

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA
BİLİM DALI**

**TİP 1 DİYABETLİ ADOLESANLARDA
İNSÜLİN İNFÜZYON POMPA
UYGULAMASININ KLİNİK VE METABOLİK
PAREMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMAN. DR.AYHAN ABACI

**PEDİATRİK ENDOKRİN VE METABOLİZMA
BİLİM DALI**

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF.DR. ECE. BÖBER

İZMİR-2007

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İçindekiler	I
Tablo ve Şekil Listesi	III
Kısaltmalar	IV
Özet	1
Summary	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
1.1. GENEL BİLGİLER	7
1.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS (DM)	7
1.2.1. Epidemiyoloji	7
1.2.2. Etyoloji ve Patogenez	9
1.2.3. Genetik Faktörler	9
1.2.4. Otoimmünite	11
1.2.5. Çevresel faktörlerin rolü	14
1.2.6. Patofizyoloji	16
1.2.7. Klinik Bulgular	17
1.2.8. Ayırıcı Tanı	19
1.2.9. Tedavi	20
1.2.10. Tip 1 diyabet tedavisinde immunoterapi	21
1.2.11. İnsülin tedavisi	21
1.2.12. Tedavide beslenmenin önemi	24
2. DİYABET VE KARBONHİDRAT SAYIMI	26
2.1. Karbonhidrat sayımının avantajları	28
2.2. Karbonhidrat sayımının dezavantajları	28
2.3. Karbonhidrat sayım aşamaları	29
2.3.1. Birinci aşama	29
2.3.2. İkinci aşama	30
2.3.3. Üçüncü aşama	30
2.4. Karbonhidrat /İnsülin (KH/I) oranı	31
2.5. İnsülin duyarlılık faktörü (İDF)	31
3. İNSÜLİN İNFÜZYON POMPA TEDAVİSİ	31
3.1. İnsülin infüzyon pompasının tarihçesi	32
3.2. İnsülin infüzyon pompasının temel amacı	34
3.3. İnsülin infüzyon pompası endikasyonları	35
3.4. İnsülin infüzyon pompasının avantajları	37
3.5. İnsülin infüzyon pompa tedavisi ve metabolik kontrol	38
3.6. İnsülin infüzyon pompası ve hipoglisemi	40
3.7. İnsülin infüzyon pompası ve hiperglisemi	41
3.7.1. Pompayla ilgili nedenler	41
3.7.2. Pompa dışı nedenler	41

3.8.	İnsülin infüzyon pompası ve yaşam kalitesi.....	42
3.9.	İnsülin infüzyon pompasının dezavantajları.....	43
3.9.1.	İnsülin infüzyon pompası ve maliyet.....	43
3.9.2.	İnsülin infüzyon pompası ve ketoasidoz.....	44
3.9.3.	İnsülin infüzyon pompası ve ağırlık artışı.....	45
3.9.4.	İnsülin infüzyon pompası ve kateter enfeksiyonu.....	45
3.10.	İnsülin infüzyon pompası uygulama prensipleri.....	45
3.10.1.	İnsülin infüzyon pompası ve bazal dozun ayarlanması.....	46
3.10.2.	İnsülin infüzyon pompası ve bolus dozun ayarlanması.....	47
3.11.	İnsülin infüzyon pompası ve insülin seçimi.....	49
3.12.	İnsülin infüzyon pompa çeşitleri.....	49
4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
5.	BULGULAR.....	53
6.	TARTIŞMA.....	60
6.1.	Sonuçlar.....	68
7.	KAYNAKLAR.....	69

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 İnsülin tipleri.....	22
Tablo 2 Yiyecek değişimindeki karbonhidrat değerleri.....	30
Tablo 3 İnsülin infüzyon pompa uygulama endikasyonları.....	36
Tablo 4 İnsülin infüzyon pompasının avantajları.....	38
Tablo 5 İnsülin infüzyon pompa uygulaması sonrası aylara göre ortalama HbA1c dağılımı.....	54
Tablo 6 Dönemlerin klinik ve metabolik parametreleri.....	58
Tablo 7 Dönemlerin ortalama glukoz değerleri.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 1970 yıllardaki insülin infüzyon pompa tasarımları.....	33
Şekil 2 İnsülin bolus dalgaları.....	48
Şekil 3 Dönemlerin ortalama HbA1c değerleri.....	53
Şekil 4 Aylara ve hasta sayılarına göre HbA1c dağılımı.....	55
Şekil 5 Dönemlerin ortalama günlük insülin ihtiyaçları	56
Şekil 6 Dönemlerin ortalama hipoglisemi sıklığı	56
Şekil 7 Dönemlerin ortalama glukoz değerleri.....	57

KISALTMALAR

DCCT: Diyabet kontrolü ve komplikasyonları araştırması

DM: Diyabet mellitus

GAD65A: Glutamik asit dekarboksilaz antikoru

HLA: İnsan lökosit antijeni

IAA: İnsulin otoantikoru

ICA: Adacık hücre antikoru

ICA512A (IA-2): Adacık hücre protein tirozin fosfataz antikoru

IDDM: İnsüline bağımlı diyabetes mellitus

IDF: İnsülin duyarlılık faktörü

IVGTT: İntravenöz glukoz tolerans testi

KH/I: Karbonhidrat / İnsülin oranı

MHC: Major histocompatible kompleksi

SC: Subkutan

SDS: Standart deviasyon skoru

TID: Total insülin dozu

UKPDS: İngiltere prospektif diyabet çalışması

VKİ: Vücut kitle indeksi

TIP 1 DİYABETLİ ADOLESANLARDA İNSÜLİN İNFÜZYON POMPA UYGULAMASININ KLİNİK VE METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Özet

Amaç: Tip 1 diyabetli adolesanlarda, insülin infüzyon pompası uygulamasının uzun dönem sonuçlarını, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi altında kaydedilen klinik ve metabolik parametreler ile karşılaştırmak ve insülin infüzyon pompa uygulamasının etkinliğini ve komplikasyonlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 2002–2006 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Adolesan Ünitesi tarafından insülin infüzyon pompası takılan tip 1 diyabetli adolesan hastalar alındı. İnsülin infüzyon pompası, diyabet süresi en az 2 yıl olan, son 1 yıldır poliklinik kontrollerine düzenli gelen, günde 3–4 kez kan şekeri ölçümü yapan ve kayıt tutan, çoklu doz insülin enjeksiyon (öğün öncesi analog yada kısa etkili + günde 1-2 doz NPH) tedavisi uygulamasına rağmen metabolik kontrolü istenen düzeyde olmayan, karbonhidrat sayma becerisini kazanmış ve uygulayabilen gönüllü adolesan hastalara takıldı. Hastalar, çoklu doz insülin enjeksiyonu (esnek olmayan dönem), çoklu doz insülin enjeksiyonu + karbonhidrat sayımı (geçiş veya esnek dönem) ve insülin infüzyon pompa dönemi olmak üzere 3 dönemde incelendi. İnsülin infüzyon pompası periyodundaki hipoglisemi ve ketozis epizodları (epizod/hasta/yıl), HbA1c düzeyleri, total insülin ihtiyacı (IU/kg/gün), bazal/bolus insülin oranları, lipid profilleri, glukoz ve vücut kitle indeks (VKİ) standart deviasyon skorları (SDS) esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon periyotları ile karşılaştırıldı. Metabolik ve klinik parametrelerin karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden Friedman varyans analizi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 17 adolesan (8'i kız, 9'u erkek) hastanın ortalama pompa takılma yaşları, diyabet, esnek çoklu doz insülin enjeksiyon ve insülin infüzyon pompası kullanım süresi sırasıyla 15.53 ± 1.8 , 6.77 ± 4.05 , 0.70 ± 0.20 , 2.07 ± 1.12 yıldır. Çoklu doz insülin rejimi ve esnek döneme göre, insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile HbA1c değerlerinde düşme gözlenirken, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, %8.71, %8.21 ve %7.71 $p=0.105$).

Pompa uygulaması sonrası hastaların VKİ SDS'lerinde, lipid profillerinde, total insülin ihtiyacında, bolus/bazal insülin oranlarında esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon dönemlerine göre istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Çoklu doz insülin rejimi ve esnek dönem, hipoglisemi sıklığı açısından infüzyon pompa uygulaması ile karşılaştırıldığında, pompa uygulaması sonrası hipoglisemi sıklığında artma eğilimi saptanmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, 15.4, 19.02, 21.78 (epizod/hasta/yıl), $p=0.497$). Çoklu doz insülin rejimi ve esnek dönem, ortalama glukoz değerleri açısından infüzyon pompa uygulaması ile karşılaştırıldığında, pompa uygulaması sonrası ortalama glukoz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı (sırasıyla, 199.41, 171.91, 154.66 mg/dl, $p=0.002$). Pompa uygulaması süresince hiçbir hastada diyabetik ketoasidoz gelişmedi.

Sonuç: Adolesan yaş grubunda, insülin infüzyon pompa uygulamasının, esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre kilo artışı, diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi riskini artırmaksızın etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, ayrıca karbonhidrat sayımı ile birlikte esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin sosyal ve maddi nedenlerle insülin infüzyon pompa tedavisi uygulanamayan hastalarda da etkin ve güvenilir olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, İnsülin pompa tedavisi, adolesan

THE EFFECT OF INSULIN INFUSION PUMP APPLICATION ON CLINICAL AND METABOLIC PARAMETERS IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Summary

Objective: To compare the long-term outcomes of insulin pump application with the clinical and metabolic parameters recorded during multiple daily insulin therapy and to assess the efficiency and complications of insulin pump application in adolescents with type 1 diabetes.

Material and method: Type 1 diabetic adolescents, in whom insulin pump was applied between 2002 and 2006 in the Department of Paediatric Endocrine and Adolescence in Dokuz Eylül University, were enrolled in the study. Insulin infusion pump was inserted to volunteer adolescents who had a duration of diabetes for at least 2 years, regularly attended polyclinic controls for the last one year, measured and recorded blood glucose average 3 to 4 times a day, did not achieve the preferred metabolic control despite multiple insulin injection treatment (pre-meal analogue or short-acting insulin + NPH one or two times a day) and had the ability of carbohydrate counting and performing. The patients were investigated under three periods: multiple daily insulin injections (non-flexible period), multiple daily insulin injections and carbohydrate counting (transition or flexible period) and insulin infusion pump period. The frequency of hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis (episode/patient/year), HbA1c levels, total insulin requirement, basal/bolus insulin ratios, lipid profiles, glucose levels and BMI SDS in the insulin infusion pump period were compared with the data of flexible and non-flexible multiple daily insulin injection periods. Friedman variance analysis was used to compare the metabolic and clinical parameters and $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: The mean age of insulin pump insertion and the duration of diabetes, flexible multiple daily insulin injections and insulin pump use of 17 adolescent patients (8 female, 9 male) who were enrolled in the study were 15.53 ± 1.8 , 6.77 ± 4.05 , 0.70 ± 0.20 , 2.07 ± 1.12 years, respectively. A decrement was detected in HbA1c levels of the patients with transition to insulin pump compared to flexible and multiple daily insulin injection periods, however this decrease was not statistically

significant (7.71%, 8.21%, and 8.71%, respectively, $p=0.105$). No significant differences were detected regarding BMI SDS, lipid profiles, total insulin requirement, and basal/bolus insulin ratios of the patients when the data's of post-pump state were compared with flexible and non-flexible multiple daily insulin injection periods ($p > 0.05$). Although a trend of increased risk for hypoglycaemia was detected with transition to insulin pump application, no statistical difference was observed when compared to flexible and non-flexible multiple daily insulin injection periods regarding hypoglycaemia (21.78, 19.02, 15.4 (episode/patient/year), respectively, $p=0.497$). With transition to insulin pump application, statistically significant decrease was detected in the mean glucose levels when compared to flexible and non-flexible multiple daily insulin injection periods (154.66, 171.91, 199.41 mg/dL, respectively, $p=0.002$). During insulin pump period, none of our patients had diabetic ketoacidosis.

Conclusion: In the adolescent age group, it is revealed that insulin pump treatment is efficient and safe without an increased risk of weight gain, diabetic ketoacidosis, and hypoglycaemia compared to flexible and non-flexible multiple daily insulin injections. The present study also demonstrated that flexible multiple insulin injection treatment together with carbohydrate counting should be used efficiently and safely in patients who could not receive insulin pump treatment because of social and financial causes.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, Insulin pump treatment, adolescent

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik hastalara yaklaşımın temel amacı, normale yakın glukoz değerleri sağlayarak geç dönemde görülebilecek mikrovasküler komplikasyonları minimuma indirerek yaşam kalitelerini artırmaktır (1,2). Son zamanlarda tip 1 diyabet (DM) tedavisine yaklaşım konusunda önemli gelişmeler olmuştur. Bunlardan en önemlisi hastalara daha esnek yaşam tarzı sunan, öğün seçiminde ve zamanlamasında daha esneklik sağlayan insülin infüzyon pompa uygulaması ve karbonhidrat sayımıdır (1,3). İnsülin infüzyon pompasının kullanımı, dünyada 25 yıldan uzun bir süreyi kapsamakta olup insan insulinin farmakolojik özelliğinin taklit eden kısa etkili analog insülinlerin keşfinden ve pompadaki teknolojik gelişmelerden sonra kullanımı giderek artan intensif tedavi yöntemlerinden biri olmuştur (4,5). Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma (DCCT) grubu tarafından, 1993 yılında yayınlanan raporda, intensif insülin tedavisinin konvansiyonel insülin tedavisine göre daha iyi metabolik kontrol sağladığı, mikrovasküler komplikasyonların gelişimini dramatik şekilde azalttığı gösterilmiştir (6). DCCT çalışmasını takiben ve pubertal yaş grubunda mikrovasküler komplikasyonların görülme sıklığında artışın olduğuna dair kanıtların giderek artması ile çocukluk yaş grubunda da intensif insülin tedavisine geçiş daha çok önem kazanmaya başlamıştır. Ancak adolesan yaş grubunda çoklu doz insülin tedavisine ve öğün planına uyum güçlüğüne erişkin hastalara göre daha sık olması nedeniyle metabolik kontrolün sağlanmasında bazı güçlükler yaşandığı rapor edilmiştir (7,8). DCCT çalışmasında da, intensif insülin tedavisi alan adolesan grupta, HbA1c değerlerinin ve hipoglisemi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak birçok çalışmada çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden insülin infüzyon pompasına geçiş ile daha iyi metabolik kontrol sağlandığı, hipoglisemi sıklığının azaldığı, hasta memnuniyetinin ve yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir (2,4,9).

Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesinde izlenen tip 1 diyabetli hastalar arasında, literatürde rapor edilenlere uygun biçimde adolesan olgular iyi metabolik kontrol sağlanmasının en güç olduğu kesimi oluşturmaktadır.

Pubertede büyüme hormonun ve seks steroidlerinin etkisiyle beliren insülin direnci ve “dawn” fenomeni nedeniyle görülen inatçı sabah hiperglisemileri gibi

biyolojik faktörlerin yanı sıra adolesan dönemine özgü otoriteye karşı gelme davranışları, düzensiz beslenme ve yaşam biçimi, insülin enjeksiyonlarının unutulması gibi psikososyal faktörler adolesanda metabolik kontrolü zorlaştırmaktadır.

Çocukluk yaş grubunda kullanımı giderek artan insülin infüzyon pompa uygulamasına geçmenin en önemli amaçları, daha fizyolojik insülin verilmesini sağlayarak, normala yakın kan glukoz düzeyleri elde etmek, hipoglisemi sıklığını azaltmak ve uzun dönemde görülebilecek mikrovasküler komplikasyonların minimuma indirmektir. Bu çalışmamızdaki amaç da, kliniğimizde 2002 yılından itibaren tip 1 diyabetli adolesan hastalarda uygulamaya başladığımız insülin infüzyon pompa uygulamasının uzun dönem sonuçlarını pompa uygulaması öncesi klinik ve metabolik parametreler ile karşılaştırmak ve insülin infüzyon pompa uygulamasının klinik ve metabolik önemini saptamaktır. Bu çalışma, ülkemizde adolesan yaş grubunda karbonhidrat sayım ve esnek insülin rejimi ile birlikte uygulanan ilk pompa kullanım sonuçları olması itibariyle önemlidir.

1.1. GENEL BİLGİLER

1.2. TİP 1 DİYABETES MELLİTUS (DM)

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle haraplanması sonucu gelişen insülopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (10-15). Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immun sistemin anormal aktivasyonu sonucu gelişen bir insulitis sözkonusudur (16,17). Klinik bulgular, immünolojik bozukluğun ortaya çıkışından aylar-yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıkmaktadır (14,17). En sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşlarıdır (10). Otoimmünite'nin varlığına göre tip 1a ve tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmün kökenli Tip 1a, diyabetli olguların %90'nını oluştururken, yine çocukluk yaş grubunda görülen otoimmün belirleyicileri negatif olan Tip 1b ise %10'luk kısmını oluşturmaktadır (14,18). Klinik bulguları oldukça heterojendir ve geç dönemde diyabet bulguları ile başvuran olgular sıklıkla tip 2 DM ile karıştırılmaktadır. Geç dönemde tip 2 DM tanısı alan olguların gerçekte %5-10'nun tip 1 diyabetli olgular olduğu bildirilmiştir (17).

1.2.1. Epidemiyoloji

Son 20 yıldaki epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 DM'nin görülme insidensinde ve prevalansında dramatik değişikliklerin ve dünya ülkeleri arasında belirgin farklılıkların olduğunu göstermektedir (10,13,14,17,19). Görülme sıklığındaki artışın yanı sıra görülme yaşının da giderek 5 yaş altına indiği bildirilmektedir (17,20). Beş yaş civarındaki genel prevalansın 1/1430 olduğu saptanırken 16 yaş civarındaki prevalansın 1/360 olduğu saptanmıştır (10,18). Amerika'da, tip 1 DM prevalansının 1.7–2.5/1000 iken insidensinin 15–17/100000 arasında olduğu rapor edilmiştir (17,21).

Avrupa Diyabet Çalışma Grubunun 1989-94 yılında yaptığı, 44 Avrupa ve İsrail ülkesinin katıldığı çok merkezli çalışmada 15 yaş ve altında tip 1 DM görülme insidensi 3.2/100000 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada tip 1 DM insidensinin yıllık artış hızı %3.4 olarak saptanmıştır (10,20). Çin ve Venezuela'da insidensi 0.1:100000 iken Sardünya'da 36.8:100000, Finlandiya'da ise 40/100000 olarak saptanmıştır. İsviçre, Norveç, Portekiz, İngiltere, Kanada ve Yeni Zelanda'daki

insidensinin >20:100000 olduğu bildirilmektedir (13,15,17,22). T¼rkiye’de 1996 da 19 b¼lgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0–15 yaş arası diyabet insidensi 2.52/100000 olarak bulunmuştur (18). Tayland’da, 1984–1985 yılında tip 1 DM insidensi 0.2/100000 iken 10 yıl sonraki insidensinin 1.65/100000’e yükseldiği saptanmıştır (10). Tip 1 DM insidensinin 1997 yılına göre 2010 yılında %40 daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir (10,20). İnsidansın b¼lgeler arasında bu kadar farklılık göstermesinin en önemli nedeni olarak koruyucu HLA-DQ allelerinin toplum içindeki prevalansının farklı olmasına ve çevresel faktörlerin etkisine bağlı olabileceğini düş¼nd¼rm¼řtür (10,13). Dünyada tip 1 DM’nin çocukluk yaş grubundaki global artış insidensinin %2.4 olduğu bildirilmektedir (23). Tip 1 DM’nin 5 yaş altında görülme insidensinin artığı ve bu artışın 0–4 yaş arasında %4.8-6.3 iken, 10–14 yaş arası %2.1-2.4 olduğu rapor edilmektedir (20,24). Finlandiya’da yıllık insidans artışının %2.4 olduğu gözlenirken İsviçre ve Norveç’de bu artışın %3.3 olduğu bildirilmiştir (19,21).

Tip 1 DM insidensii gerek topluluklar arasında gerekse aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi nedeniyle b¼lgesel farklılıklar göstermektedir (17,21,23). Göçmen pop¼lasyonlar, tip 1 DM gelişiminde çevresel faktörlerin ne kadar önemli olduğunu gösteren iyi bir örnektir. Hawaii’de yaşayan Japon ırkında, tip 1 DM görülme sıklığı Japonya’da yaşanlara göre 5 kat daha yüksek saptanmıştır. Etnik kökenleri Fransa ve İtalya olan Montreal pop¼lasyonunda Tip 1 DM görülme sıklığının diğerlerinden 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kanada’da yaşan İsrail kökenli çocuklarda tip 1 DM görülme insidensinin İsrail’de yaşayan çocuklara göre 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tip 1 DM insidensinin 20. yüzyılda, genetik şifte bağlı olarak kuzey Amerika ve batı Avrupa ¼lkelerinde artma eğiliminde olduğu saptanırken birçok doğu Avrupa ¼lkelerinde artmış olan insidansta yavaşlama olduğu bildirilmektedir (13). En sık görülme yaşı 5–7 yaş ve pubertenin başladığı 12-14 yaş grubudur. İlk zirve, okula başlanması ile enfeksiyonlara daha fazla maruz kalınmasına bağlanırken, p¼bertedeki artış pubertenin etkisi ile artan cins steroidlerine, büyüme hormonun artışına ve ruhsal streslere bağlanmaktadır (10,18). Artan tip 1 DM insidensinin ¼lkeler arasında ve ¼lke içinde b¼lgesel farklılıklar

göstermesinin sadece sosyoekonomik faktörlerle açıklanamayacağı, genetik ve çevresel faktörlerin de gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (14,17).

1.2.2. Etiyoloji ve Patogenez

Etyolojide, genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli rol oynamaktadır (10,11,14,17,19,25,26)

1.2.3. Genetik Faktörler

Birçok ülke tarafından rapor edilen tip 1 DM insidensinin giderek artması, diyabete yatkınlık sağlayan genlerin günümüz toplumunda kuşaktan kuşağa aktarılması ile açıklanmaktadır (14,20,23,27).

Çocukluk çağı diyabetinin açık bir genetik geçişin olmadığı bildirilmesine karşın, tip 1 DM'de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır (28). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bildirilmesine karşın, herhangi bir mendelian kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktoriyel olduğu öne sürülmektedir (11,17). Şu ana kadar tip 1 DM gelişimi için resesif veya dominant geçiş tanımlanmamıştır (10,17). *Human leukocyte antigen* (HLA) genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rollerinin olduğu bilinmesine karşın %20'sinde HLA dışındaki genlerinde (IDDM2, IDDM12 v.s) diyabete yatkınlık sağladığı saptanmıştır (10,20,29).

Genetik yatkınlık önemli olmakla birlikte, yeni tanıli tip 1 DM olguların birinci derece akrabalarının %85'inde tip 1 DM öyküsünün olmadığı saptanmıştır (17,30). İkiz çalışmalarında genetik ve çevresel faktörlerin önemli rolünün olduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli bir bireyin birinci derece akrabalarında diyabet gelişme riskinin 15–20 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (11,17). Tek yumurta ikizlerinde tip 1 DM gelişme riskinin %30–50 olduğu bildirilmesine karşın ayrı yumurta ikizlerinde risk %6–10 ve ikiz kardeşi olmayanlarda risk %6 olarak bildirilmektedir (13,17,30). Anne tip 1 diyabetli ise çocuklarında diyabet görülme riski %2, baba diyabet ise bu risk %7 olarak saptanmıştır (17,30). Babanın tip 1 DM olmasının anneye göre çocuklarda tip1 DM geliştirme riskini 1.8 kat artırdığı saptanmıştır (31). Tek yumurta ikizlerinin ikisinde de tip 1 DM gelişim oranının eşit olmaması genetik

faktörlerin dışında çevresel faktörlerinde önemli rolü olduğunu gösteren bir kanıttır (13,14). Tip 1 DM gelişiminde tek bir genin rol oynamaz, 2003 yılına kadar diyabet gelişiminde yatkınlık sağlayan 20 farklı gen tanımlanmıştır. Ancak tanımlanan bu genlerin diyabet gelişiminde fonksiyonları tam bilinmemekle birlikte diyabet gelişimine yatkınlık sağladığı ve bu genleri taşımayanlarda da tip 1 DM'nin gelişebileceği bildirilmektedir (11,32).

Tip 1 DM'de genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA genleri, 6p21 kromozomda yer alan "*Major Histocompatibility Complex*"ine (MHC) lokalize bölgelerdir (10,15,17,32). Bu bölgeler tip 1 DM gelişimindeki yatkınlığın %45-60'ından sorumlu tutulmaktadır (17,33). Bu genlerin tip 1 DM gelişim patogeneziindeki fonksiyonları tam olarak anlaşılmasına karşın immün cevabın gelişiminde (T hücrelerine antijen sunumu gibi) önemli fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. HLA genlerinin tip 1 DM gelişiminde önemli rolleri olduğu kadar koruyucu rolleri de mevcuttur. HLA-DR2 genin koruyucu özelliği mevcut iken HLADR3/DR4 pozitifliği tip 1 DM gelişimi için yatkınlaştırıcı genler olduğu öne sürülmüştür (17,20,32). MHC genleri, birçok HLA genlerini kapsayan klass I, II ve III gen bölgeleri olarak sınıflandırılmaktadır. MHC genleri bilinen en polimorfik genlerdir. Tip 1 DM ile ilişkisi gösterilen ilk genler HLA klass I genleri olup daha sonraki yapılan çalışmalarda HLA klass II genlerinin de tip 1 DM ile daha yakın ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Şu an için tip 1 DM gelişiminde en önemli genetik faktör HLA klass II genleri olup en önemli bilinenleri HLA DR, HLA DQ, HLA DP dir. Tip 1 DM'de duyarlılığı artırması açısından HLA DQA1, HLADQB1 ve HLA-DRB1 genlerin de öneme sahip olduğu saptanmıştır (11,27). Beyazlarda HLA-DR4-DQ8 ve HLA-DR3-DQ2 haplotipleri maksimum yatkınlık sağlarken, DR2-DQ6 ve DR5'in koruyucu genler olduğu saptanmıştır (11,13,15). Tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %30'nun HLA-DQ2/DQ8 heterozigot olduğu saptanmıştır (11). Beyaz ırkta DQ antijenindeki değişikliklerinde diyabet gelişimini etkilediği ve HLA-DQ beta zincirinin 57. pozisyonundaki aspartik asitin homozigot yokluğu (nonASP/nonASP) tip 1 DM gelişim riskini 100 kat artırdığı saptanmıştır. Heterozigot (Non ASP/ASP) yokluğunda tip 1 DM gelişim riskinin homozigot formuna göre daha az saptandığı bildirilse de normal (ASP/ASP) olanlara göre riskin yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

Tip 1 DM hastaların büyük çoğunluğu HLA DR3 ve DR4 klass II antijenlerini taşımaktadır. Beyaz ırkta HLA DR3/DR4 heterizigot genotipi taşıyanlarda diyabet riskinin homozigot HLA DR3 ve HLA DR4 taşıyanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (11). HLA-DR3 veya DR4 antijenlerinin varlığında tip 1 DM gelişme riskinin 2-3 kat, her ikisinin varlığında ise riskin 7-10 kat artığı bildirilmektedir (10,18). Ancak HLA DR3/DR4 genleri genel toplumun %50'sinde görülmektedir. Tip 1 DM hastaların birçoğu HLA-DR3 ve HLA-DR4 antijenleri yönünden pozitif iken %30'unun HLA-DR3/DR4 heterozigotluğu gösterdiği ve koruyucu özellikte olan HLA-DR2 antijen pozitifliğinin %1'in altında olduğu saptanmıştır (17). Ayrıca tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %10'nunun HLA DR3 ve DR4 negatif olduğu saptanmıştır (10). Bu da tip 1 DM gelişiminde HLA dışındaki genlerinde diyabet gelişiminde rolü olduğunu göstermektedir (17). Tip 1 DM'de yatkınlığı sağlayan ancak fonksiyonları tam olarak bilinmeyen HLA genleri ile ilişkisi olmayan yaklaşık 20 ilişkili gen ve bunlar içersinde de fonksiyonları bilinen iki gen tanımlanmıştır. Bunlar, diyabete yatkınlığın %10'nundan sorumlu olan ve 11p5.5. kromozomda yer alan IDDM2 ile 2q33 kromozomda yer alan ve T hücre aktivasyonundan sorumlu olan IDDM12 genleridir (10,17,34).

1.2.4. Otoimmünite

Genetik ve çevresel faktörler pankreasın adacık hücrelerine karşı otoimmün sürecin başlamasında tetikleyicidirler (10,14,17). Otoimmün süreç ile birlikte pankreasın adacık hücrelerinde süregelen ve yavaş ilerleyen yıkım ile birlikte insülin sekresyonu azalmaktadır. Ancak, hücre immün yanıtın tip 1 DM gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır (17). Pankreastaki mevcut adacık hücrelerinin %80-90'nın haraplanması durumunda diyabetin klinik bulgularının ortaya çıktığı bilinmektedir (10,13,15,17). Küçük yaş grubundaki diyabetik hastalarda hiperglisemi semptomları ortaya çıktıktan sonraki ilk 3 yılda pankreatik beta hücre yıkımı tamamlanırken, daha büyük yaş grubundaki bu sürecin 10 yılda tamamlanabileceği öne sürülmektedir (10). Yaşamın ilk yılında geçirilen enfeksiyon sıklığının diyabet gelişme riskini azaltığı öne sürülürken, perinatal enfeksiyonlara maruziyetin ise sıklığı artırdığı öne sürülmüştür (10).

Otoimmün kaynaklı tip 1 DM'de insülin sekresyonudaki azalma iki mekanizma ile olmaktadır. Bunlardan birincisi pankreasın beta hücrelerinin haraplanması iken diğer mekanizma ise ortamdaki sitokinlerin pankreasın beta hücrelerinden insülin sekresyonunu azaltmaları ile olmaktadır. Tip 1 diyabetli hastalardaki otoimmün yıkım sürecinin bireysel farklılıklar göstermesi nedeniyle balayı sürelerinin de değişkenlikler gösterebileceği bildirilmektedir. Tek antikor pozitifliği olanlarda progresyon daha yavaş seyirli iken çoklu antikor pozitifliği olanlarda bu otoimmün yıkım sürecinin daha hızlı olduğu saptanmıştır (10).

Tip 1 diyabetli hastalarda otoimmün süreç dört fazda gerçekleşmektedir; 1- Çevresel faktörlere maruziyet, 2- T hücrelerinin uyarılması, 3- T hücrelerinin farklılaşması, 4- beta hücrelerinin haraplanması (10).

Tip 1 DM tanısı alan olguların %70-80'inde beta hücre antijenlerine karşı gelişen antikorların pozitif olduğu bildirilmektedir. Ancak bu antikorların, ailesinde tip 1 DM öyküsü olanların %3'ünde de pozitif olabileceği bildirilirken, genel populasyondaki pozitifliğin %0.3 olduğu saptanmıştır (17,35). Tip 1 DM'nin komplikasyonu nedeni ile ex olan hastaların otopsilerinde ve hayvan çalışmalarında pankreasın beta hücrelerinde insülitis bulgusunu destekleyen lenfositik infiltrasyon bulguları saptanmıştır (13,36). Diyabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikorları (ICAs=*Islet Cell Antibodies*) olup daha sonra yapılan araştırmalarda insülin otoantikorları (IAA=*insuline autoantibodies*), glutamik asit dekarboksilaz (GAD65A) ve transmembran protein tirozin fosfataz (ICA512A) antikorları da tanımlanmıştır (14,17). Radyoimmunoassay yöntemlerle kolaylıkla tanımlanabilen bu antikorların immün kaynaklı tip 1 DM tanısında önemli rolü olduğu öne sürülmektedir. Bu antikordardan bir veya birkaçı diyabetin klinik bulguları başlamadan yıllar önce pozitifleşmektedir (14,17,19). Adacık antikorunun uzun yıllar diyabet tanısında altın standart olduğu bildirilmiştir. Ancak, tanı aşamasında ve taramada daha sensitif, spesifik ve ucuz olan GAD65A antikorunun taranması önerilmektedir (14). Bir veya birden fazla antikorların varlığı veya persistansı diyabetin klinik bulgularının ilerlemesinde ve yerleşmesinde önemli rol oynamaktadır (14,17). Yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastada antikordardan birinin pozitif olma oranı %95 iken, iki antikorun pozitif saptanma oranının %80, üç antikorunda pozitif saptanma oranının %25 olduğu

bildirilmektedir (14). Ancak bu antikordardan hangisinin patogeneizde aktif rol oynadığı bilinmemektedir. Süregelen beta-hücre haraplanması pankreasın adacık hücrelerinden insülin sekresyonunun kademeli olarak azalmasına ve intravenöz glukoz tolerans testine 1. faz insülin sekresyon cevabının ve takipte de oral glukoz tolerans testinin bozulmasına neden olmaktadır (14,17,19). Bu dönem gizli diyabet dönemi olarak ifade edilmektedir (17).

Tip 1 DM gelişiminden sorumlu antikörlerin keşfinden sonra, diyabet gelişimi açısından %3.5-5 oranında risk altında olan bireylerde bu antikörler tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Buna karşın tip 1 DM tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu ailesel olmaktan çok sporadik olgulardır (10). Yeni tanılı tip 1 diyabetli bir hastada GAD65A antikör pozitifliği %60-80 oranında saptanırken, adacık antikoru (ICA=*Islet Cell Antibody*) %70, adacık hücre yüzey antikoru olan tirozin fosfataz (ICA512A(IA-2)) antikörünün %40-60, insülin (IAA) antikörünün %35-60 oranında pozitif saptanma olasılığının olduğu bulunmuştur (10,14,37). Antikör pozitiflik oranlarının ve titrelerinin tip 1 DM gelişiminde bağımsız belirleyiciler olduğu bildirilmektedir. Hastanın yaşı küçükse, yatkınlığı sağlayıcı HLA (DR3/4, DQB=302/DQB0201) genlerini taşıyorsa, IVGTT (intravenöz glukoz tolerans testi) testine 1. faz insülin cevabı bozuksa, birden fazla antikör pozitifliği varsa ve titreleri yüksekse diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (10,17,37). IVGTT'de 1. faz insülin cevabında progresif kayıp gösteren bireylerin 5 yıl içinde diyabet geliştirme risklerinin %85'in üzerinde olduğu rapor edilmektedir (10). ICA titresi 40'ın üzerinde olanlarda 5-7 yıllık süreçte tip 1 DM gelişme riskinin %60-70 olduğu öngörülmüştür (17,35) Küçük yaşlarda ileri yaşlara göre adacık antikör pozitifliği diyabet gelişme riski açısından daha önemli olduğu bulunmuştur. Genç yaşta adacık hücre antikoru pozitif olanlarda diyabetin 10 yıllık süreçteki gelişim riski %90 iken, 40 yaşta bu riskin %30 düştüğü saptanmıştır (17). Beş yıllık süreçte, tek antikör pozitifliği olanlarda diyabet gelişme riskin %20-25 olduğu bildirilirken, iki antikör pozitifliği gösterenlerde bu riskin %50-60, üç antikör pozitifliği gösterenlerde %70, dört antikör pozitifliği olanlarda bu riskin %80'lere çıktığı saptanmıştır (17,37,38).

1.2.5. Çevresel faktörlerin rolü

Çevresel faktörler, tip 1 DM gelişiminde önemli olan otoimmunitenin başlamasında, süpresyonunda veya başlamış olan otoimmunitenin progresyonunda önemli rol oynamaktadırlar (17,19). Bilinen en önemli olası çevresel faktörler; diyet, hijyen ve toksinlerdir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tip 1 DM gelişimi çevresel faktörlere maruziyetin sıklığına ve süresine de bağlıdır (13).

Tip 1 DM gelişimi, çevresel ve ırksal faktörlerin yanında mevsimsel faktörlerden de etkilenmektedir. Dünyanın, güney ve kuzey hemisferine yerleşmiş olan dünya ülkelerinde sonbahar ve kış aylarında tip 1 DM epidemilerinin daha sık gözlemlendiği saptanmıştır. Tip 1 DM, yaz dönemi daha az epidemiler yaparken kış ve sonbahar aylarında viral enfeksiyon sıklığındaki artışla ilişkili olarak epidemisi sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (10,18,19). Viral enfeksiyonlar, öncesinde tetiklenmiş olan otoimmun sürecin hızlanmasına veya enfeksiyon döneminde artan insülin ihtiyacını karşılayacak pankreatik rezervin azalması sonucu diyabet ile ilişkili semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır (14,18).

Bunun dışında perinatal dönemde veya yaşamın erken döneminde enfeksiyonlara maruziyetin riski artırdığı öne sürülmüştür (14,17,19). Bugün için diyabet ve viral enfeksiyonlarla ilişkisi en iyi bilinen konjenital rubella enfeksiyonudur ve konjenital rubella enfeksiyonlarında tip 1 DM görülme sıklığının arttığı saptanmıştır (14,17,19). Konjenital rubella enfeksiyonu geçiren olguların %12-20'sinde tip 1 DM geliştiği ve %40'ında da takiplerinde oral glukoz tolerans testlerinin bozulduğu gösterilmiştir (10,27,39). Enterovirüs ailesinden olan Coxsackie B3 ve Coxsackie B4'ün, Citomegalovirus, Rubella ve Kabakulak virüslerinin pankreasın beta hücrelerinde enfeksiyon oluşturdıkları bilinse de bu viral enfeksiyonların insanlarda tip 1 DM gelişimindeki etiyolojik rolü halen bilinmemektedir (10,27). Özellikle Coxsackie B virus enfeksiyonunun diyabet gelişiminde önemli bir tetikleyici olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen kontrol grubu ve yeni tanı diyabetli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda serolojik olarak herhangi bir fark saptanamamıştır (10,14). İlk 2 yaşta geçirilen enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişim riskini artırdığı rapor edilmektedir (40,41). İsviçre ve Finlandiyadan yapılan çalışmalarda diyabet gelişen

çocukların annelerinde Enterovirüs Immunglobulin M (IgM) pozitifliğinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanarak gebelikte geçirilen enteroviral enfeksiyonların diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (19,42). Ancak yapılan başka bir çalışmada gebelikte geçirilen enterovirus enfeksiyonlarının tip 1 DM gelişimi için bir risk faktörü olmadığı öne sürülmüştür (43). Coxsackie virüsünün PC2 proteini ile GAD65 antijeni, rubella virüsünün kapsid proteini ile 53 kd ağırlığındaki adacık hücre proteini moleküler benzerlikler göstermektedirler (10,17). Rotavirus enfeksiyonlarının ve erken süt çocukluğu döneminde maruz kalınan inek sütü proteinin de adacık hücre antikorlarının gelişiminde de önemli rolü olduğu öne sürülmüş olmasına karşın bununla ilgili bilgiler halen net değildir (10,14,17,44). Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada rotavirüs enfeksiyonunun tip 1 DM gelişimindeki otoimmunitiyi tetiklemesi açısından bir ilişki saptanmamıştır (45). Mekanizma olarak, viral etkenlerin yapısında bulunan antijenlerin pankreasın beta hücreleri ile çapraz reaksiyona girerek otoimmunitiyi tetiklediği öne sürülmektedir (14,19). Bir hayvan modeli oluşturularak yapılan çalışmada ise enfeksiyon ajanına maruziyetin diyabet gelişimindeki otoimmunitiyi tetiklemektense suprese ettiği saptanmıştır. Ancak bunun sadece bir örnek çalışması olduğu ve genelde bilinen bilginin enfeksiyon ajanlarının otoimmunitiyi tetiklediğidir. Viral ajanların otoimmunitiyi tetiklemesinin yanı sıra viral ajanların direkt olarak pankreasın beta hücrelerini harapladığıda öne sürülmektedir (14). Differi-boğmaca-tetanoz ve *Hemophilus influenzae* aşılmasının tip 1 DM insidensini artırdığıda rapor edilmiştir (10,19). Özellikle 2. ayında aşılanaalarda riskin doğumda aşılanaalara ve aşılanaayanlara göre yüksek olduğu hayvan çalışmasında gösterilmiştir (17). Ancak, bazı çalışmalarda tip 1 DM gelişme riski açısından ve çocukluk çağında yapılan aşılamanın zamanı açısından herhangi bir ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (10,19,46-48).

Süt çocukluğu dönemindeki beslenme alışkanlıklarının da otoimmunitiyi tetiklediği konusunda da bilgiler mevcuttur. Popülasyon dayalı çalışmalarda anne sütünün otoimmunitiyeye karşı koruyucu olduğu saptanırken erken süt çocukluğu döneminde eklenen suplementasyonların (inek sütü v.s) riski artırdığı öne sürülmüştür (10,14,17,19,49,50). Hayvan modellerinde inek sütünün tip 1 DM gelişim riskini artırdığı saptanmıştır (51,52). Gerstein tarafından yapılan bir meta-analiz

sonucunda, inek sütünün yenidoğana 3–4 ayda önce verilmesinin diyabet gelişim riskini 1.5 kat artırdığı vurgulanmıştır (53). Otoimmunitenin, inek sütünde bulunan bovin albuminin yapısında bulunan 17 aminoasidlik peptid ile adacık hücre 69 (ICA₆₉) antijeni arasında olası moleküler benzerlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür (54). Ancak ICA₆₉ antijenin pankreas dışında birçok organda bulunduğu ve bovin serum albumin antikoru ile çapraz reaksiyona girdiği doğrulanmamıştır (17). Birkaç çalışmada da inek sütü proteini (bovin) ile otoimmunitenin arasında güçlü bir ilişki olduğuna dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır (55,56).

Tip 1 DM gelişiminin immunmodulatör etkisi olan Vitamin D düzeyi ile de ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür (17,57,58). Finlandiya, dünyada diyabet insidensinin en yüksek olduğu ülke olup özellikle kuzey kesiminin güneş ışınlarına daha az maruz kaldığı ve bu bölgedeki insanlarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (57). Finlandiya’da vitamin D süplemantasyonunun etkisi ile ilgili yapılan geniş serili bir süt çocukluğu çalışmasında vitamin D süplemantasyonu yapılmayanlara göre göreceli riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, 0.16 ve 1). Aynı çalışmada, infantlara yeterli vitamin D takviyesinin yapılması durumunda artma eğiliminde olan tip 1 DM insidensinin azalabileceği öngörülmüştür (57).

Kimyasal ajanların ve ilaçlarında pankreasın beta hücrelerinde haraplanma yaparak tip 1 DM gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır. Alloxan, streptozotocin, pentamidin ve vacor gibi ilaçların diyabetojenik ilaçlar olduğu öne sürülmüştür. Bunlarda en önemlisi olan diyabetik hayvan modeli oluşturmak için kullanılan streptozosindir. Streptozosin, pankreasın beta hücrelerini direkt olarak ve otoimmun yanıt oluşturarak haraplamaktadır (10,59,60).

1.2.6. Patofizyoloji

İnsülinin en önemli görevi hücrelerin enerji ihtiyacının karşılamak ve enerji kaynaklarını hücrede depolamaktır. Sekresyonu, besinsel gıdaların alımını takiben hormonal, nöronal ve substratlarla ilişkili mekanizmaların kontrolü altında gerçekleşmektedir. Normal metabolik faaliyetlerin sağlanması için açlık ve tokluk durumlarında insülinin normal bir salınım paterni göstermesi gerekmektedir. Tip 1 DM’de hiperglisemi, pankreasın beta hücrelerinden insülin üretimindeki progresif kayba bağlı olarak gelişen insülojeni sonucu yağ ve kas dokularının glukozu enerji

ihtiyacı olarak kullanamaması veya depolayamaması sonucu gelişmektedir. İnsulopeni gelişen olgularda karaciğerden glikojenolizis ve glikoneojenozis artarak açlık kan şekerlerin yükselmesine neden olmaktadır (26). Gelişen hiperglisemi renal eşiği (>180 mg/dl) aştığı durumda glukozüriye neden olarak osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (17). Artan dehidratasyon ve gelişen elektrolit dengesizliği fizyolojik strese neden olarak insülin karşıtı olan (glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hormonların artmasına ve metabolik dekompanzasyonun ağırlaşmasına neden olmaktadır. Artan insülin karşıtı hormonlar lipid sentezinin azalmasına ve lipolizisin hızlanmasına neden olarak serum total lipid, kolesterol, trigliserid, ve serbest yağ asitlerin de artmasına neden olmaktadır. İnsülin eksikliği ve glukagonun artışı arasındaki etkileşim sonucu artan serbest yağ asitleri periferik glukozun kullanılmamasına ve keton üretiminin artmasına neden olmaktadır. Artan keton ürünleri periferik kullanım kapasitesinin ve renal atılım kapasitesinin üzerine çıkması ketoasidoz durumunun gelişmesine neden olmaktadır (26).

1.2.7. Klinik Bulgular

Çocukluk çağı diyabetinin klinik gidişi prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı, kısmi remisyon (balayı) ve total diyabet evresi olarak 4 evrede sınıflandırılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda diyabet tanısı, semptomların akut başlaması nedeniyle kolaylıkla konabilmektedir. Bazen başlangıç bulguları hafif olup aile tarafından fark edilmeyebilir. Bazı ülkelerde ve belirli durumlarda diyabetin klinik bulguları daha yavaş bir başlangıç gösterebilir ve bu durum tanıda güçlükler neden olabilmektedir. Buna karşın, bazı tip 2 DM formlarının da akut olarak ve ketoasidoz bulguları ile karşımıza çıkabileceği bildirilmektedir (28). Serum glukozunun renal eşiğin üzerine çıkması ile birlikte diyabetin klinik bulguları olan poliüri semptomu ortaya çıkmaktadır (10,15,17,28). Çocuk ve adolesan yaşlarda diyabetin en sık klasik başvuru semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluktur (10,17-19,28). Diyabetin diğer klasik bulgularından olan polifaji semptomu çocukluk döneminde ketozisin anoreksik etkisi nedeni ile sık görülmemektedir (19). Diyabet gelişmiş hastalarda, kalori kaynağı olan glukozun büyük bir çoğunluğunun idrar yolu ile kaybı sırasında oluşan osmatik diürez ve dehidratsyon ve artan lipolize bağlı olarak,

subkutan yağ dokusunun azalması kilo kaybına neden olmaktadır (10,17). Metabolik bozukluğun ilerlemesi durumunda hastalar kusma, solunum düzensizliği (kussmaul solunum), ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, ağır dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma bulguları ile başvurabilmektedirler (10,19,26,28). Okul öncesi çocuklarda, beta hücrelerinin otoimmün haraplanması daha agresif seyretmektedir. Bu nedenle bu yaş grubundaki çocuklarda semptom sürelerinin daha kısa olduğu bildirilmekte ve sıklıkla da ketoasidoz semptomları olan letarji ve kusma semptomları ile başvurumaktadırlar. Adolesan yaş grubunda ise otoimmün haraplanmanın daha yavaş progresyonlu olması nedeniyle semptom sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmektedir (61). Tuvalet alışkanlığı kazanmış olgularda poliürinin ilk bulgusu enurezis nokturna olabilmektedir (10,19,26). Semptomların başlangıç döneminde artmış diyet alımına rağmen olgularda artan katabolizmanın etkisi ve idrarla glukozun kaybı nedeniyle kilo kaybı görülmektedir (17,19,26). Pubertal dönemdeki kız olgularda diyabet tanısında mantar enfeksiyonlarına bağlı vulvo-vaginit sık görülen bir semptomdur. Bunun dışında piyojenik deri enfeksiyonları ve candidial enfeksiyonlar da görülebilmektedir (10,17,19,26). Karın ağrısı ile başvuran olguların bazıları akut batın veya akut apendisit ön tanısı ile cerrahiye girişimlere de maruz kalabilmektedirler. Diyabet gelişimi tetiklenmiş, insülin rezervi azalmış olan olgularda araya giren enfeksiyonların veya travmaların etkisiyle artan karşıt hormonlar diyabet semptomlarının daha erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yeni tanı tip 1 DM hastaların %15-40'ı diyabetik ketoasidoz bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar. Bu olguların büyük çoğunluğunu, sosyoekonomik durumu iyi olmayan okul öncesi çocuklar oluşturmaktadır (10,17,19). Diyabetik ketoasidoza bağlı mortalitenin %0.5 olduğu ve ölümlerin %90'nın beyin ödeminden kaynaklandığı saptanmıştır (17).

Yeni tanılı tip 1 diyabetli olguların %30-60'ı ortalama 1-6 ay içinde insülin ihtiyacının azaldığı kısmi remisyon evresine girmektedir. İnsülin ihtiyacı 0.5 IU/kg/gün'ün altına indiği ve kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzeldiği bu dönem balayı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu evrede insülin tedavisinin geçici olarak kesilmesine ilişkin görüşler farklılık göstermektedir. 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. Balayı evresi ortalama 1–2 yıl sürmekte olup bu dönemi uzatmaya yönelik yapılan çalışmalarda başarı sağlanamamıştır ve halen bu kısmi remisyon evresini belirgin olarak uzatan herhangi bir tedavi stratejisine ilişkin kanıt bulunamamıştır (26,28).

Diyabet ile ilişkili semptomların ortaya çıkışından birkaç yıl içinde, endojen insülin yapımının progresif olarak azalması sonucu klinik ve biyokimyasal bulguların daha hakim olduğu total diyabet evresi başlamaktadır. Total diyabet evresi insülin tedavisinin zorunlu olarak uygulanması gerektiği ve uygulanmadığı takdirde diyabetik ketoasidozun ve komanın kaçınılmaz olduğu evredir (28).

1.2.8. Ayırıcı Tanı

Klinik bulgular semptomların varlığında herhangi bir saatte bakılan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diyabet tansı koydurur (10,19,26). Ancak obez olgularda öncelikli olarak tip 2 DM düşünölmeli ve ekarte edilmelidir (10). Ancak yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak pubertal dönemde artan kilo nedeniyle yeni tanı alan tip 1 DM olguların %24'nün tanı anında obez olabilecekleri de bildirilmektedir (13). Tip 1 DM olguların çoğuna tanı için oral glukoz tolerans testinin yapılması gerekmemektedir (15,19). Ayrıca obezitesi olmayan, diyabet konusunda şüphe taşımayan olgularda otoimmün antikorlara bakılmasının tanı için zorunlu olmadığı da bildirilmektedir (10). Ancak diyabeti stabil hale getirilen olgularda diyabette görölme sıklığı yüksek olan tiroid (anti-tiroid ve anti-peroksidaz) ve çöliak antikorlarının da (doku transglutaminaz Ig A ve total IgA) yıllık olarak araştırılması önerilmektedir (10,27,62).

Tip 1 DM'de görölen glukozüri, renal tübülopati ile giden galaktozemi, pentozüri, fruktozüri, Fankoni sendromu gibi tübülopatiyeye neden olan patolojilerden ayırt edilmelidir (19,26). Ağır stres durumlarında hiperglisemi ve glukozüri de görölebilmektedir. Stres hiperglisemilerinde, 800 mg/dl üzerine çıkan kan şeker ölçümleri tanımlanmış olmasına karşın, kan şeker düzeyleri nadiren 300–400 mg/dl 'nin üzerine çıkmaktadır. Stres hiperglisemisi olan olguların insülin rezervlerinin yetersiz olabileceği düşüncesi ile bu olguların uzun dönem olası persistan hiperglisemi veya diyabet açısından da takip edilmeleri önerilmektedir (19).

Enfeksiyonlarda, kronik hastalıklarda, travma durumlarında veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak'ta hiperglisemiler görülebilmektedir. Ayırıcı tanı amacıyla bu olgulara akut hastalık veya stressel faktör ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT'nin yapılması veya tip 1 DM'nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikörlerin araştırılmasında önerilmektedir (19,26). Diyabet ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c de önemli bir parametredir (10).

1.2.9. Tedavi

Yeni tanılı tip 1 diyabetli olguların eğitimi karmaşık ve zaman alıcıdır (13). Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (Hipoglisemi, Diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (Retinopati, nefropati, noropati v.s) minimuma indirmek olmalıdır (63). İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve optimal metabolik kontrol sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir. Bunun için diyabet ekibi tarafından çocuğun yaşı uygun ise çocukta dahil olmak üzere aileye diyabet eğitimi verilmelidir (25,63)

Mümkünse tip 1 diyabetli bireylerin eğitimi ve tedavisi pediatrik endokrinolog olan veya diyabet ile uğraşan ve bu konudaki bilgisi ve becerisi iyi olan çocuk doktorlarının olduğu diyabet merkezleri tarafından multidisipliner bir şekilde yürütülmelidir. Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi, pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır. Diyabet ekibini oluşturan kişilere herhangi bir metabolik diyabet krizinde telefonla ulaşılabilir olunmalıdırlar (10,25,64).

Tip 1 diyabetli olgulara yaklaşım algoritması (17,63,65)

1. İnsülin tedavisi
2. Nütrisyonel yaklaşım
3. Egzersiz
4. Glisemik kontrolün monitorizasyonu
5. Hastalık durumlarında yaklaşım
6. Diyabet konusunda ailenin eğitimi
7. Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme

8. Diyabetle ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması
9. Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi
10. Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi

1.2.10. Tip 1 diyabet tedavisinde immunoterapi

Tip 1 DM gelişiminin temelini otoimmünite oluşturması nedeniyle hastalığın erken döneminde pankreasın insülin üreten hücre rezervini korumak amacıyla siklosporin, azotiopirin, prednizolon, antitimosit globulin gibi immünsüpresif tedavi yöntemleri denenmiştir (19,66,67). Ancak bu tedavi yöntemlerinin uzun dönemdeki komplikasyonları (toksik ve immünsüpresif etkileri) ve tedavinin kesilmesi ile otoimmün haraplanmanın tekrar başlaması nedeniyle uzun dönem diyabet tedavisinde başarılı olunamamıştır. Siklosporin tedavisi alan hastaların %5-47'sinde renal hasarın geliştiği rapor edilmiştir (67). Bunun dışında regülatuar hücrelerin indüksiyonunu sağlayan ve patojenik T hücrelerini direkt olarak hedef alan anti-CD3 monoklonal antikor tedavisinde immünitenin baskılanması amacıyla kullanılmıştır. CD3 hOKT3?1 karşı modifiye monoklonal antikor tedavisinin 1. yılında hastaların büyük çoğunluğunda insülin üretiminin ve metabolik kontrolü düzeldiği gösterilmiştir. İki yıllık kullanım süresince geçici ateş, kaşıntı, gastrointestinal rahatsızlık dışında önemli yan etkiler oluşturmadığı saptanmıştır (10,19,66).

1.2.11. İnsülin tedavisi

Tip 1 DM, ağır insülin eksikliği ile giden ve yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için insülin kullanmaları zorunlu olan metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM tedavisindeki temel amaç, diyabetik olmayan bireylerdeki gibi mümkün olduğunca stabil plazma insülin düzeyi sağlamaktır. Dünyada, şuan için tip 1 DM tedavisinde kabul edilmiş üniversal bir insülin tedavi rejimi yoktur. Her tip 1 DM 'li hastanın insülin tedavisi, hastaya ve aile yaşantısına göre düzenlenmelidir (13,25,26,63).

Tablo 1 İnsülin tipleri

İnsülinler	Başlama	Pik	Süre
Hızlı etkili insülinler			
Lispro	15-30 dk	30-90 dk	3-5 saat
Aspart	15-30 dk	30-90 dk	3-5 saat
Kısa etkili insülinler			
Regüler	30-60 dk	2-4 saat	6-8 saat
Orta etkili insülinler			
NPH	1-4 saat	5-10 saat	10-16 saat
Lente	3-4 saat	6-12 saat	12-18 saat
Uzun etkili insülinler			
Ultralente	1-4 saat	8-16 saat	18-22 saat
Pik yapmayan uzun etkili insülinler			
İnsülin Detemir	1-2 saat	Belirgin pik yok	20 saat >0.4IU/kg
İnsülin Glargin	1-2 saat	Belirgin pik yok	20-24 saat

Tip 1 DM bulguları ile başvuran olgulara insülin tedavisinin uygulama yolu hastanın kliniğine göre değişkenlik göstermektedir. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olgularda ilk seçenek intravenöz yoldur. Başvuru esnasında kusması olmayan metabolik olarak stabil, asidozu olmayan olgulara insülin tedavisinin verilme tercihi subkutan yoldur. Prepubertal çocukların total doz insülin ihtiyaçları 0.75 IU/kg/gün iken pubertal yaş gurubundaki artan insülin direnci nedeniyle insülin ihtiyacı 1.0-1.5 IU/kg/gün dür (13,63). Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (Lispro, İnsülin aspart), soluble (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir (Tablo 1) (63,68,69). Ülkemizde Lente ve Ultralente insülin dışındaki tüm insülinler bulunmaktadır.

İnsülinin normalde vücutta enerji dengesinin sağlanmasında ve devamında önemli görevleri vardır. Vücudun temel enerjisi glukozdur. Glukozun en önemli kaynağı diyetle alınan karbonhidratlardır. İnsülin, normalde insülin reseptörlerini

aktive ederek intravasküler mesafedeki glukozun hücrelere girişini sağlamaktadır. Hücre içine giren glukoz enerji kaynağı olarak kullanıldığı gibi özellikle karaciğer, kas dokusu ve böbrekte glikojen olarak depo edilmekte veya lipogenezi aktive ederek lipid sentezini artırmaktadır. İnsülin aynı zamanda karaciğerden glukozun salınımını inhibe ederek hepatik glikojen birikimine katkı sağlamaktadır. İnsülinin protein metabolizması üzerine de direkt ve indirekt etkileri mevcuttur. Hücrelerin büyümesinde ve proliferasyonunda da önemli görevleri vardır (25).

Tip 1 DM gibi mutlak insülin eksikliğinde diyetle alınan glukozun hücrelere transpotunun gerçekleşmemesi ve artan hepatik glikojenolizis ve glikoneogenezisinde katkısıyla hiperglisemi gelişmektedir (25). İnsülin eksikliği ve bunun yarattığı stres artan insülin karşıtı stres hormonlarının etkisi ile hiperglisemi, hiperlipidemi, ve ketogenezis daha da ağırlaşarak ileri dönemde ketoasidoz kaçınılmaz olmaktadır (26).

1922 yılından önceki yıllarda diyabet ölümcül bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Ancak, 1922 yılında Banting, Best, Colip, Macleod tarafından, insülinin sığır pankreasından purifiye edilerek keşfi diyabet tedavisinde yaşam kurtarıcı bir dönüm noktası olmuştur (25,63).

Günümüzde rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler ile soluble insülinler yerini etki süresi daha hızlı olan ve postprandiyal kan şekere yüksekliklerinin karşılayan analog insülinlere (İnsülin aspart, Lispro insülin) bırakma eğilimi göstermiştir. Analog insülinler, regüler insülinlere göre multimerize yapıda olmayan enjeksiyon sonrası hızla emilen yeni kuşak insülinlerdir (Tablo 1) (70).

İnsülin glargin, solubulitesi nötral PH'da daha düşük olan uzun etkili yeni kuşak insülinidir. İnsülinin A zincirinin 21. pozisyonundaki Aspargin amino asidi yerine Glisin amino asidinin yerleştirilmesi ve B zincirinin C terminaline de iki arginin amino asidinin eklenmesiyle oluşturulmuştur. İnsülin glargin solubulitesinin ve absorpsiyonun etkilenmemesi için diğer insülinlerle karıştırılması önerilmemektedir (71).

İnsülin detemir (Levemir, Novo Nordisk), insüline 14 karbonlu orta zincirli yağ asidinin eklenmesi ile etkisi uzatılmış olan yeni kuşak bazal insülinidir. İnsülin glargine göre etkisi biraz daha kısadır. NPH insüline göre sağladığı metabolik kontrol

daha iyidir ve hipoglisemi sıklığı daha azdır. Etki süresi doza bağımlıdır. Kiloya 0.4 IU/kg altında kullananlarda iki dozda verilmesi önerilirken bu dozun üzerinde tek doz başlanması önerilmektedir (68,72).

İnsülin preparatlarının etkileri belirlenen farmokodinamik özelliklerine rağmen uygulanan doz miktarlarının yanı sıra kişiden kişiye de farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle her hastanın insülin dozu bireysel olarak ayarlanmalıdır. Yüksek dozda insülin alan hastalarda beklenen etki süresi uzun olabilirken, özellikle küçük çocuklarda uygulanan düşük dozdaki insülinlerin beklenen etki süreleri daha kısa olabilmektedir (63,68).

İnsülin tedavisi konvansiyonel (split-mix) rejim ve intensif (bazal-bolus) tedavisi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem bazal-bolus insülin tedavisidir (26,63).

Konvansiyonel (Spit-mix) insülin tedavi rejimi kısa etkili soluble veya analog insülinlerinin orta veya uzun etkili insülinler ile belirli oranlarda karıştırılarak belirli saatlerde iki doz şeklinde uygulanmasıdır. İlk doz sabah uygulanırken diğer doz akşam uygulanmaktadır. Bu tedavi rejiminde kontrol edilemeyen hiperglisemilerin ve hipoglisemilerin daha sık yaşandığı bildirilmektedir. Uzun ve pik etkisi olan insülinlerin kullanımı, öngörülemez hipoglisemiler nedeniyle ara öğünlerin alımını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle günümüzde artık hipoglisemi sıklığı daha az olan, daha esnek yaşam tarzı sunan ve daha fizyolojik olan bazal-bolus tedavi rejimleri kullanılmaya başlanılmıştır (63).

1.2.12. Tedavide beslenmenin önemi

Diyabet tedavisinin temelini insülin, nutrisyonel yaklaşım ve egzersiz oluşturmaktadır. Bu nedenle büyümekte ve gelişmekte olan diyabetli hastaların beslenme düzenleri önemlidir. Diyabetli bir hastaya nutrisyonel destek verilirken hastanın yaşam biçimi, alışkanlıkları ve ailenin sosyoekonomik durumu dikkate alınmalıdır (13,17,63). Diyabetli çocukların sağlıklı büyüme ve gelişmeleri için özel bir diyet planı yoktur (10,63). Ayrıca diyabetik olmayan diğer sağlıklı çocukların ihtiyacından farklı bir diyet uygulanması gerekliliği ile ilgilide bir kanıt da yoktur (13,63). Her bir çocuğun diyeti çocuğun yaşına uygun olarak hazırlanmalı ve aldığı kaloriye uygun insülin tedavisi verilmelidir (10,13,26). Yaşına, boyuna ve ihtiyacına

göre verilen kalori hastanın takiplerindeki büyüme ve gelişme ihtiyacına göre tekrar gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir (13).

Hastalara önerilen kalori alımı hastaların yaşlara göre belirlenmiş standart tablo verilerine göre veya vücut yüzeylerine göre hesaplanarak verilmelidir (10). Genel olarak alınan total enerjinin %60-70'inin karbonhidratlardan ve doymamış yağlardan alınması önerilmektedir (13). Alınan kaloringin %50-60'ini karbonhidratlar, %30'unu yağlar, %15-20'ini proteinler oluşturmalıdır (10,26,63). Alınan karbonhidratlarında %70'nin kompleks karbonhidratlar olması ve mümkün olduğunca da basit şeker gibi karbonhidratlardan uzak durulması önerilmektedir (10,13,26). Kompleks karbonhidratların daha çok tüketilmesindeki amaç, bu karbonhidratların intestinal sistemden daha yavaş emilmesini sağlamak ve daha stabil kan şekerleri elde etmektir. Basit şekerler, kompleks karbonhidratların aksine daha hızlı emilmekte ve kan şekerinde öngörülemeyen yüksekliklere ve düşüklüklere (rebound hipoglisemilere) neden olmaktadır (18,26).

Diyabetli hastalarda kan şekerlerinin hedef aralıkta seyretmesi açısından fibrin içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri ve bu amaçla hayvansal kaynaklı yağların yerine daha çok bitkisel yağların kullanımı önerilmektedir. Yağlardan elde edilen kaloringin %10'nunun doymamış yağ asitlerinden %10'nundan azının ise doymuş yağ asitlerinden alınması ve diğer kısmının ise monosatüre yağlardan alınması önerilmektedir (10,26).

Alınması önerilen total kaloringin %20'sinin sabah, %20'sinin öğlen, %30'nun akşam ana öğünlerde geri kalan kaloringin %30'nun ise ara öğünlere eşit olarak paylaşılması önerilirken daha büyük çocuklarda sabah ile akşam alması gereken ara öğün alınmadığı takdirde öğünün öğlen öğününe eklenmesi önerilmektedir. Bunun dışında hastaların ara öğün alımları insülin rejimine ve hastanın özelliğine göre modifiye edilmelidir (10,26).

Diyabetik hastalarda metabolik kontrolün sağlanabilmesi için öğünlerin belirli saatlerde ve içeriğinin büyük çoğunluğunun karbonhidrat olmasına dikkat edilmelidir. Bu açıdan, adolesan hastalar başta olmak üzere hastalara iyi bir nutrisyonel eğitim verilmelidir. Günümüzde tip 1 DM tedavisindeki nutrisyonel alandaki önemli

gelişmeler olmuştur. Bunlardan en önemlileri esnek bir yaşam tarzı sunan karbonhidrat sayımı ve bazal-bolus insülin tedavisidir (63).

2. DİYABET VE KARBONHİDRAT SAYIMI

Diyabet tedavisinde metabolik kontrolün sağlanmasında nutrisyonel eğitim programları önemli bir yer tutmaktadır (73,74). Başarılı nutrisyonel tedavi yöntemlerinin uygulanması ile metabolik kontrollerin daha iyi olduğu gösterilmiştir (73,74). Diyabet yönetiminde, daha iyi metabolik kontrol için birkaç yöntem kullanılmıştır. Bunlardan en önemlileri intensif insülin tedavisi ve karbonhidrat sayımıdır (75,76). Karbonhidrat sayımı, tip 2 DM tedavisinde, enerji kısıtlamasında, kilo kontrolünde ve metabolik kontrolün sağlanmasında da önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (1,77,78).

Karbonhidrat sayım kavramı ilk kez 1921’li yıllarında insülinin keşfinden sonra gündeme gelmiştir (77). Karbonhidrat sayım öğün planlanmasında esnek bir yöntem olup öğünlerde ve ara öğünlerde tüketilen gıdalarda bulunan karbonhidrat miktarının gram olarak hesaplanmasıdır. Tüketilen karbonhidratlı bir öğünden sonra alınan karbonhidratlar vücutta 15 dakika ile 2 saat içinde glukoza dönüşmektedir. Klinik gözlemler postprandiyal kan glukoz düzeyini etkileyen ve insülin ihtiyacını belirleyen başlıca faktörün karbonhidratlar olduğunu göstermiştir (77,79,80).

Karbonhidrat sayımı sadece tip 1 diyabetli hastalarda değil insülin kullanan tüm diyabetli hastalarda uygulanabilir basit bir yöntemdir (77). Öğünlerde besinlerin içerdiği karbonhidrat miktarının sayılma yöntemi diyabetli bireylere esnek insülin rejimini beraberinde getirmekle birlikte öğün saatindeki tüketileceği öğünün miktarının planlaması konforunu da beraberinde getirmektedir (76,77,81). Birçok çalışmada tip 1 diyabetli hastalarda intensif insülin tedavi rejimi ile uygulanan karbonhidrat sayımının etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştır (76,82).

1993 yılında yapılan DCCT çalışmasında intensif insülin tedavisi ile birlikte karbonhidrat sayımı uygulayan grupta HbA1c’nin %0.56 oranında azaldığı saptanmıştır. DCCT çalışması intensif insülin tedavisi ile uygulanan karbonhidrat sayımının esnek bir yaşam tarzı sunması yanında daha iyi metabolik kontrolü beraberinde getirdiğinin destekleyen en büyük çalışmalardan birisidir (82).

Öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarının doğru hesaplanması ve buna uygun insülin dozunun uygulanması diyabet yönetiminde en önemli faktörlerden birisidir. Günümüzde, marketlerden alınan besinlerin etiketinde içerdiği karbonhidrat miktarı belirtilmektedir. Besinsel gıdalarda karbonhidrat miktarının etiketlenmesindeki yaygınlaşma diyabetik bireylerin diyabet yönetimine büyük kolaylıklar sağlamaktadır (79,80).

Besinlerin enerji içeriği karbonhidrat, protein ve yağ olmak üzere üç temel kaynaktan oluşmaktadır (11). Karbonhidratlar kan şekerini etkileyen en önemli temel gıdalardır ve postprandiyal glisemik cevabı ve insülin ihtiyacını tüketilen karbonhidratın cinsinden çok tüketilen karbonhidratın miktarının önemli olduğu vurgulanmaktadır (76,80,83).

Tüketilen yağlar ve proteinler kan şekerini karbonhidratlar kadar çok kısa sürede yüksek seviyelere kadar yükseltmezler. Bu nedenle diyabetli bireylerde insülin dozlarının ayarlanmasında tüketilen besinlerdeki protein ve yağ miktarları göz ardı edilmektedir. Ancak tüketilen fazla miktardaki proteinlerin ve yağların diyabetli bireylerde geç dönemde kan şeker yüksekliklerine ve uzun dönemde ise kilo artışına neden olduğu saptanmıştır (79,80,83).

Diyabetli bireylerin günlük almaları gereken karbonhidrat miktarı o bireyin günlük alması gereken toplam kalori ihtiyacına göre belirlenmelidir. Karbonhidrat sayımı yapan bireyin kan şekerindeki dalgalanmaların önlenmesi için günlük tüketilen karbonhidrat miktarının gün içindeki öğünlere dengeli bir şekilde yayılması karbonhidrat sayımının temelini oluşturmaktadır. Ancak karbonhidrat sayımındaki öğün dağılımı özellikle diyabetik çocuklarda bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı diyabetinde ana ve ara öğünlerde tüketilecek karbonhidrat miktarının dengeli bir şekilde dağıtılması önerilmektedir (79). Tüm karbonhidrat içeren besinsel gıdalar teorik olarak kan şekerini benzer şekilde etkilerler. Alınan karbonhidratların %90–100 saatler içinde glukozu dönüşmektedir. Pirinç, arpa, buğday, mısır, süt, meyve ve sebze gibi gıdalar karbonhidrat yönünden zengin gıdalara basit örneklerdir Farklı gıdalar hazırlanma şekillerine göre içeriğindeki karbonhidrat miktarları değişkenlikler gösterebilir. Özellikle marketlerden alınan gıdaların etiketlerinin okunması bu açıdan önem taşımaktadır (79,80).

İnsülin kullanan ve karbonhidrat sayan diyabetik hastalarda başarılı olmanın önemli temelerinden biriside doktorun ve diyetisyenin sıkı bir iş birliği içinde olmasıdır (79,80).

Karbonhidrat sayımında gram veya porsiyon olarak iki yöntem kullanılmaktadır. Bir porsiyon 15 gram karbonhidrat miktarını kapsamaktadır. Bir küçük dilim ekmek, yarım bardak meyve suyu yaklaşık 15 gram karbonhidrat içermektedir (79).

Karbonhidrat sayımındaki diğer temel bir noktada öğünlerin atlanmaması ve öğünlerin zamanında yenmesi ve öğünlerin gün içine dengeli bir şekilde yayılmasıdır (79,80).

Karbonhidrat sayımının avantajları ve dezavantajları aşağıda özetlenmiştir (77,79,80).

2.1. Karbonhidrat sayımının avantajları

1. İnsülin pompası ve bazal-bolus insülin tedavi rejimi uygulayan diyabetik bireylere besinsel gıdaların seçiminde, miktarında ve zamanlamasında esneklik sağlar.
2. İnsülin dozlarının tüketilen karbonhidrat miktarına göre uygun dozlarda uygulanmasına olanak sağlar
3. Diyabet yönetimini kolaylaştırarak daha iyi metabolik kontrol sağlar.
4. Hastaların diyabetleri ile barışık olmasını ve motivasyonlarının artmasını sağlar.
5. Diyetine uymayan hastalarda karbonhidrat sayımı ile kaçakların metabolik kontrolü bozması engellenir.

2.2. Karbonhidrat sayımının dezavantajları

1. Uyumlu olmayan hastalarda daha fazla miktarda besin tüketilmesine ve sonucunda kilo alımına sebep olabilmektedir.
2. Yüksek enerjili besinlerin tüketimini artırabilmektedir
3. Karbonhidrat sayımı kullanan diyabetli bireyin tüketeceği karbonhidrat miktarındaki artış ile ilişkili olarak insülin dozunda yaptığı uygun olmayan artırımlar hipoglisemi sıklığının artmasına neden olabilmektedir.

4. Yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıklarında sapma olabilmektedir
5. Sık kan şekeri ölçümünü gerektirmektedir.
6. Hasta motivasyonu ve karbonhidrat sayımı konusunda belirli bir eğitim düzeyinde gerektirmektedir
7. Öğrenilmesi ve öğretilmesi zaman almaktadır

Vücut ağırlığını korumak ve arzu edilen ulaşılabilir vücut ağırlığını sağlamak diyabet tedavisinde önemlidir (79). DCCT çalışmasının sonuçlarına göre yoğun insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli bireylerde ilk 1 yıl içinde yaklaşık 4.5 kg ağırlık artışı saptanmıştır (82). Karbonhidrat sayım yöntemi, diyabetlinin ev dışındaki yemek yeme düzeninde esneklik kazandırmakta, değişen şartlara göre karbonhidrat tüketimine ve bu tüketime göre uygun dozda insülin dozunun ayarlamasına olanak sağlamaktadır. Karbonhidrat sayımının günlük yaşama kazandırdığı bu esneklikten sıkça yararlanılması enerji alımında artışa ve dolayısıyla vücut ağırlığının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, Hipoglisemi sıklığı ve hipoglisemi tedavisinde gereğinden fazla karbonhidrat tüketilmesi hiperglisemi ve ağırlık artışına neden olmaktadır (79).

2.3. Karbonhidrat sayım aşamaları

Diyabet yönetiminde kullanılan karbonhidrat sayımı üç aşamada oluşmaktadır.

2.3.1. Birinci aşama

Karbonhidrat sayma becerisi ile ilgili bilgilerin kazanıldığı ve öğretildiği aşamadır. Karbonhidrat, protein ve yağların kan şekeri düzeylerini nasıl etkilediği ve bunun önemi anlatılır. Hastaların ana ve ara öğünlerde tükedikleri karbonhidrat miktarı belirlenir. Hangi gıdaların karbonhidrat içerdiği ve bunu nasıl sayacakları öğretilir. Karbonhidrat sayımı süresince tüketilen gıdalardaki karbonhidrat miktarının kaydı ve bunun kan şekeri üzerine etkilerinin önemi anlatılır (77,79,80).

Karbonhidrat sayımında değişim olarak ekmek, meyve, süt grubu kullanılırken et ve yağ grubu hesaplamalarda dikkate alınmamaktadır. Sebze grubunda düşük miktarda karbonhidrat içerdiği için karbonhidrat hesaplanmasında genelde dikkate alınmamaktadır. Örnek olarak bir dilim ekmek (25 gr) 15 gram kompleks karbonhidrat içermekte iken, 1 porsiyon sebze yemeği yaklaşık 5-6 gram, bir orta boy meyve 12-15 gr, 1 bardak süt 12 gr karbonhidrat içermektedir (Tablo 2) (79,80).

2.3.2. İkinci aşama

Birinci aşamada öğrenilen ve kaydedilen bilgilerin uygulandığı ve yorumlandığı aşamadır. Bu aşamada hastaların tuttukları kan şekeri ölçüm kayıtları, tükettikleri karbonhidrat miktarları ve uygulaması gereken ek doz ve insülin dozlarının doğrulukları kontrol edilir. Protein, yağ ve fibrin içerikli gıdaların kan şekeri üzerine etkileri öğretilir. Değerlendirme sırasında, diyabetli hastanın karbonhidrat sayma becerisi, seçtiği karbonhidrat türleri, etiket okuma bilgisi kazanıp kazanmadığı, sağlıklı beslenme ilkelerine uyumu, yağ ve protein kontrolü, kilo kontrolü, hedeflenen kan şekeri değerlerine ulaşip ulaşmadığı ve son olarakta bu konudaki motivasyonu değerlendirilir (77,79,80).

Tablo 2 Yiyecek değişimindeki karbonhidrat değerleri

1 Ekmek Değişimi	15 gr karbonhidrat içerir	1 karbonhidrat değişimi
1 Meyve Değişimi	15 gr karbonhidrat içerir.	1 karbonhidrat değişimi
1 Süt Değişimi	12 gr karbonhidrat içerir	1 karbonhidrat değişimi
1 Sebze Değişimi	5–6 gr karbonhidrat içerir.	1/3 karbonhidrat değişimi
1 Yağ Değişimi	0 gr karbonhidrat içerir.	
1 Et Değişimi	0 gr karbonhidrat içerir.	

Her 15 gr karbonhidrat içeren besinler 1 karbonhidrat değişimi (seçeneği) olarak adlandırılır. Örneğin 30 gr karbonhidrat içeren ekmek değişimi yenilecekse 2 karbonhidrat değişimi olarak adlandırılabilir (79,80).

2.3.3. Üçüncü aşama

Tüketilen karbonhidratların insülin ile eşleştirilmesi aşamasıdır. Tüketilen karbonhidrat ile yapılan insülin dozunu eşleştirebilmek için, kan şekeri kontrolünün sağlanmış/iyileştirilmiş ve bazal insülin dozunun iyi ayarlanmış olması gerekir. Bu aşama, yoğun çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi uygulayanlar ile insülin infüzyon pompası kullananlar için uygundur. Bu dönem pompa hastalarında çoğunlukla hastaneye yatırılarak uygulanır. Tüketilen karbonhidratların insülin dozu ile

eşleştirilebilmesi için hastaların KH/İ oranı belirlenir ve nasıl uygulayacakları öğretilir (77,79,80,84).

2.4. Karbonhidrat /İnsülin (KH/İ) oranı

Bir ünite kısa ya da hızlı etkili insülinin etkilediği karbonhidrat miktarını verir. Karbonhidrat/ İnsülin oranı bireysel farklılık gösterir. Total insülin miktarı, hızlı etkili insülin için 500'e, kısa etkili insülin için 450'e bölünerek hesaplanır (79,80,85). Hesaplanan KH/İ oranı gün içerisindeki insülin resistansının farklı olmasına ve fiziksel aktiviteye göre değişiklikler gösterebilmektedir. KH/İ oranı sabah 10/1 olan hastanın öğlen ve akşam KH/İ oranı 15/1 olabilmektedir (77). Başlangıçta formül ile belirlenen KH/İ oranı tokluk şekerlerinin ölçülmesi ile tekrar gözden geçirilmeli ve ideal KH/İ oranı belirlenmelidir (77,85).

2.5. İnsülin duyarlılık faktörü (İDF)

Bir ünite hızlı veya kısa etkili insülinin düşürdüğü kan şekeri miktarıdır (mg/dl). Kan şekerleri hedef aralığın üzerinde gelmesi durumunda ek dozun hesaplanması için kullanılmaktadır. Bu yöntem öğün öncesi kan şekeri düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek insülin miktarının hesaplanması için kullanılmaktadır. Kısa etkili insülinler için 1500, hızlı etkili insülin için 1800 sabit rakamları kullanılır. $1800 (1500) / \text{total insülin dozu}$ formülünden yararlanılarak İDF saptanır. Bu formüle göre elde edilen değer, 1 ünite insülinin düşürdüğü mg/dl cinsinden kan şekeri miktarıdır (79,80,85).

3. İNSÜLİN İNFÜZYON POMPA TEDAVİSİ

Tip 1 tedavisinde bugünkü temel amaçlar, normale yakın kan glukoz değerlerini sağlamak, ağır hipoglisemileri minimuma indirmek, kilo artışını önlemek, yaşam kalitesini artırmak, diyabete bağlı gelişebilecek olası vasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmektir. Bu amaçların sağlanmasında günümüzde en fizyolojik yöntem intensif insülin tedavi yöntemlerinden biri olan insülin infüzyon pompa uygulamasıdır (6,75,86). Bu amaçla kullanılan insülin infüzyon pompaları ile pankreasın normal fizyolojik insülin sekresyonu taklit edilmektedir (9).

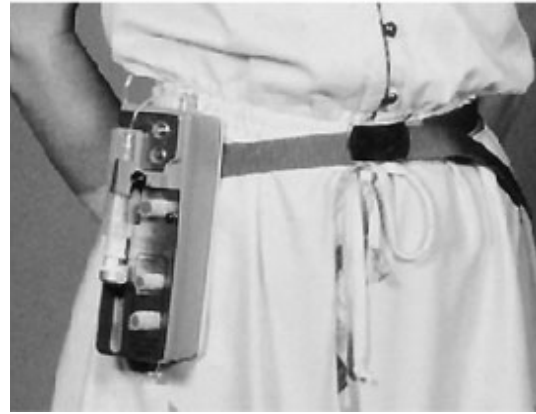
1993 yılındaki DCCT raporunda intensif insülin tedavisinin diyabet yönetimindeki başarısı açık bir şekilde saptanmıştır. Bu raporda üç amaç belirlenmiştir; birincil amaç, normale yakın glisemik kontrollerin sağlanması, İkincil amaç; müdahale gerektirecek ağır hipoglisemik krizlerin önlenmesi ve üçüncül amacın ise diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonların minimuma indirilmesi ve diyabetik hastalarda yaşam kalitesini artırılmasıdır (6).

3.1. *İnsülin infüzyon pompasının tarihçesi*

İnsülin infüzyon pompası ilk kez 1978 yılında London Guys hastanesinde çalışan John Pickup ve arkadaşları tarafından diyabet kontrolü ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar arasındaki bağıntıyı saptamak amacıyla dizayn edilmiştir (75). İlk tasarlanan insülin infüzyon pompasının en önemli dezavantajı büyük ve hantal olmasıdır (Şekil 1). 1970'li yıllarda geliştirilen bu insülin infüzyon pompası ile uygulama yapılan seçilmiş hasta gruplarında, normale yakın glukoz değerleri elde edilmiştir (2,4). Bu çalışmayı takiben 1979 yılında Tamborlane ve arkadaşları 12-17 yaş arasında olan hasta grubuna 2-4 gün süre ile insülin infüzyon pompasını uygulaması sonucu, kan şekerelelerinin uygulama süresince daha stabil seyrettiğini saptamışlardır (3). 1984 yılında da Schiffrin ve arkadaşları, 20 adolesan hastaya insülin infüzyon pompası uygulayarak metabolik kontrolün daha iyi seyrettiğini gözlemlemişler ve daha düşük HbA1c değerlerine ulaşmışlardır (87). 1990'lı yıllarda DCCT (1993) ve UKPDS'nin (1998) intensif insülin tedavisinin diyabet tedavisindeki metabolik kontrolü ve komplikasyon sıklığını azaltması üzerindeki etkileri ile ilgili olumlu sonuçları açıklanması ile giderek yaygınlaşmaya başlamıştır (6,88). İntensif insülin tedavisinin diyabetik hastalar üzerindeki olumlu etkilerinin saptanması üzerine 1990 yılından sonra insülin infüzyon pompa teknolojisinde gelişmeler dramatik bir şekilde hızlanma göstermiştir. Gelişen teknolojik imkanlar ile bugünkü pompalar daha kolay kullanılabilir, güvenilir ve daha dayanıklı hale getirilmiştir. Kullanıma giren hızlı etkili analoglar insülin infüzyon pompasının başarısını artırmıştır. Günümüzde kullanılan insülin infüzyon pompaları farklı insülin rezarvuvar kapasitesine sahip (180–300 IU), pille çalışan, hafıza sistemleri geliştirilmiş, kullanımı ve taşınması kolay elektronik cihazlardır. Geliştirilen hafıza sistemi ile gün içerisinde değişen insülin ihtiyacına göre birden fazla bazal hız dozları

ayarlanabilmekte ve öğünün karbonhidrat içeriğine göre farklı bolus dozları ayarlanabilmektedir. Ayrıca yeni pompalarda geliştirilmiş güvenilir alarm sistemleri ve uzaktan kontrol edilebilme teknolojisi yeni pompaların güvenilirliğini daha da artırmıştır (2,75).

İnsülin pompa teknolojisindeki gelişmeler ve ödeme masraflarının kurumlar tarafından karşılanması nedeniyle insülin infüzyon pompa kullanımı giderek yaygınlaşmıştır (89). 2003 yılı verileri itibari ile dünyada 200000 fazla pompa kullanıcısının olduğu rapor edilmektedir (75,90). Amerika'da halen diyabetli hastaların %60'ından fazlasının insülin infüzyon pompası kullanılarak tedavi edildiği rapor edilmektedir (89). DCCT çalışmasından sonra giderek artan pompa kullanım sayısı 1993 yılında Amerika'da 15000 iken bu sayı 2000 yılında 81000'i aşmıştır (2). Amerika dışında birçok Avrupa ülkesinde de insülin infüzyon pompa uygulaması giderek yaygın bir tedavi yöntemi olmaya başlamıştır. Almanya'da tip 1 DM tanılı hastaların %10'nun, İsviçre'deki hastaların %20'sinin insülin infüzyon pompası kullandığı saptanmıştır (75,91).



Şekil 1 1970 yıllardaki insülin infüzyon pompa tasarımları

3.2. İnsülin infüzyon pompasının temel amacı

İnsülin infüzyon pompa tedavisindeki temel amaç pankreasın insülin salgılama işlevini mümkün olduğunca en yakın bir biçimde taklit etmektir. Günümüzde standart bir tedavi yöntemi olarak kullanılan subkutan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavileri fizyolojik insülin salgılanmasını taklit etmeye çalışmaktadırlar. Ancak bu tedavide önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Normalde insülin salgılanmasının bazal ve postprandial olmak üzere iki fazı vardır (9).

Diyabetik olmayan bir kişide ortaya çıkan prandiyal glukoz dalgalanmalarını önlemek için yemek yenildiğinde insülin salgılanmasında ani bir artış olur. Tip 1 diyabetli hastalarda bu ani artışın taklit edilebilmesi için yemeklerden önce kısa etkili insülin uygulaması gerekmektedir. Ancak, subkutan uygulanan regüler insülinin farmokokinetik profili yavaştır ve 2–4 saat içinde farklı değerlerde zirve düzeylere ulaşır. Yeni analog insülinlerin bu etki profili soluble insülinlere göre değiştirilmiştir. İnsülin lispro ve insülin aspart gibi yeni analog insülinler etkilerini 10–20 dakikada göstermeye başlarlar ve zirve etkisine 30–60 dakikada ulaşırlar (9,92). Kısa etkili insülin analoglarının geliştirilmesi ile postprandiyal kan şekerleri daha kabul edilebilir seviyelere getirilerek daha iyi metabolik kontrol sağlanmıştır (93). İnsülin analogları soluble insülinlere göre vücut için daha fizyolojik insülin tipleridir. İnsülin analogları enjekte edildikten çok kısa bir süre sonra glukoz kaynağı olan besinlerdeki karbonhidratlara etki etmekte ve tokluk kan şekerlerinin hedef aralıkta kalmasını sağlamaktadır (94). İnsülin analoglarının diğer bir avantajı hızlı etki etmesi ve etki süresinin kısa olması nedeniyle hipoglisemi sıklığını azaltmasıdır. Birçok çalışmada insülin analoglarının öğün öncesi enjekte edilmesi ile postprandiyal kan şeker kontrolünü daha iyi sağlandığı gösterilmiştir. İnsülin analogları ile nokturnal hipoglisemi başta olmak üzere hipoglisemi sıklığının daha az görüldüğü rapor edilmiştir (93,94).

Ancak yine de enjeksiyon yöntemi ve enjeksiyonun uygulandığı yere bağlı olarak büyük oranda değişkenlikler söz konusudur (9). İnsülin pompa tedavisinde insülin emilim hızında değişkenliğin azaldığı bildirilmektedir. Analog insülinlerin emilim hızında kişisel farklılıklar çok az görülürken (%3), uzun etkili insülinlerin

emilim hız değişiklikleri aynı kişide %19–55 arasında değişkenlik gösterebilmektedir (75,95).

Bu nedenle, insülin infüzyon pompa uygulamasında hızlı etkili insülin analoglarının kullanımı altın standarttır. Bu şekilde gün boyunca kan şekerlerinin daha stabil olmasına olanak sağlar (93).

Çoklu doz subkutan (SC) insülin enjeksiyon tedavisinin farmokokinetik değişkenliği, optimal kan glukoz düzeyi sağlanmasına engel olur. İnsülin infüzyon pompa uygulaması ile sürekli SC insülin infüzyonu sağlanarak, enjeksiyondan enjeksiyona gözlenen kan glukoz değerlerindeki değişkenliğin minumuma indirilmesine ve çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre daha fizyolojik insülin salınımına olanak sağlar (9).

İnsülin replasmanın ikinci bileşeni bireyin bazal insülin gereksinimidir. İnsülinin prandiyal sıçramasına ek olarak, normal metabolik fonksiyonları sürdürülmesi ve diyabetik ketoasidozun önlenmesi için 24 saat boyunca sabit bir bazal insülin düzeyi de gereklidir. Bu nedenle insülin infüzyon pompa tedavisindeki temel amaçlardan biriside pankreasın normal işlevini mümkün olduğunca en yakın biçimde taklit ederek, hastalara 24 saat boyunca bazal insülin düzeyleri sağlamaktır (9).

3.3. İnsülin infüzyon pompası endikasyonları

Pompa takılma endikasyonları kişiden kişiye farklılıklar gösterebilmektedir. Metabolik nedenler başta olmak üzere hastaya ait ve finansal nedenler pompa takılma endikasyonunda önemlidir. Pompa uygulama endikasyonları Tablo 3 de özetlenmiştir.

İngiltere’de hipoglisemi riski olmaksızın HbA1c seviyeleri <%7.5’nin altına düşürülemiyorsa daha iyi metabolik kontrolün sağlanması için insülin pompasının takılması önerilmektedir (96). İsviçre grubundan Hanas ve arkadaşları ise HbA1c değerleri %8.5’in üzerinde olanlara pompa takılmasını önermektedirler (91). İnsülin pompası için birçok merkez kontrendikasyonlarını belirlemiştir. Bunlar, mevcut tedavi yöntemine uyumu kötü ise, doktoru ile gerekli zamanlarda temas kurmuyorsa, verilen tedavi planına uyumsuz ise, günde en az dört kez kan şekerini ölçmek istemiyor ve öğünlerdeki karbonhidrat miktarlarını hesaplamak istemiyorsa ve

psikiyatrik bozukluğu mevcutsa (suisid girişimi, ağır yeme bozukluğu, tekrarlayan ve düzelmeyen depresyon) pompa takılması önerilmemektedir (75,89,97).

Tablo 3 İnsülin infüzyon pompa uygulama endikasyonları (75,90,91)

A- Medikal ve Metabolik
1. Optimize edilmiş tedaviye rağmen tekrarlayan ağır hipoglisemik ataklar
a) Nokturnal hipoglisemi
b) Sık ağır hipoglisemi
c) Hipoglisemik semptomların hasta tarafından hissedilmemesi (hipoglisemik unawareness)
2. Kan şekerindeki kontrolünün çoklu doz ve esnek insülin tedavi rejimine rağmen suboptimal düzeyde olması
3. Çoklu doz insülin tedavisi ile gündün güne değişen kan şekerlerinin olması
4. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine rağmen HbA1c'nin >7'nin üzerinde olması
5. Çoklu doz insülin tedavisi ile kontrol altına alınamayan "dawn" fenomeni varlığı
6. Kan şekerlerinde dalgalanmaların geniş olması
7. Gebelik veya planlanacak bir gebeliğinin söz konusu olması
8. Yaşam tarzı düzensiz ve daha esnek bir yaşam tarzı isteğinin olması,
9. Mikrovasküler komplikasyonların varlığı
B- Hastalara ait koşullar
1. Teknik ve fiziksel yetenek
a) Doğru olarak kan şekerini ölçmek
b) İnsülin pompasının kullanımı ile ilgili teknik komponentleri bilmek
2. Motivasyonel ve Entelektüel yetenek
a) Sık kan şekeri ölçmek (günde en az 4 kez), tavsiyelere uymak
b) Öğünlerdeki karbonhidrat içeriğine göre insülin dozlarının hesaplayabilmek
c) İnsiyatif kullanabilme ve doğru karar verme yeteneği
C- Finansal kaynak (Maddi güç veya sağlık güvence)

3.4. İnsülin infüzyon pompasının avantajları

Tip 1 diyabetli hastalarda, insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile gözlenen HbA1c değerlerindeki düşmelerden anlaşıldığı üzere metabolik kontrolü iyileştirdiği, hipoglisemik olayların sıklığını azatlığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (2,9,97). Bu yararlı etkilerine ilaveten birçok çalışmada insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile total insülin ihtiyaçlarının azaldığı ve insülin duyarlılığını artığı gösterilmiştir (7,9,98,99).

Tip 1 diyabetli hastalarda egzersiz süresince ve sonrasında hipoglisemiler sık görülmektedir. İnsülin infüzyon pompası uygulayan hastalar egzersiz öncesi ve sonrası egzersizin ağırlığına göre bazal ve bolus hızlarını ayarlayarak egzersiz süresince ve sonrasında gelişebilecek hipoglisemilerden korunmuş olurlar (2). Akut ihtiyaca göre yapılan insülin infüzyonundaki ayarlamalar, uzun etkili insülinlerin kullanıldığı çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinde mümkün değildir. Bu nedenle çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinde hipoglisemilerin kontrolü daha zordur.

Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinde hastalar günde en az 3-4 enjeksiyon yaparlarken, insülin infüzyon pompası uygulamasında 3 günde bir infüzyon kateter değişimi insülin infüzyon pompasının sağladığı önemli avantajlardan birisidir. (2,100).

Tip 1 diyabetli hastaların öğünlerindeki en önemli sıkıntıları öğün porsiyonunu belirleyememeleri ve belirli zamanda belirli öğünleri tüketmeleri gibi disiplinli bir yaşam tarzı gerektirmektedir. İnsülin infüzyon pompası karbonhidrat sayımı ile birlikte kullanıldığında öğünlerin porsiyon miktarının ayarlanmasında ve tüketilme zamanı konusunda çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre büyük bir kolaylık sağlar (2,100).

Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisindeki orta etkili insülinlerin yüksek absorpsiyon değişkenliğinin ve gün içersinde farklı bölgelere enjeksiyonu, diyabetli hastalarda kan şekerlerinin daha az stabil olmasına ve öngörünün azalmasına neden olmaktadır. Buna karşın, insülin infüzyon pompasında, 24 saat boyunca hızlı ve kısa etkili insülinler, bir bölge 2-3 gün boyunca kullanılarak, insülin absorpsiyon değişkenliği minimuma indirmekte ve kan şekerlerinin daha stabil kalmasını olanak sağlamaktadır (100). İnsülin pompa uygulamasını avantajları aşağıda Tablo 4 de özetlenmiştir (2,7,9,98-100).

Tablo 4 İnsülin infüzyon pompasının avantajları

• Ağır,tekrarlayan ve gece hipoglisemi sıklığını azaltır
• Egzersizin indüklediği hipoglisemi riskini azaltır
• Dawn fenomeni riskini azaltır
• Günden güne değişkenlik gösteren kan şekerlerin daha stabil olmasını sağlar
• Öğünlerin zamanlama ve miktarının daha esnek olmasını sağlar
• Total insülin ihtiyacını azaltır ve insülin duyarlılığını artırır.
• Enjeksiyon sıklığını azaltır
• Uzun dönemde görülen komplikasyonları minimuma indirir.
• Daha esnek bir yaşam tarzı sunar (İstenilen saatte yemek yemek gibi)

3.5. İnsülin infüzyon pompa tedavisi ve metabolik kontrol

İnsülin infüzyon pompası, çoklu doz insulin enjeksiyon tedavisine göre daha fizyolojik insülin salınımı ve daha iyi metabolik kontrol sağlamaktadır (101,102). Birçok çalışmada insülin infüzyon pompasının çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre daha az hipoglisemi sıklığı ve daha stabil kan şekerleri sağlaması nedeniyle daha üstün bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (1,5,98,103,104).

Diyabetik hastalarda, metabolik kontrol ortalama kan şekerleri ile değerlendirilse de klinik pratikte bunu en iyi değerlendirme yöntemi HbA1c dir. Klinik çalışmalar da insülin infüzyon pompasına geçiş ile HbA1c değerlerinin daha düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir (93). DCCT raporunda insülin infüzyon pompasına geçiş ile çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre HbA1c değerinde ortalama %0.2-0.4'lük düşüş sağlanmıştır (6). Cohen ve arkadaşlarının pediatrik yaş grubunda yaptıkları randomize çalışmada, HbA1c değerlerinde insülin infüzyon pompasına geçiş ile düşüş saptanırken bu düşüşün çoklu doz insülin enjeksiyon tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olmadığı bulunmuştur (105). Alemzadeh ve arkadaşları 27'si kız 13'ü erkek olan yaşları 10.1-17.8 arasında değişen insülin infüzyon pompası kullanan tip 1 diyabetli hastaları bazal insülin olarak glargin kullanan ve aynı şekilde

karbonhidrat sayımı yapan hasta grubu ile karşılaştırdıklarında, insülin infüzyon pompası kullanan hasta grubundaki HbA1c'deki düşüş %0.6 olarak saptanırken, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan grupta bu düşüş %0.3 olarak saptanmıştır. Karbonhidrat sayımının intensif insülin tedavisinde ne kadar önemli olduğu bilinmesine karşın, bu çalışma, karbonhidrat sayımının insülin infüzyon pompası uygulaması ile uygulandığında metabolik sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermektedir (1). DCCT raporunda da belirtildiği gibi HbA1C deki %1 düşüş olası mikrovasküler komplikasyonların gelişimini önlemesi açısından önemli bulunmuştur. DCCT raporunda HbA1c oranındaki % 1 düşüşün mikrovasküler komplikasyon gelişimini %21–49 oranında azalttığı rapor edilmiştir (106,107).

2003 yılında yapılan 1500 diyabetli hastayı kapsayan 52 çalışmanın meta-analiz sonucunda insülin infüzyon pompasına geçişle metabolik kontrolün çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, insülin infüzyon pompa öncesi ortalama HbA1c değerleri %9.36 olan hastaların pompa sonrası HbA1c değerlerinin %8.96 gerilediği, bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada 1 yıldan uzun süre pompa kullananlarda metabolik sonuçların 1 yıldan az süre kullananlara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (108). Ancak bazı çalışmalarda insülin infüzyon pompa tedavisinin ilk 3–6 ayındaki metabolik sonuçlarının hastaların daha iyi motive olmaları nedeniyle daha iyi olduğu gösterilmiştir (5). Weintrob ve arkadaşları tarafından yapılan açık kollu çapraz randomize çalışmada, insülin infüzyon pompa tedavisinin çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre daha iyi metabolik kontrol sağladığı gösterilmiştir (7). Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinde bazal insülin olarak insülin glarginin kullanıldığı ve insülin infüzyon pompası ile karşılaştırıldığı pediatrik yaş grubu çalışmasında HbA1c deki düşüş oranının 16. haftada insülin infüzyon pompa grubunda %0.9 iken, çoklu doz insülin enjeksiyon grubunda %0.1 olduğu saptanmıştır (109). Litton ve arkadaşları, 9 hasta üzerinde yaptıkları ve metabolik parametrelerinin değerlendirildiği çalışmada insülin infüzyon pompası uygulaması sonrası (12.7 ay) HbA1c değerinin %9.5'ten %7.9 gerilediğini saptamışlardır (103).

3.6. İnsülin infüzyon pompası ve hipoglisemi

İntensif insülin tedavisinin iyi metabolik kontrolü sağlarken, hipoglisemi sıklığını artırdığı da rapor edilmiştir. Bu risk erişkinlere nazaran pediatrik yaş grubunda daha sık görülmektedir. DCCT çalışmasında, adolesan yaş grubu erişkin hasta grubu ile karşılaştırıldığında koma ve konvülsiyon ile giden ağır hipoglisemi sıklığının daha fazla (26.7'e karşı 85.7 epizod/100 hasta/yıl) görüldüğü saptanmıştır (107). Ancak bir çok çalışmada, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinde hipoglisemi sıklığının daha yüksek olduğu belirtilirken (95) insülin infüzyon pompa tedavisinde bu riskin daha düşük olduğu belirtilmiştir (1,102,110,111). Plotnick ve arkadaşları tarafından 1990-2000 yılları arasında pompa tedavisi uygulanan 95 çocukta hipoglisemik epizod sıklığında pompa tedavisine geçiş ile birlikte azaldığı saptanmıştır (5). Hanas ve arkadaşları, çalışmalarında çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden insülin infüzyon pompa tedavisine geçişle, ağır hipoglisemi sıklığında belirgin azalma saptamışlardır (40.3'e karşı 11.1 epizod/100 hasta/yıl) (91). Bode ve arkadaşları da, insülin infüzyon pompası uyguladıkları hastalarında hipoglisemi sıklığının çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre belirgin şekilde azaldığını (138'e karşı 22 epizod/100 hasta/yıl) ve 4 yıllık pompa kullanım süresince bu azalmanın korunduğunu saptamışlardır (2). Cohen ve arkadaşları, pediatrik yaş grubunda yaptıkları randomize prospektif başka bir çalışmada insülin infüzyon pompasına geçiş ile hipoglisemi sıklığında azalma saptamalarına karşın bu azalmanın çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (105). İnsülin pompasına geçiş ile hipoglisemi sıklığında azalma olduğuna dair görüşler olmakla birlikte değişiklik olmadığını vurgulayan çalışmalarda mevcuttur. Wientrob ve arkadaşları, yaşları 9.4 ile 13.9 arası olan 23 tip 1 diyabetli hastanın katıldığı randomize çalışmalarında, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile insülin infüzyon pompası tedavisi arasında hipoglisemi sıklığı açısından herhangi bir fark saptamamışlardır (7). İnsülin pompa uygulaması sırasındaki hipogliseminin en sık nedenleri aşağıda özetlenmiştir (86).

1. Alkol tüketimi: Akşam saatlerinde fazla miktarda tüketilen alkol gece hipoglisemi riskini artırmaktadır. Kan düşürücü etkisi sabah saatlerine kadar devam edebilir. Bu nedenle bütün insülin infüzyon pompası

kullanıcıları alkol tüketimini takiben ilave karbonhidrat tüketimine özen göstermelidirler.

2. İnsülin infüzyon pompasının yanlış kullanılması
 - a) Bazal hızların yanlış programlanması
 - b) Bolus dozunun karbonhidrat sayımına uygun olmayan şekilde yüksek verilmesi
 - c) Bolus dozlarının sık aralıklarla yapılması veya ard arda yapılması
3. Ağır fiziksel egzersiz: Egzersiz öncesi bazal hızın azaltılmaması veya ek karbonhidrat tüketiminin yapılmaması
4. Öğünlerdeki karbonhidrat sayımının yanlış hesaplanması
5. İnsülin infüzyon kateteri karında iken kartuş değişiminin yapılması

3.7. İnsülin infüzyon pompası ve hiperglisemi

İnsülin pompası kullanımı getirdiği diğer bir avantajda gün boyunca giden sürekli ve değişken bazal hız paterni nedeniyle uzamış hiperglisemiler kaçınılmasına ve pubertal dönemde sık görülen “*dawn*” fenomenin daha rahat kontrol edilebilmesini olanak sağlamaktadır (89,93) Ancak, İnsülin infüzyon pompası uygulamasında metabolik kontrolün çoklu doz insülin ejeksiyon ve konvansiyonel enjeksiyon tedavisine göre daha iyi olduğu bildirilmesine karşın, pompa ve pompa dışı nedenlere bağlı olarak hiperglisemi görülebilmektedir. Hiperglisemi nedenleri aşağıda özetlenmiştir (86).

3.7.1. Pompayla ilgili nedenler

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

3.7.2. Pompa dışı nedenler

1. Hastalık (enfeksiyon, ateş v.s)

2. Bolus dozunun gönderilmesinin unutulması
3. Karbonhidrat sayımına uygun olmayan düşük bolus dozunun verilmesi
4. Basal dozun düşük hesaplanması
5. Egzersizin düzgün yapılmaması
6. Hipoglisemiyi takiben çok fazla miktarda karbonhidrat tüketilmesi
7. İnsülinin kullanım tarihinin geçmiş olması
8. İlaç kullanımı (steroid v.s)
9. İnfüzyon setinin 3 günde bir değiştirilmemesi veya hep aynı bölgenin kullanılması

3.8. *İnsülin infüzyon pompası ve yaşam kalitesi*

İnsülin pompa tedavisinin en büyük avantajı, yaşam tarzı açısından sağladığı yararlarıdır (2,4,9). Özellikle insülin infüzyon pompasına geçişten önce iyi bir karbonhidrat sayım eğitiminin verilmesi yaşam kalitesinin artırması açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (2).

Modern insülin infüzyon pompası, günlük farklı insülin profillerinin ayarlanmasını kolaylaştıran birkaç teknolojik özellik sunmaktadır. İnsülin infüzyon pompası kullanan bir kişi, insülin boluslarını, öğünün türüne, büyüklüğüne ve süresinin uzunluğuna göre ayarlama olanağına kavuşmuş olmaktadır (2,9). Bu sistem, aynı zamanda günün farklı zamanlarında birden fazla bazal hız ayarlanmasına olanak sağlayarak, öğünlerin zamanlaması ve miktarı konusunda daha esnek bir yaşam tarzı sunmaktadır. İnsülin infüzyon pompasının, yaşam aktivitesi oldukça değişkenlik gösteren, düzensiz öğün saati ve egzersiz saatleri olan diyabetli bireyler için ideal bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir (2,4,9).

Weintrop ve arkadaşları, çocuk ve adolesan hastalarda yaptıkları randomize çapraz dönüşümlü prospektif bir çalışmada, gruplar arasında HbA1c düzeyleri, hipoglisemi ve hiperglisemi sıklığı ve yaşam kalitesi açısından fark saptamazlarken, pompa tedavisi alan grupta tedavi memnuniyetinin çoklu doz insülin enjeksiyon grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (7). Kaufman ve arkadaşları tarafından, 83 adolesanı kapsayan ve insülin infüzyon pompası kullanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada insülin infüzyon pompasına geçiş ile yaşam kalitesinin

artığı gösterilmiştir (112). Boland ve arkadaşları, yaşları 12-20 arası olan 75 tip 1 DM tanılı adolesan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada insülin pompasına geçiş ile metabolik kontrolde düzelme sağlamanın yanısıra yaşam kalitelerinde de önemli iyileşme olduğunu saptamışlardır (102). İnsülin pompasına geçen hastaların %90-100'nün insülin infüzyon pompasına yaşam kalitesini artırması nedeniyle devam etmek istedikleri saptanmıştır (89,113). İnfüzyon kateterinin bulunduğu bölgedeki enfeksiyonlar ve iritasyon, insülin infüzyon pompa tedavisinden memnuniyetsizliğin en sık nedeni olarak rapor edilmiştir (114).

3.9. *İnsülin infüzyon pompasının dezavantajları*

İnsülin infüzyon pompasının en önemli dezavantajı, maliyetinin konvansiyel insülin tedavi yöntemlerine göre pahalı ve vücutta depolanmış yeterli insülin olmadığı için diabetik ketoasidoz riskinin yüksek olmasıdır (9,115). Ancak günümüz teknolojisinde geliştirilen pompa teknolojileri ve doğru hasta seçimleri ve iyi eğitimleri ile bu riskin minimuma indirilebileceği rapor edilmektedir (89). Bunun dışındaki diğer en önemli dezavantajları kilo artışı ve kateter enfeksiyonlarıdır (2,4).

3.9.1. *İnsülin infüzyon pompası ve maliyet*

Diyabetin günümüz toplumunda epidemik bir şekilde artış gösterdiği ve 1994 deki diyabetli sayısının 14 430 000 olduğu ve gelecek 2010 yılında bu oranın %43 (20 730 000) daha da artacağı tahmin edilmektedir. Giderek artan diyabetli hasta popülasyonu maliyet artışını ve yeni teknolojik gelişmelerde beraberinde getirmektedir. Amerika'da diyabet için yıllık olarak harcanan paranın 100 milyon dolardan fazla olduğu bildirilmektedir (116). Diyabet sıklığındaki artış ile birlikte dünya ülkelerinde pompa kullanım sıklığıda artmaktadır. Artan insülin infüzyon pompası kullanımı, maliyet artışını da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle insülin infüzyon pompa uygulamasının en önemli dezavantajı başlangıç maliyetinin yüksek olmasıdır. Bir pompanın yıllık maliyetinin yaklaşık 3400-5000 dolar olduğu bildirilirken çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin yıllık maliyetinin 1500-1800 dolar olduğu saptanmıştır (4,9,117). İnsülin pompasının ve çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin getirdiği maliyet yükünün karşılaştırıldığı bir çalışmada insülin infüzyon pompa tedavisinin yıllık maliyetinin hasta başına 9514 pound olduğu saptanırken

çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin maliyetinin 5462 pound olduğu saptanmıştır (115). DCCT çalışmasında insülin infüzyon pompasına başlama maliyetinin hasta başına 2900 dolar olduğu ve yıllık maliyetinin de her hasta için 5800 dolar olduğu belirtilmiştir (118). Sigorta şirketlerinin çoğunluğu genellikle pompa maliyetinin %80'nini ödemektedirler (4,9). Ancak halen birçok ülkede sigorta şirketleri tarafından maliyetin karşılanmadığı bildirilmektedir. İsviçrede 1997 den bu yana bütün pompa maliyetinin sigorta şirketleri tarafından karşılandığı bildirilmektedir (91).

3.9.2. İnsülin infüzyon pompası ve ketoasidoz

İnsülin infüzyon pompa uygulamasının en önemli akut komplikasyonlarından biridir. İnsülin infüzyon pompa uygulaması esnasında subkutan dokuya çok düşük miktarlarda kısa etkili analog insülin gitmesi nedeniyle, vücuttan kısa süre pompadan ayrılması hastaların kolaylıkla ve hızla ketoasidoz tablosuna girmelerini kolaylaştırmaktadır (75,93). Kateterin yanlış yerleştirilmesi veya tıkanması, pompada yaşanan mekanik problemin göz ardı edilmesi, insülin rezarvarında insülinin bitmesi, pilinin bitmesi, hastalık durumunda bazallerin geçici olarak artırılmaması diyabetik ketoasidozun diğer nedenleridir (75). Diyabetik ketoasidozun en sık nedeni hasta hatalarından ve eğitim yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu hatalardan en önemlisi de hastaların kan şekerlerini günde 4 kez ölçmemeleridir (4,119). Yapılan çalışmalarda insülin infüzyon pompa eğitimi sonrası çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre diyabetik ketoasidoz sıklığı açısından önemli bir fark olmadığı saptanmıştır (7,75,103,119,120).

Yapılan birçok çalışmada insülin infüzyon pompa uygulamasına geçişle diyabetik ketoasidoz sıklığında artışların olduğu rapor edilmiştir. Ancak diyabetik ketoasidoz sıklığındaki bu artışın diyabetik hastanın eğitimsizliğinden (sık kan şekerini ölçmemesi ve gerekli önlemleri zamanında almamasından) kaynaklandığı öne sürülmüştür. Hasta eğitiminin artırılması ile diyabetik ketoasidoz sıklığının azalacağı vurgulanmaktadır (75). İnsülin infüzyon pompa uygulamasında diyabetik ketoasidozdan korunmak amacıyla, kan şekerlerinin sık ölçülmesi, kan şekerinin >300 mg/dl üzerinde olması durumunda idrarda keton bakılması ve ek doz yapılması, infüzyon kateterinin 2–3 günde bir değiştirilmesi önerilmektedir (100).

3.9.3. İnsülin infüzyon pompası ve ağırlık artışı

İnsülin pompası, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile karşılaştırıldığında, azalmış insülin ihtiyacı ve öğün tüketimindeki esneklik nedeniyle minimal kilo artışına neden olabileceği bildirilmektedir (2). DCCT çalışmasında da intensif insülin tedavisine geçiş ile kilo artışının konvansiyonel tedavi grubuna göre belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Ancak insülin infüzyon pompa grubu ile çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kilo artışı açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (107,118). İnsülin infüzyon pompasına geçişle, kilo artış eğilimi olabileceği rapor edilmesine karşın, obes diyabetli hastalarda insülin infüzyon pompası kilo verme amaçlı da kullanılmaktadır (2).

3.9.4. İnsülin infüzyon pompası ve kateter enfeksiyonu

İnsülin pompası kullananlarda kateter bölgesinde çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre daha sık enfeksiyon gelişmektedir (100). En sık sorumlu olan mikroorganizmaların S.epidermidis, S.aureus, ve Mycobacterium fortuitum olduğu saptanmıştır (121-123). İnsülin pompa kullanıcılarının Staphylococcus aureus taşıyıcı olmaları kateter enfeksiyon sıklığını artırmamaktadır (123). Sellülit ve apse formasyonu, kateter bölgesi enfeksiyonlarından sıklıkla cerrahi müdahale gerektirecek patolojilerdir. Daha iyi metabolik kontrol ve kateter enfeksiyonlarından korunmak amacıyla infüzyon bölgesinin 2-3 günde bir değiştirilmesi ve hijyen kurallarına uyulması kateter bölgesindeki enfeksiyon sıklığının azaltması açısından önemlidir. Geliştiği durumlarda da enfeksiyonun ağırlığına göre oral antibiyotik tedavisinin veya lokal antibiyotik kremlerinin uygulanması önerilmektedir (4,100,124).

3.10. İnsülin infüzyon pompası uygulama prensipleri

İnsülin infüzyon pompası uygulaması öncesi hastaların kan şekerlerini ölçüm sıklığı, bilişsel ve teknik becerisinin uygun olup olmadığı, ölçülen kan şekerlerinin kaydının tutulup tutulmadığı, diyabet ekibini düzenli aralıklarla ziyaret edip etmediği ve karbonhidrat sayımını başarılı uygulayıp uygulamadıkları kontrol edilmeli ve bu prensipleri karşılayan hastalara insülin infüzyon pompası takılması önerilmektedir (2,75,100,125,126). İnsülin pompa uygulama ile ilgili işlemlerin ve eğitimin, 8 yaş altında çocuğa takılacaksa aile bireylerine, 8-12 yaş arasına takılacaksa aile

bireylerine ve çocuğa, 12 yaş üzerinde ise sadece çocuğa anlatmanın yeterli olacağı belirtilmektedir (100). İnsülin pompa uygulamasının, teknolojik gelişlere rağmen hesap işlemlerinin kompleks olması, teknik uzmanlık, kognitif yetenek ve sağlık uzmanları ile yakın irtibat gerektirmesi nedeniyle bazı aile ve çocuklarda endişe yaratmaktadır. Bu nedenle insülin infüzyon pompa uygulama prensiplerini karşılamayan hastalara pompa takılması önerilmemektedir (100). İnsülin infüzyon pompasında, insülin prepatasyon riski daha az olan ve etki profili nedeniyle postprandiyal kan şekerlerini daha iyi karşılayan Lispro insülin (Lilly, ABD) ve Aspart insülin, (Nova Nordisk, Danimarka) kullanılması önerilmektedir (100,125).

3.10.1. İnsülin infüzyon pompası ve bazal dozun ayarlanması

Basal insülin, öğün aralarında ve uyku esnasında hipoglisemiye indüklemeyen glukoneogenesis ve ketogenesisi süprese ederek kan şekerlerinin normal aralıkta kalmasını sağlayan insülin türüdür (100).

İnsülin pompa uygulamasına geçişte öncelikli olarak bazal dozun ayarlanması önerilmektedir. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden sonra insülin infüzyon pompasına geçecek olan hastalarda, insülin duyarlılığının azalması bekleneneği için total insülin dozunun %25–30 oranında azaltılması ve geri kalan dozun bazal ve bolus doz olarak ikiye bölünerek dozlarının ayarlanması önerilmektedir. Erişkin hastalarda azaltılan total dozun %50'sinin bazal doz olarak verilmesi önerilirken pediatrik yaş grubunda ise %40-45'nin bazal doz olarak verilmesi önerilmektedir (2,75,100,117,125). Pompaya geçişle azaltılan total dozun %40-45 'i 24'e bölünerek saatlik gidecek bazal insülin dozu hesaplanır. Bazal hız sayısının gün içerisinde değişen insülin duyarlılığına göre farklı zaman aralığına bölünmeside önerilmektedir (100). Conrad ve arkadaşları total insülin dozunun pubertal dönemde %20 azaltılmasını önerirken prepubertal dönemde total insülin dozunun azaltılmasını önermemektedirler. Aynı çalışmada pubertal dönemde bazal insülin ihtiyacının sabah 03:00-09:00 arası ve akşam 21:00-00:00 arası en yüksek olduğu saptanırken prepubertal yaş grubunda akşam 21:00-00:00 arası en yüksek olduğu saptanmıştır (117). Tek bazal hız ile başlanan insülin infüzyon pompa tedavisindeki gece ve gündüz bazal hızların doğru olarak saptanabilmesi için hastaların 2 saat aralıklarla sık kan şeker ölçümü yapmaları ve belirli zaman dilimlerinde ana öğün atlamaları

istenmektedir. Hedef değerin üzerinde kan şekerlerin saptanması durumunda bazal hızı 0.1 IU/h hızlarında artırılabilir veya azaltılabilir. Örneğin, sabah ve gece 3 de ölçülen kan şeker düzeylerinde 2mmol/L dalgalanma saptanması durumunda ikinci bazal dozun ayarlanması önerilmektedir (75). Benzer şekilde, insülin infüzyon pompası uygulaması esnasında hasta öğün atladığında kan şekerlerinde belirgin dalgalanmalar oluyorsa diğer saat aralıklarındaki bazal hızlarında tekrar gözden geçirilmesi önerilmektedir (75). Birçok insanın öğleden sonra aktif, akşam yemeğinden sonrada sedanter bir yaşantısı olması nedeniyle bu saatler içinde farklı bazal hız gereksinimine ihtiyaç duyabileceği belirtilmektedir. Özellikle, pubertal dönemde sık görülen “*dawn*” fenomenili olgularda, sabahın erken saatlerinden başlamak üzere bazal hızın diğer saatlere göre daha yüksek ayarlanması önerilmektedir (9,75,100).

Bazal hız hesaplamak için kullanılabilecek diğer yöntem ise hastanın vücut ağırlığı temel alınarak yapılmalıdır. Bu yöntemde, bazal hız için konservatif bir başlangıç dozu saptamak için, vücut ağırlığı 0.22 U sabit değeri ile çarpılarak hesaplanır ve bulunan değer 24’e bölünür ve saatlik bazal hız hesaplanır. Bu yöntemle saptanan bazal hızların daha ileri ayarlanması için kan şeker ölçümünün evde sık yapılması önerilmektedir (9).

İnsülin infüzyon pompa tedavisine başlamadan önce uzun etkili insülin kullanımına son vermek de önemlidir. Pompa tedavisine ilk kez başlanıldığında hastaların evde kan şeker ölçümlerini daha sık yapmaları önerilmektedir. İzlem, açlık, tokluk, yatmadan önceki ve sabah saat 03.00’deki kan glukoz değer ölçümlerini kapsmalıdır (9).Ağır egzersiz ve hastalıklar durumunda hastalar geçici bazal hız ayarlayarak olası hipoglisemilerden ve hiperglisemilerden kaçınabilirler (9).

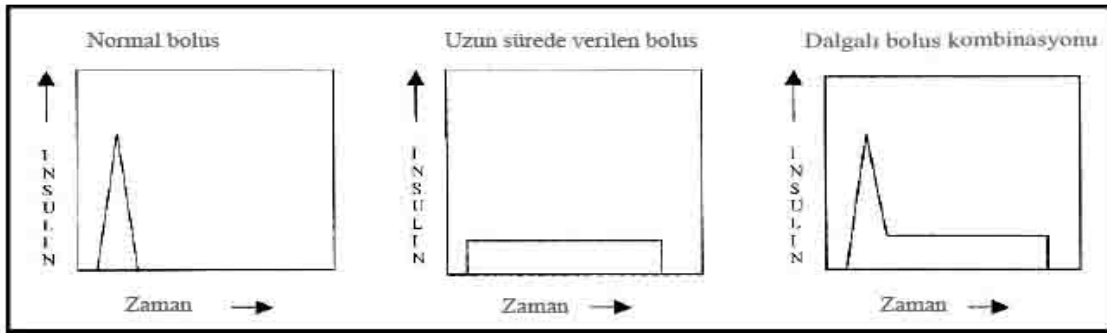
3.10.2. İnsülin infüzyon pompası ve bolus dozun ayarlanması

İnsülin infüzyon pompa uygulamasına geçen hastaların uyguladıkları sabit bir bolus dozu yoktur ve bolus dozlarının uygun şekilde hesaplayabilmeleri için karbonhidrat sayımını iyi bilmeleri gereklidir (2,75,100).

İnsülin pompası kullanan hastalara, temel besin madesi olan karbonhidrat sayımına göre bolus dozlarını ayarlamaları öğretilmektedir. İnsülin pompasına geçiş ile uygun bolus oranının belirlenmesi için hastaların yemek öncesi ve yemekten 2 saat

sonra tokluk kan şekerlerini ölçmeleri istenmektedir. Tokluk kan şekerlerine göre karbonhidrat insülin dozları tekrar gözden geçirilerek hastaların kan şekerini hedef aralıkta tutacak ideal KH/I oranı belirlenir. İnsülin infüzyon pompa tedavisinde, ilk 2 ile 4 hafta bazal hızlarının düzgün ayarlanabilmesi açısından ara öğünlerden uzak durmaları önerilmektedir (2,75).

Hastalar insülin infüzyon pompa tedavisine geçmeden önce sıklıkla bazal insüline ek olarak lispro veya aspart gibi kısa etkili insülinler ile çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi kullanmaktadırlar. Hastalar, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinde lispro yada aspart insülini birkez kullandıktan sonra ortaya çıkan zaman etki profili ile yetinmek zorundadırlar. Ancak bazı insülin infüzyon pompaları ile öğünün içeriğine göre hastalar farklı tipte bolus gönderebilme seçeneklerine kavuşmaktadırlar (Şekil 2). Standart insülin bolusunda insülin uygulandıktan sonra, ilk olarak çabuk bir yükselme ve daha sonra azalma olur. Bazı insülin infüzyon pompalarının genel özelliği nedeniyle öğünün içeriği ve süresine göre uzatılmış bolus (square bolus) veya çift dalga (dual square bolus) bolus gönderebilmektedir (9,100). Örneğin öğün çok yağlı ve et içeriği yüksek bir öğün ise gastrik boşalma ve karbonhidratların emilim süresi uzayacağından uzatılmış bolus gönderilmesi önerilmektedir. Gastroparezisi olan hastalarda da gastrik boşalma süresinin uzun olması nedeniyle uzatılmış bolus gönderilmesi önerilmektedir. Çift dalga bolus, standart bolusu takiben dozu hasta tarafından pompaya girilen komut ile ayarlanabilen uzatılmış kombine bolus tipidir. Bu bolus, meyve salatası gibi hızlı emilen besinleri içeren bir öğün ve ardından çeşidi bol bir öğün alınması durumunda yararlıdır (9).



Şekil 2 İnsülin bolus dalgaları (9)

3.11. İnsülin infüzyon pompası ve insülin seçimi

İnsülin pompasında, daha iyi metabolik kontrol sağlanması için yeni kuşak analog insülinlerin (insülin lispro, insülin aspart) kullanılması önerilmektedir (126). Kan glukoz değişkenliğinin ve HbA1c değerlerinin analog insülin tedavisinde kristalize insüline tedavisine göre daha iyi olduğu ve daha iyi metabolik kontrol sağladığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (127-129). Zinman ve arkadaşları, insülin infüzyon pompa kullanıcılarında lispro insülin ve regüler insülinin metabolik etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında hipoglisemi riski artmamaksızın lispro insülinin kullanan hastalarda metabolik kontrolün daha iyi olduğu saptanmıştır (127). Buna karşın birkaç olgu raporunda, lispro insülin kullanan hastalarda insülin asparta göre insülin prepitasyonun ve kanül tıkanmasının daha sık görüldüğü de bildirilmiştir. Bu nedenle lispro insülin kullanan bazı hastalarda kan şekere dalgalanmalarının insülin asparta göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (130,131). İnsülin infüzyon pompa uygulamasında, regüler insülin ile lispro insülinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında lispro insülin ile sağlanan metabolik kontrolün ve hasta memnuniyetinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (132-134). Ancak, kateter tıkanmalarının analog insülinin tipinden çok bireysel faktörlerden kaynaklandığı ve hastaların kateterlerini önerilen sürede değiştirmemelerinden dolayı kateter tıkanmalarının meydana geldiği de öne sürülmektedir. Bu nedenle, kateter tıkanmaların önüne geçilmesi için setlerin 2-3 günde bir değiştirilmesi önerilmektedir (126).

3.12. İnsülin infüzyon pompa çeşitleri

Günümüzde kullanılan çeşitli büyük firmaların ürettiği insülin infüzyon pompaları çok güvenilirler ve hastalar büyük ölçüde bu araçlardan memnundurlar. Ancak, pompalar arasında farklılıklar vardır. Bu çeşitliliklerin irdelenmesi hastanın tedavi gereksinimlerine ve yaşam tarzına uygun pompanın seçilmesine olanak sağlaması açısından önemlidir. Günümüzde üretilen insülin infüzyon pompaları 1970 ve 1980 yıllarda üretilen pompalara göre oldukça iyi tasarlanmış güvenilir cihazlardır. İnsülin pompaları, günümüzde kullanıcılar tarafından kolaylıkla taşınabilen cep telefonu veya pager boyutunda cihazlar olup, birkaç bazal ve bolus profili içeren, alarm ve hafıza sistemleri geliştirilmiş cihazlardır (9).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2002–2006 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin ve Adolesan Ünitesi tarafından insülin infüzyon pompası takılan 17 tip 1 diyabetli adolesan hasta alındı. Sekiz hastanın Minimed (Minimed 512, 712, ABD), 3 hastanın Disetronic H-tron (İsviçre), 5 hastanın Dana Diabcare (Kore), 1 hastanın Deltec Cozmo (Smith Medical MD, ABD) pompası kullandığı saptandı. Kayıtlardan, insülin infüzyon pompası takılan hastaların, pompa öncesi en az 2 yıl süre poliklinik kontrollerine düzenli geldikleri, günde ortalama 3–4 kez kan şekerlerini ölçtükleri, düzenli kayıt tuttukları ve çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi uygulamalarına rağmen [öğün öncesi kısa ve çok kısa etkili + günde bir veya iki doz uzun etkili (NPH)] metabolik kontrolü sağlanamamış hastalardan oluştuğu saptandı.

İnsülin infüzyon pompası takılan hastaların tümü, Lispro insülin (Humalog, Lilly, Indianapolis, IN, ABD) veya Aspart İnsülin (Novorapid, NovoNordisk, Baysvaerd, Danimarka) kullanıyorlardı. İnsülin infüzyon pompasının, tekrarlayan hipoglisemik epizodları olan, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile kan şeker regülasyonu sağlanamayan, günden güne değişen kan şeker yükseklikleri olan, güçlü “dawn” fenomeni olan, yaşam kalitesini artırıcı daha esnek bir yaşam tarzı isteyen (öğün zamanlarında ve miktarında esneklik isteyen), öncesinde en az 3 ay süren ve 3 aşamadan oluşan karbonhidrat sayım eğitimi almış ve karbonhidrat sayma becerisini kazanmış, esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisini kullanan adolesan hastalara takıldığı saptandı. İnsülin infüzyon pompası takılmadan önce tüm hastalara ve ailelerine pompanın çalışma prensibi, avantajları, dezavantajları konusunda bilgi verildiği, pompa takılmadan önce hastalardan ve ailelerinden onay alındığı saptandı. İnsülin infüzyon pompası takılan tüm hastaların bazal ve bolus insülin dozlarının ayarlanması ve pompa kullanımının öğrenilmesi amacıyla, 2-5 gün hastanede yatırılarak tekrar eğitimden geçirildikleri, taburculuklarından 1 hafta sonra bazal ve bolus dozlarının tekrar gözden geçirilmesi amacıyla kontrole çağrıldıkları ve herhangi bir metabolik bozukluk olduğunda temasa geçmeleri için diyabet ekibinin telefon numaralarının verildiği saptandı.

İnsülin infüzyon pompası takılırken hastaların önceki metabolik kontrollerine göre total insülin dozunun %20-30 oranında azaltıldığı ve azaltılan total insülin

dozunun %40-60'nın bazal insülin olarak hesaplandığı, bolus dozlarının ise daha önceden hesaplanmış ve belirlenmiş olan karbonhidrat/İnsülin oranına göre (500/TID) uygulandığı saptandı. İnsülin infüzyon pompa uygulamasından sonra, kan şekerlerini hedef aralıkta tutacak bazal dozların, günde 1-2 öğün atlanarak ayarlandığı, bolus dozlarının ayarlanması ise tokluk kan şekerleri ölçülerek, gün içerisindeki KH/I oranlarının tekrar gözden geçirilmesiyle yapıldığı saptandı.

Pompa uygulaması süresince hastaların hedef kan şekerleri preprandiyal 70–150 mg/dl, postprandiyal 100-150 mg/dl, gece 3:00 şekerleri >100 mg/dl olarak belirlendi. Karbonhidrat sayımına geçişte her bir hastanın KH/I oranları 500/total doz insülin doz oranına göre, insülin duyarlılıkları 1800/total doz insülin doz oranına göre belirlendi. Hastaların açlık kan şekerleri hedef aralığın üzerinde saptanması durumunda bazal dozları, postprandiyal kan şekerleri hedef değer üzerinde saptanması durumunda öğün öncesi uygulanan bolus dozları KH/I oranları değiştirilerek ayarlandığı saptandı. Kontrollerdeki kayıt defterleri geriye yönelik kontrol edilerek 65 mg/dl altındaki değerler hipoglisemi olarak kabul edildi. Hastaların kontrole gelmeden önceki 3 doz açlık-tokluk ve gece 03:00 kan şeker değerleri kayıtlardan elde edildi.

Hastaların klinik ve metabolik parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla 3 dönem oluşturuldu. Dönem A; Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan ancak karbonhidrat sayımı henüz öğretilmemiş, Dönem B (geçiş veya esnek dönemi); pompa öncesi geçiş fazını oluşturan, karbonhidrat sayımı öğretilmiş ve esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi uygulayanlar, Dönem C; İnsülin infüzyon pompası ile birlikte karbonhidrat sayımı uygulayan hastalardan oluşturuldu. Üç ay aralarla kontrole gelen hastaların metabolik parametrelerinden HbA1c, lipid profilleri, açlık, tokluk ve ortalama kan şekerleri, hipoglisemi sıklığı (epizod/hasta/yıl), ketoasidoz varlığı (epizod/hasta/yıl), günlük total insülin dozları (IU/kg/gün), bolus/bazal insülin oranları, boy ve ağırlığa göre vücut kitle indeksi (VKİ) standart deviasyon skorları (SDS) saptandı.

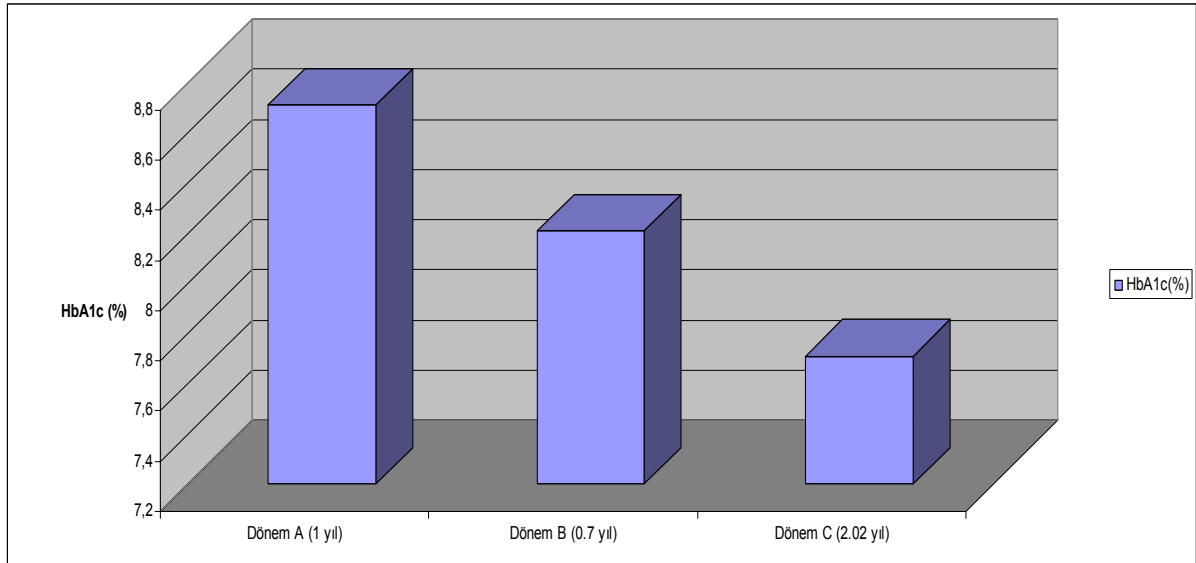
HbA1c değerleri Cobra Integra 400 plus cihazı (Roche Diagnostics, İsviçre) ile ölçüldü. HbA1c değerleri 4,5- 5,7 arası normal olarak kabul edildi. Dönemlerin, metabolik ve klinik parametrelerin karşılaştırılmasında non-parametrik testlerden

Friedman varyans analizi kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Varyans analizinde istatistiksel fark saptanması durumunda farkın hangi dönemden kaynaklandığının ortaya koymak için Wilcoxon testi yapıldı ve $p<0.01$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama \pm SD olarak verildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya, 17 adolesan (8'i kız 9'i erkek) hasta alındı. Pompa takılma yaşları ortalama 15.53 ± 1.8 (12.5–18.24) idi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama diyabet süreleri 6.77 ± 4.05 (1.61–13,24) yıl, esnek çoklu doz insülin enjeksiyon uygulama süreleri $0.70 \pm 0,20$ (0.5-1) yıl, insülin infüzyon pompa kullanım süreleri 2.07 ± 1.12 (0.5-3.5) yıl olarak saptandı. Hastaların insülin infüzyon pompası kullanım süreleri sıralandığında; 17 hasta 6. ayını, 11 hasta 1. yılını, 7 hasta 2. yılını, 5 hastada 3. yılını doldurmuştu (Tablo 5) (Şekil 4).

İnsülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile hastaların HbA1c değerlerinde, esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları dönemlere göre düşüş saptanırken, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, %7.71, 8.21, 8.71, $p=0.105$) (Tablo 6) (Şekil 3). Esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre, insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile HbA1c'de %1'lik düşüş saptanırken [sırasıyla, %8.71, %7.71, ($p=0.034$)], esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre bu düşüş %0.5 olarak saptanmıştır [sırasıyla, %8.21, %7.71, ($p=0.052$)] (Tablo 6).



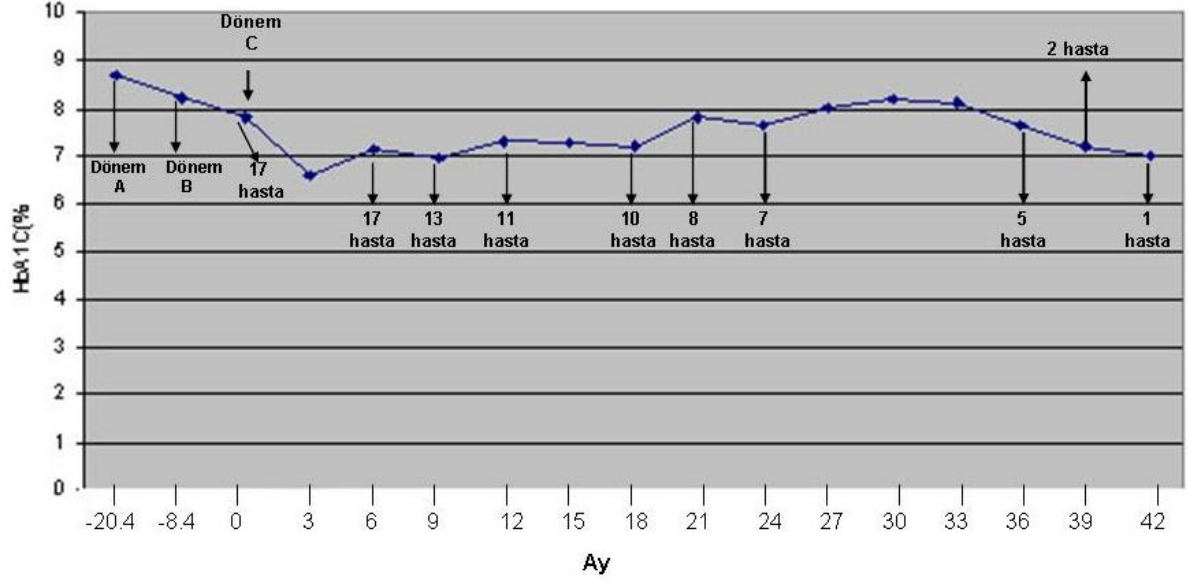
Şekil 3 Dönemlerin ortalama HbA1c değerleri

Esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden insülin infüzyon pompa uygulamasına geçen hastaların %76.47'sinde (13/17) HbA1c değerleri %8'in altında saptandı. İnsülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile hastaların %47.05'inde (8/17) %1'den fazla, %64.70'inde (11/17) %0.5 den fazla düşüş saptanırken, %29.41'inde (5/17) 2 hasta hariç %1 den daha az artış saptandı. Esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan hastaların %41.17'sinde (7/17) HbA1c %8'in altında saptanırken, hastaların %35.29'unda (6/17) %1'den fazla düşüş, %41.17'sinde (7/17) %0.5 den fazla düşüş saptandı. Esnek çoklu doz insülin tedavisi süresince de HbA1c artışı saptanan 7 hastanın (%41.17) 4'ünde HbA1c değerlerinde %1'den fazla artış gözlemlendi.

İnsülin infüzyon pompasına geçiş ile HbA1c değerlerinde özellikle ilk 3 ayda belirgin düşme gözlenirken, 6-18. aylarda sabit bir seyirde izlem gösterdiği saptandı. Ancak 18-33. aylarda artma eğilimine giren HbA1c ortalamasının 33. aydan sonra tekrar azalma eğilimi gösterdiği saptandı (Şekil 4). İnsülin infüzyon pompa tedavisinin 3. ayında ortalama HbA1c değeri %6.57, 6. ayında ortalama HbA1c değeri %7.12, 1. yılında ortalama HbA1c değeri %7.32 iken, 2. yılın sonunda ise %7.65 olarak saptandı (Tablo 5) (Şekil 4).

Tablo 5 İnsülin infüzyon pompa uygulaması sonrası aylara göre ortalama HbA1c dağılımı

Ay	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
HbA1c(%)	7,83	6,57	7,12	6,95	7,32	7,27	7,19	7,8	7,65	8,02	8,18	8,13	7,65
Hasta sayısı	17	17	17	13	11	11	10	8	7	7	7	7	5

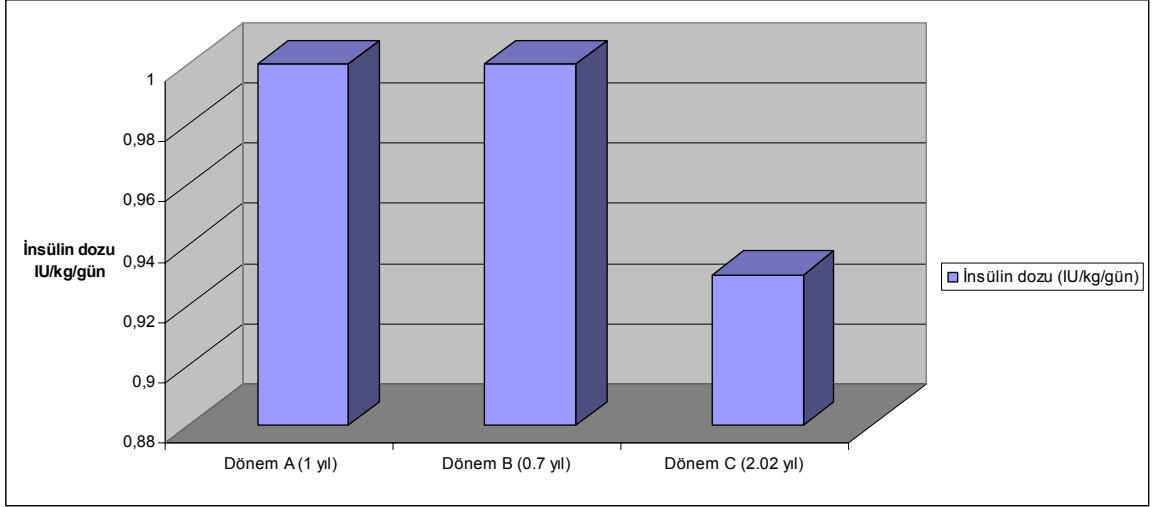


Şekil 4 Aylara ve hasta sayılarına göre HbA1c dağılımı

İnsülin infüzyon pompa uygulaması sonrası hastaların VKİ SDS'lerinde esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları döneme göre artma eğilimi saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, 0.39, 0.21, 0.16, $p=0.145$) (Tablo 6).

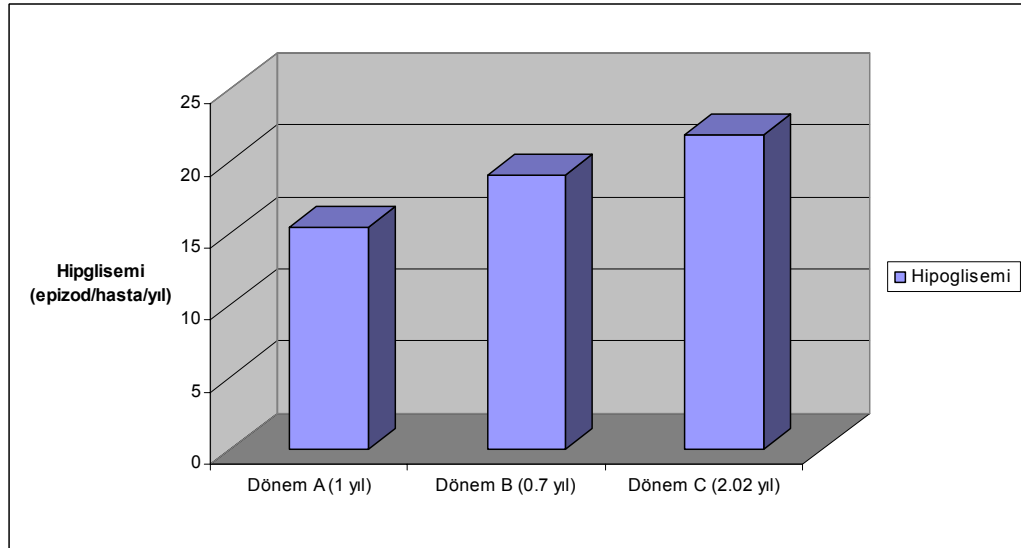
İnsülin infüzyon pompa uygulaması sonrası hastaların ortalama lipid profilleri (Trigliserid, kolesterol, HDL, LDL), esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları dönem ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p<0.05$) (Tablo 6).

Esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları döneme göre insülin infüzyon pompasına geçiş ile total insülin ihtiyacında %7'lik bir azalma saptanmış olmasına karşın bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, 1.00, 1.00, 0.93 IU/kg/gün, $p=0.285$) (Tablo 6) (Şekil 5). Pompa tedavisine geçiş ile bolus, bolus/bazal insülin oranlarında, esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.601$, $p=0.214$). Ancak, esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları dönemin verilerine göre insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile bazal insülin ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (sırasıyla, 0.45, 0.42, 0.36, $p=0.017$) (Tablo 6).



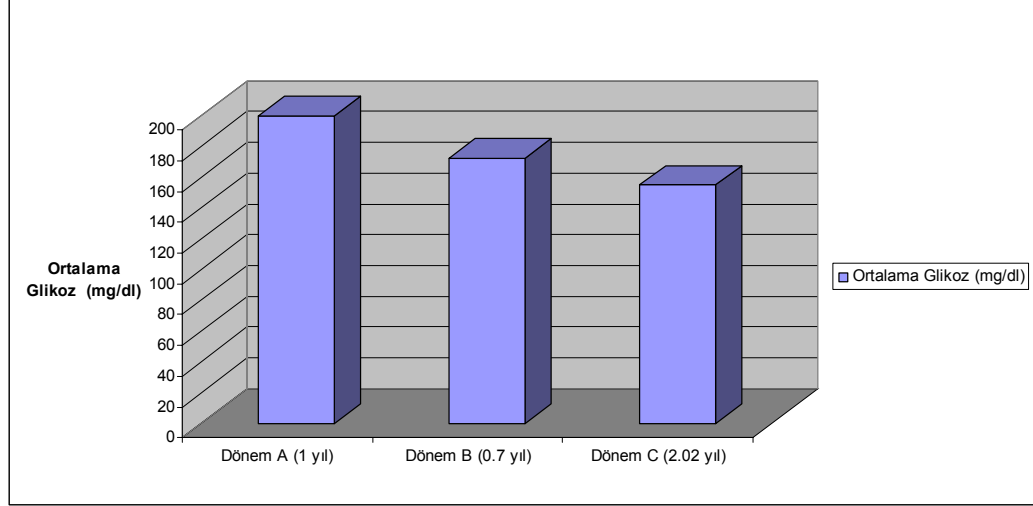
Şekil 5 Dönemlerin ortalama günlük insülin ihtiyaçları

Esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları dönemin verilerine göre, insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile hipoglisemi sıklığında artma eğilimi saptanmış olmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla, 15.4 epizod/hasta/yıl, 19.02 epizod/hasta/yıl, 21.78 epizod/hasta/yıl, $p=0.497$) (Tablo 6) (Şekil 6). Esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi süresince ağır hipoglisemi yaşanmazken, pompa uygulamasına geçiş ile iki hastada bilinç bulanıklığı ile giden ve doktor müdahalesi gerektiren ağır hipoglisemi saptandı.



Şekil 6 Dönemlerin ortalama hipoglisemi sıklığı

İnsülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile hastaların ortalama glukoz değerlerinde sabah açlık, akşam açlık ve yatarken (21:00-24:00) ölçülen kan glukoz değerlerinde esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon verilerine göre düşme eğilimi saptanmıştır ve bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla, $p=0.002$, 0.014 , 0.012 , 0.018) (Tablo 7) (Şekil 7).



Şekil 7 Dönemlerin ortalama glukoz değerleri

İnsülin infüzyon pompa uygulaması süresince hiçbir hastada diyabetik ketoasidoz görülmezken, bir hastada hastalık döneminde bazallerin geçici olarak artırılmaması nedeniyle diyabetik ketoz geliştiği saptandı.

İnsülin infüzyon pompa uygulaması süresince iki hastada kateterin uzun sürede değiştirilmesi nedeniyle infüzyon kateteri ile ilişkili olarak cilt enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır.

İnsülin infüzyon pompa uygulaması süresince, pompa uygulamasının sağladığı yaşam konforunu artırıcı etkisinden dolayı hiçbir hasta insülin infüzyon pompa uygulamasından çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine geçmek istememişlerdir.

İnsülin infüzyon pompası uygulaması sonrası bir hastada üç yıldır sebat eden mikroalbuminüri uygulamanın 1. yılından sonra gerilediği saptanmıştır.

Tablo 6 Dönemlerin klinik ve metabolik parametreleri

	Dönem A (n=17)	Dönem B (n=17)	Dönem C (n=17)	p*
HbA1c (%)	8.71±1.25 (5.74-10.40)	8.21±1.19 (6.30-10.40)	7.71±0.84 (6.6-9.5)	0.105
Total İnsülin (IU/kg/gün)	1.00±0.28 (0.38-1.51)	1.00±0.32 (0.34-1.35)	0.93±0.21 (0.66-1.46)	0.285
Bolus İnsülin (IU/kg/gün)	0.57±0.17 (0.23±0.91)	0.56±0.19 (0.18-0.87)	0.54±0.21 (0.29-1.02)	0.601
Bazal İnsülin (IU/kg/gün)	0.42±0.18 (0.09-0.69)	0.45±0.16 [#] (0.10-0.66)	0.36±0.06 [#] (0.24-0.49)	0.017
Bolus/Bazal İnsülin (IU/kg/gün)	1.72±0.59 (0.83-2.52)	1.38±0.65 (0.33-2.60)	1.59±0.64 (0.60-2.57)	0.214
Trigliserid (mg/dl)	89.55±46.15 (38-166.33)	97.58±53.03 (45-200)	103.59±48.48 (46.2-204)	0.382
Kolesterol (mg/dl)	157.56±42.90 (49-217)	163.16±27.70 (126-208)	157.34±27.53 (115-217)	0.796
HDL (mg/dl)	72.41±23.58 (44-127)	72.27±17.47 (52-108)	63.76±11.49 (37-87)	0.437
LDL (mg/dl)	80.56±28.73 (40-139)	70.70±25.04 (40-121.33)	74.81±15.05 (51-98.4)	0.430
VKİ SDS	0.16±0.82 (-1.49-1.29)	0.21±0.77 (-1.17-1.47)	0.39±0.70 (-0.90-1,66)	0.145
Hipoglisemi (epizod/hasta/yıl)	15,4±7,61 (5-28)	19,02±14,86 (5,33-53)	21,78±11,44 (6,33-41)	0,497

*Friedman varyans analizi, [#] Wilcoxon analizi (p<0.01)
Veriler ortalama±SD (minumum-maksimum) olarak verilmiştir

Tablo 7 Dönemleri ortalama glukoz değerleri

Glukoz (mg/dl)	Dönem A	Dönem B	Dönem C	P*
Ortalama	199.41±37.04 [#] (134.5-251)	171.91±36.88 [¥] (115.16-245.10)	154.66±25.37 ^{#¥} (114.5-202.39)	0.002
Sabah aç	217.73±67.32 (79-298)	168.75±42.07 (101-258)	165.37±32.84 (109-220)	0.014
Sabah tok	157.45±76 (59-281)	154.71±33.75 (101-185)	150.36±13.34 (129.67-168.5)	0.846
Öğlen aç	160.51±39.92 (75-218.13)	153.28±37.98 (108.17-245)	145.88±37.06 (110.47-248)	0.210
Öğlen tok	143.87±33.76 (93-186.5)	162.14±46.99 (122-261)	165.08±54.57 (122-277)	0.368
Akşam aç	187.92±39.32 [#] (127-241)	175.20±66.74 (81.33-305)	150.60±27.82 [#] (111.72-205.67)	0.012
Akşam tok	199.68±60.69 (84-278)	164.86±55.72 (78-291)	163.91±29.99 (130.5-240)	0.06
21:00-24:00	212.37±60.47 (123-321)	175.20±27.48 [#] (129-223)	163.12±39.22 [#] (110.08-236)	0.018
Gece 03:00	199.70±30.54 (142.5-243)	198.47±55.18 (117-301)	158.06±49.33 (117.5-267)	0.206

*Friedman varyans analizi, [#] ¥ Wilcoxon analizi (p<0.01)

Veriler ortalama±SD (minumum-maksimum) olarak verilmiştir

6. TARTIŞMA

İntensif insülin tedavisi ile sağlanan metabolik kontrolün, uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonlardan nefropati, retinopati ve nöropati sıklığını minumuma indirdiği DCCT çalışmasında gösterilmiştir (sırasıyla, %34,%76,%69) (107). Diyabetle ilişkili mikrovasküler hasarlanmanın puberte yaşlarında ivme kazandığı ve bu dönemde sağlanan metabolik kontrolün önemli olduğu vurgulanmıştır. Birçok çalışmada, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine ve öğün planına uyum sorunlarının sık yaşandığı ve olası mikrovasküler komplikasyonların gelişiminin önlenmesi için iyi metabolik kontrolün önemli olduğu adolesan yaş grubu için insülin infüzyon pompasının çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre alternatif bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (7,135,136). İnsülin infüzyon pompa kullanımının etkin, güvenilir ve daha iyi metabolik kontrol sağladığının gösterilmesi ile son yıllarda özellikle 7 yaş altı çocuk hastalarda da kullanım sıklığında dramatik artışlar izlenmektedir (7,109,112,137,138).

İnsülin infüzyon pompası ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu kısa dönem çalışmalardır (7,102,120). Hanas ve arkadaşları, insülin infüzyon pompa uygulamasında 5 yıllık süreyi tamamlayan (23/89 hasta) uzun dönem insülin infüzyon pompa sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında, insülin infüzyon pompa tedavisinin ilk 3 yılda metabolik kontrolde belirgin iyileşme sağladığını ve 3. yıldan sonra HbA1c değerlerinde artış eğilimi saptamışlardır (91). Plotnick ve arkadaşları, yaşları 4-18 arası olan ve ortalama takip süresi 28 ay olan 95 hastada insülin infüzyon pompa uygulaması sonrası HbA1c değerlerinde ilk 6 ayda belirgin düzelme saptadıklarını ancak 6. aydan sonra HbA1c değerlerinde bir artış eğilimi gözlemediklerini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada, HbA1c değerlerinde 28. ayın sonunda ortalama %0.3'lük (%8.1& 7.9) bir düşüş saptamışlardır (5). DCCT raporundan sonraki uzun dönem çalışma sonuçlarını bildiren Ahern ve arkadaşları, yaşları 1-18 arası olan 161 hastayı kapsayan çalışmalarında, okul öncesi (1-6 yaş), okul grubu (7-11 yaş) ve adolesan (12-18 yaş) yaş grubu olarak üçe ayırdıkları hastalarında, insülin infüzyon pompasına geçiş ile adolesan grupta HbA1c değerlerinde 3. yılın sonunda %0.7 bir düşüş saptamışlardır (110). Boland ve arkadaşları, karbonhidrat sayımı ve esnek insülin tedavi rejimi alan, yaşları 12-20

arası olan 24'ü insülin infüzyon pompası, 50'si çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan hastalarda tedavinin 6. ve 12. ayında metabolik iyileşmenin insülin infüzyon pompa grubunda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada, pompa uygulaması sonrası HbA1c değerinde %0.9 (%8.4 ve %7.5) düşme saptarlarken, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan grupta bu düşme %0.5 (%8.8-8.3) olarak saptanmıştır (102). 1979-2000 yıllarını kapsayan, 52 çalışmadaki 1547 pompa kullanıcısının sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında, insülin infüzyon pompa uygulaması süresi 1 yıldan uzun süre olanlarda HbA1c değerlerindeki düşme %1.2 (%8.68 & %7.48, $p<0.001$) saptanırken, pompa uygulama süresi 1 yılın altında olanlarda bu düşüş %0.2 (%9.4 & %9.2) olarak saptanmıştır (108). Alemzadeh ve arkadaşları, yaşları 10.1-17.8 yaş arası olan diyabetlilerde 1 yıl süreyle esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile insülin infüzyon pompasını karşılaştırdıkları çalışmalarında insülin infüzyon pompa grubunda HbA1c değerinde %0.6 düşme (%8.4-%7.8) saptarlarken, diğer grupta %0.3'lük (%8.5-%8.2) bir düşme saptamışlardır (1). Literatürdeki çalışmaların çoğu kısa dönem çalışmalar olup bu çalışmamızın sonuçları uzun dönemi kapsamı açısından önemlidir. Bu çalışmamızda, uzun dönem insülin infüzyon pompa uygulaması sonucu HbA1c değerleri esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi dönemine göre %0.5 (%7.71&%8.21) ve çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları döneme göre de %1'lik (%8.71&%7.71) bir düşüş saptanmıştır. DCCT raporunda da belirtildiği gibi HbA1c değerlerindeki %1'lik düşüş diyabete bağlı gelişebilecek komplikasyonları %21-49 oranında azaltması açısından önemli bulunmuştur (6). Bu nedenle çalışmamız süresince HbA1c değerlerinde sağlanan bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı saptanmasada ileri dönemde görülebilecek mikrovasküler komplikasyonların sıklığını azaltması açısından önemli bulunmuştur. Çalışmamızda, 1. yılın sonundaki (HbA1c:%6.99) ortalama HbA1c değeri 2. yılın (HbA1c:%7.23) ve 3. yılın (HbA1c:%7.65) sonundaki değerden daha düşük saptanmış olup bu durum hastaların ilk yıl iyi motivasyonları ile açıklanmıştır. İnsülin infüzyon pompasına geçiş ile sağlanan HbA1c'deki düşmenin esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları döneme göre yüksek saptanması adolesan yaş

grubunda insülin infüzyon pompasının metabolik kontrolü sağlamada daha etkin olduğunu göstermiştir.

İnsülin infüzyon pompa uygulaması ile ilgili çalışmaların birçoğunda insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile metabolik kontrolün düzeldiği rapor edilmiştir (1,102,108,110,137). Ancak bazı çalışmalarda insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile sağlanan metabolik kontrollerin geçici olduğu bildirilirken, çalışmaların bazılarında ise metabolik kontrollerinde herhangi bir değişimin gözlemlenmediği vurgulanmıştır (5,91,111). Alemzadeh ve arkadaşları çalışmalarında, 1. yılın sonunda insülin infüzyon pompa kullanan hastaların %40'ında ve diğer grubun da %22.5'inde HbA1c değerinde %1 den fazla düşüş gözlemleyerek insülin infüzyon pompa tedavisinin metabolik kontrolü sağlamada daha etkin olduğunu vurgulamışlardır (1). Moniatis ve arkadaşları da insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile hastaların %67.8'inde (38/56) HbA1c değerlerinin %8'in altına indiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada hastaların %39.4'ünde HbA1c değerlerinde %1'den (%8.6&%7.6) fazla düşüş, %19.6'sında artma saptanırken, grubun %41'inde HbA1c değerlerinde herhangi bir değişim gözlemlenmemiştir (111). Çalışmamızda ise insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile hastaların %76.47'sinin HbA1c değerlerinin %8'in altına indiği saptanmıştır. İnsülin infüzyon pompasına geçiş ile hastaların %47.05'inde HbA1c'de %1'den daha fazla düşüş sağlanırken, %29.41'inde ise HbA1c değerlerinde artma gözlemlenmiştir. Hastaların 6. aydan sonra kontrollere düzenli gelmemeleri, kan şekerlerini sık aralıklarla ölçmemeleri ve öğün kurallarına uymamaları, HbA1c değerlerindeki bu artışın nedeni olarak düşünülmüştür.

Birçok çalışmada, özellikle adolesan yaş grubunda insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile bazal insülinin, insülin duyarlılığının artmasına neden olarak total insülin ihtiyacını azalttığı vurgulanmıştır (7,110) 1975-2000 yıllarını kapsayan 12 randomize çalışmanın derlendiği meta-analizde, insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile total insülin ihtiyacının %14 azaldığı rapor edilmiştir (139). Başka bir meta-analiz çalışmasında ise, insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile total insülin ihtiyacının %16 oranında (0.74 U/kg/gün & 0.62 lu/kg/gün) azaldığı saptanmıştır (108,139). Alemzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise insülin infüzyon

pompa tedavisine geçiş ile total insülin ihtiyacının %6.1 oranında azaldığı (0.97 U/kg & 0.91) ve bolus/bazal oranının ise arttığı (1.0 U/kg & 1.32 U/kg) saptanmıştır. Aynı çalışmada, karbonhidrat sayan ve bazal insülin olarak insülin glargin kullanan grupta ise total insülin ihtiyacında minimal azalma (1.1 U/kg dan 0.97 U/kg), bolus /bazal insülin oranında ise belirgin artma gözlenmiştir. (1.07 U/kg den 1.29 U/kg)(1). Boland ve arkadaşları da çalışmalarında, tedavinin 12. ayında insülin infüzyon pompa grubunda total insülin ihtiyacında azalma (1.2 U/kg & 1.0 U/kg, p=0.24) saptarlarken, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan grupta artma (1.3 U/kg & 1.5 U/kg, p=0.009) saptamışlardır (102). Aher ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile adolesan yaş grubundaki total insülin ihtiyacındaki azalmanın (0.74 IU/kg & 0.58 IU/kg) diğer yaş grubundaki çocuklara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (110). Bu çalışmamızda da literatürdeki çalışmalarda olduğu gibi insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile total insülin ihtiyacında %7'lik bir azalma sağlanmıştır. Ancak, esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan dönemler arasında total insülin ihtiyacında değişim gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlar, insülin infüzyon pompası ve esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile sağlanan esnek yaşamın, beklenen bolus/bazal insülin ihtiyacında artmaya neden olmaması açısından önemli bulunmuştur.

İntensif insülin tedavisinin sağladığı iyi metabolik kontrolün kaçınılmaz sonuçlarından biri de hipoglisemi sıklığındaki artmadır. Bu durum, DCCT raporunda da açık bir şekilde vurgulanmıştır. DCCT çalışmasında intensif insülin tedavisi alan adolesan grupta hipoglisemi sıklığının erişkin gruba göre üç kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (85.7'e karşı 26.7 epizod/100 hasta/yıl) (107). Birçok çalışmada, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile hafif, orta ve ağır derecede olan hipoglisemi sıklığının azaldığı rapor edilmiştir (1,102,111,140). Weintrob ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada ise insülin infüzyon pompa kullanıcılarında ağır hipoglisemi sıklığının çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre artmadığı saptanmıştır (7). Boland ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada insülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile hipoglisemi sıklığının %50 azaldığı rapor edilmiştir (102). İntensif insülin tedavisinde gözlenen ağır hipoglisemi epizodlarının en önemli nedenin bireysel faktörler ve eğitim

yetersizliğinden kaynaklandığı vurgulanmıştır. Diyabetli hastalardaki artmış hipoglisemi sıklığı genellikle, ağır fiziksel egzersiz öncesinde ve sonrasında yeterli önlemin alınmamasına, kan şekerelelerinin sık ölçülmemesine hastaların vücut kitle indeksinin düşüklüğüne, diyabet süresinin uzunluğuna, kan şekere yüksekliğindeki değişkenliğe, ortalama glukoz değerlerinin alt sınırdaki olmasına bağlanmıştır (141-143). Aile bireylerinin ve insülin infüzyon pompası kullanan çocukların iyi eğitimi ve uygun KH/I oranının kullanılması, hipoglisemi sıklığını azaltacağı bildirilmektedir (1). Literatürde, hipoglisemi sıklığının azaldığına dair çalışmalar olmakla birlikte hipoglisemi sıklığının istatistiksel olarak değişmediği veya arttığına dair çalışmalar da mevcuttur (7,108,144,145). Bu çalışmamızda insülin pompa uygulamasına geçiş ile hipoglisemi sıklığında esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi aldıkları dönemlere göre artma eğilimi saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak iki hastada, hastadan kaynaklanan faktörlerden dolayı (bolus öncesi kan şekerelelerinin ölçülmemesi, bolusun gitmediği zannedilerek ard arda bolus gönderilmesi, v.s) doktor müdahalesi gerektirecek ağır hipoglisemik durum yaşanmıştır. Ayrıca, insülin infüzyon pompa uygulaması sonrası hafif ve orta derecedeki hipoglisemi sıklığındaki artışın nedeni, insülin infüzyon pompası kullanımı sırasında günlük kan şekere ölçüm sayısının çok fazla olması ve hiçbir hipogliseminin gözden kaçırılmaması olabilir.

İntensif insülin tedavisinin kilo artışı ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (1,91,107,108,111). Özellikle DCCT çalışmasında iyi metabolik kontrolün kilo artışı ile ilişkili olduğu ve intensif insülin tedavisinin obezite riskini iki kat artırdığı saptanmıştır (6,107). Alemzadeh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, insülin infüzyon pompa grubunda vücut ağırlığının bazal insülin olarak insülin glarginin kullanıldığı çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi grubuna göre istatistiksel olarak artığı saptanmıştır (1). Weintrob ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise insülin infüzyon pompa grubunda kilo artışı saptanmazken, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan grupta kilo artışı saptanmıştır (7). Başka bir çalışmada, insülin infüzyon pompa tedavisi alan grupta 1. yılın sonunda aşırı kilonun 2.4 kat artığı saptanırken çoklu doz insülin enjeksiyonu tedavisi alan grupta bu artışın 4 kat olduğu saptanmıştır (102). Hanas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pompa

kullanıcılarında VKİ SDS'lerinde (0.65'e karşı 0.81) artış saptamalarına karşın bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır (91). Ancak bazı çalışmalarda da insülin infüzyon pompa tedavisinin metabolik kontrolü iyileştirmesine karşın istatistiksel olarak kilo artışına neden olmadığı da saptanmıştır (110,111,140). Bu çalışmamızda ise hastaların VKİ SDS'lerinde artış eğilimi olduğu saptanmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İnsülin infüzyon pompası uygulaması sonrası gözlenen kilo artışı eğilimi, pubertal dönemde fizyolojik olarak alınan kilo artışına veya insülin infüzyon pompasının sağladığı esnek yeme seçeneğinin kötü kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinden, insülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile hastaların yaşam kalitelerinin, memnuniyetlerinin ve fizikososyal fonksiyonlarının olumlu yönde etkilendiği birçok çalışmada vurgulanmıştır (108,116). İnsülin infüzyon pompa tedavisi kullanan hastaların %95'nin insülin infüzyon pompasının sağladığı esnek yaşamdan dolayı çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine geçmek istemedikleri saptanmıştır (113). Weintrob ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hastalarının %69'unun (16/23) insülin infüzyon pompasının sağladığı esnek yaşamdan, enjeksiyon sıklığının daha az olmasından ve daha stabil kan şekerlerinden dolayı insülin infüzyon pompası tedavisine devam etmek istemişlerdir (7). Aher ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yaşam kalitesi niceleyici olarak değerlendirmemiş olmalarına karşın, , insülin infüzyon pompası kullanan hastaların çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre memnun oldukları saptanmıştır (110). Bu çalışmamızda, yaşam skorunu değerlendiren niceleyici parametreler kullanılmamasına karşın insülin infüzyon pompası kullanan hastalarımızın tümünün çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine geri dönmek istemedikleri ve pompanın sağladığı konfordan oldukça memnun oldukları gözlemlenmiştir.

İnsülin pompa uygulaması sırasında hastalara çok düşük dozlarda bazal insülin gittiği için veya çoklu doz insülin enjeksiyonunda olduğu gibi uzun etkili depo insülin kullanılmadığı için insülin infüzyon pompasının bir saatten uzun süre durdurulması veya vücuttan ayrılması diyabetik ketoasidoz riskini artırmaktadır. Ayrıca, insülin infüzyon pompa uygulaması esnasında, infüzyon kateterinin

sızdırması veya infüzyon kateterin yerinden çıkması durumunda cihazların alarm vermemesi nedeniyle diyabetik ketoasidoz riskini yüksek olabileceği bildirilmektedir. Bunun içinde insülin infüzyon pompa tedavisi alan hastaların olası aksayan bir durumun fark etmeleri için günde en az 4 kez kan şekerlerini ölçmeleri önerilmektedir (2,100). İnsülin infüzyon pompa uygulaması sonrası birçok çalışmada diyabetik ketoasidoz sıklığının artmadığı bildirilmektedir (5,102,120,140). Dimeglio ve arkadaşları karbonhidrat sayımı ile uygulanan insülin infüzyon pompasının diyabetik ketoasidoz riskini ve ağır hipoglisemi riskini artırmaksızın metabolik kontrolde iyileşme sağladığını göstermişlerdir (120). Boland ve arkadaşları da, insülin infüzyon pompa tedavisine geçişle diyabetik ketoasidoz sıklığında artış rapor etmemişlerdir (102). Başka bir çalışmada, insülin infüzyon pompası kullanan hasta grubunda diyabetik ketoasidoz sıklığının çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan gruba göre daha yüksek olduğu saptanırken, diyabetik ketoasidoz gelişim sıklığı açısından bir fark saptanmamıştır (7). Hanas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise insülin infüzyon pompası kullanan ve 5 yıllık süreci tamamlayan hastaların %21.7'sinde (5/23) diyabetik ketoasidoz saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada pompa öncesi DKA epizodu 11 iken, pompa sonrası DKA epizodu 6 olarak saptanmıştır (91). Bu çalışmamızda ise bir hastada hastaneye yatmasını gerektirmeyecek diyabetik ketoasidoz durumu saptanmıştır. Hiçbir hastamızda insülin infüzyon pompa uygulamasına geçişten sonra diyabetik ketoasidoz epizodu gözlemlenmemiştir.

İnsülin pompa uygulamasının diğer sık görülen komplikasyonları infüzyon kateterinin bulunduğu bölgede görülen cilt enfeksiyonları ve irritasyondur (100). Bu çalışmamızda, infüzyon kateteri olarak metal iğne seti kullanan iki hastamızda kateter bölgesinde abse oluştuğu saptanmıştır. Nedeni, infüzyon kateterinin sık değiştirilmemesine bağlanmıştır. Bunun dışında infüzyon kateteri ile ilgili ciddi enfeksiyon bulgusu hiçbir hastamızda saptanmamıştır.

Sonuç olarak, adolesan yaş grubunda insülin infüzyon pompa tedavisinin, esnek ve esnek olmayan çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine göre, diyabetik ketoasidoz ve hipoglisemi riskini artırmaksızın etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Bu çalışma, ayrıca karbonhidrat sayımı ile esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin sosyal ve maddi nedenlerle insülin infüzyon pompa tedavisi

uygulanamayan hastalarda da etkin ve güvenilir olarak kullanılabileceğini ve insülin infüzyon pompasına alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermiştir.

6.1. Sonuçlar

1. İnsülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile hastaların metabolik kontrollerinde düzelme gözlenmiştir. Bu düzelme uzun dönemde görülebilecek mikrovasküler komplikasyonların minimuma indirilmesi açısından önemli bulunmuştur.
2. Karbonhidrat sayımı ile birlikte esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine geçiş ile gözlenen metabolik düzelme, bu tedavinin sosyal ve maddi nedenlerle insülin infüzyon pompa tedavisi kullanamayan tip 1 diyabetli hastalarda da alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğinin göstermiştir.
3. Esnek çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine geçiş ile metabolik kontrollerde iyileşme olduğu gözlenmesine karşın insülin infüzyon pompa tedavisi kadar etkin olmadığı görülmüştür.
4. İnsülin infüzyon pompa tedavisine geçiş ile hastaların VKİ SDS'lerinde artma eğilimi gözlenirken bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
5. İnsülin infüzyon pompa uygulaması sonrası hipoglisemi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına karşın insülin infüzyon pompa uygulaması sonrası hipoglisemi eğiliminde artma eğilimi saptanmıştır.
6. Hipoglisemi sıklığında istatistiksel olarak bir artış saptanmamasına karşın, iki hastada bireysel hatalardan kaynaklanan ve acil müdahale gerektiren iki ciddi hipoglisemi epizodu yaşanmıştır.
7. İnsülin infüzyon pompa uygulamasına geçiş ile total insülin ihtiyacında %7 azalma saptanmıştır.
8. İnsülin infüzyon pompa uygulaması süresince hiçbir hastada diyabetik ketoasidoz gelişmemiştir. İnsülin infüzyon pompa uygulamasının diyabetik ketoasidoz riskini artırmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. 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-e95.
2. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18: S14-S20.
3. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* 1979;300:573-578.
4. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001;161: 2293-2300.
5. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 1142-1146.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-986.
7. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003;112: 559-564.

8. Boggetti E, Calori G, Meschi F, Macellaro P, Bonfanti R, Chiumello G. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type I diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10: 587-592.
9. Plodkowski RA and Edelman DV. The state of insulin pump therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9: 329-337.
10. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Pennsylvania: Elsevier (Saunders), 2004: 1947-1972.
11. Morales A.E, She J.X, Schatz D.A. Genetics of Type 1 Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 403-410.
12. She JX, Marron MP. Genetic susceptibility factors in type 1 diabetes: linkage, disequilibrium and functional analyses. *Curr Opin Immunol* 1998;10: 682-689.
13. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O, editors. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd, 2005: 436-491.
14. Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 411-426.
15. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2006;7:341-342.
16. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367: 847-858.
17. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-1578.

18. Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, editors. *Pediatric Endocrinoloji*. Kayseri: Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği, 2003: 415-455.
19. Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York (USA): Marcel Decker, 2003: 611-651.
20. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group *Lancet* 2000;355: 873-876.
21. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000;23: 1516-1526.
22. LaPorte RE, Matsushima M, and Chang YF. Prevalence and incidence of insülin –dependent diabetes. Bethesda (MD): National Institutes of Health. 1995; 37-46.
23. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42: 1395-1403.
24. Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;3: B3-B8.
25. Escobar O, Becker D.J, Drash A.L. Manangement of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York (USA): Marcel Dekker, 2003; 653-667.
26. Sperling M.A. Diabetes Mellitus. In: Sperling M.A, editor. *Pediatric Endocrinology*. Pennsylvania (USA): Saunders Elseiver Science, Philadelphia, 2002; 323-366.

27. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjoblad S, Lindberg B, Lernmark B, Cilio C, Ivarsson SA, Lernmark A. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20: 429-437.
28. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-dependent Diabetes in Childhood and Adolescence <http://www.ispad.org/>. 2000.
29. Todd JA. From genome to aetiology in a multifactorial disease, type 1 diabetes. *Bioessays* 1999;21:164-174.
30. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2: 347-353.
31. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. Familial risk of type I diabetes in European children. *Diabetologia* 1998;41: 1151-1156.
32. Kelly MA, Mijovic CH, Barnett AH. Genetics of type 1 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15: 279-291.
33. Buzzetti R, Quattrocchi CC, Nistico L. Dissecting the genetics of type 1 diabetes: relevance for familial clustering and differences in incidence. *Diabetes Metab Rev* 1998;14: 111-128.
34. Anjos SM, Tessier MC, Polychronakos C. Association of the cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene with type 1 diabetes: evidence for independent effects of two polymorphisms on the same haplotype block. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 6257-6265.
35. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, Winter W, Muir A, Derovanesian D, Shah S. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. *J Clin Invest* 1994;93: 2403-2407.

36. Yang M, Charlton B, Gautam AM. Development of insulinitis and diabetes in B cell-deficient NOD mice. *J Autoimmun* 1997;10: 257-260.
37. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31: 391-410.
38. Winter WE, Haris N, and Schatz D. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. *Clinical Diabetes* 2002;20: 183-191
39. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC, Cooper LZ, Notkins AL, Rubinstein P. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 1985;1: S170-S176.
40. Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonrot M, Koskela P, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, Hyoty H. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol* 2003;132: 271-277.
41. Sadeharju K, Lonrot M, Kimpimaki T, Savola K, Erkkila S, Kalliokoski T, Savolainen P, Koskela P, Ilonen J, Simell O, Knip M, Hyoty H. Enterovirus antibody levels during the first two years of life in prediabetic autoantibody-positive children. *Diabetologia* 2001;44: 818-823.
42. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vahasalo P, Karjalainen J, Koskela P, Roivainen M, Leinikki P, Hovi T, . A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995;44:652-657.
43. Viskari HR, Roivainen M, Reunanen A, Pitkaniemi J, Sadeharju K, Koskela P, Hovi T, Leinikki P, Vilja P, Tuomilehto J, Hyoty H. Maternal first-trimester

- enterovirus infection and future risk of type 1 diabetes in the exposed fetus. *Diabetes* 2002;51: 2568-2571.
44. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, Couper JJ, Tait BD, Colman PG, Harrison LC. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000;49: 1319-1324.
 45. Blomqvist M, Juhela S, Erkkila S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, Vaarala O, Simell O, Knip M, Ilonen J. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin Exp Immunol* 2002;128: 511-515.
 46. Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, Melbye M. Childhood vaccination and nontargeted infectious disease hospitalization. *JAMA* 2005;294: 699-705.
 47. Hiltunen M, Lonrot M, Hyoty H. Immunisation and type 1 diabetes mellitus: is there a link? *Drug Saf* 1999;20: 207-212.
 48. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, Vadheim CM, Black SB, Shinefield HR, Davis RL, Bohlke K. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108: E112.
 49. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988;37: 1625-1632.
 50. Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, Lindstrom J, Sippola H, Lounamaa R, Toivanen L, Tuomilehto J, Akerblom HK. Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* 1991;14:415-417.
 51. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC, Chase HP, Klingensmith G, Hamman RF. Early exposure to cow's milk

- and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42: 288-295.
52. Johnston CS, Monte WC. Infant formula ingestion is associated with the development of diabetes in the BB/Wor rat. *Life Sci* 2000;66: 1501-1507.
 53. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994;17: 13-19.
 54. Pietropaolo M, Castano L, Babu S, Buelow R, Kuo YL, Martin S, Martin A, Powers AC, Prochazka M, Naggert J, . Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *J Clin Invest* 1993;92: 359-371.
 55. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu L, Hoffman M, Chase HP, Erlich HA, Hamman RF, Eisenbarth GS, Rewers M. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. *JAMA* 1996;276: 609-614.
 56. Couper JJ, Steele C, Beresford S, Powell T, McCaul K, Pollard A, Gellert S, Tait B, Harrison LC, Colman PG. Lack of association between duration of breast-feeding or introduction of cow's milk and development of islet autoimmunity. *Diabetes* 1999;48: 2145-2149.
 57. 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.
 58. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003;417: 77-80.
 59. Collins J, Pien FD, Houk JH. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *Am J Med Sci* 1989;297: 174-175.

60. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22: 359-370.
61. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006;7: 101-107.
62. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Hilgertova J, Prazna J, Jaresova M, Striz I. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005;54: 41-48.
63. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 427-449.
64. Wolfsdorf JI. Improving diabetes control in adolescents. *Diabetes Care* 1999;22: 1767-1768.
65. Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients. *Am Fam Physician* 2006;74: 971-978.
66. Aly T, Devendra D, Eisenbarth GS. Immunotherapeutic approaches to prevent, ameliorate, and cure type 1 diabetes. *Am J Ther* 2005;12: 481-490.
67. Lipton R, LaPorte RE, Becker DJ, Dorman JS, Orchard TJ, Atchison J, Drash AL. Cyclosporin therapy for prevention and cure of IDDM. Epidemiological perspective of benefits and risks. *Diabetes Care* 1990;13: 776-784.
68. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab* 2006;8: 26-30.
69. Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients. *Am Fam Physician* 2006;74: 971-978.

70. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocr Rev* 2001;22: 706-717.
71. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: a long acting insulin analog. *J Postgrad Med* 2005;51: 68-71.
72. Hordern SV, Russell-Jones DL. Insulin detemir, does a new century bring a better basal insulin? *Int J Clin Pract* 2005;59: 730-739.
73. Lorini R, Ciriaco O, Salvatoni A, Livieri C, Larizza D, D'Annunzio G. The influence of dietary education in diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;9: 279-285.
74. Boland E, Savoye M. Nutrition strategies for adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Lippincotts Prim Care Pract* 1997;1: 270-284.
75. Prasek M, Bozek T, Metelko Z. Continuous Subcutaneous İnsülin İnfüsion (CSII). *Diabetologia Croatica* 2003; 32-3.
76. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care* 1999;22: 667-673.
77. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998;98: 897-905.
78. Johnson MA. Carbohydrate Counting for People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2006;13: 149.
79. Özer E. Kan şekeri kontrolü için karbohidrat sayımı. Gri tasarım. İstanbul 2003.
80. Son NE, Son O. Karbonhidrat sayım yöntemi uygulamasında türk mutfağı ve damak tadı. İzmir 2006; 1-58.

81. Franz MJ, Horton ES, Sr., Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Coulston AM, Henry RR, Hoogwerf BJ, Stacpoole PW. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994;17: 490-518.
82. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 1453-1458.
83. Vlachokosta FV, Piper CM, Gleason R, Kinzel L, Kahn CR. Dietary carbohydrate, a Big Mac, and insulin requirements in type I diabetes. *Diabetes Care* 1988;11: 330-336.
84. Waldron S, Hanas R, Palmvig B. How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res* 2002;57 1: 62-65.
85. Warshaw HS, Kulkarni K. Complete Guide to Carb Counting. Complete Guide to Carb Counting. American Diabetes Association 2004; 1-250.
86. Thurm U. The ABC of Insulin Pump Therapy. 1993.
87. Schiffrin AD, Desrosiers M, Aleyassine H, Belmonte MM. Intensified insulin therapy in the type I diabetic adolescent: a controlled trial. *Diabetes Care* 1984;7: 107-113.
88. Bretzel RG, Voigt K, Schatz H. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) implications for the pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106: 369-372.
89. Rodrigues IA, Reid HA, Ismail K, Amiel SA. Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service. *Diabet Med* 2005;22: 842-849.

90. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25: 593-598.
91. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006;7: 25-31.
92. Wilde MI, McTavish D. Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 1997;54: 597-614.
93. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20: 178-88.
94. Bolli GB. Physiological insulin replacement in type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109: S317-S332.
95. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1983;24: 326-329.
96. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the Use of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for Diabetes. Technology Appraisal Guidance no. 57. Revised by the National Institute of Clinical Excellence (No194) London, 2003; 3.
97. Farkas-Hirsch R, Hirsch IB. Continuous subcutaneous insulin infusion: a review of the past and its implementation for the future. *Diabetes Spectrum* 1994;7: 80-84.
98. 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.
99. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 1232-1235.
 100. Weintrob N, Shalitin S, Phillip M. Why pumps? Continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J* 2004;6: 271-275.
 101. de Galan BE. Insulin pump therapy, should we consider it more often? *Neth J Med* 2004;62: 341-343.
 102. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 1779-1784.
 103. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002;141: 490-495.
 104. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton E, Totka J, Kirby M. Beneficial effects of flexible insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003;40:137-142.
 105. Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16: 1047-1050.

106. Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N. Engl. J. Med* 2000;342: 381-9, *Surv Ophthalmol* 2001;45: 459-460.
107. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994;125:177-188.
108. Weissberg-Benchell J, Ntisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26: 1079-1087.
109. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27: 1554-1558.
110. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, Tamborlane WV. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002;3: 10-15.
111. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001;107: 351-356.
112. Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15: 338-352.
113. Rudolph JW, Hirsch IB. Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic. *Endocr Pract* 2002;8: 401-405.

114. Guinn TS, Bailey GJ, Mecklenburg RS. Factors related to discontinuation of continuous subcutaneous insulin-infusion therapy. *Diabetes Care* 1988;11: 46-51.
115. Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 2003;20: 586-593.
116. Schiel R. Continuous subcutaneous insulin infusion in patients with diabetes mellitus. *Ther Apher Dial* 2003;7: 232-237.
117. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002;140: 235-240.
118. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Resource utilization and costs of care in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995;18: 1468-1478.
119. Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Audit of medical care. Am J Med* 1985;79: 685-691.
120. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004;145: 380-384.
121. Chantelau E, Lange G, Sonnenberg GE, Berger M. Acute cutaneous complications and catheter needle colonization during insulin-pump treatment. *Diabetes Care* 1987;10: 478-482.
122. Toth EL, Boychuk LR, Kirkland PA. Recurrent infection of continuous subcutaneous insulin infusion sites with *Mycobacterium fortuitum*. *Diabetes Care* 1995;18: 1284-1285.

123. van F, I, Razenberg PP, Simoons-Smit AM, van d, V. Carriage of Staphylococcus aureus and inflamed infusion sites with insulin-pump therapy. Diabetes Care 1989;12: 153-155.
124. Pietri A, Raskin P. Cutaneous complications of chronic continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Diabetes Care 1981;4: 624-626.
125. Torrance T, Franklin V, Greene S. Insulin pumps. Arch Dis Child 2003;88: 949-953.
126. Johansson UB, Adamson U, Lins PE, Wredling R. Patient management of long-term continuous subcutaneous insulin infusion. J Adv Nurs 2005;51: 112-118.
127. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. Diabetes 1997;46: 440-443.
128. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, ugendre-Ferrante B, Tauber JP. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. Diabetes Care 1998;21: 977-982.
129. Schmauss S, Konig A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? Diabet Med 1998;15: 247-249.
130. Wright AW, Little JA. Cannula occlusion with use of insulin lispro and insulin infusion system. Diabetes Care 1998;21: 874-875.
131. Wolpert HA, Faradji RN, Bonner-Weir S, Lipes MA. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation. BMJ 2002;324: 1253.
132. Chlup R, Zapletalova J, Seckar P, Chlupova L, Tancosova S, Reznickova M. Benefits of insulin aspart vs phosphate-buffered human regular insulin in

- persons with type 1 Diabetes treated by means of an insulin pump. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2004;148: 27-32.
133. Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, Malone JI, Strowig S, Ahern JA, Lavent F. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump 1. J Diabetes Complications 2001;15: 295-300.
 134. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. Diabetes Care 1999;22: 784-788.
 135. Shalitin S, Josefsberg Z, Lilos P, de-Vries L, Phillip M, Weintrob N. Bedside scoring procedure for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15: 613-620.
 136. Weissberg-Benchell J, Glasgow AM, Tynan WD, Wirtz P, Turek J, Ward J. Adolescent diabetes management and mismanagement. Diabetes Care 1995;18: 77-82.
 137. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, Tamborlane WV. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. Pediatrics 2004;114: 1601-1605.
 138. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, de VL, Phillip M. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. Isr Med Assoc J 2004;6: 284-286.
 139. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in

- patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324: 705.
140. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006;117: 2126-2131.
 141. Allen C, LeCaire T, Palta M, Daniels K, Meredith M, D'Alessio DJ. Risk factors for frequent and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24: 1878-1881.
 142. Janssen MM, Snoek FJ, de Jongh RT, Casteleijn S, Deville W, Heine RJ. Biological and behavioural determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16: 157-163.
 143. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. A prospective population study, 1992-1994. *Diabetes Care* 1997;20(4):497-503.
 144. Retnakaran R, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: modeling predicted benefits in relationship to baseline A1c. *Diabetes Care* 2005;28: 1835-1836.
 145. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25: 2074-2080.