

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**SUBKUTAN İNSULİN ENJEKSİYONU UYGULAMASINDA
DERİ KALINLIĞI, SUBKUTAN YAĞ DOKUSU VE İĞNE
BOYU SEÇİMİNİN METABOLİK KONTROL ÜZERİNE
ETKİSİ**

Şefika DALKIRAN

Yüksek Lisans Tezi

Antalya, 2014

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

**SUBKUTAN İNSULİN ENJEKSİYONU UYGULAMASINDA
DERİ KALINLIĞI, SUBKUTAN YAĞ DOKUSU VE İĞNE
BOYU SEÇİMİNİN METABOLİK KONTROL ÜZERİNE
ETKİSİ**

Şefika DALKIRAN

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI**

Bu çalışma, “Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi” Tarafından Desteklenmiştir. (Proje No: 2012.02.0122.010)

“ Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2014

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyabetik Hasta Eğitici Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 09 Haziran 2014

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı



Üye : **Prof. Dr. Ramazan SARI**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı



Üye : **Prof. Dr. Taha KARAMAN**
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı



ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ... / / tarih ve / sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İsmail ÜSTÜNEL

Enstitü Müdürü

ÖZET

İnsülin enjeksiyonlarında amaç sızıntı veya rahatsızlık olmadan subkutan alana ilacın güvenilir bir şekilde verilmesidir. Bu amaca ulaşmak için uygun iğne boyunun seçilmesi büyük önem taşır. İğne uzunluğuna ilişkin karar fiziksel, farmakolojik ve psikolojik olanlarda dahil olmak üzere çok sayıda faktöre dayalı olarak hasta ve sağlık profesyoneli tarafından birlikte verilir. Bu çalışma uygun iğne boyutunu belirlemek amacıyla diyabetli yetişkinlerde deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu ölçümü yapılarak, iğne boylarının metabolik kontrole, enjeksiyonla ilgili yan etkilere ve hasta memnuniyeti üzerine etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'nde takip edilen ve insülin kullanan 45 tip 1 ve tip 2 diyabetli hasta dahil edildi. Hastaların deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu ölçümü üç farklı enjeksiyon alanında ultrason eşliğinde yapılmıştır.

Hastalar üç hafta boyunca 4 mm iğne ucu ile abdomene, sonraki üç hafta boyunca 4mm iğne ucu ile uyluğa ve daha sonraki üç hafta boyunca 4 mm iğne ucu ile kola enjeksiyon yapmıştır. Ardından üç hafta boyunca 8 mm iğne ucu ile abdomene, sonraki üç hafta boyunca 8 mm iğne ucu ile uyluğa ve daha sonraki üç hafta boyunca 8 mm iğne ucu ile kola enjeksiyon yapılmıştır. Her üç haftanın sonunda glisemik kontrol için ortalama glikoz düzeyleri ve fruktozamin değerlendirilmiştir. 9. ve 18. haftanın sonunda hastaların ağrı düzeyi vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. Hastaların insülin enjeksiyonu ile ilgili komplikasyonlarına yönelik bilgiler (kanama, morarma, lipodistrofi ve sızıntı) günlük veri toplama formuna kaydedilmiş ve her 3 haftanın sonunda değerlendirilmiştir.

Glisemik kontrol açısından iğneler karşılaştırıldığında 4 mm iğne ile 8 mm iğne arasında fark saptanmamıştır. Hastalar kısa iğneleri tercih etmekle beraber, kısa iğnelerle daha az kanama, morarma ve ağrı bildirirken uzun iğnelerde daha az sızıntı bildirmiştir. Yapılan ultrason ölçümlerinde yaş ve cinsiyetin deri kalınlığına etkisinin olmadığı, BKİ arttıkça deri kalınlığında arttığı fakat enjeksiyon yapılan bölgelerde deri kalınlığının 1,05 mm ve 3,03 mm arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Ortalama deri kalınlığı kolda 1,66 mm, abdomende 1,9 mm ve uylukta 1,84 mm bulunmuştur. Deri kalınlığı en fazla abdomende 3,03 mm bulunmuştur. Deri kalınlıklarına göre 4 mm iğne ile subkutan bölgeye tüm vücut bölgelerinde rahatça ulaşabileceği gösterilmektedir Bu sonuçlar kısa iğne uçlarının da diyabetlilerde güvenle kullanılabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler : Deri Kalınlığı, İğne Uzunluğu, Glisemik Kontrol

ABSTRACT

The purpose of insulin injection is to give medicine safely without any discomfort to the subcutaneous area. It is important to choose the right needle length to meet this goal. Patient and health staff decide needle length according to many factor such as physical, pharmacological and psychological. This study planned to reveal the impacts of needle length on metabolic situation, side effects of needle and patient satisfaction. At the same time skin thickness and subcutaneous fat tissue was measured for the efficiacy. Total 45 type 1 and type 2 patients who using insulin and followed in “Akdeniz University Hospital, Endocrinology and Metabolism Division” take part in this study. To measure patients’ skin thickness and subcutaneous fat tissue, three different injection area were evaluated.

Patients used injection into the abdomen with 4 mm needles during first three weeks. Then, they used injection into the thigh with 4 mm needles during next three weeks. Finally, they used injection into the arm with 4 mm needles during final three weeks. After that patient used injection into abdomen with 8 mm needle during first three weeks. Then, they used injection into the thigh with 8 mm needles during next three weeks. Finally, they used injection into the arm with 8 mm needles during final three weeks. To verify glycaemia, average glucose level and fructosamine were evaluated after every three weeks. At the 9th and 18th weeks, patients pain level is evaluated by visual analog scale (VAS). Patients complications about insulin injection site (like bleeding, ecchymosis, lipodystrophy and dribble) were collected in daily data collecting form and this data was evaluated after every three weeks.

When needles are compared in terms of glycaemia, no difference is determined between 4mm needles and 8mm needles. Patients preferred short needles, also, they reported less bleeding, ecchymosis and pain with short needles. It is determined that skin thickness is independent from age and sex, the skin thickness increased with BMI. There is no change in skin thickness in injected area. In this study, the thickest skin is in the abdomen with 3mm. This result supports that diabetic patients can use short needle safely as well.

Key Words: Skin Thickness, Needles length, Glycemic control

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca sabırlı, titiz ve yol gösterici danışmanlığı için Sayın Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI' ya ,

Yüksek lisans eğitimim sürecinde bilgi ve yardımlarını esirgemeyen bilim dalımız öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ ve Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI' ya,

Ultrason ölçümü konusundaki yardımları için Sayın Dr. Yıldız Kılar Sözel' e,

Her zaman yanımda olup maddi ve manevi destek verdikleri için aileme,

Gösterdikleri sabır ve yardımlarından dolayı tüm Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği çalışanlarına,

Ayrıca destekleri için Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET		iv
ABSTRACT		v
TEŞEKKÜR		vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ		vii
SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ		ix
GRAFİKLER DİZİNİ		xi
ŞEKİLLER DİZİNİ		xii
TABLolar DİZİNİ		xiii
GİRİŞ		
1.1.	Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2.	Araştırmanın Amacı	3
GENEL BİLGİLER		
2.1.	Diyabetin Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.2.	Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması	4
2.3.	Tip 1 Diyabet	7
2.4.	Tip 2 Diyabet	8
2.5.	Diyabetin Tedavisi	8
2.5.1.	Eğitim	9
2.5.2.	Egzersiz	10
2.5.3.	Tıbbi Beslenme Tedavisi	10
2.5.4.	Medikal Tedavi	11
2.5.4.1.	Oral Antidiyabetik Tedavi	11
2.5.4.2.	İnkretin Bazlı İlaçlar	12
2.5.4.3.	İnsülin	13
2.5.4.4.	İnsülin Tedavi Rejimleri	19
2.5.4.5.	İnsülin Tedavisinin Komplikasyonları	20
GEREÇ VE YÖNTEM		
3.1.	Çalışma Grubu ve Özellikleri	26
3.2.	Çalışma Yöntemi	26
3.3.	İstatistiksel Analiz	28

BULGULAR	29
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

IDF	:	İnternational Diabetes Federation
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi
İM	:	İntramüsküler
TURDEP	:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite, ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelansı
ADA	:	American Diabetes Association
WHO	:	World Health Organization
GAD	:	Glutamik Asit Dekarboksilaz
IA2	:	İnsülinoma Associated Protein 2
HLA	:	Human Lökosit Antijen
İFG	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
İGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
GLUT 4	:	Glucose Transporter Type 4
DM	:	Diabetes Mellitus
ATP	:	Adenozintrifosfat
GFR	:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
PPAR	:	Nükleer Peroksizom Prifile Edici Reseptör
LDL	:	Low Density Lipoprotein
ALT	:	Alanin aminotransferaz
GLP	:	Glukagon like peptid 1
DPP IV	:	Dipeptidil peptidaz IV

FDA	:	Food and Drug Administration
IRS	:	Insulin Reseptör Substrat
RIA	:	Radio Immuno Assay
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
LADA	:	Latent Autoimmune Diabetes Adults
NPH	:	Nötral Protamin Hagedorn
IGF 1	:	İnsülin Like Growth Factor
DCCT	:	Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
U	:	Ünite
SPSS	:	Statistical Package For Social Sciences

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik	Sayfa
4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların İğne Uzunluğu Tercih Etme Oranı	32
4.2. 4mm İğne Tercih Etme Nedenleri	32
4.3. 4mm ve 8mm İğne Ucu Kıyaslamasına Göre Fruktozamin Düzeyleri	38
4.4. 4mm ve 8mm İğne Ucu Kıyaslamasına Göre Ortalama Kan Şekeri Değerleri	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
3.1.	Çalışmanın Kısa Özeti	27
4.1	BKİ'ne Göre Fruktozamin Düzeylerinin 4mm ve 8mm İğne Ucu Sırasında Değişimi	39
4.2	BKİ'ne Göre Kan Şekeri Ortalamalarının 4mm ve 8mm İğne Ucu Sırasında Değişimi	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.2.1	Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarından Tanı Kriterleri	5
2.2.2.	Diyabetin Etyolojik Sınıflandırılması	6
2.2.3.	İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri	16
4.1.	Diyabetli Bireylerin Tanımlayıcı Özellikleri	29
4. 2	Hastaların demografik verileri ve antropometrik ölçümleri	30
4.3.	Hastaların İğne Uçlarına Göre Yaşadığı Komplikasyon Sayısı Tanımlayıcı İstatistikleri	31
4.4.	Cinsiyete Göre Deri Kalınlığı ve Subkutan Yağ Dokusu Değişimleri	33
4.5.	Beden Kitle İndeksine Göre Subkutan Yağ Dokusu ve Deri Kalınlığı Değişimi	33
4.6.	Deri Kalınlığı, Subkutan Yağ Dokusu ve Yaş ile Değişimleri	34
4. 7.	4 mm İğne Ucu ve 8mm İğne Ucu ile Yapılan Enjeksiyonlarda Fruktozamin Değerlerinin Karşılaştırılması	35
4.8.	4 mm İğnede Yaşanan Sızdırma Sayılarının Kan Şekeri Ortalamaları ve Fruktozamin Değerlerine Etkisinin Araştırılması	36
4.9.	8 mm İğnede Yaşanan Sızdırma Sayılarının Kan Şekeri Ortalamaları ve Fruktozamin Değerlerine Etkisinin Araştırılması	36
4.10.	Hastaların İğne Ucuyla İlgili Yaşadığı Komplikasyonların İlişkisi	37

GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1, 2). Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet prevalansı hızla yükselmektedir (3). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) verilerine göre 2011 yılı itibariyle dünyada diyabet sıklığının 366 milyon olduğu ve bu değerın 2030 yılında 522 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (4). Satman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ülkemizde diyabet sıklığı %13,7 saptanmıştır(5).

Diyabet, tip 1 ve tip 2 olmak üzere temel iki gruba ayrılır. Tip 1 diyabette insülin üretme yeteneğinin kaybedilmesi ile yaşamın devamı için, tip 2 diyabetlilerde diyet, oral antidiyabetikle kontrol edilemeyen kan glikozunun regülasyonu için insülin gerekmektedir. Ayrıca hastalık, enfeksiyon, gebelik, ameliyat ve bazı stresli olaylarda geçici olarak insülin tedavisi gerekebilmektedir (2). Dünyada diyabet hastalarının % 95'i tip 2, %5'inin tip 1 diyabet olduğu ve tip 1 diyabetli hastalarının tümünün tip 2 diyabetlilerin ise % 40'ının insülin tedavisi alması gerektiği vurgulanmıştır (6).

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salgılanan, polipeptid yapıda bir hormondur. En önemli fonksiyonu glukozun hücre içine girişini sağlayarak kan glukoz düzeyini düşürmektir (7).

Diyabetik olmayan kişilerde insülin salınımı bazal ve besin alımı ile uyarılmış salgılanma olan bolus olmak üzere iki fazdan oluşmaktadır (3). Diyabette insülin tedavisindeki amaç bazal ve bolus olan bu fizyolojik salınımı taklit ederek hiperglisemik semptomları ortadan kaldırmak, uzun dönemde diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını önlemek veya geciktirmek, diyabetlinin yaşam kalitesini artırmaktır (8).

İnsülin protein yapıdadır ve ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde parçalanmaktadır. Bu yüzden insülin preparatları subkutan yolla uygulanmaktadır (9).

Diyabet tedavilerinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine odaklanılırken, enjekte edilen ilaca ilişkin en rahat tutarlı subkutan uygulamayı elde etmek üzerinde fazla durulmamıştır (10).

Subkutan tabaka doku derinliğinden bağımsız olarak yavaş ve stabil bir insülin emilimi sağlar. Hansen, epidermisin ince bir tabaka olduğunu bunun altında daha kalın bir

katman olan dermisin bulunduğunu ve bunun da altında subkutis adı verilen bir yağ katmanının bulunduğunu insülin enjeksiyonunun bu yağ tabakasına yapılması gerektiğini belirtmiştir (11).

İnsülinin enjekte edilmesi açısından en kesin doku katmanı subkutan yağ dokusunun üst 2/3'ü ile 1/3'ü arasında kalan alandır (11).

Yetişkin hastalarda subkutan dokunun kalınlığı yaşa, cinsiyete, vücut bölgesine ve beden kitle indeksine (BKİ) göre geniş ölçüde değişiklik gösterirken deri kalınlığı sabit olup, enjeksiyon bölgeleri, yaşlar, ırklar, beden kitle indeksi (BKİ) ve cinsiyet arasında yaklaşık 1,9-2,4 mm civarındadır. Gibney ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetli hastalardan oluşan büyük ve çeşitli bir grupta deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu dört enjeksiyon bölgesinde ölçülmüş; deri kalınlıklarının kolda ortalama; 2,2 mm, uylukta; 1,9 mm, karında; 2,2 mm ve gluteal bölgede; 2,4 mm olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar kısa iğnelerin deriyi geçip, subkutan alana girme konusunda tutarlı olduğunu göstermektedir (12).

Subkutan insülin enjeksiyon için karın bölgesi, üst kolun yan tarafı, uyluğun dış yan kısmı ve gluteal bölge önerilmektedir (13). Danimarka hemşireler birliği üst kolu enjeksiyon bölgesi olarak önermemektedir. Bunun nedenini üst kolda deri ve kas fasyası mesafenin çok az olması dolayısıyla intramüsküler (IM) enjeksiyon riskinin artması olarak açıklamaktadır (11).

İnsülin enjeksiyonlarında amaç sızıntı veya rahatsızlık olmadan subkutan alana ilacın güvenilir bir şekilde verilmesidir. Bu amaca ulaşmak için uygun iğne boyunun seçilmesi büyük önem taşır. İğne uzunluğuna ilişkin karar fiziksel, farmakolojik ve psikolojik olanlarda dahil olmak üzere çok sayıda faktöre dayalı olarak hasta ve sağlık profesyoneli tarafından birlikte verilir (10).

Diyabetli bir bireyin insülin uygulamasında gereken iğne uzunluğu ve enjeksiyon uygulama açısı farklıdır. İğne seçiminde dikkat edilmesi gerekenler: BKİ, cinsiyet, deriyi kaldırmadan enjeksiyon tekniği ve enjeksiyon açısıdır (13).

İnsülin subkutan olarak enjekte edilirken kalem iğnesinin ucu subkutan yağ dokusunun içine girmelidir. Aşırı uzun kalem iğnesi nedeniyle IM enjeksiyon yapılmasından kaçınmak ve çok kısa kalem iğnesi kullanarak intradermal enjeksiyon yapmamış olmak için iğne uzunluğunu tanımlamak amacıyla kişiye özel yaklaşımda bulunulmalıdır (14).

IM uygulanan insülin yetersiz insülin absorpsiyonuna, kan glukoz regülasyonu ve pik etkisinde değişkenliğe yol açmakta ve sonuç olarak kötü metabolik kontrole, beklenmedik glisemik dalgalanmalara ve ciddi hipoglisemiye neden olmaktadır (15). Tubiana rufi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada çocuklarda 12,7 mm iğneler kullanılarak uyluk bölgesine deri kavranarak yapılan enjeksiyonların %84'ünün kasa yapıldığı saptanmıştır (16).

Birkebaek ve arkadaşlarının 21 zayıf çocuk ve 32 zayıf yetişkinde yaptıkları çalışmada uyluğa deri kavranmadan 4 mm'lik iğne ile yapılan enjeksiyonlarda IM riskin azalttığını saptamışlar (17). Kısa iğnelerle enjeksiyon yetişkinlere 90 derece açıda uygulanmalıdır (17). 8 mmden daha büyük iğnelerde IM enjeksiyondan kaçınmak için deri kavranmalıdır (18).

Intradermal enjeksiyonlar lokal reaksiyonlara, ağrı hissinin artmasına ve daha çok insülin sızıntısına neden olduğu için tavsiye edilmemektedir (13).

İnsülin enjeksiyonu sırasında ağrı, kanama, morarma, lipodistrofi ve insülin sızıntısı gibi lokal yan etkiler görülebilir (19). Bu yan etkiler hastaların enjeksiyonu atlamasına ve yetersiz glisemik kontrole neden olabilir (20). Kısa kalem iğnelerinin yetişkin hastalarda güvenilir ve etkili olduğu gözlemlenmiş, deri sızıntısı uzun iğnelerle eşit olup, ağrı morarma ve kanama skorları iyileşmiştir (21).

Kanada Diyabet Birliği kısa iğnelerin herkes için uygun olmadığını özellikle fazla kilolu bireylerde yeterince derin penetre olamadığını ve kötü glisemik kontrole sebep olduğunu belirtmiştir (15).

Kreugel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan 126 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmış, iğneleri çapraz olarak (5 mm ve 8 mm) üç ay boyunca uygulamışlar. Çalışma sonunda iki tedavi grubunun HbA1c, fruktozamin, hipoglisemik olay, kanama, morarma ve insülin sızıntısı yönünden fark gözlemlenmemiştir (22).

Schwartz ve arkadaşlarının obez hastalarda yaptığı çalışmada da HbA1c değerleri, ağrı ve insülin sızıntısı açısından 6 mm ve 12,7 mm iğnelerde fark saptanmamıştır. Hastaların % 89'u daha kısa iğneleri tercih etmiştir (18).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu verilerde de görüldüğü üzere literatürde insülin iğne seçimi, yaşam kalitesine etkisi, uygulama ve metabolik sonuçları üzerinde yeterli veri yoktur.

Bu çalışma uygun iğne boyutunu belirlemek amacıyla diyabetli yetişkinlerde deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu ölçümü yapılarak, iğne boylarının metabolik kontrole, enjeksiyonla ilgili yan etkilere ve hasta memnuniyeti üzerine etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Bu çalışma verilerine göre sağlık çalışanları diyabetli hastalara insülin enjeksiyonu sırasında kullanılan uygun iğne boyutunu kanıta dayalı olarak önerebilecek, subkutan insülin enjeksiyonu uygulaması sırasında kullanılan iğne boyları ile ilgili farkındalığı arttıracak ve yanlış iğne kullanımından kaynaklanan komplikasyonları azaltacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetin Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, hiperglisemi ile karakterize sürekli tıbbi bakım gerektiren, ilerleyici kronik bir metabolizma hastalığıdır (23).

Hastalığın ortak sonucu olan hiperglisemi kontrol altında tutulmadığında uzun vadede mikrovasküler komplikasyonlara (retinopati, nefropati ve nöropati) yol açmaktadır. Retinopati ilerde körlüğe, nefropati son dönem renal yetmezliğine, periferik nöropati ise ayak ülserleri, amputasyonlar ve charcot ayağına yol açar. Otonomik nöropati gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve erektil disfonksiyona neden olur. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması bozuklukları diyabetlilerde sık görülür. Agresif bir ateroskleroz sürecine bağlı olarak görülen makrovasküler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık) diyabette önemli yer tutar. Diyabetik ketoasidoz ve ketotik olmayan hiperozmolar sendrom yaşamı tehdit edebilecek akut komplikasyonlardır (24).

Yaşam tarzındaki değişim ile birlikte dünyada diyabet sıklığı hızla artmaktadır. Bu artış, özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha belirgindir. Gelişmiş ülkelerde ise diyabet tüm mortalite nedenleri arasında dördüncü veya beşinci ölüm nedenidir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2013 Atlas'ında tüm dünyada erişkin nüfusun %8,3'ünün, yani yaklaşık 382 milyon kişinin diyabetli olduğu, eğer bu artış hızı bu şekilde devam ederse, 2035 yılında her 10 kişiden birinin diyabetli olacağı tahmin edilmektedir (25).

Ülkemizde de diyabet prevalansındaki artış hızı, dünya ülkelerinden geri kalmamaktadır. Türkiye'de 20 yaş üzerindeki bireyleri kapsayan, 1998 yılında yapılmış olan TURDEP - I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans) çalışmasında %7,2 olan diyabet prevalansı, 2010 yılında tekrarlanan TURDEP-II çalışmasında % 90 artış ile % 13,7 düzeyine ulaşmıştır. Bu rakam diyabet nüfusumuzun 6,5 milyonu aşığına işaret etmektedir (26, 27).

2.2. Diyabetin Tanı ve Sınıflandırılması

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA

ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır(23).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo- 2.2.1 'de görülmektedir.

Tablo 2.2.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşık DM	İzole IFG**	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
OGTT 2. st. PG (75 g glukoz ile)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥ %6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-	% 5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş

hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerinin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Diyabet, bilinen patolojik ve etyolojik mekanizmalara göre Tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik tipler olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılır. Genellikle mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan B hücre yıkımının olduğu tip 1 diyabet, insülin direnci ve rölatif insülin eksikliğinin olduğu tip 2 diyabet, spesifik diyabet tipleri ve

gebelikte ortaya çıkan gestasyonel diyabetes mellitus (28).Diyabetin etyolojik sınıflaması tablo 2.2.2’de gösterilmektedir.

Tablo 2.2.2. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırılması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)	
İmmün aracılıklı	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom , HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p>	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • b-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • a-İnterferon • Nikotik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti--insülin reseptör antikorları • “Stiff-man” sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya

<ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<ul style="list-style-type: none"> • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
<p>HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATPbinding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.</p>	

2.3. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet absölu insülin eksikliği ile sonlanan B hücre destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Diyabetin hayatta kalmak için insülin tedavisi gerektiren tipidir (29). Tüm diyabetlilerin %5-10'unu oluşturur (30). Tip 1 DM etyolojik olarak immün aracılı (tip 1 A) ve idiyopatik (Tip 1 B) olarak 2 grupta sınıflandırılmaktadır (3).

Tip 1 A diyabette genellikle B hücre yıkımına yol açan otoimmün süreci gösteren immün yıkım belirteçleri; adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikorları ve insülinoma-associated protein2 (IA-2) otoantikorlarıdır ve hastaların %85-90'unda bu antikorların bir veya dahafazlası saptanmaktadır (31). Tip 1 A diyabet insan lökosit antijen kompleksinin

(HLA) (özellikle DQA ve DQB genleri) lokusundaki aleller ve spesifik haplotipler ile kuvvetli ilişki göstermektedir (29).

Genetik yatkınlığı olan kişilerde klinik tip 1 diyabet ortaya çıkmadan önceki aylar hatta yıllar içinde otoimmün destrüksiyona sekonder B hücre kaybı gelişir. Otoimmün sürecin tetiklenmesinde enfeksiyöz ya da çevresel uyaranlar başlıca rolü oynar. Klinik semptomlar B hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar. Bu preklinik dönemden klinik diyabet geçişte sıklıkla enfeksiyonlar, stres gibi insülin ihtiyacının arttığı durumlar söz konusudur (3).

Tip 1 B veya idiyopatik diyabet, tip 1A diyabette olduğu gibi düşük insülin ve C-peptid düzeyleriyle karakterizedir. Bu hastalar otoimmün antikorların klinik olarak belirtilerinin olmamasına rağmen ketoasidoza eğilimlidirler. Bu hastalarda episodik ketoasidoz görülebilir ve insülinopenin patogenezi hala net değildir (29). Yeni sınıflamada tip 1 B'nin kullanılmaması önerilmektedir (72).

2.4. Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet diyabetin en yaygın formu olup tüm diyabetlilerin % 90-95'ini oluşturur. Patogenezinde B hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci, hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.

İnsülin direnci ve insülin salgısındaki bozukluğa bağlı olarak hepatik glukoz üretimi baskılanmamakta, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi çevre dokular tarafından glukoz alımı yapılamamakta böylece plazma glukozu artmakta ve hiperglisemi gelişmektedir (32).

Bu hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, diyabetin klinik semptomları ortaya çıkana kadar geçen zaman 10-12 yıl kadar uzun olmaktadır. Bu dönemde henüz tanısı konmamış Tip 2 diyabetliler arasında hastalık bazen diyabete bağlı makrovasküler ve/veya mikrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasıyla tanınabilmektedir.

Başlangıçta hastaların çoğu hayatlarını idame ettirmek için genellikle insülin ihtiyaç duymazlarken, zamanla insülin salgılama kapasiteleri bozulur ve optimal glukoz kontrolü için insülin replasmanına ihtiyaç gösterirler (28). Ketoasidoza eğilim söz konusu olmamakla birlikte ağır stres hallerinde veya enfeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir (33).

İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon, dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği poligeniktir ve tam olarak tanımlanamamıştır.

2.5. Diyabetin Tedavisi

Tedavide amaç; gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetlide yaşam kalitesinin yükseltilmesidir (34).

Tedavinin ana unsurları eğitim, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve medikal tedavidir.

2.5.1. Eğitim

Diyabetlilerin yaşam kalitesinin yükseltilmesi, komplikasyonlardan korunması ve metabolik kontrolün sağlanması için etkili ve sürekli bir bakıma ve izlem programına ihtiyaçları vardır. Bu izlem programında diyabet eğitiminin önemi kaçınılmazdır. Eğitim diyabetli birey ve ailesi için bakım ve izlemi kolaylaştıracak, devamlılığını sağlayacak bilgi, tutum ve becerilerin tümünü kapsamalıdır(35).

Diyabet tanısını takiben hastalar bir diyabet merkezine sevk edilmeli ve glisemi kontrolü sağlandıktan sonra hekim, hemşire ve beslenme uzmanının vereceği eğitim programlarına dahil edilmelidir. Eğitim düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Eğitim ile diyabetli bireye aşağıdaki beceriler kazandırılmalıdır:

Tip 1 diyabetli hasta ;

Neyi ne zaman yiyeceğini,
Egzersiz esnasında ve sonrasında ne yapacağını,
Günde 4-8 defa evde glukoz ölçümü yapmayı,
Günde 2-5 kez insülin injeksiyonu yapmayı,
Hipoglisemi belirtileri ve tedavisini,
Gereğinde glukagon injeksiyonu yapmayı,
Hipoglisemi veya hiperglisemi korkusuna bağlı anksiyete ile başetmeyi,
Mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinden kaynaklanan anksiyete ile mücadele etmeyi,
Mikrovasküler komplikasyonlardan korunmayı,
Ayak bakımını,
Araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regüle edebileceğini,
Ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiğini,
Reproduktif yaşlardaki kadın diyabetliler kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemini bilmek zorundadır.

Tip 2 diyabetli hasta;

Kilo kaybı sağlamaya yönelik sağlıklı ve dengeli beslenmenin önemini,
Fiziksel aktivitesini nasıl artıracığını,
Tedaviye uygun sayıda ve zamanda SMBG uygulamayı,
Kullandığı antidiyabetik ilaçların ne zaman alınacağını,
Eşlik eden diğer sorunlarının diyabetini etkileyebileceğini,
Gereğinde insülin injeksiyonu yapmayı,
Hipoglisemi belirtileri ve tedavisini,
Mikro ve makrovasküler komplikasyonlardan korunmayı,
Ayak bakımını,
Araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regüle edebileceğini,
Ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiğini,

Reprodüktif yaşlardaki kadın diyabetliler kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemini bilmek zorundadır.

Tip 1 ve tip 2 diyabetli tüm hastalara diş ve diş eti hastalıkları hakkında bilgi verilmeli ve yılda bir diş hekimi kontrolü önerilmelidir. Ayrıca tüm diyabetli hastalara aşı uygulamaları ve zamanlaması konusunda bilgi verilmelidir (23).

2.5.2. Egzersiz

Düzenli egzersiz diyabet tedavisinin önemli bir parçasıdır. Egzersizin kilo kaybından bağımsız birçok olumlu etkileri bulunmaktadır. Egzersiz plazma glukozunu düşürür, bazal ve postprandiyal insülin seviyelerini azaltır, insülin duyarlılığını artırır, A1c'yi düşürür, lipid profilini düzeltir, kas GLUT-4 seviyelerini artırır, hafif ve orta derecede hipertansiyonu düzeltir, enerji harcattırır, kardiyovasküler zindelik sağlar ve öfori verir. Diyabetik hastalarda haftada en az 150 dakikalık orta dereceli (maksimum kalp hızının %50-70'i düzeyinde; maksimum kalp hızı= 220- yaş) aerobik egzersiz önerilmelidir. Kontrendikasyonu olmayanlarda haftada 3 gün hafif rezistans egzersiz de yapıları önerilmelidir. Egzersizin risklerini azaltmak için egzersiz programına başlamadan önce hastalar bazı açılardan değerlendirilmelidir. Hastaların glisemik kontrol düzeyi ve A1c düzeyleri gözden geçirilir, kardiyovasküler sistem muayenesi yapılır. Aşağıdaki gruplara dahil diyabetlilere efor testi yapılmalıdır:

Koroner arter hastalığı risk faktörleri olan diyabetliler

Periferik damar hastalığı, mikrovasküler hastalık veya otonom nöropatisi bulunan diyabetliler

Ayrıca hastalara nörolojik ve kas-iskelet sistemi muayenesi ve fundus incelemesi yapılmalıdır.

Egzersiz şu durumlarda sakıncalı olabilir.

Kan şekeri düzeylerinin ayarsız olması (< 80 mg/dl ya da >250 mg/dl)

Duyu kaybına yol açan nöropati

Kardiyovasküler hastalık

Proliferatif retinopati

Hipoglisemiden habersizlik (24).

2.5.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Diyabetli hastalarda doğru beslenme, tedavinin en önemli parçalarından biridir. Beslenme programı kişiye özeldir; diyabet tipine, hastanın yaşına, cinsiyetine, boyuna, ağırlığına, fiziksel aktivitesine, çalışma koşullarına, eğitim düzeyine, sosyo ekonomik ve kültürel durumuna, diğer hastalıklarına ve beslenme durumuna göre farklılıklar gösterir. Günlük karbonhidrat alımı 130 gr altında tutan düşük diyetler önerilmez ve alınan karbonhidratın 2/3'ü kompleks karbonhidrat olmalıdır. Alınacak protein miktarı yetişkinler için 0,8-1 g/gün/kg olarak önerilmeli, günlük enerjinin % 15-20'sini geçmemelidir. Enerjinin en fazla % 30'u yağdan karşılanmalıdır. Kolesterol alımı 200 mg/gün geçmeyecek şekilde düzenleme yapılmalıdır. Sodyum alımı 2,5-3 g/gün ya da her 1000kal/gün için 1 gr olarak hesaplanmalıdır. Nefropati ve hipertansiyon mevcutsa miktar azaltılmalıdır. Öğün sayısı günde 6-8 kez olacak şekilde, hastanın yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarına göre planlanmalıdır (36).

2.5.4. Medikal Tedavi

2.5.4.1. Oral Antidiyabetik Tedavi

Sülfonilüreler: Uzun yıllar boyunca tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmış en eski grup oral antidiyabetik ajanlardır. Pankreasın β hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak insülin sekresyonunu stimüle ederler. Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskılayarak, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır (37). Sülfonilüreler beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen olgularda tercih edilmelidir. Bu nedenle kısa süreli diyabeti olanlar, normal kilolu veya zayıf olanlar, hipogliseminin risk oluşturmayacağı kişiler için sülfonilüreler uygun alternatiflerdir. Öğünden ortalama 30 dakika önce uygulanırlar. Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, allerji, deri döküntüleri, alkol flushing, hepatotoksisite, nadiren agranulositoz ve kemik iliği aplazisidir. Tip 1 diyabetlilerde, sekonder diyabet formlarında, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır infeksiyon karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlarda kullanımı kontrendikedir (23).

Glinidler: Pankreas β hücrelerinde sülfonilürelere benzer biçimde, ATP (adenozin trifosfat) bağımlı potasyum kanalları üzerinden insülin sekresyonunun 1. fazını artırarak etkilerler. Etkileri hemen başlar ancak etkisüreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde 3 defa alınmalıdır. En önemli yan etkileri hipoglisemidir, fakat bu etki sülfonilüreler de olduğu kadar belirgin değildir. Kilo aldırıcı etkileri ise sülfonilürelere benzerdir. Özellikle hipoglisemiden korkulan yaşlı hastalarda tercih edilmelidir (38).

Biguanidler: Metformin hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır. Karaciğerde hem glukoneogenezi hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT-4 sayısını ve glukojen sentezini artırarak etkili olmaktadır (24). Periferik dokularda insülin direncini azalttığı için metformin özellikle kilolu ve obez tip 2 diyabetikler için iyi bir tedavi alternatifidir. Kilo artışını engellemesi ve insülin sekresyonunu uyarmadığı için hipoglisemi oluşturmaması açısından avantajlıdır (37). Başlıca yan etkileri gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir) kramplar, diyare, ağızda metalik tat, vitamin B 12 eksikliği, nadiren; özellikle doku perfüzyonunun bozulduğu durumlarda laktik asidozdur (39).

Renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >1.4 mg/dl veya eGFR (glomerüler filtrasyon hızı) <30 ml/dk ise kullanılmamalı, eGFR 45-30 ml/dk ise doz azaltılmalıdır), karaciğer yetersizliği, laktik asidoz öyküsü, kronik alkolizm, kardiyovasküler olay kollaps, akut miyokard infarktüsü, ketonemi ve ketonüri tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik ve emzirme dönemi, ileri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş) gibi durumlarda kullanımı kontrendikedir (23).

Glitazonlar: Glukoz metabolizmasında yer alan proteinleri koydlayan genlerin transkripsiyonunu regüle eden nükleer peroksizom profile edici reseptör (PPAR) γ 1 aktive ederler. Hepatik ve periferel insülin duyarlılığını arttırıcı etkileri mevcuttur (40). Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir. Diğer yan etkiler arasında anemi, kilo alımı, hepatotoksisite, LDL (low density lipoprotein) kolesterolde artış sayılabilir. Glitazonlar, ALT'nin normalin üst sınırının 2.5 katından yüksek olduğu vakalarda, New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre evre I-IV konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda, kronik ağır böbrek yetersizliğinde, gebelikte, tip 1 diyabette, makula ödemi riski bulunan kişilerde kullanılmamalıdır. Ayrıca bu ilaçların postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde özellikle el ve ayakta kırık riskini arttırdığı da bildirilmiştir(23).

Alfa-Glukozidaz Enzim İnhibitörleri: Proksimal ince barsakta polisakkarit sindirimini azaltarak, hipoglisemiye neden olmadan, özellikle postprandiyal glukozu düşürürler (41).Hemen öğün öncesinde ya da yemeğin ilk lokması ile birlikte alınmalıdır. Bu şekilde en sık gözlenenyan etkiler olan barsaklarda gaz, karın ağrısı ve diyare azaltılabilir. Karaciğer enzimlerinde artış ve demir, B12, folik asit emilim bozukluğuna bağlı anemi diğer yan etkileridir. İnflamatuvar barsak hastalığı kronik ülser malabsorbsiyon ve parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz gebelik ve laktasyon durumunda kullanılmamalıdır (39).

2.5.4.2. İncretin Bazlı İlaçlar

Tip 2 diyabetin patofizyolojisindeki unsurlardan biri de inkretin hormonların düzeyi ve/veya etkisinin azalmasıdır. İncretinmimetik ajanlar inkretin hormonları taklid ederek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu yeni grup ajanlar içinde GLP-1 (glukagon like peptid 1) analogları ve dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörleri yer almaktadır(24).

İncretinmimetikler (GLP-1 Agonistleri):Endojen inkretin olan GLP-1'i taklit ederler. GLP-1 reseptör (GLP-1R) agonistleri (Eksendin-4: Eksenatid, eksenatid LAR, liraglutid), subkütan enjekte edilir.

Eksenatid, ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de 2005 yılından beri, Avrupa Birliği ülkelerinde ise 2006 yılından beri kullanılmaktadır. Günde iki kez enjeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer antihiperглиsemik ilaçlar ve insülinin aksine, ortalama 2-4 kg kilo kaybı sağlamaktadır. Özellikle BKİ ≥ 35 kg/m² olan kişilerde metformin, sülfonilüre veya tiazolidinedion grubu ilaçlarla kombine olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak emniyet açısından 18 yaş altındaki obez Tip 2 diyabetlilerde kullanılmamalıdır. Eksenatid kullanan hastalarda bir yıllık tedavi ile HbA1C'de %1 azalma olmamışsa ve altı aylık tedavi ile vücut ağırlığında en az %3 azalma sağlanamamışsa tedaviye devam edilmemelidir(23).

Bu grup ilaçlarda en önemli yan etki bulantıdır. Eksenatid piyasaya verildikten sonra akut pankreatit riskinde artış bildirilmişse de diyabetin kendisinin de pankreatit riskini artırması nedeniyle bu konu kesinlik kazanmamıştır. Ancak FDA (Food and Drug

Administration)'nın isteğiyle 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda bir uyarı konulmuş ve hekimin eksenatid kullanan hastalarında akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacı hemen kesmesi önerilmiştir(34).

Liraglutid, Yurt dışında kullanıma sunulmuş olan bu ilaç eksenatide benzer şekilde etkilidir, günde bir kez enjeksiyon gerektirmektedir. Kullanım endikasyonları ve yan etkileri eksenatid gibidir. Liraglutid kullanımında da pankreatit olguları bildirilmiştir; deneysel çalışmalara dayanarak tiroid bezinde C hücreli hiperplaziyi artırdığı yönündeki kuşklar nedeniyle hastada tedavi öncesi kalsitonin düzeyi bakılması; normal olanlarda takiple başlanması önerilmektedir(42).

Benzer etkili olan ve FDA'dan henüz kullanım onayı alan Eksenatid LAR ise haftada bir enjeksiyon şeklinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır (34).

İnkretin Artırıcı Ajanlar (Dpp-4 İnhibitörleri): Endojen inkretinler GLP-1 ve GIP'in yıkımını sağlayan DPP-4'ü inhibe eder (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin), oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlar genellikle günde bir (gerekirse iki) kez kullanılır, kilo açısından (metformin ve akarboz gibi) nötr etkilidir. Hipoglisemi riskini arttırmazlar. Yan etkileri; baş ağrısı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve akut pankreatit riski yer almaktadır (43).

2.5.4.3. İNSÜLİN

İnsülinin Biyosentezi: İnsülin, 11.kromozomdan gelen komutla, pankreas adacık beta-hücrelerinde sentez edilen protein yapısında, anabolik bir hormondur (3).Başlangıçta tek zincirli 86 aminoasitli polipeptid bir prekürsör, preproinsülin, olarak sentezlenir. Sonrasında proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin ortaya çıkar. Proinsülinde 31 aminoasitlik bir internal rezidü fragmanının ayrılması, C peptidi ve birbirlerine disülfid bağ ile bağlı olan insülinin A (21 aminoasit) ve B (30 aminoasit) zincirlerini oluşturur. Matür insulin molekülü ve C- peptid birlikte depolanır ve B hücrelerindeki sekretuar granüllerden birlikte sekrete edilir (44).

İnsülin Sekresyonu: İnsülin sekresyonunu aminoasitler, ketonlar, gastrointestinal peptidler ve nörotransmitterler etkilemekle birlikte, pankreas beta-hücrelerinden insülin sekresyonunun anahtar düzenleyicisi glukozdur (44). 70 mg/dL nin üzerindeki glukoz düzeyleri, primer olarak protein translasyonunu ve prosesini artırarak aynı zamanda insülin sekresyonunu da indükleyerek insülin sentezini stimüle eder. Normal erişkinlerde pankreastan günlük 30 ünite insulin yaklaşık beş dakikalık periyotları olan "pulse" lar şeklinde portal dolaşıma salgılanır (28). Yaklaşık her 5-10 dakikada bir küçük sekretuar pikler, 80-150 dakikalık daha geniş osilasyonlarda süperempoze olmaktadır.Saatte 1-2 ünite dozunda sürekli salgılanan bu insülin bazal insülinidir; başlıca etkisi karaciğerden glukoz çıkışını kontrol etmektir.Öğünler ya da sekresyonu sağlayan diğer stimulanlar, bazalin 4-5 kat fazlası büyüklüğündeki pikleri indükler; sonrasında bazale dönüş genellikle 2-3 saati bulmaktadır.Heryemekle birlikte beta-hücre sekretuar granüllerinden sekrete edilen insülin, bolus (prandiyal) insülinidir.Günlük salınan insülinin %50'si bazal, %50'si

bolus formundadır.Fizyolojik konsantrasyonlarda dolaşımdaki insülin monomer yapıdadır (34).

İnsülin Etkisi: İnsülin, portal vene sekrete edildikten sonra, %50 si karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve yıkılır.Ekstre edilmemiş insulin sistemik dolaşıma geçer ve hedef bölgelerde reseptörüne bağlanır.Reseptöre insulin bağlanması intresenk tirozin kinaz aktivitesini stimuli ederek, reseptör otofosforilasyonuna ve insulin reseptör substratları (IRS) gibi intraselüler sinyal moleküllerinin toplanmasına yol açar. Bu ve diğer adaptör proteinler, en sonunda insülinin geniş metabolik ve mitojenik etkileriyle sonuçlanan fosforilizasyon ve defosforilizasyon reaksiyonlarının kompleks bir kaskadını başlatır (44). Bu olay hücrelere glukoz alınmasını sağlayacaktır.Glukoz homeostazisi; karaciğerden glukozüretimi ile periferik hücrelerin glukoz alımı ve kullanımı arasındaki ince çizgiyi yansıtır. İnsülin bu dengenin en önemli düzenleyicisidir (34).

İnsülin Preparatları Ve Kullanım İlkeleri: 1921 yılında Kanadalı Cerrah F.G. Banting ve öğrencisi C. Best'in insülini keşfetmesi, Fizyolog J. McLeod ve Biyokimyacı J. Collip'in katkılarıyla geliştirilen ekstrenin Tip 1 diyabetli bir hastaya uygulanmasıyla diyabette yeni bir çığır açılmış; bu buluş kaşiflerine Nobel ödülü kazandırmıştır(34).

1936'da Hagedorn balık protamini eklenmesinin insülini süspansiyon halinde tuttuğunu bu nedenle subkutan dokudan emiliminin yavaşlattığı ve sonuç olarak insülinin etkisinin uzadığını keşfetmiştir (29). Scott ve Fisher de benzer biçimde çinko eklenmesiyle de insülinin etkisinin daha fazla uzatılabileceğini göstermişlerdir. Sonraki yıllarda 1958 yılında F. Sanger'in insülin aminoasit dizilimini göstermesi, 1964 yılında D. Hodgkin'in kristal yapısını ortaya koyması ve R. Yalow'un RIA (Radio Immuno Assay) yöntemlerini geliştirmesi diğer Nobel ödüllü buluşlardır(34).

İnsülinin Yapısı ve Üretimi: İnsülin tarihinin ilk 60 yılında sadece sığır ve domuz preparatları şeklinde kullanımda idi. 1980'li yıllarda insan insülini kullanıma girdi ve hayvan insülinlerini kullanım dışı bırakmıştı (29). Günümüzde rekombinan DNA (Deoksiribonükleik Asit) teknolojisi ile insulin üretimi için genetik yapısı değiştirilmiş bakteri suşları (*Escherichia coli*) ve mayalar (*Saccharomyces cerevisiae*) geliştirilmiştir. Rekombinan DNA teknolojisi ile elde edilen insülinlerin antijenik özelliği düşük olmasına rağmen yüksek konsantrasyonlarda dimer ve heksamer oluşturma eğiliminde oldukları görülmüştür (3). Bu nedenle de enjekte edildiği dokudan dolaşıma absorpsiyonları yavaştır; bu durum kliniğe insülin absorpsiyonu ve glukoz emilimi arasındaki uyumsuzluk olarak yansır.Bu nedenle insülin molekülünde bir ya da daha fazla aminoasitte yapılan yapısal değişikliklerle insülin analogları geliştirilmiş, böylece insülinin fiziksel ve farmakolojik özelliklerinin değiştirilmesi sağlanmış ve insülin tedavisini hastanın yaşam stiline uygun esneklikte uygulamak imkanı doğmuştur.Geçmiş 80 yılda insülinin formül yapısının gelişmesi, evde şeker ölçümleri ile glukoz izleminin kolaylaşması ve fizyolojik insülinemi gereksinimlerinin daha iyi anlaşılmasıyla diyabet tedavisinde büyük adımlar atılmıştır.Ancak fizyolojik insülinemi sağlama amacımıza çok yakın olmakla birlikte, insülini fizyolojik olmayan bir bölgeye, yani subkutan dokuya uyguluyor olmanın doğal sınırlandırmaları nedeniyle bu amaca halen ulaşılammaktadır (34).

İnsülin Tedavisinin Temel Amaçları

- Kan glukoz düzeyini normal ya da normale yakın düzeyde tutmak,
- Hiperglisemi ve glukozüriye bağlı gelişen semptomları en aza indirmek/ortadan kaldırmak,
- Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar komayı önlemek / düzeltmek,
- Mikro-makrovasküler komplikasyonları önlemek / geciktirmek,
- Normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak,
- Enfeksiyonları önlemek/ azaltmak,
- Yaşam süresini ve kalitesini arttırmaktır (45).

İnsülinin eksik ya da etkisiz olduğu aşağıdaki durumlarda insülin kullanılır.

1. Klasik Tip 1 diyabet ve LADA olguları,
2. Hiperglisemik aciller (Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik nonketotik koma),
3. Aşağıda ifade edilen bazı durumlarda Tip 2 diyabet,
 - Oral antidiyabetik ilaç ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması durumunda,
 - Aşırı kilo kaybı olanlarda,
 - Ağır hiperglisemik semptomlar bulunanlarda,
 - Akut miyokard infarktüsü geçirmekte olan diyabetlilerde,
 - Akut ateşli, sistemik hastalığı olanlarda,
 - Hiperozmolar hiperglisemik durum veya ketotik koma olan durumlarda,
 - Majör cerrahi operasyon geçirecek olanlarda,
 - Gebelik ve laktasyon döneminde,
 - Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan diyabetlilerde,
 - Oral antidiyabetik ilaçlara allerji veya ağır yan etkiler gelişenlerde,
 - Ağır insülin direnci (akantozis nigrikans) bulunan diyabetlilerde,
4. Diyet ile kontrol altına alınamayan gestasyonel diyabet(24).

İnsülin Tipleri: Halen kullanılmakta olan insülin preparatları farmakokinetik özelliklerine göre tanımlanabilir; etki profillerine göre, hızlı-kısa, kısa (regüler = kristalize), orta (NPH (Nötral protamin hagedorn) ve uzun etkili olmak üzere gruplandırılır. Ayrıca kısa ve orta etkili insülinleri bir arada bulunduran miks formlar (karışım human ve karışım analog insülinler) geliştirilmiştir (34).

Tablo 2.2.3. İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler					
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 dk
	Lispro insülin	Humalog			
	ASPART İNSÜLİN	NovoRapid			
Bazal insülinler					
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM			
Uzun etkili(*) (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
Ultra uzun etkili(**) (Bazal analog)	Degludec insülin	Tresiba	2 st	Piksiz	40 st
Hazır karışım (bifazik) insülinler					
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)(**)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	Ryzodeg 30	10-15 dk	Değişken	40 st

Kısa Etkili İnsan İnsülini (Regüler İnsülin, Kristalize İnsülin): Subkutan enjeksiyonu takiben 15-30 dk içerisinde etkinliğini göstermeye başlamakta, 1-3 saat içerisinde pik yapmakta ve 5-7 saat sonra etkisi sonlanmaktadır. Subkutan olarak uygulandıktan sonra heksamer yapıdan dimer ve monomer yapıya dönüşümü yavaş olduğundan periferik dolaşıma geçmekte gecikmekte ve öğünden yaklaşık 1 saat sonra oluşan glukoz yükseklğini karşılayabilecek insülin pikini oluşturmada ve postprandiyal hiperglisemi kontrol etmekte yetersiz kalmaktadır. Sistemik dolaşıma geçişi yavaş olduğundan etkisi glukoz absorpsiyonunu tamamladıktan sonrada devam etmekte ve bu da öğünden 4-5 saat sonra geç hipoglisemilerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu insülin intravenöz tedavilerde kullanım için uygundur. İnsan insülinine karşı ilaç reaksiyonu ve antikor gelişme özelliği düşüktür. Öğünden yaklaşık 30 dakika önce uygulanmalıdır(3).

Hızlı Etkili İnsülin Analogları

İnsülin Lispro:Lispro insülinde normal insülin molekülünün B zincirinin 28. pozisyonundaki prolin ile 29. pozisyonundaki lizin amino asitleri yer değiştirmiştir. Dolaşımda daha yüksek ve daha hızlı pik insülin seviyesine erişir ve etkisi daha kısadır. İnsülin lispronun insülin reseptörüne bağlanma aktivitesi regüler insüline benzer olmasına karşın, IGF-1 (İnsülin Like Growth Factor) reseptörüne bağlanma afinitesi biraz daha fazladır. Farmokinetik çalışmalar subkutan olarak uygulandığında lispro insülinin etkisinin 15 dakika içinde başladığını, takiben 1 saat içinde pik etkiye ulaştığını ve 2-4 saat içerisinde etkisinin kaybolduğunu göstermektedir (24). Etkisi kısa sürede başladığı için hemen öğün öncesi enjeksiyonu önerilmektedir. Regüler insüline göre daha kısa sürede, daha yüksek pik yaptığı ve bazal düzeye daha hızlı indiği için hipoglisemi riski daha düşüktür. Alerjik reaksiyon geliştirme riski, yan etki profili ve immünojenite yönünden değerlendirildiğinde rekombinan insan insülininden farksızdır (37).

İnsülin Aspart: İnsan insülininin B zinciri 28. aminoasit olan prolin, aspartik asit ile yer değiştirmiştir. Bu değişim negatif yüklü aminoasitlerin birbirini itmesine ve sonuçta bu analogun heksamer oluşturmaksızın monomer ve dimerler şeklinde ortamda bulunmasına neden olmaktadır. İnsülin, reseptörlerine IGF-1 bağlanma ve glukozu düşürme etkinliği yönünden insan insülinine benzer özelliklere sahiptir. Etki başlangıcı ve etki devam süresi insan insülinine göre kısadır. Etkisi 10-20 dk da başlamakta, maksimum serum konsantrasyonuna 60 dakikada ulaşmakta ve etkinliğini 3-5 saat sürdürmektedir. Bu nedenle postprandiyal hipoglisemi riskinin daha az olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (3).

İnsülin Glulisin: B zincirinde 3. aminoasit olan asparjinin lizin, 29. Aminoasit olan lizinin glutamik asitle yer değiştirmesi sonucunda elde edilen hızlı etkili bir insülin analogudur.Etki başlangıcı, devam süresi ve etkinliği diğer hızlı etkili insülinlerle benzer özelliktedir(3).

Orta Etkili İnsülin (NPH): İzofan insülin olarakta bilinen NPH insülin nötral PH'da çinko ve fenol bulunan ortamda protaminin insülin ile karışımından elde edilmektedir.Protaminin varlığı insülin emilimini geciktirmektedir. Subkutan enjeksiyonu

takiben 1-4 saatte etkisi başlamakta, 4-10 saat içerisinde pik yapmakta ve 10-18 saatte etkisi sonlanmaktadır (24).

Yoğun enjeksiyon tedavisinde gece uygulanan NPH subkutan verildikten yaklaşık 4 saat sonra pik yaparak noktürnal hipoglisemi riskini arttırmaktadır. Hipoglisemi takiben kontrinsüliner hormonların devreye girmesi gün içindeki kan glukoz regülasyonun bozulmasıyla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca insülin ihtiyacının arttığı sabah saatlerinde NPH'nin etkisinin azalması kontrinsüliner hormonların artışı ile oluşan hiperglisemiyi karşılamayabilmektedir. Bu durumu kontrol etmek amacıyla gece verilen NPH'de yapılan doz artışları noktürnal hipoglisemi gelişme riskini arttırmaktadır (3).

Uzun Etkili Analoglar

Glarjin insülin: İnsülin molekül yapısında yapılan aminoasit değişiklikleriyle moleküle yüksek izoelektrik noktada olabilme özelliği sağlanmış; böylece enjekte edildiği noktada dokunun nötral ortamında çökerek etki süresinin uzatılması mümkün hale getirilmiştir. Belirgin pik etkisi olmaksızın 24 saat etki süresine sahiptir. Noktürnal hipoglisemi riskini azaltır. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) reseptörlerine insan insülininden daha fazla afinite gösterir. Bu afinitenin IGF-1 reseptörlerinden zengin hücre dizilerinde mitojenik etki potansiyelinin artışına neden olabileceği düşünülmektedir. Bu düşüncenin klinik anlamı henüz bilinmemektedir (34).

Detemir İnsülin: Albümine bağlanma ile geliştirilmiş olan bir başka uzun etkili analog insülinidir. B zinciri 30. pozisyondaki aminoasit kaldırılarak 29. pozisyondaki aminoaside alifatik yağ asidi açillenmiştir. Bu değişiklik albumin ve açillenmiş yağ asidi arasında geri dönüşlü bağlanmayla sonuçlanır. Enjeksiyondan sonra insülinin %98'i albumine bağlanır; bağlanma bölgesinden yavaş olarak ayrılması etkisinin uzamasını sağlar. Zaman-etki profili 6-8 saat maksimum etki ve 24 saate varan etki süresidir (3).

Karışım Human ve Analog İnsülinler: Kısa ve orta etkili insülinlerin değişik oranlarda karışım preparatları kullanımdadır. Bu insülinlerin kullanılması, hastanın kendi yaptığı karışımın olası sorunlarını önler, enjeksiyon öncesinde yapabileceği hataları minimale indirir. Buna karşın öğün öncesinde ve bazal insülin dozlarında kolay düzenleme yapılmasına fırsat vermez. Bu nedenle standart öğün tüketimi olan Tip 2 diyabetlilerin tedavisinde yeri olan insülinlerdir. Yaşlı hastalarda, görme ya da motor hareket bozukluğu olanlarda enjeksiyon sayısını azaltması nedeniyle tercih edilir. Karışım analogların, human karışım preparatlarına oranla daha iyi postprandiyal glukoz düzeyi ve daha az hipoglisemi sağladığı gösterilmiştir (34).

2.5.4.4 İnsülin Tedavi Rejimleri

Tedavi rejimi seçerken ideal insülin profilinin sağlanması hedeflenmeli; endojen insülin salınımına benzer bir insülin profili sağlayacak tedaviye erken başlanmalı ve tedavi kişiselleştirilmelidir. Uygulamada daima pratik olanla başlanmalı; seçimde insülinin farmakokinetik özellikleri hastanın yaşam şekli ve yeme alışkanlıkları göz önünde bulundurulmalıdır(34).

Günlük enjeksiyon sayısına göre insülin tedavi rejimleri yoğun (bazal-bolus, intensif: Günde ≥ 3 doz insülin uygulaması) ve konvansiyonel (günde tek ya da iki doz insülin uygulaması) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(3).

Bazal-Bolus İnsülin Tedavisi= Intensif = Yoğun İnsülin Tedavisi: Tip 1 diyabetlilerde, diyet ile kontrol altına alınamayan gebelik diyabetinde ve endojen insülin rezervi azalmış tip 2 diyabetlilerde uygulanmalıdır. Özellikle sık aralıklı = yoğun = intensif insülin tedavisi gören ve A1c düzeyleri normale yakın seyreden tip 1 diyabet olgularında mikroanjyopatik komplikasyon riskinin düşük olduğunu gösteren DCCT (Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması) sonuçlarının açıklandığı 1989 yılından beri, daha fizyolojik olan bu yaklaşım şekli daha çok kabul görmekte ve insülin eksikliğinden kaynaklanan tüm sorunların düzeltilmesi amaçlanmaktadır.

Multipl (çoklu) doz insülin enjeksiyonları (sık aralıklı insülin tedavisi): İnsülin tedavisi düzenlenirken kullanımdaki insülin preparatlarının farmakokinetik özellikleri ve hedeflenen fizyolojik insülinemi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, gece ve yemek arası dönemler için bazal; yemek sonrası beta-hücresinden salgılanan insülini taklit etmek için bolus insülin uygulaması eğilimi vardır. Bazal-bolus tedavi rejimi adı verilen bu uygulamada hasta eğitimi, evde kendi kendine glukoz ölçümü, kendi tedavisini yönlendirme yaklaşımı başarıya ulaşmanın temel noktalarıdır(23).

Günde üç kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde bir kez (tercihan gece) orta/uzun etkili (bazal) insülin veya günde üç kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde iki kez orta/uzun etkili (bazal) insülin olarak uygulanır. Bazal-bolus insülin tedavisini iki farklı insülin preparatı ile uygulamakta zorluk çeken bazı Tip 2 diyabetli kişilerde günde üç doz analog karışım insülin seçeneği düşünülebilir(34).

Sürekli subkutan insülin uygulamasında hastaya infüzyon pompası yardımıyla 24 saatlik bazal insülin sürekli infuse edilirken, beslenme ve aktivite durumuna göre öğün öncesi bolus insülin verilmektedir. Kısa etkili regular ya da çok kısa etkili analog insülinler pompa kullanımı için uygundur. İnsülin pompası ile bazal, bolus ve düzeltme dozlarının yapılmasıdır. Tip 1 diyabetlilerde yoğun insülin tedavisi tercih edilmelidir. En önemli dezavantajı hipoglisemi sıklığının daha fazla oluşu; epizodların sıklığına bağlı olarak gelişen hipoglisemiye duyarısızlık gelişmesidir (3).

İnsülin Destek Tedavisi: Komplikeşyonlu veya hipoglisemi riski yüksek yaşlı tip 1 diyabette, diyetle kontrol altına alınamayan hafif gestasyonel diyabette ve tip 2 diyabette önerilmektedir. Bifazik insülin tipleri ya da bazal insülin preparatlarıyla uygulanır.

a. Bifazik karışım insülin tedavisi: Günde iki doz orta/uzun etkili + hızlı/kısa etkili karışım insülin olarak ya da hazır karışım insülin preparatları kullanılabilir. Alternatif olarak hasta iki ayrı insülini enjekte edebilir.

b. Bazal insülin desteği: Günde bir veya iki doz orta/uzun etkili (bazal) insülin desteğidir. Tip 2 diyabetlilerde ve bazı gestasyonel diyabet olgularında tercih edilir. Uzun etkili insülin analoglarının gebelikte güvenli kullanımına ilişkin yeterli kanıt yoktur, bu nedenle glargin ve detemir insülinler pregestasyonel diyabet ve gestasyonel diyabet olgularında kullanılmamalıdır. Günümüzde oral antidiyabetik ilaçların orta ya da uzun etkili insülinle desteklenmesi sık yapılan uygulamalardandır (23).

2.5.4.5.İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Hipoglisemi: Yol açtığı ciddi sonuçlarla birlikte insülin tedavisinin en sık ve en korkulan görülen komplikasyonudur (29). Sıkı glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi ile ilişkilidir. Bazal-bolus insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetlilerde daha sık görülür. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi grubunda hipoglisemi sıklığı konvansiyonel tedavi grubuna göre 3 kat daha fazla görülmüştür. İnsülin analogları ile hipoglisemi riski, insan insülinlerine göre biraz dahadüşüktür (23).

Dawn (şafak) fenomeni : Plazma glikozunun kahvaltıdan önceki saatlerde yükselmesi eğilimini belirtir. Gece yarısı büyüme hormonundaki artışa bağlı olarak karaciğerde glikoz yapımındaki artış nedeniyle açlık glikoz düzeyleri yükselir.

Somogy fenomeni: Tip 1 diyabetli bazı hastalarda noktürnal hipogliseminin ardından açlık hiperglisemisi plazma ketonlarında rebound etkide artış görülebilir. Gerektiğinde saat 2 ila 4 arasında hastanın kan glikozu izlenmelidir (23).

Kilo artışı: İnsülin tedavisinin başlangıcında kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalmasına bağlı olarak birkaç kg kadar artış beklenir. Daha sonra hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenme kilo artışının sürmesine neden olabilir (23).

Masif hepatomegali: Glikojen depolarının dolmasına bağlıdır, günümüzde nadir görülmektedir(23).

Ödem: Ozmotik diürezin azalması ve Na+tutuluma bağlı başlangıçta ödem görülebilir. Nadir görülür, genellikle insülin dozu azaltılır, diüretikler kullanılır (23).

Anti-insülin antikorları ve alerji: Günümüzde insan insülinleri ve analog insülin kullanımını ile artık nadir görülen bir komplikasyondur(23).

Lipoatrofi: Nadir görülen immünolojik bir olaydır. İnsülin enjeksiyon bölgesinde veya uzağında yağ dokusunun kaybindan ibaret benign bir durumdur. Saf insülinlerin kullanımı ile insidansı azalmıştır (24).

Lipohipertrofi: İnsülin enjeksiyonu yapan bir çok hastada enjeksiyon bölgelerinin subkutan dokusunda görünen kalınlaşmış lastiksi lezyonlardır. Bazı hastalarda lezyonlar sert veya yara görünüşünde olabilir. Bu alanlarda ağrıya duyarlılık azalabilir ve fibröz doku kitleleri gelişebilir. Lipohipertrofi bölgelerinde insülin emilimi düzensiz ve güvenilir olmaz. İnjektör bölgelerinin dönüşümlü kullanılması lipohipertrofiyi önleyebilir. Artmış doku zamanla birlikte gerileme gösterecektir (29). Lipohipertrofinin tespiti enjeksiyon bölgelerinin görselleştirilmesini ve bazı lezyonlar görülmekten ziyade daha kolay hissedilebildiğinden elle muayeneyi gerektirir. Normal deri sıkıca kısırılabilirken, lipohipertrofi kısırılmaz. Hem kalem hem de enjektör cihazları (ve tüm iğne boyları ve ölçüleri) ve insülin pompa kanülü (aynı bölgeye tekrar tekrar takıldığında) lipohipertrofi ile ilişkilendirilmiştir. Lipohipertrofide nedensel faktörleri belirleyen randomize, prospektif çalışmalar yayınlanmamıştır. Yayınlanmış gözlemler lipohipertrofi varlığı ve eski, daha az saf insülin formülasyonları kullanma, bölgelerin dönüşümlü kullanılmaması, küçük enjeksiyon alanlarının kullanılması, aynı bölgeye tekrar tekrar enjeksiyon ve iğnelerin tekrar kullanılması arasında bir ilişkiyi desteklemektedir (10).

Lipohipertrofik dokuya enjeksiyonlar da hipertrofiyi kötüleştirir. İnsülin emilimi gecikebilir veya bozulabilir ve böylece potansiyel olarak diyabet kontrolünü kötüleştirir. Sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması sonucu görülebilir, enjeksiyon bölgesini değiştirmekle tedavi edilir (46).

Kanama, sızma ve ağrı:Enjeksiyonun kapiller damarlanmanın görünmediği bir bölgeye yapılması ile kanama önlenir. Enjeksiyon bittikten sonra iğnenin 5-10 saniye kadar cilt altında bekletilmesi veya uzun iğne kullanılması ile insülinin sızması azaltılabilir. Özellikle asit insülinler (örneğin glargin) ile enjeksiyon sırasında hafif ağrı hissedilebilir, önemsizdir (46).

Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski: Deneysel çalışmalar hiperinsülinemi ateroskleroz ilişkisine işaret etse de bu konudaki klinik kanıtlar yeterli değildir (23).

İnsülinin Saklanması: İnsülinler 2-8 ° C arasında, buzdolabında saklanır, açıldıktan sonra buzdolabında üç ay saklanabilir, açılmış ya da açılmamış insülin oda ısısında bir ay kalabilir. Kalem insülinlerin kartuşu oda ısısında üç hafta buzdolabında üç ay saklanabilir. İnsülinler araba uçak bagajına konmamalı, çevre ısısı çok yüksek ortamlarda buz aküsü kullanılmalıdır. Renk değişikliği kristalleşme olursa partiküller görülürse kullanılmamalıdır. Şişe üzerindeki son kullanma tarihi geçmiş olmamalıdır. Kullanılmayan insülinler buzdolabında saklanmalı fakat asla dondurulmamalıdır (47).

İnsülin Uygulaması: Peptid yapısında üretilen bir hormon olduğundan oral kullanımı yoktur. Genelde subkütan uygulanır. Kısa ya da hızlı-kısa etkili olanlar intravenöz ya da IM yoldan kullanılabilir. 10 ml'lik şişe (vial) ya da 3 ml'lik kartuş olarak üretilmektedir. Tüm dünyada global olarak 1 ml'de 100 IU bulunan "U-100" insülinler kullanılmaktadır. Ayrıca, bazı Avrupa ülkeleri ve ABD'de insülin gereksinimi çok yüksek olan insülin dirençli hastalar için U-500 insülinler bulunmaktadır (34).

İnsülin Enjeksiyon Bölgeleri: İnsülin enjeksiyonu için tercih edilen doku, deri altı tabakasıdır; doku derinliğinden bağımsız olarak yavaş ve dengeli bir insülin emilimi ile doza ilişkin daha fazla güvenilirlik ve daha az kan şekeri değişikliklerine olanak sağlar (46).

Deri altı doku vücudun tüm bölgelerinde ulaşması kolay bir dokudur. Enjeksiyon, aslında vücudun sağlam olan her bölgesinde uygulanır olmakla birlikte genelde, karın, kalça, kol ve bacaklara rotasyon usulü ile uygulanır.

Abdomen : Göbek deliğinin iki yan tarafından bir el uzaklığındadır; obezlerde dahi yan bölgelerin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Çünkü deri altı doku yan olarak ilerlendiğinde önemli ölçüde azalır.

Bacaklar: Uyluğun ön ve yan bölgeleri

Kollar: Deri altı tabakanın kasa zarar vermektan kaçınmak için yeterince kalın olduğu üst dış kadrana

Gluteal bölge: Üst dış kadrana yapılmalıdır. Böylelikle siyatik sinire zarar vermesinden kaçınılır.

Enjeksiyon yeri göz önüne alındığında en hızlı emilim yeri abdomendir. Daha sonrasında en hızlıdan yavaşa doğru kol, uyluk ve kalçadır.

Hızlı etkili insulin analogları, emilim oranları bölgesel farklılık göstermediğinden enjeksiyon bölgelerinin herhangi birinden verilebilir. Bugün ki bilgilerimize göre uzun etkili insulin analogları normal enjeksiyon bölgelerinin herhangi birinden enjekte edilebilir.

Bazal insulin olarak NPH kullanıldığında, uyluk, kalça tercih edilen enjeksiyon bölgeleridir. Çünkü emilim bu bölgelerden en yavaştır; mümkün olduğunda NPH nokturnal hipoglisemi riskinin azaltmak üzere akşamdan ziyade gece yatarken verilmelidir. En hızlı emilim karından gerçekleştiğinden karın kristalize insan insulini için tercih edilen bölgedir.

Her hasta için enjeksiyon bölgeleri aşağıdaki özelliklere göre seçilmelidir.

- Hastanın vücut yapısı
- Günlük enjeksiyon sayısı ve kullanılan cihaz
- Hastanın yaşam tarzı, el becerisi ve tercihler (46).

İnsülin Emilimini Etkileyen Faktörler:

- **Lipohipertrofi:** cilt altında sertlikler halinde yağ dokusu artışı olduğunda emilim bozulur.
- **Enjeksiyon dozu:** küçük dozlar çabuk, yüksek dozlar daha yavaş emilir.
- **Enjeksiyon yeri ve derinliği:** derin enjeksiyonda emilim daha hızlıdır.
- **Egzersiz**
- **Ortam ve vucut sıcaklığı**
- **İnsülin türü**
- **Yeterince karıştırmama:** bulanık insülinler yeterince karıştırılmadığında yoğunluğu ve etki süresi değişir (48).

İnsülin Uygulama Araçları

Enjektör: Geleneksel uygulama sistemi olan bu yöntem gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde giderek daha az kullanılmaktadır. Piyasada 0,5 ml ve 1 ml'lik insülin enjektörleri mevcuttur.

0,5 ml Enjektör: Üzerindeki her çizgi 1 Üniteye karşılık gelir. 50 üniteye kadar insülin yapabilme imkanı sağlar.

1 ml Enjektör: Üzerindeki her çizgi 2 üniteye karşılık gelir. 100 üniteye kadar insülin yapabilme imkanı sağlar (48).

İnsülin kalemleri: Pratik, güvenli ve doğru insülin uygulama olanağı sağlar, bu nedenlerle daha çok tercih edilmektedir. 300 IU'lık (3 mL hacimli) insülin içeren, kartuşu değişebilen insülin kalemleri kullanılmaktadır. Kalemler 1 IU'lık aralıklara göre ayarlanmıştır, çocuklar için 0.5 IU'lık kalemler mevcuttur (48).

İnsülin İğne Uçları: İnsülin enjeksiyonunda iğne ucu uzunluğunun seçimi uygulamanın subkutan yapılabilmesi için önemlidir. Bu durum uygulama sırasında sıklıkla gözden kaçan bir konudur(48). İnsülin kalem iğneleri 4 mm, 5mm, 6 mm, 8 mm veya 12 mm'lidir (34). İnsülin enjeksiyonlarının amacı sızıntı veya rahatsızlık olmadan subkutan alana ilacın güvenilir bir şekilde verilmesidir. Bu amaca ulaşmak üzere uygun iğne boyunun seçilmesi büyük önem taşır. İğne uzunluğu ile ilişkin karar fiziksel, farmakolojik ve psikolojik olanlar da dahil olmak üzere çok sayıda faktöre dayalı olarak hasta ve sağlık profesyonelleri tarafından birlikte verilir. Yetişkin hastada subkutan dokunun kalınlığı cinsiyete, vücut bölgesine ve BKİ'ye göre geniş ölçüde değişiklik gösterirken, derinin kalınlığı (epidermis ve dermis) sabit olup, enjeksiyon bölgeleri, yaşlar, ırklar, BKİ ve cinsiyet arasında ortalama 2 mm (1,2mm-3mm) bulunmuştur(10).

Hastalarda iğne boyunun uygun olup olmadığını kontrol etmek ve insülinin deri altı tabakaya uygulandığından emin olmak üzere tüm enjeksiyon bölgeleri gözden

geçirilmelidir. Yapılan çalışmalarda; 4,5 ve 6 mm lik iğnelerin obezlerde dahil olmak üzere tüm yetişkin bireylerde deri kıvrımı gerektirmeden 90derecelik açıyla deriye uygulanabileceği saptanmıştır. 8mm ve daha uzun iğne kullanan hastaların kas içi enjeksiyonlardan kaçınmak için deri kıvrımı oluşturmalı ya da 45 derecelik açıyla enjeksiyon yapmalıdır (10).

Deri Kıvrımları: Deri kıvrımları deri yüzeyinden kasa olan olası uzaklık iğnenin boyundan daha az olduğunda kullanılır. Karında veya baldırda deri kıvrımı oluşturmak nispeten daha kolaydır (çok obez karınlar haricinde), ancak kalçada (nadiren gereken) çok daha zor olup, kolda uygun şekilde oluşturmak neredeyse imkânsızdır. (kendi kendilerine enjeksiyon yapan hastalar için). Uygun deri kıvrımı başparmak ve işaret parmağı (muhtemelen orta parmağın yardımıyla) ile yapılır. Tüm elin kullanılmasıyla deri kıvrımı yapılması subkutan doku ile birlikte kasında kaldırılması ve böylece IM enjeksiyonu riskini artırır(10).

Her bir enjeksiyon bölgesi tek tek incelenmeli ve belli bir iğne boyu için deri kıvrımının gerekip gerekmediği konusunda bir karar verilmelidir. Öneri hastaya yazılı olarak sunulmalıdır (10).

Tüm hastalara, insülin tedavisinin başlatılmasından itibaren doğru deri kıvrımı oluşturma tekniği öğretilmelidir.

Deri kıvrımı rengi değişecek veya acıyacak kadar sıkılmamalıdır. En iyi enjeksiyon yapma işleminde sıra şu şekilde olmalıdır.

- 1) Deri kıvrımı oluşturulur,
- 2) İnsülin deri kıvrımı yüzeyine 90° açıyla yavaşça enjekte edilir
- 3) İğne, piston tamamen itildikten sonra 10 saniye boyunca deride bırakılır.
- 4) İğne deriden çekilir.
- 5) Deri kıvrımı bırakılır.
- 6) Kullanılmış iğne güvenli bir şekilde imha edilir (10).

İnsülin kullanan diyabetli bireyler;

- Kullandığı insülin tipleri ve isimleri
- Doğru insülin dozlarının uygulanması
- İnsülin emilimini etkileyen faktörler
- Evde kan glukozunun ölçümü ve yorumu
- İnsülin uygulama tekniği
- İnsülin-egzersiz-beslenme ilişkisi
- Özel durumlarda (hastalık, seyahat gibi) insülin tedavi ilkeleri
- İnsülin komplikasyonları, korunma ve tedavi ilkeleri
- Acil durumlarda kendisi ya da yakınlarının bilmesi gereken konular ve başvuracağı yerler

- İnsülin tedavisini bildiren kimliği taşıma tedavisini kaydetme ve günlük tutma
- İnsülinin saklanması ve taşınması konularında eğitilmelidir (47).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'nde takip edilen ve insülin kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar dahil edildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 02.05.2012/155 Sayı: B.30.2.AKD. 0.20.05.05/).

3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri

Çalışmaya alınma kriterleri

HbA1c'si % 8' in altında,

En az 3 aydır insülin tedavisi alan,

Günde 2 ya da daha fazla insülin kalemiyle enjeksiyon uygulayan 60 hasta alınmıştır.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri

Kendi kendine insülin yapamayan,

Hipoglisemi farkındalığı olmayan,

Gebe ya da gebelik planlayan,

Hemoglobinopatisi, kan şekeri regülasyonunu etkileyecek ilaç kullanımı olan ve

Lipodistrofisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma esnasında kan şekeri regülasyonunda kötüleşme olan, insülin dozlarında değişikliğe uğrayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastalar çalışmaya alınmadan önce çalışma hakkında bilgilendirip, yazılı onamları alınmıştır. Hastalardan 5'i kendi isteğiyle, 7 'si insülin dozunda değişim yapılması nedeniyle, 1 'i 4 mm iğne kullanırken ciltte kızarıklık yaşadığı için ve 2 tanesi 4mm iğne ucu kullandıktan sonra 8 mm iğne ucu kullanmak istemediği için çalışmadan ayrılmıştır. Sonuç olarak toplam 45 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

3.2. Çalışma Yöntemi

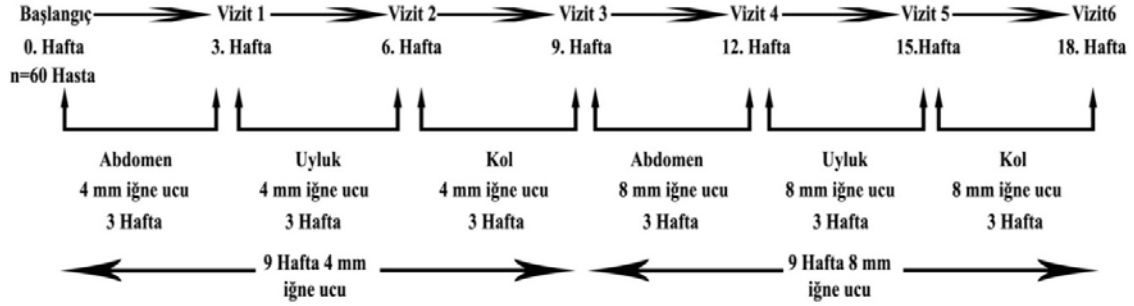
Glisemik hedeflerini korumak için başlangıç aşamasında hastalara egzersiz, diyet, doğru glikoz ölçme tekniği ve test sıklığı hakkında danışmanlık verilmiştir. Hastalara kan şekeri ölçümlerini yapmak için Freestyle optium kan şekeri ölçüm cihazları ve çubukları verilmiştir. Hastalar kapiller kan şekeri ölçümlerini günde en az 1 kez ölçmüşlerdir.

Hastaların başlangıç aşamasında HbA1c, fruktozamin, boy, kilo, ölçümleri yapılmıştır. Boy ve kilo ölçümleri aynı kişi tarafından ve aynı cihazla ölçülmüştür.

Hastalar üç hafta boyunca 4 mm iğne ucu ile abdomene, sonraki üç hafta boyunca 4mm iğne ucu ile uyluğa ve daha sonraki üç hafta boyunca 4 mm iğne ucu ile kola enjeksiyon yapmıştır. Daha sonra üç hafta boyunca 8 mm iğne ucu ile abdomene, sonraki üç hafta boyunca 8 mm iğne ucu ile uyluğa ve daha sonraki üç hafta boyunca 8 mm iğne ucu ile kola enjeksiyon yapılmıştır. Her üç haftanın sonunda glisemik kontrol için ortalama

glukoz ve fruktozamin düzeyleri değerlendirilmiştir. Ortalama glukoz düzeyleri değerlendirmeleri için Freestyle auto asist programı kullanılmış, hastaların ölçümleri usb aracılığıyla bilgisayara aktarılıp ortalama kan şekeri değeri alınmıştır.

9. ve 18. haftanın sonunda hastaların ağrı düzeyi vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmanın kısa özeti

Çalışmada 4 mm iğne ucu Becton, Dickinson and Company. BD Micro-Fine™ Plus tek kullanımlık, steril kalem iğnesi 0,23mm (32G), 8 mm iğne ucu BD Micro-Fine™ Plus tek kullanımlık, steril kalem iğnesi 0,30mm (30G) x 8 mm kullanılmıştır. 8 mm lik iğne ucu ile yapılacak enjeksiyonlar deri kavranarak dik açıyla, 4 mm iğne ucu ile enjeksiyon deri kıvrımı oluşturmadan dik açıyla uygulanmıştır.

Hastaların insülin enjeksiyonu ile ilgili komplikasyonlarına yönelik bilgiler (kanama, morarma, lipodistrofi ve sızıntı) günlük veri toplama formuna kaydedilmiş ve her 3 haftanın sonunda değerlendirilmiştir.

Farklı iğnelerle deri sızıntısının ne kadar olduğunu ölçmek amacıyla hastalara 10 ve 30 ünite serum fizyolojik test kalemle abdomenden uygulanmış ve sızıntı miktarları materyalin çapı ölçülerek değerlendirilmiştir.

Hastaların deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu ölçümü üç farklı enjeksiyon alanında ultrason eşliğinde yapılmıştır. Kolda; üst kol triceps kasın arka yanına uzanan çizginin orta noktasından abdomende umbilikal noktanın 5 cm lateralinden, uylukta üst bacağın anteriorundan quadriceps femoris kası boyunca uzanan 1/3 lük alandan ölçümler yapılmıştır. Ultrasonik jel tatbik edildikten sonra prob daha önce belirlenmiş alanlara dik olarak yerleştirilmiştir. Ultrason probu deriyi bastırmayacak şekilde deriye dik olarak tutulmuştur.

Ultrasonik görüntüler her denek için her vücut bölgesinden 4 er kez elde edilmiş ve ortalama değer hesaplanmıştır. Tüm ölçümler de X vision My Lab 50 modeli lineer prob ile donatılmış görüntüleri ve dataları belleğine kaydetme yeteneğine sahip cihaz kullanıldı. Tüm veriler çıktı alınarak kaydedildi.

Demografik özellikler bölümünde; diyabet yılı, diyabet tipi, insülin yılı, insülin dozu, iğne ucu boyu ile ilgili sağlık personelinin eğitim alma durumu, kullandığı iğne uzunluğuna ilişkin bilgiler yer almaktadır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizinde Statistical Package For Social Sciences (SPSS 16) kullanılmıştır. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Karşılaştırmalar da parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız t testi, varyans analizi, eşleştirilmiş t testi ve tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise Wilcoxon testi uygulandı. İstatistiksel analizler yapılırken sonuçlar %95 güven aralığında, p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo: 4.1. Diyabetli bireylerin tanımlayıcı özellikleri

Tanımlayıcı özellik	Sayı(n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	21	46.7
Erkek	24	53.3
Diyabet tipi		
Tip 1 Diyabet	7	15.6
Tip 2 Diyabet	38	84.4
Yaş		
24-34	5	11.1
34-45	3	6.7
46-55	11	24.4
56-65	19	42.2
65 yaş üstü	7	15.6
Beden Kitle İndeksi (BKİ)		
Normal	15	33.3
Fazla kilolu	16	35.6
Obez	14	31.1

Çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık %53'ü erkek, %47'si kadınlardan oluşmaktadır. Hastaların yaş gruplarının dağılımı ise; %11'i 24-34 yaş arası, %7'si 35-45 arası, %24'ü 46-55 yaş arası, %42'si 55-65 arası ve %16'sının 65 yaş ve üstünde olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan hastaların %83'ü 45 yaş üstü hastalardır. Hastaların boy ve kilo değerlerine göre hesaplanan beden kitle indeksi daha sonra 3 ana gruba göre kategorize edilmiştir. BKİ < 25 olanlar normal, BKİ 25-30 arası olanlar fazla kilolu ve BKİ 30'un üzerinde olanlar obez olmak üzere 3 grupta toplanmıştır. Elde edilen dağılımlara göre hastaların %33'ü normal, %36'sı fazla kilolu ve %31'i ise obez hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %16'sı tip 1 diyabet, %84'ü ise tip 2 diyabet hastasıdır.

Tablo4.2. Hastaların demografik verileri ve antropometrik ölçümleri

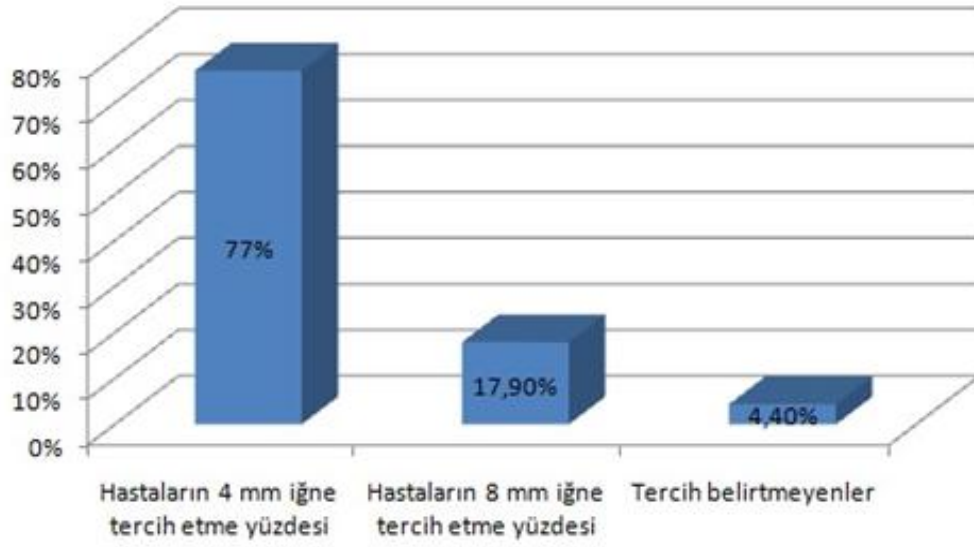
	min-max	Mean ± SD	
Boy	151-185	167 ± 7,2	
Kilo	50-111	81 ± 15	
Diyabet yılı	1-35	10 ± 9	
İnsülin yılı	1-33	5,5 ± 6,1	
İnsülin dozu	22-94	48,1± 21	
Deri kalınlığı			
	Kol	1,05- 2,68	1,6 ±0, 3
	Abdomen	1,28-3,03	1,9±0,4
	Uyluk	1,27-2,35	1,8 ±0,3
Subkutan yağ dokusu			
	Kol	5,08-18,08	11,1 ± 3,24
	Abdomen	8,58- 30,65	19,7 ± 5,4
	Uyluk	6,43-23,35	12,4 ± 4,1

Çalışmaya katılan hastaların ortalama boy uzunluğu yaklaşık 167 cm olup standart sapması 7,2 olarak tespit edilmiştir. Hastaların ağırlıklarının ortalaması ise yaklaşık 81 olarak tespit edilmiş olup standart sapması yaklaşık 15,1 olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerin boyları 151-185 cm arasında değişirken, vücut ağırlıkları 50-111 kg arasında değiştiği tespit edilmiştir. Diyabet yılları 1 ile 35 yıl arasında değişmekte ve ortalama olarak 10 yıldır diyabet hastası olduğu bilinmektedir. Hastalar 1 ile 33 yıl arası insülin kullanmakla beraber ortalama 5,5 yıldır insülin tedavisi aldıkları görülmüştür. Hastaların insülin dozları ortalama 48,15 olduğu ve 22-94 arası değiştiği görülmüştür. Çalışmada ultrasonik görüntüler her denek için her vücut bölgesinden 4 er kez elde edilmiş ve ortalama değer hesaplanmıştır. Hastaların kol, karın ve uyluk bölgesine ait ortalama deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu ortalama değerleri tablolarda verilmiştir. Çalışmada hastaların kollarının ortalama deri kalınlığı 1,66 mm olduğu, ortalama karın bölgesi deri kalınlığının 1,9 mm olduğu ve ortalama uyluk deri kalınlığının da 1,84 mm olduğu görülmüştür. Hastaların subkutan yağ dokusu ortalamasının kol bölgesinde 11,1 mm olduğu, karın bölgesinde 19,77 mm olduğu ve uyluk bölgesinde 12,42 mm olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.3. Hastaların iğne uçlarına göre yaşadığı komplikasyon sayısı tanımlayıcı istatistikleri

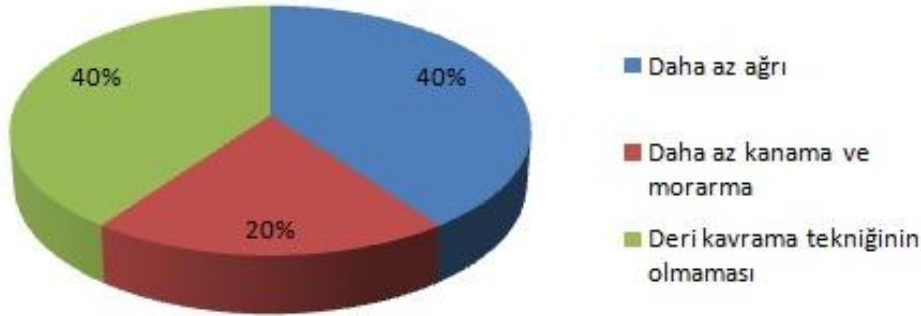
	Min- Max	Median
4 mm iğnede kanama sayısı	0-10	2
8 mm iğnede kanama sayısı	0-24	4
4 mm iğnede morarma sayısı	0-8	3
8 mm iğneden morarma sayısı	0-35	7
4 mm iğneden sızıntı sayısı	0-10	3
8 mm iğnede sızıntı sayısı	0-8	2
4 mm iğnede hipoglisemi sıklığı	0-8	2
8 mm iğnede hipoglisemi sıklığı	0-10	3
Ağrı eşiği 4 mm iğne	1-8	2
Ağrı eşiği 8 mm iğne	2-10	8

Hastaların iğne uçlarına göre yaşadığı komplikasyonlar 4 mm iğne ucunda en az 0, en çok 10 ve ortalama 2 kere kanama yaşadıklarını bildirmişlerdir. 8 mm iğne ucunda en az 0, en çok 24 ve ortalama 4 kez kanama yaşadıklarını bildirmişlerdir. Hastalar 4 mm iğnede 0 ile 8 arasında değişen morarma ve ortalama 3 kez morarma yaşarken, 8 mm iğne ucu ile 0 ile 35 arasında değişen morarma ve ortalama 7 kez morarma yaşadıklarını bildirmişlerdir. 4 mm iğne ile ortalama olarak 3 sızıntı yaşanırken, 8 mm iğne ile yaklaşık 2 kez sızıntı yaşandığı tespit edilmiştir. 4 mm iğne kullanan hastalarda ortalama olarak 2 kez hipoglisemi tespit edilirken, 8 mm iğne kullanılan hastalarda ortalama olarak 3 kez hipoglisemi tespit edilmiştir. 4 mm iğnede ağrı eşikleri (1en düşük-10 en yüksek) ortalama 2 iken 8 mm iğnede ağrı eşiğinin (1en düşük-10 en yüksek) ortalama 8 olduğu görülmüştür.



Grafik 4.1. Çalışmaya katılan hastaların iğne uzunluğu tercih etme oranı

Çalışmaya katılan hastaların hangi uzunlukta iğne ile enjeksiyon yapmayı tercih ettikleri sorulmuş ve % 77'si 4 mm uzunluğundaki iğneleri tercih etmiştir. % 17,90' ı 8 mm uzunluğundaki iğneleri tercih etmiştir. % 4,4' ü ise tercih belirtmemiştir.



Grafik 4.2. 4 mm iğne tercih etme nedenleri

Çalışmaya katılan hastaların % 40'ı daha az ağrı yaşadığı için, % 20'si daha az kanama ve morarma yaşadığı için, % 40'ı da deri kavrama tekniği olmamasından dolayı daha kolay uygulandığı için 4 mm iğne tercih etmiştir.

Tablo:4.4. Cinsiyete göre deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu değişimleri

		Kadın n = 21	Erkek n= 24	P
Ortalama Deri Kalınlığı (mm)	KOL	1,68	1,64	0,635
	ABDOMEN	1,94	1,88	0,634
	UYLUK	1,80	1,87	0,485
Ortalama Subkutan Yağ Dokusu (mm)	KOL	11,9	10,3	0,088
	ABDOMEN	21,1	18,5	0,121
	UYLUK	13,6	11,3	0,073

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetleri ve kol, abdomen, uyluk bölgesinden ölçülen deri kalınlıkları ve subkutan yağ dokusunun etkisinin araştırılması istenmiş ve elde edilen değerler tabloda verilmiştir. Buna göre cinsiyetin kol, karın, uyluk bölgesinden ölçülen deri kalınlıkları ve subkutan yağ dokusuna etkisinin olmadığı görülmüştür (Tablo 4.4, $p>0,05$). Kadın ve erkek bireylerin ölçülen deri kalınlıkları ve subkutan yağ dokusu kalınlıklarının birbirinden farksız olduğu söylenebilir.

Tablo:4.5. Beden kitle indeksine göre subkutan yağ dokusu ve deri kalınlığı değişimleri

		Normal kilo (n = 14)	Fazla kilolu (n = 16)	Obez (n =14)	Total (n = 45)	P değeri
Ortalama Deri kalınlığı (mm)	Kol	1,4652	1,6781	1,8643	1,6551	0,00200
	Abdomen	1,7450	1,8641	2,1411	1,9106	0,03900
	Uyluk	1,6498	1,9469	1,9557	1,8444	0,00000
Ortalama Subkutan Yağ Dokusu (mm)	Kol	8,5450	10,7672	14,2673	11,1154	0,00000
	Abdomen	14,7900	19,5844	25,3339	19,7750	0,00000
	Uyluk	10,4967	10,6406	16,5429	12,4289	0,00000

Beden kitle indeksine göre kol, karın ve uyluk bölgesi ortalama deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu oranları değişmektedir (Tablo 4.5, $p<0,01$). Yapılan post-hoc analizler sonucunda vücut kitle indeksi arttıkça deri kalınlığının ve subkutan yağ dokusunun da arttığı görülmüştür. Normal bireylerin ortalama deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu oranları en düşük ortalama değerlerini alırken, fazla kilolu olan hastaların ortalama deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu oranları normal kiloda olan hastalara göre

daha fazla olup, obez hastalarda ölçülen deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu normal ve fazla kilolu olan hastalara göre daha fazladır (Tablo 4.5, $p<0,05$). BKİ'nin deri kalınlığı ve subkutan yağ dokusu üzerinde etkisinin olduğu görülmüştür.

Tablo 4.6. Deri Kalınlığı, subkutan yağ dokusu ve yaş ile değişimleri

		24-34 yaş n = 5	35-45yaş n = 3	46-55yaş n =11	56-65 yaş n = 19	65yaş ve üstü n = 7	p değeri
Deri kalınlığı (mm)	Kol	1,4800	1,6500	1,6636	1,8105	1,4111	0,02000
	Abdomen	1,6050	1,7167	1,9523	2,0145	1,8643	0,37100
	Uyluk	1,5700	1,7917	1,9000	1,9776	1,6139	0,00260
Subkutan yağ dokusu(mm)	Kol	9,3535	10,1833	11,4636	11,8500	10,2321	0,52000
	Abdomen	14,6950	17,9083	19,2273	21,9947	19,0393	0,08000
	Uyluk	13,4050	12,1083	13,0795	11,5789	13,1536	0,82600

Ortalama deri kalınlıkları ile hastaların yaşları arasında bir ilişkinin olup olmadığı karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre kol bölgesindeki ortalama deri kalınlığı hastaların yaşlarına göre farklılıklar göstermektedir (Tablo 4.6, $p<0,05$). Buna göre farkın sebebi 56-65 yaş aralığındaki hastaların deri kalınlıklarının diğer yaş gruplarına göre fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Karın bölgesinden ölçülen deri kalınlığı hastaların yaşlarına göre farklılık göstermemektedir (Tablo 4.6, $p>0,05$). Uyluk bölgesindeki ortalama deri kalınlığı hastaların yaşlarına göre farklılıklar göstermektedir (Tablo 4.6, $p<0,05$). Buna göre farkın sebebi 46-55 ve 46-65 yaş aralığındaki hastaların deri kalınlıklarının diğer yaş gruplarına göre fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Kol bölgesinden ölçülen subkutan yağ dokusu hastaların yaşlarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 4.6, $p>0,05$). Karın bölgesinden ölçülen subkutan yağ dokusu hastaların yaşlarına göre anlamlı değişmemektedir (Tablo 4.6, $p>0,05$). Uyluk bölgesinden ölçülen ortalama yağ dokusu hastaların yaşına göre anlamlı değişmemektedir (Tablo 4.6, $p>0,05$).

Tablo: 4.7. 4 mm iğne ucu ve 8 mm iğne ucu ile yapılan enjeksiyonlarda fruktozamin değerlerinin karşılaştırılması

Fruktozamin ölçümleri	Ortalama	P değeri
Fruktozamin 4 mm iğne ile enjeksiyon	278,3111	0,33109
Fruktozamin 8 mm iğne ile enjeksiyon	276,0444	

Çalışmamıza katılan hastaların 3 ve 9. haftalar arası ölçülen fruktozamin değerleri ve 12 ve 18. haftalar arası ölçülen fruktozamin değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda 3 ve 9. haftalar arası enjeksiyonlar 4 mm iğne ucu ile yapılmış olup 12 ve 18. haftada 8 mm iğne ile yapılmıştır. Uygulanan eşleştirilmiş t testi analizine göre; 3 ve 9. haftalar arası ölçülen fruktozamin ile 12 ve 18. haftada ölçülen fruktozamin değerlerinin birbirlerinden oldukça farksız olduğu görülmüştür (Tablo 4.8, $p>0,05$). Yani hastaların fruktozamin seviyelerinin iğne uçlarına göre farklılıklar göstermediği tespit edilmiştir.

Tablo: 4.8. 4 mm iğnede yaşanan sızdırma sayılarının kan şekeri ortalamaları ve fruktozamin değerlerine etkisinin araştırılması

4 mm .iğne ucunda yaşanan sızdırmalar	Sızdırma yok (N=15)	1-5 arası sızdırma (N= 12)	5 den fazla sızdırma (N=18)	p değeri
Fruktozamin	288	270	277	0,39

Çalışmamızda 4mm iğne kullanılarak yapılan ölçümlerde fruktozamin 3.hafta, fruktozamin 6.hafta, fruktozamin 9. hafta, kan şekeri ortalamaları 3.hafta, kan şekeri ortalamaları 6.hafta, kan şekeri ortalamaları 9.hafta değerleri ile yaşanan sızdırmaların arasında anlamlı bir farkın olup olmadığının araştırılması için yapılan varyans analizi sonuçlarına göre; 4 mm iğne kullanılarak yapılan ölçümlerde fruktozamin 3.hafta, fruktozamin 6. hafta, fruktozamin 9. hafta, kan şekeri ortalamaları 3. hafta, kan şekeri ortalamaları 6. hafta ve kan şekeri ortalamaları 9. hafta değerleri ile sızıntı sayıları arasında anlamlı bir etkileşim yoktur (Tablo 4.9, $p>0,05$). Yaşanan sızdırmalar: sızdırma yok, 1 ile 4 arası sızdırma, ve sızdırma 5 den fazla şeklinde kategorize edilmiştir.

Tablo:4.9. 8 mm iğnede yaşanan sızdırma sayılarının kan şekeri ortalamaları ve fruktozamin değerlerine etkisinin araştırılması

4 mm .iğne ucunda yaşanan sızdırmalar	Sızdırma yok (N=18)	1-5 arası sızdırma (N= 7)	5 den fazla sızdırma (N=20)	p değeri
Fruktozamin	285	273	275	0,59

8 mm iğne kullanılarak yapılan enjeksiyonların fruktozamin 12 hafta, fruktozamin 15 hafta, fruktozamin 18 hafta, kan şekeri 12 hafta, kan şekeri 15 hafta, kan şekeri 18 hafta değerleri ile yaşanan sızıntı sayıları arasında anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo4.10, $p>0,05$). Ölçüm değerlerinin birbirlerinden farksız olduğu görülmektedir.

Sızıntı bildiren hastaların insülin dozları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p< 0,05$).

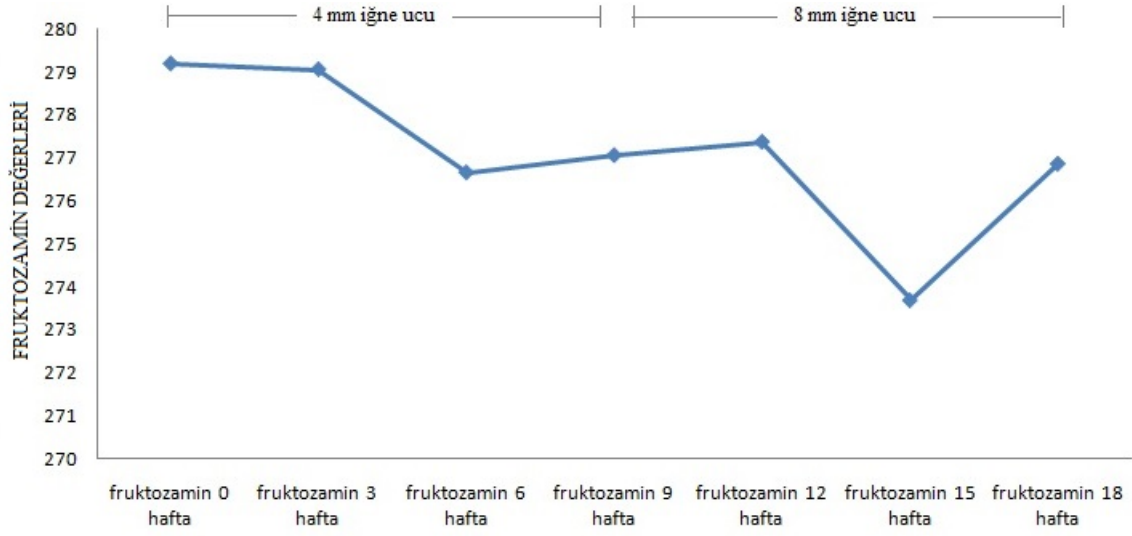
Tablo 4.10. Hastaların iğne ucuyla ilgili yaşadığı komplikasyonların ilişkisi

İğne uzunluğu	Min-Max	Median	P değeri
4 mm iğnede kanama sayısı	0±10	2	0,000
8 mm iğnede kanama sayısı	0±24	4	
4 mm iğnede morarma sayısı	0±8	3	0,000
8 mm iğnede morarma sayısı	0±35	7	
4 mm iğnede sızıntı sayısı	0±3	2	0,004
8 mm iğnede sızıntı sayısı	0±3	1	

Hastalar 4 mm iğne ile ortalama 2 kez, 8 mm iğne ile ortalama 4 kez kanama yaşamaktadır. Yaşanan kanama sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Bu sonuca göre kısa iğnelerde uzun iğnelere göre daha az kanama olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.11, $p = 0,00$). 4 mm iğne ile ortalama 3 8 mm iğne ile ortalama 7 morarma yaşamışlardır. Yaşanan morarma sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 4.11, $p= 0,00$). Bu sonuca göre 4 mm iğne ucu ile 8 mm iğne ucuna göre daha az kanamaya neden olmaktadır.

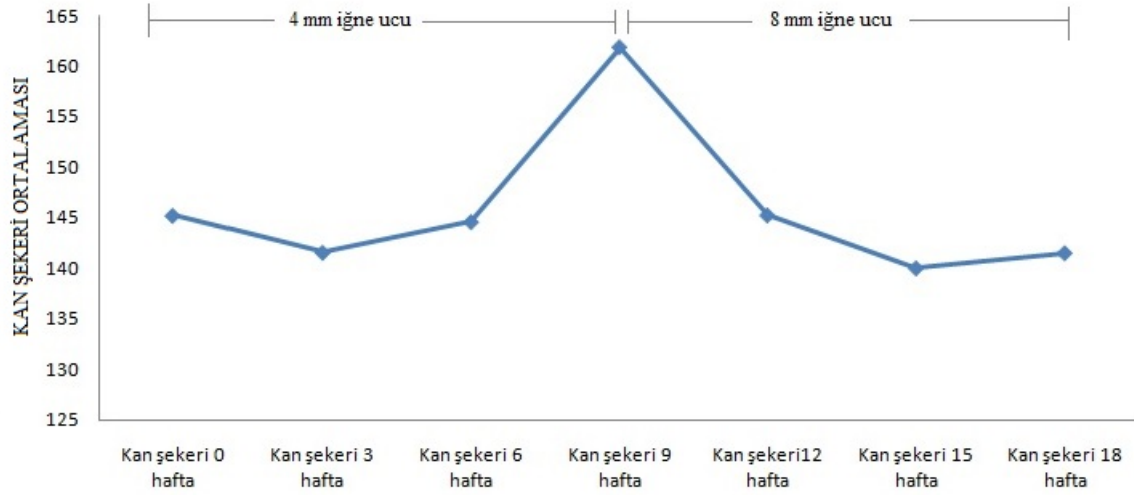
Hastalar 4 mm iğne ile ortalama 2 kez sızıntı yaşarken, 8 mm iğne ile ortalama 1 kez sızıntı yaşamışlardır. Yaşanan sızıntı sayıları arasında anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 4.11, $p = 0,004$). Bu sonuca göre 4 mm iğneye göre 8 mm iğnede daha az sızdırma olduğu saptanmıştır.

Hastaların fruktozamin düzeylerinin iğne uçlarının 8 mm veya 4 mm olmasına göre farklılık gösterip göstermediğini ölçmek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi uygulaması yapılmıştır. Bu sonuçlara göre iğne ucu uzunluğunun fruktozamin düzeyine ve kan şekeri ortalamalarına etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p >0,05$).



Grafik 4.3. 4 mm ve 8 mm iğne ucu kıyaslamasına göre fruktozamin düzeyleri

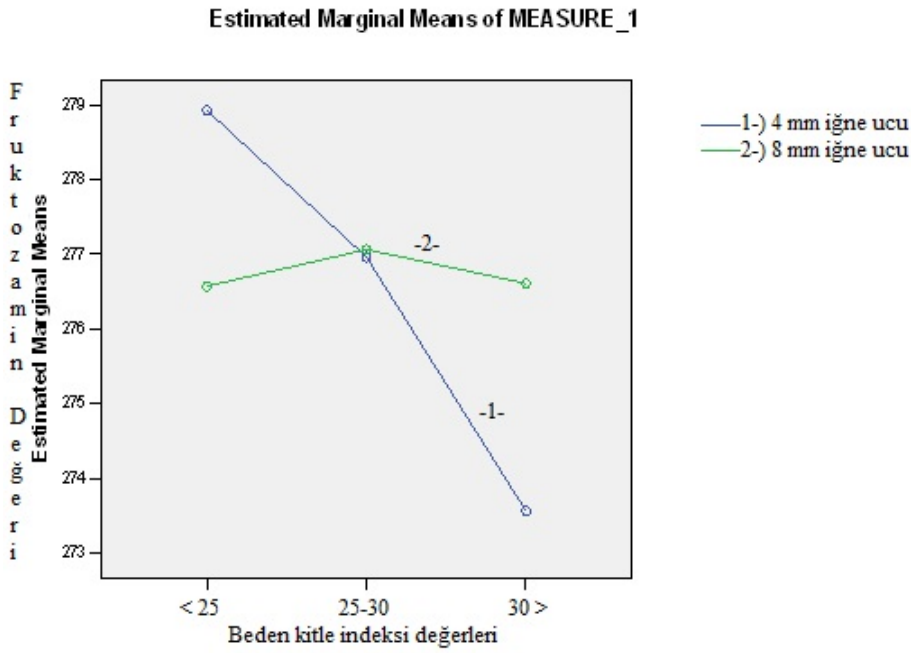
Hastalar ilk 9 hafta 4 mm sonraki 9 hafta 8 mm iğne ucu ile enjeksiyon yapmışlardır. Grafik 4.34 mm iğne ucu ve 8 mm iğne ucu kullanımı sırasındaki fruktozamin düzeylerini göstermektedir.



Grafik 4.4. 4 mm ve 8 mm iğne ucu kıyaslamasına göre kan şekeri ortalama değerleri

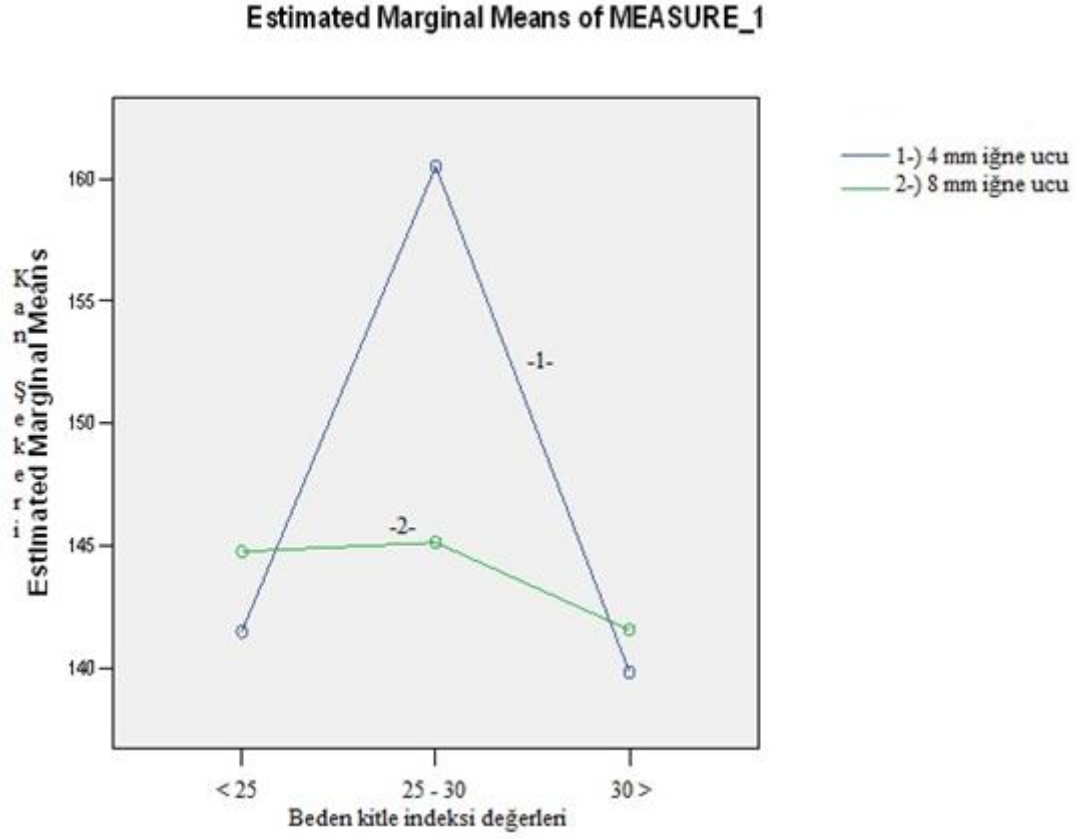
Hastalar ilk 9 hafta 4 mm sonraki 9 hafta 8 mm iğne ucu ile enjeksiyon yapmışlardır. Grafik 4.4 4 mm iğne ucu ve 8 mm iğne ucu kullanımı sırasındaki ortalama kan şekeri düzeylerini göstermektedir.

Hastaların beden kitle indekslerinin ölçülen fruktozamin değerleri ve kan şekeri ortalamalarına üzerine farklılık gösterip göstermediğini ölçmek için yapılan tekrarlı varyans analizi uygulamasında fruktozamin seviyeleri ve kan şekeri ortalamalarıyla BKİ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4.1. BKİ'ne göre fruktozamin düzeylerinin 4 mm ve 8 mm iğne ucu sırasında değişimi

Hastalar BKİ'ye göre 25'in altında olanlar normal, 25-30 arası olanlar fazla kilolu 30'un üzerinde olanlar obez olarak kategorize edilmiştir. Şekil 4.1 BKİ'ne göre fruktozamin düzeylerinin 4 mm ve 8 mm iğne ucu kullanımı sırasında değişimini göstermektedir.



Şekil: 4.2. BKİ'ne göre kan şekeri ortalamalarının 4 mm ve 8 mm iğne ucu sırasında değişimi

Şekil 4.2. BKİ'ne göre kan şekeri ortalama seviyelerinin 4 mm ve 8 mm iğne ucu kullanımı sırasında değişimini göstermektedir.

TARTIŞMA

İnsülin enjeksiyonu için tercih edilen doku subkutan tabakadır (49).Subkutan tabaka daha yavaş ve dengeli bir insülin emilimi ile doza ilişkin daha fazla güvenilirlik ve daha az kan şekeri değişikliklerine olanak sağlar (50). Kas tabakasında emilim daha hızlı olmakla birlikte kas aktivitesine göre değişmekte ve daha ağırlı enjeksiyona neden olmaktadır (51). Deri içi enjeksiyonda emilim hızlanmakta, deriden insülin sızıntısı olmakta ve alerjik reaksiyon riski daha yüksek olmaktadır. İdeal bir enjeksiyon için iğne dış etkilere karşı doğal bir engel olan epidermis ve dermisten oluşan deriyi geçmeli ancak kasa ulaşmamalıdır (46). Hastaların kullandığı iğne uzunluğu insülinin hangi dokuya yapıldığını belirler. Bu tabaka insülinin farmokokinetiği ve farmokadinamiği açısından önemlidir (52). Diyabetiklerde subkutan dokuya sızıntı ve hasta rahatsızlığı olmadan güvenli şekilde ilaç göndermede başarıya ulaşabilmek için uygun iğne boyu seçimi önemlidir (53). Diyabetli hastalarda enjeksiyon bölgelerindeki deri ve subkutan yağ dokusu kalınlığı bilgisi enjeksiyon tekniği ve uygun iğne uzunluğu seçimi için gereklidir (12). Hem sağlıklı bireylerde hem de diyabetiklerde yapılan daha önceki çalışmalarda SC yağ dokusunun cinsiyet, BKİ ve enjeksiyon alanına göre değişkenlik gösterdiği fakat deri kalınlığının yaş, cinsiyet, BKİ ve farklı etnik gruplar arasında daha az değişiklik gösterdiği saptanmıştır (54, 55, 56, 57, 58). Bu çalışma sonuçlarına göre yaş ve cinsiyetin deri kalınlığına etkisinin olmadığı ($p > 0,05$), BKİ arttıkça deri kalınlığında arttığı ($p < 0,05$) fakat enjeksiyon yapılan bölgelerde deri kalınlığının 1,05 mm ve 3,03 mm arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Ortalama deri kalınlığı kolda 1,66 mm, abdomende 1,9 mm ve uylukta 1,84 mm bulunmuştur. Deri kalınlığı en fazla abdomende 3,03 mm bulunmuştur. Mevcut kullanılan en kısa iğne uzunluğunun 4 mm olduğu göz önünde bulundurulursa bu veriler subkutan dokuya intradermal enjeksiyon riski olmadan uygulama sağlayacaktır.

Enjeksiyon bölgelerinde yapılan subkutan yağ dokusu ölçümleri göstermiştir ki subkutan yağ dokusu çok daha fazla değişkenlik göstermektedir (60, 61). Bu çalışma da ortalama subkutan deri kalınlığı kolda 11,1 (5,08- 18,08) abdomen de 19,7 (8,58- 30,65), ve uylukta 12,4 (6,43-23,35) mm dir. BKİ ve subkutan yağ dokusu arasında güçlü bir ilişki vardır ($P < 0,05$). Normal bireylerin ortalama subkutan yağ dokusu oranları en düşük ortalama değerlerini alırken, fazla kilolu olan hastaların subkutan yağ dokusu oranları normal kiloda olan hastalara göre daha fazla olup, obez hastalarda subkutan yağ dokusu normal ve fazla kilolu olan hastalara göre daha fazladır ($p < 0,05$). Çalışma da subkutan yağ dokusu 5,08 mm ve 30,65 mm arasında değişmektedir. Subkutan doku geniş bir ölçüm

aralığına sahip olduğu için, enjeksiyon yöntemlerinin bireyselleştirilmesi önemlidir. Özellikle çocuklarda ve zayıf yetişkinlerde uzun iğnelerde deri kıvrımı oluşturulmadan yapılan enjeksiyonlar bazı enjeksiyon bölgelerinde IM enjeksiyona ve glukoz değişikliklerine neden olabilir (62, 59) Enjeksiyon teknikleri anketinde hastaların % 63'ünün 8 mm ve daha uzun iğne kullandığı tespit edilmiştir (63). Ultrason sonuçları da göz önünde bulundurularak 8 mm ve daha uzun iğne kullanan hastalarda kas içi enjeksiyondan kaçınmak için deri kıvrımı oluşturulması ya da 45 derecelik açıyla enjeksiyon yapılması önerilmez (64).

Çalışmada 0-9. haftalarda enjeksiyonlar 4 mm iğne ile, 9-18. haftalar da 8 mm iğne ile yapılmıştır. Kan şekeri ortalamalarının ve fruktozamin seviyelerinin enjeksiyonların yapıldığı iğne uçlarına göre fark yaratmadığı, kan şekeri ortalamalarının ve fruktozamin seviyelerinin 0-18. haftalar arasında bir birlerinden oldukça farksız olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Metabolik kontrol açısından 4 mm ve 8 mm iğne ucunun birbirine üstünlüğünün olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar iğne ucu uzunluğunun glisemik kontrol üzerine etkisinin olmadığı diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (21,65,66,67). Kısa kalem iğnelerinin de glisemik değişkenliğe neden olmadan güvenle kullanılabileceğini destekler niteliktedir.

Kısa kalem iğnelerinin kullanılmasıyla ilgili diğer bir ön yargı da obez hastalarda istenilen kan şekeri kontrolünü sağlamayacağına yöneliktir. Çalışma da hastalar BKİ< 25 olanlar normal, BKİ 25-30 arası olanlar fazla kilolu ve BKİ>30 olanlar obez olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Normal hastaların, fazla kilolu ve obez hastaların kan şekeri ortalamaları ve fruktozamin seviyelerinde kullandıkları iğne uzunluğuyla ilişkili fark saptanmamıştır ($p >0,05$). Bu çalışma obez hastalarda da kısa iğnelerle glisemik kontrolde herhangi bir değişiklik olmadan tedavinin sürdürülebileceğini destekleyen diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (18,22,67,68).

Klinik çalışmalarda hastalar kullandıkları iğnenin boyunu bildikleri durumda her zaman en kısa ve en ince iğneleri tercih etmişlerdir (21). Bu çalışmada hastaların % 77'si kısa iğneleri tercih etmiştir. % 40'ı ağrının az olması % 40'ı deriyi kavramadan enjeksiyon yapma kolaylığı % 20'si daha az kanama ve morarmaya neden olduğu için kısa iğneleri tercih etmişlerdir. Obez hastalarda yapılan bir çalışmada da hastalar 12 hafta boyunca 6 mm iğne kullanmışlar daha sonra 12,7 mm iğne ile enjeksiyon yapmışlardır. Glisemik kontrol, ağrı ve sızıntıda hiçbir değişim olmamasına rağmen hastaların % 89'u kullanım kolaylığı olduğu için 6 mm iğneyi tercih etmiştir (18).

Subkutan insülin enjeksiyonun yan etkileri enjeksiyon alanında kanama, morarma, sızıntı ve ağrıyı içerir. Bu yan etkiler insülin dozunun değişmesine, hasta memnuniyetinin

azalmasına ve pek çok hastanın insülin enjeksiyonu ile ilişkili anksiyete yaşamasına neden olur. Enjeksiyonla ilişkili anksiyete psikolojik insülin rezistansına katkı sağlar (68).

Ağrılı enjeksiyonlar insülin tedavisine başlamanın önünde yaygın bir bariyerdir. Kısa iğneler uzun iğnelere göre daha az ağrı ile ilişkilidir (69). Bu çalışma da hastalardan 4 mm iğne ucu ile enjeksiyondan ve 8 mm iğne ucu ile enjeksiyondan sonra ağrı değerlendirmesi yapmaları istenmiş ve hastalara 0 hiç ağrı yok ve 10 en fazla ağrı şeklinde puanlandırmaları istenmiştir. 4 mm iğnede ağrı eşikleri (1en düşük-10 en yüksek) ortalama 1,7 iken 8 mm iğnede ağrı eşığının (1en düşük-10 en yüksek) ortalama 8 olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın aksine Van Doorn'un 6 mm ve 12 mm iğneleri karşılaştırdığı çalışmada hastalar kullandıkları iğne uzunluklarının ağrı algısını değiştirmedini bildirmişlerdir (65).

İğneler bazen enjeksiyon sırasında kan damarlarına denk gelir bu da bölgesel kanama veya morarmaya neden olabilir. Çalışmada da 4 mm iğne ile 8 mm iğne kanama ve morarma açısından karşılaştırıldığında 4 mm iğnede daha az kanama ve morarma tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu sonuç Kreugel et all (22)'in sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmanın aksine Debra et all (70) 5 mm iğne ile 8 mm iğneyi kanama ve morarma açısından karşılaştırmışlar ve fark tespit etmemişlerdir.

Kısa iğne uçlarıyla ilgili diğer bir ön yargıda sızıntı miktarının fazla olmasıdır. Bu çalışmada hastalar 8 mm iğne ile anlamlı derecede daha az sızıntı bildirmişlerdir. Bu çalışmada daha fazla sızıntı bildirenler de kan şekeri ortalamaları ve fruktozamin değerleri açısından fark yoktur ($p > 0,005$). Sızıntı bildiren hastaların insülin dozları karşılaştırılmış ve fark saptanmamıştır. Ayrıca sızıntı miktarını belirlemek amacıyla bu çalışmada 10 ve 30 ünite serum fizyolojik 4 ve 8 mm iğne ucu ile abdomenden uygulanmış ve sızıntı ile karşılaşılmamıştır. Literatürde sızıntının iğne ucundan bağımsız tüm iğne uçlarında olduğu ve sızıntı miktarının klinik öneminin olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (68, 22, 71) Bu çalışma da sızıntının olmaması enjeksiyonun araştırıcı gözleminde doğru teknikle yapılması , enjeksiyonun sadece abdomenden uygulanması ve serum fizyolojinin vizkozitesinin insülininden farklı olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak; bu çalışma bulguları kısa iğne uçlarının daha fazla kullanımını vurgulayan yeni enjeksiyon önerilerini güçlü şekilde desteklemektedir. Çalışma verileri, iki iğne uzunluğunun metabolik kontrol açısından birbirlerine üstünlüğü olmadığını, ek yarar sağlamadığını ve önemli bir klinik eksikliğe neden olmadığını göstermektedir. Hastalar daha az ağrıya neden olduğu uygulama kolaylığı sağladığı ve daha az komplikasyona neden olduğu için kısa iğneleri tercih etmiştir.

SONUÇLAR

1. BKİ arttıkça subktan yağ dokusunun ve deri kalınlığının arttığı saptanmıştır. Enjeksiyon bölgelerinde deri kalınlığı BKİ arttıkça artmasına rağmen minimal değişkenlik göstermekle beraber en fazla 3,03 mm bulunmuştur. Deri kalınlıklarına göre 4 mm iğne ile subkutan bölgeye tüm vücut bölgelerinde rahatça ulaşılacağı gösterilmektedir.
2. İki iğne uzunluğunun metabolik kontrol açısından birbirine üstünlüğünün olmadığı bulunmuştur.
3. Obez hastalarda da iki iğne uzunluğunun metabolik kontrol üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır.
4. Hastalar daha az ağrıya neden olduğu uygulama kolaylığı sağladığı ve daha az komplikasyona neden olduğu için kısa iğneleri tercih etmiştir.
5. Hastalar 4 mm iğne ucu ile daha az kanama ve morarma bildirirken, 8 mm iğne ucu ile daha az sızıntı bildirmiştir. Fakat sızıntı bildirimini fazla olan hastaların kan şekeri ortalamaları ve fruktozamin düzeylerinde fark saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 1, 2011, Diabetes Care, Cilt 34, s. 11-61.
2. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grupları.Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu . s.l., İstanbul : Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, 2011.
3. İmamoğlu, Şazi ve Ersoy, Canan.Diabetes Mellitus 2009. İstanbul : Deomed Medical Yayıncılık , 2009. s. 178-187.
4. Diabetes Atlas.5 th edition. İnternational Diabetes Federation . Brussels : İnternational Diabetes Federation Publ. , 2011.
5. Twelve year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Satman, İlhan, et al. 2, 2013, European Journal Of Epidemiology , Cilt 23, s. 169-80.
6. Centers For Disease Control and Prevention (CDC). 2011, National Diabetes Fact Sheets.
7. Özcan, Şeyda. insülin tedavisinin yönetimi. [yazan] Sevgi Oktay. diyabet hemşireliği derneği el kitabı. 2006.
8. S, Salman ve Yılmaz, M T.İnsülin Tedavisi ve Tedavi Protokolleri . İstanbul : Özlem Grafik Matbacılık , 2003. s. 11-20.
9. İnsulin Administration. 1, 2004, Diabetes Care , Cilt 27, s. 106-110.
10. Diyabetli Bireyler İçin Enjeksiyon Önerileri (Çeviri) . Olgun, Nermin. 3, 2011, Diabet Forumu, Cilt 7, s. 1-14.
11. Hansen, B, et al. Evidence- Based clinical Guidelines for İnsulin İnjeciton of İnsulin for Adults with Diabetes Mellitus. Danish Nurses Organization . 2007.
12. Skin and adipose layer thickness in adults with diabetes at sited used for insülin injections: implication for needle lenght recommandations. Gibney, M, et al. 6, 2010, Current Medical Research and Opinion, Cilt 26, s. 1519-1530.
13. Insulin administration:selecting the appropriate needle and individualizing the injection technique. Hansen, BIRTHA ve Matytsina, İrina. 10, 2011, Expert OpinionDrug Delivery, Cilt 8, s. 1395-1406.

14. Under the Skin of Diabetes. R, Forder. 2001, World of Irish Nursing, s. 28-30.
15. An angled insertion technique using 6 mm needle markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. Hofman, L P, et al. 9, 2007, Diabetic medicine, Cilt 33, s. 1400-1405.
16. Short needles reduces the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Tubiana Rufi, N, et al. 10, 2009, Diabetes Care, Cilt 22, s. 1621-1625.
17. Needle Reduces the Risk of Intramuscular Injections Without Increasing Backflow to Skin Surface in Lean Diabetic Children and Adults. Birkabeak, H, et al. 2009, Diabetes Care, s. 9-65.
18. A multi center open label, randomized, two period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction and preference achieved with a 31 gauge 6 mm needle versus a 29 gauge 12,7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus . Schwartz, S, et al. 2004, Clinical Therapeutics, s. 1663-1678.
19. Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. Kreugeal, G, et al. 7, 2007, Diabetes Technology and Therapeutics, Cilt 13, s. 737-741.
20. Patients perceptions of injection pain and anxiety: a comparison of novofine 32 - gauge tip 6 mm and microfine plus 31 gauge 5 mm needles. Iwagana, M ve Kamoi, K. 2, 2009, Diabetes Technology and Therapeutics, Cilt 11, s. 81-86.
21. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm 32 G insulin pen needle in adults with diabetes. Hirsch, L, et al. 6, 2010, Current Medical Research and Opinion, Cilt 26, s. 1531-1541.
22. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. Kreugel, G, et al. 7, 2011, Diabetes Technology and Therapeutics, Cilt 13, s. 737-741.
23. Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzu . Diabetes Çalışma ve Eğitim Grubu . 2013. Cilt 6. baskı .
24. Özata, Prof. Dr. Metin. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul : İstanbul tıp KİTABEVİ, 2011. s. 539-541.
25. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 6th ed. Brussels : IDF Publication, 2013.
26. Population based study of diabetes and risks characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Satman, I, et al. 9, 2002, Diabetes Care , Cilt 25, s. 1551-6.

27. Population based study of diabeets and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study. Satman, i, et al. 6, 2002, Diabetes Care, s. 1551-1556.
28. Bozkuş, Yusuf.Pankreatik Hormanlar ve Diabetes Mellitus . 573-655.
29. (Çeviri editörü), Prof. Dr.Volkan YUMUK (çeviri.Joslin's Diabetes Mellitus . İstanbul : İstanbul Medikal Yayıncılık , 2008.
30. Alphan Tüfekçi, Emel.Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Ankara : Hatiboğlu basın ve yayıncılık , 2013 1. baskı .
31. Diagnosos and Classification of Diabeets Mellitus. 1, 2013, Diabetes Care , Cilt 36, s. 67-74.
32. Diabetes mellitus tanım, klasifikasyon, tanı, klinik, labarotuar ve patogenez. 3 . baskı. Başkal, N. Ankara : Antıp A.Ş, 2003, s. 207-42.
33. Clinical Recommandation . 2008, Diabetes Care, s. 55-60.
34. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. 2011, İç Hastalıkları Dergisi, Cilt 18, s. 181-223.
35. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. Bayrak, G ve Çolak, R. 2012, Journal of Experimental and Clinical Medicine, Cilt 29, s. 7-11.
36. Hiperglisemi ve Tedavisi. Çelik, Özlem ve Kadioğlu, Pınar. 3, 2010, Actual Medicine , Cilt 18, s. 32-38.
37. Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi yaklaşımları. Özyardımcı Ersoy, Canan. 10, 2010, Türk Aile Hekimliği Dergisi, Cilt 14, s. 1-7.
38. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisinde Ora Antidiyabetik İlaçlar ve Tip 2 Diyabet Tedavisil . Ayvaz, Göksun ve Kan, Erkan. 23-24, 2010, mised, s. 8-13.
39. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi Türk Diyabet Vakfı. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu. 2013.
40. Effects of thiazolidinediones beyond glycaemic control. Kalaitzidis, R G, Sarafidis, PA ve Bakris, GL. 5, 2009, Current Pharmaceutical Design, Cilt 15, s. 529-36.
41. STOP- NIDM Trial research group. Acorbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. Chiasson, JL, et al. 9323, 2002, Lancet, Cilt 359.
42. İncretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. Green, BD ve Flatt, PR. 2007, Best practise research clinical endocrinology and metabolism, Cilt 21, s. 497-516.

43. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Amori, RE, Lau, J ve Pittas, AG. 2007, JAMA, s. 298-194.
44. Prof. Dr. Abdullah Bereket (Çeviri Editörü), Harrison Endokrinoloji. s.l. : Nobel tıp kitabevi, 2009.
45. Clinical practise guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada .Association, Canadian Diabetes. 1, 2008, Canadian Journal Diabetes , Cilt 32, s. 1-215.
46. Diyabet Ekibi İçin insülin GLP 1 Enjeksiyon Rehberi . 2012 .
47. Olgun, Nermin, et al. Diabetes Mellitus. [yazan] Ayfer Karadakovan ve Fatma Eti Aslan. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Adana : Nobel Kitabevi, 2011.
48. İnsülin Tedavi Uygulamasında Güncel Yaklaşımlar:İnsülin Uygulama Hatalarının Azaltılması İçin Öneriler. Özcan, Şeyda. 4, 2007, Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi , Cilt 2, s. 22-28.
49. American Diabetes Association (ADA) Position Statement. İnsulin Administration. 27, 2007, Diabetes Care, Cilt 1, s. 106-107.
50. Continuing professional development: injection management. subcutaneous injection technique. King, L. 34, 2003, Nursing Standart , Cilt 17, s. 45-55.
51. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. Frid, A, et al. 1998, Diabetes Care, Cilt 11, s. 41-45.
52. Pharmacokinetics of 125 I-labelled insülin glargine in healthy men: comparison with NPH insülin and the influence of different subcutaneous injection sites. Owens, DR, et al. 813-819, 2000, Diabetes Care , Cilt 23.
53. New injection recommendations for patients with diabetes . Frid, A, et al. 2010, Diabetes Metabolism , Cilt 36, s. 13-18.
54. Echographic assesment of age dependent variations of skin thickness. Lasagni, C ve Seidenari, S. 1, 1995, Skin Research and Technology, s. 81-85.
55. Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate microneedle length for intradermal delivery of vaccines. Laurent, A, Mistretta, F ve Bottigioğlu, D. 2007, Vaccine , Cilt 26, s. 6423-6430.
56. Echographic measurement of skin thickness in adults by high frequency ultrasound to assess the appropriate microneedle length for intradermal delivery of vaccines. Laurent, A, et al. 2007, Science Direct Elsevier, Cilt 25, s. 6423-6430.
57. Effects of age, gender, BMI, and anatomical site on skin thickness in children and adults with diabetes. Derraik, J, et al. 9, 2014, PLOS, Cilt 1, s. 1-6.

58. Evaluation of Skin and Subcutaneous Adipose Tissue Thickness for Optimal insülin İnjection. Akkuş, O, et al. 8, 2012, Diabetes and Metabolism , Cilt 3, s. 3-8.
59. Determining optimal needle length for subcutaneous insülin injections. Uzun, S, İnanç, N ve Azal, S. Journal of diabeets nursing, Cilt 5, s. 83-87.
60. 60. Skin and subcutaneous thickness at injection sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommandation for giving injection. Presti, D, İngegnosi, C ve Strauss, K. 2012, Pediatric Diabetes, Cilt 13, s. 525-533.
61. Subcutaneous tissue thickness in children withe type 1 diabetes. Shin, H ve Kim, MJ. 2005, issues and innovations in nursing practise, s. 29-34.
62. Tips for site rotation. When it comes to insülin where you inject is just as important as how much and when. Lumber, T. 7, Diabetes Forecast, Cilt 57, s. 68-70.
63. Results and analysis of the 2008-2009 İnsülin injection tecniqe questionnaire survey. De Coninck, C, et al. Journal of Diabetes, Cilt 2, s. 168-179.
64. A4 mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic and adults. Birkebaek, N, et al. 9, 2008, Diabetes care, Cilt 31, s. 65.
65. İnsulin leakage and pain perception: comparison of 6 mm and 12 mm needles in patient with type 1 and type 2 diabetes. Doorn, LG, Alberda, A ve Lytzen, L. 1, 1998, Diabetic Medicine, Cilt 1, s. 50.
66. Glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm 32 G pen needle versus 5 mm and 8 mm 31 G pen needls in adults with diabetes. Hirsch, L, et al. 2010, Current Medical Res Opinion , Cilt 26, s. 1531-1541.
67. Glycemic control, reported pain and leakage with a 4 mm 32 G pen needle i n obese and non obese adults with diabetes : a post hoc analysis. Hirsch, L, et al. 2012, Current Medical Research Opinion, Cilt 20, s. 1-7.
68. What's so thoughabaout taking insulin? Adressing the problem of psychological insulin resistance in type 2 diabeets. Polonsky, WH ve Jackson, R. s.l. : 22, 2004, Clinical Diabetes, s. 147-150.
69. Defining the ideal injection tecniques when using 5 mm needles in children and adults. Hofman, PL, Behrendorf, D ve Pinto, DE. 1940-1944, 2010 , Diabetes Care , Cilt 33.
70. Comparison of insülin diluent leakage postinjection using two different needle lengths and injection volümes in obese patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. Debra, A, Ignaut, RN ve Haoda, F. 2012, Journal of diabetes science and technology , Cilt 62, s. 389-393.

71. İnsülin Administration. 27, 2009, American Diabetes Association (ADA), Cilt 1, s. 106-109.

72. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 1,2014. Diabates Care.

ÖZGEÇMİŞ

Şefika Dalkıran 1984'de Antalya'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Antalya'da tamamladı. 2007 yılında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu'ndan mezun oldu. 29.08.2007. Tarinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisinde hemşire olarak çalışmaya başladı. 2011 yılında Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne bağlı Diyabetik Hasta Eğiticisi Yüksek Lisans programını kazandı.

2012 yılında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde Diyabetik Hasta Eğiticisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.