

ULUSAL ÇOCUK DİYABET GRUBU

ÇOCUKLUK ÇAĞI DİYABETİ

TANI VE TEDAVİ REHBERİ

2018



Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği

ULUSAL ÇOCUK DİYABET GRUBU

ÇOCUKLUK ÇAĞI DİYABETİ
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ

2018



ocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği

Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi

Nisan, 2018

ISBN: 978-605-82019-1-0

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic., Ankara
Tel: +90 (312) 222 44 06 • Faks: +90 (312) 222 44 07
www.bulustasarim.com.tr
Yayıncı Sertifika No.: 18408

Telif Hakkı

Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'ne aittir. Önceden Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.



Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği

Adres: Nevbahar Mah. Ahmet Hikmet Sok. Yayla Apt. No :21 34096 Fındıkzade - İstanbul
Email: bilgi@cocukendokrindiyabet.org
Tel:+90 545 400 52 56

ÇOCUKLUK ÇAĞI DİYABETİ TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Editör

Prof. Dr. Zehra AYCAN

Bölüm Editörleri

Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU

Prof. Dr. Aysun BİDECİ

Prof. Dr. Rûveyde BUNDAK

Prof. Dr. Şükran DARCAN

Prof. Dr. Şükrü HATUN

YAZARLAR

İlknur ARSLANOĞLU
Gülsen ATAR
Yasemin ATİK ALTINOK
Zehra AYCAN
Aysun BİDECİ
Çağrı ÇÖVENER
Şükran DARCAN
Hüseyin DEMİRBİLEK
Esra DÖĞER
Olcay EVLİYAOĞLU
Damla GÖKŞEN
Belma HALILOĞLU
Şükrü HATUN
Alev KESER
Nursel MURATOĞLU ŞAHİN
Mehmet Nuri ÖZBEK
Esra PAPTAYA ÇAKIR
Beray Selver EKLİOĞLU
Serap SEMİZ
Bahar TAŞKIN
Filiz TÛTÛNCÛLER
Derya TOPARLAK
R. Gül YEŞİLTEPE MUTLU
Nurdan YILDIRIM
Saliha YILMAZ

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1: ÇOCUKLUK ÇAĞI DİYABETİ

Diyabet Tanımı: Nursel Muratoğlu Şahin	1
Diyabet Tiplendirilmesinde Zorluklar ve Ayırıcı Tanıda Yardımcı Yöntemler: Belma Haliloğlu, Zehra Aycan	5

BÖLÜM 2: TIP 1 DİYABET

Patofizyoloji ve Klinik: Hüseyin Demirbilek	13
Tedavi ve İzlem	
Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuk ve Adolesanlarda Yoğun İnsülin Tedavisi: Esra Papatya Çakır	21
Çocukluk ve Adolesan Dönemde İnsülin İnfüzyon Pompa Kullanımı: Damla Gökşen	27
Beslenme	
Tip 1 Diabetes Mellitusda Tıbbi Beslenme Tedavisi: Yasemin Atik Altınok	35
Diyabetes Mellitusun Tedavisinde Karbonhidrat Sayımı Yöntemi: Alev Keser	41
Tip 1 Diyabette Egzersiz: Mehmet Nuri Özbek	47
Tip 1 Diabetes Mellitus İzlem Kriterleri- Metabolik Kontrol: Aysun Bideci, Esra Döğner	55
Diyabette Hemşirelik Yaklaşımı	
İnsülin Uygulama Bölgeleri: Çağrı Çövenner, Saliha Yılmaz	65
Çocukluk Çağı Diyabetinde Eğitim ve Danışmanlık: Nurdan Yıldırım	69
Hastalık Günlerinde Diyabet Yönetimi: Bahar Taşkın	77
Diyabette Tanı ve İzlemede Psikolojik Yaklaşım: Derya Toparlak	87
Diyabetlilerin Sosyal Yaşamdaki Durumu (Tatil, Askerlik, İş vs): Gülşen Atar	93

İÇİNDEKİLER

Komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) Tedavi ve İzlemi: Şükrü Hatun.....	101
Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Hipogliseminin Değerlendirilmesi ve Yönetimi: R. Gül Yeşiltepe Mutlu, Şükrü Hatun	119
Diyabetik Nefropati: Şükran Darcan.....	133
Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Cerrahi: Beray Selver Eklioğlu.....	141

BÖLÜM 3: TİP 2 DİYABET

Patofizyoloji, Klinik - Tanı: İlknur Arslanoğlu.....	149
Tip 2 DM Tedavisi: Olcay Evliyaoğlu.....	153
Tip 2 Diyabetin Önlenmesi: Filiz Tütüncüler.....	159

BÖLÜM 4: MONOGENİK DİYABETLER

Yenidoğan Diyabeti: Erdal Eren.....	167
Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY): Belma Haliloğlu, Serap Semiz.....	177

ÖNSÖZ

Ulusal Çocuk Diyabet Grubu tarafından hazırlanan bu rehberde çocukluk çağı diyabetinin yönetiminden sorumlu olan diyabet ekiplerinin gereksinimlerinin karşılanması amaçlanmıştır. Her yaşta farklı özellikler içeren çocukların diyabetini yönetmek yalnızca tanı koyup reçete yazmaktan, kontrollerde tahlillerine bakmaktan ibaret değildir. Diyabet yönetimi; hem diyabetli çocuklar ve aileleri, hem de diyabet ekipleri için gerekli ve değişen bilgiyi öğrenmek, uygulamaları bilmek, ekip içinde ve aile/çocuk ile etkili iletişim kurmak, psikososyal sorunları görmek ve çözüm bulmaya çalışmak gibi birçok bileşeni kapsayan, sabır isteyen uzun bir süreci içerir. Biz diyabet ekiplerinin en önemli görevi çocuk ve ailelere diyabeti kendilerinin yönetebileceği bilgi, beceri ve tutum kazandırmaktır ki, bu da iyi bir diyabet eğitimi ve danışmanlık hizmeti ile mümkündür. İlaveten diyabetli çocuk/ergen ve aileye dokunmak, her zaman yanlarında olduğumuzu hissettirmek, psikososyal problemlerini desteklemek diyabet yönetiminde önemlidir. Bütün bunları yapmak; hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ile tam bir ekip anlayışı içerisinde çalışmakla mümkündür. Ekibin de kendi içerisinde iyi bir iletişimde olmaları, birbirlerinin bilgi ve deneyimlerini paylaşmaları gereklidir. Bu kitap, diyabet yönetiminde bütüncül bir yaklaşımla yazılmış olup, diyabetin tanımlanmasından tedavisine, hemşirelik bakımından psikolojik yönetimine, sosyal alanlardaki sorunlarına kadar kapsayıcı ve sentezlenmiş bilgiler içeren, diyabet ekiplerinin günlük kullanımda ihtiyaçlarını gidermeyi hedefleyen bir eserdir.

Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi ilk kez hazırlanmıştır ve değişen bilgiler ışığında gereksinim duyulan zaman dilimlerinde güncellenmesi de planlanmıştır. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen yazarlarımıza, bölüm editörlerimize teşekkür eder, faydalı olmasını dilerim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Zehra Aycan
Diyabet Grubu Başkanı

DİYABET TANIMI

Uzm. Dr. Nursel Muratoğlu Şahin

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

Diyabet; insülin sekresyonunda ve/veya insülin etkisinde bozukluğa bağlı olarak gelişen; açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna yol açan kronik bir hastalıktır.

Çocuk ve adolesanlarda diyabet tanısı kan şekeri ölçümü ve semptomların varlığıyla konur. Hiperglisemi semptomları olan (poliüri, polidipsi, noktüri, enuresis, çok yemesine rağmen kilo kaybı) hastada glukometre ile kan şekeri ölçümü pratik bir yöntem olmakla birlikte diyabet tanısı için laboratuvarında venöz kan şekeri ölçümü yapılmalıdır.

Diyabet Tanı Kriterleri

- Açlık kan şekerinin ≥ 126 mg/dl olması veya
- OGTT'de 2. saat kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması veya (1,75 gr/kg max 75gr glukoz yüklenmeli)
- Rasgele kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olması ve diyabetin klasik semptomlarının olması (Poliüri, polidipsi, noktüri, enuresis, kilo kaybı, polifaji varlığında)
- HbA1c $> \%6,5$ olması (Tip 1 diyabet tanısında tek başına HbA1c'nin tanısız değeri tartışmalıdır)

Tanının Teyit Edilmesi Gereken Durumlar

- Tesadüfen saptanan asemptomatik hiperglisemi
- Hafif veya atipik klinik prezentasyon
- Akut enfeksiyonlar, travma, strese saptanan hiperglisemilerde geçici hiperglisemilerin ekarte edilmesi için kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Tanının teyidi için açlık ve tokluk kan şekeri ve/veya OGTT gerekebilir.

Bozulmuş Açlık Glukozu; açlık kan şekerinin 100 - 125 mg/dl olmasıdır.

Bozulmuş Glukoz Toleransı; OGTT'de 2. saat kan şekerinin 140 - 199 mg/dl olmasıdır.

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) normal glukoz homeostazı ile diyabet arasında kalan karbonhidrat metabolizma bozukluklarıdır. BAG ve BGT olan hastalar 'prediyabet' olarak da değerlendirilebilir ve bu hastaların özellikle obezite eşlik ediyorsa Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskleri artmıştır. Hasta obez değilse monogenik diyabetler bakımından ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ülkemizde en sık görülen MODY 2 nin yalnızca açlık hiperglisemisi olarak seyrettiği hatırlanmalı ve hastalar diğer diyabet tipleri ile ilgili araştırılmalıdır.

Diyabet Sınıflaması

Son yıllarda çocuk ve adolesanlarda diyabet sınıflamalarının beta hücre rezervi dikkate alınarak yapılması önerilmektedir. Tablo 1'de ISPAD'ın yayınlanan son kılavuzundaki sınıflama gösterilmiştir.

Tablo 1: Çocuk ve Adolesanlarda Diyabet Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabet (beta hücre yıkımı sonucu komplet insülin eksikliği)

- a) İmmünite ilişkili
- b) İdiyopatik

II. Tip 2 Diyabet

İnsülin direnci ve/veya insülin eksikliği

III. Diğer spesifik tipler

A) Beta Hücre Fonksiyonunda Genetik Defektler

MODY

- 1) MODY 1 (HNF-4 α mutasyonu)
- 2) MODY 2 (Glukokinaz mutasyonu)
- 3) MODY 3 (HNF-1 α , TCF-1 mutasyonu)
- 4) MODY 4 (IPF-1 mutasyonu)
- 5) MODY 5 (HNF-1 β , TCF-2 mutasyonu)
- 6) MODY 6 (neuro-D1/beta-2 mutasyonu)
- 7) MODY 7 (KFL11 mutasyonu)
- 8) MODY 8 (CEL mutasyonu)
- 9) MODY 9 (Pax 4 mutasyonu)
- 10) MODY 10 (insülin gen mutasyonu)
- 11) MODY 11 (BLK gen mutasyonu)

Geçici Neonatal Diyabet

6q24imprinting defektleri, KCNJ11, ABCC8 mutasyonları

Kalıcı Neonatal Diyabet

KCNJ11, ABCC8 mutasyonları

Mitokondriyal DNA mutasyonları

Diğerleri

B) İnsülin Etkisinde Genetik Defektler

- 1) Tip A insülin direnci
- 2) Leprechaunism
- 3) RabsonMendenhall Sendromu
- 4) Lipoatrofik diyabet
- 5) Diğerleri

C) Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

- 1) Pankreatit
- 2) Travma, pankreatektomi
- 3) Neoplazi
- 4) Kistikfibroz
- 5) Hemokromatozis
- 6) Fibrokalkuloz pankreopati
- 7) Diğerleri

D) Endokrinopatiler

- 1) Akromegali
- 2) Cushingsendromu
- 3) Glukagonoma
- 4) Feokromasitoma
- 5) Hipertiroidizm
- 6) Somatostatinoma
- 7) Aldosteronoma
- 8) Diğerleri

E) İlaç veya Kimyasal Madde İlişkili

- 1) Vacor
- 2) Pentamidin
- 3) Nikotinic asit
- 4) Glukokortikoidler
- 5) Tiroid hormonu
- 6) Diazoksit
- 7) Beta adrenerjikagonistler
- 8) Tiyazidler
- 9) Dilantin
- 10) Alfa interferon
- 11) Diğerleri

F) Enfeksiyonlar

- 1) Konjenitalrubella
- 2) Sitomegalovirüs
- 3) Enterovirüs
- 4) Diğerleri

G) Nadir İmmün İlişkili Diyabetler

- 1) Stiff-man Sendromu
- 2) İnsülin reseptör antikorları
- 3) Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 ve 2
- 4) IPEX
- 5) Diğerleri

H) Diyabetle Seyreden Sendromlar

- 1) Down Sendromu
- 2) Klinefelter Sendromu
- 3) Turner Sendromu
- 4) Wolfram Sendromu
- 5) Friedreich Ataksisi
- 6) Huntington Koresi
- 7) Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- 8) Miyotonik distrofi
- 9) Porfiri
- 10) Prader-Willi Sendromu
- 11) Diğerleri

IV. Gestasyonel Diyabet**Kaynaklar**

1. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
 2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90.
 3. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2014 Sep;15 Suppl20:4-17.
-

DİYABET TİPLENDİRİLMESİNDE ZORLUKLAR ve AYIRICI TANIDA YARDIMCI YÖNTEMLER

Uzm. Dr. Belma Haliloğlu¹, Prof. Dr. Zehra Aycan²

¹ *Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı*

² *Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi ve*

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Hastalıkları EAH, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Giriş

Diyabetin tanı kriterleri aynı olmakla birlikte, çocuk ve adolesan dönemde tanı alan diyabetin sınıflandırılmasında zorluklar yaşanabilmektedir. Diyabetin doğru tiplendirilmesi; hastanın takip ve tedavisinde doğru yaklaşımlarda bulunmak, ekonomik davranmak ve çocuklarda gereksiz tetkik ve uygulamaların engellenmesi bakımından oldukça önemlidir. Bu nedenle çocuk endokrinoloji uzmanları, tanıda ve izlemde diyabetin tipini belirlemenin önemini benimsemeli, başlangıçta Tip 1 diyabet tanısı olsa bile izlemde atipik klinik ve laboratuvar bulgularının varlığında diyabet tipinin yeniden irdelenmesi gerektiğinin farkında olmalıdır. Son dönem literatürlerde diyabetin sınıflamasının beta hücre rezervine göre yeniden düzenlenmesi tartışılmakta ve tedavi seçeneklerinin de beta hücre rezervine göre oluşturulması önerilmektedir. Bu metinde, çocukluk çağı diyabet tiplerinin farklılıkları, ortak noktaları ve sınıflandırma sırasında kullanılacak klinik ve laboratuvar belirteçler tanımlanarak genel bir tanı akış şemasının oluşturulması amaçlandı.

Diyabetes mellitus (DM) çocukluk döneminde Tip 1 (T1DM), Tip 2 (T2DM), monojenik diyabet ve sekonder nedenlere bağlı diyabet olmak üzere 4 ana grupta sınıflandırılabilir. Çocukluk dönemi diyabetinin %85-95'i T1DM'dir. T2DM ve maturity-onset diabetes of the young (MODY) daha az sıklıkta görülmektedir. Ancak bu diyabet tiplerinin bazı ortak ve benzer özellikleri olması nedeniyle ilk tanı anında doğru sınıflandırma yapılamayabilir. İlk başvuruda T1DM tanısı konulsa dahi izlemde şüpheli durumlar (otoantikör negatifliği, balayı dönemi sonrasında da iyi metabolik kontrol ile beraber insülin ihtiyacının <0.5 U/kg/gün) varlığında tanı gözden geçirilmelidir. Bu nedenle diyabet sınıflandırması izlemde de gündeme alınmalı, farklı seyir gösteren diyabetli çocuklarda tiplendirmede hata yapılabileceği akılda tutulmalıdır. Yapılan çalışmalar DM tanısı olan bireylerin %7-10'unun yanlış sınıflandırıldığını göstermektedir. Özellikle çocuklarda obezitenin artması bu durumu daha da karmaşık hale getirebilmekte, T1DM ve MODY olan fazla kilolu veya obez hastalar klinik başvuruda T2DM tanısı alabilmektedir. Yine aynı şekilde aslında MODY olan zayıf

bireylere T1DM tanısıyla insülin tedavisi başlanabilmektedir. Oysa en sık görülen GCK, HNF1A ve HNF4A mutasyonlarına bağlı gelişen MODY'li hastalarda diyet veya oral sülfanilüre tedavisi ile iyi bir glisemik kontrol sağlanabilmektedir. Bu nedenle diyabet tipinin şüpheli olduğu durumlarda ayırıcı tanıda kullanılan belirteçler (klinik, metabolik, immün, genetik) dikkatle değerlendirilmeli, izlem sırasında da gerekirse tekrarlanarak yeniden yorumlanmalıdır.

Diyabet Tiplendirilmesinde Kullanılan Belirteçler

Diyabetin tiplendirilmesi için tanıda ve gerekirse izlemede klinik, metabolik, immün ve genetik belirteçler kullanılabilir ve her belirteçten elde edilen bulgular birlikte değerlendirilerek doğru bir tiplendirme yapılabilir.

1. Klinik bulgular
 - Aile diyabet öyküsü
 - Obezite/kilo fazlalığı, polikistik over sendromu, hipertansiyon, akantozis nigrikans
 - Tanıda DKA (diyabetik ketoasidoz) varlığı
2. Metabolik belirteçler:
 - Serum C-peptid düzeyi; tanıda ve şüpheli durumlarda izlemede bakılmalıdır
 - Serum lipid düzeyleri
 - Hepatosteatoz
3. İmmün belirteçler:
 - Anti-GAD (Glutamic acid decarboxylase)
 - ICA (İsletcellantibody)
 - IAA (Insulinautoantibody)
 - IA2 (Insulinomaantigen 2)
 - ZnT8 (Zintransporter 8)
4. Genetik belirteçler:
 - T1DM için HLA DR3-DQ2 ve/veya DR4-DQ8 varlığı
 - Monogenik diyabetler için klinik ve laboratuvar bulguları ile oluşturulacak ön tanımlar ve görülme sıklıkları dikkate alınarak (GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B vb.) gen analizleri

Diyabet tanısı alan hastalarda bu belirteçler tanı ve izlemede incelenmeli, diyabet tipi doğru belirlenmeye çalışılmalıdır.

1. Klinik Bulgular

Ailede diyabet öyküsü varlığı en sık MODY'de olmakla beraber T2DM'de de sık görülmektedir. Ayrıca T1DM'li bireylerde de aile öyküsünün bulunabileceği unutulmamalıdır. Toplumdan topluma ailede diyabet öyküsü sıklığı değişmekle beraber

yaklaşık 1200 hastalık bir seride aile öyküsü varlığı MODY'de %90, T2DM'de %61 ve T1DM'de %19 olarak saptanmıştır. Otozomal dominant kalıtıldığından ailede 3 kuşakta diyabet varlığı MODY tanısını güçlendirmektedir. Bununla birlikte, MODY'nin en sık görülen tipi olan GCK mutasyonlarında kan şekerleri ılımlı yüksek olduğu için öyküde ailede diyabet varlığının söylenmeyebileceği, bu hastaların anne-babalarının kan şekerlerine bakılarak ailede olup olmadığının kontrol edilmesi gerekmektedir. Ailedeki diğer diyabetli bireylerin sayısı ve bu bireylerin klinik seyirleri de ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. MODY'nin nadir görülen alt tiplerinde başta renal tutulum olmak üzere ekstra pankreatik bulgular olabilir, bu nedenle diyabetin yanı sıra ekstrapankreatik tutulum varlığı da MODY tanısı açısından değerlendirilmelidir.

T2DM'de asıl mekanizma obezite sonucunda gelişen insülin direncidir. Bu nedenle hipertansiyon, dislipidemi ve alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi insülin direnci bulguları varlığı T2DM tanısını destekler. Ayrıca akantozis nigrikans, birinci derece akrabalarda T2DM öyküsü, polikistik over sendromu tanısı veya uyku apnesi bulunan obez bir adolesandaki diyabet daha çok T2DM tanısını düşündürür.

Tanı anında DKA varlığı yüksek olasılıkla T1DM desteklemekle beraber nadiren T2DM, HNF1A-MODY'li hastalarda da olabileceği akılda tutulmalıdır. T1DM için tipik klinik bulgular; semptomların akut başlaması, kilo kaybı ile beraber olan poliüri-polidipsi veya diyabetik ketoasidoz ile başvuru sayılabilir. Bununla birlikte bu klinik bulgular kesin ayırıcı tanı kriterinden ziyade destekleyici bulgu olarak kullanılmalıdır.

2. Metabolik Belirteçler

Pankreastaki beta hücre rezervinin değerlendirilmesi için serum C-peptid düzeyi kullanılır. İdrarda veya kanda bakılabilir. Kanda bakılacaksa doğru ölçüm için jel tüp kullanılmalı ve buz ile laboratuvara ulaştırılmalı, hemen santrifüj edilmelidir. Sağlıklı bireylerde C-peptid düzeyi açlık 0.9-1.8 ng/ml (0.3-0.6 nmol/L), tokluk 3-9 ng/ml (1-3 nmol/L) arasındadır. Klinik olarak stabil olan diyabetlilerde açlık C-peptid düzeyinin <0.225 ng/ml (<0.075 nmol/L), uyarılı C-peptid düzeyinin ise <0.6 ng/ml (<0.2 nmol/L) saptanması beta hücre rezervinin yetersizliğinin göstergesi olarak değerlendirilebilir. Uyarılı C-peptid düzeyi için en değerli yöntem ise MMTT (mixed meal tolerance test) ve glukagon stimülasyon testidir. İyi metabolik kontrol varlığında insülin ihtiyacının <0.5 U/kg/g olması da pankreas rezervlerinin iyi olduğunun dolaylı göstergesi olup c-peptid düzeyi ile desteklenmelidir.

Hastaların dekompanse olduğu akut dönemde, c-peptid düzeyi tüm diyabet tiplerinde düşük saptanabileceği için ancak hastaların asemptomatik veya klinik olarak stabil oldukları dönemde ayırıcı tanıda kullanılabilir. Ayrıca T1DM'nin balayı döneminde kullanımı uygun olmayıp en az 1, ideali 3 yıllık takip sonunda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Serum lipid düzeylerinin ölçümüyle dislipidemi varlığı araştırılarak hastada insülin direnci/ metabolik sendrom bulguları bakılabilir. T2DM tanısı için oldukça destekleyici

olmakla beraber HNF4A mutasyonuna bağlı MODY'li bireylerde de HDL düşüklüğü olabilmektedir. Ayrıca bazı erişkin ve çocuk çalışmalarında T2DM olarak takip edilirken sonrasında HNF1A/HNF4A mutasyonlarına bağlı MODY tanısı alan bireylerde dislipidemi/metabolik sendrom sıklığı %23-25 olarak saptanmıştır.

3. İmmün Belirteçler

T1DM'li bireylerin %80-90'ının diyabet otoantikoru pozitif olup bu grup T1aDM, antikor negatif olanlar ise T1bDM olarak sınıflandırılır. Otoantikor pozitifliği zamanla azalabilmekle beraber T1bDM tanılı hastalarda ilerleyen yıllarda antikorlarda pozitifleşme (IAA hariç) olduğu da bildirilmiştir.

Özellikle anti-GAD olmak üzere otoantikor pozitifliği %1 oranında normal popülasyonda da olabileceği için T1DM tanısında özgüllük ve duyarlılığın artırılması için birden fazla otoantikor bakılması önerilmekte, en az iki otoantikor pozitifliğinin T1DM tanısı için yeterli olabileceği belirtilmektedir. Otoantikor düzeyleri tanı süresi ilerledikçe negatifleşmekle beraber anti-GAD ve IA2'nin, ICA'ya göre daha uzun süre (11 yıla kadar) pozitifliğini devam ettirdiğini gösteren çalışmalar da vardır. IAA düzeyinin mutlaka insülin tedavisi başlanmadan önce alınması gerekmektedir. İnsülin tedavisi alan bir hastada IAA pozitifliğinin tanısal değeri yoktur.

4. Genetik Belirteçler

Özellikle HLA analizleri T1DM açısından risk gruplarını belirlemede ve tanıda yardımcı olmakla beraber klinikte rutin kullanımı yoktur.

MODY için gen analizi ise maliyetinin yüksek olması ve pratik olmaması nedeniyle rutin yapılmamaktadır. Bununla birlikte klinik ve laboratuvar olarak MODY düşünülen hastalara (obez olmayan, ölçülebilir serum C-peptid varlığı, ailede 2-3 kuşak diyabet öyküsü ve tanı anında ağır diyabet semptomları bulunmayanlar MODY gen analizi önerilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık GCK mutasyonu saptandığı için, klinik ve laboratuvar bulguları tanıyı destekliyorsa (non-progresif izole açlık hiperglisemisi ve <%7.5 HbA1c) önce GCK gen analizi planlanmalı, eğer mutasyon saptanmamış veya kliniği GCK ile uyumlu değilse sırasıyla HNF1A/HNF4A ve diğer gen analizleri yapılmalıdır. Günümüzde birçok merkez sık görülen gen mutasyonları çalışılabilir.

T1DM ve T2DM Ayırıcı Tanısı

Diyabet tanısı alan bir çocukta aşağıdaki durumlar varlığında T2DM tanısı düşünülmelidir:

1. VKİ >85.p
2. Tanı yaşı >10 yaş (puberte sonrası tanı sık)
3. Ailede yoğun T2DM öyküsü
4. Akantozis nigrikans

5. İnsülin direnci bulguları (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz)
6. Otoantikör negatifliği (2 veya daha fazla sayıda bakılan antikör sonuçlarında)
7. Yüksek C-peptid düzeyi

Serum C-peptid düzeyi T1DM ve T2DM'de overlap yapabileceği için kan şekerinin çok yüksek olduğu tanı anında ve tanıdan sonraki ilk 1 yıl içinde ayırıcı tanı için kullanımı önerilmemektedir. Obezite sıklığının artması nedeniyle T1DM'li çocukların tanı anında VKİ >85.p olabilmekte, hatta kısmi insülin direnci de saptanabilmektedir. Bu çocuklarda diyabet otoantikörlerinin pozitif olması ve balayı dönemi sonrası insülin ihtiyacının yüksek olması T1DM tanısını desteklemelidir. Ancak yapılan çalışmalar T2DM'li çocukların yaklaşık %15'inde en az bir diyabet otoantikör pozitifliğinin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle tanı anında en az 2 otoantikör düzeyi gönderilmesi önerilmektedir.

T1DM ve MODY Ayırıcı Tanısı

Diyabet tanısı alan bir çocukta aşağıdaki durumlar varlığında MODY tanısı mutlaka düşünölmelidir:

1. Bir ebeveynde ve onun birinci derece akrabasında erken yaşta başlayan diyabet öyküsü varlığı (en az 2 nesil)
2. Otoantikör negatifliği (2 veya daha fazla sayıda bakılan antikör sonuçlarında)
3. Düşük insülin ihtiyacı (<0.5 U/kg/g) ve ölçülebilir c-peptid düzeyi (tanıdan 3 yıl sonrasında)

Yapılan çalışmalarda MODY'li bireylerde diyabet otoantikör pozitifliği %1 gibi düşük bir yüzde olarak verilse de MODY genetiği genellikle otoantikör negatif bireylerde bakıldığı için gerçek prevalansı saptamak zordur.

Ailede 3 kuşak diyabet olması, otoantikör negatifliği ve tanıdan sonraki yıllarda devam eden C-peptid varlığı (klinik olarak düşük doz insülinle iyi metabolik kontrol) MODY genetiği çalışmak için oldukça destekleyici verilerdir .

T2DM ve MODY Ayırıcı Tanısı

Her iki grup diyabette de aile öyküsü varlığı, otoantikör negatifliği olması ve obezite/kilo fazlalığının tüm popölasyonda sıklığının artması nedeniyle MODY'li bireylerde de olabilmesi nedeniyle T2DM ve MODY ayırıcı tanısında da dikkatli olunmalıdır.

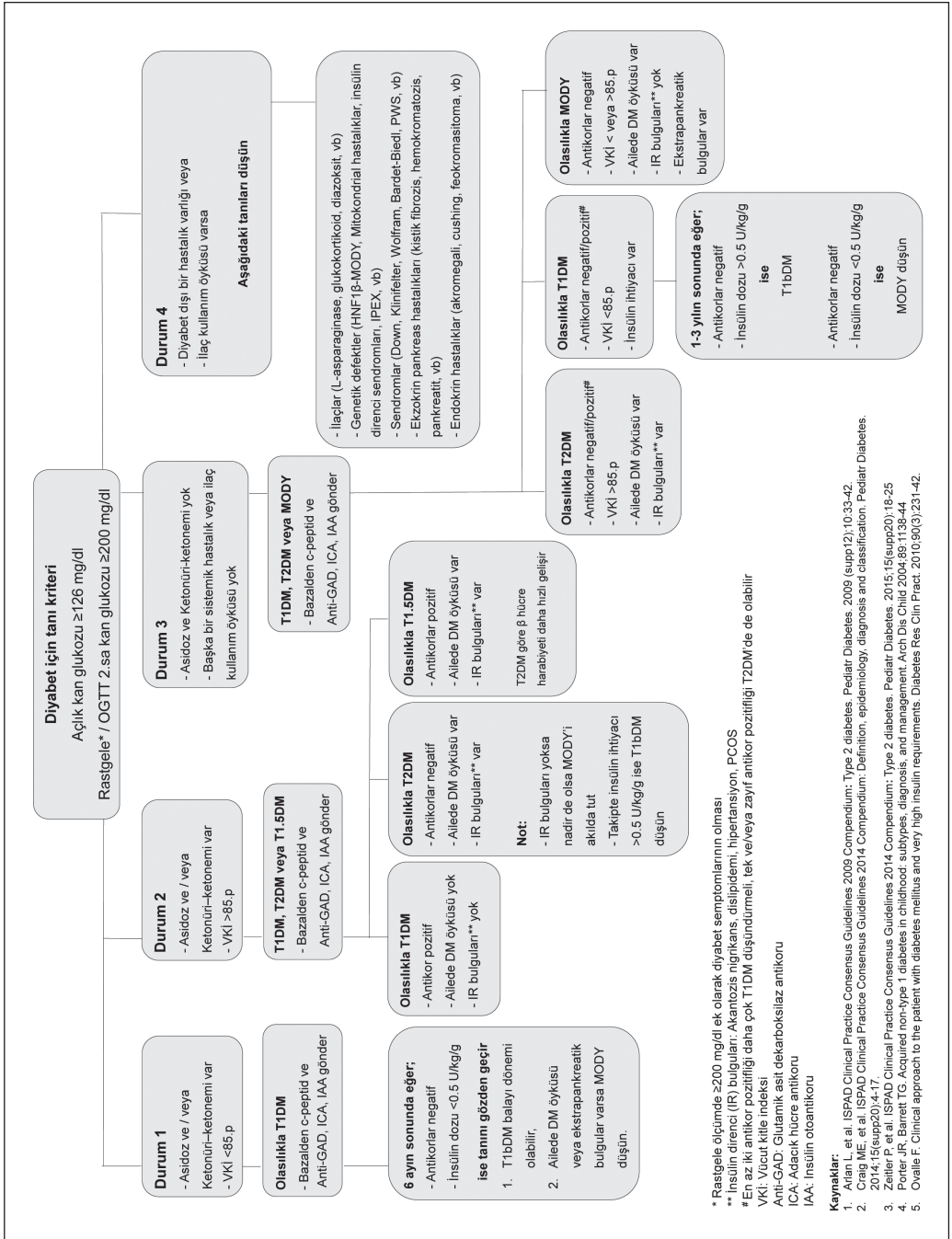
Bu gruptaki hastalarda en önemli ayırıcı tanı özelliği insülin direnci bulguları (dislipidemi, hipertansiyon, hepatosteatoz) ve akantozis nigrikans olup olmadığıdır. Bu bulguların varlığında hasta öncelikle T2DM olarak değerlendirilebilir. Tedavi yaklaşımında beta hücre rezervine dikkat edilerek yapılacak tedavi seçimi doğru bir yaklaşım olacaktır.

Diyabet tiplerinin klinik ve laboratuvar özellikleri Tabloda, diyabet tanısı almış bir hastada izlenecek algoritma Şekilde gösterilmiştir.

Çocuk ve Adolesanlarda Diyabet Tiplerinin Özellikleri

	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet	Monojenik Diyabet
Genetik	Poligenik	Poligenik	Monogenik
Başlangıç yaşı	6ay- genç yetişkinlik	Sıklıkla Pubertal (veya sonrası)	Sıklıkla postpubertal (GCK ve NDM hariç)
Klinik prezentasyon	Sıklıkla hızlı, akut	Değişken	Değişken
Otoimmünite	(+)	(-)	(-)
Ketozis	Sık	Sık değil	NDM hariç nadir
Obezite	Toplum sıklığında	Sıklıkla	Toplum sıklığında
Akantozisnigrikans	(-)	(+)	(-)
Diyabetlilerde sıklığı	>%90	<%10	%1-4

NDM: Neonatal diyabet



Kaynaklar

1. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 4–17.
2. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, Liese AD, Linder B, Mayer-Davis EJ, Pihoker C, Saydah SH, Standiford DA, Hamman RF; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):402-8.
3. Pacaud D, Schwandt A, de Beaufort C, Casteels K, Beltrand J, Birkebaek NH, Campagnoli M, Bratina N, Limbert C, MpO'Riordan S, Ribeiro R, Gerasimidi-Vazeou A, Petruzelkova L, Verkauskiene R, Krisane ID; SWEET Study Group. A description of clinician reported diagnosis of type 2 diabetes and other non-type 1 diabetes included in a large international multicentered pediatric diabetes registry (SWEET). *Pediatr Diabetes*. 2016 Oct;17Suppl 23:24-31.
4. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, Jones A, Hyde CJ, Hattersley AT. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015 Nov 2;5(11):e009088.
5. Pruhova S, Dusatkova P, Neumann D, Hollay E, Cinek O, Lebl J, Sumnik Z. Two cases of diabetic ketoacidosis in HNF1A-MODY linked to severe dehydration: is it time to change the diagnostic criteria for MODY? *Diabetes Care*. 2013 Sep; 36(9):2573-4.
6. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of c-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther*. 2017 Jun;8(3):475-487.
7. Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW; DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med*. 2009 May;26(5):466-73.
8. Haliloglu B, Hysenaj G, Atay Z, Guran T, Abali S, Turan S, Bereket A, Ellard S. GCK gene mutations are a common cause of childhood-onset MODY (maturity-onset diabetes of the young) in Turkey. *ClinEndocrinol (Oxf)*, 2016 Sep;85(3):393-9.
9. Ağladoğlu SY, Aycan Z, Çetinkaya S, Baş VN, Önder A, PeltekKendirici HN, Doğan H, Ceylaner S. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children: sequence analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. *J PediatrEndocrinolMetab*. 2016 Apr;29(4):487-96.
10. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Sarı E, Yeşilkaya E, Korkmaz HA, Demir K, Altıncık A, Tuhan HÜ, Kızıldağ S, Özkan B, Ceylaner S, Böber E. Molecular diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY) in Turkish children by using targeted next-generation sequencing. *J PediatrEndocrinolMetab*. 2015 Nov 1;28(11-12):1265-71.
11. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, KnipM, Ludvigsson J, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 18–25.

PATOFİZYOLOJİ ve KLİNİK

Doç. Dr. Hüseyin Demirbilek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Tip 1 Diyabet Mellitus Patofizyolojisi

Tip 1 diyabet mellitus (T1DM), mutlak insülin eksikliği ile karakterize “insülin bağımlı diyabet mellitus” olarak da tanımlanan diyabet tipidir. T1DM patofizyolojisinde temel mekanizma, pankreas β -hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu ortaya çıkan mutlak insülin eksikliğidir. İnsülin pankreas β -hücrelerinden salgılanan ve kan şekerini düzenlenmesinde en kritik öneme sahip hormondur. İnsülinhemen tüm dokular üzerine anabolik etki gösterir. Glukozun periferde dokular tarafından kullanımını artırır, glikojen sentezini uyarırken, glikojen yıkımını (glikojenoliz) inhibe eder. Yağ dokusunda lipolizi inhibe eder, lipojenezi uyarır, serbest yağ asiti oluşumunu ve yağ asitlerinin oksidasyonu ile oluşan keton cisimciklerinin sentezini baskılar.

İnsülinin eksikliği, yukarıda belirtilen mekanizmaların tamamının geriye doğru çalışması ve katabolik bir sürece neden olur (Şekil 1). Bu nedenle T1DM hastaları yukarıda söz edilen anabolik süreçlerin tersine döndüğü katabolik sürecin başladığı, kan şekeri yüksekliği ve buna bağlı semptomların ortaya çıkmasından, yağ asitlerinin artışı ile giden asidoz ve keton cisimciklerinin birikmesi ile sonuçlanan diyabetik ketoasidoz tablosuna uzanan bir spektrumda kliniklere başvurabilirler (Şekil 1). Pankreasta otoimmün hasar ve β -hücrelerinden insülin salınımının azalmasının yanında pankreas adacık hücrelerinden β -hücreleri de normalden daha fazla glukagon salgılayarak insülin karşıtı etkisiyle hipergliseminin artmasına ve katabolik sürece katkıda bulunur. İnsülin eksikliği yağ dokusunda kontrolsüz lipolizis ve plazma serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. Bu durum periferik dokularda glukozun metabolize olmasını da baskılar.

Tip1 Diyabette Genetik Yatkınlık, Otoimmünite, Beta Hücre Hasarı ve Klinik Diyabet Süreci

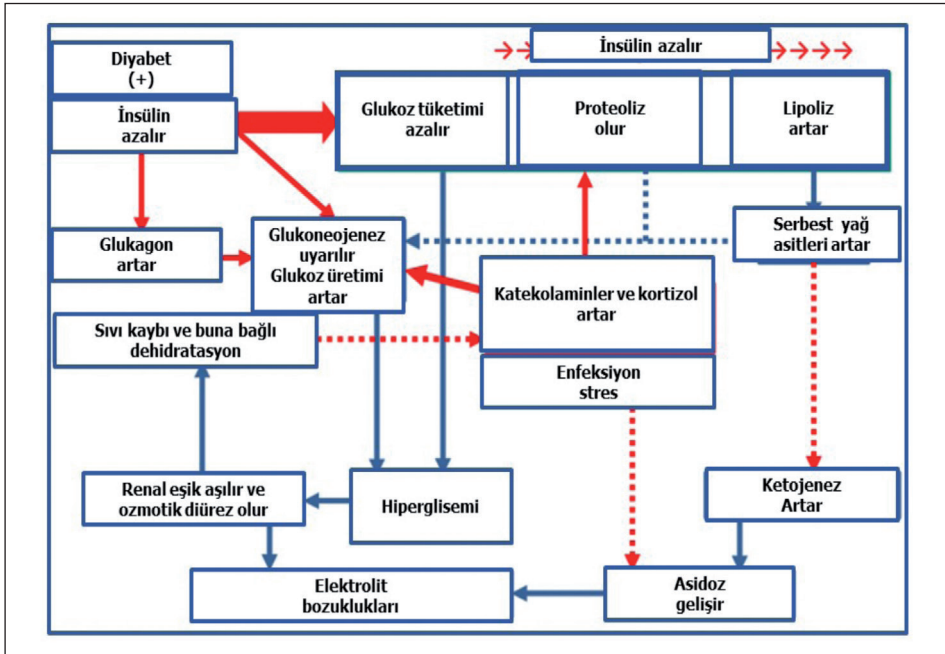
T1DM patojenezinde oto-immün hasar, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli çevresel etkenlerin genetik faktörlerle etkileşimi sonucu gelişir. Ancak hastalığı tek bir etkenle veya fizyopatolojik mekanizma ile açıklamak güçtür. Ayrıca diyabete yatkın

bireylerde oto-immün hasarın başlamasından, aşikar diyabetin ortaya çıkmasına kadar geçen süreç onlarca yılı bulabilir (Şekil 2). Bu süreç önceleri sessiz olarak ilerlerken, aşikar diyabet semptomlarının ortaya çıkması, β -hücre rezervinin %20'den daha düşük düzeylere düşmesi ve çoğu zaman insülin ihtiyacını arttıran bir olay (enfeksiyon, travma, stres, glukokortikoid kullanımı vs.) ile başlar.

T1DM ve Genetik

T1DM genetik olarak yatkın bireylerde görülmekle beraber bilinen manada bir genetik geçişten bahsetmek güçtür. Ancak aile bireylerinde tanısı konulmuş T1DM'lu bir bireyin olması diğer aile bireylerinde diyabet riskinin hiç olmayan bireylere göre arttığı bilinmektedir (Tablo I).

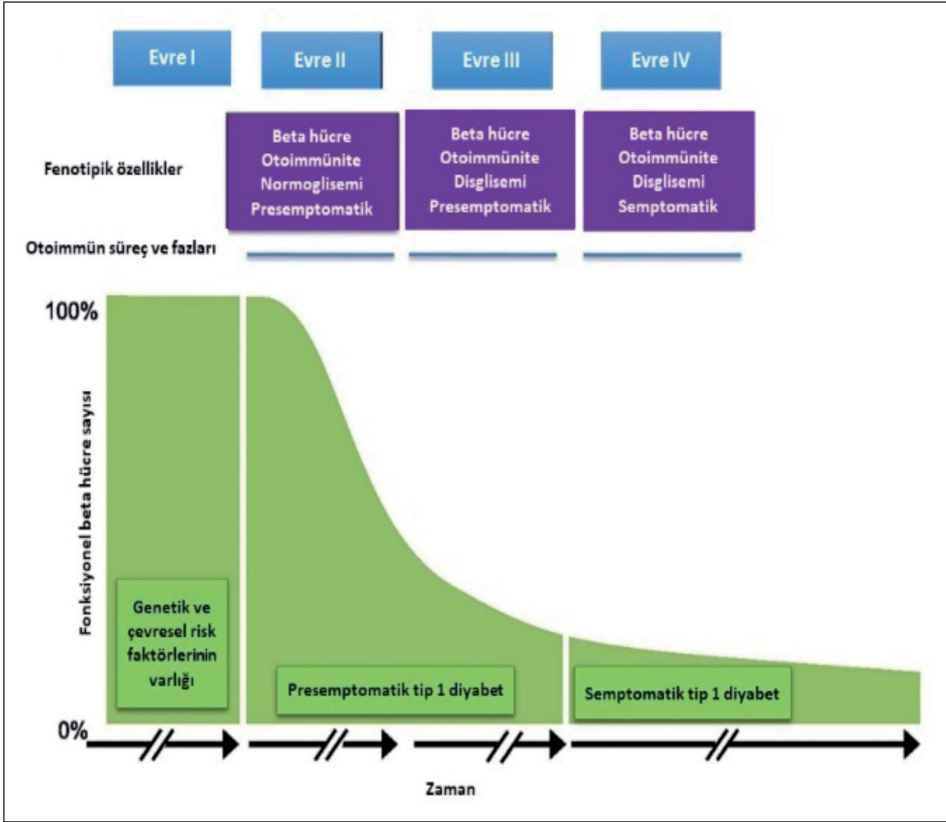
T1DM genetik yatkınlığa sebep olan genler MHC ve non-MHC genler olarak adlandırılmaktadır. MHC sınıf II molekülleri antijen sunan hücrelerin yüzeyinde yer alır ve antijenin bağlandığı hücrenin makrofajlara sunulmasını aracılık ederler. MHC sınıf II moleküllerini kodlayan genler 6. kromozom üzerinde yer alan insan lökosit antijenleri (HLA) gen bölgesinde yer alır. Çeşitli HLA gen allellerinin T1DM yatkınlık veya koruyuculuk ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (Tablo II).



Şekil 1: Tip1 diyabette insülin eksikliği ile başlayan katabolik süreç ve bu süreçte meydana gelen hormonal, biyokimyasal ve klinik değişiklikler.

Tablo I: Aile bireylerinde T1DM varlığı ve T1DM riski ilişkisi

Ailede diyabetli birey	T1DM riski
Ailede diyabet öyküsü yok	0.4
Anne T1DM	2-4
Baba T1DM	5-8
Anne ve baba T1DM	30
T1DM kardeş	5
T1DM ikiz eşi (Dizigotik)	6-10
T1DM ikiz eşi (Monozigotik)	30-50

**Şekil 2: Tip 1 diyabette β-hücre hasarı ve aşikar diyabet gelişinceye kadar evreler.**

Tablo II: HLA genlerine göre T1DM riski

Fenotip	Diyabetiklerde (%)	Diyabetik olmayanlarda (%)	Risk (%)
DR			
DR3/DR4	33	6	8.3
DR3/DR3	7	1	9.8
DR3/DRX	7	14	0.05
DR4/DR4	26	0	-
DR4/DRX	22	16	1.5
DRX/DRX	4	63	1.2
DQ			
Non-Asp/Non-Asp	96	19	107.2
Non-Asp/Asp	4	46	0.04
Asp/Asp	0	34	0

T1DM riskinin belirlenmesinde aile öyküsünde T1DM olup olmaması ve HLA genleri birlikte değerlendirilerek de yapılabilir (Tablo III).

Tablo III: Ailede diyabet öyküsü ve HLA grubuna göre T1DM riski

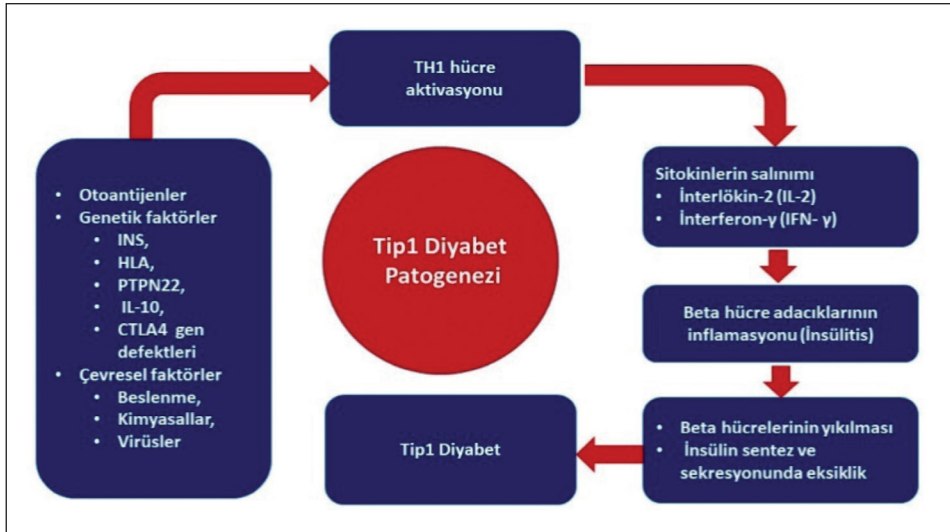
Risk grubu	T1DM riski (%)
Düşük riskli grup	
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü yok ve koruyucu HLA	0.01
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü yok	0.4
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü ve koruyucu HLA taşıyorsa	0.3
Orta derece riskli grup	
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü yok ve yatkınlık yaratan HLA	4
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü var	5
Anne T1DM	3
Baba T1DM	5
İkiz olmayan kardeşinde T1DM	8
Yüksek riskli grup	
Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü ve yüksek riskli HLA	10-20
Birinci derece akrabalarda çok sayıda diyabetli varsa	20-25
Çok yüksek riskli grup	
Tek yumurta ikizinde diyabet öyküsü var	30-70
Birinci derece akrabalarda çok sayıda diyabetli ve yüksek riskli HLA	50
İkiz olmayan kardeşinde diyabet var ve riskli HLA taşıyorsa	30-70

MHC Sınıfı Olmayan Genler ve T1DM ile İlişkisi

“Genome-Wide Association Studies (GWAS)” çalışmalarında MHC sınıf genler dışında T1DM genetik yatkınlık yaratan yaklaşık 60 farklı gen bölgesi tanımlanmıştır. Bu genlerin birbirleriyle, MHC sınıf genlerle, epigenetik mekanizmalarla ve çevresel faktörlerle etkileşimi T1DM ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı rol oynar (Şekil 4). Günümüzde bu genlerin analizinden oluşturulan risk skorları T1DM ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

T1DM ve Otoimmünite

T1DM insülin sentez ve salınımı yapan beta hücrelerinin otoimmün mekanizmalarla yıkılması sonucu ortaya çıkar (Şekil 3). Otoimmün süreç genellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici faktörlerin etkisiyle başlar.



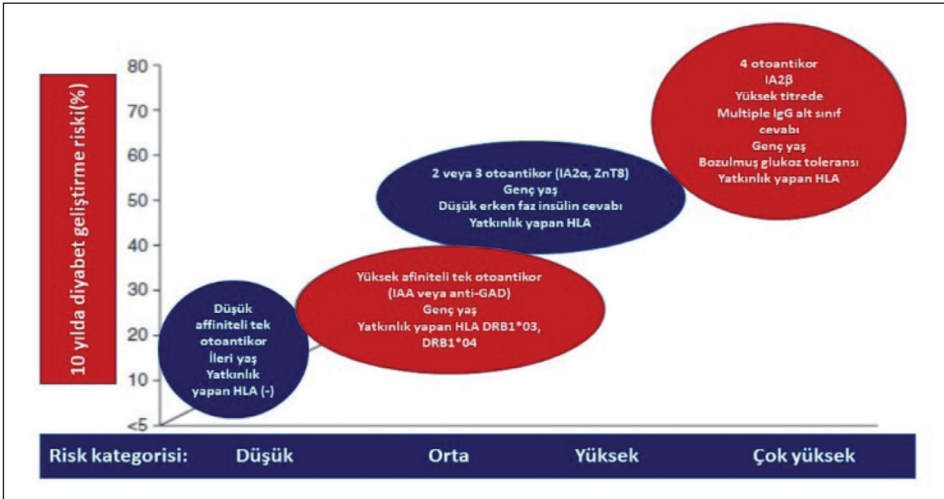
Şekil 3: Tip 1 diyabet patogenezinde genetik, çevresel faktörler ve immün disregülasyonun rolü.

T1DM ve Adacık Oto-Antikorları

Pankreas β -hücre hasarının (genetik yatkınlığı olan bireylerde) başlamasında ve sürdürülmesinde pankreas β -hücre elemanları antijenlerine karşı gelişen oto-antikorlar sorumlu tutulmuştur. T1DM(Tip1A) tanı sırasında hastaların yaklaşık %95'inde en az bir otoantikor pozitif saptanır (Tablo IV). Bu otoantikorların diyabetik olmayan bireylerde pozitif olması T1DM görülme riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 4). Ancak başlangıçta pozitif saptanan oto-antikorlar zamanla β -hücre hasarı arttıkça titresinde düşme ve nihayetinde negatifleşme görülebilir.

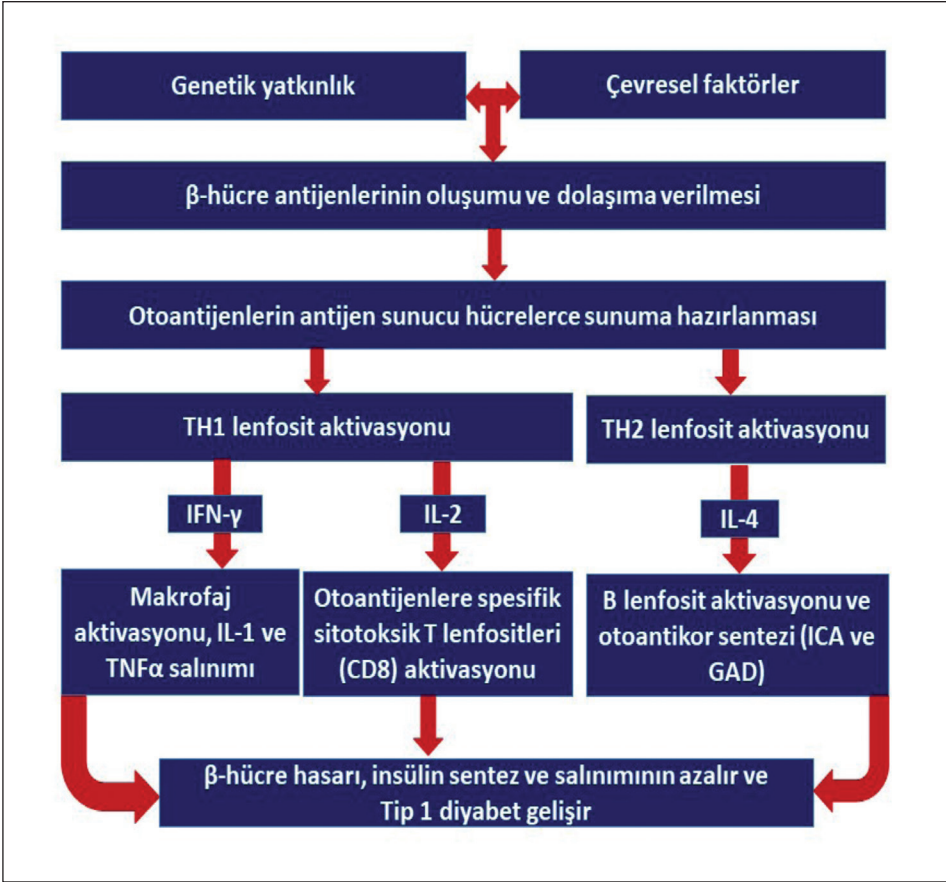
Tablo IV: T1DM görülen otoantikörler ve görülme sıklıkları

Otoantikör	Tanı anında görülme sıklığı (%)
Anti-islet (adacık) hücresi antikoru (ICA)	70-80
Anti-Insulin antikoru (IAA)	40-50
Antiglutamik asid dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD)	70
İnsülinoma-2 ilişkili antikör (IA-2)	50-60
Adacık hücre çinko taşıyıcısına karşı antikör (ZnT8)	60-80

**Şekil 4:** Diyabet otoantikörlerine göre T1DM riski belirleme.

Hücrel İmmünite ve T1DM

T1DM patogeneğinde otoantikörlerin rolü dışında hücrel immün yanıtında rolü olduğu gösterilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5: T1DM patogenezinde T ve B hücre cevabının rolü

Kaynaklar

1. Mark A. Atkinson. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Nov; 2(11): a007641
2. Doğuş Vurallı, Nurgün Kandemir. Tip 1 Diyabetes Mellitus. Temel Çocuk Endokrinoloji. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 2014, İstanbul.
3. Mark A. Sperling, William V. Tamborlane, Tadej Battelino, Stuart A. Weinzimer, Moshe Phillip. Diabetes Mellitus. In: Sperling, M. Pediatric Endocrinology. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014.
4. Atkinson, M. A. and G. S. Eisenbarth, Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001; 358(9277): 221-9.

5. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2006.
 6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37 (Suppl. 1): S81–S90.
 7. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
 8. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A; Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 4–17.
 9. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler A-G, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Phases of Type 1 Diabetes. ISPAD guideline 2014 Published in *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 18–25.
 10. Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, Downes K, Barrett JC, Healy BC, Mychaleckyj JC, et al. 2008. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 40: 1399–1401.
 11. Pugliese, A., Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004; 33(1): 1-16
-

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSLU ÇOCUK ve ADOLESANLARDA YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİ

Doç. Dr. Esra Papatya Çakır

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

Tip 1 diyabetes mellitus tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayacak ve mümkün olduğunca fizyolojik insülin salınımını taklit edecek tedavi planlamaları yapılması gerekmektedir. Kullanılacak insülin tercihinde yaş, kilo, ailenin sosyoekonomik ve psikolojik durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde en yaygın kullanılan insülin uygulaması; bazal ihtiyacı karşılayacak 24 saat etkili insülinler ve ana öğünlerde kullanılan hızlı etkili insülinler ile pompa yoluyla insülin uygulamalarıdır. Günlük insülin gereksinimi bireyler arasında değişkenlik gösterir. Bu durum, kan şekerelelerinin düzenli takibi ve insülin dozlarının gözden geçirilmesi ile ayarlanmalıdır. Hedeflenen kan şekeri düzeyleri yaşlara göre değişkenlik gösterir ki aile veya çocuk hedeflenen kan şekeri ve HbA1C aralığında tutulmaya çalışılır. Bu durum diyabet ekibi ile aile-çocuk ve çevresindekilerin işbirliği ile sağlanmaya çalışılır.

İnsülin Çeşitleri

Farklı formülasyonlarda insülin preparatları kullanımda bulunmaktadır. Tablo l'de insülinler, preparat isimleri, etki süreleri gösterilmiştir.

İNSÜLİN TEDAVİSİNİN PLANLANMASI

İnsülin Dozunun Ayarlanması

Doğru insülin dozu; hipoglisemiye neden olmadan glisemik kontrolü en iyi şekilde sağlayan ve çocuğun kilo alımı ve boy uzama hızını optimal sağlayan dozdur. Yeni tanıdan sonra kısmi remisyon fazında (balayı döneminde) günlük total insülin dozu genellikle <0.5 U/kg/gün civarındadır. Prepubertal çocuklarda balayı dönemi dışında 0.7-1 U/kg/gün'dür. Puberte döneminde 1-1,5 U/kg/gün olabilir.

Bazal ve Bolus İnsülin Uygulanması

Bazal bolus insülin rejimi çoklu doz insülin enjeksiyonu ile ya da insülin pompa tedavisi ile uygulanabilir. Çoklu doz insülin enjeksiyonu yapılması planlanan hastalarda; uzun etkili insülin analogları ya da orta etkili (NPH) insülin, günde bir kez ya da iki kez bazal insülin ihtiyacını karşılamak için kullanılır.

Tablo I: Bazal ve bolus insülin çeşitleri ve etki süreleri

	İnsülin Tipi	Jenerik Adı	Piyasa Adı	Etki Başlangıç Süresi	Zirve Etki Süresi	Etki Süresi
Bazal İnsülinler	Orta Etkili (Human NPH)	İnsan Nötral Protamin Hagedron	Humulin N İnsulatard HM	2-4 saat	4-12 saat	12-16 saat
	Uzun Etkili (Bazal Analog)	Glargin İnsülin	Lantus Glarin (18y üstü) Basaglar	2-4 saat	yok	20-26 saat
		Detemir İnsülin	Levemir	1-2 saat	yok	20-26 saat
	Ultra Uzun Etkili (Bazal Analog)	Degludec İnsülin	*Tresiba	0,5-1,5 saat	yok	40 saat
Bolus (Prandiyal) İnsülinler	Kısa Etkili (Human Regüler)	Kristalize İnsan İnsülini	Actrapid HM Humulin R	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
		Aspart insülin	NovoRapid	15 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
	Glulisin İnsülin Lispro İnsülin	Apidra Humalog				

*Ülkemizde bulunmamaktadır

Tablo II: Hazır Karışım (Bifazik) İnsülinler

İnsülin Tipi	Jenerik Adı	Piyasa Adı	Etki başlangıç	Zirve Etki	Etki süresi
Hazır Karışım İnsan İnsülini (Regüler + NPH)	%30 Kristalize+%70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30 Mixtard HM 30	30-60 dakika	Değişken	10-16 saat
Hazır Karışım Analog (Lispro+NPL)	%25 İnsülin Lispro+%75 İnsülin Lispro Protamin	Humalog Mix 25	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat
	%50 İnsülin Lispro+%50 İnsülin Lispro Protamin	Humalog Mix 50			
Hazır Karışım Analog (Aspart+NPA)	%30 İnsülin Aspart +%70 İnsülin Aspart Protamin	Novomix 30	10-15 dakika	Değişken	10-16 saat
Hazır Karışım Analog (Aspart+ Degludec)	%30 İnsülin Aspart +%70 İnsülin Degludec	Ryzodeg	10-15 dakika	Değişken	40 saat

Hızlı etkili insülin analogları ve kısa etkili regüler insülinler ana öğün saatlerinde bolus insülinler kullanılır. Bu insülin rejimi, yoğun insülin tedavisi olarak adlandırılır ve fizyolojik insülin salgılanmasını en iyi taklit edebilen rejimdir (Şekil 1). Günlük insülin gereksiniminin en azından %40-60'ı bazal insülin olmalıdır. Geriye kalan miktar öğün öncesi hızlı etkili analoglar ve regüler insülin olarak verilir. Orta etkili insülinler ya da uzun etkili insülin analogları yatmadan önce ya da günde iki kez (sabah ve akşam) kullanılır. Regüler insülin enjeksiyonu; her bir ana öğünden 20-30 dakika önce verilmelidir. Bazı çocuklarda hızlı etkili insülin analogları yemekten hemen sonra uygulanabilirse de genellikle ana öğünlerin öncesinde uygulanmalıdır. Orta etkili insülin ya da uzun etkili insülin analogları genellikle yatmadan önce verilir. Bazı hastalarda sabah da verilebilir. Orta etkili insülin, regüler insülin ile birlikte kullanılacaksa, toplam günlük insülin dozunun %30'u kullanılabilir. Hızlı etkili insülin analogları ile birlikte kullanılacaksa orta etkili insülin dozu günlük total insülin dozunun %50'si olarak kullanılır. Orta etkili insülin gece kullanılırken, bolus etki için, üç ya da dört ana öğüne hızlı ya da kısa etkili insülin dozları bölünür. Glarjin genellikle günde bir kez verilir. Ancak bazı çocuklarda günde iki kez verilmesi gerekebilir. Detemir çocuklarda sıklıkla iki kez verilir. Doz daha sonra kan glukoz kontrolleri ve metabolik ihtiyaçlara göre yeniden gözden geçirilir.

Daha Az Yoğun İnsülin Tedavisi

Günde üç enjeksiyon; Kahvaltı öncesi, regüler veya hızlı etkili insülin analogu ile birlikte orta etkili insülin kullanımı; akşamüstü ara öğününde ya da akşam yemeğinde, regüler ya da hızlı etkili insülin analogu kullanılması ve günün sonunda gece yatmadan orta etkili insülin kullanımı şeklinde varyasyonlar kullanılabilir.

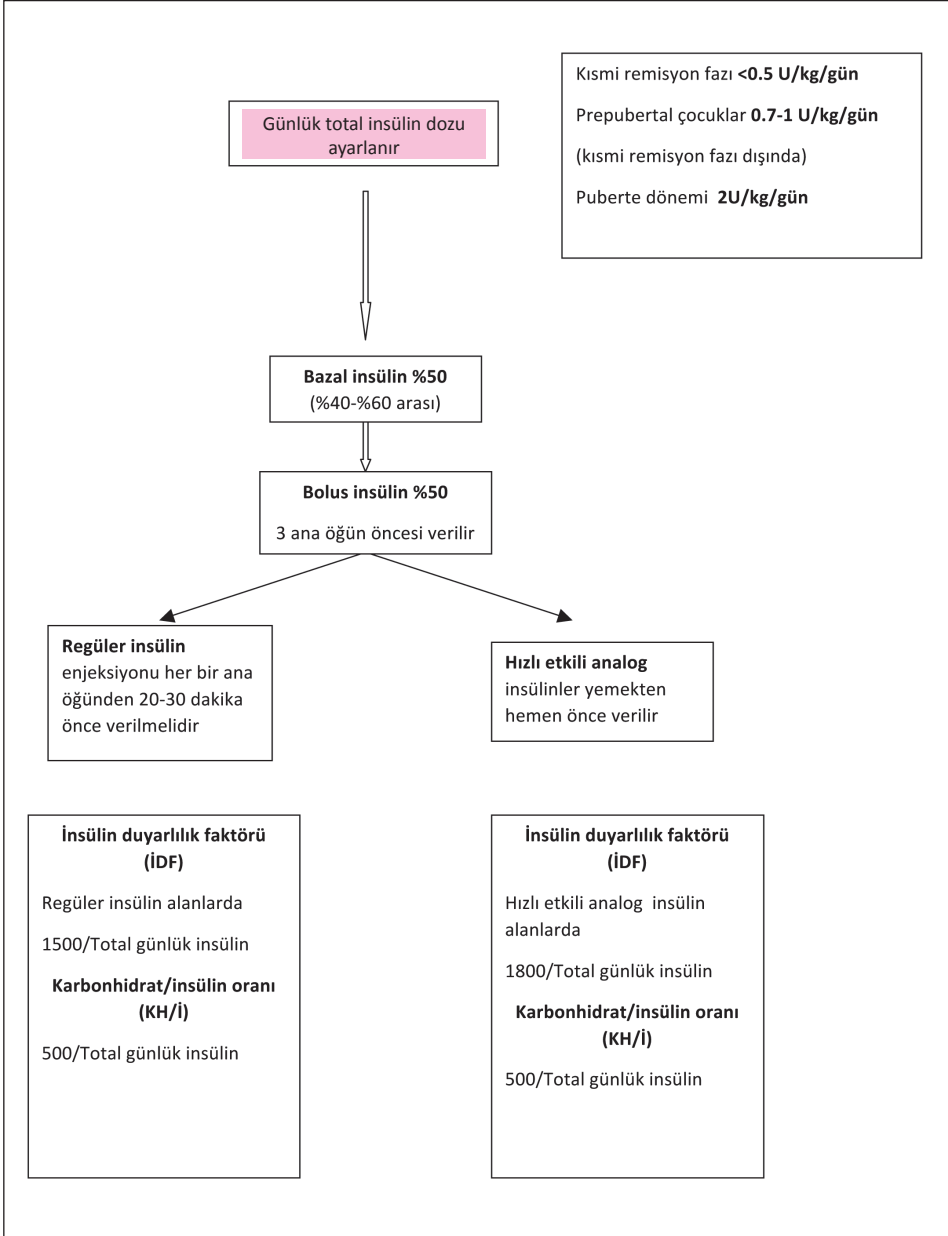
Günde iki enjeksiyon; Sabah ve akşam orta etkili insülin ile birlikte; regüler ya da hızlı etkili insülin analogu kullanılır. Günde iki doz tedavi alacak hastalar; Günlük toplam dozun 2/3 üne sabah ve 1/3 üne akşam ihtiyaç duyarlar Bu tedavi rejiminde günlük toplam insülin dozunun yaklaşık 1/3 'ü kısa ya da hızlı etkili insülinler ve 2/3 'ü orta etkili insülinlerden oluşur. Bu tedavi rejiminde günlük toplam insülin dozunun yaklaşık 1/3 'ü kısa ya da hızlı etkili insülinler ve 2/3 'ü orta etkili insülinlerden oluşur .

Kalıcı Olarak Kan Şekeri Hedefinden Sapması Olan Hastalarda Öneriler

Kahvaltı öncesi yüksek kan glukoz düzeyi saptandığında;

1. Akşam yemeği sonrası kan şekeri yüksekliği var →Akşam yemeği öncesi regüler insülin ya da hızlı etkili insülin analogu dozunu arttır. Karbonhidrat sayımı yapılıyorsa ve yemek sonrası ısrarlı kan şekeri yüksekliği varsa →Karbonhidrat insülin (KH/İ) oranlarını gözden geçir.
2. Akşam yemeği sonrası ve yatma zamanı kan şekeri düzeyi hedef aralıkta →Gece 02:00-04:00 arası kan şekerini değerlendir →Hipoglisemi varsa yatmadan önceki ara öğün alımını sorgula ve bazal insülin dozunu azalt. Somogy fenomeni) Akşam yemeği sonrası ve yatma zamanı kan şekeri düzeyi hedef aralıkta →Gece 02:00-04:00 arası kan şekerini değerlendir → Hiperglisemi varsa; bazal insülin dozunu arttır.

Tip 1 Diabetes Mellitusta Bazal- Bolus İnsülin Tedavisi



Ana öğünler sonrası kan şekeri yüksekliği varsa;

1. Besin alımını sorgula.
2. Uygun beslenme düzenine rağmen kan şekeri yüksekliği var→ Yemek öncesi insülin düzeyini arttır.
3. Karbonhidrat sayımı yapılyorsa ve yemek sonrası ısrarlı kan şekeri yüksekliği varsa →Karbonhidrat insülin (KH/İ) oranlarını gözden geçir.

Öğlen ve akşam yemekleri öncesi kan şekeri yüksekliği saptandığında;

1. Besin alımını sorgula.
2. Kahvaltı öncesi bazal insülin düzeyini ya da kahvaltı öncesi regüler/ hızlı etkili insülin analogu dozunu arttırmak gerekebilir. (Hızlı etkili insülin analogu kullananlarda bu insülinlerin etki sürelerinin 2-3 saat olduğu unutulmamalıdır. Bazal insülin dozunun artışı gerekebilir.)
3. Bir önceki öğün ile arada uzun zaman geçmiş ve ara öğün de alınmamış ise hipoglisemi sonrası hiperglisemi gelişmiş olabilir. (Somogy fenomeni)

Kaynaklar

1. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R. ISPAD Clinical consensus guidelines 2014. Chapter 9: Insulin treatment Published in Pediatric Diabetes 2014; 15(Suppl. 20): 115-134.
 2. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Diabetes Care. 2014;37(7):2034. Type 1 diabetes through the lifespan: a position statement of the American Diabetes Association. Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Diabetes Care. 2014;37(7):2034.
 3. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Pediatric Diabetes 2014;15 Suppl 20:102
 4. Karges B, Boehm BO, Karges W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. Diabet Med 2005; 22: 1444-1445.
 5. Cobry E, McFann K, Messer L et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2010; 12: 173-177.
 6. Luijck YM, van Bon AC, Hoekstra JB, Devries JH. Premeal injection of rapid-acting insulin reduces postprandial glycemic excursions in type 1 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 2152-2155
 7. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. Diabetes Technol Ther 2003; 5: 801-806.
 8. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1738-1744
 9. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes 2004; 5: 80-86.
-

ÇOCUKLUK ve ADOLESAN DÖNEMDE İNSÜLİN İNFÜZYON POMPA KULLANIMI

Prof. Dr. Damla Gökşen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

Tip 1 DM tedavisinde; yoğun insülin tedavisi ile glisemik kontrolün düzelmesi ve kronik komplikasyonların azaltılması 'The Diabetes Control and Complication Trial' (DCCT) ve devam çalışması olan 'Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications' (EDIC) ile gösterilmiştir. Glisemik kontrolün yoğun insülin tedavisi ile düzeltilmesi mikrovasküler komplikasyonların azalmasına neden olurken, EDIC çalışması yoğun insülin tedavisinin kardiyovasküler komplikasyon riskini % 42 azalttığı gösterilmiştir. DCCT'de insülin infüzyon pompa tedavisi (İPT) alan olgularda çoklu doz insülin tedavisi (ÇT) alan olgulara göre daha iyi metabolik kontrol sağlamıştır. Ancak yoğun insülin tedavisi alan grupta konvansiyonel tedaviye göre ciddi hipoglisemi oranı 2-3 kat daha fazla saptanmıştır. Ancak unutulmaması gereken günümüzde bazal bolus insülin tedavisinde kullanılan insülin analoglarının DCCT'de kullanılan insülinlere göre çok daha hızlı etkili ve daha az değişken insülin etkisi göstermeleridir. Yüksek riskli olan gruplarda insülin analogları ile tedavi hipoglisemi riskini % 29 oranında azaltmaktadır.

İPT ilk kez 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. İlk dönemde kullanılan pompalar büyük, güvenilir ve tek tip bazal insülin infüzyonu ve sadece manuel bolus uygulama özelliği olan pompalardı. Yıllar içerisinde insülin infüzyon pompaları daha küçük, güvenilir, programlanabilir bazal infüzyon hızları, değişik bolus tipleri gönderme özelliği olan, bolus doz hesaplanması için hesap makinalarına sahip olan araçlar haline geldiler.

Çoklu doz tedaviye göre; glisemik duruma göre insülin infüzyon hızında yapılan planlı ve anlık değişiklikler pompa tedavisini avantajlı hale getirmektedir. Örneğin; 'Dawn' fenomoniyi aşabilmek için sabaha karşı insülin bazal hızının artırılabilmesi, fiziksel aktivitenin arttığı sırada geçici bazal hız uygulaması gibi özellikler İPT tedavisini çoklu doz tedaviye göre avantajlı hale getirmektedir. Konvansiyonel insülin infüzyon pompalarında; cilt altı infüzyon sistemi (katater ve tüp sistemi), insülin rezervuarı (her ikisi de 2-3 gün ara ile değiştirilir) ve taşınabilir pompa bulunmaktadır. Tüp sisteminin en aza indirildiği yama pompalar da bulunmaktadır. Bu sistemde infüzyon seti, rezervuar, pompa ve otomatik pompa takma sistemi tek bir ünite şeklinde deriye yapılabilmektedir.

Pediyatrik Tip 1 DM'li olgularda insülin infüzyonunda esneklik sağlaması, çok küçük dozlarda insülin infüzyonu yapılabilmesi (0,025 U/saat) nedeni ile İPT gittikçe popüler hale gelmektedir. Dünyada İPT kullanımına baktığımızda ABD ve Norveç'te Tip 1 DM'li olguların % 20-25'i, İngiltere'de % 6 kadarı İPT kullanmaktadır.

İPT ve Glisemik Kontrol

İki büyük kayıt sisteminden alınan 6 yaş altı çocukların verilerin incelendiği bir çalışmada 'T1D Registry'; İPT kullanan olguların ÇDT alanlara göre HbA1c değerlerinin daha düşük olduğunu ve HbA1c değerleri <% 7,5 olan olguların İPT grubunda daha fazla olduğunu gösterirken, 'DPV' kayıt sisteminden elde edilen verilerde ÇD ve İPT de metabolik kontrol açısından fark saptanmamıştır. Tip1D Registry grubunda olguların yaş, VKI SD ve total insülin dozları benzerken DPV grubunda İPT kullanan grubun yaşı daha küçük bulunmuştur.

ÇD ile İPT karşılaştırıldığı tek merkezli gözlemsel uzun süreli bir çalışmada; başlangıç HbA1c değerleri benzer olmakla birlikte izlem süresince insülin pompası kullananlarda metabolik kontrol daha iyi bulunmuştur. Pediyatrik yaş grubunda ÇD ve İPT karşılaştıran sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Erken dönem yapılan çalışmalarda ya analog insülin yerine regüler insülin kullanılmış ya da değişken bazal veya bolus özelliği bulunmayan eski pompalar kullanılmıştır. Çalışmaların bu özelliği yeni jenerasyon modern insülin pompalarının pratik kullanımını yansıtmamaktadır.

Hızlı etkili insülin analoglarının kullanıldığı; ÇDT ile İPT'nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde ortalama HbA1c değişimi her iki grup arasında farksız bulunurken, olgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, adolesanlarda ve 12 yaş altı çocuklarda da fark saptanmamıştır. Dovic 2000-2011 yılları arasında İPT kullanan olgularda HbA1c'nin pompa kullanan olgulara göre daha iyi olduğunu gösterirken, 6 yaş öncesi tanı alan olgularda 8 yıllık izlem süresince İPT kullanan olguların metabolik kontrolünün daha iyi olduğu ve daha az hipoglisemi yaşadıkları gösterilmiştir. Farklı insülinlerin kullanıldığı çalışmaların derlendiği bir meta analizlerde İPT'nin ÇDT'ye göre daha iyi metabolik kontrol sağladığı gösterilmiştir. Tüm bu çalışmalarda metabolik kontroldeki düzelme başlangıç HbA1c ile ilişkili bulunmuştur.

Hipoglisemi ve İPT

Hipogliseminin çalışmalarda çok farklı şekillerde tanımlanması nedeni ile, sadece ciddi hipogliseminin belirtildiği çalışmalar incelendiği 255 olgunun çalışmaya alındığı gözlemsel bir çalışmada ciddi hipoglisemide azalma İPT kullanan olgularda ÇDT (NPH insülin) kullananlara göre anlamlı düşük bulunmuştur. Yine uzun süreli gözlemsel bir çalışmada ciddi hipoglisemide İPT de % 30 azalma saptanmıştır.

Yaşam Kalitesi ve İPT

İPT geçişten sonra pre ve post İPT değerlendirilmesinin yapıldığı 4-16 yaş arası olguların prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada diyabete özgün yaşam

kalitesinde anlamlı artış saptanmıştır. Yapılmış olan çalışmalarda ÇDT ve İPT kullanan olgularda genel yaşam kalitesi benzer bulunurken, İPT kullanan olgularda tedavi memnuniyeti anlamlı farklı bulunmuştur. Unutulmaması gereken çalışmalarda farklı anketlerin kullanılıyor olması nedeni ile kanıt yeterli olarak değerlendirilmemektedir. Diyabet özgü yaşam kalitesi ölçeğinin değerlendirildiği 16-38 olgunun dahil edildiği birçok küçük çalışma dikkate alındığında ebeveynlerin diyabete özgü yaşam kalitelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Tablo I: Pediatrik Tip 1 DM ve İPT Uzlaşısı Sonuçları

'NICE Guidelines' İngiltere	ESPE-Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society-ISPAD	IDF/ISPAD	Fransa Uzlaşısı
<p>< 12 yaş altı çocuklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • ÇD tedavi yetersiz ve uygun değilse 	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c'den bağımsız glukoz değerlerinde oynamalar • Suboptimal DM kontrolü 	<ul style="list-style-type: none"> • Tüm yaş gruplarında eğitim ve destek verildiğinde pompa kullanılmalıdır 	<ul style="list-style-type: none"> • ÇDT ye rağmen ısrarlı yüksek HbA1c • Tekrarlayan hipoglisemi • Belirgin glisemik değişkenlik
<p>> 12 yaş ve erişkin dönem</p> <ul style="list-style-type: none"> • İyi bakım uygulamasına rağmen HbA1c > % 8,5 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrovasküler komplikasyonlar • İyi kontrollü ancak daha iyi yaşam kalitesi isteği • Yeme bozuklukları • Dawn Fenomeni • İğne korkusu • Hamile adolesanlar • Ketoz yatkınlığı olanlar • Yarışma sporu yapanlar 		<ul style="list-style-type: none"> • Değişken insülin ihtiyacı • ÇDT ye uyumsuzluk • Neonatal erken dönem DM • Çok düşük insülin ihtiyacı • Nokturnal hipoglisemi • İğne korkusu

Yapılan tüm çalışmalara, meta analiz sonuçlarına göre yayınlanmış olana tüm uzlaşısı raporları pediatrik yaş grubunda insülin pompa tedavisinin kullanımını hiçbir yaş limiti olmaksızın önermektedir. Ayrıca İPT'nin uzlaşılarda seçilmiş hasta gruplarında ilk tedavi yöntemi olarak kullanılması önerilmektedir.

Yaşa ve kişiye göre bazal insülin hızlarının ayarlanabilmesi, çok düşük dozda prandial insülin dozu uygulanması ve/veya düzeltme yapılabilmesi gibi birçok özelliği Tip 1 DM'li olgularda uzlaşısı raporlarında İPT'ni kullanımını öne çıkarmaktadır. İnsülin infüzyon pompası kullanılmaya karar verilmesi ve başlanması ile beraber aile, bakım verenler ve mümkünse okul personelinin eğitilmesi gerekmektedir. Eğitimin optimal olabilmesi için

psikososyal destek ve nutrisyon desteğinin ağırlıklı olduğu bir ekip tarafından verilmesi gerekmektedir. İPT kullanan olgularda; hipoglisemi sıklığını ve ciddi hipoglisemiyi azaltmak için sensor ile güçlendirilmiş, insülin infüzyonunu hipoglisemi sırasında veya öncesinde durdurabilen pompaların kullanılması uygun önerilmektedir. Sensör ile güçlendirilmiş pompaların yerini zaman içerisinde yapay pankreas da olarak adlandırılan kapalı sistem insülin pompaları alacaktır.

İPT’de Hangi İnsülin ?

Hızlı etkili insülin analogları pediatrik Tip 1DM ‘li olgularda ilk seçilen insülinler olmasına rağmen bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır. Güvenilirlik ve etkinlik açısından son dönemde yapılan bir çalışmada İPT’ de insülin aspart ve lispronun etkinliği ve güvenilirliği benzer bulunmuştur. Unutulmaması gereken Avrupa’da insülin aspart >2 yaş çocuklarda, insülin lispro tüm yaş gruplarında, glulisine ise > 6 yaşta kullanılmaktadır.

Klinik Pratikte İPT Kullanımı ve Sorunlar

Set ve infüzyon bölgesi değişim sıklığı, insülinin gereğinden fazla uygulanması ve insülinin gereğinden az uygulanması (hiperglisemi-ketoasidoz) kullanımda en önemli sorunları oluşturmaktadır. Hiperglisemi gelişme süresi; hızlı etkili insülin analoglarının depolanmaması ve kısa etki sürelerine bağlıdır. Pompanın kendisinde veya infüzyon setinde tıkanıklık meydana gelebilmektedir. Tıkanıklıklar; setin ve kateterin kullanım süresi ve kullanılan hızlı etkili insülin analogunun tipine göre değişkenlik göstermektedir. İnsülin aspart, glulisin ve lispro ilk 72 saatte tıkanma açısından fark göstermezken, 72. saatten sonra tıkanma insidansı glulisin başta olmak üzere artmıştır. Hangi insülinin kullanıldığına bakılmaksızın 72. saatte set değişimi sağlanmalıdır. Tıkanıklıklar infüzyon setinde insülin komplaksi oluşması sonucu veya insülinin izoelektrik presipitasyonu sonucu gelişmektedir. van Bon ve ark 13 haftalık randomize, ‘crossover’düzenlenmiş çalışmalarında aylık beklenmeyen hiperglisemi oranları veya set tıkanmasının anlamlı olarak glulisin kullanımında lispro ve aspart kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Bilirkişi raporlarında; infüzyon setlerinin 48-72 saat ara ile değiştirilmesi ve enjeksiyon bölgelerinde rotasyon uygulanması önerilmektedir.

İPT ve Teknolojik Gelişmeler

Standart insülin infüzyon pompalarından sonra hipogliseminin engellenmesi amacı ile glukoz değeri önceden belirlenmiş değere eriştiğinde veya sensör şekerindeki düşme hızına bağlı olarak belli bir süre sonra hipoglisemi gelişeceği anlaşıldığında insülin infüzyonunu durduran sensörlü pompa tedavileri günümüzde kullanılmaktadır. Her iki tedavi yöntemi de gece ve tüm günde hipoglisemiyi engellemek için etkili yöntemlerdir. Beklenen düşüğe duraklatma özelliği olan pompa ile yapılan ve 247 Tip 1 DM olgunun değerlendirildiği bir çalışmada nokturnal hipogliseminin % 32 oranında azaltıldığı gösterilmiştir. Hiperglisemiyi önlemeyi amaçlayan ve sensör şekerini normoglisemide tutmayı hedefleyen algoritmanın kullanıldığı insülin infüzyon pompaları Amerika Birleşik

Devletlerinde kullanılmaya başlamıştır. Bu pompada; preprandial ve egzersiz öncesinde algoritmaya uyarı verilmesi gerekmektedir.

Yapay pankreas veya 'ClosedLoop' olarak adlandırılan sistem;insülininfüzyon pompası, sensör ve yemek ve egzersiz sırasında oluşan glukoz değişkenliğini algılayan algoritmanın biraraya getirilmesi ile oluşmuş sistemlerdir.

'Bi-hormonal' sistemler; insülin ve glukagon infüzyonunu glukoz değişkenliğine göre ayarlayabilen pompa sistemleridir.

Yapay pankreas sistemleri ile glisemik kontrolde düzelme ve hipoglisemide azalma hastane, ev ortamında yapılan tüm çalışmalarda gösterilmiştir. Yapay pankreas sistemlerinde halen en önemli sorun sensor güvenirliliği ve insülin emiliminde gecikme olarak bilinmektedir.

Sonuç olarak; insülin infüzyon pompa tedavisinin kullanımı hem erişkin hem de çocuk ve adolesan yaş grubunda, çoklu doz insülin tedavisine göre daha iyi glisemik kontrol sağlaması, daha düşük insülin ihtiyacı, düşük hipoglisemi riski ve daha iyi yaşam kalitesi sağlaması gibi nedenlerle önerilmektedir. Standart pompa tedavilerinin glisemik kontrol ve yaşam kalitesi üzerine sağladığı etkiler nedeni ile yapay pankreas sisteminin geliştirilmesine neden olmuştur. Yapay pankreas ile ilgili yapılan ev ortamı çalışmaları ile gösterildiği gibi yakın gelecekte tip 1DM'li olguların hayatlarında büyük değişiklikler olacaktır.

Kaynaklar

1. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643–2653.
2. 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(14):977–986.
3. Gough SC. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(1):1–15.
4. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to current severe hypoglycaemia (HypoAnatrial): a prospective, randomised, open-label, blinded-end point crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):553–561.
5. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J.* 1978;1(6107):204–207.

6. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, et al. 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(11):573–578.
 7. Maahs DM, Horton LA, Chase HP. The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(Suppl 1):S59-65.
 8. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004;114(6):1601-5.
 9. White HD, Goenka N, Furlong NJ, et al. The U.K. service level audit of insulin pump therapy in adults. *DiabetMed.* 2014;31(4):412–418.
 10. Selam S. CSII in Europe: where are we, where are we going? An analysis of articles published in Infusystems International. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;74(Suppl. 2): S123–S126.
 11. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia.* 2014;57(8):1578–1585.
 12. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, et al. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia.* 2013;56(11):2392–2400.
 13. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin fusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):559–564.
 14. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD005103.
 15. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157 (5):336–347.
 16. Dovc K, Telic SS, Lusa L, et al. Improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a nation wide prospective 12-year time trends analysis. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 33–40.
 17. Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, et al. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr* 2010; 157: 103–107.
 18. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:21-39.
 19. Cummins E, Royle P, Snaith A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin fusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: iii–iv xi–xvi, 1–181.
 20. 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.
 21. Katz ML, Volkening LK, Anderson BJ, et al. Contemporary rates of severe hypoglycaemia in youth with type 1 diabetes: variability by insulin regimen. *DiabetMed.* 2012;29 (7):926–932.
-

22. Müller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM, et al. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus—a large-scale multi centre pilot study. *Diabet Med.* 2009;26(5):493–501.
23. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, et al. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(4 Pt 1):291–296.
24. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(1):15–19. 40.
25. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1653–1662.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus, TA151, 2008. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA151/Guidance/pdf/English>. Accessed May 16, 2014.
27. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, et al. Société francophone de diabète (ex ALFEDIAM). When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société francophone de diabète (ex ALFEDIAM) 2009. *Diabetes Metab* 2010; 36: 79–85.
28. International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence 2014. Available at: <http://www.ispad.org/resource-type/idfispad-2011-global-guideline-diabetes-childhood-and-adolescence>. Accessed April 14, 2014.
29. Holterhus PM, Bokelmann J, Riepe F, et al. German/Austrian DPV-Initiative and the German Pediatric CSII Working Group. Predicting the optimal basal insulin infusion pattern in children and adolescents on insulin pumps. *Diabetes Care* 2013; 36: 1507–1511.
30. Bratina N, Battelino T. Insulin pumps and continuous glucose monitoring (CGM) in preschool and school-age children: how schools can integrate technology. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7(Suppl 3): 417–421
31. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224–232.
32. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240–1247.
33. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, et al. Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 210–215.
34. Apidra SmPC 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000557/human_med_000648.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed May 16, 2014.

35. NovoRapidSmPC 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000258/human_med_000935.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed May 16, 2014.
 36. Humalog SmPC 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000088/human_med_000820.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed May 16, 2014
 37. Kerr D, Morton J, Whately-Smith C, Everett J, Begley JP. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 450–455.
 38. Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract* 2011; 17: 271–280.
 39. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 607–614.
 40. Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM, Magyar KL, Jiang J, Damiano ER. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bi-hormonal bionic endocrine pancreas. *Diabetes Care* 2012; 35: 2148–2155.
-

TİP 1 DİYABETES MELLİTUSDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Uzm. Dyt. Yasemin Atik Altınok

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

Beslenme tedavisi diyabet bakımının ve eğitiminin temel bileşenlerinden biridir. Diyabetli çocuklarda beslenme tedavisinin odak noktası; normal büyüme-gelişiminin devamını sağlamak, yaşam boyu sürecek sağlıklı beslenme alışkanlıklarını geliştirmek ve optimal glisemik kontrol sağlamanın yanısıra diyabete bağlı gelişen komplikasyonlardan korumaya yönelik beslenme müdahaleleridir.

Diyabetli çocuk ve adolesanlar için geliştirilen beslenme önerileri, sağlıklı beslenme ilkelerine dayalıdır ve bütün çocuklar, yetişkinler ve doğal olarak aileler için de geçerlidir. Beslenme ile ilgili önerilerin diyabetli çocuk ve ailesi tarafından kabul görmesi ve davranışa dönüştürülmesi ancak ailenin kültürel-geleneksel yapısına ve çocuğun psikososyal ihtiyaçlarına adapte edildiğinde gerçekleşmektedir. Tüm diyabetli çocuklar, diyabet ekibinin bir üyesi olan tercihen çocukluk çağı diyabetleri konusunda deneyimli bir diyetisyen tarafından takip edilmelidir.

Tip 1 Diyabette Beslenme Tedavisinin Hedefleri

1. Diyabetli çocuk-adolesanın normal büyüme-gelişmesinin devamını sağlamak için yeterli enerji, makro ve mikro besin ögesi ihtiyacını karşılamak,
2. Diyabetlinin bireysel, kültürel tercihleri ve günlük rutinlerini gözönünde bulundurarak bireysel beslenme gereksinimlerini saptamak ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını yaşam boyu sürdürmesi konusunda diyabetli ve ailesini desteklemek,
3. Gün boyunca bütün besin gruplarını içeren 3 ana öğün, eğer gerekli ise sağlıklı besinlerden oluşan ara öğünlerden oluşan, diyabetlinin sağlıklı ağırlığını korumasını sağlayacak, aşırı besin tüketimini önleyecek ve kan glukoz düzeylerini düzenli olarak izlemesini sağlayacak bir beslenme planı sunmak,
4. Besin tüketimi, metabolik ihtiyaçlar, enerji tüketimi ve insülin etki profili arasında denge sağlayarak ideal glisemik kontrole ulaşmak,

5. Hipoglisemi, hiperglisemi gibi diyabetin akut komplikasyonları ve hastalık, egzersizle ilişkili sorunları önlemek ve tedavi etmek,
6. Diyabet bakımında optimal metabolik sonuçları sağlayarak, mikro ve makro komplikasyon riskini azaltmak ve/veya gelişimini geciktirmek,
7. Komplikasyon ve/veya eşlik eden diğer hastalıklar oluştuğunda tedavisi için uygun beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri düzenlemektir.

Tip 1 Diyabette Beslenme İlkeleri

Enerji

Diyabetli çocuk ve adolesanların günlük enerji ihtiyacı, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite düzeyi ve büyüme hızına göre değişiklik göstermekle birlikte, diyabetli olmayan yaşlıları ile aynıdır. Tanı anında diyabetlilerin birçoğunda insülin eksikliğine bağlı olarak gelişen katabolik ağırlık kaybı nedeniyle iştah artışı ve artmış enerji tüketimi görülür ve bu durum genellikle 1-4 hafta içerisinde, diyabetli uygun ağırlığa gelene kadar devam eder. Tanı sonrası özellikle ilk 6 hafta boyunca diyabet ekibi tarafından diyabetlinin uygun ağırlık kazanımının takibi önemlidir. Beslenme planı, büyümenin tutarlı olmasını sağlayan ve uygun vücut ağırlığını sürdüren yeterli enerjiyi içermelidir. İdeal büyümeyi sağlamak için her bir diyabetli için bireyselleştirilen beslenme önerileri, düzenli olarak iştahtaki ve insülin rejimlerindeki değişikliklere göre gözden geçirilmelidir. Kan glukozunu kontrol etmek amacıyla diyabetli çocuğa gereksiz besin kısıtlaması yapmak büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilir. Ergenlik döneminde enerji tüketimi ve iştah insülin ihtiyacındaki önemli artışa paralel olarak artar.

Besin Öğeleri

Karbonhidratlar: Karbonhidratların temel görevi, vücuda enerji sağlamaktır. Karbonhidrat içeren besinler aynı zamanda, diyet posası ve bazı vitamin-minerallerin de önemli kaynağını oluşturur. Günlük enerjinin %50-55'i karbonhidratlardan sağlanmalıdır.

Besin öğeleri arasında karbonhidratlar, postprandiyal glisemik yanıtın temel belirleyicisidir. Ancak glisemik kontrol sağlamak amacıyla, diyabetli çocuk ve adolesanlarda büyümeyi olumsuz etkilediğinden karbonhidrat kısıtlaması önerilmemektedir. Buna ek olarak, diyabetli çocuklarda yapılan çalışmalarda düşük karbonhidrat tüketimi, artmış doymuş yağ tüketimi ile ilişkili bulunmuştur.

Diyabetlinin beslenme planında sağlıklı karbonhidrat kaynakları olarak tam taneli tahıllar, kurubaklagiller, az yağlı süt ürünleri (2 yaşın üzerindeki çocuklarda), sebze ve meyvelerin yer alması önerilmektedir.

Glisemik İndeks: Glisemik indeks (GI) 50 g karbonhidrat içeren test yiyeceğinin postprandiyal 2 saat içinde oluşturduğu glisemik yanıtın, aynı miktarda karbonhidrat içeren referans besinin (glukoz veya beyaz ekmekek) oluşturduğu glisemik yanıtı oranıdır. GI değeri belirlenen besinler 0 ve 100 arasında bir puan alırlar ve GI değeri <55 olan

besinler düşük, 56-70 arasında olan besinler orta ve >70 olan besinler yüksek Gİ'li besinler olarak adlandırılırlar. Bir besinin Gİ değeri; içerdiği karbohidratların türü ve miktarı, hazırlama ve pişirme teknikleri, tüketildiğindeki sıcaklığı ve nemi, sebze ve meyvelerin olgunlaşma düzeyi ve karbohidrat dışındaki besin öğeleri (protein, yağ ve diyet posası) içeriğine göre farklılık gösterir. Yüksek Gİ'li besinler yerine düşük Gİ'li seçenekleri tercih etmek daha düşük postprandiyal glisemik cevaba neden olabilir. Bu nedenle düşük Gİ'li beslenme önerilerinin diyabet eğitimlerine entegre edilmelidir.

Sukroz: Diyabetlinin beslenme programında sukroz ve sukroz içeren yiyecek-ışecekler, günlük enerji ihtiyacının %10'unu aşmayacak şekilde sınırlandırılmalıdır. Sukroz kan glukozunu, izokalorik miktarda alınan nişastadan daha fazla yükseltmez. Bununla birlikte, sukroz ve sukroz içeren besinlerin fazla miktarda tüketimi, ekstra enerji alımına, vücut ağırlığının artmasına ve besleyici değeri yüksek olan diğer besinlerin tüketiminin azalmasına neden olur.

Diyet Posası: Diyet posası, bitkisel besinlerin tam olarak sindirilmeyen bileşenleridir. Karbohidratlar, suda çözünür posa ile birlikte tüketildiğinde daha düşük glisemik yanıtı neden olurlar. Diyabetli çocuklar için önerilen posa ihtiyacı, sağlıklı yaşlılarınkı ile aynıdır. İki yaşın üzerindeki çocuklarda diyet posası ihtiyacı *Yaş (yıl) +5 g/gün* formülü kullanılarak belirlenebilir. Diyabetli ve ailesi kurubaklagiller, tam tahıllar ve ürünleri, sebzeler ve meyveler gibi posa içeriği yüksek besinlerin tüketimi konusunda desteklenmelidir. Rutinde düşük posalı beslenme alışkanlığı olan diyabetlilerde, abdominal distansiyonu önlemek için beslenme planına eklenen diyet posası miktarı kademeli olarak, sıvı tüketimindeki artış eşliğinde yükseltilmelidir. İşlenmiş besinler genel olarak düşük lif içerdiğinden, işlenmemiş, taze besin tüketimi özendirilmelidir.

Proteinler: Proteinlerden sağlanan enerji günlük ihtiyacın %12-15'i kadar olmalıdır. Protein ihtiyacı bebeklik döneminde 1.5-2 g/kg, 10 yaşa kadar 1 g/kg ve adolesan dönemde 0.8-0.9 g/kg olarak bildirilmiştir. Büyümenin devamı için protein ile birlikte yeterli enerji tüketimi elzemdir. Bu nedenle diyabetli çocukların beslenme tedavisinin izleminde, besin tüketim kayıtları değerlendirilerek diyet örüntüsünün yeterli enerji ve protein içerdiğinden emin olunmalıdır. Yeterli enerji alımı ile birlikte yüksek protein içeren diyetler (enerjinin >%25) büyümeyi ve vitamin-mineral alımını olumsuz etkileyebileceğinden Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlara önerilmemektedir. Mikroalbuminüri veya nefropati geliştiğinde, yüksek protein tüketimi zararlıdır. Bu nedenle protein tüketimi RDA (Recommended Daily Allowances) değerlerinin alt öneri miktarına göre düzenlenmelidir.

Yağlar: Yağlar, yeterli enerji, esansiyel yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminlerin alımını sağlamak için çocuk ve adolesanların diyet örüntüsü içinde bulunmalıdır. Beslenme tedavisinde günlük enerjinin %30-35 inin yağlardan sağlanması önerilir. Ancak yapılan çalışmalarda diyabetli çocuk ve adolesanların önerilenin üzerinde yağ tükettiği bildirilmiştir. Yüksek yağ tüketimi fazla kiloluluk/obezite riskini artırır ve yüksek doymuş ve trans yağ asidi tüketimi artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Günlük yağ

alımının <%10 doymuş yağ asitler+ trans yağ asitleri, <%10 çoklu doymamış yağ asitleri, >%10 tekli doymamış yağ asitlerinden (toplam enerjinin %20 sini geçmeyecek miktarda) sağlanmalıdır. Beslenme tedavisinin izleminde yağ tüketimi ile ilişkili hedef, total yağ, doymuş yağ ve trans yağ asidi alımını azaltmaktır.

Doymuş yağ ve trans yağ asitleri: Günlük tüketilen yağın %10'undan daha azının doymuş ve trans yağ asitlerinden sağlanması önerilmektedir. Diyetle yer alan doymuş yağ asitleri LDL kolesterolünün esas belirleyicisidir. Karaciğer, beyin, böbrek gibi sakatatlar; salam, sucuk, sosis, pastırma, jambon, kavurma gibi işlenmiş et ve ürünleri; kuyruk yağı, iç yağı, don yağ, sadeyağ, krema, pasta, börek, kurabiye, poğaç vb. pastacılık ürünleri; çikolata, bar, gofret, bisküvi, hazır kek gibi fırıncılık ürünleri, yağlı etler, tam yağlı süt ürünleri ve yüksek yağlı atıştırılmalıklar doymuş yağdan zengin besinlerdir. Doymuş yağ tüketimini azaltmak için; bu tür besinlerin tüketiminin sınırlandırılmalı, kanatlı hayvanlar (tavuk, hindi, ördek, kaz vb.) derisi ayrılarak tüketilmeli, kırmızı ve beyaz etlerin görünür yağları, yemek hazırlama aşamasında ve tabakta mümkün olabildiğince uzaklaştırılmalı, ambalajlı tüketime sunulan besinlerin etiket bilgisi okunarak; toplam yağ, doymuş ve trans yağ içerikleri daha düşük olan benzer besinler tercih edilmelidir. Pişirme yöntemi olarak; kendi yağında pişirme, haşlama, ızgara, mümkün olabildiğince kısa süreli düşük sıcaklıkta fırında pişirme ile buharda pişirme yöntemi tercih edilmeli, besinlere kızartma işlemi uygulanmamalıdır.

Tekli ve Çoklu Doymamış Yağ Asitleri: Doymamış yağ asitleri lipid membranların önemli bir bileşenidir. Günlük enerjinin %10-20'sinin tekli doymamış yağ asitlerinden sağlanması önerilmektedir. Zeytinyağı, susam yağı, kanola yağı, sert kabuklu meyveler tekli doymamış yağ asitlerinin iyi kaynaklarıdır. Tekli doymamış yağ asitleri kan lipid düzeylerinin kontrolü, kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğundan doymuş yağ asitlerinin yerine diyetle yer alması önerilmektedir. Günlük enerjinin %10'ndan daha azının çoklu doymamış yağ asitlerinden sağlanması önerilir ve diyetle doymuş yağ asidi kaynakları yerine mısır, ayçiçek, aspir ve soya yağı tüketilmesi çoklu doymamış yağ asitlerinin geçmesi kan lipid düzeylerinin düşürülmesinde yardımcı olur. Diyabetlilerin haftada 1 veya 2 defa w-3 yağ asitlerinden zengin yağlı balık tüketimi önerilmektedir. Hiperlipidemi varlığında doymuş yağ asitlerinin günlük enerjiye katkısı %7'den daha az olmalı ve diyetin suda çözünen posa ve antioksidan miktarı artırılmalıdır.

Vitamin-Mineraller ve Antioksidanlar: Besin tüketimleri yeterli ve dengeli olduğu sürece diyabetli çocuk ve adolesanların ek vitamin-mineral desteğine ihtiyacı yoktur. Diyabetli çocuk ve adolesanların vitamin-mineral ihtiyaçları sağlıklı yaşlılarıninkine ile aynıdır ve besin çeşitliliği sağlanmış, önerilen vitamin-mineralleri karşılayan, bireyselleştirilmiş bir beslenme planı olan diyabetlilere yetersizliği tespit edilmeden herhangi bir vitamin veya mineral takviyesi yapmanın yararlı olduğuna dair kanıtlar yetersizdir.

Tuz: Diyabetli çocuk ve adolesanlar için sodyum alım önerileri sağlıklı yaşlılarıninkine ile aynıdır: 2-3 yaş için 1000 mg/gün (2 g tuz/gün), 3-8 yaş için 1200 mg/gün (2.5 g tuz/

gün), 10-18 yaş için 1500 mg/gün (3.8 g tuz/gün) dür. Ülkemizde tuz tüketimi önerilerin 2.5-3.5 kat üzerindedir. Günlük tuz tüketimini azaltmak için; hazır soslar, atıştırmalık ürünler (cips, tahıl bazlı bar, meyve bazlı bar, patlamış mısır vb.), tuzlanmış kuruyemişler (fındık, fıstık, ceviz, badem, leblebi, kavurğa, kabak ve ayçiçeği çekirdeği vb), turşu, salamura edilmiş et ve balık ürünleri gibi besinler yüksek miktarda tuz içermeleri nedeniyle az tüketilmeli, pişirme sırasında yemeklere az miktarda tuz eklenmeli ve yemek masasından tuzluk kaldırılmalıdır.

Alkol: Aşırı alkol tüketimi glukoneogenezi baskılaması nedeniyle, alkol tüketiminden sonra sindirilen miktara bağlı olarak 10-12 saat ve üzerinde hipoglisemi riski oluşturduğundan diyabetli adolesanlar için tehlikelidir. Diyabetliye alkol tüketimi konusunda verilecek eğitim içeceklerin alkol içeriğine göre yapılandırılmalıdır. Nokturnal hipoglisemiden korunmak için yatmadan önce karbonhidrat içeren ara öğün tüketilmeli, gece boyunca ve ertesi gün öğle yemeğine kadar rutinden daha sık kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. Diyabetlinin alkolün olumsuz etkileri konusunda bilinçlendirilmesi alkol tüketimi konusunda dikkatli olmasını ve tüketiminden kaçınmasını sağlayabilir.

Yapay Tatlandırıcılar: Sakarin, neotame, aspartam, asesülfam-K, advantam, sukraloz ve stevya FDA tarafından onaylanmış, enerji içermeyen tatlandırıcılardır. Besin endüstrisinde özellikle 'şekersiz', 'light' veya 'diyet' içeceklerin üretiminde sıklıkla kullanılırlar. Günümüzde 'kabul edilebilir günlük alım miktarları' sınırları içerisinde tüketilen yapay tatlandırıcıların zararlı etkilerine dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Bununla birlikte yapay tatlandırıcı kullanımı konusunda diyabetli çocuk ve adolesanlar özendirilmemelidir.

Diyabetik Ürünler: Diyabetli çocuk ve adolesanlara, gerekli olmadığından, yüksek miktarda yağ içerdiğinden, diyabetik olmayan benzerlerine göre pahalı olduğundan ve içeriklerindeki sorbitol gibi şeker alkollerinin laksatif etkisi olabileceğinden 'diyabetik ürünler' önerilmemelidir.

Sonuç olarak; diyabetli çocuk ve/veya adolesanın bireyselleştirilmiş beslenme programı ile desteklenmiş optimal yaşam kalitesine sahip olmaları gerekmektedir. Bu nedenle, multidisipliner diyabet ekibinde yer alan diyetisyen tarafından yapılandırılan beslenme değerlendirilmesi tanı anından itibaren eğitim programlarının ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Kaynaklar

1. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(suppl. 20):135-153.
 2. Smart C. Nutritional Management of Diabetes in Childhood. In: Berthold K, ed. *Pediatric Nutrition Practice*, . *World Rev Nutr Diet*. 2nd Revise. Basel: Karger; 2015:218-225. doi:10.1159/000367863.
 3. Johnston A LJ. Endocrinology. In: *Shaw V (Ed). Clinical Paediatric Dietetics, Willey Blackwell ; 2015:195-214.*
 4. Newfield RS, Cohen D, Capparelli EV SP. Rapid weight gain in children soon after diagnosis of type 1 diabetes: is there room for concern? *Pediatr Diabetes*. 2009;10:310-315.
 5. Davis NL, Bursell JDH, Evans WD, Warner JT GJ. Body composition in children with type 1 diabetes in the first year after diagnosis: relationship to glycaemic control and cardiovascular risk. *Arch Dis Child*. 2012;97:312-315.
 6. Higgins LA. Diabetes Mellitus. In: *Samour PQ, King K (Ed). Essentials of Pediatric Nutrition, 2013. Jones& Bartlett Learning,LLC ; 2013:217-232.*
 7. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;28(1):186-212.
 8. Øverby N, Flaaten V VM et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia*. 2007;50:307-316.
 9. Helgeson V, Viccaro L, Becker D, Escobar O SL. Diet of adolescents with and without diabetes: trading candy for potato chips? *Diabetes Care*. 2006;29:982-987.
 10. Brouns F, Bjorck I, Frayn K, et al. Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev*. 2005;18(1):145-171.
 11. *Türkiye Beslenme Rehberi-TÜBER 2015*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031; 2016.
 12. Wolfsdorf J, Quinn M, Warman K. Diabetes Mellitus. In: Duggan C, Watkins JB, Walker WA, eds. *Nutrition in Pediatrics Basic Science, Clinical Applications*. 4th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008:617-630.
 13. Gellar LA, Schrader K, Nansel TR. Healthy eating practices: perceptions, facilitators, and barriers among youth with diabetes. *Diabetes Educ*. 2007;33(4):671-679.
 14. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potato chips? *Diabetes Care*. 2006;29(5):982-987.
 15. Rovner AJ, Nansel TR. Are children with type 1 diabetes consuming a healthful diet?: a review of the current evidence and strategies for dietary change. *Diabetes Educ*. 2009;35(1):97-107.
 16. Overby NC, Flaaten V, Veierød MB, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia*. 2007;50(2):307-316. doi:10.1007/s00125-006-0540-9.
 17. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LMB. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(8):512-518.
 18. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The Effect of Evening Alcohol Consumption on Next-Morning Glucose Control in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1888-1893.
-

DİYABETES MELLİTUSUN TEDAVİSİNDE KARBONHİDRAT SAYIMI YÖNTEMİ

Doç. Dr. Alev Keser

Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

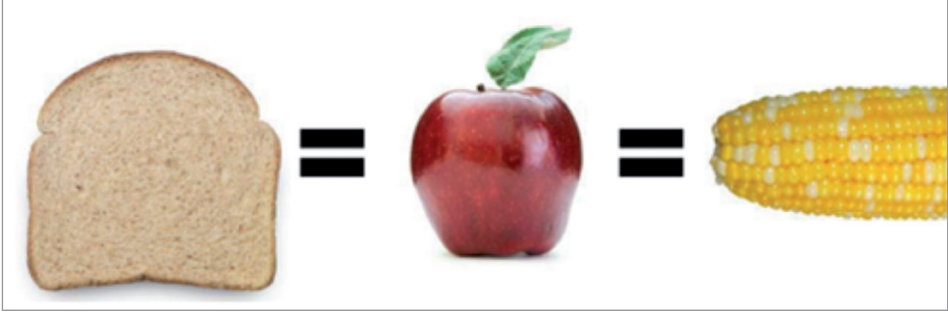
- Karbonhidrat sayımı yöntemi, ana ve ara öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarının hesaplanmasına dayalı olan bir menü planlama tekniğidir.
- Öğünde tüketilecek karbonhidratlar miktarına göre insülin dozunda ayarlama yapmaya olanak sağladığı için diyabetli bireye besin seçiminde esneklik sağlar.
- Glisemik kontrolün sağlanmasında etkilidir.
- Diyabetli bireyin yaşam kalitesini artırır ve diyabetle başa çıkmayı kolaylaştırır.
- Yoğun insülin tedavisi alan veya insülin pompası kullanan diyabetli bireylerin insülin dozu, bireyin öğünde tüketeceği karbonhidrat miktarına dayalı olarak hesaplanır.
- Her diyabetlinin karbonhidrat ihtiyacı farklıdır.
- Öğünlerde alınacak karbonhidrat miktarı diyabetli bireyin yaşına, cinsiyetine, boy uzunluğuna, vücut ağırlığına, fiziksel aktivite düzeyine, o anki kan glukoz düzeyine ve kan glukozu hedef değerine göre diyetisyen tarafından belirlenir.

Karbonhidrat İçeren Besinler

- Çay şekeri, bal-reçel-pekmez-marmelat, meşrubatlar ve tatlılar gibi şekerli yiyecekler
- Pirinç, bulgur, mısır gibi tahıllar
- Un ve undan yapılan ekmek, yufka, makarna, erişte gibi yiyecekler
- Kuru fasulye, nohut, mercimek, barbunya gibi kurubaklagiller
- Tüm meyveler, taze ve hazır meyve suları
- Sebzeler (az miktarda karbonhidrat içerir)
- Patates, bezelye, havuç gibi nişastalı sebzeler
- Süt, yoğurt, ayran, kefir gibi süt ürünleri (peynir, lor, çökelek hariç)
- Paketli yiyeceklerde bulunan bazı şeker türleri: Kahverengi şeker, şeker kamışı, pancar şekeri, yüksek fruktozlu mısır şurubu, akçaağaç şurubu, fruktoz, laktoz, sorbitol, ksilitol, gliserol, mannitol, izomalt ve diğer şeker alkolleri

Karbonhidrat içeren besinlerin bir porsiyonu yaklaşık olarak 15 gram karbonhidrat içerir.

1 karbonhidrat değişimi= 15 gram karbonhidrat
Aşağıdaki besinlerin herbiri 1 karbonhidrat değişimine eşittir.



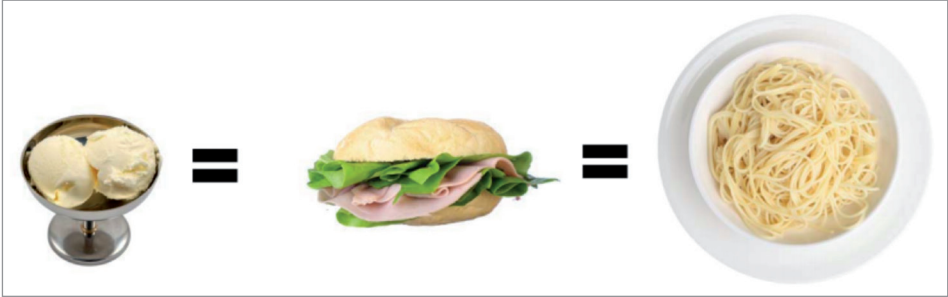
25 g ekme

100 g elma

70 g haşlanmış mısır

- Kan glukoz düzeyi üzerinde karbonhidratın türü değil miktarı etkilidir.
- 1 porsiyon dondurma kan glukozunu, eşit miktarda karbonhidrat içeren patates, pirinç veya makarnadan daha fazla yükseltmez.

Aşağıdaki besinlerin kan glukoz düzeyi üzerine etkileri aynıdır!



2 top vanilyalı dondurma
30 gram karbonhidrat

50 gram ekme

50 gram ekme

30 gram karbonhidrat

100 gram makarna (6 yemek kaşığı)
30 gram karbonhidrat

- Karbonhidrat sayımı yaparken, sadece karbonhidratın türüne ve miktarına odaklanılmamalı, diyet kalitesi göz ardı edilmemeli, protein ve yağ alımının önemi de vurgulanmalıdır. Diyetle alınan protein ve yağların miktarları önemszenmediğinde ağırlık kazanımı bir problem olarak ortaya çıkabilir.

- Karbonhidrat sayımı yönteminde tüm eğitimin temelini sağlıklı beslenme ilkeleri oluşturmaktadır.

Karbonhidrat Sayımı Yöntemi ile Diyabetin Yönetimi

Karbonhidrat sayımı yöntemi birbirini izleyen 3 farklı aşamadan oluşur. En uygun yöntem, diyabetli bireyin yaşı, insülin planı, beslenme alışkanlıkları, mevcut beslenme bilgisi dikkate alınarak belirlenir. Kullanılan yöntem zamanla değişebilir. Karbonhidrat sayımının üç aşaması aşağıda anlatılmıştır.

- **Başlangıç Düzeyi: Tutarlı Karbonhidrat Alımı:** Karbonhidrat sayma becerisinin kazandırıldığı bu aşamada, ana ve ara öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarının günden güne sabit ve dengeli olması sağlanır. Bu yöntemde uygulanan insülin dozları da günden güne nispeten sabit tutulur. Örneğin bir çocuk kahvaltıda her zaman 3 karbonhidrat değişimi (45 gram karbonhidrat), kuşluk ara öğününde 2 karbonhidrat değişimi (30 gram karbonhidrat) tüketmek istiyor olabilir. Ancak tüketilen besinlerin türü değiştirilebilir. İnsülin rejimi günden güne benzer miktarda alınan karbonhidrat ile eşleşecek şekilde planlanır. Bu yöntem, besin seçiminde daha fazla esneklik isteyen veya mevcut öğün planlama yönteminin kullanımında güçlük çeken veya karbonhidrat tüketim miktarında tutarlı olan tüm diyabetli bireyler için uygundur.

Başlangıç düzeyinin etkinliği; öğün saatlerinin, öğünde tüketilen besinlerin miktarlarının, karbonhidrat içeriklerinin, uygulanan insülin dozlarının, fiziksel aktivite durumlarının, preprandiyal ve postprandiyalkan glukozu ölçümlerinin yazıldığı kayıtlara dayalı olarak değerlendirilmelidir.

- **Orta Düzey: Esnek Karbonhidrat ve İnsülin Ayarı:** Bu aşamada diyabetli birey tutarlı karbonhidrat alımına, sabit dozda bazal insülin uygulamaya ve sık kan glukozu takibine devam eder. Karbonhidrat alımında, aktivite düzeyinde ve insülin dozlarında yapacağı değişikliklere kan glukozunun nasıl yanıt verdiği farkına varır. Buna bağlı olarak kan glukoz kontrolünü sağlamak için besin tüketimini, aktivite düzeyini ve insülin dozlarını nasıl ayarlayacağını öğrenir. Örneğin genellikle kahvaltıda 7 ünite Hızlı Etkili Analog İnsülin uygulayan bir çocuk, daha aç olduğu bir günde 1-2 ünite fazladan insülin uygulayarak kahvaltıda biraz daha fazla yiyebilir. Bu aşamada ayrıca, besinlerin porsiyon ölçüsü ve ağırlığı ile ilgili pratik uygulama yapılmalı, besin etiket bilgisinin kullanılması anlatılmalı ve bu yöndeki beceriler geliştirilmelidir. İleri düzeyde bilgi almaya istekli tüm diyabetli bireyler için bu düzey uygundur.

- **İleri Düzey: Karbonhidrat-İnsülin (K/İ) Oranı:** Bu düzey yoğun insülin tedavisi alan veya insülin pompası kullanan diyabetliler için uygundur. İleri düzey, diyabetli bireyin ana öğünlerde tükettiği karbonhidrat miktarının uygulanan kısa veya hızlı etkili insülin dozu ile eşleştirilmesine olanak sağlar. Öğünde tüketilen karbonhidrat miktarı ile uygulanan insülin dozu arasındaki bu ilişki karbonhidrat-insülin (K/İ) oranı olarak ifade edilir. K/İ oranı; diyabetlinin yaşı, cinsiyeti, puberte evresi, tanı süresi ve aktivite düzeyine göre bireysel olarak hesaplanmalıdır. Bu oran, genellikle tüketilen karbonhidrat miktarından

daha az veya daha fazla miktarda karbonhidrat tüketildiğinde kaç doz kısa veya hızlı etkili insülin uygulanacağı konusunda doğru fikir verir. İleri aşamada toplam insülin dozunun (bazal+bolus) saptanması gerekli olup bunun için preprandiyal ve yeterli sayıda postprandiyal kan glukozu ölçümleri kaydedilmelidir. Toplam insülin dozunun doğru bir şekilde belirlenebilmesi için diyabetli bireyin glisemik kontrolü sağlanmış ve bazal insülin dozu iyi ayarlanmış olmalıdır.

Karbonhidrat-İnsülin (K/İ) Oranı Nasıl Hesaplanır?

K/İ oranını saptamadan önce;

- Diyabetlinin kan glukoz ölçümleri hedeflenen düzeylerde olmalı ve bazal insülin dozu iyi ayarlanmalıdır.
- Ana ve ara öğünlerde benzer miktarda karbonhidrat tüketimi sağlanmalıdır.
- 1 hafta süresince besin tüketimi (ana ve ara öğünlerde alınan karbonhidrat miktarı), kan glukozu ölçüm sonuçları, uyguladığı insülinin zamanı ve dozu, egzersiz saatleri ve süresi düzenli olarak eksiksiz kaydedilmelidir.
- Doğru tutulan besin tüketim kayıtları, insülin dozunun doğru bir şekilde ayarlanmasına olanak sağlar.

Bu kayıtlara dayalı olarak K/İ oranı hesaplanır.

- Örnek: Öğle yemeği için uygulanan insülin 6 ünite, tüketilen karbonhidrat miktarı 60 g ise $K/İ = 60/6 = 10$. Öğle öğününde her 10 g karbonhidrat tüketimi için 1 ünite insülin uygulanır.
- Bireylerin K/İ oranı zamanla değişebilir. Her bireyin K/İ oranı farklı olabileceği gibi aynı birey gün boyunca birden fazla oran kullanabilir.
- Örnek: Bir bireyin ana ve ara öğünlerde 1 ünite hızlı etkili insülin için tüketmesi gereken karbonhidrat miktarı 15 gram olabilir (K/İ: 15).
veya
- 1 ünite hızlı etkili insülin için tüketmesi gereken karbonhidrat miktarı
 - o Kahvaltıda 15 gram (K/İ: 15)
 - o Öğle yemeğinde miktarı 30 gram (K/İ: 30)
 - o Akşam yemeğinde 10 gram (K/İ: 10) olabilir.
- Eğer ilk defa K/İ oranı kullanılacak ise 500 sabit rakamı günlük toplam insülin dozuna (bazal+bolus) bölünerek tahmini bir değer bulunabilir. Örneğin günlük toplam insülin dozu 42 ünite olan bir bireyin K/İ oranı = $500/42 = 12$ 'dir. Yani öğünlerde tüketilecek her 12 gram karbonhidrat için 1 ünite hızlı etkili insülin yapılacağı anlamına gelir. Kısa etkili insülin kullanan bireyler K/İ oranını 450 kuralı ile saptayabilirler ($450/42 = 10.7$). Ancak bu yöntemle yaklaşık bir tahmin yapılabilir.

İleri Düzey: İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF): 1 ünite kısa regüler veya hızlı etkili analog insülinin azalttığı kan glukozu miktarıdır.

İDF= 1500 (kısa etkili insülin) veya 1800 (hızlı etkili insülin) ÷ Toplam insülin dozu (TİD)

Örnek: Toplam insülin dozu **30 Ü** olan ve **kısa etkili regüler insülin** kullanan bir diyabetlinin IDF=1500/30=50 mg/dl. Bu sonuç, 1 ünite kısa etkili regüler insülinin kan glukozunu 50 mg azaltacağı anlamına gelmektedir. Bu birey **30 Ü hızlı etkili analog insülin** kullanıyorsa IDF= 1800/30=60 mg/dl. Bu sonuç, 1 ünite hızlı etkili analog insülin kan glukozunu 60 mg azaltacağı anlamına gelmektedir.

$$\text{İnsülin Düzeltme Dozu Hesaplanması} = \frac{[\text{Mevcut kan glukoz düzeyi} - \text{Hedef kan glukoz düzeyi}] \div \text{İDF}}$$

Karbonhidrat sayımı yöntemi ile ana öğün öncesi insülin dozunun ayarlanmasına yönelik bir örnek aşağıda verilmiştir.

Örnek: Toplam insülin dozu = 40 Ü

Öğle yemeği öncesi hedef kan glukoz düzeyi= 120 mg/dl

Öğün öncesi kan glukoz düzeyi= 235 mg/dl

K/İ= 15 olan ve hızlı etkili insülin kullanan bir diyabetli öğünde

1 kâse domates çorbası (**15 gram karbonhidrat**)

1 adet haşlanmış tavuk but (**0 gram karbonhidrat**)

5 yemek kaşığı zeytinyağlı taze fasulye (**5 gram karbonhidrat**)

3 yemek kaşığı bulgur pilavı (**15 gram karbonhidrat**)

1 kase yoğurt (**10 gram karbonhidrat**)

1 ince dilim tahıllı ekmek (**15 gram karbonhidrat**)

olmak üzere 60 gram karbonhidrat tüketecektir. Bu durumda ihtiyacı olan insülin dozu aşağıdaki gibi hesaplanmalıdır:

Çözüm: IDF= 1800÷40= 45 mg/dl (1 Ü hızlı etkili insülin kan glukoz düzeyini 45 mg azaltmaktadır).

Hedef glukoz düzeyinden sapma= 235-120 = 115 mg/dl

Hedef kan glukozuna ulaşmak için gerekli insülin dozu=115÷45 = 2.6 Ü

Öğünde tüketeceği karbonhidrat miktarı için gerekli insülin dozu=60÷15= 4 Ü

Bu durumda diyabetli bireyin öğün öncesi ihtiyacı olan hızlı etkili insülin dozu =2.6+4=6.6 Ü ~7 ünitedir.

- Bireylerin K/İ oranı ve İDF'i zamanla değişebilir. Bu nedenle K/İ oranları ve İDF belirli aralıklarla gözden geçirilmelidir.
 - o Toplam günlük insülin dozunda 1-2 üniteden fazla değişiklik yapıyorsa,
 - o Vücut ağırlığında kısa sürede 0.5-1 kg'dan fazla artış olmuşsa,
 - o Egzersiz, stres, çalışma saatleri değişikliği gibi yaşam tarzı değişiklikleri varsa,
 - o Tokluk kan glukoz değerleri ısrarlı bir şekilde yüksek seyrediyorsa K/İ oranı ve İDF tekrar değerlendirilmelidir.

Besin seçiminde çeşitlilik ve esneklik sağlayan karbonhidrat sayımı yöntemi geleneksel beslenme tedavisine kıyasla daha iyi metabolik kontrol sağlamakla birlikte daha fazla miktarda ve sayıda öğün tüketimi, yüksek enerjili besinlerin sıklıkla tüketilmesi, yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıklarının unutulması hızlı ağırlık kazanımına neden olabilmektedir. Bu nedenle görüşmelerde diyabetliye öğünlerdeki karbonhidrat miktarının mümkün olduğunca günden güne benzer olması gerektiğinin önemi hatırlatılmalı, şekerli besinler daha fazla yeme isteği uyandırıyorsa tüketim sıklığı azaltılmalı, yüksek şeker içeren besinlerin yüksek miktarda yağ, doymuş yağ ve kolesterol içerdiği tekrarlanmalı, yeterli ve dengeli beslenme ilkeleri daima vurgulanmalıdır. Diyabetlinin ve gerekirse ailesinin karbonhidrat sayımı bilgisi, besin modelleri, besin etiketleri ve besin tüketim günlüğü ile her görüşmede değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Craig, D.M. (2014). Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Carlo Acerini, Carine de Beaufort, Maria Craig, David Maahs, Ragnar Hanas. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) Clinical Practice Consensus Guidelines, 15(20), 135-153.
2. American Diabetes Association. (2016). Children and Adolescents. Diabetes Care, 39(Supplement 1), 86-93.
3. Chiang, J. L., Kirkman, M. S., Laffel, L. M., & Peters, A. L. (2014). Type 1 Diabetes Through the Life Span: A position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care, 37(7), 2034-2054.
4. Ambler, G., Cameron, F. (Eds.) (2010). Caring for Diabetes in Children and Adolescents (3. Baskı). Australia: National Capital Printing.
5. Özer, E. (2003). Kan Şekeri Kontrolü için Karbonhidrat Sayımı. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı.
6. Hanas, R. (2012). Type 1 Diabetes in Children Adolescents (4. Baskı). UK: Class Health.
7. Chase, H.P., Maahs, D.M. (2012). Understanding Diabetes. A Handbook For People Who Are Living With Diabetes (12. Baskı). USA: Paroz Press.
8. Souto, D. L., Zajdenverg, L., Rodacki, M., & Rosado, E. L. (2014). Impact of Advanced and Basic Carbohydrate Counting Methods on Metabolic Control in Patients with Type 1 Diabetes. Nutrition, 30(3), 286-290.

TİP 1 DİYABETTE EGZERSİZ

Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

Tip 1 diyabette (T1DM) kan şekeri düzenlemek için diyet ve insülin tedavisinden sonraki temel girişim egzersizdir. Bu nedenle T1DM'li çocuk ve ergenlerin kilolarını kontrol altında tutması önem taşır. Diyabetliler düzenli olarak aktif olmak ve sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmeleri konusunda cesaretlendirilmelidirler. Çoğu çalışmada kısa süreli egzersiz ile az bir miktarda HbA1c düzeyinde azalma sağlanmış, ancak 6 ay ve daha uzun süre düzenli egzersiz yapan T1DM'lilerde hipoglisemi riski yaratmadan HbA1c düzeylerinde belirgin düzelme gözlenmiştir.

Erişkinlerde düzenli egzersizin kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiş, hatta istenen HbA1c düzeyleri sağlanamasa bile egzersizin erken mortalite oranlarında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

T1DM'li çocuk ve ergenler sağlıklı yaşatlarının yaptığı ve katıldığı tüm aktivitelere katılabilir, herhangi bir sportif aktiviteyi rahatlıkla yapabilirler. Nitekim dünyada ve ülkemizde birçok T1DM'li olimpiyat şampiyonu ve sporcu bulunmaktadır.

Sağlıklı kişilerde egzersiz sırasında kaslara glikoz girişini arttırmak için insülin sekresyonu azalır, kontrinsülinler hormonlar artar ve sonuçta hepatik glikoz üretimi artar. Bu otonomik ve endokrin düzenleme sonucu kan şekeri normal aralıkta kalır. Yoğun egzersiz sırasında katekolaminler artar, hepatik glikoz üretimi artar, aynı zamanda kaslara glikoz girişinde azalma eğilimi vardır ve sonuçta geçici ve kısa süreli hiperglisemi görülür. Bu durumda insülin salgılanarak normoglisemi sağlanır. Diyabetiklerde ise bu durumda insülin salgılanamayacağından belirgin hiperglisemi gelişir.

Egzersize glikoz yanıtını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar;

1. Egzersizin kendisinden kaynaklanan faktörler;

Süre ve yoğunluk; 30 dk'yı aşan tüm egzersizlerde yiyecek alma ve/veya insülin dozunda azaltma ihtiyacı görülür. Çoğu takım oyunu veya spontane oyunlarda tekrarlayan yoğun aktivite, orta yoğunluklu aktivite ve istirahat periyodları vardır. Bu

tarz aktivitelerde orta yoğunluklu aktivitelere göre daha az hipoglisemi görülür. Çünkü yoğun aktivite sırasında salgılanan katekolaminler hepatik glikoz üretimini artırır ve egzersizin erken dönemlerinde hiperglisemi gelişir. Ancak bu tarz oyunlarda genellikle geç dönem hipoglisemileri sıklıkla görülür.

Egzersizin tipi; anaerobik aktivitelerde (kısa süreli ve yoğun egzersizler) katekolamin ve glukagon hormonlarının salgılanmasına bağlı olarak kan şekerinde dramatik bir şekilde artış gözlenir. Bu glikoz artışı genellikle 30-60 dk'da geçer ve egzersizden saatler sonrasında hipoglisemi gelişir. Aerobik egzersizler hem egzersiz sırasında (ilk 20-60 dk) hem de egzersiz sonrasında daha düşük kan şekeri düzeylerine eğilim ile sonuçlanır.

Egzersizin zamanlaması; sabah insülin yapılmadan önce yapılan aktiviteleri hipoglisemi ile sonuçlanmaz. Kanda insülin düzeyi düşüktür ve kontrinsüliner hormonlar yüksek olabilir. Bu nedenle sabah insülin yapmadan yapılan egzersiz şiddetli hiperglisemi ile sonuçlanabilir, hatta insülininsiz süre uzarsa ketoasidoz tablosu gelişebilir.

Stres ve yarışma heyecanı; yarışma stresine adrenal yanıt olarak katekolamin ve steroid hormonları salgılanır, bu hormonlar hiperglisemiye yol açar ve ek doz insülin yapma ihtiyacı gerektirebilir.

2. Diğer faktörler;

Metabolik kontrol; metabolik kontrolü kötü diyabetiklerde ve egzersiz öncesi kan şekeri >360 mg/dl olanlarda yeterli insülin yoktur ve kontregülatuar hormonların etkileri artmış olacaktır ve bu da daha yüksek hiperglisemiye ve ketozise yol açar.

Kan glikoz düzeyi; hiperglisemide egzersiz sırasında β -endorfin salgılanmasında azalma vardır. Hipoglisemide hem spor performansı hem de kognitif fonksiyonlarda kötüleşme gözlenir. Tüm sportif aktivitelerde normale yakın glikoz düzeyi ile başlamak ve sürdürmek idealdir (Tablo).

İnsülin tipi ve zamanlaması; egzersiz öncesi kristalize insülin yapılmışsa injeksiyondan 2-3 saat sonra hipoglisemi riski vardır, kısa-hızlı etkili insülin yapılmışsa injeksiyondan 40-90 dk sonrasında hipoglisemi riski beklenmektedir (Tablo I-II). Egzersizin kısa etkili insülinlerin absorpsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir, bu nedenle pik insülin etkisi hızlanabilir. Bazal insülin absorpsiyonu anlamlı bir şekilde etkilenmemektedir. Uzun süreli egzersizlerde bazal/bolus insülin dozlarında azaltma ihtiyacı vardır. 30 dk ve daha uzun süreli egzersiz öncesinde bolus insülin dozunda azaltmaya gidilmelidir (Tablo III). Bu azaltma oranları keton üretimi üzerinde herhangi bir fark yaratmamıştır. Gün boyu süren aktivite veya turnuvalarda glarjin gibi uzun etkili insülinler yerine orta etkili (NPH gibi) insülinler gün içindeki hipoglisemi riskini azaltmak için kullanılabilir. Alternatif olarak uzun etkili insülin dozu bölünebilir.

Yemek zamanı ve tipi; yarışmalardan 3-4 saat önce KH, yağ ve proteinden oluşan yemek yenmelidir. KH içeren içecekler glikojen depolarını güçlendirmek için 1-2 gr KH/kg miktarında aktiviteden yaklaşık 1 saat önce alınmalıdır. Bu içecekler enerji depolarına

Tablo I: Egzersize başlamadan önceki kan glikoz konsantrasyonu ve önerilen kan glikozu yönetme stratejileri

Kan glikozu hedefin (<90 mg/dl) altında ise;

- Egzersiz öncesi 10-20 gr glikoz alınmalı
- Egzersizi kan glikozu >90 mg/dl oluncaya kadar ertelemeli ve yakın glikoz izlemi yapılmalı

Kan glikozu hedefe yakın değerlerde (90-124 mg/dl) ise;

- Aerobik egzersiz öncesi 10 gr karbonhidrat alınmalı
- Anaerobik egzersiz ve yüksek yoğunluklu antrenmanlar başlanabilir

Kan glikozu hedef değerlerde (126-180 mg/dl) ise;

- Aerobik egzersiz başlanabilir
- Anaerobik egzersiz ve yüksek yoğunluklu antrenmanlar başlanabilir, ancak kan glikozu artabilir

Kan glikozu hedef değerinin hafif üstünde (182-270 mg/dl) ise;

- Aerobik egzersiz başlanabilir
- Anaerobik egzersiz başlanabilir, ancak kan glikozu artabilir

Kan glikozu hedef değerinin üstünde (>270 mg/dl) ise

- Keton ölçelim, eğer keton hafif artmışsa egzersiz kısıtlanmalı, kısa süreli (<30 dk) hafif egzersiz yapılabilir, egzersiz öncesi küçük düzeltici doz insülin ihtiyacı olabilir. Eğer keton artmışsa (>1.5 mmol/L) egzersiz kontrendikedir. Glikozu normale getirmek için hemen girişimler başlanmalıdır.
- Eğer kan ketonu <0.6 mmol/l veya idrar ketonu 2 pozitif ve altında ise hafif orta aerobik egzersiz yapılabilir. Egzersiz sırasında kan glikozu yakın izlenmelidir.

Tablo II: Yemekten sonraki 90 dk içinde egzersiz yapacaklar için bolus insülin doz azaltma önerileri

	Egzersiz süresi	
	30 dk	60 dk
Hafif yoğunluklu aerobik egzersiz (~%25 VO2 max)	-%25	-%50
Orta yoğunluklu aerobik egzersiz (~%50 VO2 max)	-%50	-%75
Ağır aerobik egzersiz (~%70-75 VO2 max)	-%75	Ölçülmemiş
Yoğun aerobik veya anaerobik egzersiz (>%80 VO2 max)	Azaltma önerilmemektedir	Ölçülmemiş

ek olarak hidrasyon için de uygun sıvı sağlar. Eğer kısa süreli aktiviteler için KH gerekirse hızlı şekerler içeren içecekler tercih edilir. 60 dk ve daha uzun süreli aktiviteler için ek KH ve uygun doz insülin verilmesi önerilir. Sabah egzersizden önce protein içeren kahvaltı yapılması egzersiz sırasında ve sonrasında düşük hipoglisemi riski sağlar.

Tablo III: Egzersiz tiplerine ve sürelerine göre glisemik değişkenliği minimize etmek için insülin doz ayarlamaları

	Uzun dayanıklılık gerektiren egzersiz (çoğunlukla aerobik)	Kısa süreli yoğun egzersiz (aerobik ve anaerobik)
Egzersiz öncesindeki yemekte bolus doz azaltma	Egzersiz bolus dozdan sonraki yaklaşık 120 dk içinde yapılacaksa egzersiz ağırlığı, süresi ve tipine göre belirgin azaltma yapılmalıdır	Bolus dozda azaltma önerilmemektedir, eğer hiperglisemi gelişirse ek insülin dozu gerekebilir
Egzersiz öncesi çoklu doz insülin kullanan diyabetiklerde bazal dozda %20 azaltma	Eğer 3 günde bir veya daha az egzersiz yapılıyorsa veya gün boyunca egzersiz sıklığı yüksek ise yararlıdır. Günde 2 doz insülin kullanan hastalarda da yararlı olabilir	Bazal dozda azaltma önerilmemektedir
Egzersizden sonra gece bazal dozda %20 azaltma (çoklu doz veya insülin pompası kullanan diyabetikler)	Özellikle öğleden sonra veya akşama doğru egzersiz yapanlarda önemlidir	Yüksek yoğunluklu antrenmanlardan sonra oluşacak hipoglisemiyi önlemek için yararlıdır
Geçici bazal dozda değişim (insülin pompası kullananlarda)	Egzersiz sırasında bazal dozda %100'e varan azaltma yapılabilir, hatta pompa durdurulabilir, bununla birlikte azda olsa bazal dozda insülin verilmesi tercih edilmelidir. Hızlı etkili insülinlerin farmakokinetiğini hesaba kattığımızda eğer egzersiz 90 dk içinde yapılacaksa bazal dozda azaltma yapılmalıdır	Egzersiz sırasında veya hemen sonrasında gelişen hiperglisemiyi önlemek veya tedavi etmek için geçici bazal dozu arttırmak gerekebilir

Egzersiz sonrası insülin duyarlılığı saatlerce kalacağından aktiviteden birkaç saat önce KH depoları doldurulmalıdır. Kısa süreli anaerobik aktiviteler (halter, hızlı koşu, dalma ve beyzbol v.b.) öncesinde yiyecek alma ihtiyacı olmayabilir. Bu aktiviteler geç hipoglisemi riski yüksek aktivitelerdir, bu nedenle egzersiz sonrası ek KH alınmalıdır. Uzun süreli daha düşük yoğunluklu aerobik aktiviteler (futbol, bisiklet, yüzme, jogging v.b.) egzersiz öncesi, sırasında ve sonrasında ek KH alımı gerekebilir. KH, protein ve yağ içeren ara öğünün gece alınması gece hipoglisemileri önleyecektir.

İnsülin absorpsiyonu; insülin yapılan alan, çevre ısısı ve rakım absorpsiyon üzerinde etkilidir. Yüksek ısı insülin emilimini arttırırken, düşük ısı azaltır. Rakımın muhtemelen büyük etkisi yok ancak 5000 m rakım ve üzerindeki yükseklikte insülinin ihtiyacının arttığı gösterilmiştir.

Hipoglisemi

T1DM'li ergenlerde yapılan laboratuvar çalışmasında egzersize başlanmadan önce kan şekeri <120 mg/dl ise 75 dk treadmill yürüyüşünde %86 oranında hipoglisemi gelişmiştir ve bu hastalara 15 gr KH verilmesi ile hipoglisemi genellikle düzelmemiştir. Bir başka çalışmada aç durumda 60 dk bisiklet süren çocukların %45'inde kan şekeri <72 mg/dl düşmüştür. Bu durum egzersiz sonrası 1 grKH/kg olacak şekilde içecek alınması ile önlenmiştir. Sürekli glikoz monitarizasyon yöntemlerinin kullanılması egzersiz sonrası hipoglisemiden kaçınmak için kullanılışlıdır.

İnsülin Doz Ayarlaması

Atletler hipoglisemiden kaçınmak için insülin dozlarını çok fazla azaltmaya eğilimlidirler ve bu nedenle metabolik kontrolleri etkilenebilir. Bir çalışmada kross kayak yapan T1DM'li sporcular bolus dozlarını %80 azaltma ile birkaç saat hipoglisemi yaşamadan aktiviteyi sürdürdükleri gösterilmiştir. Bazıları insülin dozunu azaltmakla başlangıçta hiperglisemi yaşayabileceklerini ve performansı bozabileceğini, doz azaltmak yerine ekstra KH alımının daha güvenli olabileceğini iletmışlerdir.

30 dk süren düşük yoğunluklu egzersizde %25, orta yoğunluklu egzersizde %50 ve ağır egzersizde %75 oranında insülin dozunda azaltma yapılmalıdır. 60 dk süren egzersizler için insülin dozu %50-75 oranında azaltılmalıdır. Bazal insülinleri %10-20 oranında azaltmak ve/veya ekstra düşük glisemik indeksli bir ara öğün almak makul bir yaklaşımdır (Tablo II).

Nefropati veya retinopati gelişmiş diyabetli hastalar tansiyon arteryalde artışa yol açabilen sporlardan (ağırlık kaldırma, ağır koşu v.b.) kaçınmalıdır. Aynı şekilde nöropati gelişmiş hastalar ayaklarda bül oluşmasından veya kesiklerden, ayak ve bacaklarda aşırı giyim gerektiren sporlardan ve koşudan da kaçınmalıdır.

Son 1-2 gün içinde geçirilmiş ağır hipoglisemi atağı olanlarda ve keton pozitif diyabetiklerde egzersiz kontrendikedir. Gerekli düzeltme ve yakın izlem gerektirir.

ISPAD konsensüs raporunda diyabetli çocuk ve ergenlerde egzersiz ile ilgili öneriler:

- Aktiviteye insülin rejimini uyarlayın. Çoklu doz injeksiyon veya insülin pompası kullanımı aktiviteler için uygun uygulamalardır.
- Egzersizden önce insülin dozunda azaltma oranını tartışın.

Eğer egzersiz insülinin pik etkisinin olduğu dönemde olacaksa insülin dozunda belirgin bir azaltma yapın.

Pompadan ayrılma veya egzersize başlamadan en az 90 dk önce geçici bazal oran düzenlenmelidir.

Aktivitede yoğun olarak kullanılan kas kitesine insülin enjeksiyonu yapılmamalıdır.

- Spesifik aktiviteler için ihtiyaç olacak KH miktarını ve tipini tartışın
- Ketonemi ile birlikte kan şekerinin >250 (bazı kaynaklarda >270) mg/dl olduğu durumlarda egzersiz yapmak tehlikelidir ve kaçınılmalıdır. Bu durumda günlük total dozun %5'i kadar ek doz yapılmalı ve keton negatif oluncaya kadar aktivite ertelenmelidir
- Eğer egzersiz öncesi insülin dozu azaltılmadı ise egzersiz yapılan her saat için 1-1.5 grKH/kg tüketilmelidir.
- Egzersizden hemen sonra boşalmış glikojen depolarını doldurmak ve uzamış insülin duyarlılığı periyodundaki hipoglisemiyi önlemek için yüksek KH'lı yemek tüketilmelidir.
- Eğer alkol alınmışsa glukoneogenez engelleneceğinden hipoglisemi gelişme ihtimali yüksektir.
- Eğer şekeriz içecekler tüketilmezse dehidratasyon riski vardır.
- Yapılan fiziksel aktivitenin, yiyeceğin, insülinin ve kan şekeri ölçümünün kayıtlarını almak iyi bir diyabet kontrolü sağlar.
- Hipoglisemi sadece egzersiz sırası veya hemen sonrasında görülmez, insülin duyarlılığının artışıyla birlikte 24 saat sonrada görülebilir.

Yatmadan önce kan şekeri ölçülmeli ve öğleden sonra veya akşama yapılan egzersizden sonra eğer düzenli egzersiz yapılmıyorsa veya her zamankinden daha yoğun egzersiz yapılmışsa basal insülin dozu (pompa kullananlar için basal insülin hızı) %10-20 azaltılmalıdır.

Aerobik aktiviteye eklenen kısa koşular hipoglisemi riskini azaltabilir.

Kısa süreli ve yüksek yoğunluklu anerobik egzersiz yapıldığında aktiviteden sonra ek KH alımı egzersiz sonrası hipoglisemiyi önlemek için iyi bir seçenektir.

Aerobik ve anaerobik karışımı aktivitelerde hipoglisemiyi engellemek için egzersiz öncesi, muhtemelen sırasında ve sıklıkla sonrasında ek KH alımı ihtiyacı olur.

Yoğun egzersizden sonra görülen hiperglisemiyi önlemek için egzersiz arası veya hemen sonrasında düşük bir miktarda ek hızlı etkili insülin verilebilir. Örneğin kan şekeri >250 mg/dl olduğunda düzeltme dozunun %50'si ek doz olarak yapılabilir.

- Retinopati ve nefropatili hastalar hipertansiyona yol açacağından direnç gerektiren aktiviteler veya anaerobik aktivitelerden kaçınılmalıdırlar.
- Okullarda hipoglisemide kullanılacak olan ilaçlar ve yüksek glisemik endekslili ara öğünler daima hazır bulundurulmalıdır.

- Diyabetli çocuklara diyabet kampına katılma şansı tanınmalıdır.
- Sürekli glikoz ölçüm sistemleri (CGM) egzersiz sırasında ve sonrasında hipoglisemiden kaçınmaya yardım eden bir role sahiptirler.
- Gelecekte hipoglisemiye duyarlı ve hipoglisemiyi yönetme programları olan yeni pompa sistemleri kullanılışlı olacaktır.

Sonuç olarak düzenli fiziksel aktivite tip 1 diyabetli hastalarda sağlıklı ve formda olmak için rutin olarak yapılmalıdır. Oluşabilecek kan şekerinde olumsuzlukların farkına varabilmek için egzersiz öncesi, sırasında ve sonrasında sık kan şekeri izlemine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Riddell MC, Gallen WI, Smart CE et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017;May: 5(5): 377-90.
2. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:203-23.
3. Perkins BA, Riddell MC. Type 1 Diabetes and Exercise: Using the Insülin Pump to Maximum Advantage. *Canadian J Diabetes*. 2006 30(1): 72-79.
4. Horton WB(1), Subauste JS(2). Care of the Athlete With Type 1 Diabetes Mellitus: A Clinical Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2016 Mar 26;14(2):
5. Saka NH, Akçay T. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş. *Nobel Tıp Kitabevleri*. 2015:260-261.

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS İZLEM KRİTERLERİ- METABOLİK KONTROL

Prof. Dr. Aysun Bideci, Uzm. Dr. Esra Döğer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Kan glukozunun hastanın kendisi tarafından izlenmesi ve HbA1c düzeylerinin periyodik olarak bakılması, etkili ve güvenli tedavinin ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir. Sürekli glukoz ölçüm sistemleri de tip1 diyabetli ve seçilmiş bazı tip 2 diyabetli hastalarda tedavinin etkinliği ve güvenliğini değerlendirmede önemli role sahiptir.

Glisemik kontrolün izlenmesinde amaçlar:

- Hastaların gerçekçi glisemik hedeflere erişebilmeleri için, glisemik kontrol düzeylerini doğru ve kesin şekilde değerlendirmek.
- Hipoglisemi, DKA, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyon riskinde azalmaya yardımcı olmak.
- Hipoglisemi ve hipergliseminin bilişsel fonksiyon üzerindeki etkilerini en aza indirmek.
- Farklı bilim dallarından uzmanların oluşturduğu Diyabet Tedavi/Bakım Ekiblerinin performansını ve standartlarını iyileştirebilmek amacıyla, belirli yerel, ulusal ve uluslararası standartlarla karşılaştırmak için diyabet merkezlerindeki glisemik kontrole ilişkin veriler toplamaktır.

Kan glukozunun düzenli izlemi; hiperglisemi ve hipogliseminin anında saptanabilmesini sağladığı için, bu durumların önlenmesi ve hızlı tedavi edilmesinde en iyi yöntemdir. HbA1c, uzun süreli glisemik kontrolün güvenilir tek ölçütüdür. Yüksek HbA1c değerleri, uzun süreli mikrovasküler ve makrovasküler sonuçları öngörmektedir. Bununla birlikte, glisemik kontrolün ölçümünde ortalama kan glukoz değerlerini yansıtmaya açısından HbA1c'nin değeri sınırlıdır. DCCT çalışmasında ortalama HbA1c'nin düşük olduğu yoğun tedavi grubunda mikrovasküler komplikasyon riski anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen, klasik tedavi gören hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha fazla hipoglisemi yaşamışlardır. DCCT verilerinin ikinci kez analizi, daha düşük HbA1c düzeyine sahip kişilerin, her iki tedavi grubunda benzer şekilde daha düşük retinopati riski taşıdığını ortaya çıkarmıştır. DCCT'de HbA1c %7,0 olarak alındığında belirlenen ortalama kan glukoz düzeyleri yoğun şekilde tedavi edilen hastalarda 9,0

mmol/l (163 mg/dl), klasik tedavi gören hastalarda 10,7 mmol/l (192 mg/dl) olarak saptanmıştır.

HbA1c; belgelenmiş hipoglisemi, tedavi tipi, hastanın yaşı ve yaşam kalitesi ile birlikte en iyi glisemik kontrolü sağlamak için değerlendirilen ve bunlara yardımcı olan birkaç ölçümden biridir. DCCT'nin takip verileri, 5-7 yıllık kötü glisemik kontrolün, ergenlik dönemi ve genç yetişkin döneminde bile, sonraki 6-10 yılda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar için artmış bir risk ile sonuçlandığını göstermektedir. Bu veriler, her bireyde HbA1c'yi normal aralığa mümkün olduğunca yaklaştırmayı desteklemektedir.

Daha önceki çalışmalarda düşük HbA1c, şiddetli hipoglisemi atakları ile ilişkili bulunmuştu, ancak pompa ve çoklu günlük enjeksiyonlar döneminde daha güncel gözlemsel çalışmalarda bunun artık önemli bir risk olmadığı bildirilmektedir. Ciddi hipoglisemi, tip 1 diyabetli gençlerde morbidite ve zaman zaman da mortalitenin önemli bir nedenidir. EURODIAB prospektif komplikasyon çalışmasında HbA1c ve mortalite riski arasında U şeklinde ilişki olduğu, hem düşük hem de yüksek HbA1c'de mortalite riskinin arttığı, en düşük mortalite riskinin % 7-8 (ortalama 53.0 ve 63.9 mmol / L) HbA1c düzeylerinde saptandığı bildirilmiştir. HbA1c<%6,5 olan olgularda mortaliteyi arttıran nedenler tam anlaşılana kadar diyabetli hastalarda <%6,5 HbA1c hedefi uygun değildir.

DCCT'nin uzun vadeli izleminde ergen ve genç erişkin bireylerde hipoglisemi ile ilgili kalıcı nörokognitif değişiklikler olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmazken, yüksek HbA1c psikomotor ve zihinsel etkinlikte az miktarda düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Hipogliseminin uzun süreli sonuçlarına bakılmaksızın, hipoglisemi korkusunun, insülin dozunda kasıtlı olarak azalmalara, glukoz düzeylerinde ve HbA1c'de artışa neden olduğu gösterilmiştir. Akut hiperglisemide, kan şekeri > 20 mmol / L (360 mg / dL) olan çocuklarda kognitif fonksiyonlarda azalma 5-10 mmol / L (ortalama 90-180 mg / dL) ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Ayrıca glukoz seviyelerindeki dalgalanma, devam eden hiperglisemi veya hipoglisemiden daha zararlıdır.

Günümüzde genel olarak tüm çocuklarda glisemik kontrolün iyileştirilmesi için en güvenli öneri, uzun süreli hiperglisemi ve DKA ataklarını önlerken, ciddi hipoglisemi olmadan sürdürülebilir en düşük HbA1c'yi elde etmektir. Uygun yaşam kalitesini korurken, sık glukoz izlemesi bu hedeflerin gerçekleştirilmesi için gereklidir.

Kan glukozunun hastanın kendisi tarafından izlenmesi, çocukluk ve ergenlik diyabetinin optimal yönetiminde önemli bir araçtır ve tüm diyabetli çocuklar için kullanılabilir kılınmalıdır.

Kan glukozunun hasta tarafından izlenmesi:

- Acil ve günlük kan glukozu kontrol düzeylerini izlemeye;
- Ani ve günlük bazal ve bolus insülin gereksinimlerinin belirlenmesine;
- Kan glukozu düzeylerindeki dalgalanmaları azaltmak için insülin ayarlamalarını yönlendirmeye;

- Hipoglisemi tespiti ve yönetimine;
- Hipergliseminin yönetilmesine yardımcı olur.

Kan şekeri ölçüm sıklığı, tip 1 diyabetli hastalarda iyileş en HbA1c ile ilişkilidir. Bunun nedeni, tüketilen gıdalar için daha iyi insülin ayarlaması ve hedef dış ı glukoz değerlerini ç abucak düzeltmek için farkındalık yaratmasıdır. Ancak semptomatik hipoglisemiden önce düşük glukoz değerlerinin erken saptanması, aş ırı düzeltme ve bunun sonucunda hiperglisemiye yol açabilir. Egzersiz sırasında kan şekeri ölçümü, egzersiz sırasında ve sonrasında insülin yönetiminde düzelmeye ve hipoglisemi riskinde azalmaya neden olur.

Diyabetlilerin kan şekerlerini ölçmeleri için çeş itli cihazlar vardır. Cihaz mükemmel özelliklere sahip olsa da uygulayıcı ilgili hatalar nedeniyle önemli yanlışlıklar ortaya çıkabilir. Diyabet ekibi; sağlam, hassas, doğru ve hasta için uygun olan bir türde cihaz seçmeli ve tavsiyelerde bulunmalıdır. Maliyeti düşürmek için sunulan düşük kaliteli cihazlar, hasta güvenliğini tehlikeye atabilir. Doğ ruluk, hassaslık ve verileri indirip analiz etme yeteneğ i de dahil olmak üzere yüksek endüstri standartları düzenleyici kurumlar tarafından onaylanmış olmalıdır. Yeni endüstri standartları, okumaların% 95'inin referans değ erin \pm % 15'i içerisinde olması gerektiğ ini belirtmektedir .

Diyabetli Kan Şekerini Ne Zamanlar Ölçmeli?

- Gece ve gündüz hipoglisemi ve hiperglisemi tespit etmek, önlemek ve aynı zamanda bazal insülini optimize etmek için;
- Gün boyunca, yemeklerden önce ve yemekten 2 saat sonra, yemek insülini dozlarının belirlenmesine yardımcı olmak ve insülinin etki profillerine yanıt olarak kan glukoz düzeylerini göstermek için (beklenen insülin hareketinin zirve noktalarında);
- Glisemi yönetiminde değ iş ikliklerin yapılabilmesi için ş iddetli egzersiz (öncesi, sırasında ve birkaç saat sonra) ile bağlantılı olarak;
- Araba kullanmaya veya benzer makine kullanmaya başlamadan önce;
- Hipoglisemi teyit etmek ve iyileşmeyi izlemek;
- Hiperglisemik krizleri önlemek için hastalıklar sırasında mutlaka bakılmalıdır.
- Diyabetlinin kendi kan şekerini ölçüm sayısı ve düzeni bireyselleştirilmelidir.
- Kan glukoz ölçüm sıklığı glisemik kontrolle bağlantılı olduğu (yoğun diyabet yönetiminin başarıyla uygulanması ve diyabet tedavi planında düzeltme yapılması gereken durumları tanımlamak amacıyla) için düzenli olarak genellikle günde 4-6 kez olmak üzere, her çocukta diyabet kontrolünü en iyi düzeye getirecek sıklıkta yapılması önerilmektedir.

Hedefler

Hedefler yönerge olarak tasarlanmıştır (Tablo I). Yaş a bağ lı glukoz hedefleri için bilimsel kanıt çok azdır. Her çocuk, hipoglisemiden kaç ınırken, mümkün olduğ unca normale yakın bir değ er elde etme amacı ile hedeflerini bireysel olarak belirlemelidir.

Tablo 1: Hedeflenen glisemik kontrol göstergeleri

Kontrol düzeyi	İdeal (diyabetik olmayan)	Optimal	Suboptimal (girişim önerilir)	Yüksek risk (girişim gereklidir)
Klinik değerlendirme				
Yüksek KG	Yüksek olmayan	Belirti yok	Poliüri, polidipsi ve enürezis	Bulanık görme, az kilo alımı, yetersiz büyüme, gecikmiş puberte, okulda devamsızlık, deri veya genital enfeksiyonlar ve vasküler komplikasyon belirtileri
Düşük KG	Düşük olmayan	Hafif veya şiddetli olmayan hipoglisemi	Şiddetli hipoglisemi epizodları (bilinç kaybı ve/veya havale geçirme)	
Biyokimyasal değerlendirme*				
SMBG Değerleri - mmol/l (mg/dl) olarak				
Öğleden önce açlıkta veya yemek öncesinde PG	3,6–5,6 (65–100)	5–8 (90–145)	>8 (>145)	>9 (>162)
Tokluk PG†	4,5–7,0 (80–126)	5–10 (90–180)	10–14 (180–250)	>14 (>250)
Yatarken ölçülen PG†	4,0–5,6 (80–100)	6,7–10 (120–180)	<6,7 ya da 10–11 (<120–200)	<4,4 ya da >11 (<80 ya da >200)
Gece ölçülen PG†	3,6–5,6 (65–100)	4,5–9 (80–162)	<4,2 ya da >9 (<75 ya da >162)	<4,0 ya da >11 (<70 ya da >200)
HBA1c				
% (standardize edilmiş DCCT)	<6,05	<7,5†	7,5–9,0†	>9,0‡
IFCC (mmol/mol)	<43	<58	58-75	>75

KG, kan glukozu; DCCT, Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması; IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu); HbA_{1c}, hemogloblin A1c; PG, plazma glukozu.

Bu hedefler, yol gösterici olmaları amacıyla sunulmaktadır ve gerek şiddetli veya daha sık görülen hafif-orta şiddette hipogliseminin önlenmesi, gerekse mümkün olduğunca normale yakın bir değer elde etmek için her çocuğun kendi hedef değeri belirlenmelidir.

* Toplama dayalı bu hedef göstergeleri, her bir duruma göre ayarlanmalıdır. Örneğin, şiddetli hipoglisemi geçirmiş hastalar ya da hipoglisemi farkındalığı olmayan hastalar için uygun hedefler birbirinden farklı olacaktır.

† Bu rakamlar, klinik çalışmalara ve uzman görüşlerine dayanmaktadır fakat kesin ve kanıta dayalı öneriler mevcut değildir. KG ölçüm cihazları plazma glukoz düzeylerini yansıtmak üzere işaretlendirildiğinden tabloda PG düzeyleri verilmiştir.

‡ DCCT konvansiyonel erişkin grubunun ortalaması HbA_{1c} değeri %8,9 idi ve bu düzeyde gerek DCCT'de, gerekse EDIC çalışmasında yetersiz sonuçlar elde edilmiştir, dolayısıyla bu değerin altında bulunan düzeylerin önerilmesi uygun olacaktır.

Glisemik Kontrol Kayıtlarının Tutulması

Ailelere ve çocuklara, glisemik kontrol durumlarını belirlemek amacıyla evde tutulan glukoz kayıtlarını nasıl kullanacakları ve buna göre insülin tedavisiyle ilgili ilk ayarlamaları nasıl yapacakları öğretilmelidir. Diyabetlinin ve bakıcılarının glisemik düzeydeki kalıpları belirlemek ve ardından diyabet yönetiminde düzeltme yapmak üzere kayıtları sık sık evde incelemesi gereklidir. Bu, başarılı bir diyabet yönetimi için gereklidir. Bu kayıtlar, kan glukoz düzeyini, kan glukoz düzeylerinin ölçüldüğü tarihi ve saati, insülin dozunu, karbonhidrat alımını, glisemik kontrolü etkileyen özel durumlara (örn. hastalık, yemekli davetler, egzersiz, adet dönemi vb.) ilişkin notları, hipoglisemik atakları (görülme nedenini açıklamak için olağan rutin dışında herhangi bir olay varlığının belirtilmesi ve olayın şiddetinin tanımlanması) ve ketonüri/ketonemi ataklarını içermelidir.

İzlem kayıtları bir eleştiri kaynağı olarak değil, çeşitli nedenlerin tartışılması için bir araç olarak kullanılmalı ve glisemik kontrolün geliştirilmesi için stratejiler üretilmelidir.

Bazı durumlarda, özellikle gençler arasında yazılı izleme kayıtlarının tutulması zordur. Günümüzde cep telefonu ve bilgisayarlar aracılığı ile elektronik kayıtlar tutulabilmektedir. Bu da mümkün olmuyorsa aile glukometredeki kan glukozu ölçümlerini bilgisayara yükleyebilir, bu şekilde diyabet yönetim ayrıntıları kaybolursa da, elle yapılan bir kayıt yerine geçebilir.

İdrar veya Kan Ketonlarının İzlenmesi

İdrarda (asetoasetat) ya da kanda (β -hidroksibutirat) bulunan ketonlar, kontrolsüz hiperglisemi, insülin eksikliği, araya giren hastalık (hasta olunan günler) durumlarında, ayrıca ketoasidoz beklentisi olan durumlarda izlenmelidir. Kan keton düzeyinin belirlenmesinin, idrarda keton tespitlerine kıyasla, hastanın acil birime ya da hastaneye yatırılmasını önlemede daha yol gösterici olduğu gösterilmiştir. İdrar keton testi, kan β -OHB testine kıyasla DKA'nın düzenlenmesinde veya teşhis edilmesinde daha az spesifiktir. Kan ketonu çubukları pahalı olduğundan, birçok merkez kan ketonu testinin, genellikle idrar örneği almanın daha zor olduğu küçük yaştaki çocuklar ve insülin pompası kullanan hastalarda kullanılmasını önermektedir. Diyabetli tüm çocuklarda kan ketonu testinin rutin kullanımı giderek artmaktadır.

Özellikle kan glukozu > 14 mmol / L (250 mg / dL) ise, karın ağrısı, kusma, bilinç değişikliği ve hızlı nefes alma durumları varsa mutlaka keton bakılmalıdır. Hiperglisemi ile birlikte görülen kusma ve idrarda belirgin keton pozitifliği tablosunun sistemik asidoza bağlı olduğu varsayılmalı ve derhal ileri değerlendirme yapılmalıdır. Kan keton düzeylerinin belirlenmesi, hastalığın daha doğru bir şekilde yönetilmesini sağlar, örneğin kan ketonu $> 3,0$ mmol/L ise asidoz eşlik eder ve bir diyabet merkezine ya da bir acil servisle ile derhal iletişime geçilmesini gerektirir. Gece boyunca aç kalmanın ardından alınan kan örneğinde normal keton düzeyleri 0,6 mmol/L'nin altındadır. Ketonüri ya da ketoz görülen hastalara insülin uygulanmadan önce kan glukoz düzeyleri kontrol edilmelidir. Diyabetli hastalarda idrar ya da kan ketonları, açlık (oruç tutma) ve düşük karbonhidrat diyetlerine (örn. Atkins diyeti) karşı gösterilen fizyolojik metabolik bir yanıt olarak, ya da uzun süreli egzersiz, gebelik, gastroenterit ve alkol zehirlenmesi sırasında da artabilir. Bu gibi durumlarda kan glukoz düzeyleri normal ya da düşüktür ve ilave insülin gerekmemektedir.

Kapiller kanda ölçülen;

- 0.1-0.9mmol / L kan β -OHB, +
- 0.2-1.8mmol / L'lik kan β -OHB, ++
- 1.4-5.2mmol / L kan β -OHB, +++ üriner ketonlara karşılık gelir.

Kan β -OHB testinin yorumlanması:

- $< 0,6$ mmol / L normaldir ve herhangi bir işleme gerek yoktur.
- 0,6-1,5 mmol/L biraz yüksek, ancak genellikle kan glukozu < 10 mmol/L (180 mg/dL) ise karbohidrat içeren oral sıvılara hızlı tepki verir. Kan glukozunun > 10 mmol / L (180 mg / dL) yükselmesi durumunda, ilave hızlı etkili insülin subkutanenjeksiyonu yapılmalı.

- 1.5-3.0mmol / L, yüksek ketoasidoz riski taşır; ancak genellikle oral sıvı ve hızlı etkili insülinin subkütaneneksiyonu ile idare edilebilir. Diyabet ekibine veya Acil Servise danışılmalıdır.
- > 3.0 mmol / L'ye genellikle asidoz eşlik eder. Diyabet ekibine veya acil servise derhal başvurulmalıdır.

Sürekli Glukoz Kontrolü (*Continuous glucose monitoring, CGM*)

Subkutanöz interstisyel sıvı glukozunu her 1-5 dakikada bir, yani sürekli olarak ölçen minimal invazif cihazlar ile kan şekeri yakın izlenebilmektedir. CGM cihazları, ölçülen glukoz belirlenen bir aralığın altındayken veya hızlı glukoz düşüş hızı ile alarm verir ve bu nedenle özellikle hipoglisemik cevapsızlık durumunda yararlıdır. Bu cihazlar, interstisyel glukoz değişim oranına dayalı olarak, kullanıcıya 10-30 dakikada hedefin altında veya üstünde düşmesi beklenen bir glukoz değerini uyaracak bir şekilde hedeflerin belirlenmesine izin verir. CGM, sabit hiperglisemi zamanlarını ve hipoglisemi riski artışı zamanlarını da tanımlamaktadır. Yüksek veya düşük glukoz değerlerine sahip olan günler daha kolay tespit edilebilir. Kısa süreli sensör kullanımı ile ortalama kan glukoz değerleri ve hipoglisemide geçirilen zaman azalır.

CGM, hastaya veya ebeveynine gerçek zamanlı olarak uyarıcı olur ve anında yapılan düzeltmeler ile kan glukozunu normal aralıkta tutmayı sağlar. Bu, daha sonrasında bir sağlık uzmanı tarafından analiz edilen verilerden daha etkin bir şekilde glisemik kontrolü iyileştirir. CGM kullanımının ilk saatlerinde, kan glukoz değerlerinin, insülin dozunun ayarlanmadan önce, standart kapiller kan glukoz ölçümü metodu ile teyit edilmesi önerilmektedir. CGM sonuçlarının gözden geçirilmesi, gıda, insülin zamanlaması ve glukoz düzeyleri üzerine etkileri için çok yararlı veriler elde ettirir. Bu verilerin düzenli aralıklarla hasta ve diyabet ekibi tarafından gözden geçirilmesi daha kapsamlı düzenlemeler yapılmasını sağlar.

Doğru şekilde kullanıldığında, CGM ile birlikte intensive insülin rejimleri HbA1c'yi düşürmek için yararlı bir araçtır. Ancak başarı cihazın devamlı ve uyumlu kullanımı ile koreledir. CGM, hipoglisemiye cevapsızlık ve /veya sık hipoglisemik epizodu olanlarda kullanışlı olabilir. CGM'e uyum değişken olduğundan CGM reçetelemeden önce bireyin uyumu diyabet ekibince değerlendirilmelidir.

CGM'nin kullanımının sınırlamaları; hastaların rutin glukometre ile kan şekeri ölçümünden vazgeçmesi, bazı sensörlerin ekonomik olarak pahalı olmasıdır. Ülkemizde CGM cihazları ve sensör fiyatları halen pahalı ve sigorta kapsamı dışındadır. Zamanla bu cihazlar daha yaygın hale gelecek ve daha fazla etkinlik kanıtı ile hem ulusal hem de özel sigortalar tarafından karşılanabilecektir. CGM hem çoklu doz insülin tedavisi ve hem de insülin pompası kullanan hastalarda yararlı olsa da, CGM'nin pompa ile kombinasyon daha etkilidir. Sensör kullanım frekansı, sensörün HbA1c düşürücü etkisini öngörmektedir.

Sürekli subkutanöz insülin infüzyonunda (CSII) ve CGM'deki teknolojik ilerlemeler bilgisayarlı algoritmalara (yapay pankreas) dayanan insülin vermeyi ayarlayan

pompaların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu tür cihazlar, özellikle gece boyunca şiddetli ve orta dereceli hipoglisemi riskini azaltmaktadır ve glukoz kontrolünü iyileştirirler.

Glikolize Hemoglobin

Glukoz, dolaşımdaki eritrosit yaşam döngüsü (yaklaşık 120 gün) sırasında hemoglobin molekülüne geri dönüşümsüz şekilde bağlanır ve HbA1c'yi oluşturur. HbA1c değeri, son 4 hafta ağırlıklı olmak üzere, ölçüm öncesindeki 4-12 hafta boyunca glisemi düzeylerini yansıtır. Ancak en son hafta dahil edilmemektedir, çünkü en yakın zamanda meydana gelen glikolizasyon geri dönüşümlü olabilir. HbA1c'nin izlenmesinin, metabolik kontrolü değerlendirmede en yararlı ölçüm olduğu gösterilmiştir ve bu, daha sonra ortaya çıkan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişki açısından iyi veriler bulunan tek ölçümdür.

Glikolize Hemoglobinin Belirlenmesi

Diyabetli hastalara bakan tüm merkezlerde HbA1c ölçüm olanakları bulunmalıdır. Ölçümler her çocukta yılda en az dört kez yapılmalıdır. Diyabet hastası olmayan çocuklardan elde edilmiş değerleri yansıtan normal bir referans aralığı bulunmalıdır. HbA1c, halen yüzde (%) olarak ifade edilmektedir ve DCCT çalışmasına dayanarak güncel ders kitaplarının birçoğunda ve tıp literatüründe de bu şekilde kullanılmaktadır. Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (The International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) tüm dünyada HbA1c'yi ölçen tüm laboratuvar cihazlarının kalibrasyonunda kullanılacak olan bir referans materyal üretmiştir. IFCC birimleri, % yerine mmol/mol olarak ifade edilecektir. Laboratuvarların ve tıp dergilerinin sonuçlarını hem DCCT (%) hem de IFCC (mmol/mol) şeklinde bildirmeleri önerilmektedir. Literatürde karşılaşılabilecek "mmol/mol" şeklindeki IFCC değerleri, aşağıdaki formül kullanılarak "%" DCCT değerlerine çevrilebilir:

$$\text{HbA1c (\%)} = 0,0915 \times \text{IFCC HbA1c (mmol/mol)} + 2,15$$

HbA1c % ve mmol/mol'ün denk değerleri Ulusal standartlar ve DCCT standartları ile veya yeni IFCC standardı ile düzenli kalite kontrol karşılaştırmaları yapılmalıdır. Eğer yerel analiz sonuçları DCCT veya IFCC değerleri ile kalibre edilmemişse, bilimsel yayınlarda HbA1c değerinin hem DCCT, hem de IFCC değerleri olarak vermesi önerilmektedir. Tablo II'de HbA1c % değerlerine karşılık gelen mmol/mol değerleri verilmiştir.

DCCT / NGSP (Ulusal Glikohemoglobin Standart Programlama Programı) % birimleri ile IFCC / SI mmol / mol birimleri arasındaki dönüşümü hesaplayan formüle <http://www.ngsp.org/convert1.asp> adresinden ulaşılabilir.

HbA1c Hedefleri

18 yaşın altındaki tüm hastalar için <math>< 7.5</math> (58mmol/mol) hedefi önerilir (Tablo I). Her çocuk, hipoglisemiden kaçınırken mümkün olduğunca normale yakın bir değer elde etme amacı ile hedeflerini bireysel olarak belirlemelidir. Amaç, diyabetin uzun dönemli mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarını ve aynı zamanda akut

hipogliseminin sekelleri ile hem hipoglisemi hem de hiperglisemi ile ilişkili SSS değişikliklerini önlemektir.

Daha önce yapılan çalışmaların birçoğunda, HbA1c düştükçe hipoglisemi riskinin de arttığına dair kanıtlar olsa da bu durum her zaman doğru olmayabilir. Kan glukozunun sık izlenmesi ve uygun bir insülin tedavi rejimi seçimi ile hipoglisemi riski azaltılabilmektedir. Hipogliseminin farkedilmediği durumlarda şiddetli hipoglisemi görülmesi daha yaygın olduğundan, farkedilmeyen hipoglisemilerde HbA1c hedefleri yükseltilmelidir. Glukozun eşik değer altına inmesi veya düşüş hızının fazla olması durumunda alarm veren ve hatta insülin infüzyonunu kesen pompa ile entegre CGM cihazları yaygınlaşmaya başlamıştır. Farkedilmeyen hipoglisemi, hipogliseminin 2-3 hafta boyunca engellenmesiyle geri döndürülebilir. Diyabetli birey ve aileler farkedilmeyen hipogliseminin belirti ve semptomları konusunda eğitilmeli ve her kontrol muayenesi sırasında hipogliseminin farkında olmama durumu ile ilgili bir öykü bulgusu olup olmadığı araştırılmalıdır. Küçük çocuklarda (6 yaşından küçük) şiddetli hipoglisemiden kaynaklanan olumsuz nörolojik sonuç riski daha yüksektir ve bu çocuklar hipoglisemiye kendileri belirleyemedikleri için, küçük çocuklarda düşük HbA1c hedefleri elde edilmesi konusunda dikkatli olunmalıdır.

Adolesanlar erişkinliğe yaklaşırken, hedefler erişkin hedeflerine yaklaştırılmalıdır (< %7, 53 mmol/mol), aynı zamanda, hormonal değişiklikler ve ergenliğe psikolojik olarak alışma döneminin bu hedeflere ulaşılmasını zorlaştıracığı göz önünde tutulmalıdır. Tüm yaş grupları arasında, adolesanlar halen HbA1c <%7,5 (58 mmol/mol) durumuna erişmekten en uzak olan yaş grubudur; bu durum, ergen yaşlarda diyabet tedavisine uyumsuzluğun artması ile diyabetin kötü yönetilmesi, aynı zamanda ergenliğin psikolojik

Tablo II: Glikolize hemoglobin eşdeğer DCCT ve IFCC değerleri.

DCCT Hb _{1c} (%)	IFCC Hb _{1c} (mmol/mol)
6,0	42
6,5	48
7,0	53
7,5	58
8,0	64
8,5	69
9,0	75
9,5	80
10,0	86
11,0	97
12,0	108
13,0	119
14,0	129

ve hormonal zorlukları ile bağlantılıdır. Ancak, DCCT çalışmasından ve takip çalışması olan EDIC'den alınan sonuçlar, ergenliğin süresine benzer 5-7 yıllık kötü kontrollü bir dönemin, uzun süreli olumsuz etkileri olabileceğini göstermektedir. Çok iddialı hedefler, birçok ergen hastada, gereksiz bir başarısızlık hissine ve yabancılaşmaya yol açabilir.

Diyabet teknolojisi, özellikle de CGM ve yapay pankreas gibi teknolojiler geliştikçe, glisemik kontrol için önerilen hedef göstergeler de azalacaktır.

Fruktozamin ve Diğer Glikolize Ürünler

Fruktozamin albumin gibi serum proteinlerinin glikasyonunu ölçer ve önceki 3-4 hafta boyunca glisemiği yansıtır. Bu nedenle daha kısa kontrol periyotlarının değerlendirilmesi için kullanılır. Fruktozamin veya glikolize albümin, anormal kırmızı hücre sağkalımı süresi olan bireylerde glikoz kontrolünün izlenmesinde faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM, International Society for P, Adolescent D. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*2014; 15 Suppl 20:102-114
2. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets. *Diabetes care*2017; 40:S48-S56
3. Çocuk ve Adolesan Diyabeti, Glisemik Kontrolün Değerlendirilmesi ve İzlenmesi, Nobel Tıp Kitabevi, 2014.
4. Control D, Group CTR. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr*1994; 125:177-188
5. Control D, Group CTR. 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; 1993:977-986
6. Skyler JS. Diabetic complications. *Endocrinology and Metabolism Clinics*1996; 25:243-254
7. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial—revisited. *Diabetes*2008; 57:995-1001
8. Nathan D, Zinman B, Cleary P, Backlund J, Genuth S, Miller R, Orchard T. DCCT/EDIC Research Group Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med*2009; 169:1307-1316
9. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*2013; 310:1240-1247

10. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia*2013; 56:2392-2400
 11. Secret A, Becker D, Kelsey S, Laporte R, Orchard T. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabetic Medicine*2011; 28:293-300
 12. Schoenaker DA, Simon D, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS. Glycemic control and all-cause mortality risk in type 1 diabetes patients: the EURODIAB prospective complications study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*2014; 99:800-807
 13. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England journal of medicine*2007; 356:1842-1852
 14. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Dahms W, Bayless M, Silvers N, Harth J. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*2008; 31:1933-1938
 15. Schoenle E, Schoenle D, Molinari L, Largo R. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1 c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia*2002; 45:108-114
 16. Martin DD, Davis EA, Jones TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*2006; 19:927-936
 17. Schneider S, Iannotti RJ, Nansel TR, Haynie DL, Simons-Morton B, Sobel DO, Zeitzoff L, Clark L, Plotnick LP. Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*2007; 30:1107-1112
 18. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm. *Diabetes care*2002; 25:956-960
 19. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, Haas L, Manamani J, Porcher R, Schmit C, Fontaine J-P, Gautier J-F. Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes & metabolism*2007; 33:135-139
 20. Buckingham B, Chase HP, Dassau E, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Wilkinson J, Cameron F, Lee H. Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes care*2010; 33:1013-1017
 21. Mastrototaro JJ, Cooper KW, Soundararajan G, Sanders JB, Shah RV. Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin pump platform: a feasibility study. *Advances in therapy*2006; 23:725-732
 22. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*2010; 363:311-320
 23. Weinzimer S, Xing D, Tansey M, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Wysocki T, Beck R, Tamborlane W, Ruedy K. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatric diabetes*2009; 10:91-96
-

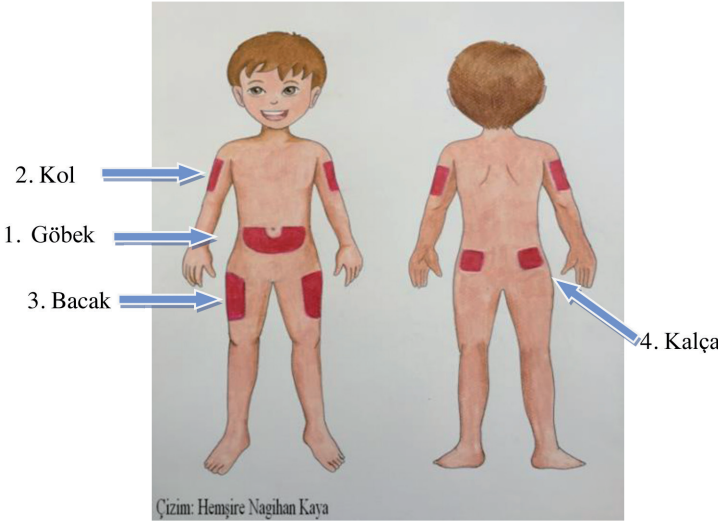
İNSÜLİN UYGULAMA BÖLGELERİ

Yrd. Doç. Çağrı Çövener¹, Saliha Yılmaz²

¹ Marmara Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu Öğretim Üyesi

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD, Diyabet Eğitim Hemşiresi

İnsülinlerin Emilim Hızına Göre Bölgeler



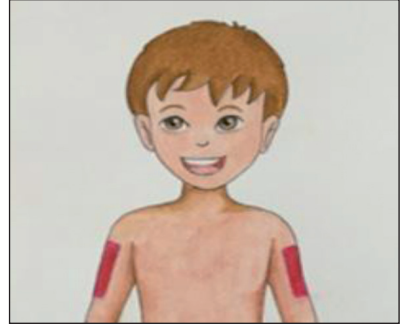
Göbek

Göbek deliğine ve çevresine ikişer parmak mesafede kalan alan içine enjeksiyon yapılması önerilmemektedir. Kaburga kemiklerinin altında kalan alan (çatı şeklinde üst sınır) ile iç çamaşırı çizgisinin üzerinde kalan alan (alt sınır) enjeksiyon için uygundur. Yan sınırları belirlemek için ise göbek deliğinden ikişer parmak mesafe bırakılmalı ve kalça kemiklerinin başladığı noktaya kadar olan alana enjeksiyon yapılmalıdır.



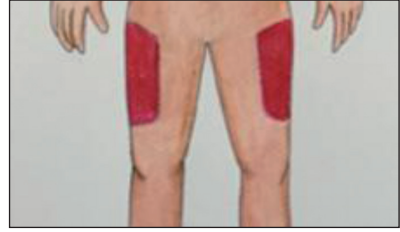
Kollar

Omuz başının 4 parmak altı ile dirseklerin 4 parmak üstü arasında kalan alan ile gömlek ütü çizgisinin dış kısmında kalan alan içerisine enjeksiyon yapılmalıdır.



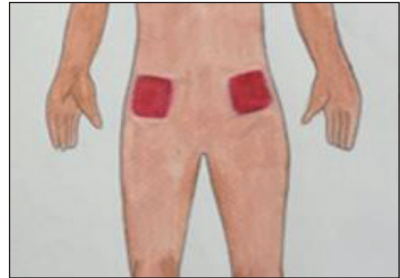
Bacaklar

Kasığın 4 parmak altı ile dizin 4 parmak üstünde kalan alan ve pantolon ütü çizgisinin dış kısmı ile dikiş çizgisinin ön kısmında kalan alan içerisine enjeksiyon yapılmalıdır.



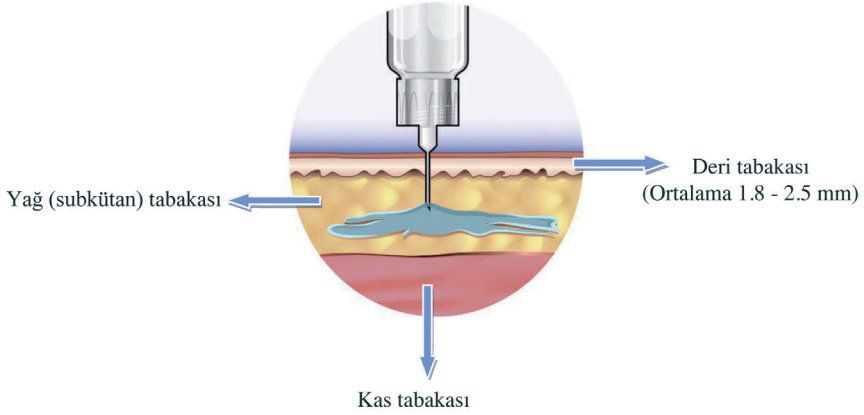
Kalça

Kalça 4 eşit parçaya bölünerek üst dış tarafta kalan alan içerisine enjeksiyon yapılır(pantolon cebinin üst kısmı).



İnsülin Enjeksiyonu Nereye Yapılmalıdır?

İnsülin enjeksiyonunun deri altı yağ dokuya yapılması gerekir. Yağ dokusu içine yapılan enjeksiyonda insülin dengeli şekilde emilir. İnsülinin yağ doku içerisinde derine ya da yüzeje enjekte edilmesi emilimi etkilemez. Ayrıca yağ(subkütan) dokuya enjeksiyon kasa yapılan enjeksiyondan daha az acı verir.



Deri kalınlığının; kişinin etnik kökeni, cinsiyeti, yaşı ve kilosundan bağımsız olarak tüm enjeksiyon bölgelerinde ortalama 2 mm olduğu bilinmektedir (1.8-2.5 mm).

Bu nedenle 4mm iğne uçları kullanmak çocuklarda ve gençlerde uygundur.

ÇOCUKLUK ÇAĞI DİYABETİNDE EĞİTİM ve DANIŞMANLIK

Uzm. Hemşire Nurdan Yıldırım

*Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Diyabet Eğitim Hemşiresi*

Diyabeti yönetebilmenin temeli diyabet eğitimidir ve tüm diyabetli çocukların ve ailelerinin dünyanın neresinde yaşarsa yaşasın yüksek kalitede diyabet eğitimi almaya hakları vardır. Diyabet eğitimi ve bakımında hedef; diyabet olmadan önceki sağlık ve iyilik halinin tanıdan sonrada devamının sağlanmasıdır. Tedavide istenilen hedefe ulaşmak, gerekli bilgi, beceri ve alışkanlıkların hastaya verilmesini sağlamak en önemli amaçlardır. Günlük aktivitelerin, diyabetle yaşama uyarlanması gereklidir. Bu nedenle eğitim sadece bilgi ve beceri kazanmak için değil, aynı zamanda günlük yaşam biçimine uyum için yeni alışkanlıklar kazandırmaktır. Diyabet eğitimi hayatın her aşamasında geliştirilerek devam eden dinamik bir süreçtir. Multi disiplinler ekip tarafından sürdürülmesi en uygun modeldir. Diyabet takip ve tedavisi birbirine benzemekle birlikte, çocuk ve adolesanlar erişkinden farklılıklar göstermektedir. Tedavi programı yapılırken çocuğa bakım sağlayacak aile ve bakıcıların eğitim ve algı düzeyi önemli yer tutmaktadır. Diyabetli bireyin ve ailesinin, hastalık hakkında bilgilendirilmesi, olumlu davranış değişikliği sağlanması, geniş ve kapsamlı eğitim alması hastalık kontrolü için son derece önemlidir. Diyabet eğitimi yaşlara özel başlangıç/temel eğitimi ve ileri düzey pompa ve karbonhidrat gibi ileri düzey eğitimlerini içermektedir. Diyabet eğitimi aslında ilk hasta ile karşılaşmada başlar. Kriz dönemlerini tedavi etmek yaşam değişikli sağlayabilmek ancak diyabetli, ailesi çevresi ve diyabet ekibinin tedavinin bileşeni olmasıyla sağlanabilir.

Diyabet ekibi;

- İlk görüşmenin önemini bilmeli
- Hastayı ve aileyi yakından tanımalı
- Onların bir tür “kardeşi-arkadaşı” haline gelmeli, ama aynı zamanda iyileştirici bir “otorite” olabilmeli
- Her zaman ulaşılabilir olmalı
- Aile ve çocuğu diyabetle ilgili aktivitelere katmalı
- Güçlü akran etkileşimleri sağlamalıdır

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Ailesi

- Günlük 4-8 defa glukoz ölçümü (SMBG) yapmayı,
- İnsülin enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi belirtileri ve tedavisini,
- Gereğinde glukagon enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi veya hiperglisemi korkusuna bağlı anksiyete ile başetmeyi,
- Hiperglisemiyi yönetmeyi,
- Hangi besini ne zaman ne miktarda yemesi gerektiğini,
- Egzersiz esnasında ve sonrasında ne yapması gerektiğini,
- Ayak bakımını,
- Hastalıklar ve özel durumlarda diyabet yönetimini bilmelidir.

Diyabet eğitiminde; her ailenin dinamiklerinin ve çocuğun özelliklerinin farklı olacağı, yaş büyüdükçe yaşa göre eğitimin planlaması gerektiği, eğitimde ihtiyaçların değişeceği bilinmeli, bunlar eğitimde vurgulanmalıdır. İnsülin ihtiyacı, ek doz gerekliliği, kan şekeri ve keton takibi, okulda ve sportif faaliyetler de diyabet yönetimi, çocuğun bakımında yer alacak (anne, baba, bakıcı, öğretmen, antrenör vb.) bireyler bilgilendirilmelidir. Teknolojinin gelişmesi takip edilmeli ve uygulamalardaki gelişmeler çocuk ve aileye mutlaka iletilmelidir. Sağlık personeli her adolesanın risk algı durumunun, bilgisinin ve metabolik kontrolünün yanı sıra davranışlarının sonuç ve faydalarını tanımlamalıdır. Diyabet ekibi yaşa uygun eğitim gereçleri kullanılmalı ve adolesanın kendi psikososyal çevresi, koşulları değerlendirilerek eğitim verilmelidir.

Tip 1 Diyabette Yaşa Göre Eğitim

Tip 1 diyabet takip ve tedavisi yaparken çocuğun içinde bulunduğu yaş önemlidir. Diyabetli çocuk ve gencin kendi kendine izlem becerisi kazanması için yaşa göre düzenleme yapılmalıdır. Bebeklik döneminde yaşanan sorunlar ve çözüm önerileri ile erişkin süreç yada okul sürecinde yaşanan sorunlar farklılıklar göstermektedir. Bebeklik döneminde hipoglisemik nöbetler veya insülin doz ayarlama ve uygulaması ciddi sorun oluştururken okul döneminde kan şekeri takibi ve insülin atlamaları sorun haline gelebilmektedir. Yine bebeklik döneminde spor/egzersiz sorun teşkil etmezken adolesan dönemde stres veya profesyonel spordan bahsetmek gerekmektedir. Bu nedenle çocuğun yaşı, yaşam şekli, ve aile yapısı diyabet eğitim programı yapılırken göz önüne alınmalıdır.

ISPAD 2014 ve ADA tarafından önerilen yaş gruplarının normal gelişimi ve bu yaşlara uygun tedavi ve takip prensipleri verilmiştir (Tablo I).

Tablo I: Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Yaş Gruplarının Normal Gelişimi ve Yaşa Uygun Tedavi ve Takip Prensipleri

Yaş	Yaşa Uygun Normal Gelişim Süreci	Uygun Tedavi ve Takip Prensipleri	Aile ve Çocuk Takip ve Tedavisi
0-12 ay	Ailesine güvenir, ona bakanla iletişim kurar.	<ul style="list-style-type: none"> * Hipoglisemiden korunulur ve başa çıkılır. * Kan şekeri oluşacak dalgalanmalardan korunulur. 	<ul style="list-style-type: none"> * Stres ile baş etme ve bakıma yönelik oluşan psikolojik yükten korunmaları sağlanır.
13-36 ay	Otonomi sağlar ve kazanma duygusu gelişir.	<ul style="list-style-type: none"> * Hipoglisemiden korunulur ve başa çıkılır. * Düzensiz besin alımına bağlı kan şekeri değerlerindeki aşırı dalgalanmalardan kaçınılır. 	<ul style="list-style-type: none"> * Çocuğun bu dönemine özgü uyumsuzluklarıyla baş etmelerine yardım edilir. * Bakımın oluşturduğu psikolojik yükten korunmaları sağlanır.
3-7 yaş	Kendine güvenir ve oyunlarda kendi kararlarını almaya başlarlar.	<ul style="list-style-type: none"> * Hipoglisemiden korunulur ve başa çıkılır. * İstenmeyen iştah ve aktivitele baş edilir. * Olumlu destek verilir. * Bakıcı ve öğretmenlere eğitim verilir. 	<ul style="list-style-type: none"> * Çocuğa diyabetin kimsenin hatası nedeniyle olmadığı anlatılır. * Bakıcı ve öğretmenler bilgilendirilir.
8-11 yaş	Zihinsel, sosyal ve beceri konularındaki yetenekleri gelişir.	<ul style="list-style-type: none"> * Okul ve akran aktivitelerine katılımları için diyabet rejiminde esnek olunur. 	<ul style="list-style-type: none"> * Kan şekeri ölçümü ve insülin tedavisinde ailenin katılımı sürdürülür. Ancak özel durumlarda çocuğun kişisel diyabet bakımı yapmasına izin verilir.
12-15 yaş	<ul style="list-style-type: none"> * Benlik duygusu gelişir. * Yaşıtlarına ve kendilerine karşı kişisel saygıları kuvvetlenir. * Beden algısı çok önemli hale gelir. * Ergenlikte vücudunda oluşan değişimle baş etmeyi öğrenirler. 	<ul style="list-style-type: none"> * İyi kontrolün kısa ve uzun dönem faydaları öğretilir. * İnsülin ihtiyacı puberte dönemine uygun şekilde arttırılır. * Diyabet yönetimi ve kan şekeri kontrolü güçleşir. 	<ul style="list-style-type: none"> * Aile adolesanin depresyon, yeme bozuklukları ve riskli davranışlarını gözlemler. * Okul çalışanları ve bakıcıların eğitimine devam edilir. * Ailenin ve adolesanin diyabet takibindeki rollerinin yeniden dağılımı sağlanır. * Adolesanin kişisel yönetim yetenekleri arttırılır. * Diyabet takibinde adolesanin aile ile çatışması önlenmeye çalışılır.
16-19 yaş	<ul style="list-style-type: none"> * Akademik kararlar ve iş hayatına yönelik seçim yapıldığı dönemdir. 	<ul style="list-style-type: none"> * Erişkin diyabet ekibi ile tanışması sağlanır ve iletişime geçilir. Erişkinde yeni yaşam şekline uyumu sağlanır. 	<ul style="list-style-type: none"> * Geçiş döneminde aileye destek olur. * Adolesan-Aile ile çatışması engellenir. * Adolesanda oluşabilecek depresyon, yeme bozuklukları ve riskli davranışlar açısından aile gözlem yapmalı.

Silverstein, 2005; 28:186-212 uyarlanarak hazırlanmıştır

Bebeklik Dönemi (0-1 Yaş)

Bir yaş altı olarak kabul edilen bebeklik dönemi, Tip 1 diyabette hipoglisemi açısından en riskli gruptur. Bebek henüz kendini ifade edemediği için belirti ve bulguları tanımak oldukça güçtür. Bu bebeklerde hipoglisemi esnasında uykuya eğilim, emmede zorluk ve hipotoni en bariz belirtilerindedir. Ciddi hipoglisemiye bağlı nörolojik hasar, koma ve hatta ölümle sonuçlanabilir. Beş yaş altı çocuklarda tekrarlı hipoglisemik atakların özellikle beyin gelişimi ve öğrenme üzerinde olumsuz etkileri bilinmektedir. Bu durumdan korunmanın en etkili yolu sık kan şekeri takibi ve sık beslenme ile sağlanabilmektedir. Bebeğin bakımını sağlayan anne, baba veya bakıcı sık kan şekeri takibi ve bebeğin beslenmesi konusunda gerekli özeni göstermesi ve bu konuda uzman desteği ve eğitim alması şarttır. Eğitimlerin tamamı uygulamalı olmalı aile uygulamalar konusunda cesaretlendirilmelidir. Eğitimde; İnsülin bölgesi olarak en uygun yağ dokusu seçilirken 2 yaş altı mümkün olduğunca kol kullanılmaması gerektiği, kalça ve bacak kullanılmasına rağmen enjeksiyonun SC yerine İM olma ihtimali vurgulanmalıdır. İnsülin uygularken çimdik yöntemi, 45 derecelik açı, küçük iğne tercihi, gerekli durumlarda insülinin sulandırılması, topuktan kan şekeri ölçümü gibi temel eğitimler uygulayıcıyla beraber yapılmalıdır. Teknolojinin gelişmesi ve değişmesi diyabet takibi ve tedavisinde önemli yer almaya başlamıştır. İnsülin pompaları ve sensörlerin kullanımı özellikle bebeklik dönemi diyabetinde(neonetal diyabet) hayat kurtarıcıdır. Bebeğe özgü ağız, cilt ve alt bakımı diyabette daha çok önem taşımaktadır. Diyabetli bebeklerde pişik ve mantardan korunma yolları, ağız bakımı ve cilt bakımı uygulamaları ve önemi yine eğitim programına mutlaka dahil edilmelidir. Anne lohusalık depresyonundaysa veya aşırı kaygılıysa psikolog/psikiyatri yardımı alması sağlanmalıdır. Anne ve ailenin korku ve kaygıları yargılanmamalı, uygulamaya yönelik red, psikolog eşliğinde çözüme kavuşması sağlanmalıdır. Annenin beslenme programı ve bebeğin beslenme sıklığı diyetisyen ve sağlık ekibi tarafından planlanmalıdır. Bebeğin hızlı büyümesi göz önüne alınarak eğitim programı diğer yaş gruplarına göre sık ve süreklilik gerektirmektedir. Beslenme, kan şekeri ölçümü, insülin dozu-uygulanması ve kayıtların tutulması aylık değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle sık takip ve eğitim bebeklik dönemi diyabetinin en zorlu sürecini içermektedir.

Süt Çocuğu Dönemi (1-3 Yaş)

Bebeklik dönemi kadar zorlu olan 1-3 yaş, diyabet bakımı ve eğitimi konusunda ciddiyet gerektiren bir dönemdir. Sorunlar bebeklik dönemine benzer özellik gösterir. Bu dönemde bebek hareketlenmeye hatta yürümeye başlar. Ailesi ya da bakıcı bebeğin günlük ihtiyaçlarını bilmeli, bakım sorumluluğunu üstlenmeli ve hipoglisemiyi tanıyabilmelidirler.

Düzensiz aktivite, net olmayan beslenme ve günlük insülin ihtiyacı nedeni ile, hipoglisemi riski bu dönem için süreklilik arz eder. Bu yaş grubundaki çocukların normal gelişimsel süreç içinde zıtlasma ve karşı çıkma gibi davranışları mevcuttur. Ancak hipoglisemide de öfke ve agresif olma, davranışları olacağı için hipoglisemiyi

belirlemek oldukça güçtür. Aileler bu durumu bilmeli, sık kan şekeri bakmaları konusunda bilinçlendirilmelidir. Eğitimlerde kontrolü bebeğin ele alması değil ailenin tutarlı davranışının önemi vurgulanmalıdır. Aşırı koruyucu kollayıcı olmamaları konusunda görüşme yapılmalıdır. İnsülin bölgesi ve ölçüm yapılan parmakların muayenesi ve korunması aileye öğretilmeli ve her kontrolde eğitim pekiştirmesi sağlanmalıdır. Aşılama, enfeksiyondan korunma ve hastalık durumunda ise ne yapacakları konusunda bilinçlendirmek önemlidir. Özellikle ek doz ve keton takibinin önemi tekrar edilmeli ve defter kayıtları bu gözle incelenmelidir. Ailenin yine hekim, diyetisyen ve psikolojik destek alması ve kontrollerin önemi yine eğitim pekiştirmelerinde vurgulanmalıdır.

Okul Öncesi ve Erken Okul Dönemi (3-7yaş)

Çocuğun bakım ve diyabete ait sorumluluk bu yaş grubunda da aileye aittir. Tutarsız davranışlar (egzersiz ve yeme sorunları) bu yaş grubunda da mevcuttur. Ancak bazı çocuklar kendi diyabet bakımı için geçerli olan işlemlerde istekli olabilirler. Kan şekeri ölçümü yapılacak parmağı veya insülin uygulanacak bölgeyi kendi seçmesine fırsat verip bakıma katılması sağlanabilir. Gıdaların süslenerek sunulması da çocuğa cazip gelebilmektedir. Bu yaştaki çocuklar çabuk sıkılacağı için davranışlar kısa vadeli olup, sorumluluk almaları beklenmemelidir. Çocuğun ailesinin dışında varsa bakıcılar veya kreş yetkililerinin de bu eğitimi alması gerekmektedir. Ancak ailelerin durumu paylaşması oldukça güçtür ve onları anlayışla karşılamak yargılamamak gerekir. Bu yaş grubu çocuk ve aile eğitiminde diğer yaş grupları eğitimine ek olarak “diyabet olmasının kimsenin hatası olmadığı” vurgusu yapılmalıdır. Henüz siyah-beyaz, doğruyanlış gibi kavramları anlamakta güçlük çeken çocuklar insülin ceza mı? Yoksa ödül mü? Anlayamazlar. Bu nedenle tüm uygulamalar sonrası çocuğun kucaklanması, sevilmesi, temasta bulunulması ceza olmadığı ve onun için gerekli olduğu vurgusu yapılması ruhsal hayatının incinmemesi için önemli bilgidir. Yine ailelerin kendilerini diğer ailelerden ve sosyal yaşamdan uzak tutması çocuğu dikkatini çekecektir. Hastalığını ve kendisini sorgulaması onun yalnız oynamasına ve kendini arkadaşlarından uzak tutmasına neden olacaktır. Ailelere bu durumla nasıl baş edebilecekleri konusunda destek verilmelidir. Eğitim programlarına artık yavaş yavaş çocuk dahil edilmeli ve program belirlenirken sadece uygulamalar değil bu gibi durumlarla baş edebilme becerileri de eklenmelidir.

Okul Dönemi (7-12 yaş)

Bu dönemin en belirgin özelliği diğer akranlarının görüşü ergenin hayata bakışı için son derece önemlidir. Akranları ile zaman geçirme isteği artmıştır. Kendinden büyüklerle sohbetten hoşlanır. Akran etkileşiminden dolayı diyabet eğitiminde grup eğitimi için en uygun yaş dönemidir. 7 yaş civarında diyabet uygulamasında çocuk artık devreye girmiştir ancak hâlâ tüm sorumluluk ailededir. Bu yaş grubu çocukların eğitiminde bahçe işleri, hayvan bakımı ve odasının temizliği gibi küçük sorumluluklar verilmelidir. Yaş ilerledikçe sorumluluklar paylaşılmalı ancak aile kontrolü devam etmelidir. Ailenin diyabet bakımını çocuğa erken devretmesi kötü glisemik kontrol ile sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Bakımın başarılı olması için yeterli yetişkin gözetimi sağlanmalıdır.

Çocuk sabit insülin dozlarını uygulayabilir fakat rutin dışı uygulamalarda ciddi gözetim ve desteğe ihtiyaç vardır. Kan şekeri ölçümü, insülin uygulaması ve kayıtlarda yetişkin gözetimi altında olmalıdır. Diyabetli çocuklar kendilerini sağlıklı akranlarından farklı görürler ve kendilerini sosyal aktivitelerden uzak tutarlar. Bu sorunun oluşmaması için sağlık personeli, ailesi ve okul ile işbirliği yapıp çocuk bu konuda yöreklendirilmelidir.

Hastalığın psikolojik ve fizyolojik sonuçlarından dolayı diyabetli çocuklarda okula devamsızlık akranlarına oranla daha fazladır. Okul devamsızlığı ile kötü metabolik kontrol arasında ilişki saptanmıştır. Bununda nedeninin diyabetli çocuklarda sık yaşanan hipoglisemi ve derslere devamsızlık okul başarısını etkilediği vurgulanmıştır. Arkadaşlarının olumlu yaklaşımı ve desteği ise diyabetli çocuğa ve dolayısı ile metabolik kontrole pozitif katkı oluşturmaktadır.

Okulda Diyabet

Okul çağı çocuklarda diyabet bakımı ve kontrolü ciddi sorumluluk bunun yanında ise bazı zorlukları getirmektedir. Başlangıç eğitiminden ileri düzey eğitime tüm aşamalar okul ve spor faaliyetlerinde yapılması gerekenler çocuk aile ve okul yönetimi tarafından sağlık personeli işbirliği ile belirlenmelidir. Okulun açıldığı dönemde, servisle gidiş dönüş süreleri, beden eğitimi ve spor faaliyetleri ayrıca hafta sonu ve uzun tatil programları diyabete uygunluğu sağlanmalı ve belirli aralıklarla tekrar eğitimleri düzenlenmelidir. Okul saatlerinde yaşanabilecek hipoglisemi, hiperglisemi, kan şekeri ölçümü, keton takibi, pompa ve sensöre yönelik bilgiler, doktor kontrollerine gidiş gelişler ve sınav dönemlerinde çocuğa pozitif ayrımcılık ve desteğin sağlanması konusunda okul yönetimi ve öğretmenlerin bilgilenebilmesi sağlanmalıdır. Öğretmene mektup, sınavda diyabetli hakları bilgi ve sorumluluk genelgesi aile ve çocuk tarafında okula teslim edilip edilmediği kontrol edilmelidir. 14 Kasım Dünya Diyabetliler günü ve okulda diyabet farkındalık seminerleri planlanmalı bu konuda okul ve öğretmenin desteği alınmalıdır. Okulda desteklenme ve güçlendirme programları hem diyabetli çocuğun güçlenmesine hem de diyabet farkındalığını arttırarak çocuklarda diyabetin erken tanı alarak ketoasidoz komasına girmesini engellemeyi sağlayacaktır. Okulda diyabet programları sadece okul yönetimi ve öğretmenlere, öğrencilere yönelik değil servis şoförleri, kantin görevlilerini ve diğer hizmetlileri de önermelidir. Mümkün olduğunca çocuğun okulda gelişen sosyal faaliyetlere katılımı ve tedbir olarak sosyalleşmesine destek olmasının diyabet kontrolüne de yarar sağlayacağı aşıkardır. Diğer türlü kendisini dışlanmış hisseden çocuk diyabetini gizleme eğiliminde bulunacak buda diyabet kontrolünü sıkıntıya sokacaktır. Ayrıca acil durum ve kriz yönetiminde acil eylem planı hazırlanmalı gerekli iletişim bilgileri ve tedavi daha önceden planlanmalıdır. Okul yönetimi ve öğretmenlerin bilgilenebilmesi, okul aile işbirliğinin sağlanması gereklidir.

Adolesan Dönem (12-21 Yaş)

Dişabet kontrolünün büyük bir kısmının üstlenildiği dönemdir. Bu yaş grubunun normal gelişimsel sürecinde; bağımsızlığın, meydan okumanın ve yetişkin gibi davranmanın yaşandığı dönemdir. Bu dönem de okul devamsızlığı, akademik zorluklar, arkadaş gruplarına katılım gibi birçok stresli yaşam biçimi değişiklikleri yaşanmaktadır. Kronik hastalığı olan adolesana ve ailesine; sağlık ekibinin yeterli bilgi vermesi, hastalığın kabulü, tedavisi ve takibi açısından son derece önemli yer teşkil etmektedir. Tedavi ve takibin başarılı olması için diyabetli ve ailesi plana dahil edilmelidir. Adolesanın hastalığına yüklediği anlam ailesinin ve yakın çevresinin verdiği destekle ilişkilidir. İyi bir destek alan adolesan; hastalığın fiziksel, ruhsal durumu ile baş etme de zorlanmayacaktır. Bağımsızlığını kazanmaya çalışan adolesan, hastalığı nedeniyle kendini bağımlı hissedebilir. Özgürlüğün kısıtlanması ve kimliğin kaybı hastaneye yatan adolesan için önemli bir tehdittir ve arkadaşları ile grup aktivitelerine katılmasını önler. Bu durum stres, öfke, engellenme durumları ve içe kapanmaya neden olur. Yaşadığı kronik hastalığın yaşam süresini azaltacağını düşünebilir. Bu durum depresyon ve intihar düşüncesine neden olabilir. Takip ve tedavi eden ekip üyeleri ile sirtüşme ve tedaviye uyumsuzluk, adolesanın intihar düşüncesinin bir nedeni olabilir. MünchausenBy Proxy kronik hastalığı olan diyabetlilerde sık karşılaşılan bir durumdur. Kronik hastalığı olan adolesanlarda geleceğe dair hayallerinin azalması ve umutsuzluk duygusu; iyi bir aile, akran ve sağlık personeli desteği ile pozitif yönde geliştirilecektir.

Adolesan dönemde sigara,alkol ve madde kullanım açısından en riskli dönemdir. Cinsel deneyim, psikoseksüel gelişmede gecikme, gebe kalma, riskli davranışlar bu dönemde sık karşılaşılmaktadır. Sağlıksız beslenme, adet düzensizlikleri, ruhsal hastalıklar ve hatta intihar girişimleri yine bu dönemin en sık karşılaşılan sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Adolesan dönemde kronik hastalıklarda, durumun kabul edilmesinde ve tedaviye uyumda büyük güçlükler yaşanabilir.

Adolesan dönemde yaşanan sağlık sorunlarının yanı sıra bireyin kendini kabulü, maddi ve manevi bağımsızlığa kavuşma isteği, kendi bakımını üstlenme duygusu, ergenliğe geçiş döneminin vazgeçilmez bir parçası olmayı gerektirir. Kronik hastalığı olan adolesanlar için durum daha da zordur. Hem adolesan sorunları hem diyabetle uğraşmak zorundadır. Hastalığının; iş gücü kaybına, akademik ilerlemeye, kendini geliştirme çabalarına, sosyal güvenceye sahip olmaya ve kendine bakım sorumluluğunu almaya engel teşkil etmemelidir. Bunu sağlamak diyabetli birçok adolesan için zordur.

Diyabetli genç erişkinliğe geçişte yaşamdaki büyük ve küçük taşları doğru yerine koymalıdır. Yetişkinlik döneminin farklı ihtiyaçlarına bir de kronik hastalık talepleri eklenerek durum daha karmaşık hale gelmektedir. Çocuk kliniklerinden erişkine geçiş sürecin de kayıpların azalması için doğru adımların atılması önemlidir. Erişkin kliniklerine geçişte erişkin kliniği ile iletişime geçilmesi ve bir devir sürecinin yaşanması gerekmektedir. Devir süreci kaygıları azaltmanın yanı sıra kayıpları da önleyecektir.

HASTALIK GÜNLERİNDE DİYABET YÖNETİMİ

Uzm. Dr. Bahar Taşkın

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

2014 ISPAD Uzlaşma raporuna göre hastalık günlerinde diyabet yönetimi ile ilgili öneriler özet olarak aşağıdaki gibidir.

Öneriler

- Diyabet tedavisini gerçekleştiren ekip, hasta ve ailelerine araya giren hastalıklar sırasında diyabeti yönetebilmeleri ve gerek kendilerine, gerekse diğer acil sağlık personeline ulaşabilmeleri (diyabet ekibi telefon irtibat numaraları, mobil telefon numaraları, acil tıbbi yardım prosedürleri) için açık rehber bilgiler vermelidir. Bu eğitimler ketoasidoz, dehidratasyon, kontrol edilemeyen veya semptomatik hiperglisemi ve hipoglisemi komplikasyonlarını engellemek için belirli aralıklarla tekrar edilmelidir.
- Asla insülin tamamen kesilmemelidir (kanıt düzeyi A).
- Diyabetli bir çocuk veya ergende kusma; aksi kanıtlanana kadar her zaman insülin eksikliği lehine yorumlanmalıdır (kanıt düzeyi E).
- Kan şekeri ölçümlerini hastalıklar sırasında sık tekrarlamak en uygun yönetimin sağlanmasını kolaylaştıracaktır. Gece de dahil her 3-4 saatte bir, gerekirse 1-2 saatte bir kan şekeri bakılmalıdır. Bununla beraber kan şekeri ölçümü için yeterli ekipman olmadığında idrarda glukoz ölçümü de kullanılabilir.
- Ateş veya solunum yolu ya da yaygın görülen hastalıkların yakınma ve bulgularının varlığına; özellikle devam eden kan şekeri ve /veya kan keton düzeyi izlemelerine dayanarak insülin dozunun genellikle artırılması gerekir.
 - o **Keton yok veya hafif yüksek, kan glukozu yüksek** ise günlük total insülin dozunun %5-10'u (~0,05-0,1 U/kg) kadar kısa ya da hızlı etkili insülini deri altı veya kas içi olarak yapın; kan şekeri düzeyi ve klinik duruma göre her 2-4 saatte bir dozu tekrar edin.
 - o **Orta veya çok miktarda keton ile birlikte kan şekeri yüksekliği** varsa günlük total insülin dozunun %10-20'u (~0,1-0,2 U/kg) kadar kısa veya hızlı etkili insülini deri altı ya da kas içi olarak yapın; kan şekeri düzeyi ve klinik duruma göre her 2-4 saatte bir dozu tekrar edin.

- Kısmi remisyon fazında olan çocuklarda insülin dozları önemli oranda artırılmalıdır (sıklıkla 1 U/kg'ın üstü) (kanıt düzeyi E)
 - Kan ketonu bakılması, yapılabilir ve düşük maliyetli olduğunda idrar ketonuna göre daha tercih edilmelidir; acile başvuru ve hastane yatışlarını azaltabilir. (kanıt düzeyi B) Kan ketonu diyabetli bir çocukta $>0,5$ mmol/L olarak ölçüldüğünde anormal kabul edilmelidir. Kan keton ölçümü özellikle insülin pompası gibi sadece hızlı/kısa etkili insülinlerin kullanıldığı hastalarda diyabetik ketoasidozdan korumada daha değerli olabilir; idrar ölçümüne göre ketozisi daha erken ortaya koyabilir ve ketozisten çıkışta daha erken normale döner. Ayrıca küçük çocuklar gibi idrar almanın zor olduğu hastalarda kullanışlı olabilir.
 - Hastalık durumunda kan ketonunun $0,6$ mmol/L'nin altında ve kan şekeri düzeyinin $70-180$ mg/dl ($4-10$ mmol/L) arasında olması için gayret edin. (kanıt düzeyi E)
 - İnsülin dozu gastroenterit varlığında azaltılmalı; ancak kan ketonu oluşacak kadar da düşürülmemelidir.
 - **Aşağıdaki durumlarda acilen uzman görüşü alınmalıdır:**
 - o Altta yatan durumun belirsiz olduğu, ateşin devamlılık gösterdiği veya aile üyelerinin evde bakım ile ilgili herhangi bir nedenle rahatsızlık hissettiği şartlarda
 - o Dehidratasyonun kötüleştiğini ve dolaşımın bozulduğunu destekler şekilde tartı kaybının devamında
 - o 2 saatten uzun sebat eden kusma varlığında (özellikle küçük çocuklarda)
 - o Aileler kan şekeri değerlerini 60 mg/dl ($3,5$ mmol/L) üzerinde tutamadığında
 - o Kan şekeri ek insüline rağmen artmaya devam ettiğinde
 - o Aseton kokusu sebat ettiği veya kötüleştiğinde
 - o Ketonüri ağır olduğu ve sebat ettiği/arttığı veya kan ketonu $>1-1,5$ mmol/L seyrettiğinde
 - o Çocuk/ergen bitkinleştiği, bilincinin bulandığı, hızlı solunum yaptığı (Kussmaul solunumu) veya şiddetli karın ağrısı olduğunda
 - o Nörolojik durum değişikliği, mental konfüzyon, bilinç kaybı, nöbetler, konfüzyonda ilerleme olduğunda (beyin ödeminin bulguları olabilir ve serebral ödemin tedavisi tıbbi acildir.)
 - o Çocuk küçük olduğunda ($<2-5$ yaş)
 - o Down sendromu veya başka bir mental hastalık, epilepsi, malarya, parazitik enfeksiyonlar gibi ek tanılar bulunduğu
-

- o Hasta/yakınları tükenmişlik yaşıyorsa veya gerekli tıbbi desteği alma kapasitesi ya da imkanına sahip değilse (entelektüel, duygusal ve/veya finansal kısıtlamalar, insülin yapma veya izleme ilgili olanaksızlıklar gibi)
- o Bakımı sağlayan kişi ile dil/anlaşma sorunları yaşandığında
- o Hasta/ bakımı sağlayan kişi talep ettiğinde uygun nakil, sağlık personeli ile iletişim, ileri merkezlere nakledilene kadar şeker ve elektrolit içeren sıvıların başlanması gibi durumları da kapsayan acil tıbbi konsültasyonun yapılabilmesi için kolaylık sağlanmalıdır.

1. Hastalıkların Diyabet Üzerine Etkisi

İyi metabolik kontrollü çocuk/ergenlerde, diyabeti olmayanlara göre enfeksiyon ve hastalık geçirme daha sık değildir. Metabolik kontrolü zayıf/kötü olan olgularda ise lökosit ve bağırsıklık sistemi işlevlerinde bozulma, geç iyileşme olabileceğine dair bazı kanıtlar sunulmuştur.

Özellikle ateşin eşlik ettiği bazı hastalıklarda glukoneogenez ve insülin direncini tetikleyen stres hormon artışına bağlı olarak kan şekeri yükselir. Sıklıkla yetersiz insülin seviyeleri nedeniyle keton üretimi de artar. Kusma ve ishal ile ilişkili hastalıklar ise (ör. viral gastroenterit)azalan yiyecek alımı, daha az emilim ve daha yavaş mide boşalması ya da gastrointestinal sistemden besinin hızlı geçişine bağlı olarak kan şekerini düşürebilir; hiperglisemi yerine hipoglisemi olasılığını artırabilir. Bazen hastalık başlamadan önce kuluçka süresinde de insülin gereksinimi artabilir ve hastalık başladıktan birkaç gün sonraya kadar da yüksek kalabilir. Tüm bu tanımlamalar kişiden kişiye ve hastalıktan hastalığa büyük bir değişkenlik göstermektedir.

2. Hastalık Günlerinde Beslenme ve Hidrasyon

İştah kaybı söz konusu olduğunda öğünleri kolay sindirilebilir yiyecek ve şeker içerikli sıvılar ile değiştirmek enerji (karbonhidrat) sağlar ve ketozu önlemeye ya da ilerlemesini durdurmaya yardımcı olabilir. Evde hastalık yönetiminde tedarik edilmesi gereken malzemeler şunlardır:

- Hipoglisemiyi engellemek için glukoz tabletleri, tatlı veya şekerler ya da kuru meyveler
- Hidrasyonu sağlamak ve tuzlu çorba hazırlamak için temiz, soğuk su
- Şeker ve elektrolit içeren sıvılar
- Kraker veya pirinç gibi kolay sindirilebilir besinler.

Hiperglisemi, ateş, aşırı glikozüri ve ketonüri sıvı kaybını artırır.

Özellikle kusma veya ishal gibi kayıpların devam ettiği durumlarda hidrasyon sıvıları su ve tuz içermelidir.Tavuk suyu çorbası veya et suyu sıvının yanı sıra sodyum ve biraz da potasyum için mükemmel kaynaklardır. İştah azalırsa veya kan şekerleri 180 mg/dl (10

mmol/L) altında seyrederse, şeker içeren sıvılar (ör. pediatrik elektrolit karışımlar) açlık ketozunu azaltmak için gözönünde bulundurulmalıdır. Olası hazımsızlığı gidermek için bazı alkolsüz içeceklerde aşırı karbonasyonu (kabarcıkları) azaltmak makul olabilir. Bu, kapları açıp kabarcıkların azalması için bekleterek ya da elde sallayıp / karıştırarak elde edilebilir.

Özellikle diyabetli küçük çocuklarda bulantı, kusma veya ishal sebat ediyor ve kilo kaybı devam ediyorsa kardiyovasküler kollaps, hipotansiyon, koma ve ölümü önlemek için intravenöz sıvı verimi önerilebilir.

Ülkemizde 2015'te yayımlanan uzlaşıda basit şekerler ve elektrolit içeren sıvı kaynaklarının [DSÖ'nün önerdiği ORS (Oral Rehidratasyon Solüsyonu)] acil durumlar için hazır bulundurulması önerilmektedir. Hastanın her gün düzenli olarak ölçülmüş vücut ağırlığının bilinmesinin, parenteral rehidratasyon ve hastanede bakım gerektiren daha ciddi sıvı kayıpları ve dehidratasyonu belirlemede yararlı olacağı öne sürülmüştür. Sıvı alımının, özellikle sıcak iklimlerde artırılması gerektiği vurgulanmıştır.

3. Destek Tedaviler

Altta yatan hastalık, diyabetsiz bir çocuk veya ergende olduğu gibi tedavi edilmelidir (Bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotikler kullanılır ancak viral enfeksiyonlar için kullanılmaz).

Bilinmeyen veya kesinleşmemiş alternatif tıp reçeteleri kullanılmamalıdır.

Evde hastalık günlerinde ateş yönetimi için enteral ve rektal preparatlar kullanılabilir.

Kusmaya hastalığın kendisi (örn. gastroenterit, gıda zehirlenmesi, cerrahi durum veya diğer hastalıklar), düşük kan şekeri, insülin eksikliği, yüksek kan şekeri ve ketozis neden olur.

Gıda zehirlenmesinden şüphelenilmediği sürece, bilinç durumuyla ilgili endişede yoksa karbonhidrat alımına yardımcı olmak için kusmayı tekli enjeksiyon veya rektal anti-emetiklerle (ör. Ondansetron, Prometazin fitilleri) durdurmak akılda tutulabilecek bir yoldur. Bununla birlikte, yüksek kan şekeri ve fazla miktarda keton olması durumunda öncelik, ek insülin ile tuz ve su içeren sıvıların yüklenmesidir. Sonrasında kusma sıklıkla durur.

4. Hastalık Günlerinde Ek İnsülin

Bu konuyla ilgili öneriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir

Günlük insülin dozu standart doz olan (0.7-1 U/kg/gün) çocuk ve ergenlerde ek doz 0.05- 0.1 U/kg/doz önerilebilir. Ancak düşük günlük insülin gereksinimi veya insülin direnci ile birlikte yüksek insülin ihtiyacı olanlarda ampirik 0.1 U/kg/doz yerine yüzde (%) hesabı daha işe yarar olabilir.

Tablo I: Hastalık durumunda ek insülin dozu hesaplanması

Ketonlar		Kan glukozu				
Kanda keton mmol/l	İdrarda keton	< 5,5 mmol/l < 100 mg/dl	5,5- 10 mmol/l 100- 180 mg/dl	10-14 mmol/l 180-250 mg/dl	14-22 mmol/l 250-400 mg/dl	> 22 mmol/l > 400 mg/dl
<0,6	Negatif veya eser miktarda	Ek insülin verme. Çok düşük dozlarda glukagon düşünülebilir (<4 mmol [70 mg/dl] ise Tablo 1'e bakınız.)	Endişeye gerek yok.	Kan glukoz düzeyi hala yüksekse, daha sonraki öğünde insülin dozunu artırın	Ek olarak TGD'un %5'ini veya 0,05 U/kg verin*	Ek olarak TGD'un %10'unu veya 0,1 U/kg verin. Gerekliğinde tekrarlayın.
Kan glukozunu ve ketonları iki saat içinde tekrar kontrol edin.						
0,6-0,9	Eser veya az miktarda	Açlıkta görülen ketonlar. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir.	Açlıkta görülen ketonlar. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir.	Ek olarak TGD'un %5'ini veya 0,05 U/kg verin	Ek olarak TGD'un %5-10'unu veya 0,05-0,1 U/kg verin	Ek olarak TGD'un %10'unu veya 0,1 U/kg verin. Gerekliğinde tekrarlayın
1,0-1,4	Az veya orta miktarda	Açlıkta görülen ketonlar. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir.	Açlıkta görülen ketonlar. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir. Her zamanki bolus dozunu verin.	Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir. TGD'un %5-10'unu veya 0,05-0,1 U/kg verin	Ek olarak TGD'un %10'unu veya 0,1 U/kg verin.	Ek olarak TGD'un %10'unu veya 0,1 U/kg verin.
1,5-2,9	Orta veya çok miktarda	Yüksek düzeyde açlık ketonu. Kan glukoz cihazını kontrol et. Kan glukozunu ve keton ölçümünü tekrarla. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir.	Yüksek düzeyde açlık ketonu. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir. TGD'un % 5 ini veya 0,05 U/kg verin. Kan glukozu yükselirse tekrarlayın.	Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir. TGD'un %10'unu veya 0,1 U/kg verin	Ek olarak TGD'un %10-20'sini veya 0,1 U/kg verin. Ketonlar düşmezse dozu 2 saat sonra tekrar edin.	
Çocuk yiyip içemiyorsa IV glukoz gerekebilir. Ketoasidoz gelişme riski! Her saat kan glukozunu ve ketonları kontrol edin.						
≥3,0	Çok miktarda	Çok yüksek düzeyde açlık ketonu. Kan glukoz cihazını kontrol et. Kan glukozu ve keton ölçümünü tekrarla. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir.	Çok yüksek düzeyde açlık ketonu. Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir. TGD'un %5'ini veya 0,05 U/kg verin. Kan glukoz düzeyi yükseldiğinde tekrarlayın.	Ek karbonhidrat ve sıvı gereklidir. TGD'un % 10'unu veya 0,1 U/kg verin	Ek olarak TGD'un %10-20'sini veya 0,1 U/kg verin. Ketonlar düşmezse dozu 2 saat sonra tekrar edin.	
Eğer kan keton düzeyi ≥3,0 mmol/l ise ani olarak ketoasidoz gelişme riski vardır. İnsülin tedavisi acilen gereklidir! Hastayı acil serviste değerlendirmeyi düşünün.						

Hastalık sırasında ister çoklu insülin tedavisi, ister insülin pompası kullanılıyor olsun bazal insülin dozunu artırmak gerekebilir. Kan şekeri hedeflenen düzeye inene ve keton negatifleşene kadar klinik durum, kan şekeri ve keton izlemi doğrultusunda pompada geçici olarak bazal dozu %20 hatta %50-100 artırılabilir. Hiperglisemi düzeltmek için düzeltme bolusları herhangi bir zamanda verilebilir veya yemek boluslarına eklenebilir. (Düzeltilme dozu, kan şekeri düzeyi mmol/L olarak ifade ediliyorsa 100, mg/dl olarak ifade ediliyorsa 1800'e günlük total insülin dozu miktarının bölünmesi ile elde edilir). Hastalık sırasında, düzeltme faktörü artan (veya azalan) insülin gereksinimini karşılamak için her gün tekrar hesaplanabilir. Bu hesaplama, hipoglisemiden korumak için tersine de (düşük kan şekeri için insülini düşük yapma) kullanılabilir.

Ketogenez ek insülin ve sıvı uygulaması ile durdurulsa bile; vücutta kan β -hidroksibütiratının idrarla ölçülebilen asetoasetata dönüşümü nedeniyle idrar ketonları çoğu zaman saatlerce yüksek kalır.

Toplam günlük dozu (TGD) hesaplamak için, normal bir günde, gün içinde verilen tüm insülin miktarını toplayın (yani hızlı/ kısa etkili + orta/uzun etkili) veya bir pompadaki bazal miktarla bolusları toplayın. Beklenmeyen hiperglisemi durumlarında verilen ek bolusları dahil etmeyin. Yüksek kan glukoz düzeyi ve yüksek keton düzeyi insülin eksikliğinin göstergesidir. "Açlık kan keton düzeyi" genellikle 3 mmol/l'nin altındadır. Çocuğun midesi bulandığında veya kustuğunda ve kan glukozu 180-250 mg/dl (10-14 mmol/L tabloya bakınız) düzeyinin altında olduğunda, kan glukozunu yükseltmek için küçük miktarlar şeklinde şeker içeren sıvılar verin. Keton düzeyleri yükseldiğinde, öncelikle ek insülin verilir. Ancak bu sırada hastanın kan glukoz düzeyi düşükse, bu durum güçlük yaratır. Ek insülin hızlı etkili insülin analogları veya kısa etkili regüler insülin şeklinde verilebilir, ancak hızlı etkililer varsa tercih edilmelidir. Emilimi hızlandırmak için kısa etkili insülinler kas içi yapılabilir. Ek insülin verdikten sonraki birinci saat içinde keton düzeyleri hafifçe artar (%10-20), ancak daha sonra azalmalıdır [E].

5. Hipoglisemi

- Böyle durumlarda şekerli sıvı vermeyin.
- Hidrasyonu sağlamak için yeterince sıvı verin. Çocuğun içtiği miktarı kaydedin.
- Evde 4-6 saatte bir idrar miktarı ve çocuğun tartısının dikkate alınması sıvı gereksinimi konusunda yol gösterici olacaktır. Tartının sabit kalması yeterli hidrasyonu düşündürürken kilo kaybının devam etmesi durumunda acile başvuru ve intravenöz sıvı tedavisi için hastane yatışını değerlendirmek üzerine sağlık personeline ulaşılmalıdır.
- Hipoglisemi varlığında toplam günlük dozun %20-50 azaltılması önerilebilir ancak dozlar çok azaltıldığında ketoz ve ketoasidoza neden olabilecek insülin eksikliği gelişebilir.

- Keton miktarının düzenli olarak bakılması, çocuk/ergenin karbonhidrat/şeker alımının yeterliliğini değerlendirmede iyi bir rehberdir. Gastrointestinal hastalık ve hipoglisemi ile birlikte görülen keton varlığı insülin eksikliğinden çok yetersiz enerji alımını gösterir ancak her iki neden birarada olabilir.
- Eğer hipoglisemi (65-70 mg/dl), kusma veya besin reddi sebat ederse, küçük dozlarda glukagon uygulaması yapılabilir (Tablo II). Gerekirse 1 saat sonra tekrar edilebilir. Küçük doz glukagon uygulaması ile ilgili çalışmalarda glukagon sulandırıldıktan sonra, ebeveynlerin buzdolabında tutmaları, 24 saat sonra atmaları ve bu akut dönemden hemen sonra depolarını doldurmaları istenmiştir. Eğer hipoglisemi dirençli ise ve glukagona ulaşamıyorsa acil servise başvurulması önerilir. Aspirasyona neden olabilecek nörolojik bir durum olmaması şartıyla bukkal kaviteye basit şeker, bal veya pekmez konabilir.

Tablo II: Küçük dozlarda glukagon uygulaması

Yaş (yıl)	Miktar			İnsülin enjektöründeki üniteler
	mcg (µg)	Mg	Mls (1 mg/ml)	
≤2	20	0,02	0,02	2
2 – 15	10/yaş (yıl)	0,01/yaş (yıl)	0,01 / yaş (yıl)	1 yaş (yıl)
>15	150	0,15	0,15	15

*Yukarıda önerilen dozların, ağır hipoglisemi durumunda verilen acil dozlardan tamamen farklı olduğuna dikkat edin.

İnsülin Pompası Kullananlarda Hastalık Günleri İçin Öneriler

Pompa kullanan hastalar sadece hızlı veya kısa etkili insülin kullanırlar ve uzun etkili insülin depoları yoktur. Araya giren hastalıkta artmış insülin yanıtının olmaması veya insülin gönderiminin kesilmesi durumlarında diyabetik ketoasidoz hızla gelişebilir. Hiperglisemi atakları özellikle keton pozitifliği de varsa çok ciddiye alınmalıdır. Kan şekeri 250 mg/dl veya üzerinde ise şu basamaklar uygulanmalıdır:

- Hemen pompa veya gönderim sistemi ile ilgili sorunları kontrol edin ve infüzyon setini ve rezervuarı değiştirin. Kateterin kıvrılması, ayrılması, infüzyon seti içinde hava boşluğu kalması veya takılan yerde ciltte tahriş olması hasta ve aile üyelerinin infüzyon setini değiştirmesi ile ortaya çıkar. İkinci olarak, şırınga veya kalemle derhal enjeksiyon yapın, insülin gönderildiğinden emin olun.
- Kan veya idrarda keton kontrolü yapın.
- Keton varlığına göre Tablo III'ü takip edin. Keton varlığında ek şırınga veya kalem ile yapın (pompanın çalışmaması da ketozise neden olabilir).
- İnsülin direncinin üstesinden gelmek için, bazal hız kan şekeri ve keton izlemine göre % 120 ila % 150'ye arttırılabilir; eş zamanlı düzeltme boluslarının da % 10-20 oranında arttırılması gerekebilir.

- Hiperglisemi düzeldiğinde öğün boluslarının azaltılması gerekebilir, çünkü hastalar daha az miktar yiyor olabilir veya gastrointestinal emilimleri bozulmuş olabilir. Hipoglisemi alışlageldiği şekilde tedavi edilmelidir. Keton yok, kan şekeri düşük gitmeye eğilimli ise insülin hızının azaltılması gerekebilir.

Araya giren hastalık ile ilgili bazı özel durumlar, çocuğun okul öncesi yaşta olması, diyabete ek olarak başka bir hastalığının bulunması ve optimum bakım için parasal, psikosozyal ve eğitimsel engellerin bulunmasıdır.

Tablo III: Ek Hastalıkta İnsülin Pompası ile Hiperglisemi Yönetimi

Keton yok	Kan ketonu >0.6 mmol/L veya idrar ketonu pozitif veya pompa aşıkarak çalışmıyor veya kateter tıkanmış ya da çıkmış, vs ise
<ul style="list-style-type: none"> • Pompa ile düzeltme dozu verin. • Kan şekerinin düştüğünü görmek için saatlik olarak kan şekeri ölçün. • Düşük karbonhidrat içeren veya tuzlu sıvılar için (ör. çorba). • Eğer 1 saat sonra kan şekeri düşme gösterirse, 1-2 saat sonra yeni bir bolus dozunun gerekip gerekmediğini anlamak için kan şekeri ölçün. • Tekrar baktığınızda kan şekeri düşmemişse ek insülini enjektör veya kalem ile verin ve ikinci sütünü takip edin. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pompada kesinti, takılan bölgede sorun veya bir hastalık olabilir. • Bolusu enjektör veya kalem ile Tablo I rehberliğinde %5-10-20 ek doz kuralı ile yapın. • Kateteri değiştirin ve pompanın çalışıp çalışmadığını kontrol edin. • Kan şekeri düzeline kadar ek insülin dozlaması için rehberi izleyin. • Kan şekerini saatlik olarak bakın; keton kontrolü yapın ve en az 4 saatte bir tartın. • Eğer kan şekeri düşük ve keton fazlaysa ise ek yüksek karbonhidrat içeren sıvılar tüketin. Keton yüksekliği olsun olmasın kan şekeri yüksek ise karbonhidratsız (diyet) sıvılar tüketin. • İki saat sonra düzelme yok ise diyabet ekibiniz ile iletişime geçin. Eğer 2 saat sonra kan şekeri düzeldiyse, ek bolus gerekip gerekmediğine karar vermek için kullanılmamış (aktif) bolus uygulamasını kullanın*. Pompa kullanımı tekrar başlatılabilir. • Kan şekeri yüksek kalır, keton varlığı sebat eder veya bulantı, kusma veya karın ağrısı gelişir, bilinç bulanıklığı veya uyanık kalmak ile ilgili sorunlar yaşanırsa diyabet ekibi ile iletişime geçin ya da acile başvurun.

* Hiperglisemi için verilen düzeltme dozları hesaplanırken önceki yemek ya da düzeltme bolusunun artık (rezidüel) etkisi gözönünde bulundurulmalıdır. Kullanılmamış (aktif) bolus kuralı iyi bir yol göstericidir. (Herbir saatte hızlı etkili bir insülinin yaklaşık %30'u emilir.) Düzeltme dozu uygun olarak azaltılmalıdır. Örneğin 2 saat öncesinde öğün bolusu olarak 5 ünite verilmiş ise, yaklaşık %60'ı emilmiş olacağından etki edecek %40 yani 2 ünite var demektir. Bu miktar düzeltme dozundan çıkarılmalıdır. Bununla birlikte birçok pompa bu insülin miktarını bolus rehberinde bulundurmaktadır ve bu işlevi etkinleştirdiğinizde çıkartma işlemini elle yapmanız gerekmez.

Özet

- Hastalık günlerinde diyabet yönetimiyle ilgili 5 temel prensip:
- Daha sık kan şekeri ve keton (idrar veya kan) ölçümü yapın.
- İNSULİNİ DURDURMAYIN.
- Tuz ve su dengesini izleyin ve koruyun.
- Altta yatan tetikleyici hastalığı tedavi edin.
- İnsülin ayarlamasını da içeren hastalık günlerinde diyabet yönetimi kılavuzları tanıdan hemen sonra öğretilmelidir ve diyabetik ketoasidoz ile hipoglisemi gelişimini azaltmak ve/veya önlemek amacıyla gözden geçirilmelidir.

Klinik Uygulama Önerileri için ADA Kanıt Düzeyi Derecelendirme Sistemi

Kanıt düzeyi A: İyi yönetilmiş, genellenebilir, randomize, kontrollü çalışmalardan elde edilmiş kesin kanıt [çok merkezli çalışma, güvenilirlik kalitesi yüksek metaanaliz, Oxford Kanıtı Dayalı Tıp Merkezi tarafından geliştirilmiş zorlayıcı deneysel olmayan kanıt (ör. ya hep ya hiç yasası)]

İyi yönetilmiş, randomize, kontrollü çalışmalardan elde edilmiş destekleyici kanıt (bir veya daha fazla merkezde iyi yönetilmiş çalışma)

Kanıt düzeyi B: İyi yönetilmiş kohort çalışmalardan elde edilmiş destekleyici kanıt (Prospektif kohort çalışmaları veya kayıtları, kohort çalışmalarının metaanalizleri)

İyi yönetilmiş olgu-kontrol çalışmalarından elde edilmiş destekleyici kanıt

Kanıt düzeyi C: Zayıf kontrollü veya kontrolsüz çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıt

(Sonuçları geçersiz kılacak bir major veya üç minor yöntemsel hata içeren randomize klinik çalışmalar, önyargılı olma potansiyeli yüksek gözlemsel çalışmalar, olgu sunumları ya da serileri)

Öneriyi destekleyen kanıtın ağırlığı ile çelişen kanıt

Kanıt düzeyi E: Uzman ortak görüş veya klinik deneyimi.

Kaynaklar

1. Brink S, Joel D, Laffel L, Lee WWR, Olsen B, Phelan H, Hanas R. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr* 2014 Sep;15 Suppl 20:193-202. doi: 10.1111/pedi.12193.
 2. Samuelsson U, Ludvigsson J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 645–650.
 3. Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, Bresson R, Cuperlier A, Delcroix C. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 401–406.
 4. Brink SJ. Diabetic ketoacidosis: prevention, treatment and complications in children and adolescents. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 122–135.
 5. Umpierrez GE, Watts NB, Phillips LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 137–138
 6. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974; 23: 9–15.
 7. Walker M, Marshall SM, Alberti KG. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 651–663.
 8. Hanas R. Type 1 diabetes in children, adolescents and young adults. How to become an expert on your own diabetes. 3rd edn. London: Class Publishing, 2007.
 9. Chase HP. Understanding Diabetes. 11th edn. Denver, CO: Children's Diabetes Foundation, 2006.
 10. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412–426.
 11. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1995; 18:137–138
 12. Hastalık günlerinde yönetim In: Saka N, Akcay T, editors. Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş. 1st edition. Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. pp. 255-259.
 13. Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 643–645.
 14. Hartley M, Thomsett MJ, Cotterill AM. Mini-dose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes: the Brisbane experience. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 108–111.
 15. Acerini C, Craig ME, De Beaufort C, Maahs DM, Hanas R. (2014). Introduction to ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. *Pediatric diabetes*, 15, 1-3.
-

DİYABETTE TANI ve İZLEMDE PSİKOLOJİK YAKLAŞIM

Uzm. Psikolog Derya Toparlak

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Tanı

Kronik hastalıkların kişilerde önemli psikolojik değişiklikler yapan, uyum gerektiren zorlayıcı ve üzücü etkileri vardır.

Bir çocuğa Diyabet tanısı konduğunda bu zorlayıcı ve üzüntü veren durum, hem çocuk hem de ailesi için geçerlidir. Ebeveynler yeni tanı konduğunda sıklıkla üzüntü ve suçluluk hissederler. Gelecek konusunda endişelidirler.

Öfke de gözlenebilen temel duygulardandır. Bireylerin yakın çevresine, sağlık personeline hatta çocuğuna öfkeli olduğu gözlenir. Tüm bu duygular normaldir.

Elizabeth Kübler-Ross a göre üzüntünün 5 aşaması vardır. Bu aşamalar:

1. İnkâr (*Denial*)
2. Kızgınlık (*Anger*)
3. Pazarlık (*Bargaining*)
4. Depresyon (*Depression*)
5. Kabullenme (*Acceptance*)

Şok ve İnkâr Tanı konduktan hemen sonraki dönemdir. Donup kalma ve bir yanıtlık olduğu düşünülür. Kişi öğrenmeye kapalıdır.

Kızgınlık aşaması, sorgulamaların devreye girmesi ile başlar, En bilinen soru “neden ben, neden biz” sorusudur. Durumu anlama çabasıdır.

Pazarlık aşamasında durumu kabul edilebilir seviyeye inmiştir. Çıkış yolları aranır. Hastalığın geçeceğini ümit etme en yaygın tepkidir.

Depresyon Bu aşamada bütün hastalığın süreci ve özellikleri anlaşılmiş, mutsuzluk hakim olmaya başlamıştır. Tip 1 diyabette özellikle bakım veren ebeveynin depresyonu belirgindir.

Kabullenme aşaması hastalığın anlaşılması ve hayatın normal akışına dönmesi evresidir.

Tanı sürecinde sağlık personelinin aileyi ve diyabetliyi (5 yaş sonrası tüm çocuklara yaşına uygun bilgi verilebilir.) doğru ve kolay anlaşılır şekilde bilgilendirmesi, tedavi planlarını açıklaması, hedef davranışları belirlemesi önemlidir. Duygulardan konuşmak, hastalığın kimsenin suçu olmadığını vurgulamak, duygusal süreçleri yönetmede yardımcı olacaktır. Bazı kişilerin bu aşamalarda takılıp kaldığı, uyum aşamasına geçemediği gözlenir. Bu durumlarda ruh sağlığı uzmanlarından destek alması önerilir.

Diyabet tanısı konduğunda diyabetli ve ailesinin davranış ve yaşam değişikliği yapması, diyabeti normal yaşantısına uyarlaması gerekir. Bu süreci etkileyen pek çok faktör vardır.

Ebeveynin ve diyabetlinin eğitimi, hastalık öncesi ruh sağlığı, uyum düzeyi, problem çözme becerisi, hastalıkla ilgili inançları, kültürel yapısı, beslenme özellikleri ve alışkanlıkları, ekonomik durum öğrenmeyi ve uyumu etkiler.

Çocukluk çağı diyabetinde gelişimsel yaklaşım önemlidir. Çocuğun yaş evresine göre hastalığı anlaması ve görevlere katılımı farklılık gösterir.

Başlıca Gelişimsel Konular ve Bunların Diyabetli Çocuk ve Adolesanda Etkileri

Gelişim Dönemi (ortalama yaş)	Normal Gelişimsel Görevler	Tip 1 Diyabet Yönetiminde Öncelikler	Tip 1 Diyabetin Yönetiminde Aile Konuları
Bebeklik (0-12 ay)	Güvenilir ilişki geliştirmek / birincil bakıcılara bağlanma	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglisemiyi önleme ve tedavi etme Kan şekeri seviyelerinin aşırı dalgalanmalarının önlenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Strese uyum Ebeveynlerin tükenmesini önlemek için bakım yükünü paylaşma
Çocukluk (13-36 ay)	Otonomi ve becerinin gelişmesi	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglisemiyi önleme ve tedavi etme Düzensiz gıda alımına bağlı kan şekerinin aşırı dalgalanmasının önlenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> Bir zamanlama oluşturma Seçici yemeyi yönetme Sınırları ayarlama ve yürümeye başlayan çocuğun düzene uyumsuzluğuyla baş etme Bakım yükünün paylaşılması
Okul öncesi ve İlkokulun başları (3-7 yaş)	Aktivitelerde inisiyatif geliştirmesi ve kendine güven	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglisemiyi önleme ve tedavi etme Tahmin edilemeyen iştah ve aktivite Düzene uyum ve pozitif işbirliği Diyabet bakımında diğer bakanlara / bakıcılara güvenmek 	<ul style="list-style-type: none"> Diyabetin kimsenin hatası olmadığı konusunda çocuğa güvence vermek Diğer bakım verenleri diyabet konusunda eğitmek

İlkokul Çağı daha büyük yaşlar (8-11 yaş)	<ul style="list-style-type: none"> • Atletik, bilişsel,artistik ve sosyal alanda becerilerin gelişmesi • Akran gruplarına göre benlik saygısını geliştirmek 	<ul style="list-style-type: none"> • Okul ve akran aktivitelerine katılmak için diyabet uygulamalarını esnek hale getirme • Çocuğun , kısa ve uzun zamanda iyi kontrolün etkisini öğrenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Özel günlerde bağımsız öz bakım yapabilmesi için ebeveynle birlikte insülin ve kan şekeri izlemede görev alması • Okul ve diğer bakım verenlerin eğitimine devam
Erken Ergenlik dönemi (12-15 yaş)	<ul style="list-style-type: none"> • Vücut değişimlerini yönetmek • Güçlü bir benlik kimliği geliştirme 	<ul style="list-style-type: none"> • Ergenlik çağında artmış insülin gereksinimlerini yönetme • Diyabet yönetimi ve kan şekerini kontrol etmek daha zor olmaya başlar • Ağırlık ve boy imajıyla ilgili endişeler 	<ul style="list-style-type: none"> • Diyabet yönetiminde ebeveynin ve gencin rollerinin, yeniden iki tarafında kabul edeceği şekilde belirlenmesi • Depresyon, yeme bozuklukları ve riskli davranışların işaretlerinin izlenmesi
Geç Ergenlik (16-19 yaş)	<ul style="list-style-type: none"> • Kimlik oluşturma (Meslek, iş , eğitim sosyal konularla ilgili kararlar). 	<ul style="list-style-type: none"> • Yeni diyabet ekibine geçişin tartışılması • Diyabeti yeni yaşam şekline entegre etmek 	<ul style="list-style-type: none"> • Bağımsızlığa geçişin desteklenmesi • Kendi kendini yönetebilmek için baş etme becerileri öğrenme • Diyabetle ilgili aile çatışmalarını önleme ve araya girmek • Depresyon, yeme bozuklukları ve riskli davranışların işaretlerinin izlenmesi

• Janet Silverstein, Georgeanna Klindensmith, atal; Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes, Diabetes Care, Volume 28, Number 1 January 2005

İzlem

Son 30- 40 yılda yapılan çalışmalar, Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanda Psikososyal faktörlerin önemini göstermektedir. Bu araştırmalardan elde edilen bulgulara göre;

- Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda psikolojik sıkıntı, depresyon, kaygı ve yeme bozuklukları yaşlıtlarına göre daha sıktır.
- Metabolik kontrolü zayıf olan ve sık ketoasidoza girenlerde, iyi metabolik kontrollülere göre daha fazla psikolojik problem ve psikiyatrik bozukluklar vardır.

- Diyabet ekibinde multidisipliner uzmanlar olmalıdır. Bu uzmanlar Çocuk ve Adolesan Mental ve Davranış Sağlığı konusunda uzman olmalıdır

Ruh Sağlığı Uzmanları

- Psikolog
- Sosyal Hizmet Uzmanı
- Psikiyatridir

Bu uzmanlar Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı, Davranış ve Mental gelişim hakkında bilgili olmalıdır.

Tüm Ruh Sağlığı çalışanları Diyabet ve Yönetimi konusunda bilgi sahibi olmalıdırlar

- Ruh Sağlığı uzmanları sadece diyabetli ve ailesiyle klinik görüşme yapmamalı aynı zamanda ruh sağlığı problemlerini tanıma ve yönetmede ekibe destek vermelidir
- Ciddi psikopatolojisi olan, ilaç kullanması gerekenler için bir danışman psikiyatraya kolay ulaşılabilir.
- Disiplinler arası sağlık ekibi düzenli, kesintisiz ve tutarlı bir şekilde hastalarla temasa geçmelidir.

Riskli Gruplar

- Sürekli metabolik kontrolü zayıf olanlar
- Sık ketoasidoza girenler
- 5 yaşından önce diyabet olup sık hipoglisemiye giren ve sık hiperglisemisi olanlar
- Metabolik kontrolü düzensiz olan ve sık ketoasidoza giren Adolesanlar
- Yaşına göre düşük ağırlıkta olanlar
- Riskli davranışlarda bulunanlar
- Kontrol randevularına uzun süre gelmeyen veya sık aksatanlar
- Madde kullanan veya kullandığı düşünülenler

- Ruh Sağlığı değerlendirmeleri rutin ve gelişimsel olmalıdır

- 5 yaşından önce tanı konan, sık hipoglisemi ve kronik hiperglisemisi olan çocuklarda
Öğrenme ve nöropsikolojik problemler olabilir, okul performansını izlemek ve öğrenme sorunları açısından değerlendirmek önemlidir.
- Diyabetin başlangıcında ciddi hipoglisemi veya kronik hiperglisemisi olan gençlerde de öğrenme problemleri riski artar.

- Ön ergenlik döneminde kendi kendine bakım aşamasına geçmede çocuğun hazır olması ailenin desteğiyle kademeli geçiş yapması uygun olacaktır.

Ergenlikten hemen önce

- Diyabet yönetimine uyum ve anlama
- Kapsamlı bilgi sahibi olma
- İnsülin ayarlama becerileri
- Amaç belirleme
- Problem çözme
- Aile çatışmasının var olup olmadığı
- Öz bakımda bağımsız ve yeterli davranabilme (otonomi) özellikleri önemlidir. Çocuk kendine bakım olgunluğu geliştikten sonra sorumluluk verilmelidir

Sık Karşılaşılan Ruh Sağlığı Sorunları ve Öneriler

- Psiko-sosyal uyum sorunları, depresyon, yeme bozuklukları ve diğer psikiyatrik sorunların tanımlanması uygun şekilde eğitilmiş sağlık profesyonelleri tarafından yapılmalıdır.
- Bu değerlendirmeler özellikle tedavi hedeflerini başaramayan, sürekli zayıf metabolik kontrolü olan ve sık ketoasidoza giren gençlerde önemlidir.

Psikolojik sıkıntı (distress)
Düşük benlik saygısı
Depresyon
Anksite
Yeme bozuklukları
• Anoreksiya
• Bulimia
• Diabilumia
• Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu

- Disiplinler arası ekip

Genel aile fonksiyonunu değerlendirmelidir (çatışma, uyum, işbirliği ve ebeveyn psikopatolojisi)

Diyabetle ilgili fonksiyonlar (iletişim, ebeveyn katılımı ve desteği, kendine bakma davranışında roller ve sorumluluklar)

Özellikle de kültürel, dil farklılıkları ve diyabete uyum güçlükleri olduğunda bu değerlendirmeler önemlidir

- 10 yaşından büyük çocuklarda rutin Depresyon değerlendirmesi yapılabilir.
- Etkin davranış yönetimi özellikle, Diyabet tanısı ön adolesan döneminde konarlarda, koruyucu müdahaleler gerekebilir.
- Etkili problem çözme yöntemleri, gerçekçi hedefler belirleme kazandırılmalıdır
- Ebeveyn katılımı ve desteği ön adolesan döneminde önemlidir.
- Gençlere ve ailelerine ileri düzey diyabet yönetimi hakkında danışmanlık yaparken ve insülin uygulamalarının iyileşmesini teşvik ederken motivasyonel görüşmeler yararlı olabilir.
- Adolesanlar, diyabet yönetiminde artan sorumluluk almalıdır. Ancak olgunlaşma devam ederken ailenin katılımı ve desteği sağlanmalıdır.
- Yetişkin diyabet bakımına geçiş Adolesanla, aileleriyle ve diyabet ekibiyle tartışılmalı, görüşülmeli ve dikkatlice planlanmalıdır.

DİYABETLİLERİN SOSYAL YAŞAMDAKİ DURUMU (TATİL, ASKERLİK, İŞ vs)

Gülşen Atar

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sosyal Hizmet Uzmanı

Engellinin kim, engelliliğin de ne olduğu açık bir biçimde ortaya konmayınca engellilere yönelik geliştirilecek politikaların, yasaların ve hizmetlerin de kapsamı belirsizleşmektedir. Bu belirsizlik de uygulamada pek çok sorunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Adlandırmadaki karmaşa ve tanım güçlüğü, engellinin kendini anlatmasını ve diğerlerinin de onları anlamasını zorlaştırmaktadır. Ülkemizde Cumhuriyet öncesi dönemde ve Cumhuriyet döneminde pek çok yasal düzenleme yapılmış ama engelli, özürlü, sakat gibi kavram karmaşası uygulamada sorun yaşanmasına sebep olurken süregelen hastalıklar engelli kavramının içinde net olarak tanımlanması çok daha yeni olup orada da halen bir netlik söz konusu değildir. Fakat 1990 yılında Amerika'da yürürlüğe girmiş ve o tarihten bu yana Amerika'daki engellilerin tüm haklarını kullanmalarını sağlamanın yanı sıra tüm dünyaya örnek teşkil eden Amerikalı Engelliler Yasası [Americans with Disabilities Act (ADA)] tarafından; Engellilik; major yaşam aktivitelerine bir veya birden fazla kısıtlama getiren mental veya fiziksel yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlamalardan da anlaşılacağı üzere engellilik, fiziksel boyutta olabileceği gibi psikolojik mental ve sosyal boyutlarda da olabilmektedir. Ne var ki major yaşam aktivitelerinin bir veya daha fazlasının kısıtlanmasına yol açan bir eksikliği tanımlayacak kesin bir standart bulunmamaktadır. Psikolojik hastalıklar, zihinsel yetersizlikler, fiziksel görünümdeki şekilsizlikler, vücudun anatomik bütünlüğünü oluşturan organlardan bir ya da daha fazlasında fiziksel aktivite azalması, tam aktivite kaybı veya eksiklikler, epilepsi, multipl skleroz, kanser, diyabet, AIDS, alkol ve ilaç alımı gibi kronik hastalık ve alışkanlıklar da yetersizliğe ve major yaşam aktivitelerinde kısıtlanmaya yol açmaktadır. Engellilik halinin, yaşamın tümü boyunca olabilmesi de, yaşamın sadece bir bölümünde ortaya çıkabilmesi de söz konusudur. Engellilik, gerek tüm yaşam boyunca, gerekse yaşamın bir bölümünde olsun, sadece engelli kişiyi etkilemekle kalmayıp, yakın uzak çevresini ve sosyal fiziksel ortamları etkilemektedir. Bu durumda engellilik olgusunu çok geniş ve heterojen elemanlara sahip bir küme olarak değerlendirmek gerekmektedir.

Türkiye'de Engelli Profili, bedensel, görme, işitme, dil ve Konuşma engelliler, zihinsel, otistik engelliler (Otizm) ve süregelen hastalar nedeni ile engelli olanlar diye sınıflandırılmıştır. Süregelen hastalığı tanımladığımızda; Kişinin çalışma kapasitesi

ve fonksiyonlarının engellenmesine neden olan, sürekli bakım ve tedavi gerektiren hastalıklardır. (kan hastalıkları, kalp-damar hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları, idrar yolları ve üreme organı hastalıkları, cilt ve deri hastalıkları, kanserler, endokrin ve metabolik hastalıklar, ruhsal davranış bozuklukları, sinir sistemi hastalıkları, HIV) Süreğen hastalıklar engel türleri içerisinde alt başlık olarak yer almaktadır. Süreğen hastalık, toplam engellilik oranı içerisinde yer almakta ancak nitelikleri incelenirken, diğer engel türlerinden ayrı olarak değerlendirilmektedir.

Ülkemizde kelimelerde çeşitlilik olduğu gibi, yasal düzenlemelerde ve Türkiye'nin tanıdığı uluslararası metinlerde de ilgili hizmet konularına göre de farklı kıstaslar, farklı tanımlar getirilmiştir. Uluslararası Çalışma Örgütü [International Labour Organization, (ILO)]. **Haziran 1983 tarih ve 159 sayılı "Sakatların Mesleki Rehabilitasyonu ve İstihdamı" Sözleşmesi'nin ilk maddesine göre "sakat" terimi, kendisine uygun bir iş temini, bu işin muhafazası ve kendisinin işinde ilerleyebilme hususundaki beklentileri, kabul edilmiş fiziksel veya zihinsel bir özür sonucunda önemli ölçüde azalmış olan bireyi ifade eder. Birleşmiş Milletler Genel Kurulu'nun 9 Aralık 1975'deki toplantısında kabul edilen İnsan Hakları Evrensel Bildirgesine ek 3447 sayılı Engelli Kişilerin Hakları Bildirisi'nin 1. maddesine göre engelli, "normal bir kişinin kişisel ya da sosyal yaşamında kendi kendisine yapması gereken işleri, bedensel veya ruhsal yeteneklerindeki kalıtsal ya da sonradan olma herhangi bir noksanlık sonucu yapamayanlar sakattır" şeklinde tanımlanmaktadır.** Kuruluş yılı 1986 olan Sakatları Koruma Milli Koordinasyon Kurulu'na göre: "bedensel, zihinsel, duygusal ve sosyal özelliklerinde belirli bir oranda fonksiyon kaybına neden olan organ yokluğu veya bozukluğu sonucu normal yaşamın gereğine uymayacak düzeyde özürlenmiş kişi "sakat" ve onun özürlenme durumu "sakatlık"tır. Kurul sakatlığı bedensel ve zihinsel olarak iki kategoriye ayırmaktadır. **25.08.1971'de çıkan 1475 sayılı İş Kanunu ülkemizde çalışma hayatını düzenleyen yasadır. Kanununun 25. maddesinde sakatların toplumsal hayata kazandırılmaları hususu göz önüne alınarak, elli ve daha fazla işçi çalıştıran işverenlere, % 2 oranında sakat istihdam etme zorunluluğu getirilmiştir. Bu oran, 21.10.1998 tarihinde yapılan düzenlemeyle % 3'e çıkarılmıştır.** Bu durumda sakatlığın teknik bir tanımını da ortaya koymak gerekmiştir. **16.1.1987 tarih ve 19402 sayılı Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren "sakatların istihdamı" hakkındaki tüzükte, 06.01.1997 tarihinde yapılan değişiklik ile çalışma gücünü kıstas alan tanımla, "bedensel, zihinsel ve ruhsal özürleri yüzünden çalışma güçlerinin en az %40'ından yoksun bulunanlar" sakat kabul edilmiştir.** Yukarıda söz edilen çalışma gücündeki yoksunluk ya da azalma yüzdesi, hekimler tarafından oluşturulan bir kurul tarafından Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerde belirlenmektedir. **14.07.1965 tarihinde kabul edilen 657 Sayılı Devlet Memurları Kanunu'nda ise bu konu, 27 Temmuz 1983 tarih ve 18117 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Sakatların Devlet Memurluğuna Alınma Şartları ile Hangi İşlerde Çalıştırılacakları Hakkında Yönetmelik" ile belirlenmiştir. Yönetmeliğin 9 Ekim 1998 tarih ve 23488 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan değişikliği ile "bedensel, zihinsel, ruhsal, duygusal ve sosyal yeteneklerinden en az % 40 oranında yoksun olduğu resmi sağlık kurulu raporu ile belgelenenler" uygulama bakımından sakat**

sayılmıştır. T.C. Emekli Sandığı Kanununda “çalışma gücü” kavramı dikkate alınarak, çalışma ve iş görme gücünü % 40 ila % 70 oranında kaybedenler “sakat”, çalışma ve iş gücünü %70’in üzerinde kaybedenler “malul” olarak belirlenmiştir. Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kanunu’na göre “özürlü”, doğuştan veya sonradan herhangi bir hastalık veya kaza sonucu bedensel, zihinsel, ruhsal, duygusal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi nedeniyle normal yaşamın gereklerine uyamama durumunda olup, korunma, bakım, rehabilitasyon, danışmanlık ve destek hizmetlerine ihtiyacı olan kişiyi ifade etmektedir. 6 Şubat 1998 tarihinde yürürlüğe girmiş olan Özürlülere Verilen Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik’te özürlü, doğuştan ya da sonradan herhangi bir hastalık veya kaza sonucu bedensel, zihinsel, ruhsal, duygusal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi nedeniyle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılamada güçlükleri olan birey şeklinde tanımlanmaktadır. 18 Ağustos 1998 tarihinde yürürlüğe girmiş, 2003’de yeniden düzenlenmiş olan **Özürlüler İçin Kimlik Kartı Yönetmeliğinin 2. maddesinde ise “doğuştan, kaza ya da etkisi altı aydan fazla süren sağlık bozukluğu sonucunda meydana gelen bedensel, zihinsel, ruhsal, duygusal ve sosyal yeteneklerini yüzde kırk ve üstünde bir oranda kaybedenler”** özürlü olarak tanımlanmaktadır. **Karar Sayısı : 2014/5780 Eklî “Engelli Kamu Personel Seçme Sınavı ve Engellilerin Devlet Memurluğuna Alınmaları Hakkında Yönetmelik’in yürürlüğe konulması; Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığının 17/12/2013 tarihli ve 25290 sayılı yazısı üzerine, 657 sayılı Devlet Memurları Kanununun 53 üncü maddesine göre, Bakanlar Kurulu’nca 2/1/2014 tarihinde kararlaştırılmıştır. :1/7/1976 Yayımlandığı R.Gazete: Tarih : 10/7/1976 Sayı : 15642 Yayımlandığı Düstur: Tertip : 5 Cilt : 15 Sayfa : 3254 2022 sayılı yasanın Madde 2 –(Değişik: 12/7/2013-6495/73 md.) 65 yaşını doldurmamış olmasının yanı sıra; a) Başkasının yardımı olmaksızın hayatını devam ettiremeyecek şekilde engelli olduklarını ilgili mevzuatı çerçevesinde alınacak sağlık kurulu raporu ile kanıtlayan, 18 yaşını dolduran Türk vatandaşı engellilerden; sosyal güvenlik kuruluşlarının herhangi birisinden her ne nam altında olursa olsun bir gelir veya aylık hakkından yararlananlar ile uzun vadeli sigorta kolları açısından zorunlu olarak sigortalı olunması gereken bir işte çalışanlar veya nafaka bağlanmış ya da nafaka bağlanması mümkün olanlar hariç olmak üzere, Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakıfları tarafından muhtaç olduğuna karar verilenlere muhtaçlık hâli devam ettiği müddetçe (4.860) gösterge rakamının memur aylık katsayısı ile çarpımından bulunacak tutarda, b) İlgili mevzuatı çerçevesinde alınacak sağlık kurulu raporu ile engelli olduklarını kanıtlayan, 18 yaşını dolduran ve talebine rağmen Türkiye İş Kurumu tarafından işe yerleştirilememiş olan Türk vatandaşlarından; sosyal güvenlik kuruluşlarının herhangi birinden her ne nam altında olursa olsun bir gelir veya aylık hakkından yararlananlar ile uzun vadeli sigorta kolları açısından zorunlu olarak sigortalı olunması gereken bir işte çalışanlar veya nafaka bağlanmış ya da nafaka bağlanması mümkün olanlar hariç olmak üzere, Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakıfları tarafından muhtaç olduğuna karar verilenlere muhtaçlık hâli devam ettiği müddetçe (3.240) gösterge rakamının memur aylık katsayısı ile çarpımından bulunacak tutarda, aylık bağlanır. Nafaka bağlanan veya nafaka bağlanması mümkün olanlar ile sosyal güvenlik kuruluşlarının herhangi birinden**

her ne nam altında olursa olsun gelir veya aylık hakkından yararlanan durumunda ya da uzun vadeli sigorta kolları açısından zorunlu olarak sigortalı olunması gereken bir işte çalışan durumunda kendisine bakmakla yükümlü bir yakını bulunan engelli çocuklar hariç olmak kaydıyla; Türk vatandaşı olan, 18 yaşını tamamlamamış ve ilgili mevzuatı çerçevesinde alınacak sağlık kurulu raporu ile engelli oldukları kanıtlanmış durumundaki engelli yakınlarının bakımını üstlenen Türk vatandaşlarından, her ne nam altında olursa olsun her türlü gelirler toplamı esas alınmak suretiyle hane içinde kişi başına düşen ortalama aylık gelir tutarı 16 yaşından büyükler için belirlenmiş olan asgari ücretin aylık net tutarının 1/3'ünden daha az olan ve Sosyal Yardımlaşma ve Dayanışma Vakıfları tarafından muhtaç olduğuna karar verilenlere muhtaçlık hâli devam ettiği müddetçe ve bakım ilişkisini fiilen gerçekleştirmeleri kaydıyla, (3.240) gösterge rakamının memur aylık katsayısı ile çarpımından bulunacak tutarda aylık bağlanır.

5378 sayılı Özürlüler Kanunu'nun 15. Maddesinde "Hiçbir gerekçeyle özürlülerin eğitim alması engellenemez. Özürlü çocuklara, gençlere ve yetişkinlere, özel durumları ve farklılıkları dikkate alınarak, bütünlüştürülmüş ortamlarda ve özürlü olmayanlarla eşit eğitim imkânı sağlanır." ibaresi yer almaktadır. Yükseköğretim kurumları özürlüler danışma ve koordinasyon yönetmeliği Amacı MADDE 1 – (Değişik:RG-14/2/2014-28913) Bu Yönetmeliğin amacı; yükseköğrenim gören engelli öğrencilerin öğrenim hayatlarını kolaylaştırabilmek için gerekli akademik ortamın hazırlanmasını ve eğitim-öğretim süreçlerine tam katılımlarını sağlamak amacıyla gerekli tedbirleri almak ve düzenlemeler yapmak üzere, Yükseköğretim Kurulu Engelli Öğrenciler Komisyonu, Engelli Öğrenciler Danışma ve Koordinasyon Birimi, ÖSYM Engelli Öğrenciler Danışma ve Koordinasyon Birimi ile yükseköğretim kurumları bünyesinde oluşturulacak engelli öğrenci birimlerinin çalışma usul ve esaslarını düzenlemektir. Kapsam MADDE 2 – (Değişik:RG-14/2/2014-28913) Bu Yönetmelik, Yükseköğretim Kurulu Engelli Öğrenciler Komisyonu, Engelli Öğrenciler Danışma ve Koordinasyon Birimi ile ÖSYM Engelli Öğrenciler Danışma ve Koordinasyon Birimi ve yükseköğretim kurumları bünyesinde oluşturulacak engelli öğrenci birimlerinin görev ve faaliyet alanlarına ilişkin hükümleri kapsar. Dayanak MADDE 3 – (Değişik:RG-14/2/2014-28913) Bu Yönetmelik, 1/7/2005 tarihli ve 5378 sayılı Engelliler Hakkında Kanunun 15 inci maddesine dayanılarak hazırlanmıştır. Tanımlar MADDE 4 – Bu Yönetmelikte geçen; a) (Değişik:RG-14/2/2014-28913) Komisyon: Yükseköğretim Kurulu Engelli Öğrenciler Komisyonunu, b) ÖSYM: Öğrenci Seçme ve Yerleştirme Merkezini, c) (Değişik:RG-14/2/2014-28913) Engelli öğrenci: Doğuştan veya sonradan herhangi bir nedenle bedensel, zihinsel, ruhsal, duygusal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi nedeniyle toplumsal yaşama uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılama güçlükleri olan ve korunma, bakım, rehabilitasyon, danışmanlık ve destek hizmetlerine ihtiyaç duyan yükseköğrenim öğrencisini, ifade eder.

2014-2015 Eğitim Öğretim Yılında Yüksek Öğrenim Kurumlarında Cari Hizmet Maliyetlerine Öğrenci Katkısı Olarak Alınacak Katkı Payları Ve Öğrenim Ücretlerinin Tespitine Dair Kararın Madde 2 3.bendine göre;Yükseköğrenim programlarına kayıt yaptıрма veya kayıt yenileme sırasında 1/7

2005 tarihli 5378 sayılı Engeller Hakkında Kanun ve 14/1/2012 tarihli ve 28173 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırılması ve Özürlülere verilecek Sağlık Kurulu Raporu Hakkında Yönetmelik uyarınca engelli olduğuna dair ilgili yükseköğrenim kurumuna sunan öğrencilerin ödemesi gereken öğrenim ücreti tutarından engellik oranı kadar indirim yapılır. Engelli olduğu halde, kayıt yaptırma veya kayıt yenileme sırasında engelli olduğuna dair raporu ibraz etmeyen öğrenciler, ilgili belgeyi ibraz ettiği tarihte, engellik oranı kadar yapılacak indirim tutarı ret ve iadeler kaleminden iade edilir.

Tip1 Diyabetli Çocukların Yasa Yönetmeliklerin Uygulamada Sosyal Yaşamdaki Yeri (Tatil, Askerlik, İş vs)

Yukarıda verilen kanun ve yönetmelikler incelendiğinde ve hukuk bilgisi eşliğinde yorumlanıp muhatap olunan kamu ve özel sektördeki kişi ve kurumlara bir hukukçu gibi açıklama yapıldığında yasa yönetmeliklerden ancak yararlanılmaktadır.

Tip1 diyabetlilerin %40 ve üzeri rapor almaları halinde devlette ve kamuda istihdam edilebilmektedir. Tip1 diyabetli çocukları olan kamuda ve özelde çalışan anne babadan birisi vergi indiriminden yararlanabilmektedir. Diyabetlinin kendisi yine engeli oranında erken emekli, malulen emekli, tedavisini destek sağlayıcı işlerde çalıştırılabilmektedir. Tip1 diyabetli çocuğun nöbet tutan annesi veya babasından birisi nöbetten çıkartılabilmektedir. Tip1 diyabetli çocuğun kendisi askerlikten muaf olup, askerlik, polislik gibi mesleklerde çalıştırılmamaktadırlar. Tip1 diyabetli çocuğun kendisi %40 ve üzeri engelli raporu aldığı anda bağlı buldukları illerdeki Aile ve Sosyal Politikalar İl müdürlükleri, ilçe veya köyde yaşıyorlarsa Kaymakamlık bünyesinde yer alan Sosyal Yardımlaşma Kurumlarına müracaat ettiklerinde Özürlü Kimlik Kartı alabilmektedirler. Özürlü kimlik kartı olan çocuğun kendisi toplu taşıma araçlarından ücretsiz yararlanabilmektedir. Tren, belediye otobüsü vb. Devlet Demiryollarına ait trenlerde şehirlerarası yolculuklarını da ücretsiz yapabilmektedirler. Türk Hava Yollarına ait uçaklarda tam kesin bir rakam olmamakla birlikte %25 den az olmamak kaydı ile indirimli yolculuk yapabilmektedirler. Aynı şekilde müze, tarihi mekânları ücretsiz gezebilmekteler, kendisine refakat eden bir yakını da ücret ödememektedir. Engellinin kendisi ve bakmakla yükümlü olan ailesi engelli otoparklarından ücretsiz yararlanabilmektedir. Tip1 diyabetli bir çocuk engelli raporu alması halinde kendisini takip eden doktorunun spor yapabilir, ya da beden eğitimi derslerine katılabilir veya herhangi bir spor dalında profesyonel kariyer yapabilir şeklinde tek hekimlik rapor vermezse bu faaliyetlere katılamadığı gibi profesyonel kariyer yapamamaktadır. Aynı şekilde spor eğitimi veren lise ve üniversitelere alınmamaktadırlar. Tip1 diyabetli bir genç engelli raporu alması durumunda yükseköğrenim kredi ve yurtlarından ücretsiz yararlanabilmekte, maksimum iki kişilik odalarda kalmaktadırlar. Aynı zamanda Tip1 diyabetli bireyin kaldığı odada buzdolabı bulundurulmaktadır. Yükseköğrenim görürken ve öğrenim kredisi kullanan Tip1 diyabetlinin engeli oranında geri ödeme alınmaktadır. Yani %40 engelli bir birey öğrenim gördüğü sürece aldığı kredinin tamamını %40 daha

düşük geri ödemektedir. Tip1 diyabetli çocukların ilköğretim veya üniversite öğrenimi için sınava girecek öğrencilerin aşağıdaki dilekçeyi yazıp ilköğretimdekilerin Milli Eğitim Bakanlığına, Lisedekilerin ÖSYM merkezine heyet raporlarını dilekçeye ekleyerek göndermeleri gerekmektedir. Sınavlara başvurular elektronik ortamda yapılmaktadır. Elektronik ortamda engelli butonunu tıklarlarsa engellilere ayrılan sınıflarda sınava girebilmekteler. Sınava tek başlarına veya diğer engeli olan bireylerle birlikte girmek gibi sorunlarla karşılaşabilmektedirler. Tip1 diyabetli çocuk ve ailesi bu şekilde sınava girmekten rahatsızlık duyarsa engelli butonunu tıklamayabilir, aşağıdaki dilekçeyi yazarak gerekli alet edevatını yanında götürmesine izin verilmektedir.

Dilekçe örneği:tarihinden itibaren Tip1 diyabet hastası olduğum gerekçesi ile accucehecknano şeker ölçüm cihazı, insülin kalemi veya pompası ve yanımda paketli gıda bulundurmam hayati önem taşımaktadır. Dilekçemde belirttiğim araçların yanımda bulunmasını için gereğini yapılımasını arz ederim.

Yukarda verdiğimiz yasa ve yönetmelikler irdelendiğinde Tip1 diyabet süreğen hastalık sınıfına girip engelli sınıfına girmektedir. Bu kanun ve yönetmeliklerde net olarak %40 ve üzeri engel oranı istihdam, eğitim, sosyal güvence ve sosyal yaşama katılmada kolaylık sağlayacak bir oranken, Tip1 diyabetli çocuklara %20 - %40 arasında farklı oranlar verilmektedir. %40'dan daha düşük bir oran verilen Tip1 diyabetli 2022 sayılı yasadan yararlanmamaktadır. Yani ilerleyen yaşlarında istihdam edilmemiş ve kendisinin bakımını üstlenecek bir yakını yoksa ya da yakınları bakmak istemezse herhangi bir sağlık güvencesi olmayacağı gibi, hayatını sürdürmek için alacağı aylık ya da ihtiyaç duyması halinde herhangi bir kurum bakımına yerleşmesi güçleşmektedir. %40'dan daha düşük rapor olan Tip1 diyabetlilerin özel ve kamu kuruluşlarında istihdamı daha da güç olmaktadır. Özel sektörde %3 oranında engelli çalıştırılması yasalarla kararlaştırılmış olmasına rağmen denetim mekanizması sağlanamadığı için çoğu özel sektör engelli çalıştırmamakta ya da kısa süreli işe alımlar yapıp daha sonra işten çıkartılmaktadır. Devlette engelli KPSS sınavına girebilmek için %40 ve üzeri engelli raporu almak gerekmektedir. Aynı şekilde Üniversitede eğitim görürken öğrenci yurtlarında kalmak ve öğrenim bursu almak için %40 ve üzeri engelli oranı almak faydalı olmaktadır. Tip1 diyabetli çocukların engellik durumu süreğen hastalıklar kapsamına girdiği için öğrenme güçlüğü ya da duyma görme gibi engelleri olan çocukların yararlandığı öğrenimi destekleyici maddi yardımlardan yararlanamamaktadırlar. Aileleri sosyoekonomik yetersizlik içerisinde olsa bile engelli raporlarında kendi kendine bakamaz ibaresi olmadığı için bakım parası alamamaktadırlar. İlk ve orta öğrenime devam eden çocukların okul yaşantısını düzenleyecek açık karar, kanun ve yönetmelikler mevcut değildir. Maddi anlamda yoksulluk içerisinde bulunan ailelerin eğitim yardımı alabilmesi için Aile ve sosyal Politikalar İl Müdürlüklerine ya da Kaymakamlık bünyesindeki Sosyal Yardımlaşma Kurumlarına müracaat edilebilir oradaki yetkililerin kararına göre bir kereye mahsus ya da öğrenim süresince net olmayan ücretler alabilirler. Diyabetli çocuğun tıbbi harcamaları alet edevat alımı da burada ki yetkililerin kararına bağlıdır.

Kaynaklar

- 1) B, ARZU. Yoksulluk Ekseninde Engellilerin Eğitimi TBB Dergisi, Sayı 83, 2009 SAYFA 354.
- 2) E, Kilimcioğlu Güler. Tıbbi Ortamların Ve İlişkilerin Engelli Kişilere Uygunluğunun Etik Ynden Değerlendirilmesi, Doktora Tezi T.C. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Deontoloji Ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı. Adana 2005
- 3) Seyyar, A. "Türkiye'de zrllere Tanınan Sosyal Haklar", Ribat Dergisi, Kasım 2007.
- 4) <http://orgm.meb.gov.tr/Mevzuat/573.htm>
- 5) T.C. Başbakanlık zrller İdaresi Başkanlığı zrller Kanunu ve İlgili Mevzuat, T.C. Başbakanlık zrller İdaresi Başkanlığı, Ankara 2006.
- 6) T.C. Milli Eğitim Bakanlığı Talim ve Terbiye Kurulu Başkanlığı, 17. Milli Eğitim Őurası, Ankara 2007.
- 7) 2014-2015 Eğitim ğretim Yılında Yüksek ğrenim Kurumlarında Cari Hizmet Maliyetlerine ğrenci Katkısı Olarak Alınacak Katkı Payları Ve ğrenim cretlerinin Tespitine Dair Karar

DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA) TEDAVİ ve İZLEMİ*

Prof. Dr. Şükrü Hatun

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bölümü

A. TANI VE DERECELENDİRME

DKA şüphesi ile başvuran veya sevk edilen bütün hastalar hastaneye kabul edilmelidir. Bu metin tedavi için genel bir kılavuz olarak kullanılmalı, her çocuğun tedavisi ve değerlendirilmesi o çocuğun ihtiyacına göre bireyselleştirilmelidir.

DKA tanısı aşağıdaki bulgulara sahip olan çocuklara konur

- Hiperglisemi (Kan şekeri >200 mg/dl'dir. Bununla birlikte bilinen diyabetlilerde (kısmi olarak tedavi edilen veya çok az karbonhidrat tüketenler) seyrek olarak kan şekeri yüksek olmayabilir (öglisemik ketoasidoz). Bu hastalarda kan şekeri normal diye DKA tanısından uzaklaşılmalıdır.
- Metabolik asidoz (venöz kan $pH < 7,3$ veya $HCO_3^- < 15$ mmol/L)
- Belirgin ketozis (Ketonemi veya ketonüri)

Ketonemi: Kan beta hidroksibütirat (BOHB) düzeyi ≥ 3 mmol/L

Ketonüri: İdrar ketonu $\geq +2$

Genel olarak tanı ve hasta başı izlemde kan ketonu kullanılır. Kan ketonu bakılmıyorsa tanı için idrar ketonu kullanılabilir ama izlem için kullanışlı değildir.

* Bu metin, İngiliz Çocuk Endokrin Derneği'nin 2015 DKA rehber metni (1) temelinde ISPAD önerileri (2) ve ülkemizdeki çocuk endokrin merkezlerin deneyimleri dikkate alınarak hazırlanan derneğimiz rehberinin kısaltılmış halidir. Derneğimizin rehberi, Prof.Dr.Şükrü Hatun ve Doç.Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu tarafından, Prof. Dr. Damla Gökşen, Doç.Dr.Şükran Poyrazoğlu ve Doç.Dr. Erdal Eren'in katkıları ile hazırlanmış; daha sonra dernek üyesi pediatrik endokrinologlara gönderilmiş ve onların katkıları ile metne son şekli verilmiştir.

DKA derecelendirmesi iki şekilde yapılabilir.

1. pH 7,1 veya üzerinde ise HAFİF veya ORTA DKA
pH 7,1 altında ise AĞIR DKA
veya

2. HAFİF DKA: pH 7,2-7,3 arasında veya $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/L

ORTA DKA: pH 7,2-7,1 arasında veya $\text{HCO}_3^- < 10$ mmol/L

AĞIR DKA : pH < 7,1 veya $\text{HCO}_3^- < 5$ mmol /L

İlk sınıflama klinik bulguların yorumlanması bakımından daha pratiktir.

Bu metin yukarıdaki biyokimyasal bulgular yanında aşağıdaki klinik bulgulara sahip **çocuk ve gençlerin** tedavisine yöneliktir.

- Klinik dehidratasyon
- Bulantı ve/veya kusma
- Uykuya eğilim
- Asidotik solunum
- Letarji
- Karın ağrısı/kusma

DKA hastaları ile karşılaşan hekimler kendilerini tedavi konusunda yeterli hissetmiyorsa mümkün olan en kısa sürede **çocuk endokrinolojisi uzmanları ile hastayı konsülte etmelidir.**

ÖNEMLİ NOTLAR

1. Çocuk aktif, klinik olarak dehidrate değil, bulantısı yok ve kusmuyorsa keton düzeyi yüksek olsa bile her zaman İV tedavi ihtiyacı olmaz. Bu çocuklar genellikle ağızdan rehidratasyonu ve subkutan insülini tolere ederler. Bununla birlikte bu şekilde tedavi edilen çocukların iyileştiklerini ve keton düzeylerinin düştüğünü görmek için düzenli bir şekilde izlenmeleri gerekir.
2. Eğer çocukta kan şekeri çok yüksek (>540 mg/dl), asidoz veya ketonemi hiç yok veya minimal ise bu tablo "Hiperglisemik hiperosmolar durum" olarak tanımlanır ve bu tablonun tedavisi FARKLIDIR. Bu çocukların tedavisi çok zor olabileceğinden tedavi planının mutlaka kıdemli hekimle tartışılması gerekir.

Bu iki grup çocuğun durumunu ve tedavisini sorumlu kıdemli hekim ile tartışın.

B. ACİL TEDAVİ

1. Genel Canlandırma

Havayolu Hava yolunun açık olduğundan emin olun ve hasta komada ise hava yolu tüpü takın. Bilinci deprese veya tekrarlayan kusması olan çocuklara NG tüp takılmalı, aspirasyon yapılmalı ve sonra açık drenaja bırakılmalıdır.

Bilinç bozukluğu olan ve hava yolu açıklığını kendileri idame ettiremeyen çocuklar için acil çocuk yoğun bakım uzmanı veya anestezi konsültasyonu isteyin ve durumlarını çocuk yoğun bakım uzmanı ile tartışın.

Solumun Maske ile %100 O₂ verin.

Dolaşım İV kanül takın ve başlangıç incelemeleri için kan örneği alın
Kardiyak monitarizasyon uygulayın (T dalgaları hiperkalemide sivrileşir)
Kan basıncını ve kalp hızını ölçün.

Hipotansif şokta olan DKA'lu çocuklarda sıvı yüklenmesine rağmen dolaşım yetmezliği bulguları sürüyorsa inotrop verin ve çocuk yoğun bakım uzmanı desteği isteyin

Mesane kateterizasyonu bilinç açık ise gerekli değildir.

2. Başlangıç Sıvı Tedavisi

a) Volüm ekspansiyonu için 10-20 ml/kg sıvı verilmesi

Ağır dehidrate ama şok tablosu olmayan hastaya volüm ekspansiyonu için ilk 1-2 saat boyunca 10-20 ml/kg SF verilebilir(**tercihen 10 ml /kg verilmelidir**) ve doku perfüzyonu düzelinceye kadar gerekirse tekrarlanabilir. Hafif ve orta dehidratasyonu olan çocuklara ise bu şekilde volüm ekspansiyonu için sıvı vermeye gerek yoktur.

b) Bolus ya da puşe sıvı (mümkün olan en hızlı şekilde sıvı verilmesidir)

Hasta şokta ise (zayıf periferik nabız, zayıf kapiller dolum ve taşikardi ve/veya hipotansiyon) 10 ml/kg SF İV bolus olarak verilir (Kolloidlerin ve diğer volüm genişletici sıvıların SF'e tercih edilmesi konusunda kanıt yoktur). **Şok endikasyonu dışında bolus sıvı vermeye gerek yoktur.** Şoku olan hastalarda bir defadan daha fazla 10 ml/kg SF bolus olarak vermek gerekebilir. Bu kararı ilgili uzmanla tartıştıktan sonra vermek daha doğrudur.

3. Başlangıç İncelemeler

- İdrar incelemesi (Kan ketonu bakılmıyorsa idrar ketonu bakılması önemlidir)
- Kan glukozu
- Üre ve elektrolitler (venöz kan sonuçları gelene kadar kan gazı aletinden elde edilen sonuçlara göre planlama yapılabilir)
- Kan gazı (venöz veya kapiller)
- Mümkünse hasta başı kan ketonu (Beta-hidroksibütirat) (idrar ketonundan daha iyi bir yöntemdir)

Tam kan sayımı (DKA'da lökositoz sık görülür ve her zaman sepsis bulgusu olarak yorumlanmamalıdır), periferik yayma, akciğer filmi, BOS incelemesi, boğaz, kan ve idrar kültürleri ve antibiyotik duyarlılık testleri gibi incelemeler endikasyon varsa yapılır. DKA, nadiren sepsis tarafından tetiklenebilir. Ateş normal olarak DKA kliniğinin bir parçası değildir. Bu nedenle eğer ateş veya hipotermi, hipotansiyon, dirençli asidoz veya laktik asidoz varsa sepsisten şüphelenilmelidir.

Bu aşamada diyabetli çocuk ve gencin kendisine, ailesine veya bakıcısına (eğer gerekliyse) çocuğun durumu ve tedavi süreci anlatılmalıdır.

C. AYRINTILI KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik bulguları değerlendirin ve notları kaydedin. Böylece sizden sonra hastayı izleyenler karşılaştırma yapabilir.

1. Bilinç Düzeyi

Bilinçle ilgili sorun olsun ya da olmasın Glasgow Koma Skoruna (Ek-1) göre saatlik nörolojik izlem başlatılır.

Başvuruda bilinç bozukluğu varsa veya daha sonra bir kötüleşme olursa;

- Eğer hava yolu kontrolü sağlanamıyorsa acilen anestezi konsültasyonu isteyin
- Sorumlu kıdemli uzmanla (Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı /Çocuk Yoğun Bakım Uzmanı) hastayı tartışın
- Çocuk yoğun bakım uzmanı ile birlikte nerede izleneceğine karar verilir (Yoğun bakım ya da normal serviste yakın izlem)
- Bilinç düzeyi doğrudan asidoz derecesine bağlı olabilir fakat intrakranial basınç artışı bulguları, fokal nörolojik bulgular ve derin koma olan hastalarda serebral ödem/serebral iskemi-infarakt akla gelmelidir.

- Eğer serebral ödemden (ve diğer serebral komplikasyonlardan) şüpheleniliyorsa ilerideki bölümde anlatıldığı şekilde acil tedavi yapılır.

2. Tam Fizik Muayene

Özellikle aşağıdaki klinik sorunlara ait bulgulara bakın

- **Serebral ödem** Baş ağrısı, huzursuzluk, bradikardi, tansiyon yüksekliği, bilinç bozukluğu.
Önemli Nokta 1- Papil ödemi geç görülebilir.
Önemli nokta 2- Fokal nörolojik bulgu ve derin koma serebral infarkt bakımından uyarıcı olabilir.
- **Enfeksiyon**
- **İleus**

3. Hastayı Tartın

Eğer klinik durumu tartılmasına engelse en son tartısına veya persantiline göre plan yapın.

4. Hastanın Nerede İzleneceğine Karar Verin

Aşağıdaki özelliklere sahip DKA'lı çocukların çok yakın bir şekilde izlenmeleri gerekir. Bunun için en uygun yer çocuk yoğun bakım veya eşdeğer ünitelerdir. Hastalar genel pediatri yatağında izleniyorsa yakın izlem konusunda daha çok özen gerekir. Hastaların çocuk endokrinolojisi uzmanı olan bir merkezde izlenmesi her zaman tercih edilmelidir.

- **Yaşı < 2 olan vakalar**
- **Şiddetli DKA vakaları**
- **Serebral ödem/komplikasyon riski olan vakalar**
 - Başlangıçta parsiyel CO2 basıncının düşük (<10 meq/L) olması
 - Başlangıçta üre yüksekliği
 - Koma ile başvuru
 - İlk başvuru merkezinde hızlı rehidrate edilerek sevk edilenler
 - Hipernatremi (Serebral herniasyona bağlı olarak hipofiz kan akımının azalması sonucunda gelişebilecek diabetes insipitus akılda tutulmalıdır)
 - İnatçı hiponatremi

Önemli nokta- Başvuru yapılan hastanede yoğun bakım ünitesi yoksa ventilatör ihtiyacı olan hastalar dışındaki vakaları başka bir hastaneye sevk etmeye gerek yoktur. Genel pediatri servisine yatırılrsa bile bütün DKA vakalarının bire bir yakın izlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Tedavi edilen merkezde çocuk endokrinolojisi uzmanı yoksa, mutlaka en yakın çocuk endokrinolojisi uzmanından görüş alınmalıdır.

D. TEDAVİ

1. Sıvı Tedavisi

Uyarı: Verilen bütün sıvıların dikkatli bir şekilde kaydedilmesi gerekir. Yanlışlıkla verilen ya da acil servislere ya da yolda verilen sıvılara bağlı önemli riskler oluşabilmektedir.

a) Sıvı miktarı

Bu aşamada dolaşım düzeltilmiş ve varsa şok da maksimum 10 ml/kg SF bolus verilerek düzeltilmiş olmalıdır. Eğer böyle değilse ikinci kez bolus SF vermek için konsültan ile hasta tartışılmalıdır. Dolaşım düzeltildikten sonra sıvı ihtiyacı aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$\text{Toplam sıvı} = \text{Defisit} + \text{idame}$$

Defisit

Sıvı açığı klinik bulgular ile değerlendirilir ve buna göre dehidratasyon derecesi (hafif, orta ve ağır) belirlenebilir. Bu durumda defisit miktarı aşağıdaki gibi hesaplanır.

- Hafif dehidratasyon durumunda 30-50 ml/kg
- Orta dehidratasyon durumunda 60-90 ml/kg
- Ağır dehidratasyon durumunda 100 ml/kg

Not: Küçük rakamlar büyük, büyük rakamlar küçük çocuklar için uygundur.

Eğer dehidratasyon derecesi klinik bulgularla belirlenemiyor ise aşağıdaki şekilde defisit hesabı yapılabilir:

Hafif ve orta DKA vakalarında (pH>7,1) % 5 defisit

Ağır DKA vakalarında (pH<7,1) % 10 defisit

İdame- İdame sıvı ihtiyacını çocuk hekimliğinde kullanılan klasik önerileri (ilk 10 kg için 100 ml/kg, 10-20 arası 1000+50 ml/kg, >20 kg 1500+20 ml/kg ya da 1500 ml/m²/gün) dikkate alarak hesaplayabiliriz. İngiliz Pediatrik Endokrinoloji Birliği ise aşağıdaki “azaltılmış volüm” kurallarına göre hesaplama önermektedir.

- <10 kg 2 ml/kg/saat
- 10-40 kg arası 1 ml/kg/saat
- >40 kg 40 ml/saat sabitlenebilir

Not: Yukarıda belirtilen “azaltılmış volüm” miktarları standart sıvı tedavilerinden düşüktür. Bunun nedeni DKA vakalarında fazla sıvı verilmesinin beyin ödemi riskini artırma ihtimalidir. Genel olarak diğer yöntemler, özellikle akut yaşam desteği protokollerinde belirtilen formüller sıvı miktarının fazla hesaplanmasına neden olacağı için önerilmemektedir. Yenidoğan DKA vakalarında ise daha fazla sıvı verilmesi gerekir. Bu durumda 100-150 ml/kg/gün idame sıvı hesaplanabilir.

Başlangıç sıvısının çıkarılması- Eğer volüm ekspansiyonu için kullanılan SF miktarı 20 ml/kg'dan fazla ise, fazla olan kısım (mesela 30 ml/kg verilmişse 10 ml/kg kısmı) 48 saatlik toplam sıvıdan çıkarılarak planlama yapılır.

Toplam sıvının hesaplanması ve verilme hızı

Dehidratasyon derecesine göre hesaplanan defisit 48 saate bölünür ve saatlik idame sıvı ile toplanarak 48 saatlik dönemdeki saatlik sıvı miktarı bulunur.

Saatlik sıvı miktarı= (Defisit/48)+ saatlik idame

Örnekler (Bu örneklerde “azaltılmış volüm” rakamları ile idame hesaplanmıştır)

20 kg erkek çocuk, pH 7.15, başlangıç bolus SF verilmemiş;

Defisit: $5 \times 20 = 1000$ ml/48= 21 ml/saat

İdame: 20 ml/saat

Toplam: 41 ml/saat

60 kg, 16 yaşında kız pH 6.9 ve 30 ml/kg başlangıç bolus SF verilmiş;

Defisit: $10 \times 600 = 6000$ ml

10 ml/kg SF çıkarılır $6000 - 600 / 48 = 113$ ml/saat

İdame: 40 ml/saat

Toplam: 153 ml/saat

Not: İdrarla devam eden kayıplar için ek sıvı vermeye gerek yoktur. Genel olarak mesane kateteri önerilmez, yalnızca bilinç bozukluğu olanlarda mesane kateteri takılabilir.

b) Sıvı Türü

Kan şekeri 250 mg'a düşünceye kadar litresine 40 mmol KCL eklenmiş SF kullanılır. Daha sonra aşağıda önerildiği şekilde glukoz içeren sıvılar kullanılır.

Tedavi sırasında düzeltilmiş sodyumun (Na) yükselmesi beklenir. Bazı görüşlere göre düzeltilmiş Na beyin ödemi riski bakımından bir gösterge olabilir. Tedavi ile düzeltilmiş Na yükselmeyorsa kıdemli konsültan (çocuk endokrinolojisi uzmanı) ile görüşülmelidir.

Sıvı tedavisi sırasında hipernatremi olursa bu genel olarak sorun değildir; çünkü beyin ödeme karşı önleyici bir etkisi vardır. Bununla birlikte bu vakaların herniasyona bağlı diabetes insipidus olasılığı bakımından değerlendirilmesi gerekir. Bu nedenle tedavi sırasında hipernatremi gelişen vakaların çocuk endokrinolojisi uzmanı ile tartışılması gereklidir.

$$\text{Düzeltilmiş Na} = \text{Ölçülen Na} + (1.6) \times ((\text{glucose} - 100) / 100)$$

c) Ağızdan Sıvı Alımı

- İntravenöz sıvı alan çocuklara kan ketonu negatif olana kadar ya da bulantı/kusma düzeline kadar ağızdan sıvı verilmez
- Gastrik paresizi olanlarda NG tüp takılması gerekli olabilir.
- 48 saatlik rehidratasyon süresinden önce ağızdan sıvı verilen vakalarda, verilen bu miktar intravenöz sıvı miktarından düşülebilir.

d) Sıvı Kayıpları

Eğer tedavi sonrası yoğun diürez devam ederse verilen sıvı miktarı arttırılabilir. Gastrik aspirasyon ile fazla sıvı kaybı olursa, bu kayıplar %0,45NaCl +KCL ile yerine konabilir.

e) Sıvı Tedavisi ile İlgili Uyarılar

- Kan şekeri saatte 90 mg/dl'den daha hızlı düşerse ve/veya kan şekeri 250 mg civarına inerse rehidratasyon sıvısı % 5 dekstroz ile hazırlanmış SF olarak değiştirilir. Hipoglisemi gelişimini önlemek için gerekirse % 10 veya % 12,5 dekstroz içeren sıvılar kullanılabilir.
- Verilen günlük sıvı miktarının, idame sıvı miktarının 1,5-2 katını geçmemesine dikkat edilmelidir.
- Rehidratasyon sıvısı 48 saate bölünmüş olarak eşit hızda verilmelidir.
- Düzeltilmiş Na düşük vakalarda SF ile rehidratasyona devam edilmelidir.
- Klor içeriği yüksek sıvıların kullanılması hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir (klor/sodyum:0,79'un üzerinde ise dikkat!)
 - o Hiperkloremik asidoz ketoasidozun düzelmesini maskeleyebilir.
 - o Yatak başında BOHB ölçümü bu iki tabloyu ayırt etmekte yararlı.
 - o Hiperkloremik asidoz spontan olarak düzelen bir tablodur.
 - o Hiperkloremiyi engellemek için sıvı olarak Ringer laktat kullanılabilir, potasyum replasmanında KCl kullanımından kaçınılabilir.

2. POTASYUM

Renal yetmezlik olmadıkça bolus sıvısı dışındaki bütün sıvılara 40 mmol/L olacak şekilde KCL (veya yarı yarıya olacak şekilde KCL+ KPO4) konmalıdır. Potasyum hücre içi iyon olduğu için total vücut potasyumunda yoğun bir kayıp olsa bile başlangıçtaki serum potasyum düzeyi, normal, düşük ve hatta yüksek olabilir. Ayrıca insülin tedavisinden sonra serum potasyumu düşer. Bu nedenle sıvılara mutlaka **40 mmol/L** olacak şekilde KCL (veya yarı yarıya olacak şekilde KCL+ KPO4) eklenmelidir.

Notlar:

DKA'lı çocuklarda potasyum replasmanına rağmen hipopotasemi gelişirse (Serum K < 3mmol/L):

- İnsülin infüzyonunu geçici olarak durdurmaya düşünebilirsiniz.
- Çocuk yoğun bakım uzmanı ile hastayı acilen tartışın. Çünkü 40 mmol/L üzerindeki potasyum infüzyonu için santral venöz kateter gerekebilir. Santral venöz kateter takılamıyorsa hasta monitorize edilerek 80 mmol/L konsantrasyonuna kadar K verilebilir.

Uyarılar:

- Hasta hipokalemikse insülin tedavisinden önce potasyum replasmanı başlanmalıdır. Hipokalemi yoksa insülin infüzyonuyla eş zamanlı olarak başlanabilir.
- Eğer hasta hiperkalemik ise idrar çıkışı olana kadar potasyum replasmanı ertelenmelidir. K düzeyi 6 mEq/L üstünde olan vakalarda idrar çıkışı olduktan sonra 20 mEq/L olacak şekilde K eklenip, daha sonra arttırılabilir.
- KCl kullanımı hiperkloremik asidoza zemin hazırlayabileceği gibi potasyum fosfat kullanımı da hipokalsemiye neden olabilir.

3. İNSÜLİN

Sıvı ve potasyum tedavisinden sonra kan şekeri düşmeye başlar. Erken intravenöz insülin tedavisinin beyin ödemi riskini arttırdığını gösteren bazı bulgular vardır. Hiç bir şekilde bolus insülin vermeyin ve insülin tedavisini sıvı tedavisinden 1-2 saat sonra başlayın.

50 ml SF içine 50 ünite regüler insülin konarak hazırlanan insülinli sıvı 0,05-0,1 Ü/kg/saat hızında verilir. Üç yaşın altındaki çocuklarda 0,05 ü/kg/saat dozu tercih edilebilir.

Merkezler kendilerine göre bir insülin dozu tercih edebilir.

Bazı konular:

- İnsülin pompa tedavisi kullanan çocuklarda intravenöz insülin tedavisi başlayınca pompa durdurulur.
- Uzun etkili analog (özellikle de insülin glargine) kullananlarda intravenöz insülin tedavisi devam ederken evde kullandığı dozda uzun etkili analog insülin verilmesi düşünebilir. Bu şekilde DKA sonrası hastanede kalış süresi kısalsabilir.

Notlar

- İnfüzyon setleri insülin içeren sıvı ile yıkandıktan sonra hastaya takılır.
- Belirtilen tedavi şeması ile kan şekerinin ortalama 75 mg/saat düşmesi beklenir.
- İlk 6 saatte hiperglisemi ve asidoz düzelmeyorsa insülin infüzyon hızı 0,15-0,2 Ü/kg/saat hızına çıkılabilir.
- Küçük çocuklarda hipoglisemiyi önlemek için insülin infüzyonu 0,05 Ü/kg/saatten 0,03 Ü/kg/saate düşürülebilir.
- İnsülin tedavisinin hipokalemiye neden olabileceği unutulmamalıdır.
- Biyokimyasal parametrelerde düzelme olmuyorsa hasta yeniden değerlendirilmeli; insülin infüzyonu, hazırlanma şekli kontrol edilmeli, enfeksiyon olasılığı düşünülmelidir.
- İV insülin verme imkanının olmadığı durumlarda kısa veya hızlı etkili insülinler saatlik veya 2 saatlik aralarla SC veya İM olarak uygulanabilir (periferik dolaşımı bozulmamış hastalarda uygundur). Başlangıç dozu 0,3 Ü/kg, 1 saat sonra 0,1 Ü/kg/saat veya 0,15-0,2 Ü/kg/saat olarak devam edilebilir.

4. BİKARBONAT

DKA'lu çocuk ve gençlere nadir durumların dışında intravenöz bikarbonat vermeye gerek yoktur.

Not 1: Şiddetli hiperkalemi vakalarında bikarbonat verilebilir. Bu durumda 1-2 mEq/kg 1-2 saatte İV olarak bikarbonat verilmesi uygundur.

Not 2: Yukarıdaki önerilere rağmen bazı klinisyenler pH<6,9 (veya HCO₃<5 mEq/L) ise bikarbonat verilmesinden yanadır. Bu öneri özellikle bilinç bozukluğu ile gelen (ketonların ütilizasyon sorunu olan) hastalarda dikkate alınabilir.

- Bolus bikarbonat kesinlikle verilmez.
- Hipokalemi varsa bikarbonat verilmez
- Bununla birlikte uzamış ağır asidozu olan çocuklarda DİK tablosu gelişebileceği, bu çocuklarda serebral infarktlar olabileceği akılda tutulmalıdır

5. FOSFAT REPLASMANI

- Ozmotik diürez nedeniyle fosfat kaybı söz konusu olabilir ve insülin tedavisi ile bu durum daha da şiddetlenebilir.
- Besin alımı olmaksızın 24 saatten uzun süren intravenöz tedavilerde klinik olarak belirgin hipofosfatemi gelişebilir.
- Plazma fosfor düzeyi 1 mg/dl'nin altına düşmedikçe semptom görülmez.
- Replasman için 0,16-0,24 mmol/kg potasyum fosfat 4-6 saatte verilir.

6. VENÖZ TROMBOZ RİSKİ

Femoral kateter takılan DKA'lı ve genel durumu iyi olmayan çocuklarda venöz tromboz riski bakımından dikkatli olunmalıdır.

E. İZLEM

a) Hemşire İzlemi

Aşağıdaki istemlerin mümkünse kıdemli hemşireler tarafından yapılması beklenir.

- Sıvı dengesinin, standart kartlar kullanılarak, ağızdan alınanları ve idrar miktarını içerecek şekilde sıkı bir şekilde takibi (Genel durumu iyi olmayan çocuklara idrar kateteri takılabilir)
- Saatlik **kapiller kan şekeri** ölçümü (Ağır dehidratasyon ve asidoz durumlarında hatalı sonuç verebilir ama seyri görmek bakımından yararlı olabilir). Beklenmeyen değişikliklere güvenmeyin ve venöz kan şekeri ile kontrolünü sağlayın.
- Mümkünse 1-2 saatte bir **kapiller keton** ölçümü.
- Kapiller keton ölçümü imkanı yoksa idrar keton izlemi.
- Saatlik kan basıncı ve vital bulgular izlemi.
- Başlangıçta modifiye Glasgow koma skorunu kullanarak bilinç takibi.
- Yarım saatte bir bilinç durumunu da içeren (modifiye Glasgow koma skoru kullanarak) nörolojik izlem ve kalp hızı takibi (2 yaşından küçük çocuklarda veya pH<7.1 olanlarda serebral ödem riski nedeniyle önerilir).
- Baş ağrısı, kalp hızında yavaşlama, bilinç ve davranış değişiklikleri gibi bulgular gözleendiğinde gece olsa bile görevli hekimlere haber verin.
- EKG değişikliklerini, özellikle de ST depresyonu ve U dalgalarının belirginleşmesi gibi hipokalemi bulgularını bildirin.
- Günde iki kez tartın-sıvı dengesini değerlendirmesine yardımcı olur.

b) Tıbbi İzlem

Başlangıç tedavisinden 2 saat sonra ve daha sonra her 4 saatte bir aşağıdaki testler değerlendirilir.

- Glukoz (Laboratuvar ölçümü)
- Kan pH ve pCO₂
- Plazma sodyum, potasyum ve üre
- Kan ketonu (Betahidroksibütirat)

Hekim, tedavinin başında ve daha sonra 4 saatte bir yatak başında yüz yüze değerlendirme yapmalıdır. Aşağıdaki durumlarda bu değerlendirme daha sık yapılır.

- İki yaşından küçük çocuklar
- Şiddetli DKA (pH<7.1)
- Başka özel bir durum varsa

Yatak başı değerlendirmelerde aşağıdaki noktalar gözden geçirilir.

- Klinik durum-vital bulguları ve nörolojik durumu içerecek şekilde
- Biyokimya sonuçları
- EKG
- Sıvı dengesi kayıtları

DKA'lu çocuklara ve gençlere, ailelerine veya diğer ilgili kişilere klinik gidiş konusunda bilgi verin.

F. İDAME TEDAVİSİ

Kan şekeri 250 mg'a düşünceye kadar litresinde 40 mEq K içeren SF ile rehidratasyona devam ediniz.

Kan şekeri kontrol dışı olarak yükseliyor ve pH 4-6 saat geçmesine rağmen düzelmiyorsa, hastayı kıdemli uzmanla (çocuk endokrinolojisi uzmanı) yeniden değerlendirin (sepsis, insülin göndermede sorun ve diğer nedenler açısından) ve gerekirse tekrar en baştaki protokole geri dönün.

Kan ketonu 6-8 saat içinde düşmüyorsa insülin dozunu 0,1 Ü/kg/saat ve üstüne çıkarmayı düşünün.

Eğer **kan şekeri 250 mg/dl ve altına inerse** sıvıya glukoz ekleyin ve insülin dozu konusunda aşağıdaki noktaları dikkate alarak düşünün.

Eğer keton düzeyi 3 mmol/l altında ise;

- Sıvıyı % 5 dekstroz içerecek şekilde değiştirin. Eğer eczanede % 5 dekstroz bazlı % 0,9 NaCl varsa bu sıvıyı kullanın. İçine litrede 40 mEq olacak şekilde KCl koyun. Hazır % 5 dekstroz bazlı % 0,9 NaCl sıvı yoksa % 10 Dekstroz ile SF karıştırılarak benzer bir sıvı elde edilebilir.
- İnsülin infüzyonunu 0,05 Ü/kg hızına düşün veya bu dozda devam edin.

Eğer **keton düzeyi 3 mmol/l üzerinde** ise;

- Keton üretimini durdurmak için insülin infüzyon hızını 0,05-0,1 Ü/kg/saat dozunda sürdürün
- Sıvıyı % 10 Dekstroz içerecek şekilde değiştirin. İnsülin infüzyon hızı hâlâ yüksek olduğu için hipoglisemiyi önlemek için yüksek glukoz infüzyonu gereklidir.

Glukoz infüzyonu devam ederken insülin infüzyonunu **DURDURMAYINIZ**. Çünkü keton üretimi ancak insülin ile durdurulabilir.

Kan glukozu 110 mg/dl altına düşerse-

- Sıvıdaki glukoz miktarını arttırın ve
- Keton pozitifliği devam ediyorsa 0,05 Ü/kg/saat hızında insülin vermeye devam ediniz.

Kan glukozu 70 mg altına düşerse 2 ml/kg % 10 Dekstroz bolus olarak verin ve sıvıdaki glukoz miktarını arttırın. Bu durumda insülin infüzyonu 1 saat süreyle geçici olarak azaltılabilir.

- pH 7,3'ün üstünde, keton 3 mmol/l altında ve kan şekeri 250 mg altına inmiş ve glukozlu sıvı başlanmışsa insülin infüzyon hızı 0,05 Ü/kg/saat hızına düşülebilir.
- Eğer asidoz düzelmeyorsa aşağıdakileri düşünün-
 - o İnsülin miktarı keton üretimini durduracak kadar değildir
 - o Yeterli rehidratasyon yapılmamıştır.
 - o Sepsis
 - o Hiperkloremik asidoz
 - o Aspirin veya diğer ilaçlar veya kendini iyi hissetmek için alınan ilaçlar

Ketonların yeterli ölçüde düşüp düşmediğini yatak başı keton ölçümü ile izleyin. Eğer ketonlar azalmıyorsa infüzyon setini kontrol edin, insülin dozunu yeniden hesaplayın ve daha fazla insülin vermeyi düşünün.

Eğer insülin dozu yeterli ise sepsis, yetersiz sıvı gidişi ve diğer nedenleri düşünün. Bütün bu nedenler ekarte edilmiş ve ketonlar yavaş azalıyor ise hastadaki asidoz hiperkloremik olabilir. Bu durumda genel olarak bir şey yapmaya gerek yoktur; çünkü zaman içinde asidoz kendiliğinden düzelecektir.

G. ASİDOZ ÇÖZÜLDÜKTEN SONRA İNSÜLİN TEDAVİSİ

Ketosiz çözülmeye kadar (betahidroksi butirat düzeyi 1 mmol/l altına düşünceye kadar), intravenöz insülin vermeye devam edin ve çocuğun ağızdan sıvı alımını tolere ettiğinden emin olun. Ketosiz çözülmeye ve ağızdan sıvı alımı bulantı/kusma olmadan tolere ediliyorsa intravenöz sıvı tedavisine son vermeyi düşünün. İntravenöz insülini kesmeden 30 dakika önce deri altı insülin dozunu yapın. Eğer hasta DKA öncesi insülin pompası kullanıyorsa intravenöz insülini kesmeden 60 dakika önce pompayı yeniden çalıştırın. İnsülin kartuşunu ve infüzyon setini değiştirin; kanülü yeni bir yere yerleştirerek insülin verin. Eğer hasta yeni tanı diyabet ise lokal protokollere göre (en fazla 1,5 Ü/kg/gün) regüler veya hızlı etki insülin başlanır. Eski hasta ise daha önce kullandığı doz veya bundan biraz daha fazla dozda insülin subkutan başlanır (Bu konulara kıdemli uzman ile birlikte karar verilebilir).

H. SEREBRAL ÖDEM

DKA'lu bir çocukta aşağıdaki erken bulgulardan birisi varsa serebral ödemden şüphelenmelidir:

- Baş ağrısı
- Ajitasyon ve huzursuzluk
- Kalp hızında beklenmeyen düşme
- Kan basıncında artma

Eğer serebral ödem şüphesi varsa aşağıdaki şekilde tedavi edin:

- % 20 Mannitol 0,5- 1 gram/kg dozunda 10-15 dakikada veya
- % 3 NaCl 2,5-5 ml/kg 10-15 dakikada intravenöz verin.

Aşağıdaki bulgulardan birisi varsa-

- Bilinç durumundan bozulma
- Apne gibi solunum paterni bozuklukları
- Okulomotor sinir felci
- Anormal postür
- Asimetrik veya dilate pupil

Bu durumda yukarıda önerilen Mannitol veya % 3 NaCl tedavisine ek olarak sıvı hızını yarı yarıya azaltın ve **kıdemli uzmana (çocuk endokrinolojisi uzmanı ve yoğun bakım uzmanı) acilen haber verin.**

Mannitol veya % 3 NaCl tedavisini başladıktan sonra hastanın tedavi edileceği yer ve daha ileri yapılacaklar konusunda kıdemli uzmanlarla konuşun, yoğun bakımda izlenmiyorsa yoğun bakıma yatırın ve yoğun bakım uzmanından yardım isteyin.

- Deneyimli uzman gelinceye kadar entübe ve ventile etmeyin.
 - Hasta stabil olunca benzer bulgu veren MSS sorunlarını (hemoraji, tromboz veya infarkt) ekarte etmek için bilgisayarlı tomografi isteyin.
 - 2 saat geçmesine rağmen ilk Mannitol tedavisine cevap yoksa aynı dozu tekrarlayın.
 - Bütün gelişmeleri saati ile dikkatli bir şekilde kaydedin.
-

I. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

Hipoglisemi ve hipokalemi: Dikkatli izlem ve infüzyon hızları ayarlanarak önlenir. Kan glukozu 70 mg/dl üzerinde olsa bile hızlı düşüş varsa ek glukoz vermeyi düşünün.

Sistemik enfeksiyon: Şiddetli bakteriyel enfeksiyon şüphesi olmadıkça antibiyotikler rutin olarak önerilmez.

Aspirasyon pnömonisi: Bilinç bozukluğu olanlarda kusmaya bağlı aspirasyon riskini nazogastrik tüp ile önleyin.

Diğer birlikte görülen durumlar spesifik tedavi gerektirir:

Devam eden karın ağrısı karaciğer ödemi, gastrit, mesane retansiyonu ve ileusa bağlı olabilir. Bununla birlikte akut apandisit olasılığı akılda tutulmalı ve hasta stabil olunca çocuk cerrahisi görüşü alınmalıdır. Amilaz yüksekliği DKA'da sık görülen bir bulgudur.

Diğer sorunlar pnömotoraks±pnömomediastinum, intertisiyel akciğer ödemi, Tbc ve fungal gibi beklenmeyen enfeksiyonlar, Tip 2 diyabetlilerdeki hiperglisemik hiperosmolar koma ve ketosizdir. Bu durumları kıdemli konsültan ile tartışın.

J. EĞİTİM ve İZLEM

Bilinen bir diyabetli DKA atağı ile yatmış ve tedavi edilmişse, DKA düzeldikten sonra kendisi, ailesi veya bakıcıları ile DKA atağına neden olan faktörleri tartışın ve gerekirse yetersizlik olan konularda eğitim tekrarı yapın.

K. ACİL SERVİSLERDE TEDAVİ ve SEVK

DKA hastalarının ilk başvurduğu sağlık kurumlarında çocuk endokrinolojisi uzmanı yoksa veya hastanın mutlak yoğun bakım ihtiyacı varsa hastalar uygun kurumlara sevk edilir. DKA vakalarının mümkünse çocuk endokrinolojisi uzmanı olan kurumlarda tedavi edilmesi tercih edilmelidir.

Acil servisllerdeki hekimlerin ve/veya çocuk uzmanlarının aşağıdaki noktaları dikkate almaları gereklidir.

- Tanı gecikmesine neden olmamak, kilo kaybını her zaman önemli bir bulgu olarak değerlendirmek
- Kussmaul solunumu olan çocukları en hızlı şekilde damar yolu açarak çocuk endokrinolojisi uzmanı olan bir merkeze göndermek
- Acil tedavilerin yapılması
 - Hipotansif şok için gereklerin yapılması (Bolos SF ve gerekirse inotropik ajan kullanımı)
 - Solunum yolununun açık tutulması, gerekirse hava yolu tüpü ve NG takılması
 - % 100 O₂ verilmesi
 - Hiperpotasemi bulgularının izlenmesi (T sivriligi)

- Ağır dehidratasyonu olan çocuklara bir kez 10 ml/kg SF 1 saatte gidecek şekilde vermek
- Sevk ederken 2 idame+defisit/48 saat hızında SF takarak hastayı göndermek
- Bolus insülin vermekten kaçınmak
- Kesin bir şekilde HCO_3 vermekten kaçınmak
- Koma ile başvuran hastalarda MSS komplikasyonu olabileceğinden hiç vakit kaybedilmemesini sağlamak (Çocuk endokrinolojisi uzmanı +çocuk yoğun bakımı olan bir yere sevk etmek)

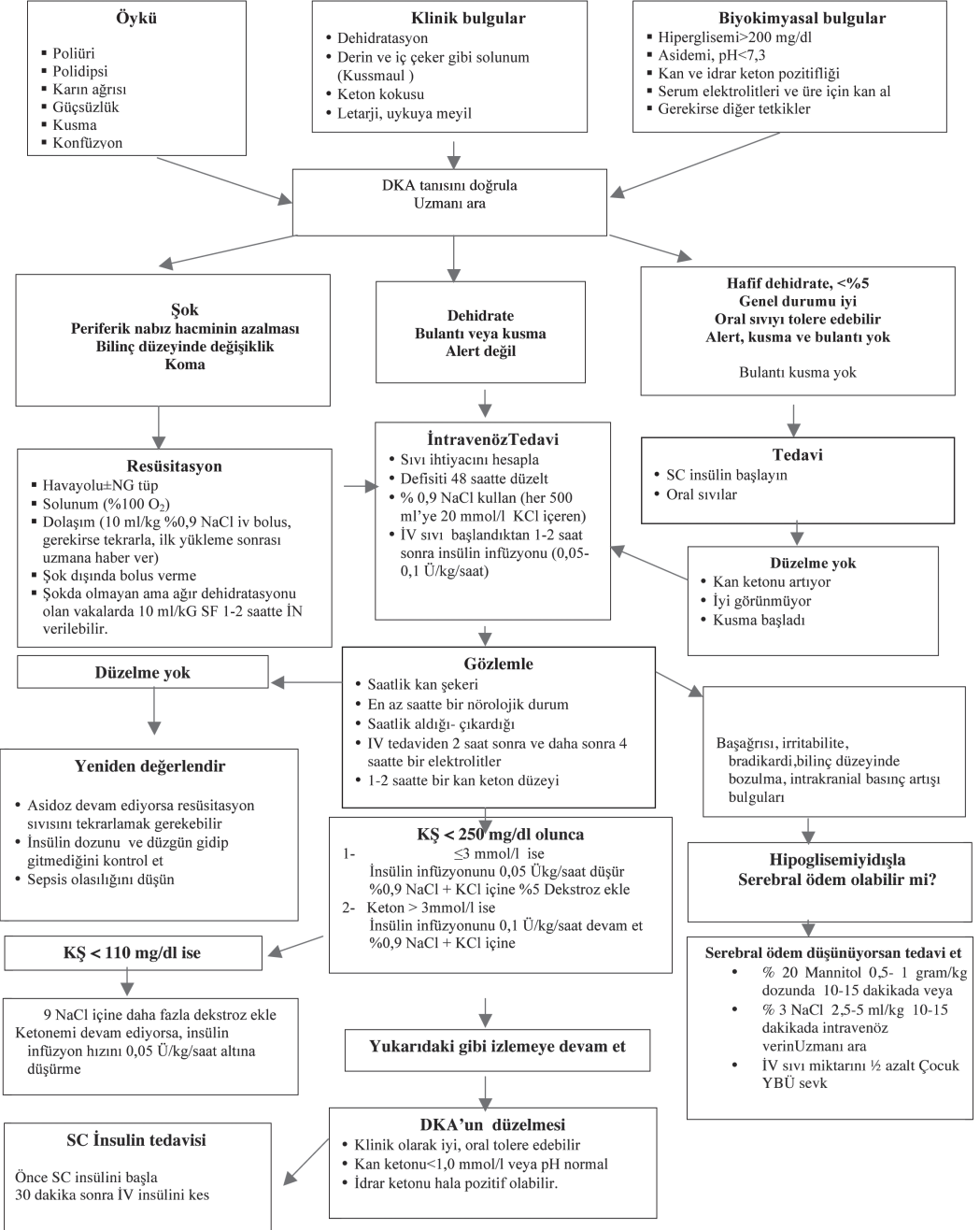
Kaynaklar

1. <http://www.bsped.org.uk/clinical/doCS/DKAguideline.pdf>
 2. Wolfsdorf JJ, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WW, Mungai LN, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:154-179.
-

EK 1. Glasgow Koma Skorlaması

Motor fonksiyon Cevabı	1=Cevap yok 2= Ağrılı uyarana ekstansör yanıt 3=Ağrılı uyarana anormal fleksör yanıt 4= Ağrılı uyarana çekerek yanıt 5= Ağrılı uyararı lokalize eder 6= Komutlara cevap verir
Gözlerin açılması	1= Cevap yok 2= Ağrılı uyarı ile açar 3= Konuşma ile açar 4= Kendiliğinden açar
Sözel tepki	1=Cevap yok 2= Anlaşılmaz sesler 3= Yerinde kullanılmayan kelimeler 4= Kelimeler anlamlı ama karışık cevap 5= Tam olarak kendinde
Maksimum skor 15, minimum 3	
Küçük çocuklarda sözel cevap	
<u>2-5 yaş</u> _____	<u><2 yaş</u>
1= Cevap yok 2= Hırıltı 3= Bağıрма ve çığlıklar 4= Tek heceli kelime 5= Herhangi bir kelime	1= Cevap yok 2= Hırıltı 3= Nedensiz ağlama veya uyarısız çığlık atma 4= Yalnızca ağlama 5= Uygun sözel olmayan cevap (Ağulama, gülümseme, ağlama)

EK 2. Diyabetik Ketoasidoz Tedavi Algoritması



TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUK ve ADOLESANLARDA HİPOGLİSEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve YÖNETİMİ

Doç. Dr. R. Gül Yeşiltepe Mutlu, Prof. Dr. Şükrü Hatun
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Hipoglisemi Tanımı

Hipoglisemi, düşük kan glukozu anlamına gelir ve tip 1 diyabetli çocuklarda en sık görülen akut komplikasyondur. Hipoglisemi, kendi başına önemli bir sorun olduğu kadar, iyi metabolik kontrol sağlanmasını güçleştiren bir faktördür. Kan glukozu düzeyi 60-70 mg/dl'ye düştüğünde koruyucu bir mekanizma olarak insülin karşıtı hormonlar devreye girer, ayrıca aileler de hipoglisemi korkusu ile genellikle çocuklara fazla basit karbonhidrat verir. Bu faktörlerin etkisiyle hipoglisemiden sonraki zamanlarda kan şekeri sıklıkla ve bazen uzun süre yüksek kalır.

Tip 1 diyabetlilerde hipoglisemi tanımı için kullanılan eşik değerler, diyabetik olmayan bireylerden farklıdır; örneğin tip 1 diyabetli bir çocukta kan glukoz düzeyi için güvenli alt sınır olan **70 mg/dl** altına düştüğünde tedavi edilmeli/ düzeltilmelidir. Bununla beraber günlük pratikte hipoglisemi sınırı için 65 mg/dl değeri de önerilmektedir.

Semptomatik hipoglisemi, kişinin hipoglisemiye girdiğini hissettiği, kan glukozunu ölçüp <70 mg/dl olduğunu gördükten sonra bunu düzeltmek için harekete geçebildiği durumdur. Asemtomatik hipoglisemi ise, kan glukozu düzeyinin <70 mg/dl olarak ölçülmesine rağmen kişinin bunu hissetmediği durumu tanımlar. Özellikle kan glukozu 55-65 mg/dl'nin altına inmesine rağmen hipoglisemi bulguları görülüyor ya da hissedilmiyorsa asemtomatik hipoglisemiden çok hipoglisemi duyarsızlığı düşünülmelidir. Bu durumun aksine uzun süre kan glukozu yüksek seyreden bazı diyabetli bireyler kan glukozu hipoglisemik sınırlara inmeden de hipoglisemiye ait bulguları hissedebilir. Buna "görelî-rölatif hipoglisemi" denebilir.

Ağır hipoglisemi ise kan glukoz düzeyinin 54 mg/dl'nin altında olduğu veya kişinin yardımsız olarak hipoglisemiyi düzelterek adımları atamayacak durumda ve/veya bilincin kapalı olduğu hipoglisemi tablosudur. Bilincin kapalı olduğu durumlarda intravenöz glukoz ve/veya glukagon verilmelidir.

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Hipoglisemi Sıklığı

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda hafif-orta şiddette hipoglisemi sıklığını bildiren bir insidans çalışması olmamakla beraber DCTT (Diabetes Control and Complications) çalışması koma veya nöbetin eşlik ettiği ağır hipoglisemi sıklığının yoğun insülin tedavisi alanlarda 86/100 hasta-yılı, konvansiyonel insülin tedavisi alanlarda ise 28/100 hasta yılı olduğunu göstermiştir. Bu araştırmadan sonra yayınlanan başka bir araştırmada ise 0-19 yaş arasındaki tip 1 diyabetlilerde ağır hipoglisemi sıklığı yılda 19/100 hasta-yılı olarak bulunmuştur.

Son zamanlarda ağır hipoglisemi sıklığının azaldığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. ABD'de 67 merkezin verilerine dayanan, 25.000'den fazla tip 1 diyabetli bireyin bilgilerini içeren T1D Exchange veri tabanına göre 2-26 yaş arasındaki tip 1 diyabetiklerde koma ve nöbetin eşlik ettiği en az 1 ağır hipoglisemi atağı yaşama sıklığının yılda %6.2 olduğu belirtilmiştir. Avustralya'da da çok geniş bir seride ağır hipoglisemi sıklığının 2001 yılında 17.3/100 hasta-yılı iken 2006'da 5.8/100 hasta-yılı'na gerilediği gösterilmiştir.

Bu azalmanın yeni insülin tedavi rejimleri, daha yakın glukoz monitorizasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca insülin pompası kullanımının da adolesanlarda hipoglisemi sıklığını azalttığı bildirilmektedir. Ağır hipoglisemi açısından diyabet tanısı 1 yıldan daha uzun olan bireyler daha fazla risk taşımaktadır.

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Hipoglisemiye Yol Açabilecek Durumlar

1. Öğün atlanması
2. Alınması gerekenden daha az karbonhidrat almak
3. Hipoglisemi semptomlarının hissedilmesine rağmen gerekenlerin yapılmaması
4. Ağır fizik aktivite (gece saatlerine uzayan geç hipoglisemi riski)
5. İnsülin dozunun fazla olması
6. Enjeksiyon yerinin değiştirilmesi (örneğin daha önce sadece bacadan insülin yapan bir kişinin karından enjeksiyon yapması)
7. Hipoglisemi duyarsızlığı (beklenmeyecek ölçüde düşük HbA1C düzeyleri bu durum için uyarıcı olmalı)
8. Alkol alınması (glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek)
9. Karışım insülin kullanılıyorsa enjeksiyondan önce insülinin yeterince karıştırılması
10. Değişken insülin emilimi
11. Gastroenteritler
12. Hipertansiyon tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar (non selektif beta blokerler, adrenerjik semptomları baskılayarak hipogliseminin hissedilmesini engeller).

Hipoglisemi Açısından Riskli Gruplar

Altı yaşından küçük tip 1 diyabetli çocukların insülin duyarlılığının daha fazla olması nedeniyle hipoglisemi açısından daha riskli olduğu düşünülmekle beraber yakın zamanda yayınlanan bir araştırmada 6 yaşından küçük olup HbA1C düzeyleri <%7.5 olan tip 1 diyabetlilerdeki hipoglisemi sıklığının HbA1C düzeyi 7.5- 8.5 arasında olan veya HbA1C >8.5 olanlara göre daha yüksek olmadığı gösterilmiştir.

Düşük HbA1C düzeylerine sahip olmak, daha önce ağır hipoglisemi geçirmiş olmak ve diyabet süresinin uzun olması hipoglisemi açısından artmış risk oluşturur. Tip 1 diyabete ilaveten çölyak hastalığı ve Addison hastalığı olanlar da hipoglisemi açısından riskli grupta yer alır.

Tip 1 Diyabetli Bireylerde Hipoglisemi Bulguları

Diyabetli bireylerde hipoglisemi semptomlarının ortaya çıktığı eşik glukoz değeri sağlıklı bireylerden farklılık göstermektedir. Diyabetli bireylerde de HbA1C düzeylerine göre farklı eşik değerler gösterilmiştir (Tablo I).

Tablo I: Hipoglisemiye bağlı reaksiyonlar için eşik kan glukoz değerleri

	Non-diyabetik	Diyabetik	
		Hba1c %9	Hba1c %5.2
Bulguların başladığı eşik değer (mg/dl)	52	67	40
Adrenalin cevabının olduğu eşik değer (mg/dl)	63	61	46
EEG değişiklikleri	40	40	40

Hipoglisemi sırasında gelişen bulgular sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve beyne yeterli glukoz ulaşamaması (nöroglikopeni) sonucu gelişmektedir. Bu iki ana semptom grubuna ek olarak son zamanlarda davranışsal değişiklikleri içeren bir üçüncü semptom grubu daha kabul edilmiştir. Bazı hastalarda hipogliseminin psikosensöryel/affektif semptomlara da yol açtığı bilinmektedir, bunların arasında gerginlik hissi gibi olumsuz tanımlanabilecek semptomların yanı sıra kendini keyifli ve neşeli hissetme gibi kişi tarafından hoşnut edici olarak tanımlanabilecek semptomlar da yer almaktadır. Hipoglisemi semptom ve bulguları Tablo II'de özetlenmiştir.

Yaş gruplarına göre bu semptomların değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Küçük çocuklarda insülin duyarlılığı daha fazla iken pubertal dönemde fizyolojik bir insülin direnci gelişmektedir. Hipoglisemi sırasında diyabetli olsun veya olmasın adolesanlar erişkinlere göre daha yüksek glukoz düzeylerinde katekolamin, kortizol ve büyüme hormonu salgılar. Gençlerde nöroglikopeni bulgularının daha yüksek glukoz düzeylerinde başlaması bu grubun hipoglisemiye daha yatkın olduğunu düşündürmektedir.

Tablo II: Hipogliseminin semptom ve bulguları**Hipoglisemi semptom ve bulguları*****Otonomik semptom ve bulgular***

Titreme
Terleme
Çarpıntı
Solukluk

Nöroglikopenik semptom ve bulgular

Konsantrasyon güçlüğü
Bulanık / çift görme
Renkli görmede bozulma
İşitmede güçlük
Peltek konuşma
Konfüzyon
Hafıza problemleri
Baş dönmesi
Dengesiz yürüme
Bilinç kaybı
Nöbet
Ölüm

Davranışsal semptomlar

İrritabilite
Tutarsız ani değişen davranışlar
Ajitasyon
Kabus
Yatıştırılmayan ağlama

Nonspesifik semptom ve bulgular

Açlık
Baş ağrısı
Bulantı
Yorgunluk

Hipoglisemin en dramatik bulgularından biri olan nöbet genellikle kan glukozu 20 mg/dl veya altına düştüğünde ortaya çıkar, fakat bazı çocukların nöbet geçirmeye yatkınlığı olabilir. Böyle çocuklar kan glukoz düzeyi bu değerlere düşmeden de (45-65 mg/dl) nöbet geçirebilir. Diyabetli çocuklarda epilepsi sıklığının arttığı bildirilmektedir bu nedenle nöbet geçiren Tip 1 diyabetli çocuklarda, bu nöbet hipoglisemi ile açıklansa dahi EEG ile inceleme yapılmalıdır.

Hipoglisemi Duyarsızlığı

Hipoglisemi duyarsızlığı, hipoglisemik kan glukozu düzeylerine rağmen hipoglisemiye ait bulguların oluşmadığı, hipogliseminin hissedilmediği durumdur. Genellikle otonomik semptomların kaybı, nöroglikopenik semptomlardan daha erken olur. Otonomik semptomların ortaya çıktığı eşik kan glukozu değeri sık hipoglisemi yaşayan bireylerde

daha düşük olabilir. Bu durum tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda aslında pek de nadir değildir, nitekim bir çalışmada sıklığı %37 bulunmuştur. Ayrıca egzersiz sonrasında gelişen hipoglisemiler diğer zamanlara göre daha az semptomla kendini gösterir ve ertesi gün de hipoglisemiye cevap olarak ortaya çıkan hormon cevabını azaltır. Bu tür hipoglisemi duyarsızlığı geçicidir. Böyle hastalarda kan glukozu hedeflerini daha yüksek tutmak yaklaşık 2 hafta sonra hipoglisemiye bağlı otonomik semptomların hissedilmesini sağlamıştır.

Esas sorun olan hipoglisemi duyarsızlığı ise otonom nöropatiye bağlı gelişir ve bu çocukların ayrı bir şekilde yönetilmesi gerekir. Hipoglisemi ilişkili otonom bozukluğun (Hypoglycemia-associated autonomic failure: HAAF) iki ana bileşeni vardır. İlki insülin karışı hormonların salınımında yetersizlik, diğeri ise sempatoadrenal aktivitedeki gerekli artışın gerçekleşmemesi sonucu gelişen hipoglisemi duyarsızlığıdır. Öte yandan *ADRB2* geninde 2 allelde de Gly16 varyantı taşıyan tip 1 diyabetlilerde hipoglisemi duyarsızlığının daha sık görüldüğü bulunmuştur.

Hipoglisemi duyarsızlığı ağır hipoglisemi gelişme riskini artırır. Çocuklar hipogliseminin olumsuz sonuçları açısından daha fazla risk taşımaktadır. Nitekim tip 1 diyabet tanısını 6 yaşından önce alan, hipoglisemi duyarsızlığı olan, sık ağır hipoglisemi geçirenlerde kognitif disfonksiyon, beyin anomalileri, yapısal beyin değişiklikleri, düşük mental kapasite ve davranışsal problemler hipoglisemi duyarsızlığı olmayanlara kıyasla daha fazla görülür.

Otonom nöropati ve kronik hipoglisemi duyarsızlığı olan diyabetik bireylerde sürekli glukoz monitorizasyon sistemlerinin (CGMS) kullanımı, glukoz düzeylerinin izlenmesi, hipoglisemilerin saptanması ve semptomatik olmasa bile fark edilip tedavi edilmesi açısından önemli yarar sağlar. Tedavi için insülin tedavisinin optimize edilmesi önemlidir. Günümüzde sıklıkla kullanılan hızlı-etkili insülinler, regüler insüline kıyasla etkisinin daha kısa sürmesi, yemek ve egzersiz ile ilgili daha büyük bir esnekliğe izin vererek daha az hipoglisemiye neden olur. Erişkinlerde yapılan araştırmalar yeni uzun etkili degludec insülin kullanımının glarjin ve detemir insüline göre daha az nokturnal hipoglisemiye yol açtığını göstermekle beraber, çocukluk çağı için böyle bir kanıt henüz bulunmamaktadır. İnsülin pompa tedavisi, hipoglisemi duyarlılığını düzelteren bir tedavi yöntemi olarak tanımlanabilir. Hastaların %95'inde hipoglisemi duyarsızlığı olan bir tip 1 diyabet kohortunda yapılan bir araştırma, insülin pompası kullanımı ile 2 yıl sonunda ağır hipoglisemi sıklığının 1 hasta- yılı başına 1.25'ten 0.052'e düştüğünü göstermiştir. Farmakolojik ajanların kullanımı ile ilgili olarak çocuklarda yeterli çalışma bulunmama ile beraber erişkinlerde beta adrenerjik agonistler (terbutalin), kafein ve terbutalin gibi metilksantin deriveleri, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (sertralın, fluoksetin) denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Hipogliseminin Tedavisi

Tedavinin amacı kan glukoz düzeyini güvenli sınırın üzerine çıkarmaktır. ISPAD 2014 rehberinde bunun için kan glukozunun 100 mg/dl'ye çıkarılması önerilirken, İngiliz pediatrik endokrin ve diyabet derneği (BSPED) ise 70 mg/dl'yi hedef değer olarak göstermektedir. Günlük pratikte uygulanan ise kan glukoz düzeyinin 70 mg/dl ve üzerine çıkarılmasını hedefleyen tedavi yaklaşımıdır.

Ağır olmayan hipoglisemide kan glukozunu hızlı şekilde yükseltmek için basit karbonhidrat alınması önerilir. Bunun için alınması gereken glukoz miktarı vücut ağırlığına ve hedeflenen kan glukozu düzeyine göre değişir. Genellikle önerilen basit şeker miktarı 0.3 gr/kg'dır. BSPED ise 10-15 gr basit şeker alımını önermektedir. Hipoglisemiyi düzeltmek için süt ve çikolata gibi yağ içeren besinler verilmesi glukoz emilimini yavaşlatacağından akut hipogliseminin düzeltilmesi için uygun değildir. Meyve suyu, küp şeker kullanılabilir. Ülkemizde bulunan hazır meyve sularında 20 gr/200 ml, 1 adet küp şekerde ise 3 gr glukoz bulunmaktadır. Ülkemizde bulunmamakla beraber glukoz tabletleri ve jelleri de güvenle kullanılabilir. Glukoz tabletlerinin 1 adeti 3 gram glukoz içermektedir. Aşağıdaki tabloda önerilen glukoz miktarları belirtilmiştir.

Tablo III: Hipoglisemi tedavisi için önerilen basit şeker miktarları

Kan glukozu düzeyinde istenen yükselme miktarına göre alınması gereken glukoz miktarı		
Vücut ağırlığı (kg)	27-35 mg/dl'lik artış için	55-70 mg/dl'lik artış için
10	1.5 gr	3 gr
20	3 gr	6 gr
30	4,5 gr	9 gr
40	6 gr	12 gr
50	7,5 gr	15 gr
60	9 gr	18 gr
70	10.5 gr	21 gr

Uygun miktarda glukoz alındıktan 10-15 dakika sonra kan glukozu yeniden ölçülmelidir. Uygulamadan sonra kan glukozu >70 mg/dl oldu ise 10-15 gr kompleks karbonhidrat (tost, süt, gibi) içeren ek ara öğün verilmelidir. İnsülin pompası kullananlarda ise hipoglisemi düzeltildikten sonra ek ara öğün vermeye gerek yoktur. Kan glukozu istenen seviyeye gelmediyse basit şeker uygulaması tekrar edilmelidir. İlk uygulamadan sonra kan glukozu düşmeye devam ediyorsa veya 2 kez basit şeker verilmesine rağmen kan glukozu yükseltilemediyse glukagon uygulanmalıdır.

Ağır hipogliseminin tedavisi: Hipoglisemi nedeniyle bilinç bozukluğu oluşan veya bilinci kapanan, nöbet geçiren veya ağızdan besin alamayacak durumda olan vakalara glukagon uygulanmalıdır. İnsülin tedavisi alan her bireyin evinde/ okulunda/ iş

yerinde mutlaka glukagon bulunmalıdır. Bu kişilerin yakınlarının glukagon uygulaması konusunda bilgilendirilmeleri zaruridir. Önerilen doz <12 yaş için 0.5 mg, >12 yaş için 1 mg veya 10-30 mcg/kg'dır. Glukagon intramuskuler, deri altına ve intravenöz olarak uygulanabilir. Ailelere bacadan kas içine yapılması öğretilmektedir. Acil durumlarda giysilerin üzerinden uygulanabilir. Glukagonun etkisi yaklaşık 10-15 dakika içinde ortaya çıkar ve 30-60 dakika sürer. Bulantı sık görülen bir yan etkisidir. Mecbur kalmadıkça dozun tekrar edilmesine gerek yoktur. Ancak glikojen depolarının azaldığı egzersiz, uzun süreli hipoglisemi, azalmış besin alımının olduğu durumlar ve glukagon etkisinin inhibe olduğu alkol alımı veya yüksek doz insülin uygulaması gibi durumlarda glukagon uygulamasına yeterli cevap alınmayabilir.

Hastane ortamında meydana gelen ağır hipogliseminin tedavisinde glukagon yerine intravenöz glukoz uygulaması da tercih edilebilir. 2 ml/kg veya 200-500 mg/kg %10 dekstroz'un yavaş bir şekilde intravenöz bolus olarak uygulanması önerilir. %10 dekstroz'un 1 ml'sinde 100 mg glukoz bulunmaktadır. Hızlı uygulamalar veya yüksek konsantrasyonda dekstroz (örneğin %50) içeren sıvılar ozmotik yükte ani değişikliğe neden olarak beyin kanaması riski doğurur. Hipoglisemi düzeldikten sonra da hastanın yakın izlemi önemlidir. Kusma hipogliseminin sık görülen bulgularından biri olup tekrarlayan hipoglisemiye de yol açabilir. Böyle durumlarda %10 dekstroz içeren sıvı 2-5mg/kg/min (1.2-3.0 mL/kg/h) hızda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Uygun tedaviye rağmen bilinç bulanıklığı/ kaybı devam eden vakalarda beyin ödemi, kafa travması, adrenal yetmezlik, ilaç/madde kullanımı da akılda bulundurulmalıdır.

Toplum düzeyinde ağır hipoglisemi vakalarının yönetimi açısından 112 personelinin eğitimi ve ambulanslarda glukagon bulundurulması konusunda çaba gösterilmelidir.

Son yıllarda diyabet tedavisinde teknolojinin gelişmesiyle beraber sürekli glukoz monitorizasyon sistemleri ve insülin infüzyon pompalarının kullanımı ağır hipoglisemi sıklığını azaltmıştır. Özellikle sensor-destekli insülin pompalarında mevcut olan düşük/düşük öncesi duraklatma fonksiyonlarının gece yaşanan ağır hipoglisemilerin sıklığını azalttığı gösterilmiştir.

Hipogliseminin Yaşandığı Zamana Göre Yaklaşım Farklılık Gösterir mi?

Günün Farklı Saatlerinde Gelişen Hipoglisemiden Sorumlu İnsülin Enjeksiyonları Hangileridir?

Hızlı etkili insülin (lispro insülin veya insülin aspart) uygulamasından 2-3 saat sonra gelişen hipogliseminin nedeni hızlı-etkili insülin dozunun yüksek olması olabilir. Bu zaman diliminden sonra gelişen hipoglisemiden sorumlu olan insülin ise bazal insülin olabilir. Aşağıdaki tabloda multipl enjeksiyon tedavisi sırasında gelişen hipoglisemi durumları ve ilişkili olabileceği insülin enjeksiyonları verilmiştir.

Tablo IV: Zamana göre hipoglisemiden sorunlu insülinler

Hipoglisemi zamanı	Sorumlu insülin enjeksiyonunun zamanı	İnsülin tipi
Kahvaltı sonrası	Kahvaltı	Hızlı etkili
Öğle yemeği öncesi	Sabah	Uzun etkili
Öğle yemeği sonrası	Öğle yemeği	Hızlı etkili
Akşam yemeği sonrası	Akşam yemeği	Hızlı etkili
Gece yarısından önce	Gece ara öğünü	Hızlı etkili
Gece yarısından sonra	Yatmadan önce	Uzun etkili

Hipoglisemi ana öğünden hemen önce geliştirse önce basit şeker alınmalı ve 10-15 dakika beklendikten sonra yemek yenmelidir. Eğer hemen yemek yenirse kan glukozunun yükselmesi daha uzun zaman alacaktır.

Hipoglisemi bir sonraki öğünden 45-60 dakika önce meydana geldiyse basit şeker alındıktan sonra ana öğün saatine kadar kan glukozunun tekrar düşmemesi için kompleks karbonhidrat içeren ek ara öğün alınmalıdır.

Hipoglisemi bir sonraki öğünden 60-120 dakika önce meydana geldiyse basit şeker alınıp, 10-15 dakika bekledikten (hipoglisemi düzeldikten) sonra kan glukozunu uzun süre koruyabilecek sandviç, dondurma gibi besinler tüketilebilir.

Gece Hipoglisemileri Nasıl Önlenebilir ?

Uyku sırasındaki hipoglisemilerden insülin-karşıtı hormon cevabının azalması sorumlu tutulmaktadır. Araştırmalarda tip 1 diyabetli çocukların %40 kadarının uzamış nokturnal hipoglisemi yaşadığı gösterilmiştir. Uykuda gelişen hipoglisemi genellikle çocuğu uykudan uyandırmaz . Nedenleri arasında akşam saatlerinde uygulanan kısa/ hızlı etkili insülin dozunun yüksek olması, yatmadan önce yapılan bazal insülin dozunun yüksek olması, gün içinde özellikle öğleden sonra yapılan egzersize rağmen insülin dozunun azaltılmaması sayılabilir. Gece hipoglisemisinin bulguları kabus görme, aşırı terleme, sabah baş ağrısı, uyanırken aşırı yorgun olma, gece alt ıslatma olarak sıralanabilir. Bir çalışmada gece ara öğününde süt içinde çığ mısır nişastası tüketilmesinin gece hipoglisemisi sıklığını azalttığı gösterilmiştir. 2.5-6 yaş arasındaki çocuklarda yapılan başka bir araştırma da 0.3 gr/kg çığ mısır nişastası tüketimi gece hipoglisemilerini %64 oranında azalttığını ortaya koymuştur. Gece ara öğününde protein içeriği yüksek besinlerin tüketilmesi de tek başına karbonhidrat alımına kıyasla gece hipoglisemisine karşı daha koruyucudur. Günümüzde gece hipoglisemilerini önlemenin en etkin yollarından biri insülin pompası kullanımıdır.

Hipoglisemi Olmamasına Rağmen Hipoglisemi Bulguları Yaşayan Tip 1 Diyabetli Bireyler Nasıl Tedavi Edilmelidir?

Bazı çocuklar hiperglisemi bulguları ile hipoglisemi bulgularını ayırt edemeyebilir veya kan glukozu yüksekken de hipoglisemi sırasında olduğu gibi kendilerini aşırı aç hissedebilir. Bunun nedeni insülin azlığına bağlı olarak hücrelerin enerji gereksiniminin artmasıdır. Kan glukozu <70 olmadığı sürece hipoglisemiye benzer bulgular olmasına rağmen hemen basit şeker verilmemeli, kan glukozu tekrar kontrol edilmelidir.

Egzersizle İlişkili Hipoglisemiyi Önlemek İçin Ne Yapmalı?

Egzersiz tip 1 diyabet yönetiminde çok önemli bir yer tutmaktadır, bununla beraber hipoglisemiye de yol açabilir. İnsülin emiliminin ve insülin duyarlılığının artışı, glukoz depolarının tükenmesi, egzersizin insülin-karşıtı hormonların eksikliğini indüklemesi hipoglisemiden sorumlu tutulan mekanizmalardır. Yine son yıllarda egzersiz sırasında glukagon salınımının, diyabetlilerin kanındaki aktif insülin miktarının azalmamasından dolayı engellendiği üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle de egzersiz sırasında mini doz glukagon uygulaması önerilmektedir. Egzersiz sonrası hipoglisemi gelişme riski 24 saate kadar uzayabilir. Öğleden sonra 75 dakika sürecek bir aerobik egzersiz öncesi kan glukozunun <120-150 mg/dl olması çok büyük olasılıkla kişinin 60-75 dakika içinde hipoglisemi yaşamasına neden olur. İnsülin infüzyon pompası kullananların egzersiz sırasında pompayı durdurmaları/ pompadan ayrılmaları bu riski önemli ölçüde azaltır. Uzamış egzersizlerde özellikle de egzersiz yapma zamanı insülinin pik etkiye ulaştığı zamana denk geliyorsa hipoglisemiyi önlemek için ek karbonhidrat alımı gerekir. Egzersiz öncesi yapılan yemek-öncesi bolus dozu azaltıldıysa ek karbonhidrat gereksinimi daha az olur. Gece hipoglisemilerinin önlemek için egzersiz sonrası gece bazal insülin dozunun azaltılması düşünülebilir.

“Rebound Fenomeni” Nedir?

Hipoglisemi sırasında insülin karşıtı hormonların devreye girmesiyle kan glukozu yükselir. Bazı bireylerde bu yükselmenin miktarı çok fazla olabilir, hatta bazen glukoz düzeyini düşürebilmek için ek doz insülin yapılması bile gerekebilir, bu duruma rebound fenomeni denir. Ayrıca bazen hipoglisemiyi düzeltmek için bazı çocuklar çok fazla miktarda karbonhidrat tüketme eğiliminde olabilir, bu da hipoglisemi sonrası hiperglisemiyi şiddetlendirir. Rebound hiperglisemi ancak dolaşımda insülin bulunmadığı zaman gelişir (örneğin egzersiz sonrası). Oysa yüksek doz insülin yapılmasına bağlı olarak gelişen hipoglisemilerden sonra rebound hiperglisemi gelişme olasılığı çok daha düşüktür, çünkü fazla insülin, insülin karşıtı hormonların sekresyonunu azaltır. Rebound fenomeni çocuklarda erişkinlere kıyasla daha sık görülür ama daha kısa sürer.

Hipoglisemiyle İlişkili Beyin Disfonksiyonu

Hipogliseminin gelişimi devam eden beyin üzerine etkileri halen tartışmalıdır. 6 yaşından önce tip 1 diyabet tanısı almış olmak kognitif disfonksiyon açısından bir

risk faktörü olarak düşünülmektedir, bununla birlikte tekrarlayıcı ciddi hipoglisemiler bu duruma yol açıyor olabilir. Tekrarlayan ciddi hipoglisemilerin uzun dönem hafıza sorunları, dikkat ve verbal IQ üzerinde olumsuz etkiler ile ilişkili olabileceği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Erken başlangıçlı tip 1 diyabetli çocuklardan oluşan bir kohortta tekrarlayan hipoglisemik nöbetlerin beyinde mesial temporal skleroz gibi yapısal değişikliklere yol açtığı saptanmıştır. Ağır hipoglisemik nöbetler sonrası kalıcı nörolojik hasar ve EEG değişiklikleri gelişen vakalar rapor edilmiştir. Ayrıca, beş yaşından önce tip 1 diyabet tanısı almış olan yaşları 10-19 arasında değişen tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanların nöropsikolojik test sonuçlarının anormal olduğu gösterilmiştir. Ne var ki aynı katılımcılar erişkin yaşa geldiklerinde yeniden incelendiklerinde kontrol grubuna göre nöropsikolojik test sonuçları açısından farklılık saptanmamıştır, bu da daha önce gösterilen değişikliklerin kalıcı olmadığını düşündürmektedir.

Bununla beraber son yıllarda hipoglisemi kadar hipergliseminin de beyin üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu kronik hipergliseminin kognitif fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir. Tip 1 diyabetli gençlerden oluşan geniş bir seride hem hipoglisemi hem de hipergliseminin beyinde belli bölgelerde hacim değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Yakınlarda yayınlanan başka bir araştırmada da yaşları 4-10 arasında değişen tip 1 diyabetli çocuklarda, beyaz cevher yapısının kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı ve bu azalmanın glukoz değişkenliğiyle yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Ly TT, Maahs DM, Rewers A et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:180-92.
 2. Defining relevant hypoglycemia measures in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2017;1-2.
 3. 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. *Diabetes Control and Complications Trial*. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
 4. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511-2518.
 5. Cengiz E, Xing D, Wong JC et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 447-454.
 6. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes Care* 2011; 34: 2379-2380.
-

7. Hanas R (ed) Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults. Class publishing, London, 2012; sayfa: 39-69.
8. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014.
9. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, Chushney G. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1991;14:109-118.
10. Law JR, Yeşiltepe-Mutlu G, Helms S, Meyer E et al. Adolescents with Type 1 diabetes mellitus experience psychosensorial symptoms during hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2014 Oct;31(10):1245-51.
11. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991; 40: 358–363.
12. Jones TW, Borg WP, Borg MA et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1713–1718.
13. Dafoulas GE, Toulis KA, Mccorrey D et al. Type 1 diabetes mellitus and risk of incident epilepsy: a population-based, open-cohort study. *Diabetologia*. 2017 Feb;60(2):258-261.
14. Chou IC, Wang CH, Lin WD et al. Risk of epilepsy in type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2016 Jun;59(6):1196-203.
15. Barkai L, Vamosi I, Lukacs K. Prospective assessment of severe hypoglycemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycemia. *Diabetologia* 1998; 41:898-903.
16. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1798-806.
17. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993 Nov; 42(11):1683-9.
18. Schouwenberg BJ, Veldman BA, Spiering W, Coenen MJ, Franke B, Tack CJ, de Galan BE, Smits P. The Arg16Gly variant of the beta2-adrenergic receptor predisposes to hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes mellitus. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 369-372.
19. Golden MP, Ingersoll GM, Brack CJ, Russell BA, Wright JC, Huberty TJ. Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 89-93.
20. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, White NH, Hershey T. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 87-9.
21. Hirsch IB. İnsülin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183.
22. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, MuñozTorres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P. İnsülin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1498-1507.

23. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-longacting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 944-950.
 24. Chantelau E, Spraul M, Mühlhauser I, Gause R, Berger M. Longterm safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. *Diabetologia* 1989; 32: 421-426.
 25. Fritsche A, Stumvoll M, Häring HU, Gerich JE. Reversal of hypoglycemia unawareness in a long-term type 1 diabetic patient by improvement of beta-adrenergic sensitivity after prevention of hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 523-525.
 26. De Galan BE, De Mol P, Wennekes L, Schouwenberg BJ, Smits P. Preserved sensitivity to beta2-adrenergic receptor agonists in patients with type 1 diabetes mellitus and hypoglycemia unawareness. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2878-2881.
 27. Watson JM, Jenkins EJ, Hamilton P, Lunt MJ, Kerr D. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 455-459.
 28. Sawka AM, Burgart V, Zimmerman D. Loss of awareness of hypoglycemia temporally associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1845-1846.
 29. F Ackland, C Burren, J Edge, E Hind, A McAulay. Clinical guideline hypoglycaemia in diabetes. 2012. https://www.bsped.org.uk/clinical/clinical_supportedguidelines.aspx
 30. Beregszaszi M, Tubiana-Ruñi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997; 131: 27-33.
 31. MatykaKA, WiggL, PrammingS, StoresG, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999; 81: 138-142.
 32. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002; 141: 625-630.
 33. Kaufman FR, Devgan S. Use of uncooked cornstarch to avert nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type I diabetes. *J Diabetes Complications*. 1996 Mar-Apr;10(2):84-7.
 34. Detlofson I, Kroon M, Aman J. Oral bedtime cornstarch supplementation reduces the risk for nocturnal hypoglycaemia in young children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr*. 1999 Jun;88(6):595-7.
 35. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):377-390.
 36. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985; 75: 921-927. 57.
 37. Wysocki T, Harris MA, Wilkinson K, Sadler M, Mauras N, White NH. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in schoolaged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 2043-2047. 58.
 38. Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, Foster JK, Davis EA, Jones TW. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatr* 2005; 147: 680-685.
 39. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008; 153: 385-390.
-

40. Soltész G, Acsádi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child*. 1989 Jul;64(7):992-6.
41. Ryan C, Yega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985;75:921-927.
42. Ryan C. Lecture, IDF 2000, Mexico City.
43. Davis EA, Soong SA, Byrne GC, Jones TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 455–461.
44. Perantie DC, Lim A, Wu J et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 87–95.
45. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 541–553.
46. Perantie DC, Wu J, Koller JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331–2337.
47. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 332–340.

DİYABETİK NEFROPATİ

Prof. Dr. Şükran Darcan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Diyabetik nefropati (DN), diyabetin önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Klasik olarak (DN), diabetes mellituslu bir hastada ısrarlı proteinüri (>500 mg/24) veya albuminüri (> 300 mg/24 saat) varlığı olarak tanımlanır. Albuminüriye genellikle, kan basıncı yüküklüğü ve böbrek fonksiyonlarında devam eden azalma eşlik eder. Gelişmiş ülkelerde DN, kronik böbrek hastalığının ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) en sık nedenidir. Diyabetik nefropati klinik olarak çocukluk ve ergenlik döneminde nadirdir. Diyabetik nefropatinin erken evrede saptanması ve kan basıncının kontrolü son dönem böbrek yetmezliğinin engellenmesi açısından önemlidir.

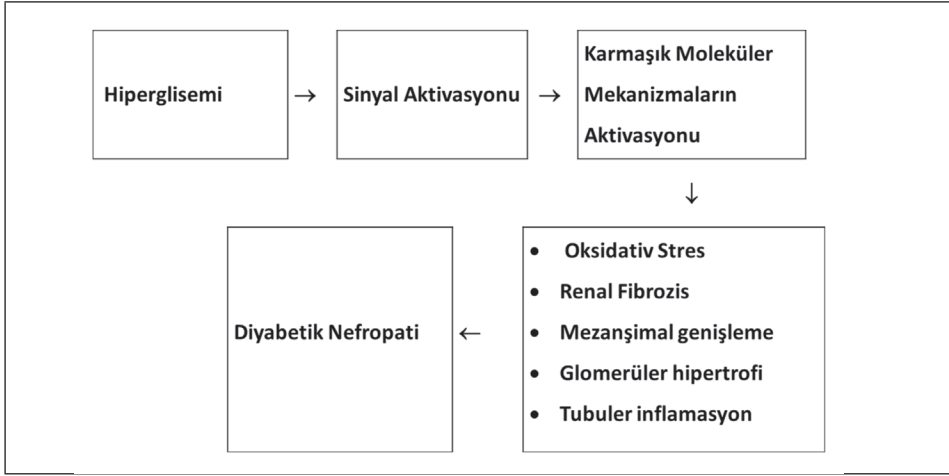
Diyabetik Nefropatinin Patolojik Evreleri

DN hastalarının böbrek biyopsilerinde saptanan en önemli ve tutarlı patolojik değişiklikler glomerüllerde dağınık ve nodüler mezangial genişleme ve glomerüler bazal membranı (GBM) kalınlaşmasıdır. Diffüz mezankimal kalınlaşma en erken değişiklik olarak diyabet başlangıcında itibaren 2-8 yılda görülür. Mezangial fraksiyonel hacim [Vv (Mes / glom)], hem tip 1, hem de tip 2 diyabette albümin atılım hızı (AER) ve glomerül filtrasyon hızı (GFR) ile ilişkilidir. Hastalık ilerledikçe, diffüz mesankimal kalınlaşma nodüler tarza dönüşür. Kimmelstiel-Wilson nodülleri olarak da bilinen bu nodüler lezyonlar DN gelişmiş hastaların yaklaşık% 25'inde görülür.

Diyabetik Nefropatide Patogenezis

DN'nin gelişimi çok faktörlüdür, ancak gelişim mekanizmalarının büyük kısmı bilinmemektedir. DN'nin patojenik bileşenleri; renalfibrozis, mezanjigal genişleme, glomerüler hipertrofi, oksidatif stres ve tübüler inflamasyondan oluşmaktadır. Hiperglisemik hasarın tetiklediği böbrek yapısında ve fonksiyonlarda değişim, çeşitli hücresel olaylardaki değişikliklere ve sinyal yollarının aktivasyonuna bağlıdır. DN'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, tümör nekroz faktörü a (TNF-a) ve interlökin (IL) 1 gibi enflamatuvar sitokinler ile ilişkili olduğuna yönelik kanıtlar vardır. Ayrıca, protein kinaz C (PKC), ve PKC-a, PKC-β ve PKC-ε gibi izoformları karmaşık bir mekanizma ile DN'nin başlama ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. Bu izoformlar, mezanjigal hücrelerde vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) ekspresyonunda

artmaya ve ayrıca transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), tip IV kollajen, laminin ve fibronektinin oluşumu yoluyla glomerüller içinde renalfibroz ve mezangiyal genişlemeye neden olmaktadır. Hiperglisemi, mezanşimal hücrelerde PKC yoluyla, NADPH oksidaz alt birimlerinin ortaya çıkmasına yol açar diğer taraftan, NADPH oksidaz-güdümlü böbrek oksidatif stresi, fibronektin ve kollajen-1'in böbrek, TGF- β 1"fibrojenisitokin" ekspresyonunu artırarak mezanşimal genişleme ve albüminüriyi uyarır. Son olarak, inflamasyonda rol oynayan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-18 gibi enflamatuvar sitokinlerin hepsi, DN'nin gelişimine ve ilerlemesine katılır (Şekil 1).



Şekil 1: Diyabetik nefropati patogenezi

Diyabetik Nefropatinin Belirlenmesi ve İzlemi

Nefropatinin göstergelerinden biri **hipertansiyondur**. Her muayenede kan basıncı ölçülmelidir. Prehipertansiyon (yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik kan basıncı veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 . persantil) veya hipertansiyon varlığından söz etmek için (yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik kan basıncı veya diastolik kan basıncı ≥ 95 persantil) 3 ayrı günde prehipertansiyon veya hipertansiyon gösterilmelidir.

Nefropatinin en erken geleneksel göstergesi, **idrara albümin atılımında** az miktarda da olsa artıştır (mikro albüminüri) (Tablo I). Mikro albüminüri ölçümü için çeşitli yöntemler ve kesit değerleri Tablo I'de gösterilmektedir.

24 saatlik idrarda veya gece idrarında albümin atılımının değerlendirilmesi zahmetlidir. Kolay olması nedeni ile "American Diabetes Association" rastlantısal idrar albümin/kreatinin oranı ile tarama önermektedir. İdrarda kreatinin ölçmeksizin, tek başına spot idrarda albümin ölçümü (immünoassay ile veya albuminüri için spesifik olan hassas bir dipstick testi kullanılarak) daha ucuzdur ancak idrar dansite değişimi negatif ve yanlış pozitifliğe yol açabilir.

Tablo I: Albumin atılım hızı değerlendirme yöntemleri

Mikro albuminüri	
	20-200 mcg/dk
Albumin	30-299mg/24 saa 30-299 mg/L (sabah ilk idrar)
Albumin/kreatinin	2.5-25mg/mmolerkek 3.5-25 mg/mmolkız (kızlarda kreatinin atılımı daha azdır) 30-299mg/gm
Makro albuminüri	
Albumin	≥300mg/gün
Albumin /kreatinin	≥300 mg/g

Geçici mikro albuminüri, nefropatinin daha sonraki gelişiminde prognostik değere sahip değildir. Geçici albuminüriye nedenleri Tablo II'de gösterilmiştir. Geçici albuminüri koşullarında testlerden kaçınılmalıdır.

Tablo II: Geçici mikro albuminüri nedenleri

- Ciddi hiperglisemi (örneğin diyabetin teşhisinde),
- Ağır egzersiz
- İdrar yolu enfeksiyonu
- Kalp yetmezliği
- Akut ateşli hastalıklar
- Menstrasyon
- Ağır hipertansiyon

Tip 1 diyabette mikroalbuminüria, tanıdan sonra ilk 5 yıl içinde nadiren ortaya çıkarken, tip 2 diyabetli hastalarda tanıdan önce de olabilir. Bu nedenle mikro albuminüri taraması tip 2 diyabette tanı zamanında, tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra başlatılabilir. İsrarlı mikro albuminüri; 3-6 aylık süreçte en az 2-3 örnekte idrar albümin atılımının 30-299 mg/gün arası değerdir. 10 yaş üzeri, pubertede veya 2-5 yıldan daha uzun süreli diyabette yılda 1 kez albümin atılımına bakılması önerilmektedir.

Çocuklarda diyabet başlangıcında 10 yıl sonra %26 , 19 yıl sonra %51 oranında görülür. İsrarlı mikro albuminüri son dönem böbrek yetersizliğini ve makrovasküler hastalık riskini öngördüğü gösterilmiştir.

Mikro albuminüri adolesanlarda geri dönüşümlü olabilir.

Nefropatinin Diğer Erken Evre Göstergeleri

24 saatlik kan basıncı monitorizasyonunda gece gündüz farkının ortadan kalkması mikro albuminüri öncesi görülür. 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu için boya ve cinse normal değerler tanımlanmıştır. Diyabetik nefropatini erken göstergesi olarak düşünülmektedir.

Glomeruler, tubuler, inflamasyon ve oksidatif stress göstergeleri diyabetik nefropatinin tahmininde kullanılabilir. Ancak bu göstergelerin kullanılabilmesi için daha fazla ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır (Tablo III).

Tablo III: Nefropatinin yeni biyogöstergeleri

Glomeruler	Tubuler	Oksidatif stress	İnflamasyon	Diğer
TransferrinAlbumin	NGAL	8oHdG	TNF- α	VEGF
IgGSeruloplasminTy- pelvcollagenLaminin	KIM-1 NAG		IL-1 β IL-8	Podokalik- sinNefrin
GAGs	SistatinC		IL-18	H-FABP
Fibronektin	L-FABP		IP-10	Retinol-bin- ding protein
L-PGDS	α -1-mikroglobulin		MCP-1 G-CSF EotaksinOroso- mucoid	AGEs RANTeS

Diyabetik Nefropati Risk Faktörleri

Hiperглиsemi, kız cinsiyet, puberte, hipertansiyon, diyabet süresi, yüksek LDL düzeyi ve trigliserid düzeyi, beden kitle indeksi, genetik yatkınlık mikro albuminüri gelişimi için risk olarak bildirilmiştir.

“Diabetes Control and Complications Trial” DCCT, yoğun insülin tedavisinin ve glisemik kontrolün iyileştirilmesinin, geleneksel tedaviye kıyasla mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığını (mikro abuminüri %54 oranında), daha sonra devam eden “Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications” EDIC çalışması, bu olumlu etkinin, devam ettiğini, yani geliştirilmiş glisemik kontrolün bir hafıza etkisinin olduğunu göstermiştir.

Diyabet süresi, önemli risk unsurudur, ayrıca puberte sonrası diyabet gelişenlere kıyasla, pubertede diyabetle yaşayanlar için vasküler komplikasyon riski daha yüksektir.

Diyabetik Nefropati Tanısı

Diyabetik nefropati genellikle, böbrek hastalığının klinik bulguları olmadan, albüminürive / veya azalmış GFR'ye ile yapılan bir klinik teşhistir. Hematüri, lökositüri, hızla artış gösteren albuminüri veya nefrotik sendrom, hızla azalan GFR veya retinopatinin yokluğu (tip 1 diyabette), böbrek hastalığının başka nedenlerini düşündürür. Tip 1

diyabetli hastalarda retinopati olmaksızın böbrek hastalığı gelişmesi nadirdir. Evre 1–2 kronik böbrek hastalığında (KBH), GFR ≥ 60 mL /dk/1,73 m² ile dir ve böbrek hasarı genellikle albüminüri ile belirlenir, evre 3–5 KBH, GFR ≤ 60 mL /dk/1,73 m²değerler ile tanımlanmıştır.

Nefropatinin Engellenmesi

Glisemik kontrol; Tip 1 diyabetli ve tip 2 diyabetli hastalarda normale yakın glukoz değerlerine ulaşmak, albuminürinin başlangıcını/ilerlemesini ve GFR hızında azalmayı geciktirdiği gösterilmiştir. HBA1c nin ≤ 7.5 olması hedeflenmelidir.

Prehipertansiyonda ilk tedavi, beslenmenin düzenlenmesi, ağırlık kontrolünü amaçlayan daha fazla egzersizdir. Yaşam tarzı müdahalesinin başlatılmasından 3-6 ay sonra hedef kan basıncına ulaşamaması durumunda, farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Hipertansiyon varlığında ise yaşam tarzı değişikliğine ek olarak farmakolojik tedavi hipertansiyonun doğrulanmasıyla birlikte düşünülmelidir. Tedavide ilk seçenek anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE inhibitörü)dir.

Nefropati hastalarında etkili antihipertansif tedavi son dönem böbrek yetmezliği süresini uzatır. Hipertansiyonu olan çocuk ve ergenlere “Anjiyotensin converting enzim” inhibitörleri (ACEI) ve Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin (ARA) kullanılması önerilmektedir. ACEI ve ARA mikro albuminüriden makro albuminüriye ilerlemeyi yavaşlattığını ve normal albümin atılıma geçiş oranını artırdığı gösterilmiştir.

Erişkinlerde ve hipertansiyonu olan kişilerde ACEI ve ARA nın kullanımının yararı konusunda kanıtlar güçlü olmasına rağmen, hipertansiyonu olmayan gençlerde uzun süreli böbrek fonksiyonlarını korumada ACEI kullanımı ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Bireysel hasta veri meta-analizinde, en düşük mikroalbüminüri düzeylerinde faydalar daha ılımlıdır. Mikro albüminüri çocuk ve adolesanlar ACEI’yi yıllarca almak durumunda kalacaktır. Yan etkileri öksürük, hiperkalemi, baş ağrısıdır. ISPAD ısrarlı mikro albuminüri olan çocuk ve ergenlere ACEI ve ARA proteiniürkiye geçiş önlemek amacı ile önermektedir. ACEI olarak Enalapril 0.2-0.6 mg/kg, en fazla 20 mg/gün, Ramipril adolesanlar için önerilen doz 1,25-5 mg/gün (6 mg/m²/gün) dür. ARA ile ilgili çocuk ve adolesanlarda deneyim azdır.

Çocuklarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar çok azdır, gelecekte ortaya çıkışının engellenmesi normale yakın glukozu ve en az glisemik değişkenlik ile sağlanır. Çocukluk döneminde komplikasyonlar için tarama ve ideal beden kitle indeksi, lipid düzeyi, kan basıncı için egzersiz yapılmasının sağlanması komplikasyonları azaltmada katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 ;15Suppl 20:18-25
 2. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, Johansen K, Kasiske B, Kutner N, Liu J, St Peter W, Ding S, Guo H, Kats A, Lamb K, Li S, Li S, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Thompson B, Weinhandl E, Xiong H, Yusuf A, Zaun D, Arko C, Chen SC, Daniels F, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:A7, e1–e476.
 3. Qi C, Mao X, Zhang Z, WuH. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *JDabetesRes*. 2017;2017:8637138
 4. T. W. C. Tervaert, A. L. Mooyaart, K. Amann et al., "Pathologic classification of diabetic nephropathy" *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 21, no. 4, pp. 556–563, 2010.
 5. Thallas-Bonke V1, Thorpe SR, Coughlan MT, Fukami K, Yap FY, Sourris KC, Penfold SA, Bach LA, Cooper ME, Forbes JM. Inhibition of NADPH oxidase prevents advanced glycation end product-mediated damage in diabetic nephropathy through a protein kinase C-alpha-dependent pathway. *Diabetes*. 2008 ;57(2):460-9. Epub 2007 Oct 24.
 6. Arora MK, Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vascul Pharmacol*. 2013 ;58(4):259-71.
 7. UwaezuokeSN. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;17;10:221-231
 8. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 ;41(Suppl 1):S105-S118
 9. RossingP. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. *Diabetologia*. 2006 ;49(1):11-9
 10. Mogensen CE, ChristensenCK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984 ;12;311(2):89-93.
 11. NationalKidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150
 12. Couper JJ, Clarke CF, Byrne GC, Jones TW, Donaghue KC, Nairn J, Boyce D, Russell M, Stephens M, Raymond J, Bates DJ, McCaulK. Progression of border line increases in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997 Sep;14(9):766-71.
 13. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, KrolewskiAS. *N Engl J Med*. 2003 Jun 5;348(23):2285-9
 14. Shalaby NM, Shalaby NM Study of ambulatory blood pressure in diabetic children: prediction of early renal insult. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;5;11:1531-7
 15. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, Berdeli A, Köse T, Cura A. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2006 May;21(5):672-6
-

16. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002 Oct;20(10):1995-2007.
17. Uwaezuoke SN. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017 Aug 17;10:221-231
18. Afkarian M. Diabetic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):65-74
19. 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: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994 Aug;125(2):177-88.
20. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*. 2003 Oct 22;290(16):2159-67.
21. Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes*. 2014 Feb;15(1):18-26
22. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1224-9.
23. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147
24. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:793-800
25. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:2366-2376
26. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39:694-700
27. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4)
28. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001 Mar 6;134(5):370-9.
29. Yüksel H, Darcan S, Kabasakal C, Cura A, Mir S, Mavi E. Effect of enalapril on proteinuria, phosphaturia, and calciuria in insulin-dependent diabetes. *Pediatr Nephrol*. 1998 Oct;12(8):648-50.

30. Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B. Enalapril reduces micro albuminuria in young normotensive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia*. 1990;33(8):470-6.
 31. Trevisan R, Tiengo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *American Journal of Hypertension*, 1995; 8,(9) 1 :876–883
 32. Wühl E1, Mehls O, Schaefer F; ESCAPE Trial Group. Anti hypertensive and anti protein uric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):768-76.
-

TİP 1 DİYABETES MELLİTUS ve CERRAHİ

Doç. Dr. Beray Selver Eklioğlu

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı

Tip 1 diabetes mellituslu (DM) hastalarda cerrahi girişimler esnasında kan şekeri regülasyonu önemli bir durumdur. Cerrahinin yarattığı nöroendokrin stres ile karşıt hormon sekresyonları uyarılır, katabolizma hızlanır, protein kaybı olur, karaciğerden glukoz çıkışı artar ve hızla hiperglisemi, ketozis ve ketoasidozis gelişebilir. Aynı zamanda operasyon öncesi açlık, operasyon öncesi verilen uzun etkili insülin hipoglisemiye yol açabilir. Hipoglisemi ise farklı nörolojik komplikasyonların nedeni olabilir.

Bu nedenle cerrahiye verilen hastalarda metabolik kontrolün iyi yönetilmesi gerekir. Kolay erişilebilen ve güvenli yazılı protokollerin merkezlerde bulunması gerekir. Cerrahi uygulanacak çocuk ve adolesanların diyabet takibini ve bakımını yapabilen merkezlerde izlenmesi çok önemlidir. Genel anestezi gerektiren cerrahi girişimler mutlaka hastanede yapılmalıdır. Anestezi en güvenilir ve basit metodla yapılmalı, ilaç seçiminde hastanın diyabetli olduğu göz önüne alınmalıdır.

Hiperglisemi, postoperatif sepsis, endotel disfonksiyonuna bağlı miyokard infarktüsü/serebral iskemik artışı, yara iyileşmesi gecikmesi gibi komplikasyonların gelişiminde rol alabilir. Glisemik kontrolün iyi olması ile cerrahinin sebep olduğu komplikasyonlarda azalma sağlanması, hastane yatış süresinin kısalması, cerrahi girişimin yol açacağı morbidite ve mortalitenin azaltılması mümkündür.

Preoperatif Dönem

Preoperatif dönemin tanımı ile ilgili net bir tanım olmadığından cerrahiden bir gün öncesini de kapsayacak şekilde genellikle perioperatif dönem terimi kullanılmaktadır.

Diyabetes mellituslu çocuk hastalara uygulanacak elektif cerrahi işlemlerde metabolik kontrol kabul edilebilir dereceye gelene (serum elektrolitlerinin normal olması, HbA1c değerinin çocuğun yaşına göre uygun değerde olması gibi) kadar cerrahi geciktirilmelidir. Metabolik durum cerrahi girişimden en az 10 gün önce kontrol edilmelidir. HbA1c değerinin %8.5 altında olması cerrahi girişimlerin uygulanması için güvenli değer olarak kabul görmektedir. Eğer glisemik kontrol iyi değilse değerlendirme ve stabilizasyon için hastanın elektif cerrahi öncesi hastaneye yatırılması düşünülmelidir.

Acil cerrahi girişim uygulanacak olan tip 1 DM'li hastalarda metabolik kontrol yetersizse endokrinoloji ve anestezi işbirliği ile uygun preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Kan şekeri, kan ketonu, idrar ketonu, serum elektrolitleri, kan gazı (kan şekeri ve keton yüksekse) kontrol edilmelidir. Diyabetik ketoasidoz söz konusu ise uygun protokolle tedavi edilmeli ve cerrahi bir süre ertelenmelidir. Cerrahinin ertelenmesi mümkün değilse dolaşım volümü ve elektrolitler stabil hale gelinceye kadar beklenmelidir. Ketoasidozis yoksa intravenöz sıvı ve insülin infüzyonu ile cerrahi girişim planlanabilir.

Glisemik kontrolü iyi olan hastalar cerrahi girişim sabahı hastaneye gelebilirler. Diğer hastalarda metabolik durumu düzeltmek için bir gün önce gelmeleri önerilir.

Diyabetli hastalar cerrahi girişime sabah ilk vaka olarak alınmalı böylece uzamış açlık durumundan sakınılmalı ve diyabet tedavisi daha iyi şekilde kontrol edilebilmelidir. Cerrahiden 6 saat önce katı gıdaların, 4 saat önce de sıvı gıdalar ve anne sütünün kesilmesi önerilmektedir.

Perioperatif Dönem

Sempatik sinir sisteminin uyarılması glukoz homeostazisi üzerine direkt etkiye sahiptir. Cerrahi stres hiperglisemiye neden olabilir ve insülin gereksinimi artabilir. Minimal sempatik stimulasyon ve yeterli cerrahi analjezi yapmak gereklidir. Anestezi vazodilatasyona yol açıp kan basıncında da düşüğe sebep olabilir. Bu sebeple kan basıncı da düzenli olarak izlenmelidir. Kan basıncında beklenmeyen bir düşüş olursa %0,9 NaCl veya Ringer Laktat infüzyonu yapılmalıdır. Böyle bir durumda potasyum içeren sıvılar hızla infüze edilmemelidir.

Perioperatif dönemde morbiditeyi azaltmak için kan şekerini kontrol etmek çok önemlidir. Bu nedenle intravenöz insülin infüzyonu tercih edilmektedir. Perioperatif olarak kan şekerinin iyi regüle edilmesi asideminin önlenmesi, yara iyileşmesinin iyi olması ve beyaz hücre fonksiyonlarının normal olması için gereklidir.

Osmotik diürez, dehidratasyon, elektrolit inbalansı, metabolik asidoz, enfeksiyon, hipoglisemi gibi komplikasyonların önüne geçmek için insülin infüzyonu başladığında kan şekeri 140-180 mg/dL aralığında tutulmalıdır. Sıkı glisemik kontrolün cerrahi işlemin başarısı üzerine bir etkisi yoktur aksine hipoglisemi gibi komplikasyonların artışına neden olur. Cerrahi girişimlerde çocuklarda kan şekeri düzeyini 90-180 mg/dL aralığında tutmak güvenli edilmektedir. Cerrahi girişim esnasında hipoglisemiden sakınılmalıdır. Kan şekeri seviyesi 72 mg/dl (4 mmol/l) altına düştüğünde gerekirse intravenöz dekstroz verilmelidir. Tip 1 DM'li hastalarda saatlik olarak kan şekeri takibi yapılmalıdır.

Cerrahi girişimin yapılacağı günün sabahı kan şekeri 250 mg/dL üzerine çıkmadıkça hızlı veya kısa etkili insülin uygulaması yapmak gerekmez. Kan şekeri 250 mg/dl üzerinde ise düzeltme dozu hesaplanarak hızlı (insülin aspart, insülin lispro) veya kısa etkili insülin(insülin regüler) uygulanmalıdır. Hedef kan şekeri düzeyi 150 mg/dl olmalıdır.

Major Cerrahi Girişim Protokolü

- Cerrahiden önceki akşam ve/veya gece insülini uygulanır ve ara öğünü yedirilir.
- Kan şekeri takibi yapılır. Kan şekeri ($>250-360$ mg/dL ($>14-20$ mmol/L) ise kan ve idrar ketonu kontrol edilir.
- Hasta sabah ilk vaka ve a olarak olarak ameliyata alınmalıdır.
- Sabahki insülin dozu yapılmadan ameliyattan en az 2 saat önce IV insülin infüzyonu başlanır.
- Cerrahi esnasında kan şekerinin $90-180$ mg/dL ($5-10$ mmol/L) olması hedeflenir.
- Intravenöz idame sıvısı %5 Dekstroz içeren %0.45 NaCl olarak ayarlanır.
- Oral alımı olmayan hastalarda gerektiğinde intravenöz dekstroz infüzyonu verilmelidir.
- İdame sıvısı

Kan şekeri >14 mmol/L (>250 mg/dl) ise dekstroz içermeyen %0.45 NaCl kullanılır ve insülin desteği artırılır.

Kan şekeri <14 mmol/L (250 mg/dl) altına düşünce %5 Dekstroz içeren % 0.45 NaCl verilir. Hipoglisemi riski varsa % 10 Dekstrozdaki hazırlanabilir.

Hastanede yatan çocuklara hipotonik idame sıvı verildiğinde akut hiponatremi riski artabilir. Bu nedenle birçok merkez % 0.45-% 0.9 saline ($77-154$ mmol Na/L) kullanmaktadır. % 5 Dekstroz içeren % 0.45 NaCl kullanıp elektrolit takibinde sodyum düzeyi düşüyorsa % 0.9 NaCl' e geçilebilir.

İnfüzyon 12 saatten fazla verilecekse sıvıya 20 mmol/L K ilave edilmesi önerilmektedir.

İdame sıvı gereksinimi:

	Vücut ağırlığı (kg)	24 saatlik sıvı gereksinimi
Kg başına	3-9	100 ml/kg
10 kg üzerindeki her kg için	10-20	1000+ 50 ml/kg
Üzerindeki her kg için	>20	1500+20 ml/kg

(Dişilerde maksimum 2000 ml, erkeklerde maksimum 2500 ml)

- İnsülin infüzyonu:
- 50U regüler insülin + 50ml normal saline içine hazırlanabilir. Bu karışımda 1U insülin=1ml'dir.

Kan şekeri;

Kan şekeri	İnfüzyon hızı
~110–140 mg/dL (<6–7 mmol/L)	0,025 ml/kg/saat
~140–220 mg/dL (8–12 mmol/L)	0,05 ml/kg/saat
~220–270 mg/dL (12–15 mmol/L)	0,075 ml/kg/saat
>270 mg/dL (>15 mmol/L)	0,1 ml/kg/saat

- Rebound hiperglisemi riski nedeni ile kan şekeri (<5–6 mmol/L) <90mg/dl düşünce infüzyon hızı azaltılır, fakat ani kesilmez. Kan şekeri (<4 mmol/L) <55mg/dl ise en fazla 10-15 dk insülin infüzyonu durdurulabilir.

Minor Cerrahi Girişim Protokolü

** Günde iki kez bazal insülin (NPH, insülin detemir, insülin glarjin) ve hızlı/kısa etkili insülin kullanan Tip 1 DM'li hastalarda

** Sabah yapılacak olan cerrahi girişimlerde

- Sabah kullanılan NPH dozunun %50'si veya uzun etkili insülinin tamamı (insülin detemir, insülin glarjin) uygulanır. Premixed insülinlerde NPH dozu % 50 olacak şekilde ayarlanır.
- Kısa/Hızlı etkili insülin hiperglisemi olmadıkça uygulanmaz.
- Hipoglisemiden korunmak için %5-10 Dekstroz içeren sıvılar başlanır.
- Alternatif olarak intravenöz infüzyon tedavisine geçilebilir.

** Öğleden sonra yapılacak olan cerrahi girişimlerde

- Sabah kullanılan NPH dozunun %50'si veya uzun etkili insülinin tamamı (insülin detemir, insülin glarjin) uygulanır. Premixed insülinlerde NPH dozu % 50 olacak şekilde ayarlanır.
- Kısa/Hızlı etkili insülin uygulaması kahvaltı öğünün yenmesine bağlıdır.
- Alternatif olarak Kısa/Hızlı etkili insülin sabah dozunun % 30-40'ı uygulanır ve cerrahiden en az 2 saat önce intravenöz infüzyon tedavisi başlanır.
- Tip 1 DM'li hastanın hafif bir kahvaltı yapmasına ve sıvı alımına (4 saat öncesine kadar) izin verilirse intravenöz sıvı tedavisi cerrahiden 2 saat öncesine kadar verilmeyebilir.

** Günde bir kez bazal insülin ve bolus insülin rejimi kullanan Tip 1 DM'li hastalarda

** Sabah yapılacak olan cerrahi girişimlerde

- Uzun etkili insülin (insülin detemir, insülin glarjin) sabah uygulanıyorsa dozunun tamamı uygulanır. Preoperatif değerlendirme kan şekeri düşüklüğü gözlenirse bazal doz % 20-30 azaltılır.

- Kısa/Hızlı etkili insülin hiperglisemi olmadıkça uygulanmaz.
- Normal kan şekeri düzeyine sahip hastalara dekstroz içermeyen sıvılar verilebilir. Uygun bazal doz ayarlaması ve yakın takiple bu yaklaşımın daha fizyolojik olabileceği bildirilmektedir.
- Alternatif olarak intravenöz infüzyon tedavisine geçilebilir.
- ** Öğleden sonra yapılacak olan cerrahi girişimlerde
 - Uzun etkili insülin (insülin detemir, insülin glarjin) sabah uygulanıyorsa dozunun tamamı uygulanır.
 - Kahvaltı öğününü yemesine izin verilen hastalarda hızlı etkili insülinin kullanılan dozu veya kısa etkili insülinin % 50'si uygulanır.
 - Tip 1 DM'li hastanın hafif bir kahvaltı yapmasına ve sıvı alımına (4 saat öncesine kadar) izin verilirse intravenöz sıvı tedavisi cerrahiden 2 saat öncesine kadar verilmeyebilir.

** İnsülin Pompası Kullanan Hastalar

İnsülin pompa tedavisinin cerrahide kullanımı esasen anestezi ekibinin kabul etmesine ve deneyimli olmasına bağlıdır.

İnsülin pompa tedavisi kullanan hastalarda yaklaşım cerrahi girişimin süresine bağlıdır. 2 saatin altında sürecek olan minor girişimlerde günlük uygun bazal hızıyla pompa kullanmaya devam edilebilir. Tip 1 DM'li hastalarda kan şekeri düzeyi değişkenlik gösterdiğinden bazal insülin hızının tespiti birkaç gün veya hafta önceden değerlendirilmeye başlanmalıdır. Farklı protokoller cerrahi sırasındaki bazal infüzyon oranları için alternatifler önermektedir. Cerrahi öncesi bazal hızı değerlendirilemeyen hastalarda bazal insülin hızının %80' e düşölmesi uygun görölmektedir. Cerrahi esnasında kan şekerindeki kısmi değerşiklikler olasıdır, pompanın durdurulmasını gerektirmez. Ancak perioperatif olarak kontrol edilemeyen kan şekeri yüksekliği veya hipoglisemi söz konusuysa intravenöz insülin infüzyonuna geçilmelidir.

Major ve acil cerrahilerde, komplikasyon gelişebilecek abdominal girişimlerde insülin pompa kullanımı uygun değildir.

Bazı protokollerde minor cerrahilerde de insülin infüzyon tedavisi veya subkutan insülin tedavisine geçilmesini savunan görüşlerde mevcuttur. 2 saatten fazla sürecek olan cerrahi girişimlerde ise intravenöz insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Tüm protokollerde açık durumunda stabil bir kan şekeri düzeyi sağlamak esastır.

Postoperatif Dönem

Postoperatif dönemdeki hipergliseminin Tip 1 DM'li hastalarda postoperatif enfeksiyon için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. İntrevenöz insülin infüzyonunun dekstroz içeren sıvı ile birlikte kullanımı ve takiben oral beslenmeye geçilmesi en

uygun yaklaşım olarak görülmektedir. Hastanın oral alımı normale dönünce kendi insülin rejimine geçilmesi önerilmektedir. Kan şekeri seviyesi 90-180 mg/dL aralığında olmalıdır. Postoperatif dönemde de kan şekeri ve kan ketonu takibi önemlidir.

İnsülin pompa tedavisi kullanan hastalarda cerrahi sonrası 1-2. saatten itibaren kan şekerinde meydana gelen yükselmeler hasta pompayı kullanabileceyse düzeltme dozu yapılarak önlenbilir. Girişim sonrası alınan ilk karbonhidratlı öğünle birlikte bolus dozlara başlanabilir.

Sonuç

İntravenöz insülin infüzyon tedavisi cerrahi öncesi başlanılmalı, postoperatif en az 2 gün devam edilmeli, yan etki olmaksızın kan şekeri normal seviyelerde tutulmalıdır. Tip 1 DM 'li çocuk ve adolesanlarda perioperatif bakımın iyi yapılabilmesi, morbidite ve mortalitenin en aza indirilmesi açısından cerrahi girişimlerin diyabet izlemi yapan tecrübeli kliniklerde yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Rhodes ET, Gong C, Edge JA, Wolfsdorf JI, Hanas R; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:224-31.
 2. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med*. 1982 Mar;72(3):439-50
 3. Rhodes ET, Ferrari LR, Wolfsdorf JI. Perioperative management of pediatric surgical patients with diabetes mellitus. *Anesth Analg*. 2005 Oct;101(4):986-99
 4. Kaufman FR, Devgan S, Roe TF, Costin G. Perioperative management with prolonged intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin in children with type I diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1996 Jan-Feb;10(1):6-11
 5. Bergman SA. Perioperative management of the diabetic patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Jun;103(6):731-7.
 6. Boord JB, Graber AL, Christman JW, Powers AC. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1763-7.
 7. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1408-14.
-

8. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyininckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
9. Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4 Suppl):S116-25.
10. Marks JB. Perioperative management of diabetes. *Am Fam Physician*. 2003 Jan 1;67(1):93-100.
11. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract*. 2015;2015:284063.
12. Glistler BC, Vigersky RA. Perioperative management of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Jun;32(2):411-36.
13. Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am*. 2003 Jan;87(1):175-92
14. Klingensmith GJ, ed. Intensive diabetes management. 3rd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2003.
15. Marks JB. Perioperative management of diabetes. *Am Fam Physician*. 2003 Jan 1;67(1):93-100.
16. Umpierrez GE, Latif K, Stoever J, Cuervo R, Park L, Freire AX, E Kitabchi A. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med*. 2004 Sep 1;117(5):291-6.
17. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, Kern S, Jacobi KE. Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin-treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth*. 2001 Jun;13(4):293-300
18. Chamberlain JJ, Kalyani RR, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, Herman WH. Treatment of Type 1 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2017 Oct 3;167(7):493-498.
19. Boyle ME, Seifert KM, Beer KA, Apsey HA, Nassar AA, Littman SD, Magallanez JM, Schlinkert RT, Stearns JD, Hovan MJ, Cook CB. Guidelines for application of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the perioperative period. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jan 1;6(1):184-90.
20. Ma D, Chen C, Lu Y, Ma J, Yin P, Xie J, Yang Y, Shao S, Liu Z, Zhou X, Yuan G, Yu X. Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in perioperative patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Dec;15(12):1010-8.
21. Corney SM, Dukatz T, Rosenblatt S, Harrison B, Murray R, Sakharova A, Balasubramaniam M. Comparison of insulin pump therapy (continuous subcutaneous insulin infusion) to alternative methods for perioperative glycemic management in patients with planned postoperative admissions. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Sep 1;6(5):1003-15.
22. Boyle ME, Seifert KM, Beer KA, Apsey HA, Nassar AA, Littman SD, Magallanez JM, Schlinkert RT, Stearns JD, Hovan MJ, Cook CB. Guidelines for application of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the perioperative period. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jan 1;6(1):184-90

23. Partridge H, Perkins B, Mathieu S, Nicholls A, Adeniji K. Clinical recommendations in the management of the patient with type 1 diabetes on insulin pump therapy in the perioperative period: a primer for the anaesthetist. *Br J Anaesth.* 2016 Jan;116(1):18-26.
 24. Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice. *Cleve Clin J Med.* 2009 Nov;76 Suppl 4:S53-9.
 25. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care.* 2013 Mar 6;17(2):305.
 26. Thompson BM, Stearns JD, Apsey HA, Schlinkert RT, Cook CB. Perioperative Management of Patients with Diabetes and Hyperglycemia Undergoing Elective Surgery. *Curr Diab Rep.* 2016 Jan;16(1):2
 27. Miller JD, Richman DC. Preoperative Evaluation of Patients with Diabetes Mellitus. *Anesthesiol Clin.* 2016 Mar;34(1):155-69
-

PATOFİZYOLOJİ, KLİNİK - TANI

Prof. Dr. İlknur Arslanoğlu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Giriş

Erişkindeki durumun tam tersine çocukluk çağı diyabet sıklığında tip 2 diyabetin payı genelde düşüktür. Ancak bu oran etnik, coğrafi ve sosyoekonomik durumla değişkenlik göstermektedir. Örneğin ABD’de beyaz olmayanlarda ve düşük sosyokültürel düzeyli ailelerde, Uzak Doğu’da ise yüksek sosyokültürel düzeyli ailelerde sık görülmektedir.

Bundan bir-iki dekad öncesine kadar tip 2 diyabet 18 yaş altında ihmal edilebilecek kadar az görülüyordu, kısmen de öyle zannediliyordu. Güncel olarak, 18 yaş altı tip 2 diyabet olgularının arttığı, bunun da toplumda obezite ve metabolik sendroma yatkınlığın artmasıyla paralel olduğu kanısı yaygındır. Tip 1 ve tip 2 diyabetin karakteristikleri birbirinden farklı olmakla birlikte iki ucu birbirine yaklaştıran veya örtüştüren durumların sıklığı ayırıcı tanıda zorluk yaratmaktadır. Bu zorluğun bir nedeni de 18 yaş altı tip 2 diyabetinin son yıllarda öne çıkması nedeniyle klinik deneyim birikiminin az olmasıdır. Yine MODY olgularının da son yıllarda giderek daha açıklık kazanması, her üç diyabet tipinin ayırıcı tanısını kısmen zorlu bir gereklilik olarak karşımıza getirmektedir.

Tablo 1: Tip 1, tip 2 ve MODY diyabetin karakteristik olgularda özellikleri

	Tip 1 diyabet	Tip 2 diyabet	MODY
Başlangıç yaşı	Her yaş	10 yaş altı nadir	Her yaş
Başlama hızı	Ani	Yavaş	Yavaş
Başlangıç kliniği	Ketoasidoza yatkın	Ketoasidoz yok	Ketoasidoz yok
İnsüline bağımlılık	Kalıcı	Geçici	Birçok tipte yok
İnsülin direnci	Yok	Var	Yok
Adacık otoimmünitesi	Var	Yok	Yok
Endojen insülin	Düşük, hızla azalır	Yüksek, göreceli az	Hafif düşük, stabil
Vücut tartısı	Tanıda düşük	Yüksek	Normal
Metabolik sendrom bulguları	Yok	Var	Yok
Aile öyküsü	Seyrek	Sık	Çok sık, üç kuşakta tekrarlar

Tablo II: Tip 1, tip 2 ve MODY diyabetin karakteristik özelliklerinin istisnaları

Başlangıç yaşı	Ergenlikteki fizyolojik insülin direnci nedeniyle tip 1 ve MODY olguları da çoğunlukla bu yaşlarda tanı alır
Başlama hızı	Yavaş seyirli tip 1 ve ani stresle metabolik dekompanse tip 2 olguları vardır
Başlangıç kliniği	Farkındalık artışı nedeniyle hiperglisemi evresinde tanı alan tip 1 olguların yanısıra tip 2 diyabetin sinsi seyretmesi nedeniyle akut metabolik dekompanseasyonla ketoz gelişen tip 2 olgular saptanmaktadır.
İnsüline bağımlılık	Tip 1 diyabette balayı dönemi, düşük karbonhidrat tüketimi, fit olma durumu pubertal dönem dışında insülin gereksinimini çok azaltabilir. İlerlemiş tip 2 olgular insüline bağımlı kalırlar.
İnsülin direnci, vücut tartışı, metabolik sendrom bulguları	Yaygınlaşan obezite, olumsuz yaşam koşulları ve puberte nedeniyle tip 1 diyabete insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom eşlik edebilmektedir. Ayrıca pubertenin fizyolojik insülin direnci insülin gereksinimini yükselten etmendir.
Adacık otoimmünitesi	Tip 1 diyabete kanıt oluşturabilecek tüm adacık otoimmünite belirteçleri bilinmemekte veya her olguda bakılamamaktadır. Adacık antikor pozitifliğinin toplumda sanıldığından yaygın görüldüğü ve tip 2 diyabetle birliktelik gösterebileceği savı da mevcuttur.
Endojen insülin	C peptid akut dönemde gerçek rezervi yansıtmayabilir, ayırt edici düzeyleri net değildir.
Aile öyküsü	Tip 2 diyabet sıklığının erişkin nüfusta artması tip 1 ve 2 olgularda MODY benzeri aile öyküsüne yol açabilmektedir.

Tanı

Genel olarak diyabetin tanı ölçütleri başka bölümde anlatılacaktır. Ancak tip 2 diyabet çok geniş bir başvuru kliniği yelpazesi sergilediğinden şu bilginin vurgulanması gerekir: Açlık, yüklemmeden 2 saat sonra veya HbA1c ölçütlerinden hangisi pozitif olursa olsun, belirgin diyabet kliniği yoksa sonuç tekrar görülmeden tanı konmamalıdır. Testlerin hiç biri tek başına yeterince güçlü dayanak oluşturmaz.

Testler sonucunda hasta diyabet tanısı aldıysa Tablo I'de verilen ölçütlere göre tip 2 diyabet tanısı konabilir. Mevcut bir skorlama sistemi olmadığından tipik olmayan olgularda tanı klinik kanaate göre konur ve izlemdeki klinik ve laboratuvar bulgular kanaati güçlendirir veya zayıflatır.

Adacık antikorlarının pozitif olması tip 1 diyabet ve erken insülin tedavisi ölçütüdür. Tip 1 ve tip 2 diyabet multifaktöriyel genetik geçişli ve çevresel nedenlerle de kombine etiyoloji gösterdikleri için kanıt oluşturacak genetik test söz konusu değildir. Ancak MODY kliniği gözleniyorsa, ki MODY tipi diyabet bir grup farklı klinikteki tek gen bozukluğu ile oluşan hastalıkların bir grup adıdır, ilgili gen mutasyonu gösterilerek kesin tanı konabilir.

Tip 2 diyabet tanısı konulduktan sonra komplikasyonlar ve birlikte görülebilecek hastalıklar araştırılmalıdır. Mikro ve makroanjyopatik komplikasyonların tip 1 diyabette tanıdan yıllar sonra ve kötü kontrolle bağlantılı olarak gelişmesine karşın tip 2 diyabette hafif-orta hiperglisemi yıllarca tanı konmadan kalabileceğinden tanı anında komplikasyon görülebilmektedir. Birliktelikler açısından lipid bozuklukları, karaciğer yağlanması, obstrüktif uyku apnesi ve depresyon atlanmamalıdır. Gebelik de sosyal koşullara göre dışlanması gereken bir olasılıktır.

Patofizyoloji

Tip 2 diyabet, insülin direnci varlığında salgılanan insülinin metabolik gereksinimi karşılayamaması, yani göreceli insülin eksikliği sonucu gelişir. Yani temel neden insüline reseptör yanıtının yeterli olmamasıdır. Ancak yine multifaktöriyel olan bu insülin direncine yatkınlık, diyabetin diğer özel tipleri başlığı altında sınıflandırılan Tip A insülin direnci, insülin direnci sendromları ve insülin reseptörlerine karşı otoantikörlerin varlığı tablolarından farklıdır. Tip 2 diyabette insülin direnci genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenlerle tedricen gelişir. Göreceli insülin eksikliği de tabloya daha sonra eklenir. Yetersiz insülin salgısına yol açacak bir otoimmün olay yoktur, kişiye göre değişen genetik, çevresel ve metabolik nedenler bu duruma yol açmaktadır. İnsülin salgı durumu da, glukoz yüklemeye gecikmiş abartılı yanıtın bariz azalmış salınımına kadar değişkenlik göstermektedir.

Çocuk ve adolesan tip 2 diyabetlilerde insülin salgısındaki zamana bağlı azalma erişkinlere göre çok daha hızlı olmaktadır. Genellikle tabloya insülin direnci için tipik olan dislipidemi, hipertansiyon, PCOS, yağlı KC de eşlik eder. Olguların %25 i ketoasidozla başvurmaktadır.

Tarama, Başvuruda Alınacak Tetkikler ve Ayırıcı Tanı

Tarama (ISPAD-2014 Uzlaşısına Göre)

Erişkinlerde tip 2 diyabet için toplum tabanlı taramalar bile maliyet etkin olabilmektedir. Ancak veriler özellikle ergenlik öncesi çocuklarda obezitede diyabet riskinin çok düşük olduğunu gösterdiğinden obezitede bile rutin taramayı desteklememektedir. Bu yaş grubunda disglisemi (prediyabet veya diyabeti destekleyen herhangi bir bulgu) genellikle diğer metabolik sendrom bulgularından sonra gelişir ve bunların taranması, pozitifse diyabet araştırılması daha maliyet etkindir. Tekrarlanan birey bazlı OGTT de konkordansın % 30 bulunması, HbA1c'nin diyabet tanısında dayanak olma potansiyelinin erişkinlerdeki kadar olmaması da taramanın gerekliliğini sorgulatan gerçeklerdir. Bu durumda semptomları olmayan obez bir çocuk veya ergende ailede diyabet öyküsü, akantozis nigrikans, yüksek kan basıncı, diyabet komplikasyonu şüphesi uyandıran göz, böbrek veya sinir sistemi bulguları varsa diyabet açısından tarama yapılmalıdır. *(Yazarın notu: Açlık şekeri ucuz bir tetkik olduğundan beden kitle indeksi 95 percentilin üzerindeki pubertal olgularda bakılmalıdır.)*

İnsülin Direncinin Gösterilmesi

Altın standart glukoz klemp tekniği ve ikinci sırada gelen IVGTT (intravenöz glukoz yükleme) ancak araştırma için başvurulabilecek yöntemlerdir. OGTT de insülin yanıtı, açlık insülin ve glukoz oranlarına dayalı göstergeler (HOMA-IR ve diğer), HDL kolesterol/trigliserid oranı erişkinlerde daha uzlaşmış ölçütlerin söz konusu olduğu, çocuklarda ise yeterli ölçüt bulunmayan yöntemlerdir. Bunların hiçbiri klinik ortamında önerilmemektedir.

Tip 2 Diyabet Düşünülen Hastadan Başvuruda Alınacak Tetkikler

Eğer klinik yönden çok tipik bir olgu söz konusuysa doğrudan tip 2 diyabet tanısı konabilir ve birliktelik ve komplikasyonlar yönünden tarama yapılmalıdır.

Tablo III: Tip 2 diyabet tanısı konulduğunda istenecek tetkikler

Plazma glukoz ve insülin
Üre, BUN, kreatinin ve elektrolitler
Trigliseridler ve karaciğer enzimleri
İdrarda mikroalbümin/kreatinin oranı
Gözdibi muayenesi
Sinir ileti hızı ölçümü

Klinik bulguların tipik olmadığı olgularda iyi bir aile öyküsü alınması, perinatal öykü, ilaç alımı ve geçirilmiş hastalıklar MODY ve sekonder diyabetler yönünden yol gösterici olabilir. İyi bir fizik değerlendirme ile sendromik olguların ayırt edilmesi gerekir. C-peptid düzeyi tip 1, tip 2 ve MODY ayırımında yardımcı olabilir. Adacık otoimmünesine yönelik tetkikler de tip 1 olguların ayırımında önemlidir. Genetik göstergeler tip 1 ve 2 açısından araştırma aşamasında olmakla birlikte MODY'den şüpheleniliyorsa yardımcı olur.

Kaynaklar

1. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Bartlett T, Maahs D. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 26–46.
2. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K et al. A clinical trial to maintain glycaemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366: 2247–2256.
3. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1735–1741.
4. The SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716–2724.

TİP 2 DM TEDAVİSİ

Prof. Dr. Olcay Evliyaoğlu

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Tedavi Amaçları

Tip 2 DM tedavisinin amaçları kan glukoz düzeylerini ve vücut ağırlığını normal aralığa getirmek, hareketi arttırmak ve böylece gelişebilecek bozuklukları (hipertansiyon, dislipidemi, nefropati, uyku bozuklukları ve karaciğer yağlanması gibi) önlemektir. Bu amaçları sağlamanın en önemli yolu kişinin diyabetini yönetebilecek eğitimi almasıdır. Hayat tarzı değişikliği ile karbonhidrat ve kalori alımının azaltılması, hareketli yaşamın benimsenmesi bu eğitimin en önemli parçasıdır.

Eğitim

Olgunun ve ailesinin bu konuda uzman bir ekip (diyetisyen, psikolog, egzersiz uzmanı) tarafından eğitilmesi gerekir. Uygun beslenme ve hareketi içeren hayat tarzının düzenlenmesi tedavinin vazgeçilmez unsurudur. Hayat tarzının tip 2 DM gelişiminde ne kadar çok etkili olduğu, obezite ve tip 2 DM arasındaki ilişki aile ve olgulara çok iyi anlatılmalı ve anlaşıldığından emin olunmalıdır. Bu konudaki değişiklikler birden büyük değişiklikler şeklinde değil küçük adımlar ile başlamalıdır. Böylece önerilerin yapılabilirliği artırılmış olur. Asıl önemli olan yapılan değişikliklerin kalıcı olmasının sağlanmasıdır.

Farklı çalışmalarda glukoz intoleransı ve tip 2 DM geliştirme riski yüksek olan gruplarda hayat tarzının düzenlenmesi ile tip 2 DM insidansının azaldığı gösterilmiştir.

Alınan besinlerin miktarı, cinsi ve öğün sayısı kayıt edilmelidir. Hareket programı da günlük çizelge içinde bulunmalıdır.

Bütün davranışsal değişikliklerde olduğu gibi dinamik ve sürdürülebilir ödül sistemi başarı için yardımcı olabilir.

Tedavinin başlarında bazı olgularda tanıda belirsizlik olabilir. Özellikle adolesan dönemde, diyabet tipi başlangıçta tam belli olmayabilir ve bu durum ailelerde huzursuzluk yaratabilir. Böyle bir durum söz konusu olduğunda ailelere diyabet türü ne olursa olsun amacımızın kan glukoz düzeylerini normal aralığa getirmek olduğu belirtilmelidir. Bu amaç için de doğru beslenme ve hareketli yaşam tarzı vazgeçilmezdir.

Beslenmenin Düzenlenmesi

Beslenme, ailenin sosyoekonomik koşullarına uygun düzenlenmelidir. Aile sağlıklı beslenme önerilerine inanmalı ve içselleştirmelidir. Kişinin ağırlık kaybını sağlayacak kişisel düzenlemeler yanında, genel olarak karbonhidrat, toplam ve doymuş yağ miktarlarının azaltıldığı, lifli gıdaların arttırıldığı beslenme düzenleri önerilmelidir.

Beslenmenin olmazsa olmazları

1. Şeker içeren içecekler ve hazır meyve sularının beslenmeden tamamen çıkarılması ağırlık kaybı için şarttır.
2. Meyve ve sebze alımı arttırılmalıdır.
3. İşlenmiş ve paketlenmiş gıdalar kullanılmamalıdır.
4. Rafine basit şekerlerden yapılmış gıdalar (şeker gibi) tüketilmemelidir.
5. Besinlerin cinsi kadar miktarları da önemlidir. Besinler belli oranlarda, kişisel paylar olarak tüketilmelidir.
6. Evin dışında yemek yenilmesi azaltılmalıdır.
7. Glisemik indeksi düşük gıdalar seçilmelidir. Örneğin beyaz un yerine tam buğday unu içeren gıdalar tercih edilmelidir.
8. Doğru beslenmenin sağlanmasında en önemli etken ailedir. Aile beslenme tarzını gözden geçirmeli ve uygun koşulları sağlamalıdır. Geleneksel beslenme tarzımız, örneğin sebze ve eti birlikte içeren tencere yemekleri teşvik edilmelidir. Kahvaltı kesinlikle atlanılmamalıdır. Yemek, aile fertlerinin birlikte oturduğu masa etrafında bir sosyal etkinlik olarak düşünölmeli, kişisel belirli bir pay içinde ve yavaş yemek amaçlanılmalıdır.

Hareketin düzenlenmesi

Diyabet yönetiminin ana ayaklarından biri egzersizdir. Düzenli egzersiz, kardiyovasküler risk etmenlerini azaltır, kan glukozunun kontrolüne ve ağırlık kaybına yardım eder. Tip 2 DM'li gençler günde en az bir saat egzersiz yapmaya yönlendirilmelidirler. Hareketsiz zamanı azaltıp daha hareketli bir yaşam tarzını benimsetmek gerekir. Ailenin bu konudaki desteği çok önemlidir. Hareketli aile ekinlikleri desteklenmelidir.

Glisemik İzlem

Kan glukoz düzeylerinin izlemi düzenli olmalıdır. İzlemede açlık ve tokluk kan glukoz değerleri kayıt edilmelidir. İzlemin sıklığı, olgunun glisemik durumuna ve kaynaklarına göre kişisel olmalıdır. Glisemik hedeflere erişildikten sonra haftada birkaç kez açlık ve tokluk kan şekerlerinin bakılması yeterlidir. Hedefler aşırsa daha sık izlem yapılmalıdır. Benzer bir şekilde hastalık durumlarında, düşük veya yüksek kan şekeri bulguları olduğunda izlem aralığı sıklaştırılmalıdır.

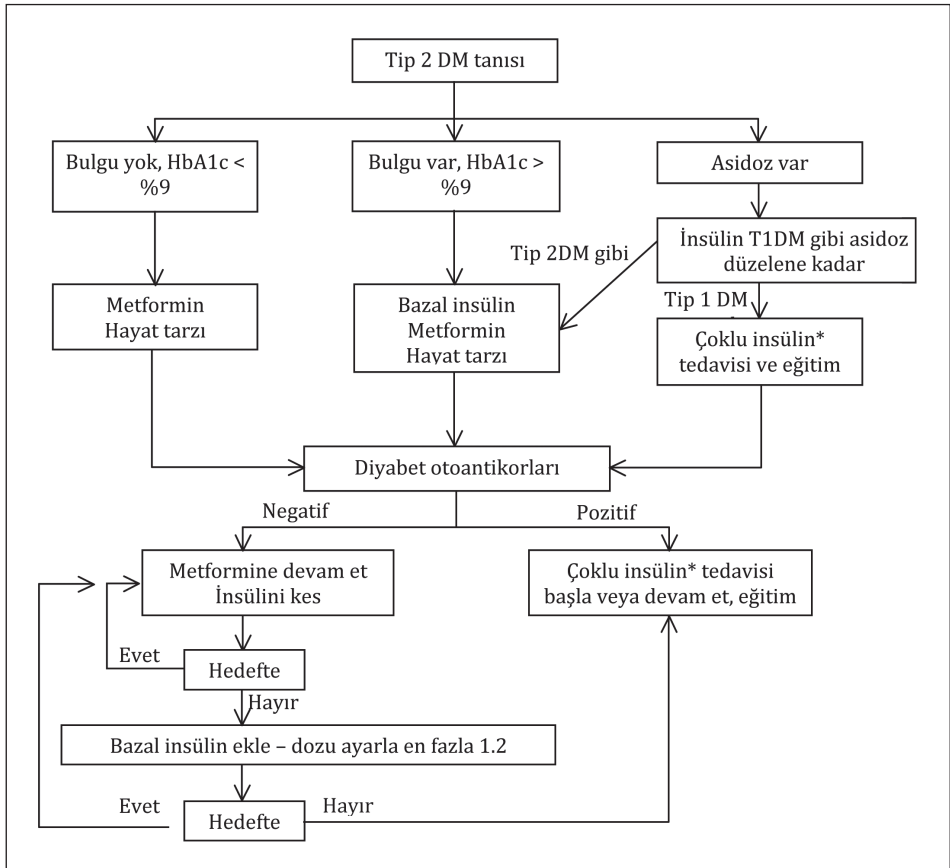
İnsülin veya sulfonilüre grubu ilaç alan olgular, bulgu vermeyen kan şekeri düşüklüğü açısından izlenilmelidirler.

HbA1c düzeyi yılda en az iki kez bakılmalıdır. İnsülin kullananlarda ve metabolik kontrol kötü olanlarda yılda 4 kez ölçülmelidir.

Farmakolojik Tedavi

Tedavinin amacı insülin direncini azaltmak, pankreastan insülin üretimini arttırmak veya dışarıdan insülin vermektir. Erişkinlerde birçok ilaç bu amaç için kullanılabilen iken çocuk ve gençlerde sadece insülin ve metformin onaylanmış ilaçlardır. Diğer antidiyabetik ilaçların kullanımı çocuk ve gençlerde henüz onaylanmamıştır.

Tedavi, bulgulara, hipergliseminin şiddetine ve ketoz/ketoasidoz varlığına göre belirlenir. Ketoz ve ketoasidoz varlığında tedavi, diyabet türünden bağımsız olarak bu durumlara uygun bir şekilde yönetilir (Şekil).



Metabolik kontrolü kötü olmayan olgularda (HbA1c<9% ve bulgu yok) sadece metformin tedavisi yeterlidir. Metformin 500mg/gün dozunda başlanır. Bir hafta sonra doz 500mg daha arttırılarak günde en fazla 1000mg x2 doza çıkılabilir. Uzamış salımlı metformin tabletleri de kullanılabilir. Sadece metformin tedavisi alan olgularda 3-4 ay içerisinde, HbA1c %6,5'un altına düşmez ise tedaviye bazal insülin eklenmelidir. Bazal insülin (1,2U/kg doza çıkılmasına rağmen) ve metformin tedavisi ile hedef HbA1c'ye (< % 6,5) ulaşılamaz ise öğün öncesi kısa etkili insülinler de başlanmalıdır.

Metabolik kontrolü kötü olan ancak ketoasidozu olmayan olgularda metformin ile birlikte insülin başlanması uygundur. Günde tek doz NPH veya bazal insülin (0,25-0,5U/kg başlangıç dozu) yeterli olabilir. Genellikle 2-6 hafta içinde insülin kesilip tek metformin tedavisine devam edilebilir. Ketoasidoz varlığında ise ketoasidoz tedavisi yapılmalıdır.

Metformin: Karaciğer, kas ve yağ dokusunda adenozin monofosfat (AMP) kinaz üzerinden etkilidir. Ancak en belirgin etkisi karaciğer üzerindedir.

- Glukoneogenezi azaltarak karaciğerin glukoz çıkışını azaltır.
- Kas ve yağ dokusunda insülin uyarısı ile glukoz alımını artırır.
- Başlangıçta anoreksik etkisi vardır bu da sınırlı bir ağırlık kaybı sağlar.
- Tek metformin tedavisi ile hipoglisemi riski yok denecek kadar azdır.
- Uzun süreli kullanımı HbA1c'nin %1-2 azalması ile ilişkili bulunmuştur.
- Mide bağırsak sistemi (geçici karın ağrısı, ishal ve bulantı) ile ilgili yan etkiler oluşabilir. Tedavi dozunun basamak şeklinde yavaş, yavaş arttırılması bu yan etkilerin oluşmamasını sağlayabilir. Ayrıca uzun salınım preparatları ile daha az yan etki bildirilmiştir.
- Metformine bağlı laktik asidoz oldukça seyrek görülür. Böbrek, kalp ve solunum yetmezliği olanlara ve radyografik kontrast madde alanlara verilmemelidir. Mide bağırsak hastalıklarında geçici olarak kesilmelidir.
- Polikistik over sendromu olan kızlarda ovulatuvar işlevleri normalleştirebilir ve hamilelik olasılığını arttırabilir.

Metformin ile karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma, baş ağrısı, trasaminazlarda yükselme gibi yan etkiler gelişebilmektedir.

İnsülin tedavisi, almaç direnci nedeni ile düzeyleri yüksek olmasına rağmen glisemik kontrolün sağlanmasında etkindir. İnsülin tedavisi ile birlikte hipoglisemi olabilir ancak çok nadir görülür. Ağırlık artışı olabilir. Önlemek için uygun beslenme ve hareketin sağlanması gerekir.

Kaynaklar

1. Zeitler, P., et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*, 2014. 15 Suppl 20: p. 26-46.
2. Copeland, K.C., et al., Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*, 2013. 131(2): p. 364-82.
3. Schellenberg, E.S., et al., Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 159(8): p. 543-51.
4. Yoon, U., L.L. Kwok, and A. Magkidis, Efficacy of lifestyle interventions in reducing diabetes incidence in patients with impaired glucose tolerance: a systematic review of randomized controlled trials. *Metabolism*, 2013. 62(2): p. 303-14.
5. Lee, S. and Y. Kim, Effects of exercise alone on insulin sensitivity and glucose tolerance in obese youth. *Diabetes Metab J*, 2013. 37(4): p. 225-32.
6. Fitch, C., et al., Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*, 2012. 112(5): p. 739-58.
7. Slavin, J.L. and B. Lloyd, Health benefits of fruits and vegetables. *Adv Nutr*, 2012. 3(4): p. 506-16.
8. Jensen, M.D., et al., 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 2014. 129(25 Suppl 2): p. S102-38.
9. Bretzel, R.G., et al., Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 371(9618): p. 1073-84.

TİP 2 DİYABETİN ÖNLENMESİ

Prof. Dr. Filiz Tütüncüler

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Tüm dünyada özellikle son 20 yılda çocuk ve ergenlerde şişmanlığın artışına paralel olarak tip 2 diyabet sıklığı da artmaktadır. Tip 2 diyabet genetik yatkınlığı olan şişman çocuklarda şişmanlığın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Tip 2 diyabete yönelik koruma yöntemleri birincil (primer), ikincil (sekonder) ve üçüncül (tersiyer) koruma olarak tanımlanır.

Birincil (Primer) Koruma: Tip 2 diyabet ve tip 2 diyabetin komplikasyonları açısından risk altında olan çocuklar ile tüm çocuk ve ergenlerde şişmanlığın gelişiminin önlenmesidir. Bu nedenle tip 2 diyabetin önlenmesine yönelik birincil koruma yöntemleri aynı zamanda şişmanlığın önlenmesi veya tedavisine yöneliktir.

İkincil (Sekonder) Koruma: Tip 2 diyabet gelişiminin erken dönemde saptanması için tarama yapılmasıdır.

Üçüncül (Tersiyer) Koruma: Tip 2 diyabet tanısı alan çocukların tip 2 diyabetin komplikasyonlarından korunması veya komplikasyon gelişmişse, bu komplikasyonların kontrolüne yöneliktir.

BİRİNCİL KORUMA

Tip 2 diyabetin önlenmesi için hedef tip 2 diyabet gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya bu risk faktörlerinin gelişiminin önlenmesidir. Tip 2 diyabet açısından başlıca risk faktörleri; şişmanlık, fiziksel aktivitenin azalması, hareketsiz yaşam (sederanter yaşam), yüksek enerji içeren gıdaların tüketilmesidir. Tip 2 diyabetin şişmanlıkla paralel artış göstermesi nedeniyle şişmanlığın önlenmesine yönelik geliştiren yöntemler aynı zamanda tip 2 diyabetin gelişimini önleyici yöntemleridir.

Tip 2 diyabet ve eşlik eden diğer sorunların gelişiminin önlenmesinde en önemli yöntem sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesidir. Yaşam tarzının düzenlenmesi; sağlıklı beslenme, fiziksel aktivite artışı ve yaşam tarzına yönelik alışkanlıkların düzeltilmesi açısından davranış eğitimi içerir.

I. Yaşam Tarzının Düzenlenmesi

Sağlıklı Beslenme: Günümüzde ev dışında ve ayakta atıştırma şeklinde yeme alışkanlıklarının artışıyla beraber lokantalarda çabuk hazırlanan, daha ucuz ve büyük porsiyonlar şeklinde sunulan yüksek kalorili yiyecekler (fast food) tüketme alışkanlığından vazgeçilmesi gereksiz kalori alımının azaltılması açısından önemlidir. Çocukların şeker ve tatlandırıcı içeren içecekleri tüketmemesi veya tüketiminin sınırlandırılması, taze sebze ve meyve yeme alışkanlığı kazandırılması, sabah kahvaltısının mutlaka yapılması, ailenin birlikte yemek yemesi ve yemek süresinin en az 20 dk olmasına özen gösterilmesi, yiyeceğin çocuğa ödül olarak sunulmaması, dışarıda yemek yerine evde aile ile birlikte yemek yeme alışkanlığı kazandırılması, bilgisayar kullanırken veya video oyunları sırasında yemek yenilmemesi sağlıklı beslenme kuralları olarak sayılabilir. Çocukta şişmanlık geliştiği saptanmışsa mutlaka bir beslenme uzmanına yönlendirilmeli ve çocuğun büyüme ve gelişimini sürdürürken aynı zamanda kilo vermesini (~0.5kg/hafta) sağlayacak dengeli bir beslenme planı hazırlanmalıdır. Yemek porsiyonlarının küçültülmesi ve atıştırmalıkların kısıtlanması önemlidir. Beslenme planının aile ile birlikte uygulanması kilo vermede ve verilen kilonun geri alımını engellemede başarı sağlanması açısından önemlidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar düşük karbonhidrat içeriği olan diyetin (günlük kalorinin <math>< 50\%</math> karbonhidrattan oluşur) düşük yağ içeren diyetle (günlük kalorinin %45-65 karbonhidrat, <math>< 35\%</math> i yağ ve %15'i protein) göre kilo vermede daha etkin olduğunu, kardiyometabolik ölçütleri (insülin direnci, hiperinsülinemi) daha hızlı ve iyi düzelttiğini göstermiştir.

Fiziksel Aktivite: Son yıllarda çocukların fiziksel aktivitesi giderek azalmaktadır. Özellikle okullarda beden eğitimi ders saatlerinin azalmasının yanı sıra, çocukların sokakta oynama sürelerinin azalması ve bunun yerine evde televizyon izleme ve video oyunları oynama şeklinde hareketsiz zaman geçirme sürelerinin artması hareketsiz yaşamın en önemli nedenidir. Ayrıca çocukların oyun oynayabileceği güvenli çevrenin yetersizliği, okul sonrası fiziksel aktivite programlarının olmayışı ve birçok yerleşim yerinde egzersiz yapabilecekleri bir merkezin bulunmayışı hareketsiz yaşamın oluşmasında etkindir. Çocukların fiziksel aktivitelerinin artışı sağlayacak çevresel donanım ve davranış modelleri geliştirilmelidir. Küçük çocuklar zaman sınırlaması olmadan her çeşit oyunu istedikleri sürece oynayabilmelidir. Büyük çocuklar hoşlanacakları fiziksel aktivitelere aileler ve öğretmenler tarafından teşvik edilmelidir. Beş yaş üstü çocuklar günlük en az 60 dakika yoğun egzersiz, 0-4 yaş grubu çocuklar ise 180 dakika hafif - orta veya yoğun egzersiz yapabilmelidir. Okul çocukları ve ergenler her gün en az 60 dakika orta düzeyde egzersiz veya okul günleri (en az 5 gün) aerobik egzersiz yapmalıdır. Çocukların aileleri ile birlikte egzersiz yapmaları hareketli yaşam alışkanlığı kazanması açısından önemlidir. ABD Hastalık Kontrol Komitesi herkese haftada 7 gün süreyle 30 dakika orta düzeyde veya yoğun egzersiz yapmayı önermektedir.

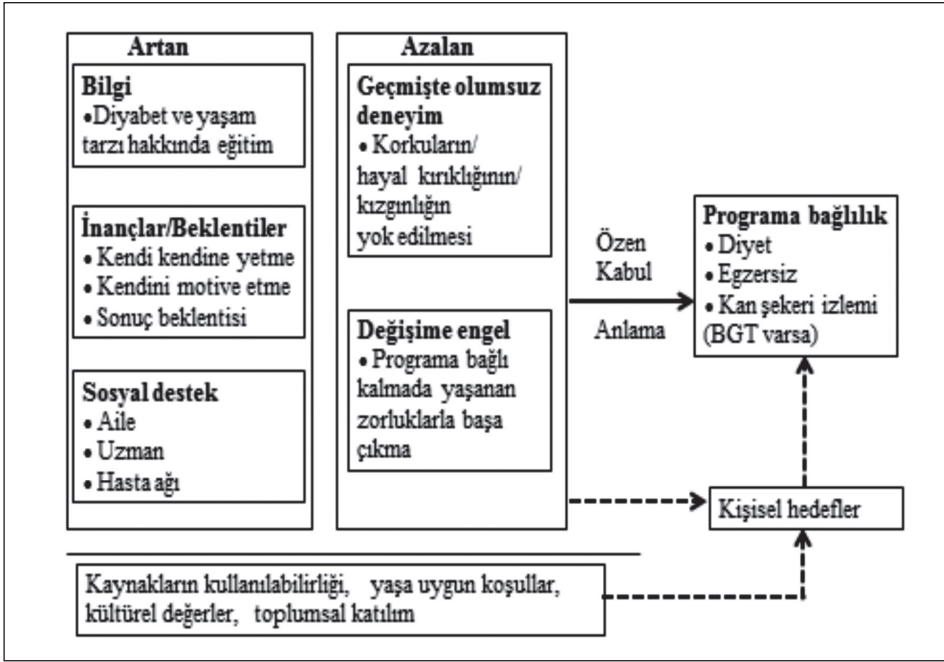
Diyetle birlikte egzersiz yapılması kilo vermede son derecede etkilidir. Diyet olmaksızın tek başına yapılan egzersizin en önemli faydası ağırlık kaybı olmaksızın,

insülin duyarlılığının artması sonucu metabolik bulguların düzelmesi ve kardiyovasküler sağlığın kazanılmasıdır. Günde 30 dakika yapılan egzersizin endotel işlevleri ve inflamatuvar belirteçlerde düzelmeye yaptığı, haftada 5 gün 20 dakikalık kısa süreli yapılan egzersizin ise insülin direncini düzelttiği ve bedeni zinde tuttuğu saptanmıştır.

Çocuklarda hareketsiz yaşam (sedanter yaşam) alışkanlığını önlemek amacıyla 2 yaşından küçük çocukların televizyon seyretmemesi ve tablet bilgisayar / telefon kullanmaması, 2 yaşından büyük çocukların televizyon seyretme ve video oyun sürelerinin günde 2 saat ile sınırlandırılması gerekir. Yakın mesafede bulunan market, park, okul gibi yerlere yürüyerek gidilmesi, asansör yerine merdiven kullanılması, ev işi ve dışarda alışveriş işlerine çocuğun yardımcı olmasının sağlanması önemlidir. Çocuklarda fiziksel aktivitenin artışı sağlayan en etkin yöntem televizyonun kapatılması, odasında televizyon bulundurulmamasıdır. Çocuğun odasında televizyon olmaması daha rahat ve yeterli düzeyde gece uykusu uyumasına da katkı sağlayacaktır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada yeterli süre uykunun çocuğu şişmanlık ve tip 2 diyabet gelişiminden koruduğu bildirilmiştir.

Davranış Eğitimi: Yaşam tarzının değiştirilmesi ve beslenme alışkanlığı kazanılması için davranış eğitimi ve ebeveynlerin eğitimi çok önemlidir. Davranış eğitimi verilmeden tek başına yapılan egzersizin kilo vermede başarılı olmadığı, ancak eğitim ve egzersiz birlikte veya egzersiz ve beslenme değişikliği birlikte yapıldığı takdirde kilo vermeyi sağladığı saptanmıştır. Ebeveynlerin çocuğa yemeği bir ödül olarak sunmaması, çocuğun zorla beslenmemesi, düşük tartılı doğan bebeklerin aşırı kilo alımından kaçınılması için fazla beslenmemesi, ailenin birlikte yemek yeme alışkanlığı kazanması, dışarıda yemek yemenin azaltılması ve hızlı hazırlanan ve ayaküstü tüketilen yiyeceklerin yenilmemesi konusunda aile bilgilendirilmelidir. Çocukların başarabilecekleri süreli etkinliklerde (takım veya bireysel oyunlar) yer almaları aileler tarafından teşvik edilmeli, çocuğun kendi kendini denetlemesine izin verilmelidir. Şişmanlık gelişmiş ise şişmanlığa yol açan davranışların terk edilmesi ve sağlıklı yaşam şeklinin benimsenmesine yönelik davranışların kazanılmasında aile odaklı davranış terapisine ihtiyaç duyulabilir. Kilo vermede karşılaşılan sorunlar ve engellerin ortadan kaldırılmasına yönelik olarak aile bireyleri ile tartışılarak uygun çözümler bulunmalıdır.

Tip 2 diyabetin önlenmesi bir halk sağlığı sorunudur ve tüm toplum bu konuda aydınlatılmalıdır. Çocuklar ve aileleri beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve fiziksel aktivite açısından desteklenmelidir. Aile dışında, okul, sosyal çevre, hükümet kuruluşları, besin ve reklam endüstrisi şişmanlığın ve tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesi planında yer alan önemli paydaşlardır. Şekil 1' de ergen ve genç erişkinlerde tip 2 diyabetin önlenmesine yönelik bir teorik model planı yer almaktadır. Tablo 1' de ise şişmanlığı önleme amacıyla aile, okul, sosyal çevre ve koruyucu sağlık hizmeti sunan hekimlere yönelik öneriler bulunmaktadır.



Şekil 1: Ergen/ genç erişkinlerde tip 2 diyabetin önlenmesine yönelik bir teori modeli (kesik çizgiler alternatif yolu göstermektedir) **BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı

II. İlaç Tedavisi

Şişmanlık tedavisinde kullanılan ilaçlar oldukça sınırlı sayıdadır.

Sibutramin: Santral sinir sisteminde iştahı baskılar. Sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı ve ciddi kardiyovasküler yan etkiler oluşturduğu için kullanımdan kaldırılmıştır.

Metformin: Karaciğer ve kas dokusunda insülinin etkisini artırır. Karaciğerde glukoz yapım hızını azaltır, kas dokusunda ise glukoz kullanımında artışa yol açarak kan şekeri düzeyini düşürür. Şişmanlığa yönelik özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemisi olan 10 yaş üzeri çocuk ve ergenlerde kilo verme amacıyla kullanılmış olmasına karşın, yakın zamanda yayınlanan şişmanlığın önlenmesi ve taramaya yönelik uzlaşma raporunda yalnızca kilo verme amaçlı kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Orlistat: Bağırsak lipaz inhibitörüdür. Amerikan Gıda ve İlaç Kurulunun (FDA) 12 yaşından büyük çocuklarda şişmanlık tedavisinde kullanımını onayladığı tek ilaçtır.

Magnezyum: Magnezyum (Mg) eksikliğinin insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişme riskinde artışa yol açtığı ve Mg eksikliği saptanan şişman çocuklarda Mg desteğinin tip 2 diyabet gelişimini önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir.

Çocuk ve ergenlerde şişmanlık gelişiminin önlenmesine yönelik öneriler

Kişi/ Kurum	Öneriler
Birey/ Aile	Fiziksel aktivite 1saat/gün TV ve bilgisayar kullanımı < 2 saat/gün Her gün kahvaltı yapılması Aile ile birlikte yemek yemek/ egzersiz yapmak Öğün miktarı ve atıştırmalık sayısının azaltılması Şekerli içeceklerin tüketilmemesi/azaltılması Hamilelikte uygun kilo alımı Bebeğin ilk 6 ay anne sütü beslenmesi Uyku süresinin yeterli olması (8-12 saat)
1.Basamak Sağlık Hizmeti	Hamilelerin sağlıklı beslenme ve kilo alımı konusunda eğitilmesi İlk 6 ay yalnızca anne sütü verilmesi, en az 12 ay devam edilmesi konusunda annelerin bilgilendirilmesi IUBG olan bebeklerin aşırı beslenmemesi Çocukların düzenli olarak VKİ değerlerinin izlenmesi VKİ artışı saptanan çocukların incelenmesi ve takibi Ailelere ve çocuklara sağlıklı beslenme- hareketli yaşam konusunda bilgilendirme yapılması
Okul/ Sosyal Çevre	Okulda fiziksel aktiviteler için yeterli zaman ayrılması Çocukların temel motor gelişimlerinin sağlanmasına yönelik fiziksel etkinlikler yapılması Okul kantini, öğle yemeği menüsü ve içecek satılan otomatik makinelerin içeriğinin sağlıklı beslenmeye yönelik düzenlenmesi Ders programlarına "Sağlıklı Yaşam" dersi konulması Güvenli oyun alanları, parklar, bisiklet ve yürüme yollarının yapılması

III. Cerrahi Tedavi

Son yıllarda ölümcül (morbid) şişman veya hayatı tehdit eden sorunların eşlik ettiği şişmanlığı olan ergenlerde cerrahi tedavi yöntemleri denenmektedir. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bypass ve Roux- en Y gastrik bypass en sık kullanılan cerrahi tedavi yöntemleridir.

İKİNCİL KORUMA

Günümüzde riskli çocuk ve ergenler tip 2 diyabet açısından taranmaktadır. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2000 yılında tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek risk taşıyan çocukların açlık kan şekeri (AKŞ) bakılarak taranmasına yönelik bir kılavuz yayınlamıştır (Tablo II). Ancak yüksek risk taşıyan şişman çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada yalnızca ADA ölçütü kullanıldığında olguların %68'inde bozulmuş glukoz toleransının atlandığı ve %66'sının oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile tip 2 diyabet tanısı aldığı

bildirilmiştir. Kanada Diyabet Cemiyeti yüksek risk grubundaki çocuklara OGTT yapılmasını da önermektedir (Tablo III).

Tablo II: Çocuk ve ergenlerde tip 2 diyabet tarama ölçütleri (ADA 2000 yılı kılavuzu)

Major ölçüt: Şişmanlık

- VKİ > 85 percentil (yaşa ve cinsiyete göre)
- Boya göre ağırlık > 85 percentil veya
- Rölatif tartı > %120

+

Aşağıdakilerden en az 2 risk faktörünün bulunması

- Aile öyküsünde 1. ve 2. kuşak akrabalarda tip 2 diyabet olması
- İrk/ etnik köken (Amerikan yerlileri ve Afriko-Amerikan, Hispanik, Asya/ Pasifik kökenli)
- İnsülin direnci bulguları [akantosis nigrikans (AN), hipertansiyon (HT), dislipidemi, PKOS]

Tarama yaşı: 10 yaş veya ergenlik başlama yaşı (ergenliğe erken girmişse, girdiği yaşta)

Sıklık: İki yılda bir

Test: Açlık kan şekeri

Klinik şüphe varlığında yüksek riskli çocuklar kriterleri taşımasa bile tarama yapılmalıdır.

Tablo III: Çocuk ve ergenlerde tip 2 diyabet tarama ölçütleri. (Kanada Diyabet Cemiyeti 2013 Kılavuzu)

1. Aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan çocuklarda 2 yılda bir AKŞ bakılarak tip 2 diyabet tanılır
 - I. Prepubertal çocukta ≥ 3 risk faktörü veya pubertal çocukta ≥ 2 risk faktörü varsa
 - a. Şişmanlık BKİ ≥ 95 percentil (yaşa ve cinsiyete göre)
 - b. Yüksek risk taşıyan ırk veya etnik gruptan olmak
 - c. Aile hikayesinde tip 2 diyabet varlığı ve/veya intrauterin hiperglisemi maruziyeti
 - d. İnsülin direnci bulgularının varlığı [AN, HT, dislipidemi, yağlı karaciğer (ALT > 3X normal üst sınır değeri veya USG de yağlı karaciğer görünümü)]
 - II. Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı
 - III. Atipik antipsikotik ilaçların kullanımı
2. OGTT (glukoz: 1.75 gr/kg/ doz, maksimum: 75 gr)
Ağır obez (BKİ ≥ 99 percentil (yaşa ve cinsiyete göre) ve yukarıda risk faktörlerinden birden fazlasını taşıyan çocuk ve ergenlerde tarama testi olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Pediatric Endocrinology, Fifth Edition Lifshitz F, New York: Informa Health Care, 2007; 9;169.
2. Gregg EW. Are children the future of type 2 diabetes prevention? N Engl J Med 2010; 362 (6):548-550.
3. Libman IM, Arslanian SA. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. Horm Res 2007; 67:22-34.
4. Mayer-Davis E. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment. J Am Diet Assoc 2008; 108 (4 Suppl 1):S45-51.
5. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. World J Diabetes 2013; 15 (4):270-281.
6. Gow ML, Garnett SP, Baur LA, Lister NB. The effectiveness of different diet strategies to reduce type 2 diabetes risk in youth. Nutrients. 2016; 8:486-498.
7. Bani Salameh A, Al-sheyab N, El-hneiti M, Shaheen A, Williams LM, Gallagher R. Effectiveness of a 12 week school-based programme educational preventive programme on weight and fasting blood glucose in " at risk" adolescents of type 2 diabetes mellitus: randomized controlled trial. Int J Nurs Pract 2017; 23:e 12528.
8. McCall A, Raj R. Exercise for prevention of obesity and diabetes in children and adolescents. Clin Sports Med 2009; 28:393-421.
9. Rudnicka AR, Nightingale CM, Donin AS, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes. Pediatrics 2017; 140 (3): Pii: e20170338.
10. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium: Type 2 diabetes in child and adolescent. Pediatr Diabetes 2014; 15 (Suppl 20): 26-46.
11. Tich P, Dreimane D. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Indian J Pediatr 2014; 81 (2):165-169.
12. Grossman DC, Bibbins- Domingo K, Curry SJ et al; US Preventive Services Task Force: Screening for obesity in children and adolescents: US preventive services task force recommendation statement. JAMA 2017; 317(23):2417-2426.
13. Daniels SR, Hassink SG; Committe on Nutrition. The role of the pediatrician in primary prevention of obesity. Pediatrics 2015; 136(1):e275-290.
14. Huang KK-T, Goran MI. Prevention of type 2 diabetes in young people: a theoretical perspective. Pediatric Diabetes 2003; 4:38-56.

15. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of pediatric obesity: An umbrella systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (3):763-775.
 16. Huerta MG, Roemmich JN, Kington ML et al. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care* 2005; 28 (5):1175-1181.
 17. Shoar S, Mahmoudzadeh H, Naderan M, et al. Long term outcome of bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta- analysis of 950 patients with a minimum of 3 years follow up. *Obes Surg* 2017; 27(12):3110-3117.
 18. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23:381-389.
 19. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity- a problem that is no longer restriction to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:199-206.
 20. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes* 2013; 37:S163-S167.
-

YENİDOĞAN DİYABETİ

Doç. Dr. Erdal Eren

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Tanım

Yenidoğan (neonatal) diyabet (YD) yaşamın ilk 6 ayında görülen nadir bir diyabet tipidir. Pankreas beta hücresinde, insülin üretiminde tek gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan monojenik diyabetin bir formu olarak tanımlanabilir. Nadiren 6-9. aylarda da ortaya çıkabilir. Güncel yaklaşımda YD tanısı yaşamın 9. ayına kadar uzamıştır. Beta hücre gelişim ve fonksiyonunda önemli rol oynayan genlerdeki (glukokinaz, K_{ATP} , insülin) mutasyon sonucu ortaya çıkar. Yenidoğan diyabetin genetik nedenleri son 10-15 yılda moleküler genetikteki ilerlemeler sayesinde daha anlaşılır olmuştur.

Patofizyoloji

Yenidoğan diyabetini anlamak için öncelikle fizyolojik insülin salınımını ve potasyum (K^+) kanallarının işlevini iyi anlamak gerekir. Kanda glukoz konsantrasyonu arttığı zaman pankreas beta hücrelerine taşıyıcı protein olan GLUT2 ile hücre içine glukoz girişi sağlanır, ve hücre içinde glukokinaz ile glukoz fosforilize olur. Glukozun mitokondriye girişi ATP artışına, ATP/ADP oranının değişmesine, ATP duyarlı K kanallarının (K_{ATP}) kapanmasına ve hücre zarında depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon sonrasında hücre zarı kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarının açılmasına ve hücre içine Ca^{2+} girişine neden olur. Hücre içi Ca^{2+} artışı sonrasında daha önce yapılmış ve endoplazmik retikulum (ER) içindeki granüllerde depolanan proinsülin/insülin salınımına neden olur. İnsülin salınım mekanizması net olarak aydınlatılamasa da şu ana kadar ana hatlarıyla kabul görmüş mekanizma budur (Şekil 1). Sadece glukoz değil aminoasit ve yağ asitlerinin de insülin salınımını artırdığı bilinmektedir. YD' de K^+ kanal kusurları varsa K^+ kanal açık kalacağından depolarizasyon olmayacak ve insülin salınımı olmayacaktır. Sadece K^+ kanalları değil insülin üretiminde görevli çekirdek (insülin geni), sitoplazma (glukokinaz geni), lizozom (SLC29A3) ve ER (WFS1 veya EIF2AK3) patolojilerinde de YD gelişebilir.

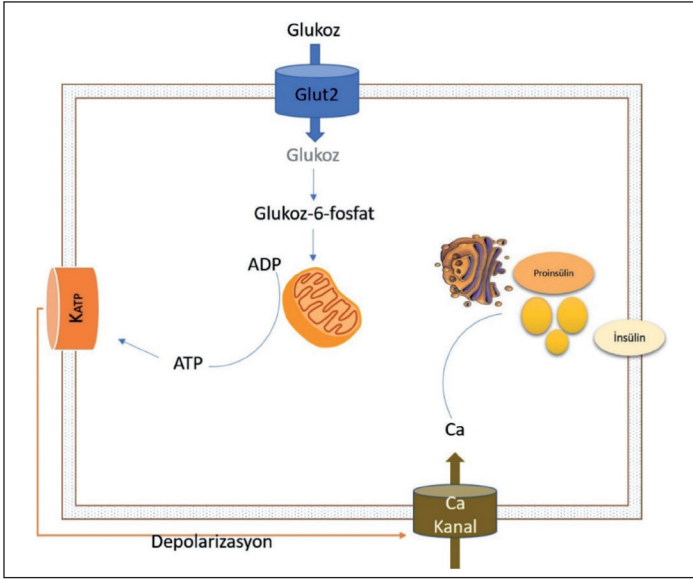
Genetik ve Klinik

Şu ana kadar yaklaşık 20 gen tanımlanan YD'de etiyolojik geni ve bu genin nasıl etkilendiğini bilmek gerekir. Genetik-klinik korelasyonu son 10 yılda daha net olarak açıklanan YD'de asıl sorun insülin sentez veya salınımındaki bozukluklardır.

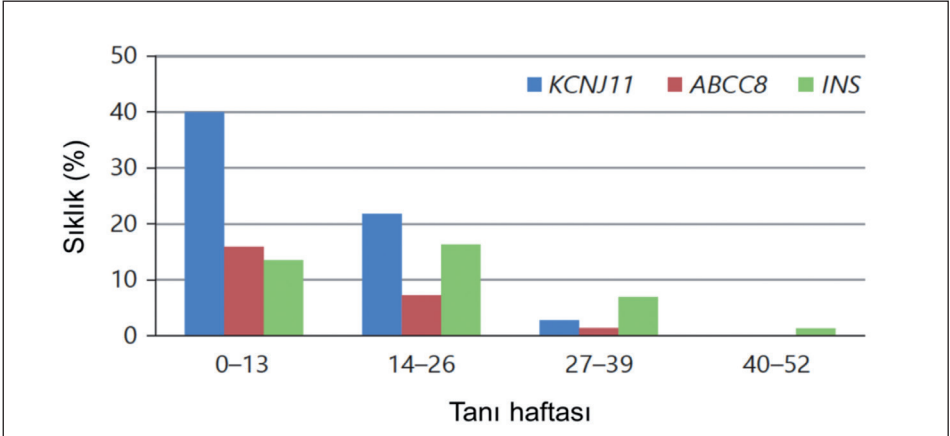
Etiyopatogenik olarak 3 mekanizmadan bahsedilebilir; 1) beta hücre fonksiyonunda sorunlar, 2) beta hücre gelişiminde sorunlar, 3) ilerlemiş beta hücre yıkımı. Tablo 1'de etiyoopatogenez detaylı olarak sunulmuştur. En sık görülen mutasyonlar K_{ATP} kanallardaki KCNJ11 ve ABCC8 mutasyonlarıdır.

Olguların çoğu, insülinin büyüme faktörü olmasından dolayı intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ile doğarlar. Lafusco ve ark.nın çalışmasında 6 aydan önce diyabet tanısı olan olguların 2/3'ü IUBG iken bu oran 6-12 ay arasından tanı alanlarda sadece %15 saptanmıştır. YD; klinik ve genetik ayırımına göre geçici (GYD), kalıcı (KYD) ve sendromik olarak üçe ayrılır. GYD'lerin çoğunda genetik neden saptanmışken KND'lerde %40 oranda genetik neden bulunamamıştır. 2000 yılların başında %50 geçici YD, %40 kalıcı YD, %10 sendromik YD tanısı düşünülürken, 2015'da %45 geçici yD (%71 Kr6q24, %12 Kir6.2, %13 SUR1), %45 kalıcı YD (%35 Kir6.2, %12 SUR1, %13 INS), %10 sendromik YD saptanmıştır. Tüm olgular göz önüne alındığında %18'inin nedeni halen bulunamamıştır. Mutasyonlara göre tanı zamanı değişkenlik gösterebilir. KCNJ11 ve ABCC8 mutasyonları yaşamın ilk haftalarında görülürken INS mutasyonları biraz daha ileri haftalarda görülebilir (Şekil 2).

Kalıcı Yenidoğan Diyabetin, ATP duyarlı K^+ kanallarının(K_{ATP})subunitlerini kodlayan KCNJ11 (Kir 6.2) ve ABCC8 (SUR1) genlerinde aktive mutasyonlar en sık nedenlerdir. Sonuç olarak insülin salgısı azalır ve hiperglisemi meydana gelir. Olguların yaklaşık yarısını oluştururlar. KCNJ11 mutasyonların çoğu spontan meydana gelir, hastalar heterozigotur. ABCC8 mutasyonları ise genetik olarak heterojen olup, dominant, resesif, unipaternal dizomi, birleşik heterozigot kalıtım görülebilmektedir. KCNJ11 mutasyonları daha sık görülür ve çoğu kalıcıdır, buna karşın ABCC8 de ise geçici olma ihtimali daha yüksektir. KCNJ11 mutasyonuna sahip olguların %20'sinde nörolojik belirtiler görülebilir. Motor ve mental gerilik, epilepsi, YD birlikteliğinin olduğu DEND sendromu %3 oranda görülür. Bu sendrom K_{ATP} kanallarının pankreatik hücrelerinde olduğu kadar kas, beyin ve kalp hücrelerinde hüce zarı elektriksel aktivitesindeki rolünü göstermektedir. ABCC8'de nörolojik belirtiler daha azdır ve hafif seyreder. Olguların çoğunda insülin sülfonilüre (SU) tedavisine geçilebilir ve hipoglisemi olmaksızın glisemik kontrol sağlanır. INS genindeki mutasyonlar %20'sinden sorumludur ve çoğu denova mutasyondur. Nadir olan homozigot GCK mutasyonu da KYD ile seyreder. Proinsülinlerin ER içinde katlanmasındaki sorun nedeniyle ER stresi gelişmekte ve beta hücresinde apoptoz meydana gelmektedir. Diyabet apoptozun hızına bağlı olarak ileriki yaşlarda ortaya çıkabilir. Ailede akraba evliliği varlığı etiyoolojiyi etkiler. Olguların ailelerinde akraba evliliği yoksa K_{ATP} ve INS genlerindeki mutasyonlar olguların %50-75'ini oluşturur. Akraba evliliği varsa EIF2AK3 görülmektedir. KCNJ11 ve çoğu ABCC8, INS mutasyonlarında genetik geçiş heterozigotik olup dominant karakterdedir. Buna karşın bir kısım ABCC8 ve INS mutasyonları ve EIF2AK3, GCK mutasyonlar homozigotik veya birleşik heterozigotdur. ND'in resesif tipleri akraba evliliği olan bireylerde daha fazla görülen K_{ATP} kanal gibi tipler daha çok akraba evliliği öyküsü olmayan bireylerde de görülür (Şekil 3).

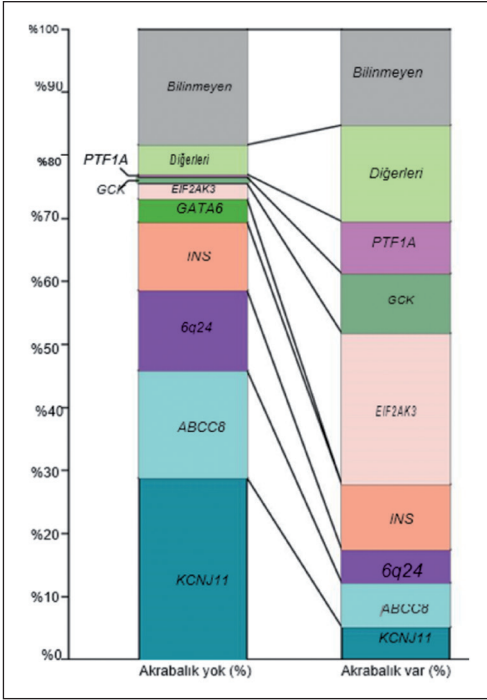


Şekil 1: Pankreas beta hücresinde insülin üretimi şeması.



Şekil 2: Yaşamın ilk yılında en sık görülen genetik nedenlerin haftalara göre dağılımı.

Geçici Yenidoğan Diyabeti, olguların yaklaşık %50'sinden sorumludur ve doğumdan birkaç hafta sonra klinik gösterip, birkaç ay ile bir yıl arasında remisyon görülebilir. Adolesan ve erişkin dönemin erken safhasında ise geri döner. Olguların %70'inde 6q24 kromozomda PLAGL1 aşırı ekspresyonuna bağlı imprinted bölgesinde anormallikler (paternal duplikasyon, uniparental dizomi, maternal allel dehipometilasyon) sonucu gelişir.



Şekil 3: Akraba evliliği öyküsüne göre mutasyon farklılıkları.

Jeneralize hipometilasyon sendromları daha çok biallelik ZFP57 mutasyonu sonucu gelişir. Diyabetin neden geliştiği ve ileri yaşlarda tekrarladığı önemli bir sorudur. Olgularda orta derece IUBG vardır ve çoğunda 12 haftada remisyon görülür. Remisyon sırasında hastalık dönemlerinde geçici hiperglisemi görülebilir. Diyabet puberte döneminde tekrarlamaya eğilimde olup insülin tedavisi genelde gerekmez ve SU tedavisine cevap verir. Genetik danışma 6q24'deki moleküler mekanizmaya göre değişir. Kromozom 6'da unipaternal dizomi genelde sporadik olup kardeş veya çocuklarda tekrar riski düşüktür. Paternal duplikasyonda erkeklerin çocuğuna hastalığı geçirme riski %50'dir. Buna karşın anneler de bu duplikasyonu çocuğuna geçirir ancak hastalık oluşmaz, sonraki kuşaktaki erkek çocuklarında ortaya çıkabilir. Maternal hipometilasyonda ise genelde sporadik olur, ZFP57 mutasyonlarında otozomal resesif geçiş vardır, bu nedenle sonraki kuşakta görülme riski %25'dir. Katp kanal aktive mutasyonları sonucundan da GYD görülebilir. Bu olgulardaki IUGR, 6q24'e göre daha hafiftir, bu da intrauterin dönemdeki insülin eksikliğinin daha az olduğunu gösterir.

Sendromik Yenidoğan Diyabeti: Son yıllarda moleküler genetikteki ilerlemeler sayesinde YD'nin eşlik ettiği birçok sendromik olgular tanımlanmıştır. Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek olmasından dolayı sendromlardan da geniş olarak bahsedilecektir. "Eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 3" (EIF2AK3) genindeki homozigot mutasyonlara bağlı görülen sendrom "Wolcott Rallison" Sendromu (WRS)

olarak adlandırılır. Akriba evliliği olan toplumlarda daha sık görülen bu sendromda sorun ER'dedir. Genellikle normal doğum ağırlığına sahip olurlar, tipik olarak iskelet displazisi ile seyreden YD, ilerleyici ve kötü prognozudur. Olgularda büyüme geriliği (%80), spondiloepifizer displazi (%90), karaciğer ve böbrek yetmezliği (%75), nötropeni, osteopeni (%50) ve ekzokrin pankreas yetersizliği (%25) görülebilir. IPEX sendromu; immün yetmezlik, poliendokrinopati ve enteropati, X'e bağlı geçişin baş harflerinin kısaltmasıdır. CD4 regülatör T hücrelerinin transkripsiyonel düzenleyicisi FOXP3 genindeki mutasyon sonucu gelişen bu hastalıkta erken dönemde YD, enterit, egzema, yüksek serum Ig E düzeyi, geç dönemde primer hipotiroidizm, nefrit, hepatit, alopesi, hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni görülebilir. Tedavi kemik iliği naklidir. DIDMOAD veya Wolfram sendromu ise diyabet insipitus, diyabet mellitus, optik atrofi ve "deafness" yani sağırılık baş harflerinin kısaltmasıdır. Otozomal resesif kalıtlıdır, Wolframin adlı proteini kodlayan WFS1 gen mutasyonlarında gözlenir. Wolframin ER fonksiyonlarının regülasyonunda görev alır. Daha çok çocukluk çağında ortaya çıkar ancak hayatın ilk 1 yılında hatta yenidoğan döneminde başvurabilir. Roger sendromu, tiyamin transportundan sorumlu THRT-1 proteinini kodlayan SLC19A2 gen mutasyonlarına bağlı, otozomal resesif kalıtım gösterir. Tiamin cevaplı megaloblastik anemi, diyabet ve iştme kaybı ile karakterize nörolojik kusurlar, görme bozuklukları ve kardiyak anomaliler de görülebilir. Diyabet çoğunlukla ilk 6 ayda ortaya çıkmakla beraber ileri yaşlarda da görülebilir. Tiamin tedavisine yanıt değişkendir. NEUROD1 geni, pankreas adacık hücreleri ve serebellar gelişimde rol alan transkripsiyon faktörünü kodlar. Olgularda serebellar hipoplazi, sönsörinöral sağırılık, retinal distrofi görülebilir. HNF1 β pankreas embriyogenezisinde hücre farklılaşması, büyüme ve diferansiyasyonunda rol alır. Otozomal resesif kalıtlıdır. HNF1 β veya TCF2 genindeki homozigot mutasyonlar yenidoğan döneminde ağır insülin eksikliği bulguları ve pankreatik hipoplaziye bağlı ekzokrin yetmezlik, renal kistik hastalık ve renal displazi görülebilir. Heterozigot mutasyonlar MODY 5 (renalkist ve diyabet sendromu) olarak adlandırılan tabloya yol açar. GLIS3 geni, pankreas β hücresi, tiroid, göz, karaciğer ve böbrek gelişiminde rol alır. İnsülin transkripsiyonunda rolü vardır. OR geçiş olur. Mutasyonların çoğunluğu kısmi gen delesyonu şeklindedir. Homozigot fonksiyon kaybı mutasyonlarında YD, konjenitalhipotiroidi birlikteliği tipiktir. Ayrıca IUGR, hepatik fibroz (kolestazlı), polikistik böbrek, konjenital glokom görülebilir. Pankreas spesifik transkripsiyon faktör 1a (PTF1A), embriyogenezis sırasında pankreas tomurcuğunun pankreas yönünde farklılaşmasında rol alır. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu gen mutasyonlarında klinik prezentasyon ağır IUGR, çok düşük insülin ve C-peptid düzeyleri vardır. Homozigot aktive edici mutasyonları; pankreas agenezisi, serebellar agenezi, ağır nörolojik kusurlar ile karakterizedir. Nörolojik olarak fleksiyon kontraktürleri ve serebellar agenezi görülür. Pankreas agenezisi nedeniyle ekzokrin pankreas yetmezliği olabilir. RFX6 (Regülatör faktör X6), pankreastaki adacık hücre gelişimi ve insülin yapımından sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür. Bu proteinin kodlanmasından sorumlu olan RFX6 geni mutasyonlarında ağır IUGR, YD, pankreas hipoplazisi, kolestatik sarılık, safra kesesi aplazisi/hipoplazisi ve intestinalatrezi ile karakterizedir. Pankreas ekzokrin fonksiyonları normaldir. Kalıtım otozomal resesiftir.

GATA6 geni, pankreasın organogenezisinde rol alır. Otozomal dominant kalıtılmakla beraber mutasyonların çoğu de novo olarak saptanmıştır. Heterozigotin aktive edici mutasyonlar kalıcı YD, pankreas agenezisi ve ekstrapankreatik bulgular ile seyreder. Kardiyak defektler, biliyer ve intestinal sistem anomalisi görülebilir. Diyabet genellikle kalıcı olmakla birlikte nadiren geçici olur. Bu gendeki bazı heterozigot mutasyonlarda erişkin başlangıçlı diyabet bildirilmiştir. PAX6 beyin, göz, hipofiz gelişimi yanı sıra pankreas beta hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonlarının kazanılmasında rolü olan bir transkripsiyon faktörüdür. PAX6 gen mutasyonlarında ND yanında panhipopituitarizm, beyin malformasyonları, mikrosefali, mikroftalmi, aniridi, katarakt, anoftalmi, optik sinir kusurları görülebilir. Bu gendeki heterozigot mutasyonlarda diyabet ileri yaşlarda ortaya çıkarken homozigot mutasyonlarında YD görülür. Tablo 1'de sendromik ND'nin bazı tipleri görülebilir.

Tanı

YD'de diyabet tanısı koymak zor değildir. Çünkü diyabet klasik belirtileri ile karşımıza çıkar. Asıl zor olan sendromik tipleridir. Çünkü sendromun bazı özellikleri zamanla ortaya çıkabilir. Klinik, aile öyküsü ve eşlik eden diğer bulgular dikkatlice incelenmelidir. Akraba evliliği varlığı OR hastalıklar açısından fikir verir. Akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkemiz gibi toplumlarda OR öykü olmasa bile OR geçiş dışlanamaz. Intraüterin insülin eksikliği varsa olgu çok düşük ağırlıklı doğacaktır (<-3 SDS) bu da INS, GCK mutasyonları ve pankreatik agenezi düşündürür.

YD'de moleküler tanı oldukça önemlidir çünkü tanı tedaviyi etkilemektedir. KYD'li olguların yarısından fazlasında KCNJ11, ABCC8 mutasyonları görülmekte, bu da SU tedavi başlama açısından hekimi genetik test yapmaya teşvik etmektedir. Genetik testlerin yüksek duyarlılık ve özgünlüğüne rağmen maliyetini ve test için fazla zaman harcama gereksinimi de testlerin belli bir sıralamada yapılmasını gerektirmiştir. Tanı alan olgularda öncelikle K_{ATP} kanal gen mutasyonları incelenmeli mutasyon saptanmazsa INS geni bakılmalıdır. IUBG olan ve remisyona giren diyabetli olgularda ise 6q24 anormallikleri araştırılmalıdır. Pankreas agenezisi varlığında GATA6, EIF2AK3, PTF1A, HNF1B, PDX1, RFX6 bakılabilir. Bazı olgularda pankreas görüntülemesi (BT, MRI) kullanılmalıdır.

Tedavi

YD'de diyabet tedavisi diğer diyabet tiplerinden farklı değildir. Klinik tabloya göre sıvı elektrolit tedavisi, insülin infüzyon tedavisi uygulanır. Metabolik durum düzeldikten sonra geleneksel regüler insülin tedavisine geçilebilir. Ancak yenidoğan ve infantil dönemde kan şekeri hedefleri hipoglisemi riski nedeniyle biraz daha yüksek tutulmalıdır (100-200 mg/dl). Hızlı etkili insülinlerde (insülin lispro/aspart) hipoglisemi riski yüksektir. Uzun etkili insülinler (glargin ve detemir) ise klinik olarak kullanılsa konuda yeterli deneyim olmayıp ilacın yenidoğanda endikasyonu yoktur. Kısa etkili (kristalize insülin) veya orta etkili NPH insülin çoklu dozları tercih edilmelidir. Hatta hipoglisemik olgularda insülinlerin sulandırılması gerekebilir. Anne sütü alan olgularda en az 6 kez

Tablo I: Yenidoğan diyabeti ile ilişkili genler, etkilediği protein ve oluşturduğu klinik

Gen	Protein	Diyabet tipi	Klinik
<i>Beta hücre yıkımı</i>			
INS	İnsülin	KND, MODY	Spontan veya OD, insülin ile tedavi edilir.
EIF2AK3	Ökaryotik translasyon inisiasyon faktör 2A	Sendromik	OR, Wolcott Rallison Sendromu, İskelet anomalileri ve karaciğer yetmezliği
FOXP3	Forkheadbox P3	Sendromik	X geçişli, resesif, immüendisregülasyon, poliendokrinopati, enteropati (IPEX)
WFS1	Wolframin	Sendromik, PND	OR, optik atrofi, diyabetes insipidus, sağırılık
<i>Anormal beta hücre fonksiyonu</i>			
KCNJ11	Kir6.2	GND, KND, DEND, MODY	Çoğu OD, çoğu SU ile tedavi edilebilir. Nörolojik belirtiler olabilir. T2DM ile ilişki vardır.
ABCC8	SUR1	GND, KND, DEND	Genetik olarak heterojen, çoğu SU ile tedavi edilebilir.
INS	İnsülin	KND, GND	OR, İnsülin ile tedavi edilir.
GCK	Glikokinaz	KND, MODY2	OR ise ND, OD ise MODY
SLC2A2	GLUT2	KND, sendromik	OR geçiş, Fankoni Bickel Sendromu
SLC19A2	Tiamintransporter 1	KND, sendromik	OR, Roger's sendromu, tiyamin cevaplı megaloblastik anemi, sağırılık
<i>Anormal pankreas gelişimi</i>			
6q24 anormallikleri		GND	6q24 deki anormallikler ZAC ve HYMAI aşırı ekprese olmasını sağlar.
PDX1	İnsülin promotör faktör	KND, MODY4	OR ise ND, OD ise MODY
TCF2	HNF1B	GND, MODY5	OD ise sadece diyabet, OR ise renal kist, böbrek, genital ve gelişim defektleri
NEUROD1	Nörojenik diferansiye faktör 1	KND, Sendromik	OR, Serebellar hipoplazi, görme sorunları, sağırılık
GLIS3	Zincfinger protein GLIS3	KND, Sendromik	OR, K. Hipotirodi, glokom, hepatikfibrozis, polikistik böbrek
PTF1A	Pankreatik transkripsiyon faktörü 1A	KND, Sendromik	OR, Pankreatik ve serebellar agenezi
RFX6	DNA bağlayıcı protein RFX6	KND, sendromik	OR, Pankreas hipoplazisi, kolestatik sarılık, intestinal atrezi
GATA4,6	Transkripsiyon faktör GATA4,6	KND, Sendromik	OD, konjenital kalp defektleri, bilier anomaliler

beslenme sağlanmalı, gerekli olgularda gece hipoglisemi önlenmesi için yavaş absorbe edilebilen mısır nişastasının verilmesi düşünülmelidir. Düşük dozda insülin vermenin zorluğu, deri altı yağ dokunun azlığı ve beslenme sorunları nedeniyle insülin pompa tedavisi de iyi bir seçenektir.

2004 yılından K⁺ kanallarının ND'deki rolünün saptanmasından sonra olguların çoğunda (%90) SU tedavisini faydalı olmuştur. SU, K kanallarını bloke eder ve insülin salınımı sağlanmış olur. Böylece glukoz hemostazından dalgalanma, Hba1c'de yükselme ve diyabete bağlı komplikasyonların riski azalmış olur. Genetik test yapılamayan yerlerde SU tedavisinin denenmesi de önerilmektedir. Olguda SU tedavisi endikasyonu varsa, yani genetik olarak Katp mutasyonu varsa SU tedavisine geçiş yapılmalıdır. Exeter Üniversitesi Hattersley tarafından hazırlanmış protokol vardır. Genelde önerilen doz, 0,1 mg / kg ila 1,0 mg / kg dir (2 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir). En fazla tercih edilen ve en fazla tecrübeye sahip olunan ilaç gliben klamiddir. Bilinen en yaygın yan etkiler, geçici diyare dışıdır. YD'de SU tedavisine cevabın ne kadar süreceği, pankreas beta hücre rezervi net değildir.

Kaynaklar

1. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, Ellard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:322-5.
 2. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(suppl 12):33-42
 3. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*. 2005;54:2503-13.
 4. Iafusco D1, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, Martinucci ME, Mazzella M, Cherubini V, Barbetti F, Martinetti M, Cerutti F, Prisco F; Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology: Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45: 798-804, *Diabetologia* 2003; 46:140.
 5. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, LangoAllen H, Mackay DJ, TempleIK, Ellard S, Hattersley AT. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet*. 2015;386(9997):957-63.
 6. Flanagan SE, Clauin S, Bellanné-Chantelot C, de Lonlay P, Harries LW, Gloyn AL, Ellard S. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulfonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat*. 2009;30:170-80.
-

7. Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, Patch AM, Harries LW, Parrish A, Edghill EL, Mackay DJ, Proks P, Shimomura K, Haberland H, Carson DJ, Shield JP, Hattersley AT, Ashcroft FM. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet.* 2007;81:375-82.
8. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanne-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, Ellard S, Hattersley AT, Robert JJ: KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 824–830.
9. Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, Ye H, Paz VP, Pluzhnikov A, Below JE, Hayes MG, Cox NJ, Lipkind GM, Lipton RB, Greeley SA, Patch AM, Ellard S, Steiner DF, Hattersley AT, Philipson LH, Bell GI; NeonatalDiabetes International CollaborativeGroup. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *ProcNatlAcadSci U S A.* 2007;104:15040-4.
10. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, Shield JP, Temple K, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2007;56:1930-7.
11. Shield JP, Temple IK, Sabin M, Mackay D, Robinson DO, Betts PR, Carson DJ, Cav. H, Chevenne D, Polak M: An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89:F341–F343.
12. Senée V, Vattem KM, Delépine M, Rainbow LA, Haton C, Lecoq A, Shaw NJ, Robert JJ, Rومان R, Diatloff-Zito C, Michaud JL, Bin-Abbas B, Taha D, Zabel B, Franceschini P, Topaloglu AK, Lathrop GM, Barrett TG, Nicolino M, Wek RC, Julier C. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes.* 2004;53:1876-83.
14. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet.* 2001 Jan;27(1):20-1
15. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, Mueckler M, Marshall H, Donis-Keller H, Crock P, Rogers D, Mikuni M, Kumashiro H, Higashi K, Sobue G, Oka Y, Permutt MA. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet.* 1998 Oct;20(2):143-8.
16. Shaw-Smith C, Flanagan SE, Patch AM, Grulich-Henn J, Habeb AM, Hussain K, Pomahacova R, Matyka K, Abdullah M, Hattersley AT, Ellard S. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia. *Pediatr Diabetes.* 2012 Jun;13(4):314-21.
17. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes.* 2010;59:2326-31.
18. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, Charon C, Nicolino M, Boileau P, Cavener DR, Bougnères P, Taha D, Julier C. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* 2006;38:682-7.

19. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, Gloyn AL, Edghill EL, Hattersley AT, Wellauer PK, Goodwin G, Houlston RS. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet.* 2004;36:1301-5.
 20. Smith SB, Qu HQ, Taleb N, Kishimoto NY, Scheel DW, Lu Y, Patch AM, Grabs R, Wang J, Lynn FC, Miyatsuka T, Mitchell J, Seerke R, Désir J, VandenEijnden S, Abramowicz M, Kacet N, Weill J, Renard ME, Gentile M, Hansen I, Dewar K, Hattersley AT, Wang R, Wilson ME, Johnson JD, Polychronakos C, German MS. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature.* 2010;463(7282):775-80.
 21. Bonnefond A, Sand O, Guerin B, Durand E, De Graeve F, Huyvaert M, Rachdi L, Kerr-Conte J, Pattou F, Vaxillaire M, Polak M, Scharfmann R, Czernichow P, Froguel P. GATA6 inactivating mutations are associated with heart defects and, inconsistently, with pancreatic agenesis and diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:2845-2847.
 22. Shaw-Smith C, De Franco E, LangoAllen H, Battle M, Flanagan SE, BorowiecM, Taplin CE, vanAlfen-van der Velden J, Cruz-Rojo J, Perez de Nanclares G, Miedzybrodzka Z, Deja G, Wlodarska I, Mlynarski W, Ferrer J, Hattersley AT, Ellard S. GATA4 mutations are a cause of neonatal and childhood-onset diabetes. *Diabetes.* 2014;63:2888-94.
 23. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, Hadley D, Gropman AL, NandagopalR, Han JC, Hahn JS, Blain D, Brooks B, Muenke M. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A.* 2009 Nov;149A(11):2543-6.
 24. Carmody D, Bell CD, Hwang JL, Dickens JT, Sima DI, Felipe DL, Zimmer CA, DavisAO, Kotlyarevska K, Naylor RN, Philipson LH, Greeley SA. Sulfonylurea treatment before genetic testing in neonatal diabetes: pros and cons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):E2709-14.
 25. Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M et al. Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol.* 2016 Aug;53(4):559-65.
 26. <http://www.diabetesgenes.org/content/guidance-transferring-hnf1a-or-hnf4a-patients-insulin-sulphonylureas>
-

MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)

Uzm. Dr. Belma Haliloğlu¹, Prof. Dr. Serap Semiz²

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

² Acibadem Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Monojenik Diyabet, başta neonatal diyabet, sendromik diyabetler ve Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) olmak üzere tek gen defektine bağlı gelişen tüm diyabet türleri için kullanılan bir tanımdır ve MODY en sık görülen monojenik diyabet nedenidir.

MODY, pankreasın beta hücrelerinin embriyonel gelişimi veya fonksiyonundan sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir. İlk tanımlandığında otozomal dominant geçiş, en az 3 nesil ailede diyabet öyküsü, 25 yaşından önce klinik bulgu vermesi, insülin ihtiyacının olmaması veya düşük doz (<0.5 U/kg/g) ile iyi metabolik kontrol MODY için tanı kriterleri olarak belirlenmişti. Ancak sonrasında MODY'nin heterojen bir grup olduğunun anlaşılması ve altta yatan genetik kusura bağlı olarak klinik bulguların ve tedavinin farklılık göstermesi üzerine MODY ön tanısı için klinik şüphe durumları genişletildi. Ayrıca, Tip 1 veya Tip 2 diyabet olarak takip edilen bazı hastaların MODY tanısı alması nedeniyle son dönemlerde Tip 1 diyabet düşünülen bireylerde diyabet otoantikör negatifliği olması ve obez diyabetlilerde insülin direnci bulgularının yokluğu da MODY tanı kriterlerine dahil edilmektedir. Tablo I'de MODY tanısını düşündüren klinik durumlar özetlenmiştir.

Epidemiyoloji

Diyabetli çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmalarda MODY, diyabetli bireylerin %1-5'inden sorumludur. Ancak MODY'li bireylerin yanlışlıkla Tip 1 veya Tip 2 diyabet olarak sınıflandırılması nedeniyle gerçek prevalansı bulmak oldukça zordur. Bazı çalışmalarda klinik olarak MODY tanısı oranı tüm diyabetliler içinde %10-20 iken, genetik test yapıldığında hastaların yaklaşık %20'sinde bilinen genlerde (en sık 6 gen) mutasyon saptanamamaktadır.

Patofizyoloji ve Klinik Bulgular

İlk kez 1920'li yılların başında fark edilen MODY, 1970'lerde beta hücre kusuruna bağlı, otozomal dominant geçişli ve genellikle 25 yaş altı bireylerde görülen bir diyabet türü olarak tanımlandı. O dönemden günümüze OMIM'de kayıtlı 14 farklı gen kusuruna bağlı MODY alt tipi bulunmaktadır (Tablo II). En sık görülen mutasyonlar *HNF4A*, *GCK* ve *HNF1A* genlerinde olup sadece *GCK* ve *HNF1A* mutasyonları bile tüm MODY'lerin yaklaşık

%70'inden sorumludur. MODY'li bireylerin klinikleri altta yatan genetik probleme göre oldukça farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, GCK-MODY ilerleme göstermeyen ve tedavi gerektirmeyen hafif düzeyde bir açlık hiperglisemisine yol açarken, HNF1A-MODY veya

Tablo I: MODY tanısı düşündürülen klinik durumlar

- Devam eden ve ilerlemeyen hafif-orta düzeyde açlık hiperglisemisi
- Tanıda Tip 1 diyabet fenotipi bulunan ancak ketozun olmadığı ve diyabet otoantikörlerinin negatif olduğu durumlar
- Tanıda Tip 1 diyabet fenotipi bulunan ancak balayı dönemi sonrasında da düşük doz insülin ile iyi metabolik kontrol varlığı
- İnsülin gerektirmeyen ve Tip 2 diyabet bulgularının (insülin direnci bulguları, kilo fazlalığı) olmadığı diyabet varlığı
- Düşük doz sülfanil üre tedavisine iyi yanıt varlığı
- Ailede yoğun olarak obez olmayan erken başlangıçlı diyabetli bireyler varlığı
- Diyabete ek olarak ekstrapankreatik bulgular varlığı (renal, hepatik veya genital sistem tutulumu)
- Diyabetli bireyde veya ailesinde neonatal diyabet veya hiperinsülinemik hipoglisemi öyküsü varlığı

Tablo II: OMIM'de tanımlanmış MODY genleri ve sıklığı

Gen	Protein	MODY içindeki sıklığı
GCK	Glucokinase	%30-60
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor-1A	%30-60
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor-4A	%5-10
HNF1B	Hepatocyte nuclear factor-1B	%1-5
ABCC8	SUR1	Nadir, <%1
KCNJ11	Kir6.2	Çok nadir
INS	İnsülin	Nadir, <%1
PDX1	Pancreas/duodenum homeobox protein	Çok nadir
NEUROD1	Neurogenic differentiation factor 1	Çok nadir
CEL	Carboxyl ester lipase	Çok nadir
KLF11	Kruppel-like factor 11	Çok nadir
PAX4	Paired box 4	Çok nadir
BLK	B lymphoid tyrosine kinase	Çok nadir
APPL1	Adaptor protein, phosphotyrosine interaction, pH domain and leucine zipper-containing protein 1	Çok nadir

HNF4A-MODY ise ilerleyici beta hücre harabiyeti ve mikrovasküler komplikasyonlarla giden bir diyabete yol açar. HNF1B-MODY veya CEL-MODY gibi bazı MODY türleri ise böbrek ve pankreas malformasyonları veya ekzorin pankreas yetersizliğine yol açtığı için ayrıca sendromik diyabet olarak da sınıflandırılabilir.

Glukokinaz-MODY (GCK-MODY)

Glukokinaz (GCK) enzimi pankreas beta hücrelerinde glukoz sensörü olarak fonksiyon görmektedir ve GLUT2 ile beta hücresine alınan glukozu glukoz-6-fosfata katalize eder. GCK aktivitesi kan glukoz düzeyi ile doğru orantılıdır ve bu nedenle insülin salınımı üzerinde direkt kontrol etkisine sahiptir. GCK-MODY'nin toplumdaki sıklığı 1.1/1000 olarak tahmin edilmektedir. Penetransı tam olup etkilenen tüm aile bireylerinde aynı düzeyde hiperglisemiye yol açar.

GCK genindeki heterozigot fonksiyon kaybettirici mutasyon varlığı, glukoz-insülin salınımı eğrisinde glukoz eşik değerinde hafif bir yükselmeye yol açarak beta hücrelerinin insülin salınım duyarlılığında azalmaya neden olur. Buna bağlı olarak da açlık glukoz düzeylerinde hafif yükselme görülür ve genellikle 100-153 mg/dl arasındadır. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve doğumdan itibaren her yaşta tanı alabilirler. HbA1c düzeyleri %7.5'i, OGTT'de 0. ve 120.dk glukoz düzeyindeki artış ise hastaların %95'inde 90 mg/dl'yi geçmez.

İlerleyici olmadığı ve ağır hiperglisemilere yol açmadığı için uzun dönem takiplerde bazı hastalarda görülen hafif düzey retinopati hariç mikro-makrovasküler komplikasyon görülmez. Bu nedenle GCK-MODY'de farmakolojik tedaviye gerek yoktur.

Gebelerde GCK-MODY varlığı ayrıca dikkat edilmesi gereken bir konudur. GCK-MODY'li bir annenin genetik olarak etkilenmemiş bebeği makrozomik doğacağı gibi, sağlıklı bir annenin babadan kalıtılan GCK-MODY'li bebeği azalmış insülin sekresyonuna bağlı yaklaşık 500 gr daha düşük kiloda doğabilir. Hem anne hem de bebeğin GCK-MODY olduğu durumlarda ise anneye tedavi başlamak bebeğin düşük kiloda doğmasına yol açabilir. Bu nedenle gebelikte GCK-MODY'yi tanımak, anne ve bebeği bekleyen sorunlar açısından önem arz etmektedir.

- HNF1A-MODY

MODY'nin en yaygın diğer bir nedeni *HNF1A* genindeki heterozigot mutasyonlardır. *HNF1A* geni insülin sekresyonunu düzenlemenin yanı sıra beta hücrelerinin gelişimi, çoğalması ve ölümünde rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu nedenle, HNF1A-MODY'li bireyler normoglisemik doğarlar ancak ilerleyen yaşla beraber (genellikle puberte ve sonrası) beta hücre harabiyetinin başlamasına bağlı klinik tablo ilerler ve aşikar diyabet gelişir.

Penetransı yüksek olup, mutasyonu taşıyanların %63'ü 25 yaş, %96'sı 55 yaş öncesi diyabet geliştirir. Mutasyonun tipi ve yeri diyabetin gelişme yaşını etkilemektedir. HNF1A'nın dimerizasyon veya bağlanma bölümündeki bir mutasyon transaktivasyon

bölümündeki bir mutasyona göre 10 yıl daha erken diyabet gelişimine yol açmaktadır. Klinik tablonun ağırlığı ise yine mutasyona göre değişmekle beraber aynı mutasyon aynı aile içinde de farklı ağırlıkta klinik tablolara yol açabilmektedir. Ketoasidozis nadir olmakla beraber hastaların yaklaşık %25'i tip 1 diyabet kliniği gibi başvurabilmektedir. Çoğunluğu ise tip 2 diyabet benzeri klinik bulgu vermektedir ancak hastalar genellikle obez değildir ve insülin direnci bulguları yoktur.

Laboratuvar olarak, erken dönemlerde açlık kan glukoz değerlerinin normal olmasına rağmen OGTT yapıldığında 0. ve 120.dk glukoz değerlerindeki artış GCK-MODY'nin tersine 90 mg/dl'den fazladır. Ayrıca proksimal tubullerde renal glukoz geri emilim eşiğinin düşmesine bağlı olarak hastaların yaklaşık %38'inde OGTT sonrası kan glukozu normal aralıkta olmasına rağmen glukozüri saptanabilmektedir. Ek olarak, HNF1A-MODY'li bireylerin HDL düzeyleri normalden daha yüksektir. Bu durum kardiyovasküler hastalık riskini azaltmamaktadır ve bu risk tip 1 diyabetlilerden daha yüksek ancak tip 2 diyabetlilerden daha düşüktür. Ayrıca mikrovasküler komplikasyon riski diğer diyabet türlerinden, makrovasküler komplikasyon riski ise genel popülasyondan daha yüksektir.

HNF1A-MODY'de sülfanil üreye artmış duyarlılık vardır ve düşük dozlarla insüline göre daha iyi bir metabolik kontrol sağlar. Bu nedenle *HNF1A* mutasyonu saptanan diyabetlilerde ilk tercih tedavi oral sülfanil üredir.

- HNF4A-MODY

HNF1A-MODY'den daha nadirdir ve tüm MODY'li bireylerin yaklaşık %5-10'dan sorumludur. *HNF4A* da bir transkripsiyon faktörü olup bu gendeki fonksiyon kaybettirici heterozigot bir mutasyon HNF1A gibi ilerleyici beta hücre harabiyetine yol açar. Klinik bulgular HNF1A-MODY ile aynı olup bu grup hastalar da sülfanil üreye duyarlı olduğu için tedavide ilk tercih sülfanil üredir.

HNF4A heterozigot mutasyonlu bireylerin %50'sinde makrozomik doğum, yaklaşık %15'inde ise diazoksite yanıtı neonatal hiper insülinemik hipoglisemi öyküsü mevcuttur. HNF4A-MODY düşündürten ekstrapankreatik laboratuvar bulguları ise düşük HDL, düşük trigliserit ve yüksek LDL olmasıdır.

- HNF1B-MODY

HNF1B-MODY, diğer MODY nedenlerine göre daha nadirdir ve sıklığı %1-5 arasındadır. Olgularının %50'ye yakını 17.kromozomdaki (17q12) *HNF1B* dahil 15-20 geni kapsayan mikrodelesyona bağlı gelişmektedir. Ancak klinik tablo sadece *HNF1B* genindeki nokta mutasyona bağlı MODY geliştiren bireylerden çok farklı değildir.

Bir transkripsiyon faktörü olan *HNF1B*, pankreasa ek olarak böbrek, karaciğer, genital sistem ve bağırsakta da eksprese olduğu için bu genin mutasyonlarında diğer MODY kliniklerinden daha farklı bir tablo görülmektedir. Renal patolojiler en sık eşlik eden ekstrapankreatik özelliklerden biridir, bu nedenle HNF1B-MODY, renal kist ve diyabet (renal cysts and diabetes, RCAD) sendromu olarak da adlandırılır. Renal kist

olguların yaklaşık %70'inde görülür. Ayrıca diyabetik nefropatiden bağımsız olarak ilerleyici glomeruler filtrasyon hızında azalma (glomerulo kistik hastalık), bilateral polikistik böbrek, antenatal bilateralrenal kortekste hiperekojenite, neonatal akut böbrek yetersizliği görülebilir. Diğer ekstrapankreatik bulgular ise hipomagnezemi, hiperürisemi-jüvenil gut, primerhiperparatiroidi, genito-üriner sistem anomalileri (bikornuat uterus, Rokitanski sendromu, vasdeferens agenezisi, hipospadias), ekzokrin pankreas sorunları (pankreas hipoplazisi, pankreas kalsifikasyonu, ekzokrin pankreas yetersizliği), karaciğer enzim yüksekliği ve nöro-psikiyatrik değişikliklerdir (otizm spektrumu, mental/entellektüel bozukluk).

HNF1B-MODY olguların %50'sinden fazlası denovo mutasyona bağlı olup aile öyküsüne sahip değildir. Penetransı oldukça değişken olup diyabet 0-61 yaş arasında herhangi bir yaşta gelişebilir.

Sülfanil üre duyarlılığı olmadığı için HNF1B-MODY'li hastalarda insülin tedavisi gerekmektedir.

- ABCC8-MODY ve KCNJ11-MODY

ABCC8 ve *KCNJ11* genindeki fonksiyon arttırıcı mutasyonların geçici veya kalıcı neonatal diyabete yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca fonksiyon kaybettirici mutasyonları da konjenital hiper insülinizme yol açmaktadır. Ancak bazı çocuklarda neonatal hiper insülinizm remisyonundan yıllar sonra diyabet geliştiği görülmüştür. Neonatal dönemde ciddi klinik tablo oluşturan *ABCC8* veya *KCNJ11* genindeki bir mutasyon, aynı mutasyonu taşıyan diğer aile bireylerinde tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı gibi daha hafif bir klinik tablo geliştirebilmektedir. Dahası *ABCC8* mutasyonuna bağlı hafif hiperglisemisi olan ve aile öyküsü veya neonatal diyabet öyküsü olmayan hastalar da tanımlanmıştır. Bu iki gene bağlı değişken klinik tabloların altında yatan mekanizma hâlâ bilinmemektedir.

- Diğer Nadir Nedenler

HNF1A, *HNF4A*, *HNF1B* ve *GCK* mutasyonlarına bağlı MODY, nedeni bilinen tüm vakaların %80'ini oluşturmaktadır. Sonrasında sıklık olarak *ABCC8* ve *KCNJ11* mutasyonları ve daha nadir olarak da *INS*, *PDX1*, *NEUROD1* ve *CEL* mutasyonları gelmektedir.

Heterozigot *INS*, *PDX1*, *NEUROD1* mutasyonuna bağlı MODY vakaları, tanımlanan birkaç ailede izole diyabet kliniği oluştururken, heterozigot *CEL* mutasyonuna bağlı az sayıdaki MODY'li bireylerde azalmış fekal elastaz ile beraber diğer ekzokrin pankreas fonksiyonlarında da bozulma bildirilmiştir.

- Diğer Olası Nedenler

OMİM'de *KLF11*, *PAX4* ve *BLK* genleri de MODY nedeni olarak belirtilmesine rağmen LOD (logarithm of odds) skoru istatistiksel olarak anlamlı olmadığından MODY geni diyebilme için yeni vakaların tanımlanması gerekmektedir.

Neden MODY Tanısı Atlanmamalı?

MODY tanısı koyulmasının hem aile hem de hasta açısından klinik birçok faydası vardır.

GCK-MODY tanısını koymak, hastaların yanlışlıkla Tip 1 diyabetin prediyabet evresi veya çoğunlukla da erişkinlerde tip 2 diyabet olarak sınıflandırılmasına bağlı gereksiz tedavi (insülin veya oral antidiyabetik) almalarını ortadan kaldıracak ve hastanın hayat kalitesini etkileyecektir. Ayrıca GCK-MODY'de komplikasyon görülmemesi de hastanın diyabeti açısından daha rahat takip edilmesini sağlayarak gereksiz vizitleri engelleyecektir.

HNF1A veya HNF4A-MODY'li bireyler tanı aldıktan sonra yine gereksiz insülin tedavisinden kurtularak oral sülfanil üre ile daha iyi bir metabolik kontrolü sağlayabilirler. Ayrıca genetik olarak MODY tanısı koyulması, aile taraması yapılarak henüz tanı almamış bireylerin erken dönemde tanınmasını ve hastaların komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesini sağlar. Yine HNF1A-MODY'li bireyler %5-10 oranında hepatik adenomatozis açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle genetik olarak tanı koyulması hastanın bu açıdan da takip edilmesini sağlar.

Neonatal hiper insülinemik hipoglisemili bireylerin genetik tanısı HNF4A veya ABCC8/KCNJ11 ise yine ailenin MODY açısından taranması, yenidoğan bebeğin de ileride MODY geliştirme ihtimali açısından genetik danışmanlık verilmesine olanak sağlar.

Diyabet tanısıyla takipli bir bireyin HNF1B-MODY tanısı alması hastanın eşlik eden ve/veya ortaya çıkabilecek ekstrapankreatik bulgular açısından dikkatli olunması konusunda fikir verir ve takiplerinin multidisipliner planlanmasını sağlar.

Genetik Tanı Yöntemleri

Son dönemlere kadar MODY tanısı, ön planda düşünülen aday genin, Sanger sekanslama ile nokta mutasyonlar veya küçük insersiyon/delesyonlar açısından taranması ile yapılmakta idi. Bu yöntem hem maliyetli hem de sınırlı sayıda gen (genellikle GCK ve HNF1A) bakıldığı için negatif sonuçlanabiliyordu. Ayrıca bu yöntem büyük insersiyon ve delesyonları atlayabiliyordu.

Günümüzde ise yeni nesil dizi analizi (NGS) sayesinde tek test ve daha düşük maliyetle birçok gen bir arada analiz edilebilmektedir. Bu amaçla birçok gen panelleri oluşturularak aynı anda 7-29 gen aynı anda bakılmaktadır. Ancak sonuçların doğru değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Önemi bilinmeyen varyantlar açısından, genetik analiz sonucunda bulunan bir değişiklik sadece in-slico analizlerle mutasyon olarak değerlendirilmemeli, kosegregasyon varlığı ve tek nükleotid varyantlarının kayıtlı olduğu büyük veri tabanlarında varyant olarak kayıtlı olup olmadığı da araştırılmalıdır.

Tüm bu ilerlemelere rağmen klinik olarak MODY tanılı bireylerin hâlâ bir kısmında herhangi bir bilinen gende mutasyon saptanamayabilir. Bu da yeni gen ve yeni kriterler açısından monogenik diyabetin yolunun daha uzun olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Can J Diabetes*. 2016 Oct;40(5):449-454.
2. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes*. 2016 Oct;40(5):455-461.
3. Chambers C, Fouts A, Dong F, Colclough K, Wang Z, Batish SD, Jaremko M, Ellard S, Hattersley AT, Klingensmith G, Steck AK. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center. *Pediatr Diabetes*. 2016 Aug;17(5):360-7.
4. Gandica RG, Chung WK, Deng L, Goland R, Gallagher MP. Identifying monogenic diabetes in a pediatric cohort with presumed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015 May;16(3):227-33.
5. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008 Apr;51(4):546-53.
6. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Jul;12(7):394-406.
7. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, Ellard S, Hattersley AT, Dunne FP. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1230-6.
8. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann ClinBiochem*. 2013 Sep;50(Pt 5):403-15.
9. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014 Jan 15;311(3):279-86.
10. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat ClinPractEndocrinolMetab*. 2008 Apr;4(4):200-13.
11. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valéro R, Gautier JF, Larger E, Reznik Y, Ducluzeau PH, Sola A, Hartemann-Heurtier A, Lecomte P, Chaillous L, Laloi-Michelin M, Wilhem JM, Cuny P, Duron F, Guerci B, Jeandidier N, Mosnier-Pudar H, Assayag M, Dubois-Laforgue D, Velho G, Timsit J. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes*. 2008 Feb;57(2):503-8.
12. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline JP, Larger E, Valéro R, Gautier JF, Reznik Y, Sola A, Hartemann A, Laboureau-Soares S, Laloi-Michelin M, Lecomte P, Chaillous L, Dubois-Laforgue D, Timsit J; French Monogenic Diabetes Study Group. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;96(8):E1346-51.
13. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, Daumont M, Douillard C, Dubois-Laforgue D, Dusselier L, Gautier JF, Jadoul M, Laloi-Michelin M, Jacquesson L, Larger E, Louis J, Nicolino M, Subra JF, Wilhem JM, Young J, Velho G, Timsit J. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*. 2005 Nov;54(11):3126-32.

14. Gussinyer M, Clemente M, Cebrián R, Yeste D, Albisu M, Carrascosa A. Glucose intolerance and diabetes are observed in the long-term follow-up of nonpancreatectomized patients with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to mutations in the ABCC8 gene. *Diabetes Care*. 2008 Jun;31(6):1257-9.
 15. Babenko AP, Polak M, Cavé H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006 Aug 3;355(5):456-66.
 16. Yorifuji T, Nagashima K, Kurokawa K, Kawai M, Oishi M, Akazawa Y, Hosokawa M, Yamada Y, Inagaki N, Nakahata T. The C42R mutation in the Kir6.2 (KCNJ11) gene as a cause of transient neonatal diabetes, childhood diabetes, or later-onset, apparently type 2 diabetes mellitus. *J ClinEndocrinolMetab*. 2005 Jun;90(6):3174-8.
 17. Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, Fetita S, Philippe J, Dechaume A, Hartemann A, Polak M, Petit C, Charpentier G, Gautier JF, Froguel P, Vaxillaire M. Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by ABCC8 mutations. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):248-51.
 18. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Neramoen I, Eide SA, Grevle L, Bjørkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Søvik O, Lombardo D, Molven A, Njølstad PR. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet*. 2006 Jan;38(1):54-62.
 19. Haliloglu B, Hysenaj G, Atay Z, Guran T, Abali S, Turan S, Bereket A, Ellard S. GCK gene mutations are a common cause of childhood-onset MODY (maturity-onset diabetes of the young) in Turkey. *ClinEndocrinol (Oxf)*, 2016 Sep;85(3):393-9.
-

ULUSAL ÇOCUK DİYABET GRUBU



Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği

Adres: Nevbahar Mah. Ahmet Hikmet Sokak No :21

34096 Fındıkzade, İstanbul

E-posta: bilgi@cocukendokrindiyabet.org

Tel: +90 545 400 52 56

