst dış kadranı kullanılabilir (2).

İnsülinin lokal yan etkileri olarak lipohipertrofi, lipoatrofi ve insülin allerjisi, selülit, apse, ağrılı enjeksiyon, insülin kaçağı, intramusküler enjeksiyon sonrası

morarma veya kanama görülebilir.

Lipohipertrofi, subkutan insülin enjeksiyonu yapılan bölgelerde aşırı yağ dokusu birikimini ifade eder. İnsülin uygulamasının en yaygın cilt yan etkisidir ve hastaların %25-50'sinde görülür. İnjeksiyon yerlerinin dönüşümlü kullanılması, tek bir alana tekrarlayan insülin enjeksiyonu uygulmasından kaçınma lipohipertrofiyi önler. Lipoatrofi insan insülini preparatlarının kullanımıyla çok daha az görülür. Enjeksiyon yapılan yerlerin dönüşümlü kullanılması lipatrofi riskini azaltabilir. Ciddi vakalarda topikal glukokortikoid kullanılabilir. İnsülin allerjisi akut kaşıntı, kızarıklık, yanma, ürtiker veya kronik reaksiyonlar ile lokal ve sistemik etkilere neden olabilir. Jeneralize ürtiker ve anafilaksi son derece nadirdir (1). Enjeksiyon bölgesinde görülebilir ancak tek kullanımlık steril şırınga ve iğneler hijyenik olarak kullanıldığında selülit ve apse oldukça nadirdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Haziran 1999 - Ocak 2010 yılları arasında tanı alan, Şubat 2012 ' ye kadar takip edilen ve esnek insülin tedavisi kullanan tip 1a diyabet tanılı olgular dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onayı 28/06/2010 tarihinde alındı. Çalışmaya katılan her bireyin yasal vasisine, gerekli bilgilendirme yapılarak, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Esnek insülin tedavisini remisyon sonrası en az 2 yıl alan hastalarda ortalama HbA1c'si ≤%7,5 olan ve olmayan 2 grubun karşılaştırılarak, iyi izlem göstergeçlerinin belirlenmesini amaçlayan bu çalışmada tüm olguların tanı yaşı, cinsiyeti, tanıda başvuru şekli, diyabet otoantikorları, tanıda planlanan insülin rejimi, esnek insülin tedavisine geçiş tarihi, tedavi şemaları, hastalığın süresi, hastalık süresince yıllık antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, boy standart deviasyon skoru, boya göre vücut tartı yüzdesi, yıllık uzama) ve Tanner skorlamasına göre puberte evreleri, otoimmün tiroidit ve çölyak varlığı, HbA1c düzeyleri, lipid düzeyleri, diyabetik retinopati, nefropati, artropati ve nöropati varlığı retrospektif olarak hasta takip formuna kaydedildi. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Ek 1 ' de, Hasta Takip Formu Ek 2'de gösterildi.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri

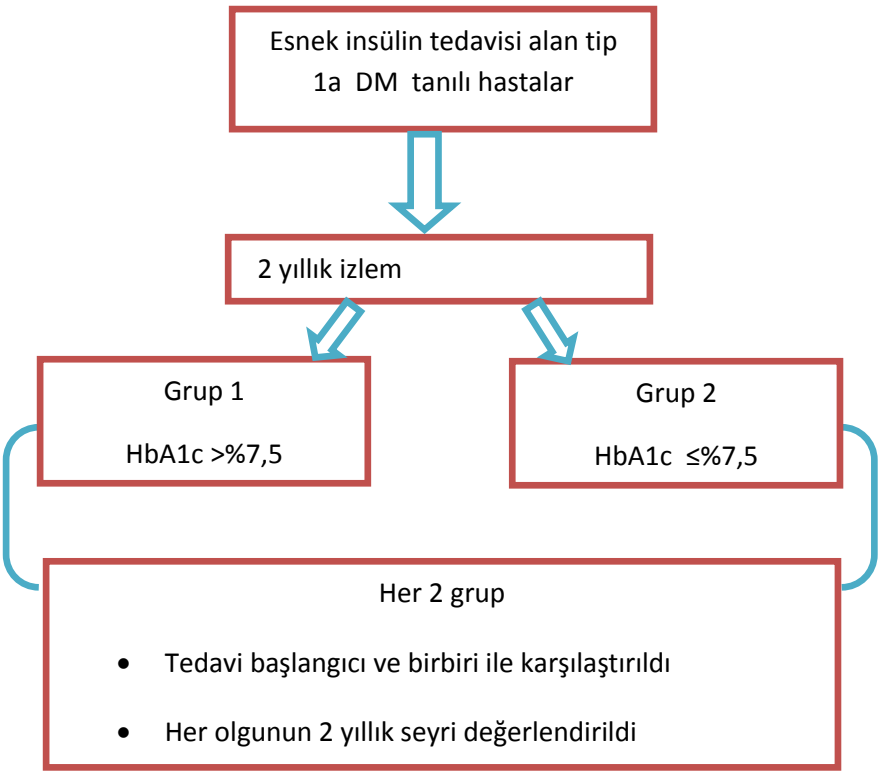
DAHİL OLMA KRİTERLERİ	DIŞLANMA KRİTERLERİ
• Tip 1a DM tanısı alan olgular • Remisyon sonrası 0,5 ünite/kg/gün' den daha fazla insülin ihtiyacı olan olgular • En az 2 yıl süreyle esnek insülin tedavisi alan olgular	• Tip 1a dışı DM tanılı hastalar • Remisyonda olan DM tanılı hastalar • 2 yıldan kısa süreyle esnek insülin tedavisi almış olan olgular

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

İyi metabolik kontrol ISPAD'ın önerisine göre, HbA1c düzeyinin ≤ %7,5 olması olarak tanımlandı (86).

1 yıllık esnek insülin tedavisi sonrasında HbA1c düzeyi %7,5'nin altına inen ve %7,5'nin üzerinde olan olgular hem başlangıç verileriyle, hem de kendi aralarında karşılaştırıldı. Ayrıca aynı olguların esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi devam ettirildiğinde; izlem süresinde ortalama HbA1c düzeyleri > %7,5 olan olgular Grup 1 (kötü kontrol grubu), ortalama HbA1c düzeyleri ≤ %7,5 olan olgular ise Grup 2 (iyi kontrol grubu) olarak tanımlandı. Gruplar esnek insülin tedavisinin başlangıcında, tedavinin 1. yılında ve 2. yılında karşılaştırıldı ve iyi izlem göstergeçleri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmanın şematik özeti şekil 3.1'de; iyi izlem kriterlerinin denetiminde kullanılan yöntemlerin özeti tablo 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın şematik özeti

Tablo 3.2. İyi izlem kriterlerinin denetiminde kullanılan yöntemler

AMAÇ	YÖNTEM
Büyüme ve fiziksel gelişmenin değerlendirilmesi	%VKİ, BSDS, yıllık uzama, Uzama hızı SDS, genetiğe uyum
Pubertal gelişimin değerlendirilmesi	Tanner puberte skorlaması
Akut komplikasyonların değerlendirilmesi	Ciddi hipoglisemi atak sıklığı Tanı sonrası ketoasidoz atak sıklığı
Mikrovasküler komplikasyonların varlığı	Mikroalbuminüri sıklığı Ortalama HbA1c düzeyi 5 diyabetik yıl sonrası retinopati yüzdesi 5 diyabetik yıl sonrası nefropati yüzdesi ACE inhibitörü kullanım yüzdesi Nöropati sıklığı
Vasküler dışı komplikasyon varlığı	Eklem hareketlerinde kısıtlılık sıklığı Enjeksiyon yeri komplikasyonları sıklığı
Kardiyovasküler komplikasyonların varlığı	Lipid değerleri ve dislipidemi yüzdesi Lipid düşürücü ilaç kullanma yüzdesi Bazal sistolik ve diastolik kan basıncı denetimi Yaşam içi kan basıncı denetimi Hipertansiyon yüzdesi ve antihipertansif tedavi kullanımı
Sosyal yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	Yıllık kontrol sayısı Diyabet nedeniyle okula gidilemeyen gün sayısı Adolesanda sigara kullanımı yüzdesi Sosyal aktivitelere katılımın yüzdesi Fiziksel aktivite süresi ortaması (saat/gün) Televizyon seyretme süresi ortalaması (saat/gün) Bilgisayar kullanma süresi ortalaması (saat/gün)
Tedavi denetimi	Ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) Diyet uyumu yüzdesi Karbonhidrat sayımı yüzdesi Hızlı beslenme tüketimi yüzdesi Gazlı içecek tüketimi yüzdesi

3.3. DİYABET BAŞVURU, TANI VE TEDAVİSİ İLE İLGİLİ YÖNTEMLER

Hastalığın başvuru şekli hiperglisemi, ketozis, diyabetik ketoasidoz ve koma olarak sınıflandırıldı. Başvuruda β-hücre hasarının göstergeleri olan adacık hücre antikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA), GAD otoantikorları (GAD 65) pozitif saptanan olgular tip 1a (otoimmün) diyabet olarak değerlendirildi. Diyabet otoantikorları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) İbni Sina Merkez Endokrin Laboratuvarı'nda Radioimmün Assay (RIA) yöntemi ile, Cisbio marka kit kullanılarak çalışıldı.

Olgular otoimmün hastalıklar (çölyak hastalığı ve haşimoto tiroiditi) açısından diyabet başlangıcında ve daha sonra yılda bir anti doku transglutaminaz (Anti tTg) veya anti endomisyum antikorları (EMA), serbest T4, TSH, anti peroksidaz (anti TPO) ve anti tiroglobulin antikor (Anti TG) ölçümü ile denetlendi. Anti tTg veya EMA antikor titreleri pozitif saptanan olgulara çölyak hastalığını doğrulamak için AÜTF Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından intestinal biyopsi yapıldı. Anti tTg ve EMA antikorları AÜTF İbni Sina Merkez İmmunoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Anti tTg, Dynex DSX marka cihazda, organtec marka kit kullanılarak, Eliza yöntemiyle; EMA antikorları ise euroimmün kiti kullanılarak, immünfloresan yöntemle çalışıldı. Serbest T4, TSH, anti TPO ve Anti TG antikorları AÜTF İbni Sina Merkez Laboratuvarı'ında Beckman Coulter Unicel DxI 800 marka cihaz ve aynı marka kit ile, immünoenzimatik yöntemle çalışıldı.

Tanı yaşı desimal yıl, diyabet süresi ve esnek tedavi süresi ay olarak kaydedildi.

Hastaların tedavi şemaları ikili, yoğun ve esnek tedavi olmak üzere 3 grupta sınıflandırıldı. Tedavi şemalarının açıklamaları Genel Bilgiler Bölümü' nde ayrıntılı verildi (bknz sayfa 28-37).

- **İkili tedavi şeması:** Kahvaltı öncesi ve ana akşam yemeği öncesinde NPH insülin ve regüler insülini değişik oranlarda içeren hazır karışımlar (premiks

insülinler) kullanılarak günde 2 doz uygulanan insülin şeması olarak değerlendirildi.

- **Yoğun (çoklu) tedavi şeması**: Günde 3 veya daha fazla insülin enjeksiyonlarının uygulandığı tedavi rejimi olarak değerlendirildi.

- **Esnek tedavi şeması:** Çoklu insülin enjeksiyonu ile tedavi edilen tip 1 diyabetli hastalarda yemek öncesi sabit insülin dozu yerine karbonhidrat sayımı ile karbonhidrat gramı başına öğün öncesi en uygun bolus insülin dozunun belirleyip uygulanması ise esnek tedavi olarak değerlendirildi.

Çalışmaya esnek insülin tedavisini en az 2 yıl kullanan olgular alındı. Olguların bir kısmı tanıdan itibaren esnek insülin tedavisi kullanıyorken; diğerleri esnek insülin tedavisi öncesi yoğun (çoklu) veya ikili insülin şeması kullanan ve rejim değişikliği yapılmış hastalardı. Esnek insülin tedavisine geçiş nedenleri, tedavi hedeflerine ulaşılamama veya daha esnek bir yaşam tarzı sağlayabilmekti.

3.4. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Olguların başvuruda ve tüm poliklinik değerlendirmelerinde SECA marka (SECA 767) boy ve ağırlık ölçer ile sabah vücut ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Antropometrik değerlendirmelerde Olcay Neyzi Türk çocukları standartları esas alındı (87, 88). Boy için boy standart sapma skoru (BSDS), ağırlık için önce vücut kitle indeksi (VKİ), sonra boya göre vücut tartı yüzdesi (%VKİ) hesaplandı.

Boy standart sapma skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$BSDS = \frac{\text{Hastanın boyu (cm)- Olması gereken ortalama değeri (cm)}}{\text{Aynı yaş ve cinsiyete göre standart sapma}}$$

Vücut kitle indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$VKİ = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$$

Boya göre vücut tartı yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\%VKİ = \frac{\text{Ölçülen VKİ (kg/m}^2\text{)}}{\text{50. persentildeki VKİ (kg/m}^2\text{)}} \times 100$$

%VKİ 90 ile 110 arası normal, 90'ın altı zayıf, 110 -120 arası fazla kilolu, 120 üzeri ise obez olarak kabul edildi.

Anne ve baba boyları ölçüldü. Anne ve baba boyu kullanılarak önce hedef boy (HB), sonra hedef boy için standart sapma skoru (HBSDS) hesaplandı. Hedef boy, Hedef boy SDS ve uzama hızı SDS için kullanılan formüller aşağıda verildi.

$$HB(Kız) = \frac{(\text{Baba boyu} - 13) + \text{Anne boyu}}{2}$$

$$HB(Erkek) = \frac{(\text{Anne boyu} + 13) + \text{Baba boyu}}{2}$$

$$HBSDS = \frac{\text{Hedef boy} - \text{Cinsiyete göre Türk toplumu için erişkin boyun ortalama değeri*}}{\text{Cinsiyete göre Türk toplumu için standart sapma (SD)**}}$$

*****Kadınlar için Türk toplumunda erişkin boyun ortalama değeri:160, 25 cm, erkekler için Türk toplumunda erişkin boyun ortalama değeri:173,2 cm

******Kadınlar için Türk toplumunda standart sapma:5,93 cm; erkekler için Türk toplumunda standart sapma:6,3 cm

Olguların boy standart sapma skorundan hedef boy standart sapma skoru çıkarılarak genetiğe uyumu hesaplandı. Aradaki fark <1 olduğunda olgu, genetiği ile uyumlu olarak yorumlandı.

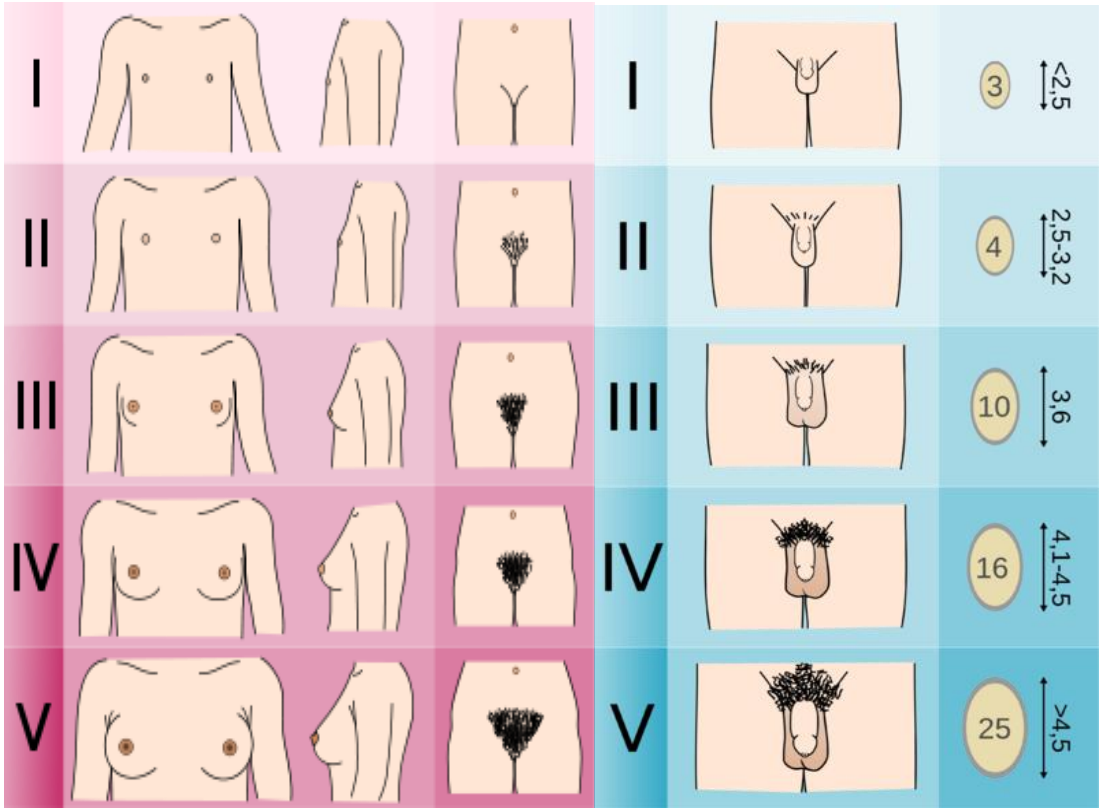
Genetiğe uyum= BSDS-HBSDS

Olguların yıllık uzamaları için uzama hızı standart sapma skoru hesaplandı. Yıllık uzama SDS -1 SD‘ den fazla saptığında yetersiz uzama olarak yorumlandı. Uzama hızı standart sapma skoru aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{Uzama Hızı SDS} = \frac{\text{Yıllık uzama miktarı-Yaşa ve cinsiyete göre beklenen uzama miktarı(cm/yıl)}}{\text{Aynı yaş ve cinsiyete göre standart sapma}}$$

3.5. PUBERTAL GELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların tanıda ve izlemde pubertal evrelemesinde Tanner skorlaması kullanıldı (şekil 3.2). Puberte başlangıcı, kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde ise testis volümünün ≥ 4ml olması olarak tanımlandı.



Şekil 3.2. Tanner skorlama sistemi

3.6. AKUT KOMPLİKASYON DENETİMİ

Akut komplikasyonlar ciddi hipoglisemik atak sıklığı ve tanı sonrası ketoasidoz atak sıklığı ile denetlendi. Ayrıca ciddi hipoglisemi ve DKA nedenleri değerlendirildi. Ciddi hipoglisemi bilinç değişikliğinin (konfüzyon, nöbetler, koma) eşlik ettiği veya glukagon enjeksiyonu veya intraveöz glukoz infüzyonu gerektiren, kan şekerinin < 50 mg/dl düşmesi olarak tanımlandı. DKA atağı kan pH' sının <7,3 ile bikarbonatın <15 mEq/l olması ve intravenöz sıvı ve insülin ihtiyacının olması olarak tanımlandı.

Ciddi hipoglisemi ve ketoasidoz atak sayısı, 100 hasta yılında atak sayısı olarak değerlendirildi(89).

$$\text{Ciddi hipoglisemi atak sayısı} = \frac{\text{Ciddi Hipoglisemi Sayısı}}{\text{İzlem Süresi(yıl) X Hasta Sayısı}} \times 100$$

$$\text{Ketoasidoz atak sayısı} = \frac{\text{Diyabetik Ketoasidoz Sayısı}}{\text{İzlem Süresi(yıl) X Hasta Sayısı}} \times 100$$

3.7. KRONİK KOMPLİKASYON DENETİMİ

3.7.1. Mikrovasküler komplikasyonların denetlenmesi

- **Diyabetik retinopati:** 5 diyabet yılını tamamlayan olgular yılda bir kez göz hastalıkları uzmanı tarafından dilate edilmiş pupilin direk oftalmoskopik muayenesi ile diyabetik retinopati açısından değerlendirildi. Retinopati sıklığı değerlendirildi.

- **Diyabetik nefropati:** Diyabetik nefropati yılda bir 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyinin ölçümlü ile takip edildi. İdrar örnekleri AÜTF İbni Sina Merkez Laboratuvarı'nda Siemens BN ™ II cihazı ile, aynı marka kit kullanılarak, nefelometrik yöntemle çalışıldı. 24 saatlik idrar örneğinde albümin atılım hızının 30-300 mg/gün arasında olması mikroalbüminüri, 300 mg/gün' den fazla olması makroalbüminüri olarak değerlendirildi. 5

diyabetik yıl sonrası nefropati sıklığı ve ACE inhibitörü kullanım sıklığı değerlendirildi.

- **Diyabetik nöropati:** Hastalar periferik ve otonom nöropati semptomları açısından sorgulandı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Semptomları olan veya nörolojik muayenesinde bozukluk olan ve 5 diyabetik yılını tamamlayan olgularda hastaların sinir iletim hızları ölçüldü. Sinir iletim hızı ölçümü AÜTF Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı tarafından, Nihon Kohden MEB-9200 K marka EMG cihazı ile yapıldı. Nörolojik olarak yakınma ve bulgu göstermeyen ancak EMG ' de sinir ileti hızları uzamış olarak ölçülen hastalar subklinik nöropati olarak değerlendirildi.

- **HbA1c ölçümü:** HbA1c düzeyi AÜTF İbni Sina Merkez Endokrin Laboratuvarı'nda Adams™ A1c HA-8160 cihazı ve aynı marka kit ile HPLC yöntemi (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ile çalışıldı (Referans aralığı=%4,5-6). Dosya kayıtlarından bir yıl süresince ölçülen HbA1c ve değerleri toplanıp, kontrol sayısına bölünerek her yıl için ortalama HbA1c düzeyleri hesaplandı.

3.7.2. Eklem Hareketlerinde Kısıtlılık (Artropati) Varlığı

Eklem hareketlerindeki kısıtlılık fizik muayene ile değerlendirildi. Hastaların göğüs üzerinde avuç içlerini karşılıklı birbirine yapıştırması istendiğinde bunu başaramaması ve parmaklar arasında belirgin aralık kalması artropati olarak değerlendirildi(Şekil 3.3).

Eklem hareket kısıtlılığı şu şekilde derecelendirildi (90):

Hafif kısıtlanma: Bir veya 2 tane proksimal interfalangeal eklem tutulumu, tek başına el bileği eklemi tutulumu veya bilateral tek metakarpofalangeal eklem tutulumu

Orta derece kısıtlanma: Üç veya daha fazla proksimal interfalangial eklem tutulumu veya bir parmak eklemi ile birlikte bir el bileği ekleminin bilateral tutulumu

Ciddi derecede kısıtlanma: İstirahatte bariz el deformitesi veya servikal tutulum olması



Şekil 3.3. Hafif derecede artropatiyi gösteren ‘’dua işareti’’

3.7.3. Enjeksiyon Yeri Komplikasyonlarının Denetlenmesi

Olguların her kontrolde enjeksiyon bölgeleri fizik muayene ile değerlendirildi.

3.7.4. Kardiyovasküler Komplikasyon Varlığının Denetlenmesi

Kardiyovasküler komplikasyon varlığı açısından lipid profili, kan basıncı denetlendi.

- **Lipid profili:** Olguların trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri AÜTF İbni Sina Merkez Laboratuvarı’ nda Beckman Coulter Unicell DXC-800 cihazı ve aynı marka kit ile, enzimatik- kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Dosya kayıtlarından bir yıl süresince ölçülen lipid değerleri toplanıp, kontrol sayısına bölünerek her yıl için ortalama lipid düzeyleri hesaplandı. ADA kriterlerine göre LDL > 100 mg/dl, HDL<35 mg/dl, trigliserid >150 mg/dl,

total kolesterol >200 mg/dl olması dislipidemi olarak kabul edildi(91). Dislipidemi sıklığı ve lipid düşürücü ilaç kullanma sıklığı değerlendirildi.

- **Kan basıncı:** Olguların her kontrolde kan basıncı ölçümü yapıldı**.** Kan basıncı ölçümü çocuk endokrinolojisi polikliniğinde civalı sfingomanometre ile uygun manşon ile, öncesinde hastalar en az 10 dk dinlendirilerek yapıldı. Kan basıncı eşik değerleri için referans olarak ‘’National High Blood Pressure Education Program Working Group’’ referans olarak kullanıldı (92). Yaşam içi kan basıncı ölçümü için hastalara uygun manşon sağ koldan bağlandıktan 24 saat sonra ölçümler bilgisayar ortamına aktarılarak değerlendirildi. Hipertansiyon sıklığı ve antihipertansif kullanım sıklığı değerlendirildi.

3.8. SOSYAL YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların dosya verilerinden yıllık kontrol sayıları, diyabet nedeniyle okula gidilemeyen gün sayılarına ulaşıldı. Hastalarla yapılan görüşme ile günlük alışkanlıkları (fiziksel aktivite süresi (saat/gün), sosyal aktivitelere katılım, bilgisayar kullanım süresi (saat/gün), günlük televizyon izleme süresi (saat/gün), adolesanlarda sigara kullanımı) öğrenilerek hasta takip formuna kaydedildi.

3.9. TEDAVİYE UYUM DENETİMİ

Tüm olgulara diyetisyen, diyabet hemşiresi ve pediatrik endokrinolog tarafından diyabet eğitimi ve karbonhidrat sayımı eğitimi verildi. Olguların diyet uyumu, hazır yiyecek, gazlı içecek, şekerli meyve suyu tüketimi öğrenilerek kaydedildi. Olguların her kontrolde tedavi şemaları ve ortalama insülin dozları (Ü/kg/gün) değerlendirilek dosyalarına kaydedildi.

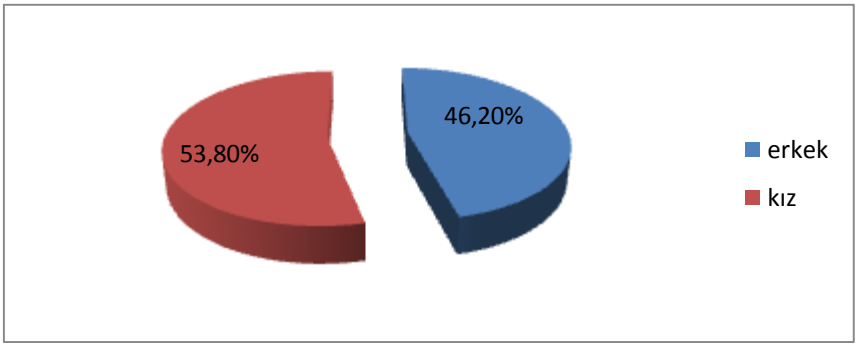
3.10. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada tüm veriler AÜTF Biyoistatistik Bilim Dalı'nda SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak elde edildi. Gruplar arasında yüzde değer karşılaştırılırken Chi-square testi kullanıldı. Grup sayısı 2 olduğunda ortalama değer karşılaştırıldığında dağılım normalse t testi; dağılım normal değilse Mann- Whitney U testi kullanıldı. Grup içi zaman karşılaştırılmasında dağılım normalse paired t test, dağılım normal değilse Wilcoxon testi, zaman sayısı 2 den fazla olduğunda ise dağılım normalse tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, dağılım normal değilse friedman testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sürekli veriler grup içinde normal dağılım gösteriyorsa ortalama±SD, göstermiyorsa ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Örneklem seçim kriterleri doğrultusunda AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen toplam 39 hasta örneklem grubunu oluşturmuştur.

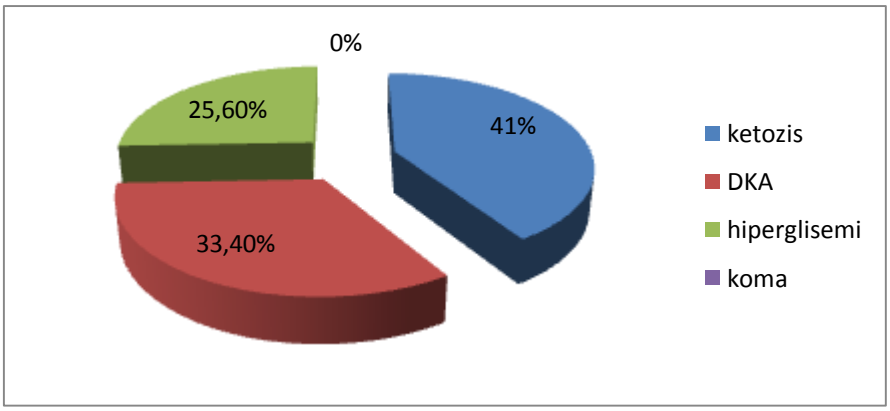
Çalışmaya alınan 39 olgunun 21‘ i (%53,8) kız, 18’ i (%46,2) erkekti (Grafik 4.1). Kız/erkek oranı 1,16 bulundu.



Grafik 4.1. Olguların cinsiyetlere göre dağılımı

4.1. OLGULARIN BAŞVURU ÖZELLİKLERİ

Tanı anında olguların 16’ sı (%41) ketozis, 13’ü (%33,4) diyabetik ketoasidoz, 10 ‘u (%25,6) hiperglisemi semptomlarıyla başvurdu (Grafik 4.2). Koma ile başvuran olgu yoktu.



Grafik 4.2. Olguların diyabet başvuru şekilleri

39 olgunun ortalama tanı yaşı 8,7±3,7 idi. Olguların en fazla 10-14 yaş arasında tanı aldığı saptandı (Tablo 4.1). Kız ve erkek hastaların tanı yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde ise erkek hastaların en fazla 5-14 yaş arasında, kız hastaların en fazla 10-14 yaş arasında tanı aldığı gözlendi. 15 yaşından sonra tanı alan sadece 1 olgu vardı.

Tablo 4.1. Olguların tanı yaşları ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	**Kız**		**Erkek**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
0-4	5	23,8	4	22,2	9	23,1
5-9	6	28,5	7	38,9	13	33,3
10-14	9	42,9	7	38,9	16	***41***
>15	1	4,8	0	0	1	2,6
Toplam	21	100	18	100	39	100

Olguların diyabet süresine göre dağılımı tablo 4.2' de verilmiş olup çalışmaya dahil edilen tüm olgular en az 24 ay süre ile izlenen olgulardı.

Tablo 4.2. Olguların diyabet süresine göre dağılımı

Diyabet süresi (ay)	**Olgu**	
	n	**%**
24-36	9	23
37-72	18	46,2
73-108	7	18
>108	5	12,8
Toplam	39	100

Esnek insülin tedavisi alan 39 hastanın 24 (%61,5)' ünde tanıdan itibaren esnek tedavi şeması kullanılırken, 15 (%38,5) hastada esnek tedavi öncesinde ikili ve yoğun (çoklu) insülin tedavi şeması kullanıldığı belirlendi (Tablo 4.3). Bu 15 olguya tanıdan ortalama 21,07±31,65 ay sonra esnek insülin tedavi rejimi başlandığı saptandı. Esnek insülin tedavisine başlama yaşı ortalaması 10,50±3,29 yıl idi. Ortalama esnek tedavi süresi 41,69±14,30 ay idi.

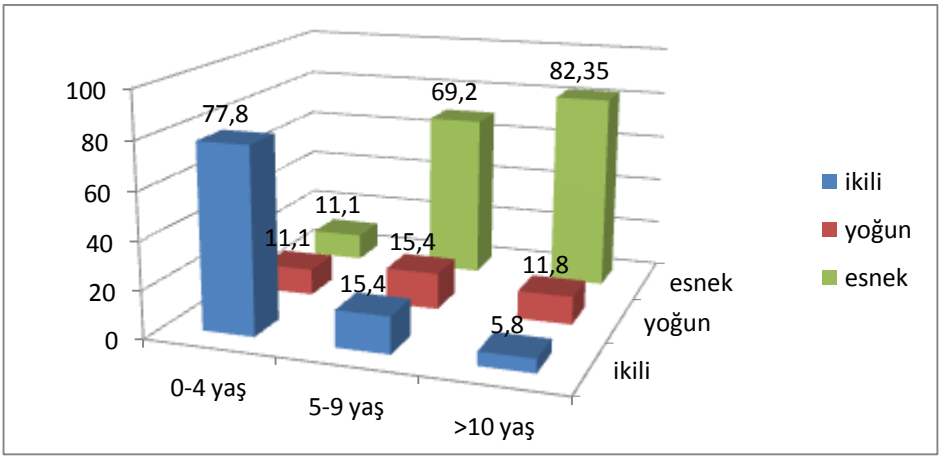
Tablo 4.3. Olguların tanı sonrasında başlanan insülin tedavi rejimleri

Tanı Sonrası Başlanan Tedavi Rejimi	**Olgu**	
	n	**%**
İkili	10	25,6
Çoklu	5	12,9
Esnek	24	61,5
Toplam	39	100

Tanıda başlanan insülin rejimlerinin tanı yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde, 0-4 yaş arasında tanı alan olguların %77,8' sine ikili insülin rejimi başlanırken, bu yaş grubunda olguların sadece %11,1'ine esnek insülin rejimi başlandığı; 10-14 yaş gurubunda tanı alan olguların ise %81,3' üne esnek tedavi başlanırken, sadece %6,2' sine ikili insülin rejimi başlandığı saptandı (Tablo 4.4 ve Grafik 4.3).

Tablo 4.4. Tanıda başlanan insülin rejimlerinin yaşlara göre dağılımı

Yaş	**İkili**		**Yoğun**		**Esnek**		**Toplam**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**N**
0-4	7	***70***	1	20	1	4,2	9
5-9	2	20	2	40	9	37,5	13
>10	1	10	2	40	14	***58,3***	17
Toplam	10	100	5	100	24	100	39



Grafik 4.3. Tanıda başlanan insülin rejimlerinin yaşlara göre dağılımı

Çalışmaya katılan 39 olgunun 12' sinde (%30,8) otoimmün tiroidit, sadece 2' sinde (%5,1) çölyak hastalığı eşlik ediyordu. 1 hastada vitiligo, 1 hastada karaciğer yağlanması ve PKOS, 1 hastada hipotiroidi, 1 hastada α1antitripsin eksikliği, 1 hastada da parsiyel IgA eksikliği eşlik ediyordu.

4.2. OLGULARIN ESNEK İNSÜLİN TEDAVİSİ BAŞLANGICINDA ÖZELLİKLERİ

Esnek tedavi başlangıcında ortalama HbA1c düzeyi %10,5±2,8 idi. Başlangıçta iyi metabolik kontrollü hasta sayısı 3 ile sınırlıydı. Tedavi başlangıcında ortalama insülin dozu 0,87±0,25 Ü/kg/gün olup, bazal insülin yüzdesi %36±8,9 idi.

Esnek insülin tedavisi alan 39 hastanın 12' sinde (%30,8) uzun etkili analog olarak glarjin insülin, 27 'sinde (%69,2) ise detemir insülin kullanıldı. 37 hastada çok kısa etkili analog olarak insülin aspart (%94,9) kullanılırken, sadece 1 (%2,6) hastada insülin lispro ve 1 (%2,6) hastada da insülin glulizin kullanıldı.

36 (%92,3) olgu günde 4 enjeksiyonla esnek insülin tedavisini uygularken, sadece 3 (%7,7) olgu günde 3 enjeksiyon uyguluyordu.

Tedavi başlangıcında olguların %VKİ ortalaması 94,02±13,9, BSDS ortalaması -0,073±1,11 olup, genetiğinde büyüyen çocuklardı. Esnek tedavi olguların 17' sine (%43,5) puberte öncesi dönemde, 22 'sine (%56,5) ise puberte sonrası dönemde başlanmış olup tedavi başlangıcında puberte evresi ortanca değer 2(1-5) idi.

Hastaların tek tek başlangıç verilerinin dökümü tablo 4.5, tablo 4.6 ve tablo 4.7 ' de verilmiştir.

Tablo 4.5. Esnek insülin tedavisi alan Tip 1 a diyabetli olguların başlangıç başvuru özellikleri (n=39)

Grup	Hasta adı	Diyabet tanı yaşı (yıl)	Diyabet süresi (ay)	Esnek ted. öncesi diyabet süresi (ay)	Diyabet başvuru şekli	Otoantikor pozitifliği AİCA	AGAD	AİA	KLT	Çölyak	Ek hastalık
1	N.M.	12,2	55	31	ketozis	p	p	n	var	yok	yok
1	N.E.	12,09	72	48	ketozis		p	n	yok	yok	yok
1	A.A.	11,42	24	0	ketozis		p		yok	yok	yok
1	M.V.K.	4,66	120	96	hiperglisemi	n		p	var	yok	yok
1	F.T.	3	63	39	hiperglisemi		p		yok	yok	α 1 antitripsin ek.
1	M.M.K.	3,48	24	0	dka	n	p		yok	yok	yok
1	K.Z.S.	3,75	71	47	hiperglisemi		p		var	yok	yok
1	N.B	3,34	126	102	ketozis		p		yok	yok	vitiligo
1	E.B.	12,7	24	0	ketozis		p		var	yok	yok
1	Ö.F.B.	7,17	40	16	hiperglisemi		p	p	yok	yok	yok
1	B.B.	8,18	24	0	dka	n	p		var	yok	yok
1	M.S.B.	5,83	45	21	dka	p	p	p	yok	yok	yok
1	S.K.	5,5	24	0	hiperglisemi	p	p	p	yok	yok	yok
1	T.S.	4,1	103	79	dka	p	p	p	yok	yok	yok
1	Ö.K.A.	3,6	94	70	hiperglisemi			p	yok	yok	yok
1	Y.Y.	7,88	24	0	hiperglisemi	p	n	n	yok	yok	yok
1	Y.Ş.	4,32	49	25	ketozis	p	n	n	yok	var	yok
1	S.N.S.	10,42	24	0	ketozis		p		var	yok	yok
1	Ö.S.	11,46	24	0	ketozis		p	p	yok	yok	yok
1	İ.A.	12,34	103	79	ketozis	p		n	var	yok	PKOS, kc yağlanması
1	M.C.U.	13,29	24	0	ketozis		p		yok	yok	yok
1	B.N.	11,89	24	0	dka		p		var	yok	yok
1	H.Y.	6,58	24	0	dka			p	yok	yok	yok
2	S.S.	4,43	67	43	ketozis	n	p	n	yok	yok	yok
2	U.E.S.	9,19	24	0	ketozis	n	p	n	yok	yok	hipotiroidi
2	C.T.	13,29	24	0	dka	p	n		var	var	parsiyel IgA eks
2	S.E.	11,9	24	0	ketozis		p		yok	yok	yok
2	T.T.	13,2	24	0	dka	n	p	n	yok	yok	yok
2	Z.K.	10,8	24	0	ketozis				var	yok	yok
2	A.F.S.	5,87	40	16	hiperglisemi	n	n	p	yok	yok	yok
2	K.Ü.	9,02	24	0	dka	p	n	n	yok	yok	yok
2	Z.H.D.	9,66	24	0	hiperglisemi	n	p	n	var	yok	yok
2	S.C.	5,66	110	86	dka				yok	yok	yok
2	T.K.	7	24	0	dka	p	n	n	yok	yok	yok
2	E.D.	10,49	24	0	ketozis	n	p	p	yok	yok	yok
2	B.T.	16,44	24	0	dka		p		yok	yok	yok
2	Y.G.	9,39	48	24	dka	p	p	n	yok	yok	yok
2	R.K.	13,8	24	0	hiperglisemi	n	p	p	var	yok	yok
2	R.A.	13,13	24	0	ketozis		p		yok	yok	yok
	mean±SD	**8,78 ±3,72**	**45 ±31,6**	**21,07 ±31,65**	**16 (%41)ketozis 13(%33,3) DKA 10(%25,6) hiperglisemi**				**12 (%30,8)**	**2 (%5,1)**	**1 α1 antitripsin ek. 1 PKOS , kc yağl. 1 hipotiroidi 1 Parsiyel Ig A eks 1 vitiligo**
	ortanca(min-mak)	**9,19 (3-16,4)**		**0(0-102)**							

Tablo 4.6. Esnek insülin tedavisi alan Tip 1 a diyabet olguların başlangıç insülin tedavisi özellikleri (n=39)

Grup	Hasta adı	Tanıda planlanan insülin rejimi	Esnek tedaviye başlama yaşı (yıl)	Esnek tedavi başlangıcında HbA1c	Esnek tedavi süresi (ay)	Başlangıç ortalama insülin dozu	Başlangıç basal insülin %	Uzun etkili analog	Çok kısa etkili analog	Günlük enj. sayısı
1	N.M.	ikili	14,7	9,7	83	0,87	23,0%	glarjin	aspart	4
1	N.E.	yoğun	16	12,7	40	0,37	34,0%	detemir	aspart	4
1	A.A.	esnek	11,42	15,5	25	0,74	29,0%	detemir	aspart	4
1	M.V.K.	ikili	12,66	9,7	25	1,16	36,0%	detemir	aspart	4
1	F.T.	ikili	6,12	8,9	32	0,73	31,0%	detemir	aspart	4
1	M.M.K.	esnek	3,48	7,7	73	1,17	63,0%	detemir	aspart	4
1	K.Z.S.	ikili	7,64	7,64	27	1,01	42,0%	glarjin	aspart	4
1	N.B	ikili	11,8	10	50	1,3	40,0%	detemir	aspart	4
1	E.B.	esnek	12,7	13,2	26	0,96	29,0%	glarjin	aspart	4
1	Ö.F.B.	esnek	8,41	8,5	42	0,41	33,0%	detemir	aspart	4
1	B.B.	esnek	8,18	6,4	46	0,25	40,0%	glarjin	lispro	3
1	M.S.B.	yoğun	7,54	6,4	42	0,87	35,0%	glarjin	aspart	4
1	Ş.K.	esnek	5,5	7,7	39	0,7	25,0%	glarjin	aspart	4
1	T.S.	ikili	10,75	10,5	29	0,93	35,0%	detemir	aspart	4
1	Ö.K.A.	ikili	9,5	9	35	0,75	28,0%	detemir	aspart	4
1	Y.Y.	esnek	7,88	8,4	48	0,53	50,0%	detemir	aspart	4
1	Y.Ş.	yoğun	6,4	8	27	0,91	25,0%	detemir	aspart	4
1	S.N.S.	esnek	10,42	10,7	31	0,59	36,0%	detemir	aspart	4
1	Ö.S.	esnek	11,43	10,9	45	0,92	29,0%	detemir	aspart	4
1	İ.A.	yoğun	18,53	8	60	1,07	50,0%	detemir	aspart	4
1	M.C.U.	esnek	13,29	10,5	53	0,9	40,0%	detemir	aspart	4
1	B.N.	esnek	11,89	18,5	35	0,9	31,0%	detemir	aspart	4
1	H.Y.	esnek	6,58	9,3	38	0,8	37,5%	glarjin	aspart	4
2	S.S.	ikili	7,18	6,8	58	1,1	28,0%	detemir	aspart	4
2	U.E.S.	esnek	9,19	15,3	56	0,69	34,0%	detemir	aspart	4
2	C.T.	esnek	13,29	13	50	0,62	42,0%	detemir	aspart	4
2	S.E.	esnek	11,9	11,1	28	1,05	35,0%	detemir	aspart	4
2	T.T.	esnek	13,2	15,7	25	1,36	35,0%	glarjin	aspart	4
2	Z.K.	esnek	10,8	12,7	39	1,11	37,0%	glarjin	aspart	4
2	A.F.S.	ikili	7,2	9,3	75	0,9	48,0%	glarjin	aspart	3
2	K.Ü.	esnek	9,02	10,5	37	0,95	27,0%	detemir	aspart	4
2	Z.H.D.	esnek	9,66	13,94	40	1,05	58,0%	detemir	aspart	3
2	S.C.	ikili	13,16	8	33	1,18	43,0%	detemir	aspart	4
2	T.K.	esnek	7	10,8	34	0,75	33,0%	detemir	aspart	4
2	E.D.	esnek	10,49	12,2	30			glarjin	glulisin	4
2	B.T.	esnek	16,44	13	32	0,66	33,0%	detemir	aspart	4
2	Y.G.	yoğun	11,49	6,4	36	0,9	23,0%	glarjin	aspart	4
2	R.K.	esnek	13,8	14	56	0,84	37,0%	detemir	aspart	4
2	R.A.	esnek	13,13	10,6	46	1,17	34,0%	detemir	aspart	4
	mean±SD	**10 (%25,6) ikili 5 (%12,9) yoğun 24(%61,5) esnek**	**10,5 ±3,29**	**10,54±2,80**	**41,69±14,3**	**0,87±0,25**	**% 36±8,9**	**12 glargin %30,8) 27 detemir (%69,2)**	**37 aspart (%94,9) 1 lispro (%2,6) 1 glulisin (%2,6)**	**3 günde 3 enj (%7,7) 36 günde 4 enj (%92,3)**
	ortanca(min-mak)		**10,7(3,4-18,5)**	**10,5(6,4-18,5)**	**39(25-83)**	**0,9(0,25-1,36)**	**%35(23-63)**			

Tablo 4.7. Esnek insülin tedavisi alan Tip 1 a diyabetli olguların başlangıç antropometrik özellikleri (n=39)

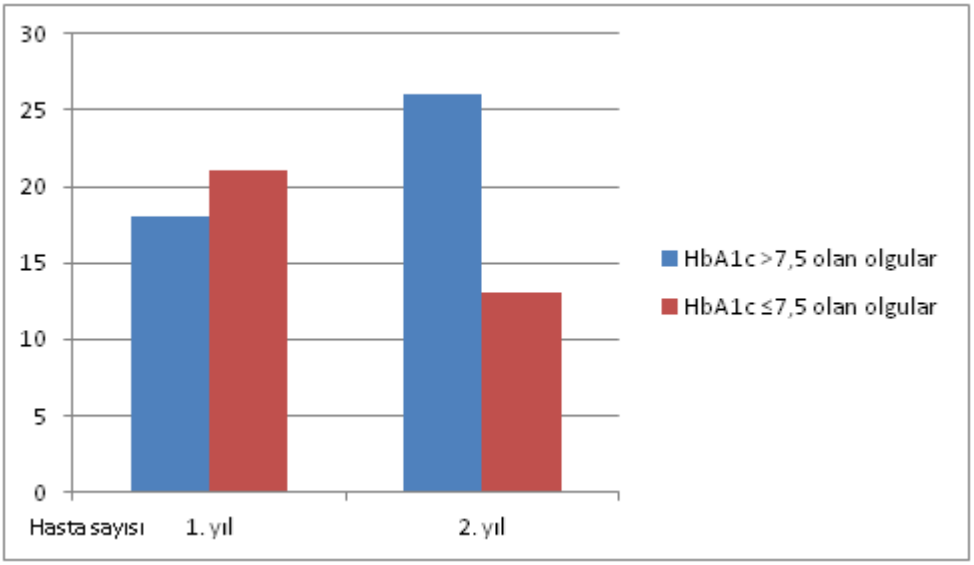
Grup	Hasta adı	Cinsiyet	Tedavi başlangıcı %VKİ	Tedavi başlangıcı BSDS	Tedavi başlangıcı HBSDS	Ted. başl. genetiğe uyum	Tedavi başlangıcı	Kızlarda menarş yaşı
1	N.M.	kız	108,1	0,51	0,09	0,42	5	13
1	N.E.	kız	117	-0,33	0,09	-0,42	5	13
1	A.A.	erkek	84,16	-1,09	1,56	-2,65	2	
1	M.V.K.	erkek	125,8	-1,44	-1,43	-0,08	2	
1	F.T.	erkek	117,7	0,5	-0,79	1,29	1	
1	M.M.K.	kız	105,8	0,11	-0,38	0,49	1	
1	K.Z.S.	kız	109	-0,27	-0,46	0,19	1	
1	N.B	kız	71,6	-0,92	-1,42	0,5	2	14
1	E.B.	erkek	72,09	-0,27	0,12	-0,39	2	
1	Ö.F.B.	erkek	91,9	1,44	-0,48	1,92	1	
1	B.B.	kız	88,78	-1,43	-1,79	0,36	1	
1	M.S.B.	erkek	111,6	-0,09	1,31	-1,4	1	
1	S.K.	kız	97,5	-0,91	-0,91	-0,62	1	
1	T.S.	kız	93,5	-1,07	-0,28	-0,79	2	
1	Ö.K.A.	erkek	112,6	-0,84	0,19	-1,03	1	
1	Y.Y.	kız	86,6	0,15	-0,42	0,57	1	11,19
1	Y.Ş.	erkek	88	-1,12	-0,08	-1,04	1	
1	S.N.S.	kız	90	1,69	-0,19	1,88	2	
1	Ö.S.	erkek	107	2,02	-0,95	2,97	3	
1	İ.A.	kız	109	-0,5	-1,49	0,99	5	11,5
1	M.C.U.	erkek	84,69	-1,29	-0,32	-0,97	2	
1	B.N.	kız	80,3	-0,98	0,63	-1,61	3	11
1	H.Y.	kız	75,92	1,08	-0,05	1,13	1	
2	S.S.	kız	94,6	1,37	0,63	0,74	1	
2	U.E.S.	erkek	92,7	1,86	1,27	0,59	1	
2	C.T.	erkek	111,9	-1,29	-0,8	-0,49	2	
2	S.E.	kız	84,7	-0,71	0,67	-1,38	3	12
2	T.T.	erkek	79,1	-1,85	0,56	-1,29	2	
2	Z.K.	kız	75,7	0,3	-0,28	0,58	3	12,5
2	A.F.S.	erkek	95,92	0,9	0,13	0,77	1	
2	K.Ü.	erkek	101,76	-0,14	0,01	-0,15	1	
2	Z.H.D.	kız	98,2	0,36	0,66	-0,3	2	
2	S.C.	kız	101,2	1,02	0,4	0,62	4	13
2	T.K.	erkek	82,7	1,64	0,87	0,77	1	
2	E.D.	kız	85,22	1,89	0,42	1,47	4	10,5
2	B.T.	kız	79,64	0	-0,47	-0,47	5	
2	Y.G.	erkek	91,9	-1,45	-0,71	-0,74	1	
2	R.K.	kız	78	-1,54	-0,09	-1,45	3	14,5
2	R.A.	erkek	84,96	-0,18	-1,11	0,93	2	
	mean±SD	**21 kız(%53,8) 18 erkek (%46,2)**	**94,02±13,9**	**(-0,073)±1,11**	**(-0,13)±0,79**	**0,04 ±1,14**		**13,38±1,26**
	ortanca(min-mak)		**91,9(71,6-125,8)**	**(-0,18)(-1,85-2,02)**	**(-0,09)(-1,79-1,56)**	**0,19(-2,65-2,97)**	**2 (1-5)**	**12,5(10,5-14,5)**

4.3. ESNEK İNSÜLİN TEDAVİSİ SONRASI OLGULARIN 1. VE 2. YILDA HBA1C DÜZEYLERİ

1 yıllık esnek tedavi sonrasında 39 olgudan 21'inin (%53,8) HbA1c düzeyinin %7,5' in altına düştüğü, 18 (%46,2) olgunun HbA1c düzeyinin %7,5' in üzerinde olduğu saptandı. Ancak izlemin 2. yılında HbA1c düzeyi ≤%7,5 olan 21 hastadan 8'inin metabolik kontrolünün bozulduğu görüldü (Tablo 4.8 ve Grafik 4.4).

Tablo 4.8. Esnek tedavi alan 39 olgunun, tedavinin 1. ve 2. Yılında HbA1c düzeylerinin değişimi

HbA1c	1. yıl		2. yıl	
	n	%	n	%
> %7,5	18	46,2	26	66,7
≤%7,5	21	53,8	13	33,3
Toplam	39	100	39	100



Grafik 4.4. Esnek tedavi alan 39 olgunun, tedavinin 1. ve 2. yılında HbA1c düzeylerinin değişimi

4.4. BİR YILLIK İZLEM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bir yıllık esnek insülin tedavisi sonrası HbA1c düzeyi %7,5 üzerinde olan ve %7,5'in altına düşen olguların 1. yıl verilerinin başlangıç verileri ile karşılaştırılması tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Esnek tedavinin 1. yılında HbA1c si >%7,5 olan ve ≤%7,5 olan olguların başlangıç verilerine göre 1. yıl verilerinin karşılaştırılması

HbA1c	**Parametre**	**Esnek tedavi başlangıcı**	**İzlemin 1. yılı**	**p değeri**
>%7,5	%VKİ mean±SD	96,64±16,88	97,90±12,45	>0,05
	BSDS mean ±SD	(-0,26)±1,02	(-0,44)±0,94	>0,05
	Genetiğe uyum mean ±SD	0,22±1,16	0,046±0,97	>0,05
	Puberte evre ortanca (min-maks)	2(1-5)	2(1-5)	>0,05
	Ortalama insülin dozu mean ±SD	0,82±0,27	0,90±0,31	>0,05
	Bazal insülin dozu ortanca (min-maks)	34 (23-50)	36 (22-50)	>0,05
≤%7,5	%VKİ mean ± SD	91,77±10,77	97,06±10,10	***0,09***
	BSDS mean ±SD	0,09±1,19	0,28±0,96	>0,05
	Genetiğe uyum mean ±SD	(-0,1)±1,13	0,12±1,04	>0,05
	Puberte evre ortanca (min-maks)	2(1-5)	3(1-5)	***0,01***
	Ortalama insülin dozu mean ±SD	0,92±0,22	0,81±0,19	***0,018***
	Bazal insülin dozu ortanca (min-maks)	35 (23-63)	38 (27-63)	>0,05

1 yıllık esnek insülin tedavisi sonrası HbA1c düzeyi >%7,5 olan olguların %VKİ, BSDS, genetiğe uyum, pubertal evre, ortalama insülin dozları ve bazal insülin yüzdesi tedavi başlangıcına göre benzer saptandı.

1 yıllık esnek insülin tedavisi sonrası HbA1c düzeyi %7,5 'in inen olgular değerlendirildiğinde; bu olguların %VKİ'inde tedavi başlangıcına göre anlamlı bir artış saptandı (p=0,09). Bu olguların pubertelerinin daha ileri evrede olduğu görüldü (p=0,01). BSDS ve genetiğe uyumları tedavi başlangıcı ile benzerdi. Tedavinin 1. yılında ortalama insülin dozları ise başlangıca göre anlamlı olarak azaldı (p=0,018). Bazal insülin yüzdesi tedavi başlangıcına göre benzerdi.

Bir yıllık esnek tedavi sonrası HbA1c' si %7,5 üzerinde olan ve %7,5 'in altına düşen olguların tedavinin 1. yılında birbiri ile karşılaştırılması tablo 4.10' da verilmiştir.

Tablo 4.10. 1 yıllık esnek tedavi sonrası %7,5 altına inen ve %7,5 üzerinde olan olguların karşılaştırılması

	HbA1c >%7,5 (n=18)	**HbA1c ≤%7,5 (n=21)**	**p değeri**
Cinsiyet %	10 kız(%55,6) 8 erkek (%44,4)	11 kız(%52,4) 10 erkek (%47,6)	>0,05
%VKİ mean ±SD	97,90±12,45	97,06±10,10	>0,05
BSDS mean ±SD	(-0,44)±0,94	0,28 ±0,96	***0,024***
Genetiğe uyum mean ±SD	0,046 ±0,97	0,126 ±0,22	>0,05
Uzama hızı (cm/yıl) mean ±SD	4,54±2,58	6,24±3,31	>0,05
Uzama hızı SDS mean ±SD	(-0,31)±2,01	1,06±2,90	>0,05
Puberte evre ortanca (min-maks)	2 (1-5)	3 (1-5)	>0,05
Ortalama insülin dozu mean ±SD	0,90±0,31	0,80±0,19	>0,05
Bazal insülin %ortanca (min-maks)	36 (22-50)	38 (27-63)	>0,05

1 yıllık esnek insülin tedavisi sonrasında HbA1c düzeyi %7,5 altına düşen ve %7,5 üzerinde olan olgular kendi aralarında karşılaştırıldığında; HbA1c düzeyi %7,5'in altına inen olguların 11'i (%52,4) kız, 10'u (%47,6) erkek, %7,5 üzerinde olan olguların ise 10'u (%55,6) kız, 8'i (%44,4) erkek saptandı; istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

HbA1c düzeyi %7,5 altına inen ve %7,5 üzerinde olan olguların ortalama %VKİ'leri benzerken (p= p>0,05); %7,5'in altına inen olguların BSDS' leri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,024). İyi kontrollü olguların genetiğe uyum, uzama hızı ve uzama hızı SDS' leri daha yüksek saptanmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Puberte evreleri, ortalama insülin dozu ve bazal insülin dozu benzerdi.

6 yaşından büyük olgularda tanıda başlanan insülin rejimleri değerlendirildiğinde; 1 yıllık esnek insülin tedavisi ile HbA1c düzeyi ≤%7,5 olan olguların %73,7 'sine tanı anında esnek tedavi başlandığı; >%7,5 olan olguların ise %61,2 'sinin öncesinde çoklu veya ikili tedavi alan, rejim değişikliği yapılmış oldukları görüldü (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. 1 yıllık esnek insülin tedavisi sonrası HbA1c düzeyi ≤%7,5 ve >%7,5 olan 6 yaşından büyük olgulara tanıda başlanan insülin rejimleri

1. yılda HbA1c	**>6 yaş büyük olgularda (n=37) tanıda başlanan insülin rejimi**					
	Esnek		**İkili/ çoklu**		**Toplam**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
≤%7,5	14	73,7	5	26,3	19	100
>%7,5	7	38,8	11	61,2	18	100

Hastaların tek tek 1. yıl verileri tablo 4.12 ve 4.13 'de verilmiştir.

Tablo 4.12. 1 yıllık esnek tedavi sonrası HbA1c düzeyi >%7,5 olan olguların başlangıç verileri ile 1. yıl verilerinin karşılaştırılması (n=18)

1. yıl ort HbA1c	Hasta adı	Tedavi başlangıcı %VKİ	Tedavi başlangıcı BSDS	Tedavi başlangıcı genetiğe uyum	Tedavi başlangıcı puberte evre	Başlangıç ortalama insülin dozu	Başlangıç basal insülin %	1. yılda % VKİ	1. yılda BSDS	1. yılda genetiğe uyum	1. yıl puberte evre	1. yıl uzama hızı (cm/yıl)	1. yıl uzama hızı SDS	1. yıl ortalama insülin dozu	1. yıl bazal insülin %
>7,5	N.M.	108,1	0,51	0,42	5	0,87	23,0%	106,2	0,73	0,64	5	1	0,78	0,88	22%
>7,5	N.E.	117	-0,33	-0,42	5	0,37	34,0%	123,6	-0,5	-0,59	5	0	-0,23	0,28	38%
>7,5	M.V.K.	125,8	-1,44	-0,08	2	1,16	36,0%	104,8	-1,37	0,06	3	5	-1,71	1,44	35%
>7,5	F.T.	117,7	0,5	1,29	1	0,73	31,0%	118,04	0,42	1,21	1	8,7	3,48	0,91	41%
>7,5	K.Z.S.	109	-0,27	0,19	1	1,01	42,0%	98,3	-0,99	-0,53	1	3	-2,75	1,11	35%
>7,5	N.B	71,6	-0,92	0,5	2	1,3	40,0%	82	-0,51	0,91	4	6,3	0,46	1,45	44%
>7,5	E.B.	72,09	-0,27	-0,39	2	0,96	29,0%	83	-0,59	-0,71	2	6	-1,67	0,62	50%
>7,5	Ö.F.B.	91,9	1,44	1,92	1	0,41	33,0%	94,5	1,1	1,48	1	4	-1,71	0,51	23%
>7,5	B.B.	88,78	-1,43	0,36	1	0,25	40,0%	83,4	-2,34	-0,52	1	3,5	-2,1	0,66	42%
>7,5	T.S.	93,5	-1,07	-0,79	2	0,93	35,0%	93,5	-1,52	-1,24	3	5	-1,47	1,14	33%
>7,5	Ö.K.A.	112,6	-0,84	-1,03	1	0,75	28,0%	109,2	-0,67	-0,86	1	6,5	1,94	0,66	29%
>7,5	Y.Y.	86,6	0,15	0,57	1	0,53	50,0%	87,4	0,1	0,52	1	4,6	-0,86	1,19	41%
>7,5	Y.Ş.	88	-1,12	-1,04	1	0,91	25,0%	88,75	-0,96	-0,88	1	5,8	0,24	1,05	23%
>7,5	Ö.S.	107	2,02	2,97	3	0,92	29,0%	105	1,08	2,03	4	8	3,23	0,66	33%
>7,5	İ.A.	109	-0,5	0,99	5	1,07	50,0%	111	-0,5	0,99	5	0	-0,33	1,01	40%
>7,5	M.C.U.	84,69	-1,29	-0,97	2	0,9	40,0%	86,27	-1,47	-1,15	2	8	2,34	0,73	40%
>7,5	B.N.	80,3	-0,98	-1,61	3	0,9	31,0%	96,9	0,41	-0,22	5	3,4	-2,41	1,04	42%
>7,5	H.Y.	75,92	1,08	1,13	1	0,8	37,5%	90,38	-0,36	-0,31	1	3	-2,91	0,94	33%
mean±SD		**96,64±16,88**	**(-0,26)±1,02**	**0,22±1,16**	**2(1-5)**	**0,82±0,27**	**34 (23-50)**	**97,90±12,45**	**(-0,44)±0,94**	**0,046±0,97**	**2(1-5)**	**4,54±2,58**	**(-0,31)±2,01**	**0,90±0,31**	**35±7,7**
ortanca(min-mak)															**36 (22-50)**

Tablo 4.13. 1 yıllık esnek tedavi sonrası HbA1c düzeyi ≤%7,5 olan olguların başlangıç verileri ile 1. yıl verilerinin karşılaştırılması (n=21)

1. yıl ort HbA1c	Hasta adı	Tedavi başlangıcı %VKİ	Tedavi başlangıcı BSDS	Tedavi başlangıcı genetiğe uyum	Tedavi başlangıcı puberte evre	Başlangıç ortalama insülin dozu	Başlangıç basal insülin %	1. yılda % VKİ	1. yılda BSDS	1. yılda genetiğe uyum	1. yıl puberte evre	1. yıl uzama hızı (cm/yıl)	1. yıl uzama hızı SDS	1. yıl ortalama insülin dozu	1. yıl bazal insülin %
≤7,5	S.S.	94,6	1,37	0,74	1	1,1	28,0%	88,4	1,94	1,31	1	6,4	1,06	1,1	27%
≤7,5	U.E.S.	92,7	1,86	0,59	1	0,69	34,0%	98,1	1,34	0,07	1	1,9	-4,2	0,7	40%
≤7,5	C.T.	111,9	-1,29	-0,49	2	0,62	42,0%	110	-0,18	0,62	4	12,5	7,1	0,58	42%
≤7,5	S.E.	84,7	-0,71	-1,38	3	1,05	35,0%	97,16	0,25	-0,42	5	7,5	2,19	0,82	35%
≤7,5	T.T.	79,1	-1,85	-1,29	2	1,36	35,0%	89,18	-0,23	-0,79	4	9,5	2,89	0,9	28%
≤7,5	Z.K.	75,7	0,3	0,58	3	1,11	37,0%	81,4	0,19	0,47	4	6,7	0,13	0,61	41%
≤7,5	A.F.S.	95,92	0,9	0,77	1	0,9	48,0%	96,6	1,05	0,92	1	7	2,23	0,9	48%
≤7,5	K.Ü.	101,76	-0,14	-0,15	1	0,95	27,0%	108,8	-0,07	-0,08	2	6	1,15	0,86	28%
≤7,5	Z.H.D.	98,2	0,36	-0,3	2	1,05	58,0%	102,3	0,4	-0,26	2	4,2	-2,02	0,74	60%
≤7,5	S.C.	101,2	1,02	0,62	4	1,18	43,0%	108,8	1,06	0,66	5	0,9	-2,15	1,16	35%
≤7,5	T.K.	82,7	1,64	0,77	1	0,75	33,0%	105,3	-0,1	-0,97	1	2,4	-3,9	0,65	41%
≤7,5	E.D.	85,22	1,89	1,47	4			110,5	0,94	0,52	5	6,9	0,66	0,54	
≤7,5	B.T.	79,64	0	-0,47	5	0,66	33,0%	88,01	-0,24	0,23	5	0,3	0	0,63	37,50%
≤7,5	Y.G.	91,9	-1,45	-0,74	1	0,9	23,0%	89,8	-1,55	-0,8	2	4,7	-1,1	1,17	31%
≤7,5	R.K.	78	-1,54	-1,45	3	0,84	37,0%	89,2	-1,18	-1,09	4	4,2	2,3	0,78	40%
≤7,5	R.A.	84,96	-0,18	0,93	2	1,17	34,0%	84,89	0,58	1,69	4	12,5	6,8	0,83	38%
≤7,5	A.A.	84,16	-1,09	-2,65	2	0,74	29,0%	92,95	-1,07	-2,63	3	5,8	0,75	0,64	29%
≤7,5	M.M.K.	105,8	0,11	0,49	1	1,17	63,0%	102	0,62	1	1	9	2,26	1,04	63%
≤7,5	M.S.B.	111,6	-0,09	-1,4	1	0,87	35,0%	116	1,35	0,04	1	8	3,42	0,9	36%
≤7,5	S.K.	97,5	-0,91	-0,62	1	0,7	25,0%	95,8	-0,9	0,2	1	5,7	-0,32	0,68	35%
≤7,5	S.N.S.	90	1,69	1,88	2	0,59	36,0%	83,13	1,77	1,96	3	9,1	3,13	0,6	48%
mean±SD		**91,77±10,77**	**0,09±1,19**	**(-0,1)±1,13**	**2(1-5)**	**0,92±0,22**	**35 (23-63)**	**97,06±10,10**	**0,28±0,96**	**0,12±1,04**	**3(1-5)**	**6,24±3,31**	**1,06±2,90**	**0,81±0,19**	**39±9,7**
															38 (27-63)

4.5. İKİ YILLIK İZLEM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi devam ettirilen 39 olgunun izlem süresince ortalama HbA1c düzeyleri değerlendirildiğinde; 23' ünün (%59) >%7,5 (Grup 1) olduğu, 16' sının (%41) ≤%7,5 olduğu (Grup 2) görüldü (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Olguların ortalama HbA1c düzeyleri

Grup	**HbA1c**	**n**	**%**
Grup 1 (Kötü kontrol)	>9	9	39,2
n=23	7,5-9	14	60,8
Grup 2 (İyi kontrol)	7,5-6,5	13	81,2
n=16	≤6,5	3	18,8

2 yıllık izlemde beklenildiği gibi iyi kontroldeki hastaların yani grup 2'nin ortalama HbA1c düzeyi %6,72 ±0,39 iken, grup 1'deki hastaların ortalama HbA1c düzeyi %8,98 ±1,26 saptandı (p <0,001). İzlemin 2. yılında iyi metabolik kontrollü hasta sayısı azaldı.

Grupların esnek tedavi başlangıç verilerinin karşılaştırılması tablo 4.15' te verilmiştir.

Grup 1' deki olguların 13'ü (%56,5) kız, 10'u (%43,5) erkek, grup 2' deki olguların 8'i (%50) kız, 8'i(%50) erkekti. Esnek tedavi başlangıcında grup 2' nin %VKİ ortalaması 89,88±10,26; BSDS ortalaması 0,13±1,25; HBSDS ortalaması 0,13±0,66; genetiğe uyum ortalaması ise 0,912±0,9 idi. Grup 1' de ise %VKİ ortalaması 96,89±15,59; BSDS ortalaması -0,21±1,01; HBSDS ortalaması -0,32±0,82; genetiğe uyum ortalaması ise 0,74±1,29 idi. Esnek tedavi başlangıcında 2 grup arasında cinsiyet, %VKİ, BSDS, HBSDS, genetiğe uyum anlamlı farklı değildi. Tedavi başlangıcı puberte evresi her iki grup için de benzerdi (p>0,05).

Tablo 4.15. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun başlangıç başvuru verileri

Grup	**Tüm Grup(n=39)**	**Grup 1 HbA1c >%7,5 (n=23)**	**Grup 2 HbA1c ≤%7,5 (n=16)**	**Grup 1-Grup 2 p değeri**
2 yılda HbA1c ortalaması	8,05±1,5	8,98 ±1,26	6,72 ±0,39	***<0,001***
Diyabet tanı yaşı (yıl)	8,78±3,72	7,79 ±3,72	10,2 ±3,35	***0,046***
Esnek tedavi öncesi diyabet süresi (ay)	21,07 ±31,65	28,39 ±34,88	10,5 ±23,51	>0,05
Esnek insülin tedavisine başlama yaşı (yıl)	10,50 ±3,29	10,12 ±3,64	11,05 ±2,73	>0,05
Esnek tedavi başl. HbA1c	10,54 ±2,90	9,9 ±2,85	11,45±2,80	***0,046***
Esnek tedavi süresi (ay)	41,69 ±14,30	41,35 ±15,08	42,19 ±13,57	>0,05
Esnek tedavi başl. OİD	0,87 ±0,25	0,81±0,26	0,95±0,21	>0,05
Esnek tedavi başl. bazal İnsülin (%) ort (min-maks)	%35 (23-63)	%35 (%23-63)	%35 (%23-58)	>0,05
Uzun etkili analog	12 glarjin (%30,8) 27detemir(%69,2)	7 glarjin (%30,4) 16detemir(%69,6)	5 glarjin(%31,3) 11detemir(%68,8)	>0,05
Çok kısa etkili analog	37 aspart(%94,9) 1 lispro (%2,6) 1 glulizin (%2,6)	22 aspart(%95,7) 1 lispro (%4,3) 0 glulizin (%0)	15 aspart (%93,8) 0 lispro (%0) 1 glulizin (%6,3)	>0,05
Günlük enjeksiyon sayısı	3 enj → 3 (%7,7) 4 enj→36 (%92,3)	3 enj→ 1(%4,3) 4 enj→22 (%95,7)	3 enj→2 (%12,5) 4 enj→14 %87,5)	>0,05
Cinsiyet %	21 kız(%53,8) 18 erkek (%46,2)	13 kız(%56,5) 10 erkek (%43,5)	8 kız(%50) 8 erkek (%50)	>0,05
Tedavi başl. %VKİ	94,02 ±13,9	96,89±15,59	89,88±10,26	>0,05
Tedavi başl. BSDS	(-0,13)±0,79	(-0,21)±1,01	0,13±1,25	>0,05
HBSDS	(-0,073)±1,11	(-0,32)±0,82	(0,13)±0,66	>0,05
Tedavi başl. genetiğe uyum	0,04 ±1,14	0,74 ±1,29	0,912 ±0,9	>0,05
Tedavi başl. puberte evre	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)	>0,05
Kızlarda menarş yaşı	12,38±1,26	12,28±1,21	12,50±1,45	>0,05

İyi kontrollü grup 2'deki hastaların başlangıç HbA1c düzeyleri daha kötüydü (p=0,046). Grup 2' deki olguların, grup 1'e göre daha büyük yaşta tanı aldıkları gözlendi (p=0,046). Grup 1' deki olguların esnek tedavi öncesi diyabet süresi, grup 2'deki olgulara göre daha uzun saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). 2 grubun esnek insülin tedavisine başlama yaşı ve esnek tedavi süreleri benzerdi. Esnek tedavi başlangıcında ortalama insülin dozu ve bazal insülin yüzdesinde 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Kullanılan uzun etkili analog insülin, çok kısa etkili analog insülin ve günlük enjeksiyon sayıları her 2 grup için de benzerdi.

Grup 1, grup 2 ve tüm grubun HbA1c düzeylerinin esnek tedavi başlangıcı, tedavinin 1. yılı ve 2. yılındaki verilerinin karşılaştırılması tablo 4.16' da verilmiştir.

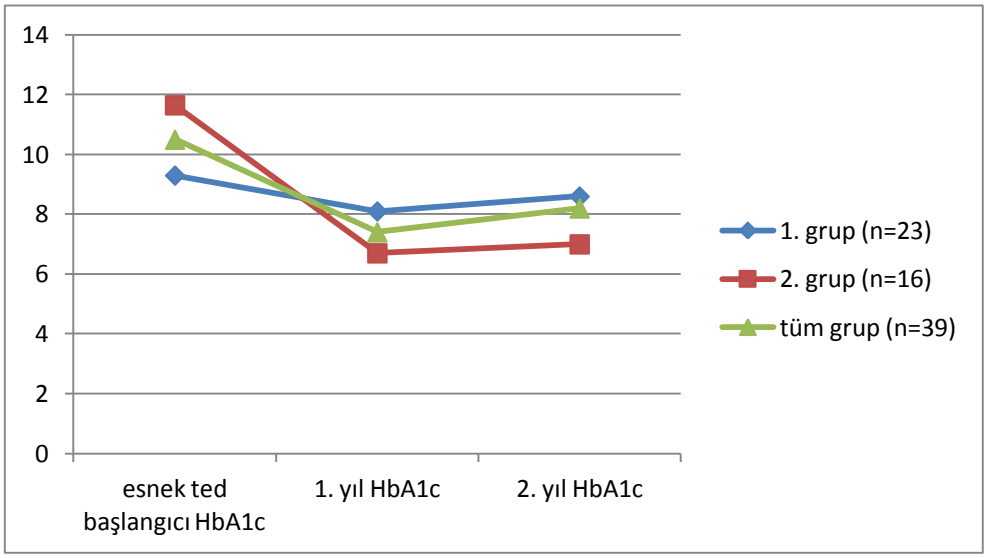
Tablo 4.16. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun HbA1c verilerinin karşılaştırılması

	HbA1c ortanca (min-maks)			**P değeri**		
	Esnek Tedavi Başlangıcı	**İzlemin 1. Yılı**	**İzlemin 2. Yılı**	**Tedavi başl.-1. Yıl**	**Tedavi başl.-2. Yıl**	**1.YIL- 2. YIL**
tüm grup (n=39)	10,5 (6,4-18,5)	7,4 (5,25-11,7)	8,2(5,8-2,4)	***<0,001***	>0,05	***<0,01***
grup 1 (n=23)	9,3 (6,4-18,5)	8,1(6,5-11,7)	8,6 (7,6-12,4)	***<0,05***	>0,05	***<0,001***
grup 2 (n=16)	11,65(6,4-15,7)	6,7 (5,2-7,43)	7 (5,8-8,4)	***<0,001***	***<0,01***	>0,05

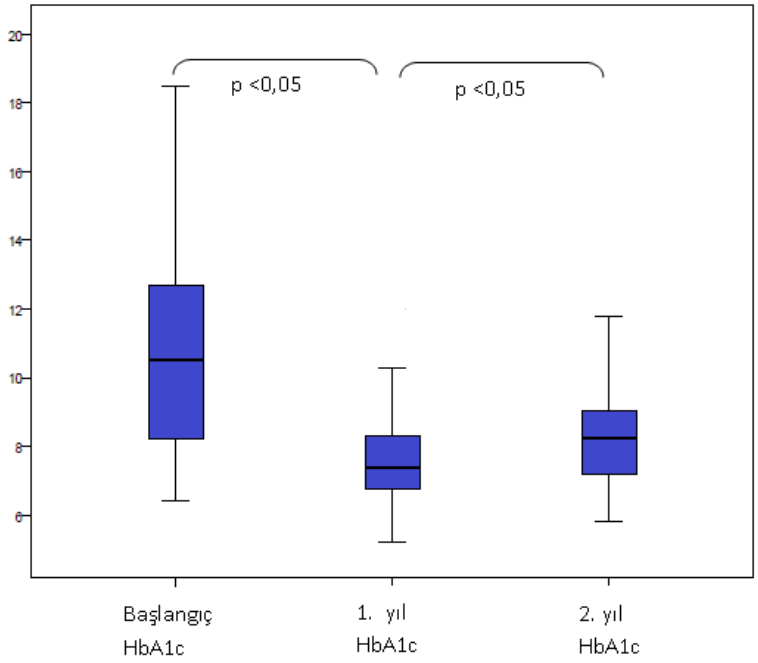
Esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi sürdürülen 39 olgunun esnek tedavinin 1. yılında HbA1c düzeyinde anlamı bir düşme (p<0,001); 2. yılında ise anlamlı bir artış saptandı (p<0,01). Ancak tedavi başlangıcı ve izlemin 2. Yılı sonunda HbA1c düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Grafik 4.5 ve Grafik 4.6).

2 yıllık izlemde kötü metabolik kontrolü sürdüren grup 1 de takibin 1. yılında HbA1c düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme ($p<0,05$); 2. yılda ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0,001$). Esnek tedavi başlangıcı ve izlemin 2. yılı sonunda HbA1c düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Grafik 4.5 ve Grafik 4.7).

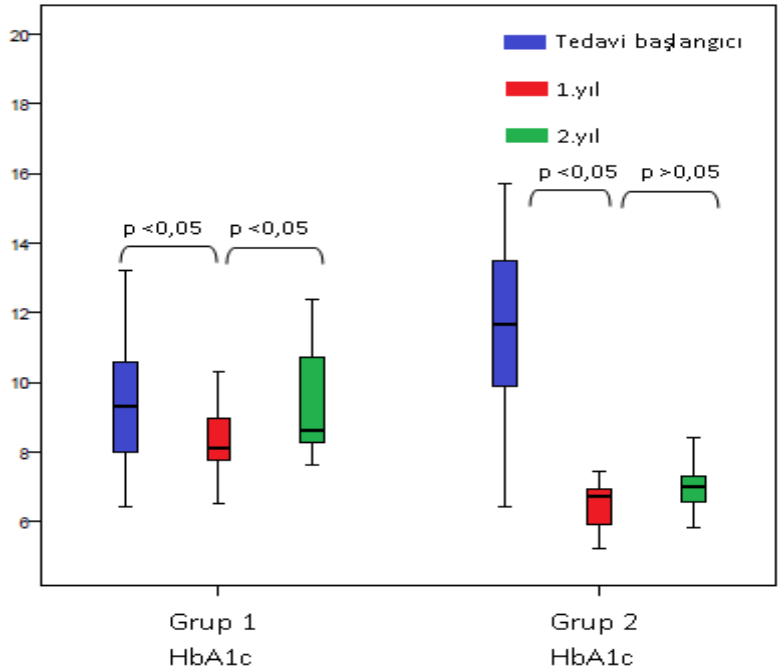
2 yıllık izlem süresince iyi metabolik kontrolünü sürdüren grup 2 de ise esnek tedavi başlanmasını takiben, izlemin 1. yılında HbA1c düzeyinde bariz bir düşme ($p<0,001$) saptanırken; bu olgular izlemin 2. yılında da HbA1c düzeyi düşük olarak devam etti ($p>0,05$) (Grafik 4.5 ve Grafik 4.7).



Grafik 4.5. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun HbA1c değişim grafiği



Grafik 4.6. Esnek insülin tedavisi alan 39 olgunun 2 yıllık izlemde HbA1c değişimi



Grafik 4.7. Grup 1 ve Grup 2'nin 2 yıllık izlemde HbA1c değişimi

Grup 1, grup 2 ve tüm grubun boya göre vücut tartı yüzdesinin (%VKİ) esnek tedavi başlangıcı, tedavinin 1. yılı ve 2. yılında karşılaştırılması tablo 4.17' de verilmiştir.

Tablo 4.17. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun %VKİ verilerinin karşılaştırılması

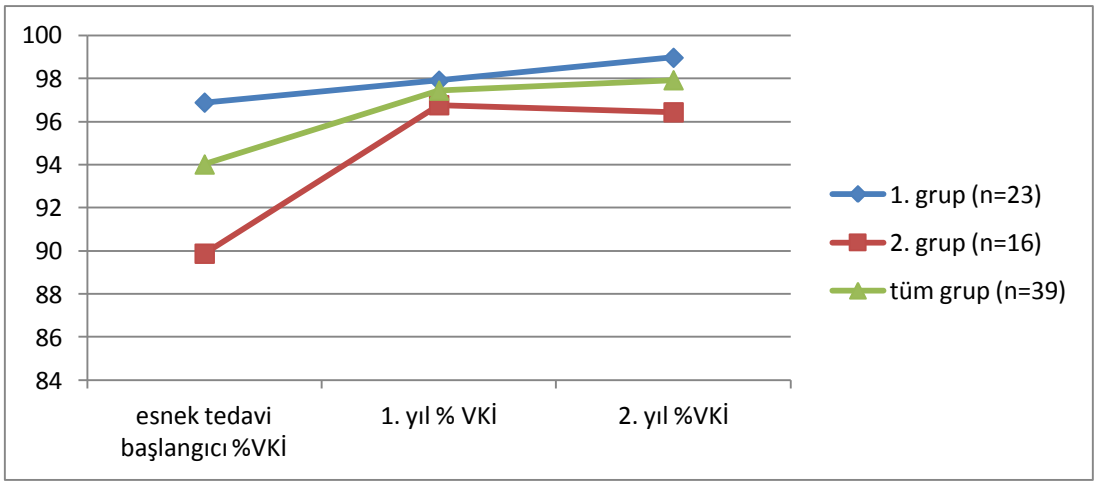
	%VKİ (ortalama± SD)			**P değeri**		
	Esnek tedavi başlangıcı	**İzlemin 1. Yılı**	**İzlemin 2. Yılı**	**Tedavi başl.-1. Yıl**	**Tedavi Başl.-2. Yıl**	**1.yıl-2. Yıl**
tüm grup (n=39)	94,02±13,95	97,45±11,10	97,93±11,41	>0,05	>0,05	>0,05
grup 1 (n=23)	96,89±15,59	97,91±12,11	98,97±13,74	>0,05	>0,05	>0,05
grup 2 (n=16)	89,88±10,26	96,77±9,8	96,44±7,01	***0,016***	***0,031***	>0,05

2 yıl süreyle esnek insülin tedavisi alan 39 olgunun %VKİ 'leri değerlendirildiğinde, tedavi başlangıcına göre anlamlı fark bulunmadı (Grafik 4.8 ve Grafik 4.9).

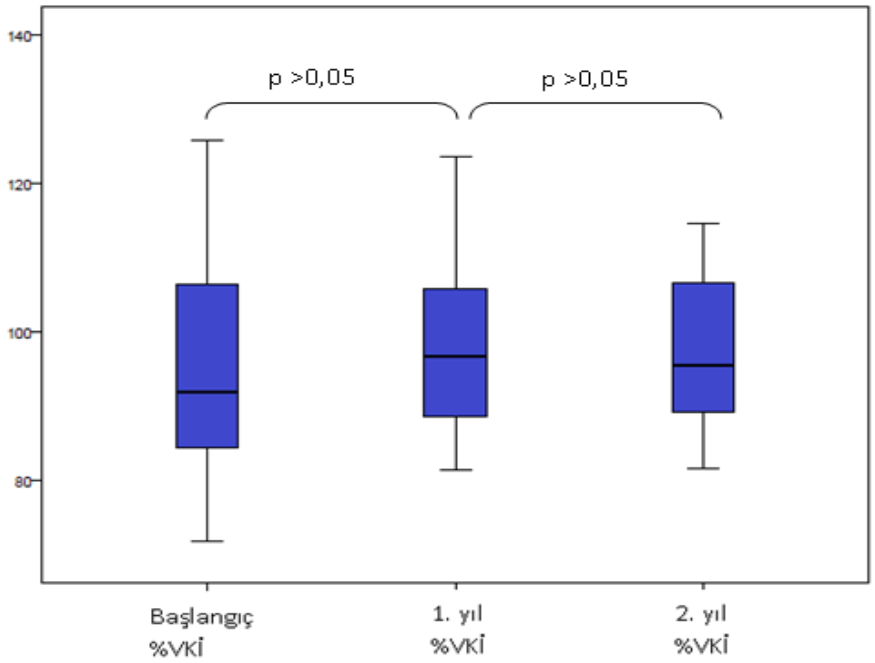
2 yıllık izlemde kötü metabolik kontrolü sürdüren olgularda esnek tedavi başlangıcında, tedavinin 1. yılında ve 2. yılında %VKİ 'inde anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05)(Grafik 4.8 ve Grafik 4.10).

2 yıllık izlem süresince iyi metabolik kontrolünü sürdüren 16 olguda ise esnek tedavi sonrası, izlemin 1. yılında %VKİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış (p=0,016) saptanırken; bu olgularda izlemin 2. yılında %VKİ 'inde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Esnek tedavi başlangıcı ve tedavinin 2. yılı sonunda %VKİ karşılaştırıldığında olguların %VKİ'inde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görüldü (p=0,031) (Grafik 4.8 ve Grafik 4.10).

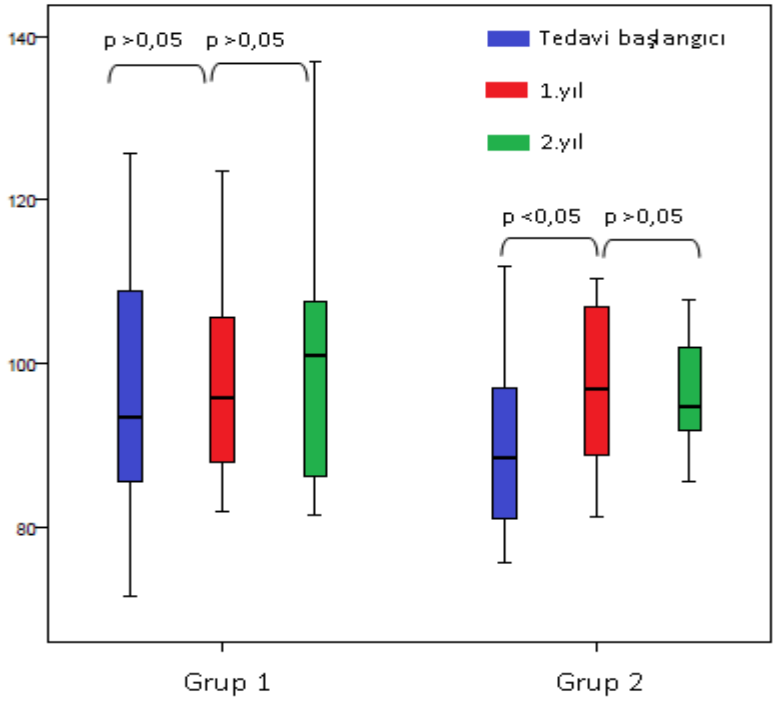
2 yıllık izlem sonucunda sadece 1 (%2,5) hastada esnek tedavinin 2. yılında obezite geliştiği görüldü; obezite gelişen olgu, kötü metabolik kontrol gurubundandı. Geri kalan 38 olgunun boya göre vücut tartı yüzdesi idealdi.



Grafik 4.8. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun %VKİ değişim grafiği



Grafik 4.9. Esnek insülin tedavisi alan 39 olgunun 2 yıllık izlemde %VKİ değişimi



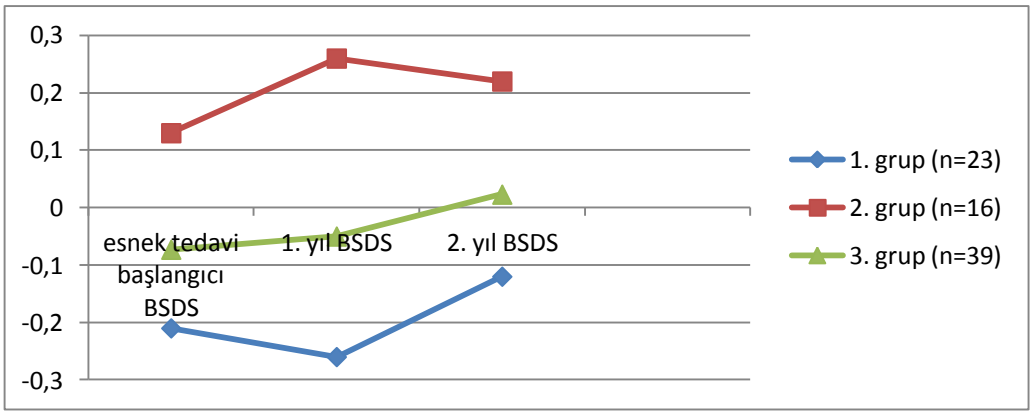
Grafik 4.10. Grup 1 ve Grup 2'nin 2 yıllık izlemde %VKİ değişimi

Grup 1, grup 2 ve tüm grubun boy standart deviasyon skorunun (BSDS) esnek tedavi başlangıcı, tedavinin 1. yılı ve 2. yılındaki verilerinin karşılaştırılması tablo 4.18' de verilmiştir.

Tablo 4.18. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun BSDS verilerinin karşılaştırılması

	BSDS (ortalama± SD)			**P değeri**		
	Esnek Tedavi Başl.	**İzlemin 1. Yılı**	**İzlemin 2. Yılı**	**Tedavi Başl.-1. Yıl**	**Tedavi Başl.-2. Yıl**	**1.Yıl-2. Yıl**
tüm grup (n=39)	(-0,13)±0,79	-0,05±1,01	0,023±1,04	>0,05	>0,05	>0,05
grup 1 (n=23)	-0,21±1,01	-0,26±1,05	-0,12±1,18	>0,05	>0,05	>0,05
grup 2 (n=16)	0,13±1,25	0,26±0,89	0,22±0,77	>0,05	>0,05	>0,05

2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun BSDS 'leri değerlendirildiğinde, esnek insülin tedavisi başlangıcında, tedavinin 1. Yılında ve 2. Yılında BSDS ' lerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Grafik 4.11).



Grafik 4.11. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun BSDS değişim grafiği

Grup 1, grup 2 ve tüm grubun genetiğe uyumunun esnek tedavi başlangıcı, tedavinin 1. yılı ve 2. yılındaki verilerinin karşılaştırılması tablo 4.19' da verilmiştir.

Tablo 4.19. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun genetiğe uyum verilerinin karşılaştırılması

	Genetiğe Uyum (ortalama± SD)			**P değeri**		
	Esnek Tedavi Başlangıcı	**İzlemin 1. Yılı**	**İzlemin 2. Yılı**	**Tedavi Başl.-1. yıl**	**Tedavi Başl.-2. yıl**	**1.Yıl-2. Yıl**
tüm grup (n=39)	0,04±1,14	0,089±1,00	0,15±1,007	>0,05	>0,05	>0,05
grup 1 (n=23)	0,074±1,29	0,06±1,12	0,19±1,18	>0,05	>0,05	>0,05
grup 2 (n=16)	0,01±0,91	0,13±0,82	0,096±0,7	>0,05	>0,05	>0,05

2 yıl süreyle esnek insülin tedavisi alan grup 1, grup 2 ve tüm grubun genetiğe uyumları değerlendirildiğinde, esnek insülin tedavisi başlangıcında, tedavinin 1. Yılında ve 2. yılında genetiğe uyumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Grup 1, grup 2 ve tüm grubun esnek tedavi başlangıcı, tedavinin 1. yılı ve 2. yılındaki puberte verilerinin karşılaştırılması tablo 4.20' de verilmiştir.

Tablo 4.20. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun puberte verilerinin karşılaştırılması

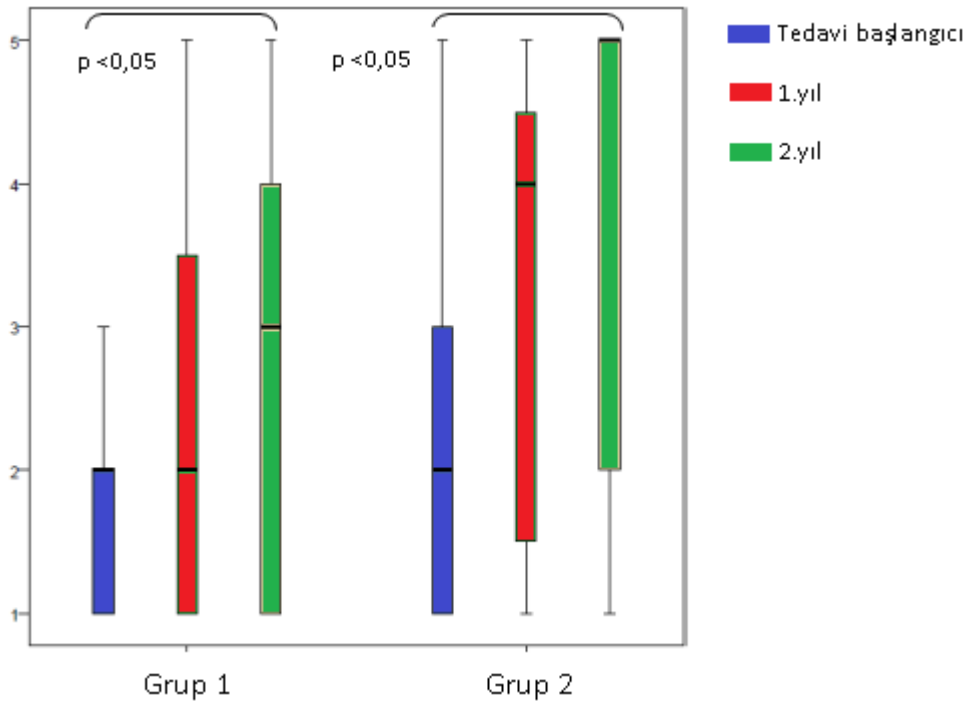
	Puberte Evresi Ortanca (min-maks)			**P değeri**		
	Esnek Tedavi Başlangıcı	**İzlemin 1. Yılı**	**İzlemin 2. Yılı**	**Tedavi Başl.-1. Yıl**	**Tedavi Başl.-2. Yıl**	**1.Yıl-2. Yıl**
tüm grup (n=39)	2(1-5)	2(1-5)	3(1-5)	>0,05	***<0,001***	***<0,05***
grup 1 (n=23)	2(1-5)	2(1-5)	3(1-5)	>0,05	***<0,01***	>0,05
grup 2 (n=16)	2(1-5)	4(1-5)	5(1-5)	***<0,05***	***<0,001***	>0,05

2 yıl süreyle esnek insülin tedavisi alan olguların puberteleri değerlendirildiğinde; her iki grupta da tedavi başlangıcına göre 2. yılın sonunda puberte evresinin daha ileri olduğu saptandı (p<0,001) (Grafik 4.12).

Tedavi başlangıcında her iki grup için de puberte evresi ortanca değer 2 (1-5) idi. Esnek tedavi olguların 17' sine (%43,5) puberte öncesi dönemde, 22 'sine (%56,5) ise puberte sonrası dönemde başlandı. Puberte öncesi dönemde esnek insülin tedavisi başlanan 17 olgunun 5' inde 2 yıllık takip süresinde puberte geliştiği görüldü. Bu 17 olgudan 11'i (%47,5) grup 1, 6 'sı (%37,5) grup 2 deydi. 2 yıllık esnek tedavi izlemi sonrasında Grup 1 deki prepubertal 11 olgunun 9'u; grup 2 deki 6

olgunun 3'ü halen prepubertal dönemdeydi. Her iki grupta kız olguların ortalama menarş yaşı benzerdi.

2 yıllık izlem süresince iyi metabolik kontrolünü sürdüren olguların pubertal gelişimlerinde istatistiksel anlamlı ilerleme olduğu; olguların %56'sında pubertenin tamamlandığı saptandı (p<0,001).



Grafik 4.12. Grup 1 ve Grup 2'nin 2 yıllık izlemde puberte değişimi

Grup 1, grup 2 ve tüm grubun ortalama insülin dozunun (Ü/kg/gün) esnek tedavi başlangıcı, tedavinin 1. yılı ve 2. yılındaki verilerinin karşılaştırılması tablo 4.21' de verilmiştir.

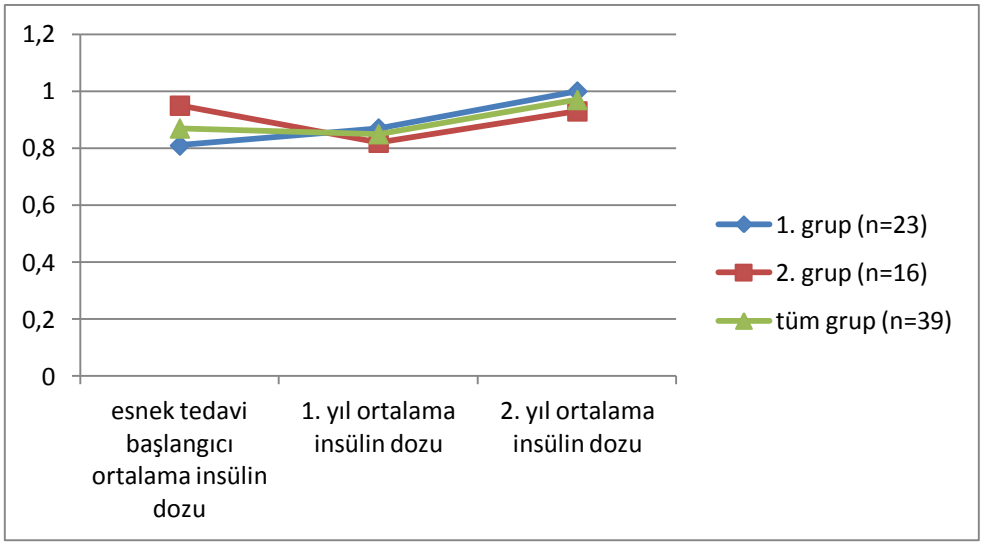
Tablo 4.21. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) verilerinin karşılaştırılması

	Ortalama İnsülin Dozu Ortalama±SD			**P değeri**		
	Esnek Tedavi Başlangıcı	**İzlemin 1. Yılı**	**İzlemin 2. Yılı**	**Tedavi Başl.-1. Yıl**	**Tedavi Başl.-2. yıl**	**1.Yıl-2. Yıl**
tüm grup (n=39)	0,87±0,25	0,85±0,25	0,97±0,25	>0,05	***0,22***	***0***
grup 1 (n=23)	0,81±0,26	0,87±0,29	1±0,3	>0,05	***0,002***	***0,001***
grup 2 (n=16)	0,95±0,21	0,82±0,19	0,93±0,16	***0,031***	>0,05	***0,04***

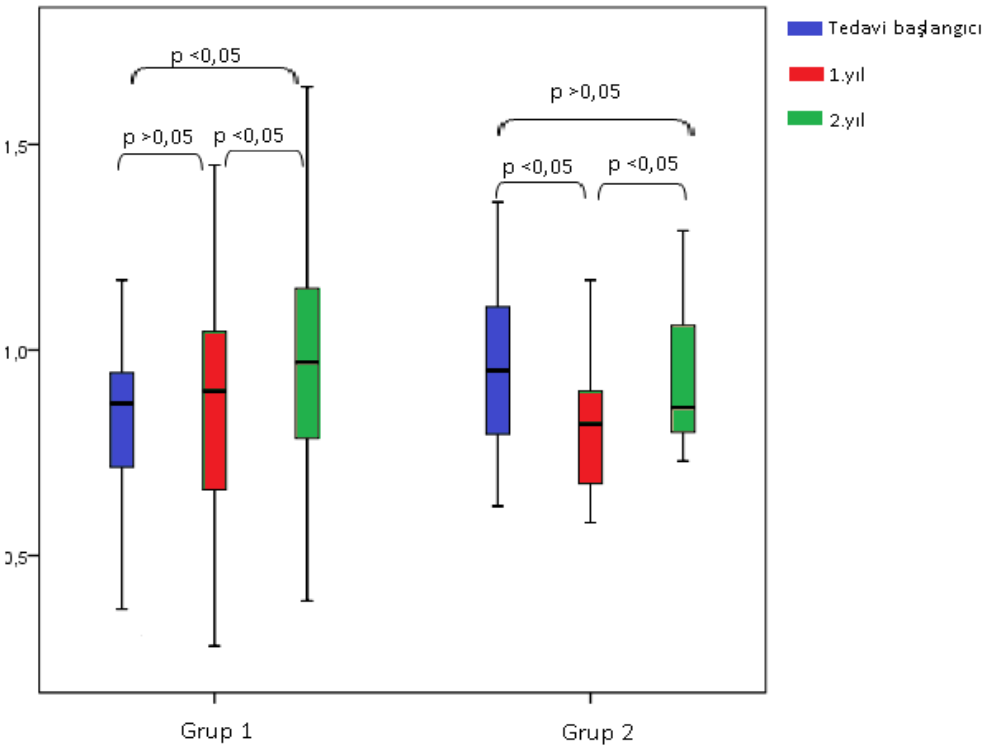
2 yıl süreyle esnek insülin tedavisi alan olguların ortalama insülin dozları değerlendirildiğinde, 39 olgunun tedavinin 2. yılında ortalama insülin dozunun bariz arttığı görüldü (p=0)(Grafik 4.13).

2 yıllık izlemde kötü metabolik kontrolü sürdüren olgularda esnek tedavi başlangıcı ile tedavinin 1. yılı karşılaştırıldığında ortalama insülin dozu benzerken; tedavinin 2. Yılında ortalama insülin dozunda bariz bir artma saptandı (p=0,002)(Grafik 4.13 ve Grafik 4.14).

2 yıllık izlem süresince iyi metabolik kontrolünü sürdüren 16 olguda ise esnek tedavi başlanmasını takiben, izlemin 1. yılında ortalama insülin dozunda azalma, izlemin 2. yılında ise artma saptandı (p=0,031 ve 0,04)(Grafik 4.13 ve Grafik 4.14).



Grafik 4.13. Esnek insülin tedavisi alan grup 1, grup 2 ve tüm grubun ortalama insülin dozu değişim grafiği



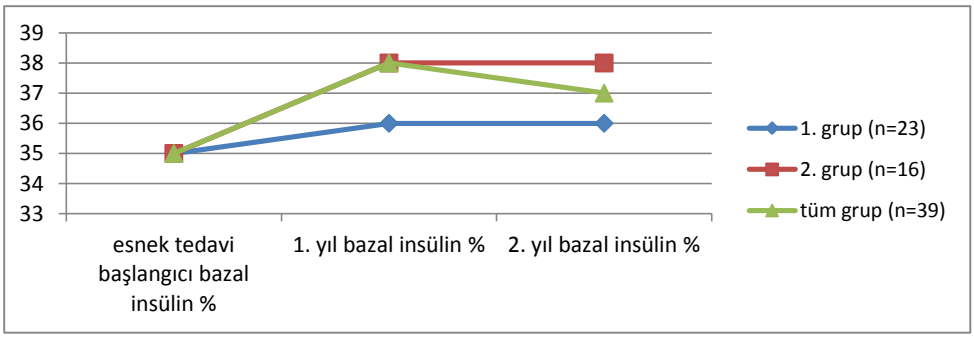
Grafik 4.14. Grup 1 ve Grup 2'nin iki yıllık izlemde ortalama insülin dozu değişimi

Grup 1, grup 2 ve tüm grubun bazal insülin yüzdesinin esnek tedavi başlangıcı, tedavinin 1. yılı ve 2. yılındaki verilerinin karşılaştırılması tablo 4.22' de verilmiştir.

2 yıl süreyle grup 1, grup 2 ve tüm grubun bazal insülin dozları değerlendirildiğinde, esnek insülin tedavisi başlangıcında, tedavinin 1. Yılında ve 2. Yılında bazal insülin dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Grafik 4.15).

Tablo 4.22. 2 yıllık izlemde grup 1, grup 2 ve tüm grubun bazal insülin %verilerinin karşılaştırılması

	Bazal İnsülin Dozu %Ortanca (min-maks)			**P değeri**		
	Esnek Tedavi Başlangıcı	**İzlemin 1. Yılı**	**İzlemin 2. Yılı**	**Tedavi Başl.-1. Yıl**	**Tedavi Başl.-2. Yıl**	**1.Yıl-2. Yıl**
tüm grup (n=39)	35 (23-63)	38 (22-63)	37 (20-67)	>0,05	>0,05	>0,05
grup 1 (n=23)	35 (23-63)	36 (22-63)	36 (20-63)	>0,05	>0,05	>0,05
grup 2 (n=16)	35 (23-58)	38 (27-60)	38 (20-67)	>0,05	>0,05	>0,05



Grafik 4.15. Esnek insülin tedavisi alan grup 1, grup 2 ve tüm grubun bazal insülin %değişim grafiği

Her 2 grubun tek tek esnek tedavinin 1. yılı ve 2. yılı verilerinin dökümü tablo 4.23, 4.24, 4.25 ve 4.26' da verilmiştir.

Tablo 4.23. Esnek insülin tedavisi alan grup 1'deki hastaların tedavinin 1. yılı değerlendirmesi (n=23)

Grup	Hasta adı	1. yılda desimal yaş	1. yılda % VKİ	1. yılda BSDS	1. yılda genetiğe uyum	1. yıl uzama hızı (cm/yıl)	1. yıl uzama hızı SDS	1. yıl puberte evre	1. yıl ort HbA1c	1. yıl bazal insülin %	1. yıl ortalama insülin dozu	1. yılda ciddi hipoglisemi	ciddi hipoglisemi nedeni	1. yılda DKA	DKA nedeni
1	N.M.	15,8	106,2	0,73	0,64	1	0,78	5	10,3	22%	0,88	0		0	
1	N.E.	16,5	123,6	-0,5	-0,59	0	-0,23	5	11,7	38%	0,28	0		1	doz atlama
1	A.A.	12,34	92,95	-1,07	-2,63	5,8	0,75	3	6,53	29%	0,64	0		0	
1	M.V.K.	13,4	104,8	-1,37	0,06	5	-1,71	3	9,2	35%	1,44	0		0	
1	F.T.	7,2	118,04	0,42	1,21	8,7	3,48	1	8,73	41%	0,91	0		1	enfeksiyon
1	M.M.K.	4,68	102	0,62	1	9	2,26	1	7,4	63%	1,04	0		1	enfeksiyon
1	K.Z.S.	8,44	98,3	-0,99	-0,53	3	-2,75	1	7,7	35%	1,11	0		1	enfeksiyon
1	N.B	12,7	82	-0,51	0,91	6,3	0,46	4	7,8	44%	1,45	0		0	
1	E.B.	13,8	83	-0,59	-0,71	6	-1,67	2	8,6	50%	0,62	0		0	
1	Ö.F.B.	9,49	94,5	1,1	1,48	4	-1,71	1	8,2	23%	0,53	0		0	
1	B.B.	9,23	83,4	-2,34	-0,52	3,5	-2,1	1	8,1	42%	0,66	0		0	
1	M.S.B.	8,55	116	1,35	0,04	8	3,42	1	7,05	36%	0,9	0		0	
1	S.K.	6,42	95,8	-0,9	0,2	5,7	-0,32	1	7,2	35%	0,68	0		0	
1	T.S.	11,51	93,5	-1,52	-1,24	5	-1,47	3	11,2	33%	1,14	0		0	
1	Ö.K.A.	10,57	109,2	-0,67	-0,86	6,5	1,94	1	8,5	29%	0,66	0		0	
1	Y.Y.	8,84	87,4	0,1	0,52	4,6	-0,86	1	8	41%	1,19	0		0	
1	Y.Ş.	7,61	88,75	-0,96	-0,88	5,8	0,24	1	7,9	23%	1,05	0		0	
1	S.N.S.	11,46	83,13	1,77	1,96	9,1	3,13	3	6,9	48%	0,6	0		0	
1	Ö.S.	12,4	105	1,08	2,03	8	3,23	4	8,1	33%	0,66	0		0	
1	İ.A.	19,47	111	-0,5	0,99	0	-0,33	5	8,4	40%	1,01	0		0	
1	M.C.U.	14,69	86,27	-1,47	-1,15	8	2,34	2	10	40%	0,73	0		0	
1	B.N.	13,05	96,9	0,41	-0,22	3,4	-2,41	5	11,7	42%	1,04	0		0	
1	H.Y.	7,99	90,38	-0,36	-0,31	3	-2,91	1	7,9	33%	0,94	0		0	
	mean ±SD	**11,13±3,57**	**97,91±12,11**	**(-0,26)±1,05**	**0,06 ±1,12**	**5,19±2,69**	**0,15±2,10**		**8,57±1,47**	**37±9,3**	**0,87±0,29**				
	ortanca (min-maks)							**2 (1-5)**	**8,1 (6,5-11,7)**						

Tablo 4.24. Esnek insülin tedavisi alan grup 2'deki hastaların tedavinin 1. yılı değerlendirmesi (n=16)

Grup	Hasta adı	1. yılda desimal yaş	1. yılda % VKİ	1. yılda BSDS	1. yılda genetiğe uyum	1. yıl uzama hızı (cm/yıl)	1. yıl uzama hızı SDS	1. yıl puberte evre	1. yıl ort HbA1c	1. yıl bazal insülin %	1. yıl ortalama insülin dozu	1. yılda ciddi hipoglisemi	ciddi hipoglisemi nedeni	1. yılda DKA	DKA nedeni
2	S.S.	8,38	88,4	1,94	1,31	6,4	1,06	1	6,8	27%	1,1	0		0	
2	U.E.S.	10,15	98,1	1,34	0,07	1,9	-4,2	1	6,9	40%	0,7	0		0	
2	C.T.	14,2	110	-0,18	0,62	12,5	7,1	4	5,7	42%	0,61	0		0	
2	S.E.	13,01	97,16	0,25	-0,42	7,5	2,19	5	5,8	35%	0,82	0		0	
2	T.T.	14,06	89,18	-0,23	-0,79	9,5	2,89	4	5,9	28%	0,9	1	öğünde az	0	
2	Z.K.	11,9	81,4	0,19	0,47	6,7	0,13	4	6,2	41%	0,61	0		0	
2	A.F.S.	8,18	96,6	1,05	0,92	7	2,23	1	6,8	48%	0,9	0		0	
2	K.Ü.	10,1	108,8	-0,07	-0,08	6	1,15	2	6,93	28%	0,86	1	kan şekeri	0	
2	Z.H.D.	10,63	102,3	0,4	-0,26	4,2	-2,02	2	6,27	60%	0,74	0		0	
2	S.C.	14,18	108,8	1,06	0,66	0,9	-2,15	5	7,43	35%	1,16	0		0	
2	T.K.	7,9	105,3	-0,1	-0,97	2,4	-3,9	1	6,7	41%	0,65	0		0	
2	E.D.	11,56	110,5	0,94	0,52	6,9	0,66	5	5,9		0,6	0		0	
2	B.T.	17,5	88,01	-0,24	0,23	0,3	0	5	7,1	37,50%	0,63	0		0	
2	Y.G.	12,46	89,8	-1,55	-0,8	4,7	-1,1	2	7	31%	1,17	0		0	
2	R.K.	14,5	89,2	-1,18	-1,09	4,2	2,3	4	6,7	40%	0,78	0		0	
2	R.A.	14,07	84,89	0,58	1,69	12,5	6,8	4	5,2	38%	0,83	0		0	
	mean ±SD	**12,04±2,70**	**96,97±9,81**	**0,26 ±0,89**	**0,13 ±0,82**	**5,85±3,62**	**0,82±3,21**		**6,45±0,61**	**38±8**	**0,81±0,19**				
	ortanca (min-maks)							**4(1-5)**	**6,7 (5,2-7,43)**						

Tablo 4.25. Esnek insülin tedavisi alan grup 1'deki hastaların tedavinin 2. yılı değerlendirmesi (n=23)

Grup	Hasta adı	2. yılda desimal yaş	2. yılda % VKİ	2. yılda BSDS	2. yılda genetiğe uyum	2. yıl uzama hızı (cm/yıl)	2. yıl uzama hızı SDS	2. yıl puberte evre	2. yıl ort HbA1c	2. yıl bazal insülin %	2. yıl ortalama insülin dozu	2. yılda ciddi hipoglisemi	ciddi hipoglisemi nedeni	2. yılda DKA	DKA nedeni
1	N.M.	16,89	112,1	0,51	0,42	0	-0,33	5	11,3	20%	0,92	0		0	
1	N.E.	17,8	114,6	-0,5	-0,59	0	-0,33	5	11,5	40%	0,39	0		0	
1	A.A.	13,5	84,2	-0,82	-2,38	7	-0,03	3	11,8	28%	0,67	0		0	
1	M.V.K.	14,8	106,7	-1,93	-0,5	5,7	0,65	4	11	34%	1,44	0		0	
1	F.T.	8,13	136,89	1,26	2,05	8,6	3,92	1	8,22	48%	1,1	0		0	
1	M.M.K.	5,69	102,9	0,39	0,77	5	-1,22	1	8,4	63%	0,95	0		0	
1	K.Z.S.	9,94	89,3	-1,04	-0,58	7	1,7	2	8,3	33%	0,97	1	öğünde az KH	0	
1	N.B	13,9	84,5	0,19	1,61	7	3,3	4	10,4	45%	1,64	1	öğün atlama	0	
1	E.B.	14,8	82,6	-0,26	-0,38	9	3,6	3	8,9	38%	0,97	0		0	
1	Ö.F.B.	10,39	92,8	1,04	1,52	5,5	0,5	1	8,6	28%	0,66	0		0	
1	B.B.	10,2	83,7	-2,52	-0,73	2,5	-3,62	1	8,5	33%	0,82	2	öğün atlama	1	enfeksiyon
1	M.S.B.	9,6	107,3	1,52	0,21	7,1	2,5	1	8	38%	0,88	0		0	
1	S.K.	7,68	101	-0,83	-0,54	8,6	3,38	1	8	56%	1,03	0		0	
1	T.S.	12,67	101,7	-1,32	-1,04	6,7	0,91	4	10,45	27%	1,31	0		0	
1	Ö.K.A.	11,61	105	-0,66	-0,47	5,5	0,75	2	9,2	33%	0,69	0		0	
1	Y.Y.	9,81	81,62	0,54	0,96	9	4,07	1	8,6	50%	1,37	0		0	
1	Y.Ş.	8,61	85,68	-0,97	-0,89	5,1	-0,39	1	8,23	33%	1,12	0		0	
1	S.N.S.	12,46	93,9	2,02	2,21	6,5	0,22	4	8,5	51%	0,75	0		0	
1	Ö.S.	13,38	112,7	0,82	1,77	5	-2,23	5	11,05	35%	1,1	0		0	
1	İ.A.	20,5	108	-0,5	0,99	0	-0,33	5	7,6	40%	1,18	0		0	
1	M.C.U.	15,23	93,3	-1,54	-1,22	3	-3,07	4	12,4	36%	0,71	0		0	
1	B.N.	14,12	108,9	1,43	0,8	5	2,44	5	9,4	48%	1,52	0		0	
1	H.Y.	8,77	86,95	0,4	0,45	4,2	-1,31	1	7,8	33%	0,97	0		0	
	mean ±SD	**12,19±3,59**	**98,97±13,74**	**(-0,12)±1,18**	**0,193 ±1,18**	**5,34±2,72**	**0,65±2,19**	**3 (1-5)**	***9,39 ±1,47***	**38±10,2**	**1,0±0,306**				
	ortanca (min-maks)					**5,5 (0-9)**	**0,5 (-3,62)-4,07)**		**8,6 (7,6-12,4)**						

Tablo 4.26. Esnek insülin tedavisi alan grup 2'deki hastaların tedavinin 2. yılı değerlendirmesi (n=16)

Grup	Hasta adı	2. yılda desimal yaş	2. yılda % VKİ	2. yılda BSDS	2. yılda genetiğe uyum	2. yıl uzama hızı (cm/yıl)	2. yıl uzama hızı SDS	2. yıl puberte evre	2. yıl ort HbA1c	2. yıl basal insülin %	2. yıl ortalama insülin dozu	2. yılda ciddi hipoglisemi	ciddi hipoglisemi nedeni	2. yılda DKA	DKA nedeni
2	S.S.	9,3	89,1	1,62	0,99	5,5	0,14	1	6,4	28%	1,1	0		0	
2	U.E.S.	11,37	95,4	0,82	-0,45	5,1	0,22	2	7,7	65%	0,95	0		0	
2	C.T.	15,2	107,3	-0,25	0,55	4,5	-1,76	5	7,3	44%	0,8	0		0	
2	S.E.	14,02	102,3	0,39	-0,28	3,3	-0,17	5	5,8	34%	0,78	0		0	
2	T.T.	15,11	88,05	-0,22	-0,78	6,3	0,6	5	7,2	30%	0,73	0		0	
2	Z.K.	12,9	92,6	0,3	0,58	4,1	-1,62	5	7,1	20%	1,1	0		0	
2	A.F.S.	9,03	93	0,98	0,85	4,6	-0,92	1	6,3	51%	0,86	0		0	
2	K.Ü.	11	101,8	0,07	0,06	7	2,72	2	6,05	30%	0,8	0		0	
2	Z.H.D.	11,63	94,3	0	-0,66	5,8	-0,64	2	6,87	67%	1,02	0		0	
2	S.C.	15,19	106,4	0,98	0,58	0,9	0,08	5	6,7	39%	1,09	0		0	
2	T.K.	8,96	92,92	0,56	-0,31	8,9	4,6	1	6,76	41%	0,8	0		0	
2	E.D.	12,36	107,9	0,74	0,32	1,1	-5,84	5	6,9		0,61	0		0	
2	B.T.	18,53	95,5	-0,47	0	0,4	0,11	5	7,3	45%	0,86	0		0	
2	Y.G.	13,47	99,8	-1,6	-0,85	10,5	4,56	3	7,2	31%	1,29	0		0	
2	R.K.	15,6	91,2	-0,69	-0,6	3	2,87	5	7,9	38%	1,03	0		0	
2	R.A.	15,16	85,61	0,44	1,55	4,5	-1,1	5	8,4	35%	0,85	0		0	
	ortalama	**13,05±2,73**	**96,44±7,01**	**0,22 ±0,77**	**0,096 ±0,70**	**4,71 ±2,73**	**0,24±2,57**		***6,99* ±0,67**	**39±13,1**	**0,91±0,189**				
	ortanca (min-maks)					**4,5 (0,4-10,5)**	**0,095 (-5,84)-4,6)**	**5(1-5)**	**7 (5,8-8,4)**						

4.5.1. Akut Komplikasyon Değerlendirmesi

2 yıllık izlem süresince 39 olguda toplam 5 DKA atağı ve 6 ciddi hipoglisemi atağı geliştiği saptandı (Tablo 4.27). Akut komplikasyonların kötü kontrol grubunda iyi kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü saptandı. İyi kontrol grubunda 2 yıllık izlem süresince hiç DKA atağı gelişmediği saptandı.

Tablo 4.27. 2 yıllık izlemde ciddi hipoglisemi ve DKA sıklığı

Komplikasyon	Akut komplikasyon atağı	Grup 1 (n=23)	Grup 2 (n=16)	Grup 1- Grup 2 p değeri	Atak sayısı/ 100 hasta- yıl
Ciddi hipoglisemi	1. yıl	0	2	>0,05	7,7
	2. yıl	4	0	>0,05	
DKA	1. yıl	4	0	>0,05	6,4
	2. yıl	1	0	>0,05	

Akut komplikasyonların nedenleri değerlendirildiğinde; atakların 2'sinin öğünde az karbonhidrat alımı, 3'ünün öğün atlama, 1'inin ise kan şekeri regülasyonunda bozulma nedeniyle ciddi hipoglisemi geliştiği; 4'ünde enfeksiyon, 1 'inde ise insülin dozunu atlama nedeniyle DKA geliştiği saptandı.

4.5.2. Kronik Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Tablo 4.28' de Grup 1, grup 2 ve tüm grubun kronik komplikasyon verileri belirtilmiştir.

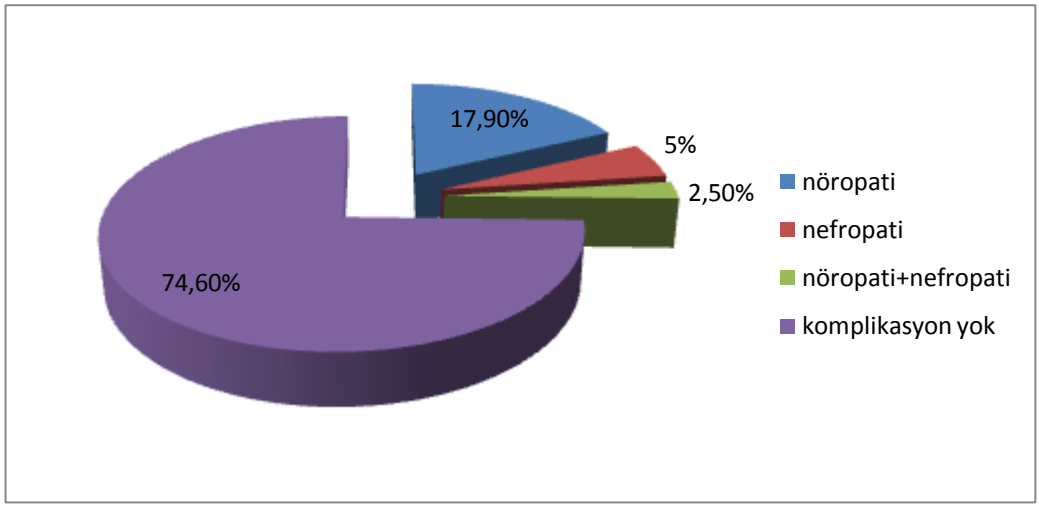
Esnek insülin tedavisi alan olguların 2 yılsonunda kronik komplikasyonları değerlendirildiğinde; gruplar arasında nefropati, nöropati, retinopati ve artropati sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.28. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun kronik komplikasyon verileri

Komplikasyon	**Tüm Grup (n=39)**	**Grup 1 (n=23) HbA1c >%7,5**	**Grup 2 (n=16) HbA1c ≤%7,5**	**Grup 1 - 2 p değeri**
Nefropati	3/39 (%7,7)	2/23 (%8,7)	1/16 (%6,3)	>0,05
Somatik nöropati	8/39 (%20,5)	6/23 (%26,1)	2/16 (%12,5)	>0,05
Otonom nöropati	1/39 (%2,6)	1/23 (%4,3)	0/16 (%0)	>0,05
Retinopati	0/39 (%0)	0/39 (%0)	0/39 (%0)	
Artropati	9/39 (%23,1)	7/23 (%30,4)	2/16 (%12,5)	>0,05
Trigliserid mean±SD ortanca(min-maks)	 96,82±58,97 82 (43-366)	 105,71±69,36 90 (47-366)	 84,03±38,18 75(43-168)	 >0,05
Total kollesterol mean ±SD	166±40	168±45	163±32	>0,05
HDL mean ±SD	53±15	51±15	56±15	>0,05
LDL mean ±SD	92,5±30,6	93±36	90±21	>0,05
VLDL mean±SD ortanca (min-maks)	 19,10±11,92 15,5(8,6-72,9)	 21,64±14,21 16 (9,4-72,9)	 15,45±6,33 13,7 (8,6-33,5)	 >0,05
Aİ ortanca (min-maks)	3,03 (2,1-6,3)	3,08 (2,2-6,3)	2,82 (2,1-4)	>0,05
TG/HDL ortanca(min-maks)	1,54 (0,6-7,75)	1,88 (0,6-7,7)	1,37 (0,6-5,9)	>0,05
Bazal sistolik kan basıncı mean±SD	 102±7,8	 102±6,2	 102±10	 >0,05
Bazal diastolik kan basıncı mean±SD	 64±7,7	 65,8±6,78	 63,2±9	 >0,05

10 olguda mikrovasküler komplikasyon gelişti. Bu olguların 7'si grup 1 de, geri kalanı iyi kontrollü grup 2 'deydi. 7 (%17,9) olguda sadece subklinik somatik nöropati, 2 (%5) olguda sadece mikroalbüminüri, 1 (%2,5) olguda ise nöropati ve mikroalbüminüri birlikteliği saptandı. 1 olguda subklinik somatik nöropatiye, otonom nöropati eşlik ediyordu. Otonom nöropati gelişen bu olgu postprandiyal şişkinlik tariflemekteydi. Mikroalbüminürisi saptanan 3 olgudan 2 'sinin (%5,1)

enapril tedavisi aldığı, diğer olgunun ise izlemde mikroalbüminürisinin ilaçsız düzeldiği saptandı. Retinopati hiçbir olguda yoktu (Grafik 4.16).



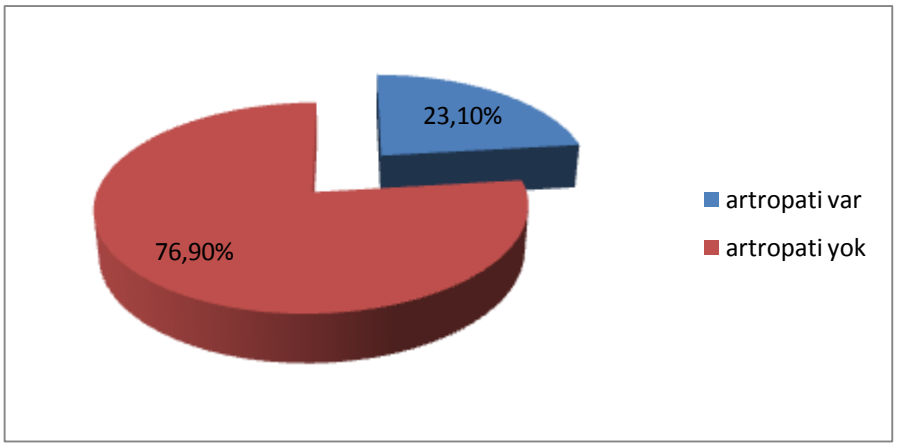
Grafik 4.16. 39 olguda mikrovasküler komplikasyon gösteren hasta dağılımı

Mikrovasküler komplikasyon gelişen olguların ortanca izlem süresi 63,5 (24-126) aydı ve ortanca HbA1c düzeyleri %8(6-11) idi. Mikrovasküler komplikasyon gelişmeyen 29 olgunun ise ortanca izlem süresi 24 (24-120) ay olup, ortanca HbA1c düzeyleri %7(5-11) idi. İzlem süresi mikrovasküler komplikasyon gelişen olgularda anlamlı daha yüksek bulundu. Bu olguların HbA1c düzeyleri de daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Mikrovasküler komplikasyon, glisemik kontrol, diyabet süresi ilişkisi

	Mikrovasküler komplikasyon gelişen (n=10)		**Mikrovasküler komplikasyon gelişmeyen (n=29)**		**p değeri**
	Ort±SD	**Ortanca (min-max)**	**Ort±SD**	**Ortanca (min-max)**	
HbA1c	8,3±1,6	8(6-11)	7,3±1,4	7(5-11)	>0,05
Diyabet süresi	68,9±39,4	63,5(24-126)	36,8± 24,2	24(24-120)	***0,009***

Kısıtlı eklem hareketleri (artropati) olguların %23,1'inde saptandı (Grafik 4.17).



Grafik 4.17. Tüm olgularda artropati sıklığı

Olgular dislipidemi gelişimi açısından değerlendirildiğinde; tüm olguların trigliserid ortalaması 96,82±58,97 mg/dl, total kolesterol ortalaması 166±40 mg/dl, HDL ortalaması 53±15 mg/dl, LDL ortalaması 92,5±30,6 mg/dl, VLDL ortalaması 19,10±11,92 mg/dl saptandı. Grup 1 deki trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL düzeyleri grup 2 'den daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

39 hastanın 6'sında (%15,3) dislipidemi geliştiği saptandı (Tablo 4.30). 39 hastanın 11'inin (%28,2) LDL değeri >100 mg/dl, 4'ünün (%10,2) HDL değeri <35 mg/dl, 6'sının (%15,3) trigliserid değeri >150 mg/dl idi. 2 hasta (%5,1) lipid düşürücü ilaç kullanmaktaydı. Dislipidemi gelişen hastaların hepsi pubertal dönemde olan hastalardı, bu hastaların ortanca tanı yaşları 7 (3,7-12,3) yıl olup, ortanca diyabet süreleri 87 (24-120) ay idi. Dislipidemi gelişen hastaların diyabet süresi, dislipidemi gelişmeyen olgulardan daha uzundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 4.30. Dislipidemi gelişen hastaların özellikleri

	Dislipidemi Gelişen (n=6)		**Dislipidemi Gelişmeyen (n=33)**		**P değeri**
	Ort ± SD	**Ortanca (Min-maks)**	**Ort ± SD**	**Ortanca (Min-maks)**	
Tanı yaşı (yıl)	7,5±3,7	7(3,7-12,3)	9±3,7	9,2(3-16,4)	>0,05
Diyabet süresi (ay)	78,1±37,1	87(24-120)	39±27	24(24-126)	***0,018***
HbA1c %	8,4±1,7	8(6,4-10,8)	7,9±1,4	7,7 (5,8-11,6)	>0,05
Puberte	-	4(2-5)	-	3(1-5)	>0,05

Bazal kan basıncı ölçümlerinde sadece 1 olguda (%2) diastolik hipertansiyon saptandı. Olguların bazal sistolik kan basıncı ortalaması 102±7,8 mmHg, bazal diastolik kan basıncı ortalaması 64±7,7 mmHg idi. 2 grup arasında fark saptanmadı.

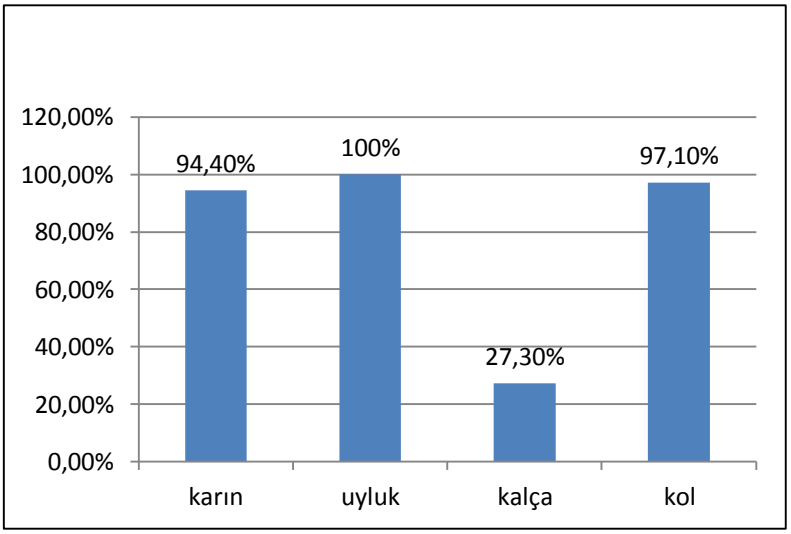
5 diyabet yılını dolduran 15 hastaya yaşam içi kan basıncı denetimi yapıldı. Olguların %20‘ sinde (3/15) gündüz sistolik yüklenme, %26,7‘sinde (4/15) gündüz diastolik yüklenme, %40‘ında (6/15) gece sistolik yüklenme, %40‘ında (6/15) gece diastolik yüklenme ve %46,7‘sinde (7/15) gece düşmemesi (non-dipper) saptandı. Antihipertansif tedavi alan olgu yoktu.

Olguların tek tek kronik komplikasyon verilerinin dökümü tablo 4.31’de verilmiştir.

Tablo 4.31. Tüm olguların (n=39) 2 yıllık izlemde kronik komplikasyonları

grup	hasta adı	diyabet tanı yaşı	diyabet süresi	2 yıllık izlemde ort HbA1c	NEFROPATİ	ARTROPATİ	RETİNOPATİ	somatik nöropati	otonom nöropati	TG ORT	T.KOLL ORT	HDL ORT	LDL ORT	VLDL ORT	Aİ ORT	T/H ORT	bazal sistol. kan bas.	bazal diastol. kan bas.	gündüz sistolik yükl.	gündüz diastolik yükl.	gece sistolik yükl.	gece diastolik yükl.	gece gündüz düşmesi
1	N.M.	12,2	55	10,8	yok	yok	yok	var	yok	63	167	56	98,5	12,5	2,93	1,12	100	60	yok	yok	yok	yok	yok
1	N.E.	12,09	72	11,6	var	var	yok	var	var	68,5	184,5	51,5	91,5	13,5	3,08	2,33	118,5	83	var	var	var	var	yok
1	A.A.	11,42	24	9,1	yok	yok	yok	yok	yok	126	91	30	35	25	3,03	4,2	102,5	60					
1	M.V.K.	4,66	120	10,1	yok	var	yok	yok	yok	**171**	245	44	166,5	37,8	**5,86**	3,9	105	67,5	yok	yok	yok	yok	var
1	F.T.	3	63	8,47	yok	yok	yok	yok	yok	126	189,5	69,5	95,1	25	2,76	1,88	105	60					
1	M.M.K.	3,48	24	7,9	var	yok	yok	yok	yok	54	147,5	66	82,5	10,9	2,48	0,83	100	60					
1	K.Z.S.	3,75	71	8	yok	yok	yok	yok	yok	**161**	152,5	36,5	84	32	**4,14**	3,3	87,5	55					
1	N.B	3,34	126	9,1	yok	var	yok	var	yok	96	183,5	53	112,5	15,8	3,47	1,75	100	62,5					
1	E.B.	12,7	24	8,75	yok	yok	yok	yok	yok	47	141	29	47,2	37,8	3,9	6,5	105	70					
1	Ö.F.B.	7,17	40	8,4	yok	yok	yok	yok	yok	57	169,5	70,5	87,5	11,5	2,67	1,31	97,5	60					
1	B.B.	8,18	24	8,3	yok	var	yok	yok	yok	79	153,5	50,7	87	16	2,29	1,27	105	65	yok	yok	yok	yok	var
1	M.S.B.	5,83	45	7,52	yok	yok	yok	yok	yok	109	137	37,5	74,1	21,9	3,55	2,95	97,5	72,5					
1	S.K.	5,5	24	7,6	yok	yok	yok	yok	yok	54	162	49	104,1	10,8	3,3	1,1	100	65					
1	T.S.	4,1	103	10,82	yok	yok	yok	var	yok	**169,5**	143,5	33,5	77	34	**6,25**	5,55	100	65					
1	Ö.K.A.	3,6	94	8,85	yok	yok	yok	yok	yok	72,5	187,5	84,5	85,5	15,5	2,2	0,85	107,5	70	yok	yok	yok	yok	var
1	Y.Y.	7,88	24	8,3	yok	yok	yok	var	yok	110,5	147	42,5	82,3	22,1	3,48	2,61	97,5	60					
1	Y.Ş.	4,32	49	8,06	yok	yok	yok	yok	yok	47,5	203	77	116,7	9,4	2,63	0,6	105	65	yok	var	yok	yok	yok
1	S.N.S.	10,42	24	7,7	yok	yok	yok	yok	yok	57	137	46	79	11,4	2,97	1,23	110	65					
1	Ö.S.	11,46	24	9,57	yok	var	yok	yok	yok	65	136	62,5	60,5	13	2,29	1,05	110	72,5					
1	İ.A.	12,34	103	8	yok	var	yok	var	yok	**366,5**	300	47	187	72,9	**6,35**	7,75	105	75	var	var	var	var	var
1	M.C.U.	13,29	24	11,2	yok	var	yok	yok	yok	96,5	214	63	131,9	14,1	3,35	1,54	107,5	77,5					
1	B.N.	11,89	24	10,5	yok	yok	yok	yok	yok	145	101	44	40	17	2,29	3,2	105	65					
1	H.Y.	6,58	24	7,85	yok	yok	yok	yok	yok	90	194	46	130	18	4,2	1,95	95	60	yok	yok	yok	yok	var
2	S.S.	4,43	67	6,6	yok	yok	yok	yok	yok	109,5	172	64	81	22	2,69	1,69	100	55	yok	yok	var	var	yok
2	U.E.S.	9,19	24	7,3	yok	yok	yok	yok	yok	66,5	163,5	51	99	13,5	3,2	1,3	90	55					
2	C.T.	13,29	24	6,5	var	yok	yok	yok	yok	46	120	47	61,1	11,9	2,46	1,04	112,5	72,5	yok	yok	var	var	var
2	S.E.	11,9	24	5,8	yok	yok	yok	yok	yok	69	132	35	83	14	3,77	1,97	117,5	80					
2	T.T.	13,2	24	6,55	yok	yok	yok	yok	yok	82,5	172,5	50,5	105,3	16,5	3,44	1,72	105	70					
2	Z.K.	10,8	24	6,65	yok	yok	yok	yok	yok	43	115	51	55,4	8,6	2,2	0,84	105	65	yok	yok	yok	yok	var
2	A.F.S.	5,87	40	6,55	yok	var	yok	yok	yok	67,5	182	63	94	13	2,83	1,08	90	50					
2	K.Ü.	9,02	24	6,49	yok	yok	yok	yok	yok	83,5	186	63	110,5	15,5	3,09	1,41	95	60	yok	yok	yok	yok	var
2	Z.H.D.	9,66	24	6,57	yok	yok	yok	yok	yok	92	177,5	62	97,5	15,4	2,82	1,48	95	65	var	yok	var	var	yok
2	S.C.	5,66	110	7,06	yok	var	yok	var	yok	106	158	62	74,5	21,5	2,56	1,71	110	67,5	yok	yok	yok	yok	yok
2	T.K.	7	24	6,73	yok	yok	yok	yok	yok	52	181	71	100	10	2,54	0,73	92,5	55					
2	E.D.	10,49	24	6,4	yok	yok	yok	yok	yok	**161**	108	27	69	12	**4**	5,9	120	80					
2	B.T.	16,44	24	7,2	yok	yok	yok	yok	yok	47	155	43	104	9,5	3,55	1,06	115	60					
2	Y.G.	9,39	48	7,1	yok	yok	yok	var	yok	**168,5**	238	60	144,5	33,5	**3,9**	2,78	105	55					
2	R.K.	13,8	24	7,3	yok	yok	yok	yok	yok	99	178,5	72	86,5	20	2,47	1,33	97,5	65	yok	var	var	var	yok
2	R.A.	13,13	24	6,8	yok	yok	yok	yok	yok	51,5	184,5	88,5	85,3	10,3	2,1	0,6	92,5	57,5					

Olguların insülin enjeksiyonu uygulamasında en sık uyluğun ön veya dış yüzü, kolun dış yüzü ve karın bölgesini tercih ettikleri, en az kalça üst dış kadranını kullandıkları saptandı (Grafik 4.18).



Grafik 4.18. Olguların tercih ettikleri insülin enjeksiyon bölgeleri

Enjeksiyon yeri komplikasyonları değerlendirildiğinde; olguların %29'u enjeksiyon sırasında kanama, %19,4'ü ağrı, %6,5'i hipersensitivite tarifledi (Tablo 4.32). Olguların %81'inde fizik muayenede lipohipertrofi saptandı. Lipohipertrofinin diyabet tanısı sonrası 2. yılda (0-7) ortaya çıktığı saptandı. Olguların %8,7 'sinde (2/23) kas içi enjeksiyon göstergesi olarak CPK yüksekliği vardı. 2 grup arasında enjeksiyon yeri komplikasyonları açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.32. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun enjeksiyon yeri komplikasyonları

	Grup 1 HbA1c >%7,5 (n=23)	**Grup 2 HbA1c ≤%7,5 (n=16)**	**p değeri**	**Tüm Grup**
Kanama	6/18 (%33,3)	3/13 (%23,1)	0,696	9/31 (%29)
Ağrı	3/18 (%16,7)	3 /13(%23,1)	0,676	6/31 (%19,4)
Hipersensitivite	1/18 (%5,6)	1/13 (%7,7)	1	2/31 (%6,5)
Lipohipertrofi	18/22 (%81,8)	13/16 (81,2)	1	31/38 (%81,5)
Lipohipertrofi (yıl) ortanca (min-maks)	2(0-7)	1,5(0-4)	0,549	2(0-7)
CPK yüksekliği	2/23 (%8,7)	0/16 (%0)	0,503	2/39 (%5,1)

4.5.3. Sosyal Yaşam Kalitesi ve Tedavi Uyumu

Tablo 4.33‘ te grup 1, grup 2 ve tüm grubun sosyal yaşam kalitesi verileri belirtilmiştir. 2 grup arasında tedavinin 1. ve 2. yılında okula gidilemeyen gün sayısı, kontrol sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Günlük fiziksel aktivite miktarı, bilgisayar kullanımı, televizyon seyretme her iki grup arasında benzerdi. 2 grup karşılaştırıldığında, iyi kontrol grubunda karbonhidrat sayımı uygulaması ve diyet uyumu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, hızlı beslenme (fast food tüketimi) anlamlı oranda daha az saptandı ($p<0,05$). Gazlı içecek tüketiminde 2 grup arasında fark yoktu.

Tablo 4.33. Grup 1, grup 2 ve tüm grubun sosyal yaşam kalitesi ve günlük alışkanlıkları

Grup	**Tüm grup**	**Grup 1 (n=23) HbA1c >%7,5**	**Grup 2 (n=16) HbA1c ≤%7,5**	**p değeri**
1. yılda okula gidilemeyen gün sayısı ortanca (min-maks)	3(1-6)	3(1-6)	2(1-6)	>0,05
2. yılda okula gidilemeyen gün sayısı ortanca (min-maks)	2 (0-7)	2,5(0-7)	2(0-4)	>0,05
1. yılda kontrol sayısı ortanca (min-maks)	4(0-7)	4(0-7)	4(2-5)	>0,05
2. yılda kontrol sayısı ortanca (min-maks)	3(1-6)	3(1-6)	3(2-5)	>0,05
Adolesanda sigara kullanımı	2/25 (%8)	1/13 (%7,7)	1/12 (%8,3)	>0,05
Sosyal aktivitelere katılım	4/28 (%14,3)	3/16 (%18,8)	1/12 (%8,3)	>0,05
Fiziksel aktivite (sa/gün) ortanca (min-maks)	1(0-3)	0,75 (0-3)	1(0,5-2)	>0,05
Bilgisayar kullanımı (sa/gün) ortanca (min-maks)	1,5 (0-5)	1,25 (0-3)	2(0-5)	>0,05
Televizyon seyretme (sa/gün) ortanca (min-maks)	1,5(0-3)	1,25(0-3)	1,5(0-3)	>0,05
Diyet uyumu	16/31 (%51,6)	7/19 (%36,8)	9/12 (%75)	***0,038***
Karbon hidrat sayımı	15/30 (%50)	6/18 (%33,3)	9/12 (%75)	***0,025***
Hızlı beslenme (fast food tüketimi)	11/30 (%36,7)	10/18 (%55,6)	1/12 (%8,3)	***0,018***
Gazlı içecek tüketimi	11/30 (%36,7)	9/18 (%50)	2/12 (%16,7)	>0,05

Olguların tek tek sosyal yaşam kalitesi ve tedavi uyumu verilerinin dökümü tablo 4.34 ve 4.35'te verilmiştir.

Tablo 4.34. Grup 1'deki olguların sosyal yaşam kalitesi (n=23)

		Kullanılan enjeksiyon yerleri				Enjeksiyon yeri komplikasyonları																	
Grup	Hasta adı	Abdomen	Uyluk	Kalça	Kol	Kanama	Ağrı	Hiper sensitivite	Lipo hipertrofi	CPK yüksekliği	1. yıl okula gidilemeyen gün sayısı	2. yıl okula gidilemeyen gün sayısı	1. yıl kontrol sayısı	2. yıl kontrol sayısı	Adolesanda sigara kullanımı	Sosyal aktivitelere katılım	Fiziksel aktivite (sa/gün)	Bilgisayar kullanımı (sa/gün)	TV seyretme (sa/gün)	Diyet uyumu	Karbon hidrat sayımı	Fast food tüketimi	Gazlı içecek tüketimi
1	N.M.	var	var	yok	var	var	var	yok	2. yıl	yok	3	2	4	2	var	yok	yok	2 sa	2 sa	uyumsuz	yapmıyor	var	yok
1	N.E.	var								yok	5	0	0	1									
1	A.A.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	1. yıl	yok	2	3	3	3	yok	yok	0,5 sa	1sa	2sa	uyumsuz	yapmıyor	var	yok
1	M.V.K.	var	var	var	var	yok	yok	yok	7. yıl	yok	1	2	1	2						uyumsuz	yapmıyor	var	var
1	F.T.	var							5. yıl	yok	6	3	4	4									
1	M.M.K.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	2. yıl	yok	5	3	4	3		yok	0,5sa	0,5sa	1sa	uyumlu	yapmıyor	yok	yok
1	K.Z.S.								2. yıl	yok	1	2	2	3						uyumsuz			
1	N.B	var	var	var	var	yok	yok	yok	7. yıl	yok	3	3	5	3	yok	yok	0,5sa	0,5sa	1sa	uyumsuz	yapmıyor	var	var
1	E.B.	var	var	yok	yok	var	yok	yok	1. yıl	yok	2	2	4	3	yok	vae	3sa	3sa	1sa	uyumsuz	yapmıyor	var	var
1	Ö.F.B.	var	var	var	var	yok	yok	yok	1. yıl	yok	2	0	4	1						uyumsuz	yapmıyor	var	var
1	B.B.	yok	var	var	var	yok	yok	yok	3. yıl	yok	2	3	3	4	yok	yok	0,5sa	2,5sa	3sa	uyumlu	yapıyor	yok	var
1	M.S.B.	var	var	var	var	var	var	var	2. yıl	2. yıl	3	3	5	4	yok	var	1 sa	2 sa	1,5 sa	uyumsuz	yapmıyor	var	var
1	S.K.				var				1. yıl	yok	5	2	6	5									
1	T.S.	var	var	yok	var				5. yıl	yok	3	1	3	2									
1	Ö.K.A.	var	var	yok	var	var	yok	yok	4. yıl	yok	3	3	4	4	yok	var	1sa	0,5sa	0,5sa	uyumsuz	yapıyor	var	var
1	Y.Y.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	2. yıl	yok	4	5	7	6	yok	yok	0,5sa	2,5sa	1sa	uyumlu	yapmıyor	yok	yok
1	Y.Ş.	var	var	yok	var	var	yok	yok	2. yıl	2. yıl	3	2	4	4		yok	2sa	1sa	3sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
1	S.N.S.	var	var	yok	var	var	yok	yok	1. yıl	yok	3	2	4	3	yok	yok	2sa	1sa	1sa	uyumsuz	yapıyor	yok	yok
1	Ö.S.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	2. yıl	yok	3	3	4	4	yok	yok	3sa	2sa	3sa	uyumsuz	yapmıyor	var	var
1	İ.A.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	gitmiyor	gitmiyor	4	5	yok	yok	0,5sa	1,5sa	yok	uyumlu	yapmıyor	yok	yok
1	M.C.U.	var	var	var	var	yok	var	yok	yok	yok	2	0	3	1	yok	yok	1sa	1sa	1sa	uyumsuz	yapmıyor	var	var
1	B.N.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	3	3	4	4	yok	yok	1sa	yok	3sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
1	H.Y.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	2	7	2	4		yok	0,5sa	1,5sa	1,5sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
		20/21 %95	**19/19 %100**	**6/19 %31,6**	**19/20 %95**	**6/18 %33,3**	**3/18 %16,7**	**1/18 %5,6**	**2(0-7)**	**2/23 %8,7**	**3(1-6)**	**2,5(0-7)**	**4(0-7)**	**4(2-5)**	**1/13 %7,7**	**3/16 %18,8**	**0,75 (0-3)**	**1,25 (0-3)**	**1,25(0-3)**	**7/19 %36,8**	**6/18 %33,3**	**10/18 %55,6**	**9/18 %50**

Tablo 4.35. Grup 2'deki olguların sosyal yaşam kalitesi (n=16)

		Kullanılan enjeksiyon yerleri				Enjeksiyon yeri komplikasyonları																	
Grup	Hasta adı	Abdomen	Uyluk	Kalça	Kol	Kanama	Ağrı	Hiper sensitivite	Lipo hipertrofi	CPK yüksekliği	1. yıl okula gidilemeyen gün sayısı	2. yıl okula gidilemeyen gün sayısı	1. yıl kontrol sayısı	2. yıl kontrol sayısı	Adolesanda sigara kullanımı	Sosyal aktivitelere katılım	Fiziksel aktivite (sa/gün)	Bilgisayar kullanımı (sa/gün)	Televizyon seyretme (sa/gün)	Diyet uyumu	Karbon hidrat sayımı	Fast food tüketimi	Gazlı içecek tüketimi
2	S.S.	var	var	var	var	yok	yok	yok	4. yıl	yok	1	2	4	3	yok	yok	0,5sa	2sa	1,5sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	U.E.S.	yok	var	yok	var	yok	yok	yok	1. yıl	yok	3	2	4	2	var	var	0,5sa	4sa	yok	uyumsuz	yapmıyor	var	var
2	C.T.	var	var	yok	var	var	var	var	2. yıl	yok					yok	yok	2sa	1sa	3sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	S.E.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	3	2	5	4	yok	yok	1sa	yok	2sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	T.T.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	yok	yok	1	3	3	4	yok	yok	1sa	1sa	1sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	Z.K.	var	var	yok	var	yok	var	yok	2.yıl	yok	2	2	4	3	yok	yok	1sa	yok	2sa	uyumlu	yapıyor	yok	var
2	A.F.S.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	3.yıl	yok	1	2	3	3									
2	K.Ü.	var	var	var	var				3. yıl	yok	6	0	3	2									
2	Z.H.D.								1.yıl	yok	2	3	4	5									
2	S.C.	var	var		var				2. yıl	yok	2	1	4	3									
2	T.K.	var	var	yok	var	var	yok	yok	1. yıl	yok	1	3	2	3	yok	yok	1 sa	3sa	2 sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	E.D.	var	var	yok	var	yok	var	yok	yok	yok	3	3	4	4	yok	yok	1s1	2sa	2,5 sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	B.T.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	1. yıl	yok	3	3	4	4	yok	yok	0,5 sa	2 sa	1,5 sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	Y.G.	var	var	var	var	var	yok	yok	3. yıl	yok	3	4	4	5	yok	yok	1sa	1sa	1sa	uyumlu	yapıyor	yok	yok
2	R.K.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	2. yıl	yok	2	2	3	2	yok	yok	0,5sa	2sa	1,5sa	uyumsuz	yapmıyor	yok	yok
2	R.A.	var	var	yok	var	yok	yok	yok	1. yıl	yok	3	3	5	4	yok	yok	2sa	5sa	1sa	uyumsuz	yapmıyor	yok	yok
		14/15 %93,3	**15/15 %100**	**3/14 %31,6**	**15/15 %100**	**3/13 %23,1**	**3/13 %23,1**	**1/13 %7,7**	**1,5(0-4)**	**0/16 (%0)**	**2(1-6)**	**2(0-4)**	**3(1-6)**	**3(2-5)**	**1/12 %8,3**	**1/12 %8,3**	**1(0,5-2)**	**2(0-5)**	**1,5(0-3)**	**9/12 %75**	**9/12 %75**	**1/12 %8,3**	**2/12 %16,7**

5.TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde tip 1 diyabet çocuk ve adolesanlarda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Çocuk ve adolesanlarda diyabet tedavisindeki temel amaç hipoglisemiye neden olmadan ideal glisemik kontrol ile yeterli ve uygun büyümeyi sağlamaktır.

Günde 3 veya daha fazla insülin uygulaması olarak tanımlanan yoğun insülin tedavisi tip 1 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolü başarmanın halen en geçerli yoludur. Bu rejimler normal fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmeyi amaçlayan, açlık kan şekeri düzeyini kontrol etmek için uzun etkili bir insülin ve öğün sonrası glukoz maruziyeti için kısa etkili bir insülin preparatı kullanılarak uygulanan rejimlerdir. Geçmişte bu rejimin bir parçası olarak kullanılan, regüler insülin ve Nötral Protamin Hagedorn (NPH) insülin gibi geleneksel insan insülinlerinin klinik etkilerini kısıtlayan farmakokinetik ve farmamodinamik özellikleri nedeniyle son yıllarda rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak insülin analogları geliştirilmiştir. Yeni nesil insülin analogları tip 1 diyabetli çocuk, adolesanlar ve aileleri için tedavi seçeneklerini arttırmıştır (4-7).

Son yıllarda insülin analogları ve insülin pompa tedavisi karbonhidrat sayımı yöntemini önemli ve popüler hale getirmiştir. Yakın zamana kadar tip 1 diyabetli hastaların kontrollü ve çoğu zaman kısıtlı karbonhidrat içeren, önceden belirtilen yemek saatlerinde sabit insülin ve sabit bir yemek planına uymaları gerekirken; karbonhidrat sayımı ile esnek insülin tedavisi; hastalara öğünlerin zamanlamasında, sıklığında, miktarında ve fiziksel aktivitede daha fazla esneklik sağlamış ve böylece tip 1 diyabetli hastaların yaşam kalitesini arttırmıştır (4, 7).

HbA1c diyabet kontrolünün halen en basit göstergesidir. Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabeti Topluluğu (ISPAD) ağır hipoglisemiye neden olmadan, %7,5' in altında bir hedef HbA1c düzeyi sağlanmasını önermektedir (86, 93).

Çalışmamızın amacı esnek insülin tedavisini 2 yıl süreyle kullanan tip 1a diyabetli hastalarda iyi izlem göstergeçlerini belirlemektir.

Xin ve ark. tip 1 diyabetli çocuklarda yaptıkları çalışmada cinsiyet dağılımı açısından her 2 cins arasında fark olmadığını saptamışlardır (94). Benzer şekilde Demir ve Temel' in yaptıkları çalışmalarda cinsiyet arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir (95, 96). Bizim çalışmamızda hastaların cinsiyet dağılımı literatürde belirtildiği üzere iki cins arasında farklılık göstermemektedir.

Bonfig ve ark. 22.651 tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada tanı yaşı ortalamasını 8,8±4,2 yaş bulmuşlardır (97). Benzer şekilde, Chemtob ve ark. tanı yaşı ortalamasını 8,0±4,7 yaş; Poyrazoğlu ve ark. ise 9,8±2,8 yaş saptamışlardır (98, 99). Bizim çalışmamızda tanı yaşı ortalaması literatürle uyumlu olarak 8,7±3,7 yıldı.

Tip 1 diyabetin başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir, zirve insidansı 5-7 ve 10-14 yaşlar arasında olmaktadır. Bizim çalışmamızda olguların en fazla 10-14 yaş aralığında tanı aldığı saptandı. Bu pubertal dönemdeki pik insidans hızına karşılık gelmektedir. Xin ve ark. da 203 tip 1 diyabetli çocukta yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde olguların en fazla 10-14 yaş arasında tanı aldığını bildirmişlerdir (94). Çalışmamızda kız ve erkek hastaların tanı yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde ise, erkek hastaların en fazla 5-14 yaş arasında, kız hastaların ise en fazla 10-14 yaş arasında tanı aldığı gözlendi. Kandemir ve ark. 1994 yılında 477 olgunun retrospektif değerlendirilmesi ile yaptıkları epidemiyolojik çalışmada tanı yaşının 4-6 yaş arasında küçük bir pik, 12-14 yaş arasında ise büyük bir pik yaptığı ve kız olgularda tanı yaşının erkek olgulardan yaklaşık 2 yaş küçük olduğunu göstermişlerdir (100).

Çalışmamızdaki olguların tanıda başvuru şekilleri değerlendirildiğinde, %33,4' ünün ketoasidoz, %41'inin ketozis, %25,6'ünün ise hiperglisemi ile başvurduğu saptandı. Demir ve ark. çalışmasında ise olguların %65,5'i ketoasidoz, %20,2'si ketozis, %14,3'ü ise hiperglisemi ile başvurduğu gözlemlenmiştir (95). Tip 1 diyabet insidansının düşük olduğu Çin' de yapılan bir çalışmada ise hastaların %41, 9'unun

diyabetik ketoasidozla başvurduğu saptanmıştır (94). Bu hastalığın erken dönemde tanınamamasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda ise olguların nispeten daha az bir kısmının ketoasidoz ile başvurduğu saptandı.

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda diğer otoimmün hastalıkların sıklığı artmıştır. Çalışmamızda olguların %30,8 'inde otoimmün tiroidit, %5,1 'inde çölyak hastalığı ve %2,5' inde vitiiligo eşlik ediyordu. Bu oranlar literatürle uyumluydu. Demir ve ark. 400 tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanda yaptıkları çalışmada olguların %22,7' sinde otoimmün tiroidit, %4,8' inde çölyak hastalığı geliştiğini saptanmışlardır (95). Karagüzel ve ark. yaptıkları çalışmada ortalama yaşları 11,7±4,5 olan, 57 tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanda otoimmün tiroidit sıklığı %38,6, çölyak hastalığı sıklığı ise %3,5 olarak saptanmıştır (101). Karagüzel ve ark. tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda, semptom olmasa bile otoimmün tiroid hastalıkları açısından yıllık taranması gerektiğini, çölyak hastalığı sıklığının daha az olması nedeniyle, asemptomatik hastalarda çölyak hastalığı ilişkili otoantikorların taranmasının daha ileri yaşlara ertelenebileceğini belirtmişlerdir. Vitiligo da tip 1 diyabetle ilişkili otoimmün durumdur. Verrotti ve ark. diyabetli çocukların %6 'sında vitiligo görüldüğünü belirtmişlerdir (102).

Çocuk ve adolesanlarda bazal bolus analog insülin tedavisinin HbA1c üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar az sayıda hasta grubunda yapılması ve nispeten kısa süreli çalışmalar olması nedeniyle sınırlıdır (6). Literatürde bazal bolus tedavisinin metabolik kontrol üzerindeki etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Alemzadeh ve ark. okul öncesi yaştaki 35 hastada yaptıkları bir çalışmada 1 yıllık esnek insülin tedavisi alan olguların 1 yılın sonunda HbA1c düzeyinde anlamlı azalma saptamışlardır. Bu hastaların %22'sinin HbA1c 'sinin <%8 ' in altına indiğini, %20 'sinin ise HbA1c düzeyinde %1'den fazla düzelme olduğunu göstermişlerdir (80). 1983-1989 yılları arasında 29 merkezde toplam 1441 hastada yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT)' ında HbA1c düzeyindeki %1' lik azalma mikrovasküler komplikasyonlar riskinde %21-49 azalma ile ilişkili bulunmuştur (3). Benzer şekilde Colino ve ark. 2-19 yaş arası, 80 hastada yaptıkları

bir prospektif çalışmada glarjin içeren bazal bolus rejimi başlanmasından 6 ay sonra HbA1c de anlamlı düşüş saptamışlardır (103). Aksine Hayes ve ark. sabit öğün planı ve sabit insülin dozu uygulayan 28 tip 1 diyabetli adolesan hastada yaptıkları çalışmada esnek öğün ve esnek insülin tedavisine geçildikten 9 ay sonra olguların HbA1c'lerinde artış saptamışlardır (104). Alemzadeh ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada daha önce geleneksel tedavi rejimi kullanan ve esnek insülin tedavisine geçilen 40 hastanın 1 yıllık izlemi sonunda HbA1c' nin %8,5'ten %8,2 ye gerilediğini göstermişlerdir (105). Bu 2 çalışma karşılaştırıldığında; Hayes ve ark. çalışmasında başlangıç tedavi rejimi çoklu tedavi şemasıydı. Alemzadeh ve ark. çalışmasında ise başlangıç tedavi rejimi günde 2 veya 3 enjeksiyonla yapılan geleneksel tedavi rejimiydi. Hayes ve ark., Alemzadeh ve ark. çalışmasında glisemik kontrolün iyileşmesini, çalışma grubunda esnek öğün ve insülin planına geçilmesiyle insülin enjeksiyonlarının sayısının artmasına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (104). Paivarinta ve ark. Finlandiya' da, öncesinde NPH insülin kullanan ve insülin rejimi glarjin ve hızlı etkili bir analog insülin ile değiştirilen 62 hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, olguları bazal bolus tedavi başlangıcı ile tedavinin 12. ayı sonunda değerlendirmişler; ortalama HbA1c 'nin değişmediğini bildirmişlerdir (106). Bizim çalışmamızda tedavinin 1. yılı sonunda grup 1, grup 2 ve gruplar birlikte değerlendirildiğinde HbA1c düzeyinde bariz bir düşme saptandı. Aynı olguların 2 yıllık izlemleri sonunda grup 2 de HbA1c düzeyinin 2. yılda da düşük seyrettiği ancak grup 1 'de Hba1c düzeyinin arttığı saptandı. İyi kontrol grubundaki olguların tedavinin 2. yılında da iyi kontrollerini sürdürdükleri görüldü.

Shalitin ve ark. okul öncesi yaşta tanı alan, ortalama diyabet süresi 4,9±2,8 yıl olan 173 tip 1 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada, kullanılan insülin rejimi ne olursa olsun, ilk yıldaki ortalama HbA1c düzeyinin sonraki yıllarda hedef HbA1c' yi başarmak için güçlü belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir(107). Bizim çalışmamız, olgularımızın sayısı daha az olmakla birlikte bu özelliği yansıtmamaktaydı.

Chemtob ve ark., yaptıkları retrospektif bir çalışmada tip 1 diyabetli çocuklarda tanıdan sonraki 1. ve 2. yılda HbA1c düzeyini değerlendirdiklerinde,

HbA1c düzeyinin 1. yılda olguların %53' ünde, 2.yılda ise %40 'ında ideal aralıkta olduğunu göstermişlerdir (98). 78 hastada 1. ve 2. yıldaki metabolik kontrolle, 3-6. yıldaki metabolik kontrolün tahminini değerlendirmişlerdir. Tanıdan sonra ilk yıldaki kötü metabolik kontrolün; gelecekteki kötü kontrolün iyi bir belirleyicisi olmadığını, ancak 2. yıldaki kötü metabolik kontrolün sonraki yıllardaki kötü kontrolü ve kötü kontrolün hızlı ilerleyişinin tahmini için yüksek oranda belirleyici olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1. yıldaki iyi metabolik kontrolün ise sonraki yıllardaki iyi kontrolün belirleyicisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu durumun; çoğu çocuğun bu süre içinde uzun bir parsiyel remisyon süresine sahip olmasına ve ayrıca tanıdan sonraki bu dönemin ailelerin tedaviye çok daha uyumlu oldukları ve hevesli oldukları dönem olmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da esnek tedavi sonrası tedavinin 1. ve 2. yılı tek tek değerlendirildiğinde; tedavinin 1. yılında olguların %53,8' inin HbA1c düzeylerinin hedef değer olan %7,5 in altında olduğu, tedavinin 2. yılında ise olguların sadece %33'ünün HbA1c düzeyinin hedef değerin altında olduğu görüldü. Çalışmamızdaki 1 yıllık esnek tedavi sonrasında HbA1c'si %7,5 in altına düşen olguların çoğunluğu (%76,2 'si) yeni tanı almış tip 1 diyabetli olgulardı. Parsiyel remisyon dönemindeki olgular çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle bu durumun literatürde belirtildiği gibi ailelerin tedaviye çok daha uyumlu ve hevesli olmalarına bağlı olabileceği düşünüldü.

Colino ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada bazal bolus rejimi başlanmasından 6 ay sonra HbA1c düzeyinde iyileşme olan olguların çoğunun başlangıç HbA1c düzeyi daha yüksek olan hastalar olduğunu saptamışlardır(103). Benzer şekilde Jackson ve ark. glargin içeren bazal bolus tedavi rejimi alan 37 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, özellikle kötü kontrollü çocuk ve adolesanlarda izlemde glisemik kontrolün iyileştiğini göstermişlerdir (108). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iyi kontrol grubundaki hastaların başlangıç HbA1c düzeyleri daha yüksekti.

Shalitin ve ark. daha kısa diyabet süresi ile hedef ortalama HbA1c'nin başarılması arasında ilişki saptamışlardır. Bunu hastalığın erken döneminde endojen

C peptid üretiminin devam etmesine; hastalık süresi uzadıkça gelişen pubertenin insülin direncinde artışa neden olması ve diyabet eğitiminin yenileme ihtiyacı ile açıklamışlar (107). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 1 yıllık izlem sonunda hastaların %53,8' inin HbA1 c düzeyi ideal aralıkta iken, izlemin 2. yılında olguların %33' ünde ortalama HbA1c düzeyi ideal aralıktaydı. Bu durum çalışmamızdaki hastaların izlem süresi arttıkça pubertelerinin başlaması veya ilerlemesi ile artan insülin direnci ve yeniden diyabet eğitim ihtiyacı ve pubertenin sosyal problemleri ile açıklanabilir.

Çalışmamızda esnek insülin tedavisi alan olguların %61,5 'ine tanıdan itibaren esnek tedavi şeması kullanılırken, hastaların %38,5 'inde esnek tedavi öncesinde ikili veya çoklu insülin tedavi şeması kullanıldı. Adhikari ve ark. 6 yaşından sonra tanı alan 459 çocukta yaptıkları bir çalışmada bazal bolus tedavisinin tip 1 diyabet tanı anında (genellikle 1. gün) başlanmasının, NPH içeren geleneksel insülin rejimi ile karşılaştırıldığında tanıdan sonraki 1. yılda daha iyi glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu, 1. yılda ortalama HbA1c nin %0,58 daha düşük olduğunu göstermişlerdir (109). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 1 yıllık bazal bolus tedavisi ile HbA1c düzeyi %7,5'in altında olan 6 yaşından büyük olguların %73,7' sine tanı anında bazal bolus tedavisi başlanmıştı. Yine Adhikari ve ark. 6 yaşından sonra tanı alan ve en az 1 yıl süreyle NPH içeren geleneksel tedavi rejimi alan 198 çocukta tedaviyi bazal bolus tedavi rejimine değiştirmişler ve uzun süreli diyabet tanılı bu çocuklarda rejim değişikliği sonrasında ilk yılda HbA1c düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (109). Bu durumu yeni tanı alan olgularda eğitim düzeyinin ve tedaviye uyumun daha iyi olması, yeni tanı alan hastaların β hücre fonksiyonlarının var olması ve NPH tedaviden, glarjin içeren rejim değişikliği yapan ailelerin zaten uyumlu olmaları nedeniyle bu olguların maksimum glisemik kontrolün zaten var olmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da 1 yıllık tedavi sonrasında HbA1c düzeyi %7,5' in üzerinde olan 6 yaşından büyük olguların çoğunluğu (%61,2 sı) öncesinde ikili veya çoklu tedavi alan, rejim değişikliği yapılmış hastalardı.

Adhikari ve ark. tanı yaşı büyük olan hastaların glarjin tedavisinden daha çok yarar gördüğünü, ancak yaşın etkisi ortadan kaldırıldığında bile glisemik kontrolün daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (109). Araujo ve ark. Arjantin' de, bazal bolus tedavisi alan 148 hastada yaptıkları bir çalışmada tanı yaşının metabolik kontrol üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir (110). Springer ve ark. ise yoğun tedavi alan 455 hastada yaptıkları çalışmada büyük tanı yaşının daha yüksek HbA1c düzeyi ile ilişkili bulmuşlardır (111). Aksine Cutfield ve ark. <15 yaş tanı alan 229 tip 1 diyabetli çocukta yaptıkları bir çalışmada, daha küçük yaşta tanı alma ile 6. ayda yüksek HbA1c düzeyi arasında pozitif ilişkili öne sürmüşlerdir (93). Bizim çalışmamızda da 2 yıllık izlemde iyi kontrol grubundaki olguların daha büyük yaşta tanı aldıkları gözlendi. Bu 10-14 yaş arasında tanı alan olguların %82,35'ine tanıda esnek insülin tedavisi başlanması ve bu olguların küçük yaş grubundaki olgulara göre diyet uyumu ve karbonhidrat sayımının daha iyi olması ile açıklanabilir.

Springer ve ark. kız cinsiyetin, daha uzun diyabet süresinin yüksek HbA1c ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (111). Hochhauser ve ark. tanıdan sonra 12, 24 ve 36. aylarda değerlendirdikleri 201 hastada cinsiyetin metabolik kontrol üzerine bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (112). Bizim çalışmamızda ise grup 1 ve grup 2 arasında cinsiyet açısından farklılık yoktu.

Tip 1 diyabetes mellitus kısa ve uzun dönem sonuçları iyi bilinen bir hastalıktır. Uzun dönem sonuçlarından biri de Mauriac sendromu olarak tanımlanan büyüme ve gelişme bozukluğudur. Mauriac sendromu dwarfizm, hepatomegali ve zayıf metabolik kontrolle karakterizedir ve tip 1 diyabette büyüme yetersizliğinin uç bir örneğini göstermektedir. Diyabet bakımındaki major ilerlemeler sonucu olarak, bu antite artık çok nadir görülmektedir. Modern diyabet tedavisi, özellikle yoğun insülin tedavileri, tip 1 diyabetli hastalarda metabolik kontrolü iyileştirebilmekte ve dolayısıyla GH-IGF-1 aksı anormalliklerini önlemekte ve sağlıklı akranlarına benzer normal büyüme ve final boya neden olmaktadır (80, 113).

Antropometrik değişkenlerin seyrini değerlendiren çalışmalar tip 1 diyabet tanısı sonrasında BSDS'sinde genellikle kötüleşme bildirmişlerdir (114). Bu ilk

çalışmalar geleneksel insülin tedavisi alan çocuklarda yapılmıştır. Ancak Poyrazoğlu ve ark. 1970-1987 yılları arasında izlenen, büyüme ve püberte gelişimini etkileyecek başka bir hastalığı (çöliak, hipotiroidi) bulunmayan ve erişkin boya ulaşan 51 (34 kız, 17 erkek) tip 1 DM'li vakayı retrospektif olarak incelemişler ve bu çocukların final boylarının hedef boyları ile uyumlu olduğunu, anlamlı toplam boy kaybı olmadığını göstermişlerdir (99). 1990'ların başlarından itibaren tip 1 diyabetin yönetim kalitesi büyük ölçüde gelişmiştir (115). Demir ve ark. 101 hastada (17 si 1992-2000, 84'ü 2000-2007 arasında tanı alan) yaptıkları bir çalışmada, 5 yıllık izlemde boy SDS değişimini değerlendirmişler ve her iki cinsiyette de boy SDS 'sinde anlamlı değişiklik olmadığını bulmuşlardır (114). Buna karşın, Bognetti ve ark., 1989 ve 1992 yılları arasında tanı alan 152 çocuk ve adolesanlarda hastalığın ilk 3 yılında bile boy SDS'sinde anlamlı azalma saptamışlardır (116). Benzer şekilde, Donaghue ve ark. 1974-1995 yılları arasında tanı alan olguları incelemişler; 1974 ve 1990 yılları arasında tanı alan 115 tip 1 diyabetli hastalarda hastalığın 5. yılında boy SDS kaybı olduğunu, 1991- 1995 yılları arasında tanı alan 336 olgunun ise Demir ve ark. çalışmasına benzer şekilde hastalığın 5. yılında boy SDS' lerinin tanı anındakine benzer olduğunu göstermişlerdir (115). Lebl ve ark. 1971-1996 yılları arasında, 587 tip 1 diyabetli çocukta yaptıkları bir çalışmada diyabetik çocukların diyabet başlangıcı yakınında daha uzun olduklarını ve bu hastaların izlemde daha sonra boy SDS'lerinin azalma eğilimi gösterdiğini belirtmişlerdir. Biz, çalışmamızda esnek insülin tedavisi alan hastaların 2 yıllık izlemde boy SDS seyrini değerlendirdik; grup 1, grup 2 ve tüm grupta boy SDS' sinde başlangıca göre anlamlı fark bulamadık. İyi kontrollü grup 2 'deki olguların Boy SDS'si grup 1 'den daha iyi olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Diyabetli çocuklarda metabolik kontrolün lineer büyümeyi etkileyip etkilemediği sorusu birçok çalışmada ele alınmış ve oldukça çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu tutarsızlıklar az hasta sayısı, hesaba katılması gereken heterojen etnik köken ve eşlik edebilecek morbiditelerin (çölyak hastalığı, hipotiroidizm) tarama yetersizliği ile açıklanabilir. Bonfig ve ark. yoğun insülin tedavisi alan 1685 tip 1 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada erişkin boyun tanıdaki boyla pozitif ilişkili,

HbA1c ve diyabet süresi ile negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (97). Erişkin boyun ortalama HbA1c düzeyi <%7 nin altında olan hastalarda normal olduğunu, ancak orta (HbA1c %7-8) ve kötü (HbA 1c >%8) metabolik kontrollü hastalarda anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Stipancic ve ark. 5 yıl izledikleri kötü metabolik kontrollü hastalarda iyi metabolik kontrollü hastalara göre büyüme geriliğinin daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (117). Aksine Lebl ve ark. final boyuna erişmiş 123 hastada, final boyun hedef boyla benzer olduğunu, büyüme parametreleri ile HbA1c düzeyi arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (118). Benzer şekilde Luna ve ark. geleneksel tedavi alan 83 hastayı prepubertal dönemden final boya kadar izlemişler; boy SDS ile HbA1c arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (119). Bizim çalışmamızda esnek insülin tedavisinin 1. yılında HbA1c düzeyi ≤%7,5 olan olguların kötü metabolik kontroldeki olgulara göre daha iyi uzadığı saptandı. Ancak aynı olguların 2 yıllık izlemleri değerlendirildiğinde, metabolik kontrolle boy SDS'si arasında ilişki saptanmadı. Bu durum ilk yıldaki yakalama büyümesi olarak yorumlanabilir kanısındayız.

Karbonhidrat sayımı diyabetli hastalarda postprandiyal glisemik yanıtı etkileyen temel besin olan karbonhidratlara odaklanan bir öğün planlama yaklaşımıdır. Göksen ve ark. öncesinde geleneksel insülin tedavisi alan 38 hastada yaptıkları bir çalışmada tedaviyi glarjin içeren bazal bolus rejime geçmişler; olguların 14 'ü karbonhidrat sayımı yapan, 24 'ü ise önceki beslenme modeline (yemek değişim şeması) devam eden grup olmak üzere 2 gruba ayırarak 6 ay süre ile izlemişler ve 6 aylık izlem sonucunda karbonhidrat sayımı yapan grupta HbA1c'nin %7,8' den 7,1' e, diğer grupta ise %8,8 'den, 8,1' e gerilediğini saptamışlar; tip 1 diyabetli hastalarda nutrisyonel tedavi modelinden bağımsız olarak insülin glarjinin glisemik kontrol üzerinde yararlı etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (120). Ancak literatürde pek çok çalışmada karbonhidrat sayımı metodunun öğün seçiminde esnekliğe izin verdiği, glisemik kontrolü iyileştirdiğini ve yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (121-124). Bizim çalışmamızda ise 2 yıllık izlemde, iyi kontrolünü sürdüren grup 2'deki hastaların %75'inin karbonhidrat sayımı yaptığı, karbonhidrat sayımının iyi metabolik kontrolle ilişkili olduğu bulundu.

Tip 1 diyabette klasik diyet yönetiminin hedefi; mümkün olduğunca normale yakın kan şekerini başarmak için insülin dozları ile eşleştirilen karbonhidrat alımı ile, besin değeri açısından uygun ve dengeli bir diyet tüketmektir. Patton ve ark. 8'i yoğun tedavi, 25'i geleneksel tedavi alan 33 hastada yaptıkları çalışmada zayıf diyet uyumunun zayıf glisemik kontrolle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (125). Çalışmamızda grup 2' deki hastaların diyet uyumunun grup 1 'den daha iyi olduğunu saptadık.

Obezite diyabetli hastaların uzun dönem izleminde büyük bir problemdir (126). İnsülin analogları ve pompa tedavisi gibi yeni tedavilerin çoğu glisemik kontrolü iyileştirir, ancak obezite gelişimine yol açabilirler (127). Bazı klinisyenler karbonhidrat sayımından kaynaklanan diyet esnekliğinin obeziteyi daha da geliştirmesinden endişelidir. Ancak 169 kötü veya orta metabolik kontrollü tip 1 diyabetli erişkin hastada yapılan Normal Beslenme için Doz Ayarlaması Çalışması (DAFNE) diyet özgürlüğünün obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerini arttırmadığını açıkça göstermiştir (121). Alemzadeh ve ark., 35 hastada yaptıkları bir çalışmada karbonhidrat sayımına dayanan esnek insülin tedavisi ile 1 yıllık tedavi sonrasında VKİ' inin değişmediğini göstermişlerdir (80). Benzer şekilde Dias ve ark. karbonhidrat sayımı uygulayan 51 hastada yaptıkları çalışmada 3 aylık izlem sonrası vücut ağırlığında değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (123). Göksen ve ark. bazal bolus insülin rejimi alan ve karbonhidrat sayımı yapan 14 hastada 6 aylık izlem süresince VKİ SDS' sinin değişmediğini bildirmişlerdir (120). Paivarinta ve ark. Finlandiya' da 62 hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, bazal bolus tedavi başlangıcına göre 12. ayda olguların boya göre vücut tartı yüzdesinde (%VKİ) fark saptamamışlardır (106). Biz çalışmamızda boya göre vücut tartı yüzdesi (%VKİ) seyrini değerlendirdik. Çalışmamızda esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi sürdürülen tüm olgular değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak tedavi başlangıcına göre %VKİ' nin değişmediğini saptadık.

Kilo alımının metabolik kontrolle ilişkisi değerlendirildiğinde; DCCT Çalışması' nda 1 yıllık izlemde, kilo alımın yoğun insülin tedavisinin major bir komplikasyonu

olduğu ve hem yüksek başlangıç HbA1c düzeyi ve hem de HbA1c'de daha fazla azalmanın her ikisinin de daha fazla kilo alımı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (128, 129). Högel ve arkadaşları 409 çocuk ve adolesanda yaptıkları bir çalışmada iyi metabolik kontrolü, VKİ' inde artışla ilişkilendirmişlerdir (130). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda 2 yıllık izlemde, grup 1'in boya göre vücut tartı yüzdesi (%VKİ) sabit seyir gösterirken; iyi metabolik kontrolünü sürdüren grup 2' nin esnek tedavi başlangıcına göre, izlemin 2. yılı sonunda boya göre vücut tartı yüzdesinde anlamlı artış saptandı. Ayrıca grup 2' deki olguların başlangıç HbA1c düzeyleri daha yüksekti ve HbA1c düzeylerinde belirgin düşüş gözlemlenmişti. Grup 2 'deki olguların boya göre vücut tartı yüzdesindeki artış yıllara göre değerlendirildiğinde ise, artışın özellikle esnek insülin tedavisinin 1. yılında olduğu, 1. yıl ve 2. yıl arasında kilolarının benzer olduğu dikkati çekti. Literatüre baktığımızda; Shalitin ve arkadaşları en az 5 yıl izlenen 48 tip 1 diyabetli hastada VKİ SDS' sinde tanı ile son vizit arasında anlamlı artış olduğunu ve artışın ilk 6 ayda gerçekleştiğini yayınlamışlardır (107). Benzer şekilde, Demir ve ark. 5 yıl süreyle izledikleri 101 tip 1 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada tanıdaki değerle karşılaştırıldığında 1. yılın sonunda saptanan anlamlı artış dışında VKİ SDS' sinde hastalık süresince değişiklik göstermediğini yayınlamışlardır. Bu artışın aslında hastalığın başlangıcında kaybedilen kilonun özellikle 1. yılda geri kazanılmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (114). Çalışmamızda grup 2 deki olguların çoğunluğu (yani %75'i) yeni tanı almış olgulardı. Bu nedenle grup 2 ' deki ilk yıldaki kilo alımı hastalığın başlangıcında kaybedilen kilonun geri alınması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Genellikle ergenliğe girildikten sonra artan insülin direnci nedeniyle çocukların insülin dozları önemli ölçüde arttırılmak zorunda kalınır. Bloch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pubertede insülin duyarlılığının azaldığını, bunun normalde artan insülin sekresyonu ile kompanse edildiğini ve bu nedenle tip 1 diyabetli hastalarda puberte başlangıcı ile insülin dozunda yaklaşık %30 artış olduğunu bildirmişlerdir (131).

Braun ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada, tedavileri detemir içeren bazal bolus rejime değiştirilen 105 hastanın 30 aylık izlemini değerlendirmişler, prepubertal çocukların (8 yaşından küçük olguların) tedavi başlangıcı ile 30. ay arasında kg başına insülin dozunun değişmediğini, 12 yaşından büyük olgularda (yaş ortalaması 14,1 ±1,6) ise detemire geçildikten 12 ay sonra total insülin miktarının anlamlı arttığını, fakat 12. ay ile 30. ay arasında total insülin dozunun değişmediğini göstermişlerdir (132). Benzer şekilde Demir ve ark. yaptıkları çalışmada insülin ihtiyacının pubertal ve postpubertal dönemde arttığını göstermişlerdir (95). Bizim çalışmamızda tüm grubu ele aldığımızda olguların esnek tedaviye başlama yaş ortalaması 10,5±3,29 idi. 2 yıllık esnek insülin tedavisi ile izlem sonunda tüm grupta, grup 1' de ve grup' 2 de ortalama insülin dozlarında anlamlı artış saptandı. Bu artış özellikle de izlemin 1. yılı ve 2. yılı arasındaydı. Bu artışın, olguların yaşlarının büyümesiyle, puberteye giren olguların sayısının artması ve pubertedeki olguların pubertelerinin ilerlemesine bağlı olabileceği düşünüldü. İyi metabolik kontroldeki olguların yani grup 2' nin izlemin 1. yılında ortalama insülin dozunun azalması, grup 2'deki olguların çoğunun yeni tanı alan olgular olduğu için ilk yıldaki insülin ihtiyacının azalmasına bağlandı.

Salerno ve ark. 62 tip 1 diyabetli çocukta yaptıkları çalışmada, bu çocuklarda puberte başlangıcı ve ilerlemesinin normal olduğunu, erkeklerde 12,1±0,9 yaşta testis hacminin 4 ml 'ye ulaştığı, kızlarda meme gelişiminin 10,4±1,2 yaşta başladığı ve menarşın 12,8±1,4 yaşta başladığını göstermişlerdir (133). Pubertal gelişim ve ilerlemesinin diyabet tanı yaşı ve glisemik kontrolle ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Poyrazoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada ise puberte öncesi diyabeti başlayanlarda, sağlıklı çocuklara göre pubertenin geciktiğini, pubertede zirve büyüme hızlanması ve toplam boy kazancının daha düşük olduğunu saptamışlardır (99). Benzer şekilde Holl ve ark. 389 hastada yaptıkları çalışmada puberte öncesi diyabet süresinin pubertal büyüme hızlanmasını azalttığı veya geciktirdiğini bildirmişlerdir (126). Bizim çalışmamızda esnek tedaviye başlama yaşı grup 1' de 10,1±3,6 iken, grup 2 de 11±2,7 olup, istatistiksel olarak benzer yaş gruplarıydı. Grupların esnek tedavi başlangıcında puberte evreleri de benzerdi. Ancak 2 yıllık izlem sonunda grup 1 ile

karşılaştırıldığında grup 2'deki olguların puberte evreleri daha ilerideydi. Grupların tanı yaşları değerlendirildiğinde grup 1'in tanı yaşı 7,79±3,72, grup 2'nin tanı yaşı 10,2±3,35 olup; grup 1 deki olguların daha erken yaşta tanı aldığı ve puberte öncesi diyabet sürelerinin literatürle uyumlu olarak, bu olgularda daha uzun olduğu görüldü. Çalışmamızda grup 1, grup 2 ve tüm grubun menarş yaşı Salerno ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bulundu.

Ciddi hipoglisemi insülin tedavisinin en yaygın komplikasyonlarından biridir ve tip 1 diyabetli hastalarda başarılı glisemik kontrolü sınırlayan temel faktördür. Çok sayıda çalışma ciddi hipoglisemi insidansını değerlendirmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Nitekim, çocuk ve adolesanlarda ciddi hipoglisemi insidansı 100 hasta yılında 3,1 atak ile 100 hasta yılında 66 atak arasında geniş aralıkta farklılıklar göstermektedir (134, 135). DCCT Çalışması'nda yoğun tedavi alan adolesanlarda ciddi hipoglisemi insidansı 100 hasta yılında 26,7 atak olarak yayınlanmıştır (136). Blasetti ve ark. 195 hastada yaptıkları, 7,5 yıllık prospektif çalışmada ciddi hipoglisemi insidansını 100 hasta yılında 9,4 atak olarak saptamışlardır (89). Biz çalışmamızda 39 olgunun 2 yıllık esnek insülin tedavisi sırasındaki ciddi hipoglisemi atak sıklığını, DCCT Çalışmasından daha düşük, Blasetti ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, 100 hasta yılında 7,7 atak olarak saptadık. Gerçi silik hipoglisemik atakların, hem poliklinik değerlendirmesinde, hem de aile tarafından kayıtlarının iyi tutulmadığı kanısındayız. Bu nedenle bizim sonuçlarımız daha çok ciddi hipoglisemi atağını yansıtmaktadır.

Ciddi hipoglisemi glisemik kontrol ilişkisi değerlendirildiğinde ise, DCCT Çalışması daha iyi glisemik kontrolün ciddi hipoglisemi riskinde artışa neden olduğunu (137), buna karşın Levine ve ark. 300 hastada yaptıkları prospektif çalışmada kötü metabolik kontrollü olgularda ciddi hipoglisemi insidansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (138). Aksine Blasetti ve ark. ciddi hipogliseminin HbA1c düzeyi ile ilişkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (89). Bizim çalışmamızda 2 yıllık izlemde, Blasetti ve ark. çalışmasına benzer şekilde grup 1 ve grup 2 arasında hipoglisemi atak sıklığında fark saptanmadı.

Rosenbauer ve ark., Almanya ve Avusturya da 1995-2009 yılları arasında 305 diyabet merkezinin verilerini değerlendirerek, 30.708 hastada yaptıkları çok merkezli bir çalışmada diyabetik ketoasidoz atak sıklığını 100 hasta yılında 5,9 atak olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki olguların %10,1' u geleneksel tedavi alan, %65' i yoğun tedavi alan, %24,9' u ise insülin pompası kullanan hastalardı (139). Bizim çalışmamızda esnek insülin tedavisi alan hastaların 2 yıllık izleminde DKA atak sıklığı 100 hasta yılında 6,4 atak olup, literatüre benzerdi. 2 yıllık izlemde 39 hastada toplam 5 DKA atağı gelişti ve hepsi grup 1 deki hastalarda görüldü. Grup 2 de ise hiç DKA atağı görülmedi.

Çalışmamızda 2 yıllık esnek tedavisi sonrasında ortalama izlem süresi 45±31,6 ay olan (24-126 ay) 39 olgunun kronik komplikasyonlarını değerlendirdik.

10 olguda mikrovasküler komplikasyon gözlendi. Mikrovasküler komplikasyon gelişen olguların, 7' si grup 1 de, geri kalanı iyi kontrollü grup 2 'deydi. 7 (%17,9) olguda sadece nöropati, 2 (%5) olguda sadece mikroalbüminüri, 1 (%2,5) olguda ise nöropati ve mikroalbüminüri birlikteliği saptandı. Retinopati hiçbir olguda yoktu. Tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişiminde uzun dönem glisemik kontrol ve diyabet süresi iyi bilinen risk faktörleridir (3). Çalışmamızda mikrovasküler komplikasyon gelişen olguların ortanca diyabet süresi 63,5 (24-126) ay olup, mikrovasküler komplikasyon gelişmeyen olgulardan daha uzundu. Ayrıca bu olguların HbA1c düzeyleri de daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Diyabetik nefropatinin en erken belirtisi mikroalbüminüridir. 1441 hastada yapılan DCCT Çalışması ve onun devamı niteliğindeki gözlemsel EDIC çalışmasında persistan mikroalbüminüri gelişen 325 hastada, 10 yıllık makroalbüminüriye ilerleme kümülatif insidansı %28, GFR' de bozulma insidansı %15, son dönem böbrek yetmezliği insidansı %4 ve normoalbüminüriye gerileme insidansı %40 olduğu belirtilmiştir (140). DCCT Çalışmasında hipergliseminin mikroalbüminüri gelişmesinde bir risk faktörü olduğunu, yoğun diyabet tedavisinin mikroalbüminüri gelişmesi geciktirdiği ve önlediğini gösterilmiştir. Svensson ve ark. ortalama izlem

süresi 12±4 yıl olan ve çoklu insülin tedavisi alan 94 hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada mikroalbüminüri sıklığını %18 olarak saptamışlardır (141). Bu hastalarda mikroalbüminürinin diyabet başlangıcından ortalama 9±3 yıl sonra ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda 39 hastadan 3'ünde (%7,7) mikroalbüminüri saptandı; mikroalbüminürinin tanı sonrası ortalama 27±12,76 (16-51) ay sonra ortaya çıktığı görüldü. 1 olgunun izlemde mikroalbüminürisinin gerilediği görüldü. Mikroalbüminüri gelişen bu 3 olgudan 2' si grup 1'de, diğeri iyi kontrollü grup 2'deydi.

Diyabetik nöropati tip 1 diyabetin önemli bir komplikasyonudur. Pediatik yaş grubunda diyabetik nöropati prevalansı konusunda önemli belirsizlik mevcuttur. Çocuk ve adolesanlarda iyi glisemik kontrolle klinik nöropati nadir görülürken, elektrofizyolojik çalışmalarda subklinik nöropati sık tespit edilir. DCCT Çalışması' nda kayıtlı tip 1 diyabetli 278 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında subklinik nöropati dikkatli muayenede asemptomatik olan olguların %39'unda saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda, klinik nöropati saptanan olgu yoktu ancak hastaların %20,5 inde sinir iletim hızında azalmanın gösterildiği subklinik somatik nöropati saptandı. Güler ve ark. yaptıkları çalışmada tip 1 diyabetli olguların %20'sinde hastalığın ilk 5 yılında ve %60'ında hastalığın 10 yılından sonra motor iletim hızında azalma ve duyu değişikliklerinin gösterildiği subklinik nöropati olduğunu göstermişlerdir (142). Bizim çalışmamızda subklinik nöropatinin hastalığın ilk 5 yılında olan 29 olgunun 3'ünde (%10,3), 5-10 yılında olan 10 olgudan 5 'inde (%50) olduğu görüldü. Grup 1 ve grup 2 arasında nöropati sıklığı açısından fark bulunamadı.

Falck ve ark. Finlandiya' da 194 hastada yaptıkları bir çalışmada fundus fotografisi ile retinopati sıklığını %10,8 saptamışlardır (143). Berberoğlu ve ark. kliniğimizin 10 yıl önceki izlem sonuçlarını değerlendirerek yaptıkları çalışmada ise direk oftalmoskop ile retinopati sıklığını %3 olarak saptamışlardır (144). Bizim çalışmamızda ise retinopati hiçbir olguda saptanmadı. Aynı merkezin devamı niteliğindeki bu çalışmada retinopati sıklığının gerilemiş olması diyabet izlemindeki gelişmeler ile açıklanabilir.

Bazal kan basıncı ölçümlerinde sadece 1 olguda (%2) diastolik hipertansiyon saptanırken, yaşam içi kan basıncı denetimi yapılan olguların %20‘ sinde gündüz sistolik yüklenme, %26,7 ‘ sinde gündüz diastolik yüklenme, %40‘ ında gece sistolik yüklenme, %40‘ ında gece diastolik yüklenme saptandı. Ayrıca olguların %46,7 ‘ sinde gece düşmemesi mevcuttu. Darcan ve ark. tip 1 diyabetli, ortalama izlem süresi 5,7±3,5 yıl olan, 68 hastada yaptıkları bir çalışmada, bazal kan basıncı ölçümü ile olguların sadece %1’inde hipertansiyon saptarken, aynı hastaların yaşam içi kan basıncı denetimi ile %23,5 ‘inde hipertansiyon saptamışlardır (145). Çalışmamızda Darcan ve ark. çalışmasına benzer şekilde bazal kan basıncı ölçümü ile karşılaştırıldığında tip 1 diyabetli hastalarda yaşam içi kan basıncı denetiminin daha yüksek bir hipertansiyon prevalansı gösterdiği saptandı. Çalışmamızda yaşam içi kan basıncında yüklenme saptanan 7 olgudan 2‘ sinde mikroalbüminüri eşlik ediyordu. Darcan ve ark. yaptıkları çalışmada mikroalbüminürik olguların %54’ünde, normoalbüminürik olguların ise %17,54’ünde yaşam içi kan basıncı denetiminde hipertansiyon saptamışlardır (145). Hipertansiyon, mikroalbüminüri birlikteliğine işaret eden Darcan ve ark. çalışmasını destekler ipuçları bizim çalışmamızda da vardır. Ancak olgu sayısı yetersiz olması nedeniyle bu konuya vurgu yapılmamıştır.

Çalışmamızda tüm olguların %15,3’ ünde (n=6) dislipidemi geliştiği saptandı. Marcovecchıo ve ark. ortalama diyabet süresi 4,8 yıl olan, 895 tip 1 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada lipid anormalliklerini çocukluk döneminde tanı alan ve puberte boyunca izlenen adolesan populasyonda yüksek oranda bulmuşlardır (146). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dislipidemi gelişen hastaların hepsi pubertal dönemde olan hastalardı, bu hastaların ortanca tanı yaşları 7 (3,7-12,3) yıl olup, ortanca diyabet süreleri 87 (24-120) ay idi. Marcovecchio ve ark. HbA1c değerleri ile plazma lipid düzeyleri arasında korelasyon saptamışlardır. Guy ve ark. da benzer şekilde yaptıkları çalışmada nispeten kısa hastalık süresi olan (4,2 yıl) tip 1 diyabetli gençlerde, ortalama lipid düzeyleri ve lipid anormalliklerinin prevalansında glisemik kontrolün önemli ölçüde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(147). Bizim çalışmamızda ise grup 1 deki trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL düzeyleri grup 2 ‘den daha

yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak sonuçların literatür ile benzer olduğunu düşünmekteyiz.

Kısıtlı eklem hareketleri tip 1 diyabetin klinik olarak en erken gelişen uzun dönem komplikasyonudur, mikrovasküler komplikasyonlar için bir risk göstergesidir ve esasen uzun süreli metabolik kontrolü yansıtır. Lindsay ve ark. yaptıkları çalışmada 1980 'li yıllar ile 2002 arasında kısıtlı eklem hareketleri prevalansının 2 kat azalarak %43 'ten %23'e düştüğünü göstermişler ve bu durumun glisemik kontrol standartlarının gelişmesine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (148). Amin ve arkadaşları 16 yaşın altında 479 tip 1 diyabetli hastanın 10,9 yıllık izleminde, 162'sinde (%35,1) kısıtlı eklem hareketleri geliştiğini ve glisemik kontrolden bağımsız artmış mikroalbüminüri riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (149). Ayrıca, kısıtlı eklem hareketleri olanlarda olmayanlara göre ortalama HbA1c' nin daha yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Berberoğlu ve ark. kliniğimizde daha önce yaptıkları çalışmada artropati sıklığını %19 olarak saptamışlardır (144). Bizim çalışmamızda ise kısıtlı eklem hareketleri literatüre benzer şekilde olguların %23,1' inde görüldü. Kısıtlı eklem hareketleri gelişen olguların ortalama HbA1c düzeyi %9±1,7 saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında; grup 1' de kısıtlı eklem hareketi daha sık görülmekle beraber, istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı.

Çalışmamız tip 1a diyabetli olguların esnek insülin tedavisinde 2 yıllık izlem sonuçlarını değerlendiren longitidunal bir çalışma olması açısından değerlidir. Ancak hasta sayısının az olması akut ve kronik komplikasyonlar açısından çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Hafif hipoglisemi ve gerçek otonom nöropati sıklığının belirlenememesi çalışmanın diğer kısıtlılıkları arasındadır. Hafif hipogliseminin ailelerce çok dikkate alınmayıp, kaydedilmemesi ve çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle sıklığına ulaşılamamıştır. Çalışmamızda otonom nöropati sıklığı %2,6 (n=1) saptanmakla beraber; tarama anlamında gerçek otonom nöropati sıklığına ulaşılamaması, takip planında olmasına rağmen otonom nöropati değerlendirmesinin poliklinikte ihmal edilmesine ve tanısal değerlendirmedeki güçlüklere bağlı olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; Esnek insülin tedavisi alan olguların 2 yıllık takip sonuçlarını değerlendirdiğimiz tez çalışmamızda iyi kontrolü sürdüren olguların etkili karbonhidrat sayımı yapabilen, beslenme uyumu daha iyi olan, sağlıklı yaşam tarzını benimsemiş, pubertal yaşta, daha büyük olgular olduğu görüldü. Esnek insülin tedavisinin %VKİ' inde anormal artış yapmadan glisemik kontrolü düzelttiği, HbA1c düzeyini %7,5' in altına düşürdüğü ve dolayısıyla metabolik komplikasyonları iyileştirdiği saptandı. Ancak akut komplikasyonlara etkisi için hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- Başlangıçta sadece 3 hastada iyi kontrol özellikleri var iken; esnek insülin tedavisinin 1. yılı sonunda grup 1, grup 2 ve gruplar birlikte değerlendirildiğinde HbA1c düzeyinde bariz bir düşme saptandı. Aynı olguların 2 yıllık izlemleri sonunda grup 2' de HbA1c düzeyinin 2. yılda da düşük seyrettiği ancak grup 1 'de HbA1c düzeyinin arttığı saptandı. İyi kontrol grubunun yani grup 2'nin tedavinin 2. yılında da iyi kontrollerini büyük oranda sürdürdükleri görüldü.
- Esnek insülin tedavisinin 1. yılı ve 2. yılı tek tek değerlendirildiğinde; 1. yılda olguların %53,8' inin HbA1c düzeylerinin hedef değer olan %7,5 in altında olduğu, 2. yılda ise olguların sadece %33'ünün HbA1c düzeyinin hedef değerin altında olduğu görüldü. Süre uzadıkça iyi kontrol bozulabiliyor.
- 1 yıllık esnek insülin tedavisi sonrası HbA1c düzeyi %7,5' in altına inen olgular değerlendirildiğinde; bu olguların %VKİ'inde tedavi başlangıcına göre anlamlı bir artış saptandı. Pubertelerinin ileri evrede olduğu görüldü. Tedavinin 1. yılında ortalama insülin dozları ise başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azaldı. Bu hastaların, kötü metabolik kontrollü olgularla karşılaştırıldığında daha iyi uzadığı görüldü.
- 1 yıllık esnek tedavi sonrasında HbA1c'si %7,5 in altına düşen olguların çoğunluğu (%76,2' si) yeni tanı almış ve tanıda bazal bolus insülin tedavisi başlanmış tip 1 diyabetli olgulardı. 1 yıllık tedavi sonrasında HbA1c düzeyi 7,5 in üzerinde olan olguların çoğunluğu ise öncesinde yoğun veya ikili tedavi alan, rejim değişikliği yapılmış hastalardı.
- Bazal bolus insülin rejimi tanıda başlanan hastaların iyi kontrolde olma olasılığı daha yüksek oranda saptandı.
- 2 yıllık izlem sonunda grup 1, grup 2 ve tüm grupta Boy SDS sinde tedavi başlangıcına göre ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

- Esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlemi sürdürülen tüm olgular değerlendirildiğinde tedavi başlangıcına göre boya göre vücut tartı yüzdesinin değişmediğini saptandı. Gruplar tek tek değerlendirildiğinde, grup 1'in boya göre vücut tartı yüzdesi sabit seyir gösterirken; iyi metabolik kontrolünü sürdüren grup 2 'nin esnek tedavi başlangıcına göre, izlemin 2. yılı sonunda beklenildiği üzere boya göre vücut tartı yüzdesinde anlamlı artış saptandı. Bu artışın özellikle esnek insülin tedavisinin 1. yılında olduğu, 1. yıl ve 2. yıl arasında %VKİ 'lerinin benzer olduğu dikkati çekti.
- Esnek insülin tedavisi ile 2 yıllık izlem sonunda grup 1'de ve grup 2'de ve gruplar birlikte ele alındığında, tedavi başlangıcına göre ortalama insülin dozlarında anlamlı artış saptandı. Bu artışın özellikle de izlemin 2. yılında olduğu görüldü.
- Grupların esnek tedavi başlangıcında, yaşları ve puberte evreleri benzerdi. Ancak 2 yıllık izlem sonunda grup 1 ile karşılaştırıldığında iyi kontrollü grup 2'deki olguların puberteleri daha ileri evredeydi.
- Grup 1 ve grup 2 arasında cinsiyet açısından farklılık yoktu.
- Grup 2 'deki olguların, grup 1'e göre daha büyük yaşta tanı aldıkları saptandı.
- İyi kontrol grubundaki hastaların başlangıç HbA1c düzeyleri daha yüksekti.
- 2 yıllık izlemde, iyi kontrolünü sürdüren grup 2'deki hastaların %75'inin karbonhidrat sayımı yaptığı görüldü ve karbonhidrat sayımı yöntemi iyi metabolik kontrolle ilişkili bulundu. Ayrıca grup 2'deki hastalarda hızlı beslenme (fast food tüketimi) daha azdı ve diyet uyumu grup 1'den daha iyiydi.
- Akut komplikasyonlar açısından değerlendirdiğimizde; hastalarımızda 2 yıllık izlemde ciddi hipoglisemi atak sıklığı, 100 hasta yılında 7,7 atak ; DKA atak sıklığı ise 100 hasta yılında 6,4 atak olarak saptandı.
- 10 olguda mikrovasküler komplikasyon gözlendi. Mikrovasküler komplikasyon gelişen olguların, 7' si grup 1 de, geri kalanı iyi kontrollü grup 2 'deydi. 7

(%17,9) olguda sadece nöropati, 2 (%5) olguda sadece mikroalbüminüri, 1 (%2,5) olguda ise nöropati ve mikroalbüminüri birlikteliği saptandı. Retinopati hiçbir olguda yoktu. Mikrovasküler komplikasyon gelişen olguların ortanca izlem süresi 63,5 (24-126) ay iken, mikrovasküler komplikasyon gelişmeyen 29 olgunun ortanca izlem süresi 24 (24-120) ay olup, bu fark istatistiksel anlamlıydı. Mikrovasküler komplikasyon gelişen olguların ortanca HbA1c düzeyleri de daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel anlamlı bulunmadı.

- Olguların %20,5 inde klinik bulgu vermeyen ancak sinir iletim hızında azalmanın gösterildiği subklinik somatik nöropati saptandı. Subklinik nöropatinin hastalığın ilk 5 yılında olan 29 olgunun 3'ünde (%10,3), 5-10 yılında olan 10 olgudan 5 'inde (%50) olduğu görüldü.
- Çalışmamızda tüm olguların %15,3' ünde (n=6) dislipidemi geliştiği saptandı. Dislipidemi gelişen hastaların hepsi pubertal dönemde olan hastalardı, bu hastaların ortanca tanı yaşları 7 (3,7-12,3) yıl, ortanca diyabet süreleri 87 (24-120) aydı. Grup 1' deki trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL düzeyleri grup 2' den daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Çalışmamızda bazal kan basıncı ölçümü ile karşılaştırıldığında tip 1 diyabetli hastalarda yaşam içi kan basıncı denetiminin daha yüksek bir hipertansiyon prevalansı gösterdiği saptandı.
- Kısıtlı eklem hareketleri olguların %23,1 'unda saptandı. Bu hastaların ortalama HbA1c düzeyi %9 ±1,74 saptandı.
- Özetle, iyi kontrolün kalite göstergeçleri olarak;

2 yıl süre ile iyi metabolik kontrolünü sürdüren olgularda cinsiyet açısından fark saptanmadı. Bu olgular esnek tedavi rejimi genellikle diyabetin tanı anında başlanan, başlangıç HbA1c düzeyleri daha yüksek olan ve daha büyük yaşta tanı almış, adolesan yaş grubunda hastalardı. Bu olguların boya göre tartı yüzdeleri 1.

yılda başlangıca göre anlamlı artış göstermekle beraber idealdi, şişman ya da zayıf değillerdi. Genetiği içinde büyüyen ve yıllık uzamaları normal olan olgulardı. 2 yıllık izlem sonunda iyi kontrollü grup 2'deki olguların pubertelerinin daha ileri evredeydi; %56 olguda puberte tamamlanmıştı. Bu olguların ortalama insülin dozunun (Ü/kg/g) izlemin 1. yılında azaldığı, 2. yılında ise arttığı görüldü. Bu hastalarda 2 yıllık izlemde 2 ciddi hipoglisemi atağı gelişti, hiç DKA atağı görülmedi.

39 olgunun 2 yıllık izleminde mikrovasküler komplikasyon 10 olguda gelişti. Bu 10 olgunun, 7' si grup 1' de, geri kalanı iyi kontrollü grup 2' deydi. Çalışmamızda tüm olguların %15,3' ünde (n=6) dislipidemi (4 hasta grup 1' de, 2 hasta grup 2' de) gelişti. Grup 2' deki olguların trigliserid değerleri ve aterojenik indexleri Grup 1'deki olgulardan daha düşüktü. Ancak bu fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. %23,1 'inde (n=9) artropati (7 hasta grup 1' de, 2 hasta grup 2' de) saptandı. Grup 2' deki hastalar grup 1' den farklı olarak sağlıklı yaşam tarzını benimsemiş, diyetine uyan, karbonhidrat sayımı yapan ve daha az hızlı beslenme (fast food) tüketen hastalardı.

ÖZET

Esnek İnsülin Tedavisi Alan Tip 1a Diyabetes Mellituslu Çocuk ve Adolesanlarda 2 Yıllık İzlem Sonuçları: Kalite Göstergeçlerinin Belirlenmesi

Amaç: Esnek insülin tedavisi alan hastalarda 2 yıllık izlem sonuçlarının değerlendirilmesi ve ortalama HbA1c'si ≤%7,5 ve >%7,5 olan 2 grubun karşılaştırılarak, iyi izlem kriterlerinin belirlenmesi

Gereç ve Yöntem: 1999-2010 yılları arasında AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı' nda tip 1a diyabet tanısı alan ve en az 2 yıl süreyle esnek insülin tedavisi kullanan 39 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. 2 yıllık izlem süresinde ortalama HbA1c düzeyleri >%7,5 olan olgular Grup 1 (kötü kontrol grubu), ≤ %7,5 olan olgular ise Grup 2 (iyi kontrol grubu) olarak tanımlandı, gruplar esnek insülin tedavisinin başlangıcında, tedavinin 1. ve 2. yılında karşılaştırıldı ve her olgunun 2 yıllık seyri değerlendirildi.

Bulgular: Başlangıçta sadece 3 hastada iyi kontrol özellikleri var iken; esnek insülin tedavisinin 1. yılı sonunda hem grup 1, hem de grup 2' de HbA1c düzeyinde bariz bir düşme saptandı. Aynı olguların 2 yıllık izlemleri değerlendirildiğinde grup 2' nin tedavinin 2. yılında da iyi kontrollerini büyük oranda sürdürdükleri, ancak kötü kontrollü grup 1'de HbA1c düzeyinin arttığı saptandı. Tedavinin 1. ve 2. yılı tek tek değerlendirildiğinde; 1. yılda olguların %53,8' inde HbA1c düzeyleri hedef değer olan %7,5 in altında iken, 2. yılda ise olguların sadece %33'ünde HbA1c düzeyleri hedef değerin altındaydı.

Grup 1 ve grup 2 arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı. Grup 2 'deki olgular, grup 1 'e göre daha büyük yaşta tanı alan ve adolesan yaş grubunda hastalardı. Grup 2' deki olguların başlangıç HbA1c düzeyleri daha yüksekti ve çoğu (%75'i) esnek insülin tedavi rejimi tanıda başlanan hastalardı. Bu olguların boya göre tartı yüzdeleri (%VKİ) 1. yılda başlangıca göre anlamlı artış göstermekle beraber idealdi, şişman ya da zayıf değillerdi. Her 2 gruptaki olgular da genetiği içinde

büyüyen ve yıllık uzamaları normal olan olgulardı. Esnek tedavi başlangıcında, her 2 grubun yaşları ve puberte evreleri benzerken; 2 yıllık izlem sonunda iyi kontrollü grup 2'deki olguların pubertelerinin daha ileri evrede olduğu, %56'sının puberteyi tamamladığı görüldü. Grup 1' deki olguların ortalama insülin dozu (Ü/kg/gün) izlem boyunca artarken grup 2' deki olgularda izlemin 1. yılında azaldığı, 2. yılında ise arttığı görüldü. Grup 2' deki hastalar grup 1' den farklı olarak sağlıklı yaşam tarzını benimsemiş, diyetine uyan, karbonhidrat sayımı yapan ve daha az hızlı beslenme (fast food) tüketen hastalardı.

2 yıllık izlemde grup 1' de 4 ciddi hipoglisemi, 5 DKA atağı gözlenirken; iyi kontrollü grup 2' de 2 ciddi hipoglisemi atağı gelişti, hiç DKA atağı görülmedi. Mikrovasküler komplikasyon gelişen 10 olgunun, 7' si grup 1 de, geri kalanı iyi kontrollü grup 2 'deydi. 7 (%17,9) olguda sadece nöropati, 2 (%5) olguda sadece mikroalbüminüri, 1 (%2,5) olguda ise nöropati ve mikroalbüminüri birlikteliği saptandı. Retinopati gelişen olgu yoktu. Mikrovasküler komplikasyon gelişimi diyabet süresi ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda tüm olguların %15,3' ünde (n=6) dislipidemi (4 hasta grup 1' de, 2 hasta grup 2' de), %23,1 'inde (n=9) artropati (7 hasta grup 1' de, 2 hasta grup 2' de) saptandı.

Sonuç: Esnek insülin tedavisi alan olguların 2 yıllık takip sonuçlarını değerlendirdiğimiz tez çalışmamızda iyi kontrolü sürdüren olguların etkili karbonhidrat sayımı yapabilen, beslenme uyumu daha iyi olan, sağlıklı yaşam tarzını benimsemiş, pubertal yaşta, daha büyük olgular olduğu görüldü. Esnek insülin tedavisinin %VKİ' inde anormal artış yapmadan glisemik kontrolü düzelttiği, HbA1c düzeyini %7,5' in altına düşürdüğü ve dolayısıyla metabolik komplikasyonları iyileştirdiği saptandı. Ancak akut komplikasyonlara etkisi için hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Tip 1a diyabet, esnek insülin tedavisi, karbonhidrat sayımı, HbA1c

SUMMARY

Flexible Insulin Therapy of Children and Adolescents with Type 1a Diabetes After 2 Years Follow-up: Determining Quality Indicators

Objective: The aim of the study is to evaluate the two year outcomes of patients who were treated with flexible insulin therapy, and compare the groups according to HbA1c threshold 7,5%, and determine good follow-up criteria.

Material and Methods: Hospital records of 39 type 1a diabetes patients who were treated with flexible insulin therapy for at least 2 years in Pediatric Endocrinology Unit of Ankara University between 1996 and 2010 were evaluated. Patients were grouped into two groups according to mean HbA1c in two years. Group 1 (bad control group) and Group 2 (good control group) had mean HbA1c levels as >7,5% and ≤7,5%. Groups were compared at the beginning and after first and second year of flexible insulin therapy. All patients' individual course were evaluated after two years.

Results: Only 3 of patients had good control properties at the beginning of study. HbA1c levels were significantly decreased both in group 1 and 2 after 1 year treatment. At the end of second year, group 2 had good control properties mostly whereas group 1 had increased levels of HbA1c. Patients with HbA1c level ≤7,5% at first and second year were 53,8% and 33% of study group, respectively.

There was no gender difference between groups. Patients in group 2 were diagnosed older and in adolescent age than group 1. Group 2 had higher HbA1c levels at diagnosis and flexible insulin therapy was started to 75% of patients in group 2 at the diagnosis of type 1a diabetes. Although these patients had increased mean relative weight for height (%) after 1 year treatment, they had ideal weight not fat or weak weight. All patients growed compatible with their genetic potential and their lengthen rate were in normal ranges. Group 1 and 2 had similar ages and puberty phases at the beginning of flexible insulin therapy whereas after 2 year

therapy, patients in group 2 had more advanced puberty phases and 56%of group 2 finished puberty. Mean insulin dose (unit/kg/day) of group 1 increased in follow-up. Mean insulin dose of group 2 decreased in first year and increased in second year. Patients in group 2 were more adapted healty life style, fit in diet, carbonhydrate counter and lesser fast food eater than patients in group 1.

Group 1 had 4 serious hypoglycemia and 5 diabetic ketoacidosis, and group 2 had 2 serious hypoglycemia and no diabetic ketoacidosis event. Ten patients (7 in group 1 and 3 in group 2) had microvascular complications. Neuropathy and microalbuminuria were diagnosed in 7 (17.9%) and 2 (5%) patients and 1 (2.5%) patient had neuropathy and microalbuminuria. No patient had retinopathy. Microvascular complication development risk was associated with duration of diabetes. Dyslipidemia and artropathy were diagnosed in 6 (15.3%, 4 patients in group 1 and 2 patients in group 2) and 9 (23.1%, 7 patients in group 1 and 2 patients in group 2) patients, respectively.

Conclusion: In this thesis study we evaluated the 2 years outcomes of patients treated with flexible insulin therapy and found that patients with good control were effective carbonhydrate counter, fit in diet, adapted healty life style, at pubertal age and older than bad control group. Flexible insulin therapy was found to fix glycemic control without anormal mean relative weight for height increase, reduce HbA1c under 7,5% and enhance metabolic control results. Further studies are needed to evaluate effects on acute complications.

Key words: Type 1a diabetes, flexible insulin therapy, carbonhydrate count, HbA1c

7. KAYNAKLAR

1. Norris A, Wolfsdorf JI. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology Brook C, Clayton, P., Brown, R., editor. NJ, USA: Wiley-Blackwell; 2009. 458-504 p.
2. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Pediatric diabetes. 2009;10 Suppl 12:1-16.
3. 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. The New England journal of medicine. 1993;329:977-986.
4. Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. Pediatric diabetes. 2007;8 Suppl 6:57-62.
5. Dundar BN, Dundar N, Eren E. Comparison of the efficacy and safety of insulin glargine and insulin detemir with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus receiving intensive insulin therapy. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2009;1:181-187.
6. Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Paediatric drugs. 2008;10:163-176.
7. Franc S, Dardari D, Boucherie B, Riveline JP, Biedzinski M, Petit C, et al. Real-life application and validation of flexible intensive insulin-therapy algorithms in type 1 diabetes patients. Diabetes & metabolism. 2009;35:463-468.
8. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. Diabetes care. 2010;33:109-115.
9. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2011;34 Suppl 1:S62-69.

10. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care January 2003. Supplement 1,Volume 26 S5-20.
11. Sodeman WA, Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal.1.Baskı, Hekimler Birliği Vak. Türkiye Klinikleri yayınevi. Ankara 1992, Cilt 2. 1992.
12. Hatemi H. Diabetes mellitus tarihçesi. Aktüel Tıp dergisi. 1996; 497-499.
13. http://nobelprize.org/educational/medicine/insulin/discovery-insulin.html.
14. İmamoğlu Ş. İnsülin Tedavisinde Genel Prensipler. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi. 2003;1:180-197.
15. Yetkin İ. İnsülin Tedavi İlkeleri. Türk Diabet Yıllığı 2002–2003, Türk Diabet Cemiyeti Yayını, İstanbul, 2003. 55-68.
16. İmamoğlu Ş. Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi. Aktüel Tıp Diyabet Forumu. 2002;6.
17. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2006;175:165-170.
18. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E KRM, Jenson H.B, editor. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 ed. Pennsylvania: Elseiver Saunders; 2007. 2404-2425.
19. Sperling MA, Weinzimer SA, Tamborlane WV. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2008. 374-471.
20. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.

21. Todd JA, Aitman TJ, Cornall RJ, Ghosh S, Hall J, Hearne CM, et al. Genetic analysis of a complex, multifactorial disease, autoimmune type 1 (insulin-dependent) diabetes. Research in immunology. 1991;142:483.

22. Field LL, Larsen Z, Pociot F, Nerup J, Tobias R, Bonnevie-Nielsen V. Evidence for a locus (IDDM16) in the immunoglobulin heavy chain region on chromosome 14q32.3 producing susceptibility to type 1 diabetes. Genes and immunity. 2002;3:338-344.

23. Donner H, Braun J, Seidl C, Rau H, Finke R, Ventz M, et al. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997;82:4130-4132.

24. Leung HT, Linsley PS. The CD28 costimulatory pathway. Therapeutic immunology. 1994;1:217-228.

25. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. Immunity. 1995;3:541-547.

26. Gregersen PK. Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity. Nature genetics. 2005;37:1300-1302.

27. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. Diabetes. 2005;54 Suppl 2:S125-136.

28. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia. 1999;42:51-54.

29. Hypponen 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;358:1500-1503.

30. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. The American journal of clinical nutrition. 2003;78:1053-1067.

31. Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, Salur L, Marciulionyte D, Hermann R, et al. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. Diabetologia. 2005;48:1280-1287.

32. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. Mol Med. 1998;4:231-239.

33. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. Diabetes. 2000;49:1319-1324.

34. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. Clinical and experimental immunology. 2002;128:511-515.

35. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. Diabetes care. 1994;17:13-19.

36. Rosenbloom A. Diabetes. In: Lifshitz F, editor. Pediatic Endocrinology. Fifth ed. New York, USA: Informa Healthcare; 2007. 57-211.

37. http//ww.Niddk.nih.gov/patient/TEDDY/TEDDY.htm.

38. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatric clinics of North America. 2005;52:1553-1578.

39. Norris AW, Wolfsdorf JI. Diabetes Mellitus In: Brook GDC, Clayton PE, Brown RS, Savage MO, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 5 ed. Massachussetts: Blackwell Publishing; 2005. 436-491.

40. Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2001;14:435-441.

41. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. Pediatric diabetes. 2006;7:101-107.

42. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. The Journal of clinical investigation. 1994;93:2403-2407.

43. Rosenbloom AI, Silverstein JH. Diabetes in child and adolescent. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. 4 ed. New York: Marcel Decker; 2003. 611-651.

44. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth GSIe. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. Pediatric Endocrinology. 1 ed. Philadelphia: Lippincottt Williams and Wilkins; 2004. 411-426.

45. Banerji MA, Lebovitz HE. Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. Diabetes. 1989;38:784-792.

46. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? The American journal of medicine. 1976;60:80-88.

47. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, Burstein P, Insel J, Scarlett JA, et al. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Journal of clinical investigation. 1981;68:957-969.

48. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. The American journal of physiology. 1985;248:E286-291.

49. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. Diabetes. 1994;43:741-745.

50. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. Diabetes. 1995;44:790-795.

51. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW. Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. Diabetes. 1987;36:730-739.

52. Andersson DK, Svardsudd K. Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. Diabetes care. 1995;18:1534-1543.

53. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. The New England journal of medicine. 1996;334:777-783.

54. Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. Diabetes care. 1982;5:353-363.

55. Firth RG, Bell PM, Rizza RA. Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 1986;314:1280-1286.

56. Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S, Smith D, Barrett E, Carlson R, et al. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. Diabetes. 1984;33:838-845.

57. Henry RR, Wallace P, Olefsky JM. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes. 1986;35:990-998.

58. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes care. 1994;17:30-36.

59. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology--from West to the rest. Diabetes care. 1992;15:232-252.

60. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia. 1981;20:87-93.

61. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes care. 2003;26:3160-3167.

62. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. Diabetes, nutrition & metabolism. 2002;15:246-251.

63. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Archives of ophthalmology. 2008;126:1707-1715.

64. Douek IF, Gillespie KM, Bingley PJ, Gale EA. Diabetes in the parents of children with Type I diabetes. Diabetologia. 2002;45:495-501.

65. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Pediatric diabetes. 2006;7:341-342.

66. Weir GC, Weir SB, Sharma A. Regulation of insülin secretion and islet cell function. In:Atlas of Diabetes. Skyler JS(ed) 3rd ed, Paramount Co., Hong Kong. 2006;1-13.

67. Başkal N. Diyabet tedavisinde yeni açılımlar. Endokrinolojide Diyalog 2007;4 (özel sayı):1.

68. Hale DE, Kiess W. Insulins and oral hypoglycemic medications. Pediatric endocrinology reviews: PER. 2004;2 Suppl 1:153-162.

69. Becker D. Individualized insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. Acta Paediatr Suppl. 1998;425:20-24.

70. American Diabetes Association. Insülin treatment. In:Medical Management of Type 1 Diabetes. Bode BWB (ed), 4th ed., 51-77.

71. Brook CGD, Brown RS. Type 1 diabetes mellitus. In: Brook CGD, Brown RS, editors. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. 1 ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008. 179-214.

72. Hirsh IB, Skyler JS. Management of type 1 diabetes. In:Atlas of Diabetes. Skyler JS (ed), 3rd ed, Paramount Printing Co., Hong Kong, 2006;77-89.

73. McCulloch DK, Nathan DM, Mulder JE. Insülin therapy in the type 1 diabetes mellitus. http://www.uptodate.com 2008.

74. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. Pediatrics. 2001;108:1175-1179.

75. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. Hormone research. 2004;62:265-271.

76. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes care. 2003;26:2359-2364.

77. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Hintz RL. Diabetes Mellitus. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO, Hintz RL, editors.

Practical Endocrinology and Diabetes in Children 2ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006 1-32.

78. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2007;24:27-34.

79. International Society for Pediatric And Adolescent Diabetes. Consensus Guidelines. The Netherlands: Medical forum International for the International society for Pediatric and Adolescent Pediatrics. 2000; Available from: http://www.diabetesguidelines.com/health/dwk/pro/guidelines/ispad/ispad.asp.

80. 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;115:1320-1324.

81. Chiesa G, Piscopo MA, Rigamonti A, Azzinari A, Bettini S, Bonfanti R, et al. Insulin therapy and carbohydrate counting. Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2005;76 Suppl 3:44-48.

82. Lopes Souto D, Lopes Rosado E. Use of carb counting in the dietary treatment of diabetes mellitus. Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral. 2010;25:18-25.

83. Son Erenoğlu N. SO. Karbonhidrat Sayım Yöntemi Uygulamasında Türk Mutfağı ve Damak Tadı, 2. Baskı, İzmir.. 2006.

84. Garibağaoğlu M. B, R. Karbonhidrat Sayımı ve İnsülin Kullanımı:İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, 9. Ulusal Pediadrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Malatya. 2004.

85. Özer E. Kan şekeri kontrolü için Karbohidrat Sayımı. Gri tasarım İstanbul. 2003.

86. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatric diabetes. 2009;10 Suppl 12:71-81.

87. Gokcay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. Child: care, health and development. 2008;34:454-463.

88. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr. 2006;95:1635-1641.

89. Blasetti A, Di Giulio C, Tocco AM, Verrotti A, Tumini S, Chiarelli F, et al. Variables associated with severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. Pediatric diabetes. 2011;12:4-10.

90. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, Richardson K, McCallum M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. The New England journal of medicine. 1981;305:191-194.

91. Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, Daniels SR, Rewers M, Klingensmith GJ. Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? The Journal of pediatrics. 2008;153:458-465.

92. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114:555-576.

93. Cutfield SW, Derraik JG, Reed PW, Hofman PL, Jefferies C, Cutfield WS. Early markers of glycaemic control in children with type 1 diabetes mellitus. PloS one. 2011;6:e25251.

94. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. Journal of paediatrics and child health. 2010;46:171-175.

95. Demir, F. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanların etyolojiden prognoza retrospektif değerlendirilmesi (1985-2004), Tez, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004.

96. Temel, L. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocuklarda Hashimato tiroiditi ve gluten duyarlı enteropati sıklığının araştırılması, Tez, Gaziantep Üniversitesi, 2009.

97. Bonfig W, Kapellen T, Dost A, Fritsch M, Rohrer T, Wolf J, et al. Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. The Journal of pediatrics. 2012;160:900-903 e902.

98. Chemtob CM, Hochhauser CJ, Shemesh E, Schmeidler J, Rapaport R. Does poor early metabolic control predict subsequent poor control in young children with type 1 diabetes: an exploratory study. Journal of diabetes. 2011;3:153-157.

99. Poyrazoğlu Ş SN, Bundak R, Baş F, Darendeliler F, Günoz H.. Tip 1 diyabetli çocuklarda büyüme ve püberte. çocuk dergisi. 2004;4:83-87.

100. Kandemir N, Acikgoz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children. A retrospective analysis of 477 cases. The Turkish journal of pediatrics. 1994;36:191-195.

101. Karaguzel G, Simsek S, Deger O, Okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. Diabetes research and clinical practice. 2008;80:238-243.

102. Verrotti A, Chiarelli F, Amerio PL, Morgese G. Skin diseases in children with type 1 diabetes mellitus. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology 1995:4:41-43.

103. Colino E, Lopez-Capape M, Golmayo L, Alvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2005;70:1-7.

104. Hayes RL, Garnett SP, Clarke SL, Harkin NM, Chan AK, Ambler GR. A flexible diet using an insulin to carbohydrate ratio for adolescents with type 1 diabetes - A pilot study. Clin Nutr. 2012.

105. 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:e91-95.

106. Paivarinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric diabetes. 2008;9:83-90.

107. Shalitin S, Phillip M. Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6.5 years of age? Acta diabetologica. 2011.

108. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, Kleinschmidt T, Dew D, Milla C, et al. Insulin glargine improves hemoglobin A1c in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. Pediatric diabetes. 2003;4:64-69.

109. Adhikari S, Adams-Huet B, Wang YC, Marks JF, White PC. Institution of basal-bolus therapy at diagnosis for children with type 1 diabetes mellitus. Pediatrics. 2009;123:e673-678.

110. Araujo MB, Mazza CS. Assessment of risk factors of poor metabolic control in type 1 diabetic children assisted in a public hospital in Argentina. Pediatric diabetes. 2008;9:480-487.

111. Springer D, Dziura J, Tamborlane WV, Steffen AT, Ahern JH, Vincent M, et al. Optimal control of type 1 diabetes mellitus in youth receiving intensive treatment. The Journal of pediatrics. 2006;149:227-232.

112. Hochhauser CJ, Rapaport R, Shemesh E, Schmeidler J, Chemtob CM. Age at diagnosis, gender, and metabolic control in children with type 1 diabetes. Pediatric diabetes. 2008;9:303-307.

113. Chiarelli F, Giannini C, Mohn A. Growth, growth factors and diabetes. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2004;151 Suppl 3:U109-117.

114. Demir K, Altincik A, Abaci A, Buyukgebiz A, Bober E. Growth of children with type 1 diabetes mellitus. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2010;2:72-77.

115. Donaghue KC, Kordonouri O, Chan A, Silink M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? Archives of disease in childhood. 2003;88:151-154.

116. Bognetti E, Riva MC, Bonfanti R, Meschi F, Viscardi M, Chiumello G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. Diabetes care. 1998;21:1226-1229.

117. Stipancic G, La Grasta Sabolic L, Jurcic Z. Growth disorders in children with type 1 diabetes mellitus. Collegium antropologicum. 2006;30:297-304.

118. Lebl J, Schober E, Zidek T, Baldis S, Rami B, Pruhova S, et al. Growth data in large series of 587 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Endocrine regulations. 2003;37:153-161.

119. Luna R, Alvarez-Vazquez P, Hervas E, Casteras A, Perez Mendez L, Paramo C, et al. The role of diabetes duration, pubertal development and metabolic control in growth in children with type 1 diabetes mellitus. Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM. 2005;18:1425-1431.

120. Goksen D, Darcan S, Buyukinan M, Kose 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 diabetologica. 2008;45:47-52.

121. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ. 2002;325:746.

122. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. Journal of the American Dietetic Association. 1998;98:897-905.

123. Dias VM, Pandini JA, Nunes RR, Sperandei SL, Portella ES, Cobas RA, et al. Effect of the carbohydrate counting method on glycemic control in patients with type 1 diabetes. Diabetology & metabolic syndrome. 2010;17:2-54.

124. Bendik CF, Keller U, Moriconi N, Gessler A, Schindler C, Zulewski H, et al. Training in flexible intensive insulin therapy improves quality of life, decreases the risk of hypoglycaemia and ameliorates poor metabolic control in patients with type 1 diabetes. Diabetes research and clinical practice. 2009;83:327-333.

125. Patton SR, Dolan LM, Powers SW. Dietary adherence and associated glycemic control in families of young children with type 1 diabetes. Journal of the American Dietetic Association. 2007;107:46-52.

126. Holl RW, Heinze E, Seifert M, Grabert M, Teller WM. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetic influences on height and weight. Diabetologia. 1994;37:925-929.

127. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidore study group. European journal of pediatrics. 2003;162:22-29.

128. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. Diabetes care. 1988;11:567-573.

129. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes care. 2001;24:1711-1721.

130. Hogel J, Grabert M, Sorgo W, Wudy S, Gaus W, Heinze E. Hemoglobin A1c and body mass index in children and adolescents with IDDM. An observational study from 1976-1995. Experimental and clinical endocrinology & diabetes:

official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2000;108:76-80.

131. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. The Journal of pediatrics. 1987;110:481-487.

132. Braun D, Konrad D, Lang-Muritano M, Schoenle E. Improved glycemic control and lower frequency of severe hypoglycemia with insulin detemir; long-term experience in 105 children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric diabetes. 2008;9:382-387.

133. Salerno M, Argenziano A, Di Maio S, Gasparini N, Formicola S, De Filippo G, et al. Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. Effects of age at onset and metabolic control. Diabetes care. 1997;20:721-724.

134. Tupola S, Rajantie J, Maenpaa J. Severe hypoglycaemia in children and adolescents during multiple-dose insulin therapy. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 1998;15:695-699.

135. Lteif AN, Schwenk WF, 2nd. Type 1 diabetes mellitus in early childhood: glycemic control and associated risk of hypoglycemic reactions. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 1999;74:211-216.

136. 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. The Journal of pediatrics. 1994;125:177-188.

137. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes. 1997;46:271-286.

138. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. The Journal of pediatrics. 2001;139:197-203.

139. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, Hungele A, Stahl A, Bachle C, et al. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. Diabetes care. 2012;35:80-86.

140. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Archives of internal medicine. 2011;171:412-420.

141. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. Diabetes care. 2004;27:955-962.

142. Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi; Retinopati, Nöropati Katkı Pediatri Dergisi 1997;18:92-107.

143. Falck AA, Kaar ML, Laatikainen LT. Prevalence and risk factors of retinopathy in children with diabetes. A population-based study on Finnish children. Acta ophthalmologica. 1993;71:801-809.

144. Berberoğlu, Öcal G, Evliyaoğlu O, Adıyaman P, Aycan Z. Tip 1 diyabetes mellituslu hastalarımızın uzun süreli takipleri. Endokrinolojide Yönelişler 2000;10:108-112.

145. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, et al. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. Pediatr Nephrol. 2006;21:672-676.

146. Marcovecchio ML, Dalton RN, Prevost AT, Acerini CL, Barrett TG, Cooper JD, et al. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes care. 2009;32:658-663.

147. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. Diabetes care. 2009;32:416-420.

148. Lindsay JR, Kennedy L, Atkinson AB, Bell PM, Carson DJ, McCance DR, et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. Diabetes care. 2005;28:658-661.

149. Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study. Archives of disease in childhood. 2005;90:1039-1044.

8. EKLER

EK-1 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın adı: Esnek insülin tedavisini remisyon sonrası en az 2 yıl alan Tip 1a DM'li çocuklarda esnek insülin tedavisinin kalite göstergeçleri

Kolay anlaşılabilir dilde adı: Bağışıklık sisteminin kendi kendine yaptığı şeker hastalığı olan hastalarda uzun ve çok kısa etkili insülin tedavisinin kalite göstergeçleri

Sorumlu araştırıcı: Dr. Pelin Çelik

Sayın gönüllü;

- Kliniğimizde uzun süreli (kronik) hastalığınız nedeniyle takip edildiğinizden size bu araştırmaya gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyorum. Bu araştırma AÜTF Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde 0-18 yaş arası diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen içlerinde sizin çocuğunuzun da olduğu toplam 39 hastayı ilgilendirmektedir.
- Araştırma diyabetes mellitus tanısı olan ve esnek insülin tedavisi alan çocukların sürekli izleminde hastalığın iyi kontrolünü hangi parametrelerin sağladığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.
- Çalışmaya gönüllü olarak katılırsanız çocuğunuza ait dosya kullanılarak daha önce yapılmış olan tetkikler ve klinik izlem süresince yaşadığınız sorunlar gibi bilgiler toplanacak ve benzer durumda olan diğer hastaların verileri ile birlikte değerlendirilecektir. Araştırmacı tarafından sizinle veya çocuğunuzla bir kez görüşme yapılarak sosyal yaşam kalitesi, maliyet analizi ve günlük alışkanlıklar değerlendirilecektir. Çocuğunuzdan bu süreçte herhangi bir nedenle ek tetkik yapılmayacaktır.
- Bu araştırmanın size, çocuğunuza ve sosyal güvenlik kurumunuza ek maliyeti olmayacaktır ve ek maddi kazanç sağlamayacaktır.
- Araştırmaya gönüllü olarak katılmama veya istediğiniz noktada araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında alacağınız hizmet bundan hiçbir şekilde etkilenmeyecek ve her zaman verilen hizmet aynen sürecektir.
- Çalışmaya katılımınız için teşekkür eder, sorularınız olduğunda aşağıda iletişim bilgileri verilen sorumlu araştırıcıya ulaşabileceğinizi belirtmek isteriz.

Dr. Pelin Çelik
AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi
0 506 827 40 49

EK-2 DİYABET TAKİP FORMU

I. KİMLİK BİLGİLERİ

Adı- soyadı		Doğum Tarihi	Takvim yaşı
Cinsiyet		Dosya no	
Telefon no			
Anne boy	Baba boy	Hedef boy	
		Hedef boy_{SDS}	

II. TANIDA YAPILAN DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Tanı tarihi: Desimal yaşı:

BAŞVURU ŞEKLİ	
DKA	
Poliüri-polidipsi (+), Ketonemi(+)	
Poliüri-polidipsi (+), Ketonemi(-)	
Asemptomatik hiperglisemi/glikozüri	
Koma	

Tanı anında	
Diyabet otoantikorları	
KLT ile ilişkili antikorlar	
Çölyak taraması	

Ek hastalık:

Tanıda planlanan insülin rejimi:

Bazal bolus (esnek) insülin tedavisine geçiş tarihi:

III. İZLEM SONUÇLARI

A. BÜYÜME İZLEMİ

	Başvuru	1. yılı	2. Yılı	3. yılı	4. yılı	5. yılı	6. yılı	7. yılı	8. yılı	9. yılı	10. yılı
VA											
VKİ											
%VKİ											
Boy											
B_{SDS}											
Genetiğe uyum											
Yıllık uzama											

B. PUBERTE İZLEMİ

	Başvuru	1. yılı	2. Yılı	3. yılı	4. yılı	5. yılı	6. yılı	7. yılı	8. yılı	9. yılı	10. yılı
DY											
Testis volümü											
Telarş											
Menarş											
Adet düzeni											

C. İZLEMDE HbA1c ORTALAMALARI

	Başvuru	1. yılı	2. Yılı	3. yılı	4. yılı	5. yılı	6. yılı	7. yılı	8. yılı	9. yılı	10. yılı
HbA1c											

D. AKUT KOMPLİKASYONLAR

Komplikasyon		Sıklık (yıllık)									
		1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	5. yıl	6. yıl	7. yıl	8. yıl	9. yıl	10. yıl
Ciddi hipoglisemi (KŞ<50mg/dl;semptomatik:nöbet/ bilinç kaybı)											
Ciddi hipoglisemi varsa		Nedeni									
	1.yıl										
	2.yıl										
	3.yıl										
	4.yıl										
	5.yıl										
	6.yıl										
	7.yıl										
	8.yıl										
	9.yıl										
	10.yıl										
Hafif hipoglisemi KŞ<70, asemptomatik											
Tanı sonrası diyabetik ketoasidoz atağı											

E. ENJEKSİYON YERİ KOMPLİKASYONLARI

Enjeksiyon yeri	
Abdomen	
Uyluk ön/dış yanı	
Kalça (üst-dış kadran)	
Kolun lateral yüzü	

Enjeksiyon yeri komplikasyonları	
Kanama/çürüme	
Ağrılı enjeksiyon	
Lokal hipersensitivite	
Lipohipertrofi	
Lipoatrofi	
CPK yüksekliği	

F. MİKROALBÜMİNÜRİ VARLIĞI

	Başvuru	1. yılı	2. yılı	3. yılı	4. yılı	5. yılı	6. yılı	7. yılı	8. Yılı	9. yılı	10. yılı
mikroalbüminüri											

G. DİSLİPİDEMİ VARLIĞI

Lipid düzeyleri	**Başvuru**	**1. yılı**	**2. yılı**	**3. yılı**	**4. yılı**	**5. yılı**	**6. yılı**	**7. yılı**	**8. Yılı**	**9. yılı**	**10. yılı**
Trigliserid											
Total kolesterol											
HDL											
LDL											
VLDL											
Aterojenik indeks											
Tg/HDL											

H. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Komplikasyon	**Var/yok**	**Gelişme zamanı**	**Evre**	**Tedavi**
Artropati				
Retinopati				
Göz muayenesi sıklığı/yıl				
Nefropati				
Mikroalbüminüri*				
İstirahatte proteinüri				
Egzersizle proteinüri				
Hipertansiyon*				
Bazal sistolik HT				

Komplikasyon	**Var/yok**	**Gelişme zamanı**	**Evre**	**Tedavi**
Bazal diyastolik HT				
YİKB				
Gündüz sistolik yüklenme				
Gündüz diyastolik yüklenme				
Gece sistolik yüklenme				
Gece diyastolik yüklenme				
Non-dipper				
Nöropati				
Somatik nöropati				
Diyabetik kardiyak otonomik nöropati				
Postural hipotansiyon				
Uykuda anormal kalp hızı cevabı*				
Nörojenik mesane				
GIS otonomik nöropati				
Postprandiayal şişkinlik				
Postprandiyal hipoglisemi				
Hipoglisemiyi fark edememe				

I. SOSYAL YAŞAM KALİTESİ

Hastanede geçirilen gün sayısı			
Başvuru			
İzlemde			
Nedeni			
Son 3 yılda	**1. yılı**	**2. yılı**	**3. yılı**
Okula gidilemeyen gün sayısı			
Vizit sayısı			

Günlük alışkanlıklar		
Adolesanda sigara kullanımı		
Sosyal aktivitelere katılım(gün/hf)-kaçıncı diyabet yılından beri-		
Fiziksel aktivite (sa/gün)		
Bilgisayar kullanma (sa/gün)		
Televizyon izleme(sa/gün)		
Diyet uyumu	KH sayımı	
Fast food tüketimi		
Gazlı içecek-şekerli meyve suyu tüketimi		

J. TEDAVİ ŞEMASI ANALİZİ

	1. yılı	**2. yılı**	**3. yılı**	**4. yılı**	**5. yılı**	**6. yılı**	**7. yılı**	**8. Yılı**	**9. yılı**	**10. yılı**
Tüketilen insülin miktarı										
Novorapid										
Humalog										
Levemir										
Lantus										
Günlük enjeksiyon sayısı										
Ort. insülin dozu(U/kg/g)										