

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOKLU DOZ İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN TİP 1 DİYABETLİ
ÇOCUKLARDA GECE ARA ÖĞÜN SEÇENEKLERİNİN NOKTURNAL
GLİSEMİYE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dyt. Tuğba GÖKÇE

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2022

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOKLU DOZ İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN TİP 1 DİYABETLİ
ÇOCUKLARDA GECE ARA ÖĞÜN SEÇENEKLERİNİN NOKTURNAL
GLİSEMİYE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dyt. Tuğba GÖKÇE

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL**

ANKARA

2022

ONAY SAYFASI**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOKLU DOZ İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA GECE ARA
ÖĞÜN SEÇENEKLERİNİN NOKTURAL GLİSEMİYE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dyt. Tuğba GÖKÇE

Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL

Bu tez çalışması 06.09.2022 tarihinde jürimiz tarafından "Diyetetik Programı"nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Seyit Mehmet Mercanlıgil
(Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL
(Hacettepe Üniversitesi)

Bu tez Hacettepe Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

03 Ekim 2022

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir. (2)
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir

03/09/2022

Dyt. Tuğba Gökçe

i

1“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü tezle ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

*(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

06/09/2022

Dyt. Tuğba GÖKÇE

TEŞEKKÜR

Tez araştırmama katılmayı ilk seferde kabul eden, ellerinden gelenin en iyisini sabır ve sevgi ile cömertçe sunan 28 diyabetli çocuk ve ailesine,

2011 yılında Arkadaşım Diyabet Kampı'na katılmamı sağlayarak diyabetli çocuklarla çalışma yolumu başlatan, bilgi ve desteklerini paylaşan tez danışmanım Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL'e

Poliklinik odasında doğan fikirleriyle bu araştırmanın tohumlarını atan, tez araştırmam boyunca her aşamada bilgi, deneyim ve sevgileri ile her zaman yol gösterici olan Prof. Dr. Şükrü HATUN ve Koç Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Ekibi'ne,

Büyük bir özveriyle yardımlarını esirgemeyen ve dostluklarını her zaman yürekten hissettiğim Dr. Kağan Ege KARAKUŞ, Dr. Dyt. Nurcan BAĞLAM, Uzm. Dyt. Damla YILDIRIM, Dr. Dyt Hülya YILMAZ, Uzm. Dyt. Şükrü Arman AKSOY ve Dyt. Şeyma AKSOY'a,

Haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım aileme,

İçten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gökçe, T. Çoklu Doz İnsülin Tedavisi Alan Tip 1 Diyabetli Çocuklarda Gece Ara Öğün Seçeneklerinin Nokturnal Glisemiye Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2022. Bu çalışmada, 5-8 yaş çoklu doz insülin tedavisi alan 28 çocukta kontrol ve test öğünleri tüketimi sonrası glukoz verileri değerlendirilerek tip 1 diyabetli küçük çocuklarda nokturnal normoglisemiyi korumak için gece ara öğünü ihtiyacı olup olmadığının saptanması ve gece ara öğünü seçeneklerinin nokturnal glisemiye etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tüm çocuklarda 4 farklı günde eşdeğer miktarda (10 g) karbonhidrat içeriğine sahip aynı marka süt (200 mL), yoğurt (140 g) ve kefirin (200 mL) gece ara öğününde tüketilmesi ile ara öğün alınmaması durumları karşılaştırılmıştır. Test öğünleri sonrasındaki 6 saatlik glukoz verileri (CGM) ile kaydedilmiş ve 112 deneme günü glukoz verileri analiz edilmiştir. Kapiller glukoz ölçümü değerinin 300 mg/dL'ye ulaşması veya 70 mg/dL'nin altına düşmesi durumunda kontrol veya test öğünleri sonlandırılmıştır. Sonlanıma kadarki glukoz verileri erken dönem (0-2 sa), geç dönem (2-6 sa) ve toplam test süresi (0-6 sa) glisemik etki olarak Tekrarlı Ölçümler Anova Testi ile analiz edilmiştir. Glisemik parametreler, Uluslararası CGM uzlaşısı raporuna göre glukoz değerlerinin hedef aralıkta olma yüzdesi (TIR), 1. ve 2. düzey hiperglisemi (TAR1 ve TAR2) ve hipoglisemide (TBR1 ve TBR2) olma yüzdeleri bakımından değerlendirilirken, öğün sonrası eğri altında kalan alanlar (iAUC) da karşılaştırılmıştır. iAUC değerleri erken dönem (0-2 sa), geç dönem (2-6 sa) ve toplam test süresince (0-6 sa) süt, yoğurt ve kefir öğünleri için kendi aralarında benzer iken, bu değerler test öğünü verilmeyen durumdan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Tüm zamanlarda ortalama TIR süt, yoğurt, kefir öğünleri ve ara öğün verilmeyen durumda sırasıyla % 34,7, % 38,7, % 45,9 ve % 75,5'tir. Ara öğün verilmeyen deneme günlerinde TIR en fazla, ortalama glukoz değeri ise en düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Geç dönemde, süt öğünü sonrası TAR2 değeri, yoğurt öğünü ve ara öğün verilmeyen deneme günlerinden daha fazla iken, TAR1 süt, yoğurt ve kefir günlerinde benzerdir. Süt yoğurt, kefir ve ara öğün verilmeyen deneme günlerinde yüksek değer nedeniyle sonlandırılma oranları sırasıyla % 7, % 4, % 1 ve % 0 iken, düşük değer nedeniyle sonlandırılma oranları ise sırasıyla % 0, % 1, % 0 ve % 2'dir. Sonuçlar, gece ara öğünü almamanın ara öğün seçeneklerine kıyasla normogliseminin sürdürülmesi için daha iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hipogliseminin önlenmesi açısından gece ara öğünü alınması için sensor glukoz eşik değerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, nokturnal glisemi, gece ara öğünü, sürekli glukoz izlemi

ABSTRACT

Gökçe, T. Assessment of the impact of bedtime snack choices on nocturnal glycemia in young children with type 1 diabetes undergoing multiple dose insulin injection therapy. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Master of Science Thesis in Dietetics, Ankara, 2022. This study was designed as a trial with regards to assessment of glucose values after 4 different snack choices in 4 different trial day, and conducted on 28 participants aged between 5-7 with Type 1 diabetes using multiple daily injection therapy (MDI) in order to determine if young children require a bedtime snack to maintain overnight glycemia, also assess of the impact of different bedtime snack options. Substitutions of 10 g carbohydrate of milk, yoghurt and kefir compared to no snack option. Continuous glucose monitoring (isCGM) was used to measure 6-hour glucose levels after snacks, a total of 112 patient-days were analyzed. If capillary glucose value reaches 300 mg/dL or falls below 70 mg/dL, the trial day was ceased. The data up to this point were analyzed for the early (0 to 2 hours), late (2 to 6 hours) and total (0-6 hours) postprandial period with Repeated Measures Anova. While glycemic parameters were evaluated as Time in Range (TIR), Time Above Range for level 1 and level 2 (TAR1-TAR2) and Time Below Range for level 1 and level 2 (TBR1-TBR2) according to the International CGM Consensus Report, the incremental area under the curve (iAUC) of 6 hours following the snacks as well as glucose levels were compared. Glycemic response was significantly higher in milk, yoghurt and kefir in comparison to the no snack option, both in the early (0-2 h iAUC), late (2-6 h iAUC) and total (0-6 h iAUC) period ($p < 0,001$). There was not a statistically significant difference in glycemic response after milk, yoghurt and kefir options. The 0-6 hour mean TIR were 34,7 %, 38,7 %, 45,9 % and 75,5 % milk, yoghurt, kefir and no snack groups respectively and the TIR of the no snack condition was higher than snack options ($p < 0.001$). In the late postprandial period, TAR2 was higher in the milk group than in the no snack and yogurt groups, while TAR1 was similar among the snack options. In the milk, yoghurt, kefir and no snacks conditions, the percentages of children who were ceased early due to high values were 7 %, 4 %, 1 % and 0 %; due to low values were 0 %, 1 %, 0 % and 2 %, respectively. In terms of time in range centered diabetes care, our results suggest no bedtime snack is the good option. But in terms of preventing the hypoglycemia, sensor glucose cut-off values need to be determined for the bedtime snack recommendation.

Keywords: Type 1 diabetes, nocturnal glycemia, bedtime snack, continuous glucose monitoring

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tip 1 Diyabet	4
2.2. Diyabetin Sınıflandırılması	4
2.3. Tip 1 Diyabet Tanı Kriterleri	5
2.4. Tip 1 Diyabetin İnsidansı ve Prevelansı	5
2.4.1. Uluslararası	5
2.4.2. Türkiye	6
2.5. Glisemik Hedefler ve Glisemik Kontrolün Değerlendirilmesi	6
2.5.1. Glisemik Hedefler	6
2.5.2. Glikozile Hemoglobin (HbA1c)	9
2.5.3. Kapiller Glukoz İzlemi	10
2.5.4. Sürekli Glukoz İzlemi (CGM)	11
2.6. Tip 1 Diyabet Tedavisi	14
2.6.1. Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi	14
2.6.2. Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi	17
2.6.3. Ara Öğün	25
2.6.4. Nokturnal Hipoglisemi	29

2.6.5. Nokturnal hipoglisemi riskini artıran etmenlerinden bazıları	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	32
3.2. Araştırmanın Genel Planı	32
3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması	33
3.3.1. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal Parametreler ve Tedaviye Dair Bilgiler	33
3.3.2. CGM Sisteminin Uygulanması ve Eğitimi	34
3.3.3. Müdahale Periyodu	34
3.3.4. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Değerlendirilmesi	40
4. BULGULAR	41
4.1. Çocukların Genel ve Diyabetle İlişkili Özellikleri	41
4.2. Çocukların Antropometrik Özellikleri	43
4.3. Çocukların Besin Tüketim Kayıtlarına İlişkin Bulgular	44
4.4. Test Öğünlerinin Nokturnal Glisemiye Etkilerine İlişkin Bulgular	46
5. TARTIŞMA	56
5.1. Çocukların Genel ve Diyabet Tedavisine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi	56
5.2. Çocukların Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	61
5.3. Test Öğünü Öncesinde Tüketilen Akşam Öğünlerinin Değerlendirilmesi	64
5.4. Test Öğünlerinin Nokturnal Glisemiye Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi	69
6. SONUÇLAR	80
6.1. Öneriler	83
7. KAYNAKLAR	85
8. EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-3: Çocuk Bilgileri Anket Formu	
EK-4: Ebeveyn İçin Yönerge Formu	
EK-5: Detaylı Besin Tüketim Formu	
EK-6: Deneme Günü Verileri Kayıt Formu	

EK-7: Çocukların Deneme Günü Akşam Öğünlerinin Enerji İçeriği, Makro Besin Ögesi Dağılımı ve Enerjinin Makro Besin Ögeleri Tarafından Karşılanma Yüzdelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

EK-8: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

EK-9: Dijital Makbuz

9. ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
X	Ortalama
ADA	Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
AGP	Ambulatuvar Glukoz Profili (Ambulatory Glucose Profile)
AHA	Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association)
ASPIRE	Pankreatik İnsülin Yanıtını Simüle Etme Otomasyonu (Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response)
AUC	Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve)
BEBİS	Besin Bileşim Sistemi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
cm	Santimetre
CSII	Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyonu (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)
CGM	Sürekli Glukoz İzlemi (Continuous Glucose Monitoring)
CV	Glisemik Değişkenlik (Coefficient Variation)
DCCT	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)
dL	Desilitre
E	Enerji
FAO	Gıda ve Tarım Örgütü (The Food and Agriculture Organization)
g	Gram
GH	Büyüme Hormonu (Growth Hormone)
GI	Glisemik İndeks
GMI	Glukoz Yönetim İndikatörü (Glucose Management Indicator)
HbA1c	Glikozile Hemoglobin
HCL	Hibrit Kapalı Döngü Sistemi (Hybrid Closed-Loop System)
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1 (Insulin Like Growth Factor-1)
IGFBP-3	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3

	(Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3)
II	İnsülinemik İndeks
isCGM	Aralıklı Taranarak Sürekli Glukoz İzlemi Sağlayan Sistem (Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring System)
ISPAD	Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)
iAUC	Artımsal Eğri Altında Kalan Alan (Incremental Area Under the Curve)
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
kj	Kilojul
KH	Karbonhidrat
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
K/i	Karbonhidrat / İnsülin Oranı
m²	Metrekare
MARD	Ortalama Mutlak Bağıl Fark (Mean Absolute Relative Difference)
MDI	Çoklu Doz İnsülin Enjeksiyonu (Multiple Daily Injections)
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
MODY	Gençlerin Erişkinlik Başlangıçlı Diyabeti (Maturity onset diabetes of the young)
NICE	Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Clinical Excellence)
NGSP	Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program)
NPH	Orta Etkili İnsülin (Nötral Protein Hegadorn)
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
rtCGM	Gerçek Zamanlı Sürekli Glukoz İzlemi Sağlayan Sistem (Real Time Continuous Glucose Monitoring System)
SD	Standart Sapma (Standart Deviation)

SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)
SWEET	Ergen Diyabeti: Referans Merkezleri Yaratmak İçin Çalışmak (Adolescent diabetes: Working to create Centers of Reference)
T1D	Tip 1 Diyabet (Type 1 Diabetes)
TID	Toplam İnsülin Dozu
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TIR	Glukoz değerlerinin hedef aralıkta olma yüzdesi (Time in Range)
TAR1	Birinci düzey hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesi (Time Above Range-1)
TAR2	İkinci düzey hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesi (Time Above Range-2)
TBR1	Birinci düzey hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesi (Time Below Range-1)
TBR2	İkinci düzey hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesi (Time Below Range-2)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Sürekli Glukoz İzlem Sistemleri'nin çalışma mekanizması	11
3.1.	Kontrol ve test öğünlerinin glukoz yanıtı	39
4.1.	Test öğünleri sonrası glisemik profil	48

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Diyabet tanı kriterleri	5
2.3. Uluslararası kılavuzların glisemik hedefler için önerileri	8
2.4. NICE, ISPAD ve ADA kılavuzlarına göre tip 1 diyabetli okul öncesi çocuklarda glisemik hedefler	8
2.5. Klinik bakım için standartlaştırılmış sürekli glukoz izlem parametreleri	13
2.6. İnsülin türleri ve etki profilleri	15
2.7. Nokturnal hipoglisemi için risk etmenleri	31
3.2. Çalışma uygulama protokolü	36
3.1. Test öğünlerinin enerji ve makro besin öğeleri dağılımı	37
4.1. Çocukların genel özelliklerine dair bulgular	41
4.2. Çocukların aldıkları insülin tedavisine dair bilgiler ve bazal/bolus oranları	42
4.3. Çocukların öğünde aldıkları KH ve insülin miktarları, K/İ ve İDF değerleri	42
4.4. Çocukların antropometrik özellikleri	43
4.5. Çocukların cinsiyete ve yaşa göre boy uzunluğu ve BKİ Z skorlarının dağılımı	44
4.6. Çocukların deneme günü akşam öğünlerinin enerji içeriği, makro besin ögesi dağılımı ve enerjinin makro besin öğeleri tarafından karşılanma yüzdeleri	45
4.7. Kontrol ve test öğünleri öncesi ve sonrası ortalama glukoz değerleri (mg/dL)	47
4.8. Kontrol ve test öğünlerinin eğri altında kalan alanlarının değerlendirilmesi	49
4.9. Kontrol ve test öğünlerine göre hiperglisemi ve hipoglisemi durumlarının dağılımı	50
4.10. Kontrol ve test öğünlerine göre hiperglisemi ve hipoglisemi için ortalama CGM glukoz değerleri	51
4.11. Test öğünlerine göre postprandiyal süreçte erken dönem (0-2 sa) glukoz değerlerinin analizi	52
4.12. Test öğünlerine göre postprandiyal süreçte geç dönem (2-6 sa) glukoz değerlerinin analizi	53

- 4.13.** Test öğünlerine göre postprandiyal süreçte toplam test süresince (0-6 sa) glukoz değerlerinin analizi 54
- 4.14.** Zaman dilimlerine göre test öğünlerinin TIR düzeylerinin karşılaştırılması (%) 54
- 4.15.** Test öğünlerine göre erken ve geç dönem TIR verileri ve zaman içindeki değişimi (%) 55

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar

Tip 1 diyabet, daha çok çocukluk ve ergenlik döneminde görülen (çocukluk çağı diyabet vakalarının % 90'ını oluşturmaktadır), insülin salgılayan β -hücrelerinde zedelenmeye ve dolayısıyla insülin sekresyonunda bozulmaya bağlı gelişen otoimmün bir hastalıktır (1). Yaşam boyu insülin replasmanı diyabet tedavisinin temelini oluştursa da, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi veya sıklığının azaltılması için diyabetlinin kendi kendine diyabet yönetim becerisi kazanması büyük önem taşımaktadır. Diyabetli bireyler tanı anından itibaren alanında uzmanlaşmış sağlık profesyonellerince (diyabet ekibi) fizyolojik insülin replasmanı, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz yönetimi, psikososyal destek konularında eğitilmelidirler (2).

İnsülin tedavisi normal bireylerdeki fizyolojik insülin salınımını taklit etmek üzerine planlanmaktadır. Hangi tedavi yönteminin seçileceği diyabetlinin yaşı, diyabet süresi, yaşam tarzı, beslenme durumu, egzersiz varlığı, günlük rutini, metabolik kontrol hedefleri ve bireysel tercihleri gibi diyabetli bireyin ihtiyaçları ve koşulları doğrultusunda belirlenmelidir (3). Diyabet tedavisinin glisemik değişkenlik ve HbA1c'nin hedeflenen aralıkta olmasını sağlayarak kronik komplikasyon riskini azalttığı bilinmektedir (4).

Çocuk ve ergenlerde, akut ve kronik komplikasyon riskinin azaltılması, hiperglisemi ve hipogliseminin beyin gelişimi, bilişsel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerini en aza indirmek için HbA1c ölçümleri, glukoz değerlerinin hedef aralıkta olma yüzdesi (Time in Range –TIR) ile birlikte değerlendirilmelidir (5, 6).

Sürekli glukoz ölçüm (Continuous Glucose Monitoring - CGM) sistemleri glukoz oksidaz enzim uçlu elektrotlar ile interstisyel sıvıdan 5-15 dakikalık aralıklarla glukozu ölçerek günlük glisemik seyir hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Özellikle gece saatlerinde olduğu gibi uzun süre kapiller glukoz ölçümünün yapılamadığı zamanlardaki glisemik profilin değerlendirilmesine imkan tanımaktadır (7). Gece boyunca glisemik profilin (nokturnal gliseminin) değerlendirmesi, kan glukozunun

hedef aralıkta olduğu zaman yzdesi, nokturnal hipoglisemi sıklığı ve nokturnal hiperglisemi sıklığı şeklinde ölçülen parametreler ile tanımlanmaktadır (8).

Nokturnal hipoglisemi oluşmasında fiziksel aktivite, alkol tüketimi, yatmadan önceki kan glukozunun hipoglisemi sınırına yakın olması gibi değiştirilebilir (müdahale edilebilir) ve okul öncesi dönemde olmak (kişinin yaşı), diyabetli olma süresi (diyabet yaşı), hipoglisemi duyarlılığı gibi değiştirilemez bazı etmenler etkilidir (9). Diğer taraftan, hipoglisemi kaygısı ile bolus insülin verilmeden yenen atıştırmalıkların glukoz profilinde bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (10-12). Aralarda yenen atıştırmalıkların ve sık ara öğün almanın da glisemik profili kötüleştirilebildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (12, 13). Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği (ISPAD) tarafından yayımlanan uzlaş raporu, diyet kalitesini ve glisemik sonuçları iyileştirmek için yemek zamanı rutinlerinin oluşturulması ve atıştırmalıkların gerekmedikçe alınmaması, mümkünse sınırlandırılması gerektiği vurgulanmıştır (12).

Günün üçte birlik zamanının (yaklaşık 8-10 saat) uykuda geçtiği ve gece ara öğününün bu süreçteki glisemiye etkilediği düşünüldüğünde glukoz değerlerinin hedefte olma yzdesinin (Time in Range-TIR) artırılması için gece verilecek ara öğünün tür ve miktarına yönelik uygun önerilerin oluşturulmasına gerek vardır (14).

1.2. Amaç ve Hipotezler

Bu çalışmanın amacı, çoklu doz insülin tedavisi alan Tip 1 Diyabetli (T1D'li) çocuklarda gece ara öğün seçeneklerinin nokturnal glisemiye etkilerini incelemektir.

Bu çalışmanın spesifik amaçları şu şekildedir:

- 1) Gece boyunca saatlik glukoz dalgalanmalarının sağlanması,
- 2) Gece boyunca saatlik glukoz konsantrasyonlarının belirlenmesi,
- 3) Dört müdahale gününde glukozun hedef aralıkta, hedefin üstünde ve hedefin altında olduğu zaman yzdeleri ile ortalama glukoz değerlerinin araştırılmasıdır.

Bu çalışmanın dayandığı hipotezler şu şekildedir:

1. Tip 1 diyabetli bireylerde zorunlu ya da rutin gece ara öğünü ihtiyacı yoktur.
2. Tip 1 diyabetli bireylerde gece ara öğününde süt tüketimi aynı miktarda karbonhidrat içeren kefir ve yoğurt tüketimine kıyasla hiperglisemide geçen zamanın daha fazla olmasına neden olur.
3. Tip 1 diyabetli bireylerde gece ara öğününde alınan aynı miktarda karbonhidrat içeren yoğurdun kefire kıyasla glisemiye etkileri farklıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet (T1D), insülin sekresyonunun eksikliği ya da yokluğu nedeniyle kronik hiperglisemi ile karakterize olan otoimmün bir hastalıktır. Daha önce insüline bağımlı veya juvenil diyabet olarak da bilinen bu diyabet türü pankreas β -hücrelerinin hasarı sonucu insülin eksikliği ve ardından hiperglisemi ile oluşmaktadır. T1D'in spesifik nedenleri henüz bilinmese de genetik ve çevresel etmenlerin bir arada olması ile meydana geldiği kabul edilmektedir (1). İnsülin eksikliği yerine konmadığında sırasıyla, hiperglisemi (kan glukozunun >180 mg/dL olması), venöz kan pH'ının <7.3 olması veya serum bikarbonat düzeyinin <15 mmol/L olması ve ketonemi (kan β -hidroksibütirat düzeyinin ≥ 3 mmol/L olması) veya ketonüri olması ile karakterize diyabetik ketoasidoz (DKA) oluşmaktadır (15). T1D klinik bulguları, sıklıkla akut bir şekilde başlamakta olup tanı alan bireylerin yaklaşık % 25-50'si DKA tablosu ile başvurmaktadır (16)

2.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Genel olarak diyabet aşağıdaki gibi dört başlık altında sınıflandırılmaktadır:

- Tip 1 Diyabet (β -hücre hasarına bağlı insülin eksikliği ile karakterizedir)
- Tip 2 Diyabet (β -hücre insülin sekresyonunun ilerleyici kaybı ve insülin direncinin birlikte olması ile karakterizedir)
- Monojenik Diyabet (neonatal diyabet ve MODY), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis ve pankreatit), ilaç ve kimyasallara bağlı gelişen diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi, organ transplantı sonrası gelişen diyabet) gibi diğer nedenlere bağlı oluşan spesifik diyabet türleri
- Gestasyonel Diyabet (gebelik öncesinde olmayan, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde tanı alınan diyabet türü)

2.3. Tip 1 Diyabet Tanı Kriterleri

Poliüri, polidipsi, polifaji ve ani kilo kaybı gibi klasik semptomların varlığı ile kan glukoz ölçümünün değerlendirilmesi tanının konması için yeterlidir. Diyabet tanı kriterleri Tablo 2.1.'de verilmiştir (16).

Tablo 2.1. Diyabet tanı kriterleri

Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olması. En az 8 saatlik açlık olarak tanımlanmıştır.
veya
*OGTT'de 2. saat kan glukozunun ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması. OGTT Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre, suda çözünebilen 75 g glukoz ile yapılmalıdır.
veya
HbA1c değerinin \geq % 6.5 (48mmol/mol) olması. Test, **NGSP sertifikalı ve ***DCCT'ye göre standardize edilmiş bir laboratuvarında yapılmalıdır.
veya
Hipergliseminin klasik semptomlarına sahip olan bir bireyde rastgele kan glukozunun ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması

*OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

**NGSP: Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program)

***DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)

2.4. Tip 1 Diyabetin İnsidansı ve Prevelansı

2.4.1. Uluslararası

T1D insidans ve prevelansı dünya çapında artış göstermektedir (16). Çocukluk çağı diyabetinin % 90'ından fazlasını tip 1 diyabet oluştururken, erişkinlerde ise diyabet vakalarının yalnızca % 5-10 kadarını tip 1 diyabet oluşturmaktadır (1). Dünyada 15 yaş altında her yıl 108.200 çocuğun T1D tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Dünya çapında 20 yaş altında yaklaşık 1.211.900 kadar T1D'li çocuğun olduğu tahmin

edilmektedir. Dünyada 19 yaş altı tip 1 diyabetli bireylerin % 23'ü Hindistan'da, % 16'sı Amerika Birleşik Devletleri'nde, % 9'u ise Brezilya'da yaşamaktadır (17).

Tip 1 diyabet insidansı hem ülkeler arasında hem de aynı ülkede farklı etnik gruplar arasında da farklılıklar göstermekte olup insidansın en yüksek olduğu ülkeler; Finlandiya, Kuzey Avrupa ve Kanada'dır (1).

2.4.2. Türkiye

Türkiye'de ise yayımlanan güncel bir sıklık araştırmasında; ülke çapında T1D'in prevalansı ve insidansı sırasıyla 0,75/1000 ve 10,8/100.000 olarak bildirilmiştir (18). Daha sonra Kuzey Batı Türkiye'de yapılan bir çalışmada insidans 9,02/100.000 olarak rapor edilmiştir (19). Ülkemizde 2016 yılı verilerine göre yaklaşık 17.000 tip 1 diyabetli çocuk ve ergen bulunduğu bildirilmiş olup güncel verilere göre bu sayının 20.000 civarında olduğu tahmin edilmektedir (20).

2.5. Glisemik Hedefler ve Glisemik Kontrolün Değerlendirilmesi

Çocuk ve ergenlerde, akut ve kronik komplikasyon riskinin azaltılması, hiperglisemi ve hipogliseminin beyin gelişimi, bilişsel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini an aza indirmek için üç aylık HbA1c değerleri, evde glukoz izlemi ile birlikte değerlendirilmelidir (5).

2.5.1. Glisemik Hedefler

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenler için glisemik hedefler bazı etmenlere göre bireyselleştirilmiştir (Tablo 2.2.). İster hızlı etkili insülin analogları ister sürekli insülin infüzyonu sağlayan diyabet teknolojileri kullanılsın, hem kapiller glukoz ölçümü hem sürekli glukoz izlem sistemlerini kullanan diyabetli bireyler için HbA1c değerinin < % 7.0 (53 mmol/mol) olması önerilmektedir. Hipoglisemi duyarlılığı olan, hipoglisemi farkındalığı az olan, şiddetli hipoglisemi öyküsünün varlığı gibi bazı durumlarda daha yüksek HbA1c değerleri <% 7.0 (53 mmol/mol) hedeflenmektedir (5, 21). Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği'nin (ISPAD) yayımlanan son uzlaşma raporunda glisemi ve kan glukoz hedef önerileri Tablo 2.2.'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Glisemi ve kan glukoz hedef önerileri

HbA1c Hedefi	HbA1c <% 7.0 (<53 mmol/mol)
	<ul style="list-style-type: none"> • Diyabetli çocuk ve ailesi için bu hedef, şiddetli hipoglisemi, hafif-orta derecede sık görülen hipoglisemi ve aşırı stres/yükten kaçınarak mümkün olduğunca normale yakın bir değer elde etmek amacıyla bireyselleştirilmelidir.
	<ul style="list-style-type: none"> • Bireyselleştirilmiş bir hedef belirlerken göz önünde bulundurulması gereken etmenler bunlarla sınırlı olmamak üzere şunları içermelidir: <ul style="list-style-type: none"> - İnsülin pompası ve sensör dahil olmak üzere teknolojiye erişim - Hipoglisemi ve hiperglisemi semptomlarını ifade edebilme - Şiddetli hipoglisemi/hipoglisemik bilinç kaybı öyküsü - Tedaviye uyum öyküsü - Çocuğun serum glukoz düzeylerine göre tahmin edilen HbA1c düzeylerinden daha az veya daha fazla HbA1c düzeyine sahip olması - Çocuğun endojen insülin üretimine devam edip etmemesi (örneğin, diyabetin yeni başlangıcında veya “balayı” döneminde olması)

HbA1c hedefi, öğün öncesi, öğün sonrası ve uyku öncesi glisemik hedefler için öneriler çeşitli kılavuzlara göre değişiklik göstermektedir. Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği uzlaşma raporu ve uluslararası diğer kılavuzların glisemik hedefler için önerileri Tablo 2.3.’te verilmiştir.

Tablo 2.3. Uluslararası kılavuzların glisemik hedefler için önerileri

	NICE	ISPAD	ADA
HbA1c Hedefi	≤% 6,5 (48mmol/L)	≤% 7 (53mmol/L)	≤% 7 (53mmol/L)
Öğün öncesi	70-126 mg/dL (4.0-7.0 mmol/L)	70-130 mg/dL (4.0-7.0 mmol/L)	90-130 mg/dL (5.0-7.2 mmol/L)
Öğün sonrası	90-162 mg/dL (5.0-9.0 mmol/L)	90-180 mg/dL (5.0-10.0 mmol/L)	
Uyku Öncesi	70-126 mg/dL (4.0-7.0 mmol/L)	80-140 mg/dL (4.4-7.8 mmol/L)	90-150 mg/dL (5.0-8.3 mmol/L)

*Kısaltmalar: ADA, Amerikan Diyabet Birliği; ISPAD, Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği; NICE, Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü

Uluslararası kılavuzlarda okul öncesi dönem çocuklar için glisemik hedefler ayrıca belirtilmiş olup Tablo 2.4.'te verilmiştir (22).

Tablo 2.4. NICE, ISPAD ve ADA kılavuzlarına göre tip 1 diyabetli okul öncesi çocuklarda glisemik hedefler

	NICE	ISPAD	ADA
Öğün öncesi glukoz hedefi	70-126 mg/dL (4.0-7.0 mmol/L)	70-145 mg/dL (4.0-8.0 mmol/L)	90-130 mg/dL (5.0-7.2 mmol/L)
Öğün sonrası glukoz hedefi (2. saat)	90-162 mg/dL (5.0-9.0 mmol/L)	90-180 mg/dL (5.0-10.0 mmol/L)	
Uyku Öncesi		120-180 mg/dL (6.7-10.0 mmol/L)	90-150 mg/dL (5.0-8.3 mmol/L)
Gece Boyunca		80-162 mg/dL (4.5-9.0 mmol/L)	
HbA1c Hedefi	≤% 6.5 (48mmol/L)	≤% 7.5 (58mmol/L)	≤% 7.5 (58mmol/L), hipoglisemi olmaksızın daha düşük değer olan ≤% 7 (53mmol/L) hedeflenebilir

T1D'li okul öncesi dönemdeki çocuklar için glisemik kontrolün sağlanması, akut ve kronik komplikasyonların yanı sıra bilişsel fonksiyon, beyin gelişimi (nöron proliferasyonu, akson ve dendritik büyüme, sinaps oluşumu-fonksiyon, miyelinizasyon ve nöron apoptozu) ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi bakımından ayrı bir öneme sahiptir.

2.5.2. Glikozile Hemoglobin (HbA1c)

Glukoz, dolaşımda hemoglobine bağlanır ve glikozillenmiş hemoglobini (HbA1c) oluşturur. HbA1c, son 3-4 aylık dönemdeki glisemiye yansıtan, uzun vadeli komplikasyon riskinin değerlendirilmesine imkan tanıyan güçlü bir biyobelirteçtir (23). HbA1c değerindeki artışla birlikte kronik komplikasyon görülme riskinin de doğrusal olarak arttığı klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (24). Bunun tersine, DCCT çalışmasında, 5-7 yıllık süre boyunca glisemik kontrolün iyi olması hem mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar hem de mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir (5).

HbA1c ölçümü glisemik kontrolün değerlendirilmesi için kullanılan geleneksel bir değerlendirme yöntemi olmasına karşın, hipoglisemi gibi akut olaylar, postprandiyal hiperglisemi örüntüsü, glisemik değişkenlik (CV- coefficient variaton) ve hipoglisemide geçirilen süre gibi konularda yeterli bilgi vermemektedir (6). HbA1c değeri, son 3-4 aylık glukoz verilerini yansıtsa da, bu ölçüm diyabetlinin son 2 aydaki glukoz verilerinin % 75'inden, son 1 aydaki glukoz verilerinin % 50'sinden etkilenmektedir (25). Bu nedenle glisemik kontrol değerlendirilirken en iyi yöntem kapiller glukoz ölçüm verileri, sürekli glukoz ölçüm verileri ve HbA1c'nin birlikte değerlendirilmesidir (23).

Çocuk diyabet merkezleri için uluslararası diyabet kayıt ve izlem sistemi olan SWEET çalışma grubundan elde edilen 2021 yılı verilerine göre, 53 merkezdeki 35,483 diyabetli çocuğun % 13,2'sinin ortalama HbA1c değerleri % 6-6,5 arasında, % 32,1'inin $\geq 6,0$ ile % 7,0 arasında iken, % 3,8'inin ise $\geq 7,5$ ile % 8,5 arasında olduğu bildirilmiştir (26). Amerika Birleşik Devletleri 2015 verilerine göre ise 12 yaş altındaki tip 1 diyabetli çocukların % 22-23'ünün, 13-17 yaş arasındaki diyabetli çocukların ise % 17'sinin

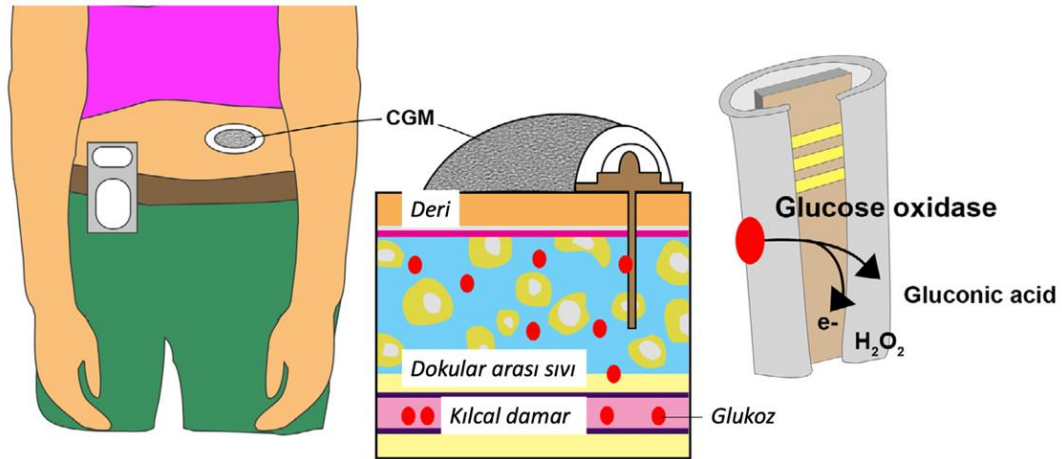
HbA1c değeri <% 7,5 olduğu saptanmıştır (27). Yüksek gelirli 8 ülkeden elde edilen verilere göre çocuk yaş grubunda ortalama HbA1c düzeyinde gözlenen farklılıklar (İsveç= % 7,6 ve Galler= % 8,8) diyabet teknolojilerine ve uygun sağlık bakım sistemlerine erişimin mümkün olması ile daha iyi sonuçlara ulaşılabilirliğini göstermektedir (5). Ülkemizde ise HbA1c düzeylerine dayalı glisemik kontrolün değerlendirilmesi amacıyla Hatun ve ark. (28)'nin yapmış olduğu araştırmada T1D'li çocukların % 29,1'inin HbA1c değerinin <% 7,5 (58 mmol/mol) olduğu, % 16,1'inin % 7,5 (58 mmol/mol) ile % 8 (64 mmol) arasında, % 19,1'inin % 8,1 (64 mmol/mol) ile % 9 (75 mmol/mol) arasında ve % 35,7'sinin ise >% 9,0 (75 mmol/mol) olduğu gösterilmiştir. Bu düzeylere göre ülkemizdeki diyabetli çocukların ortalama HbA1c düzeyinin % 7,5'in altında olması bakımından Avrupa ve Amerikadaki genelindeki ortalama HbA1c düzeyleri arasında yer aldığı görülmektedir.

2.5.3. Kapiller Glukoz İzlemi

Kapiller glukoz ölçümü DCCT'den günümüze kadar diyabet yönetimi için önemli parametrelerden birisidir (7). Kapiller glukoz ölçüm sayısının artması HbA1c değerinin daha düşük olması ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca öğün öncesi bolus dozunun belirlenmesi ve postprandiyal gliseminin hedefte tutulabilmesine imkan sağlamaktadır (23). Bununla birlikte kapiller glukoz ölçümünün yalnızca o anlık glukoz değerini vermesi, glukozun değişimini (düşmekte veya yükselmekte olduğunu) göstermemesi gibi bazı sınırlılıkları mevcuttur (6, 7). Dolayısıyla, akut gelişen hiperglisemi ve hipoglisemi gözden kaçabilmekte, bu durum özellikle gece süresince daha da önem kazanmaktadır (7). Ne kadar sık kapiller glukoz ölçümü yapılırsa yapılsın Sürekli Glukoz İzlem (CGM) Sistemlerinden elde edilen, günün tamamını yansıtan veriler kadar bilgi sahibi olunması mümkün değildir. CGM sistemlerinin kullanılmadığı durumlarda diyabet yönetim hedeflerine ulaşabilmek için için günde 6-10 kez kapiller glukoz ölçümü yapılması önerilmektedir (29, 30).

2.5.4. Sürekli Glukoz İzlemi (CGM)

Sürekli glukoz izlemi (CGM) yalnızca diyabetlilere değil, ailelerine ve diyabet ekiplerine de diyabetlinin glukoz profili hakkında geniş ve detaylı bir veri sağlamaktadır. Günümüzde var olan CGM sistemleri subkutan olarak uygulanır, cilt altına yerleşen glukoz oksidaz enzim uçlu elektrotlar sayesinde 5-15 dakikalık aralıklarla glukozu ölçer ve kaydeder (7) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Sürekli Glukoz İzlem Sistemleri'nin çalışma mekanizması

Sürekli glukoz izlem sistemleri interstisyel sıvıdaki glukozu ölçmektedir. Bu glukoz verisi plazma glukozu ile benzer olmasına rağmen egzersiz ve yemek sonrası gibi glukozun hızlı değiştiği zamanlarda interstisyel sıvının kan glukozu kadar hızlı değişmemesi ve CGM sistemlerinin bu gelişmeyi kandaki değişim ile aynı hızda yakalayamaması nedeniyle fizyolojik bir gecikme (lag time) olmaktadır (31). Ancak glukozun stabil seyrettiği dönemlerde bu gecikme azalmakta, kapiller glukozu daha yakın ölçümler elde edilebilmektedir (30, 32).

CGM sistemlerinin doğruluğu MARD (mean absolute relative difference-ortalama mutlak bağıl fark) değeri ile değerlendirilmektedir. MARD değeri % 8-14 arasında değişmekte olup, MARD değeri azaldıkça doğruluk oranı da artmaktadır (7). MARD değerinin <10 olduğu bazı CGM sistemlerinde öğün öncesi insülin dozu kararı kapiller glukoz ölçümü gerekmeksizin yalnızca sensör verisi ile alınabilmektedir (33). CGM sistemlerinin doğruluğu hipoglisemide ve plazma glukozunun ani değiştiği

durumlarda azalmaktadır (30). CGM sistemleri çalışma prensiplerine göre, gerçek zamanlı glukoz izlemi sağlayanlar (real time) (rtCGM) ve aralıklı olarak taranarak glukoz verisi sağlayan sistemler (intermittently scanned) (isCGM) olmak üzere temel olarak iki ana başlık altında toplanmaktadır (31). Ülkemizde ise rtCGM olarak Dexcom G4 ve G6, Medtronic Guardian Connect, isCGM olarak ise Freestyle Libre mevcuttur.

Gerçek Zamanlı Glukoz İzlemi Sağlayan Sistemler (rtCGM)

Gerçek zamanlı glukoz izlemi sağlayan sistemler, adından da anlaşılacağı gibi glukoz verilerini eş zamanlı görme imkanı sağlamanın yanı sıra, hipoglisemi ve hiperglisemi için belirlenen glukoz değerlerinin aşıldığı durumlarda alarm sistemi ile uyararak hipoglisemi ve hipergliseminin öngörülmesine imkan tanımaktadır. Ayrıca diyabet teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte bazı CGM sistemlerinin verileri "bulut"a aktararak bir rapora dönüştürülebilmekte ve akıllı telefon, akıllı saat, bilgisayar, tablet gibi araçlarla hem diyabetli hem diyabet ekibi tarafından izlenebilmektedir (34).

Aralıklı Olarak Taranarak Glukoz Verisi Sağlayan Sistemler (isCGM)

Flaş glukoz izlem sistemleri olarak da bilinen aralıklı glukoz ölçüm sistemleri, gerçek zamanlı glukoz izlemi sağlayan sistemler gibi anlık glukoz verisi sağlamak yerine, diyabetlinin cilt altına yerleştirilen sensörü istediği zaman okuyucu veya telefonu ile taradığında glukoz verisi sağlamaktadır. Ölçümler, gerçek zamanlı interstisyel glukoz verilerini glukoz trendini gösteren oklar ile birlikte gösterse de, bu sistemler hipoglisemi ve hiperglisemi durumlarında alarm verme özelliğine sahip değildir (35).

CGM Verilerinin Değerlendirilmesi

CGM verilerinin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için, elde edilen verilerin doğru bir şekilde yorumlanması ve bu değerlendirmeye uygun şekilde çözümler üretilmesi gerekmektedir. Bu da, CGM verilerinin değerlendirilmesi için ortak parametrelerinin oluşturulmasını, glukoz verilerinin günlük grafiksel bir rapor haline

dönüştürülmesini ve bireye özgü değerlendirme yapılabilmesi için bazı hedeflerin belirlenmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu hedefler, Sürekli Glukoz İzleme Verilerinin Yorumlanması için klinik hedefler uluslararası uzlaşma raporunda 14 temel parametre altında toplanmış olup Tablo 2.5.'te verilmiştir. İlk 10 madde en temel parametreler olarak tanımlanmaktadır (6).

Tablo 2.5. Klinik bakım için standartlaştırılmış sürekli glukoz izlem parametreleri

1. CGM sisteminin takıldığı süre (14 gün olması önerilir)		
2. CGM'in aktif olduğu sürenin yüzdesi (14 güne ait verilerin % 70 kadar olması önerilir)		
3. Ortalama glukoz		
4. Glukoz yönetim göstergesi (GMI)		
5. Glisemik değişkenlik (% CV)	Hedef \leq % 36*	
6. Hiperglisemik aralıktaki sürenin yüzdesi (TAR2)	>250 mg/dL (>13,9 mmol/L)	2.düzye
7. Hiperglisemik aralıktaki sürenin yüzdesi (TAR1)	181-250 mg/dL (10.1-13.9 mmol/L)	1.düzye
8. Hedef aralıkta geçirilen süre yüzdesi (TIR)	70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)	Hedef
9. Hipoglisemik aralıktaki sürenin yüzdesi (TBR1)	54-69 mg/dL (3.0-3.8 mmol/L)	1.düzye
10. Hipoglisemik aralıktaki sürenin yüzdesi (TBR2)	<54 mg/dL (<3 mmol/L)	2.düzye
11. Düşük glukoz indeksi ve yüksek glukoz indeksi (risk indeksleri)		
12. 15 dakikalık hipoglisemi ve hiperglisemi epizotları		
13. Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve - iAUC)		
14. Zaman dilimleri (24 saat, gündüz, gece)		

CGM raporu için Ambulatuvar Glukoz Profili (AGP) Kullanımı.

*CV, dalgalanma katsayısı. Bazı çalışmalar, insülin veya sülfanilüre tedavisi alan hastalarda daha düşük CV hedeflerinin (<% 33) hipoglisemiye karşı ek koruma sağladığını göstermektedir.

CGM kullanımının HbA1c üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, CGM kullanan bireylerin % 56'sının, CGM kullanmayan bireylerin ise % 43'ünün HbA1c değerlerinin <% 7,5 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada Almanya ve Avusturya'da ise tedavi hedefini karşılayan bireylerde CGM kullananlar ve kullanmayanların oranları % 30'a karşılık % 15 olarak bulunmuştur (36). Yakın bir zamanda 396 tip 1 diyabetli bireyde yapılan bir araştırmada, tanıdan itibaren ilk bir yıl içerisinde CGM kullanılmaya başlanması HbA1c'de uzun süreli iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (37). Amerikan Diyabet Birliği de son yayımlanan kılavuzunda ister çoklu

doz insülin tedavisi alsın, ister sürekli insülin infüzyonu tedavisi alsın tüm T1D'li çocukların glukoz kontrolünü iyileştirdiği için CGM kullanmaları önerilmektedir (31).

2.6. Tip 1 Diyabet Tedavisi

Tip 1 diyabet tedavisi, insülin tedavisi, tıbbi beslenme tedavisinin sağlanması ve egzersiz yönetiminden oluşmaktadır. Ayrıca kronik bir durum olması nedeniyle diyabetli ve ailesine kendi kendine diyabet yönetim becerisinin kazandırılması için bu alanda uzmanlaşmış diyabet ekibi tarafından eğitilmelerini de içermektedir (2).

2.6.1. Tip 1 Diyabette İnsülin Tedavisi

Tip 1 diyabetli bireylerde β -hücre fonksiyonunun olmaması nedeniyle insülinin yerine konması zorunludur. Aksi takdirde insülinopeniye bağlı gelişen hiperglisemiye ek olarak katabolizmanın da eşlik ettiği yaşamı tehdit edebilen Diyabetik Ketoasidoz (DKA) gelişebilmektedir (38).

İnsülin, 1922'de keşfedilmesi ile her öğün öncesi ve her gece birer kez olmak üzere kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık on yıl sonra orta ve uzun etkili insülinlerin gelişmesiyle birçok diyabetlide günde bir veya iki kez insülin enjeksiyonu tedavisine geçilmiştir. 1960 yılında yapılan 15 yıllık izlemin gerçekleştirildiği bir çalışmada, günde bir veya iki kez insülin enjeksiyon tedavisi alan diyabetlilerde, günde 4 kez insülin enjeksiyonu tedavisi alan bireylere kıyasla retinopati riskinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla % 61 ve % 9) (39). Günümüzde insülin tedavisi sağlıklı bireylerdeki fizyolojik insülin salınımını mümkün olduğunca taklit edecek şekilde yapılmaktadır (3). Tablo 2.6'da insülin türlerinin sınıflaması verilmiştir. İnsülinler temel olarak, regüler insülinler, hızlı etkili insülin analogları, ultra hızlı etkili insülinler, orta etkili insülinler ve bazal-uzun etkili insülin analogları olmak üzere 5 ana başlık altında toplanmaktadır (3).

Tablo 2.6. İnsülin türleri ve etki profilleri

İnsülin Türü	Etki başlangıcı (Saat)	Pik süresi (Saat)	Etki süresi (Saat)
Ultra hızlı etkili insülin analogları (daha hızlı etkili aspart)	0.1-0.2	1-3	3-5
Hızlı etkili insülin analogları (aspart, glulisin ve lispro)	0.15-0.35	1-3	3-5
Regüler (kısa etkili) insülinler	0.5-1	2-4	5-8
NPH	2-4	4-12	12-24
Bazal insülin analogları			
• Glarjin	2-4	8-12	22-24
• Detemir	1-2	4-7	20-24
• Glarjin U300	2-6	Çok az pik	30-36
• Degludec	0.5-1.5	Çok az pik	>42

İnsülin tedavi yönteminin seçimi diyabetlinin yaşı, diyabet süresi, yaşam tarzı, beslenmesi, egzersiz yapma durumu, günlük rutini, metabolik kontrol hedefleri ve bireysel tercihleri doğrultusunda belirlenmelidir (3).

Türkiye'de T1D'li çocukların çoğunluğu (% 85,5) çoklu doz insülin enjeksiyonu (MDI) tedavisi alırken, % 6,5'i sürekli subkutan insülin infüzyon (CSII) tedavisi, % 8'i ise ikili veya üçlü insülin tedavisi almaktadır (28).

Çoklu Doz İnsülin Enjeksiyon Tedavisi (MDI)

Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi (MDI), her öğün öncesi birer kez hızlı etkili insülin ve günde en az bir kez uzun etkili insülin analoglarının kullanıldığı insülin tedavi yöntemidir. Öğün öncesi uygulanan insülinler öğün için belirlenen yemek düzenine bağlı sabit bir doz olabilmekle birlikte, karbonhidrat sayımı uygulanarak daha esnek bir tedavi şekline de dönüşebilmektedir. Bu yöntem diyabetliye özgü belirlenen karbonhidrat insülin oranı (K/İ) ve insülin duyarlılık faktörü (İDF) kullanılarak kişinin öğünde aldığı karbonhidrat miktarı ve öğün öncesi glukoz değerine bağlı daha dinamik bir insülin tedavisi ve daha esnek bir öğün planlamasına imkan tanımaktadır (3).

Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyon Tedavisi (CSII)

Sürekli subkutan insülin infüzyon tedavisi, bir diğer deyişle insülin pompa tedavisi, hem bazal hem bolus insülinin yalnızca hızlı etkili insülin ile ayarlandığı, bazal insülin ihtiyacının belli aralıklar ile gönderilen hızlı etkili insülin ile karşılandığı, insülinin cilt altından sürekli infüzyon şeklinde gönderildiği tedavi şeklidir (30). Çok küçük miktarda insülin dozlarının gönderilmesine imkan tanınması özellikle küçük çocuklarda diyabet yönetiminde avantaj sağlamaktadır. Ayrıca çoklu doz insülin tedavisinde olan sabit etkili bir bazal insülin düzenine karşın egzersiz gibi durumlarda bazal dozun değiştirilebildiği "geçici bazal" özelliğine sahiptir (40). Tüm bu özellikleri ile hipoglisemi ve DKA riskini azaltırken, hedeflenen glisemik kontrolü sağlamaya yardımcı olması, yaşam kalitesini iyileştirmesi ve uzun vadeli komplikasyonları önlemesi nedeniyle T1D'li çocuk ve ergenlerde güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (30).

Sensör Destekli İnsülin Pompaları ve Hibrit Kapalı Döngü Sistemi (HCL)

Sensör destekli insülin pompaları sürekli glukoz izlem sistemleri ile insülin pompasının birlikte kullanıldığı sistemleri ifade etmektedir. Bu sistemlerin diğer tedavi yöntemlerine kıyasla daha iyi bir glisemik kontrol sağladığı bildirilmiştir (3). Sensör ile insülin pompasının entegre olduğu durumlarda "düşükte duraklatma" ve

“düşük öncesi duraklatma” özelliklerinin hipoglisemi sıklığında anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir (3, 30, 41). Ayrıca tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde yapılan STAR 3 çalışmasında, 1 yıllık sensör destekli insülin pompası kullanımı sonucunda diyabetli bireylerin tedaviden memnun kaldıkları, HbA1c değerlerinde ve glisemik değişkenliklerinde azalma olduğu gösterilmiştir (4). Son yıllarda, sensör glukoz değerlerine göre bazal insülin iletimini otomatik olarak ayarlayan, ayrıca glukoz yüksekliğinde otomatik düzeltme dozu gönderen öğünlerde hala kullanıcıya bağımlı “Otomatik insülin verme sistemleri” (Yapay pankreas) de kullanıma girmiş ve bu teknolojiler diyabet tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır.

2.6.2. Tip 1 Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi

Tip 1 diyabetli çocuklar için beslenme önerileri, tüm çocuklar ve yetişkinler ve bu nedenle tüm aile için uygun sağlıklı beslenme önerilerine dayanmaktadır (12). Beslenme önerileri, kültürel, etnik ve aile geleneklerine ve her bir çocuğun psikososyal gereksinimlerine göre uyarlanmalıdır. Benzer şekilde, insülin tedavi yönteminin seçiminde çocuğun beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı dikkate alınmalıdır. Glisemik kontrolün sağlanmasında beslenme alışkanlıklarının yönetilmesi önemlidir. Diyabetli birey; besin tercihlerindeki değişiklikler, besine ulaşma, büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi, vücut ağırlığı değişimi, kardiyovasküler risk ve potansiyel yeme bozukluğu bakımından çocukluk çağı diyabetinde uzmanlaşmış, diyabet ekibinin parçası olan bir diyetisyen tarafından izlenmelidir (2, 12). Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), beslenmenin değerlendirilmesi, beslenme tanısı, beslenme müdahalesi ve beslenme izlemi-değerlendirme olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (42, 43).

Yoğun insülin tedavisinde, insülin dozunun alınan karbonhidrat (KH) miktarıyla eşleştirilmesi, glisemik kontrolün iyileşmesinin yanı sıra karbonhidrat miktarında ve yeme zamanlarında esneklik sağlamasına bağlı olarak yaşam kalitesinin artırmaktadır. Ayrıca yoğun insülin tedavisi alan bireylerde tanıdan itibaren karbonhidrat sayımı eğitiminin verilmesi en iyi yöntemdir. Karbonhidrat sayımı yöntemi, yiyeceklerde bulunan karbonhidratın gram veya değişim (10-12 g ve 15 g karbonhidrat içeren

birimler) olarak sayılmasını ifade eden hala en geçerli ve temel tedavi yöntemidir. Gram veya değişim yöntemlerinin birbirine üstün olduğunu gösteren güçlü kanıtlar yoktur (12).

Öğünde alınan karbonhidrat miktarı, bireye özgü belirlenmiş karbonhidrat insülin oranı ve insülin duyarlılık faktörü değerleri ile aktif insülin süresi mükemmel bir şekilde ayarlanmış olsa da postprandiyal glisemiye etkileyen bir çok etmen bulunmaktadır (44). Bunlardan bazıları şu şekildedir:

- Karbonhidrat sayımının doğruluğu
- Besin tüketim sırası ve zamanlaması
- Glisemik indeks/yük
- Karbonhidratların yapısı (polisakkarit, disakkarit, monosakkarit)
- Gastrik boşalmadaki değişkenlikler, diyabetik gastroparezi olasılığı
- Öğünün protein, yağ ve posa içeriğine bağlı olarak karbonhidratların emilim farklılıkları
- Enjeksiyon bölgesi
- Lipodistrofi ve deri sıcaklığına bağlı deri altı dokulardan insülin emilimi oranlarında değişkenlik
- İnsülin farmakodinamiği
- Diğer ilaçlar
- Egzersizin türü, şiddeti ve süresi
- Enfeksiyon varlığı

Tıbbi Beslenme Tedavisinde Hedefler

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenler için TBT en önemli tedavi hedeflerinden biridir. TBT'nin amaçları temel olarak şu şekildedir (12, 43):

- Büyüme ve gelişmenin sağlanması için yeterli enerji ve besin öğelerinin alımını sağlamak
- Sosyal, kültürel ve psikolojik iyilik halini koruyarak, uygun yeme davranışını ve yaşam boyu sağlıklı yeme alışkanlıklarını teşvik etmek

- Tüm besin gruplarından çeşitli besleyici yiyecekleri içeren günde 3 ana öğün ve gerekirse ara öğünleri içeren bir beslenme programını oluşturmak
- Beden Kütle İndeksi (BKİ) ve bel çevresinin yaşa ve cinsiyete göre önerilen aralıklarda tutulmasını ve bunun korunmasını sağlamak
- Glisemik kontrolün sağlanması için alınan besin, metabolik gereksinimler, enerji dengesi ve kullanılan insülinin etki profilleri arasında denge kurmak
- Başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini azaltmak
- Beslenme eğitime yardımcı olması bakımından beslenmenin düzenlenmesi ve öğün öncesi insülin ayarlamalarını yapmak için mümkünse sürekli glukoz izlem sistemleri gibi diyabet teknolojilerini kullanmak

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde büyüme gelişmenin sağlanması için diyabetli olmayan akranlarında olduğu gibi yeterli ve dengeli beslenme için gerekli enerji ve makro besin öğelerinin alınması sağlanmalıdır.

Enerji Dengesi

Tanı öncesinde insülin yetersizliğine bağlı oluşan katabolik süreç nedeniyle ani ağırlık kaybı gerçekleşmektedir. Tanıdan sonra tedavi başlamasıyla katabolik tablo anabolik bir sürece yönlendirilerek iştah ve enerji alımının artmasına neden olmaktadır. Diyabetli bireyin hedef ağırlığa ulaştıktan sonra uygun miktarda enerji almasının sağlanması ve bunun özellikle ilk yıl korunması çok önemlidir. Enerji alımı kişinin yaşı, büyüme oranı, fiziksel aktivite durumu ve besine ulaşabilirliği gibi etmenlere bağlıdır ve zamanla değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle beslenme önerileri diyabetli bireyin iştahı ve insülin tedavisindeki değişime bağlı olarak uygun büyüme ve gelişmeyi sağlamak için düzenli bir şekilde izlenmelidir (12).

Postprandiyal Glisemiye Etkileyen Makro Besin Ögeleri

Uluslararası kılavuzlarda T1D'li çocuk ve ergenler için olması gereken makro besin ögesi dağılımı bireye özgü değişiklik göstermekle birlikte, enerjinin % 40-50'sinin karbonhidratlardan, <% 35'inin yağlardan (doymuş yağlar toplam enerjinin <% 10'u kadar olmalı) ve % 15-25'sinin proteinlerden karşılanması önerilmektedir (12).

Karbonhidratların Glisemiye Etkileri ve Öneriler

Tip 1 diyabetli çocuklarda ve ergenlerde yeterli büyümeyi sağlamak için diyetle karbonhidrat alımları belli bir oranın altına inmemelidir (8). Tüm makro besin ögelerinin (karbonhidrat, protein, yağ) kan glukozunu etkilediği bilinse de, karbonhidratlar postprandiyal glisemik yanıt üzerinde etkisi olan temel makro besin ögesidir (45). Bu nedenle öğün öncesi insülin dozunun belirlenmesinde temel olarak öğünde alınan karbonhidrat miktarı dikkate alınmaktadır.

Diyetle alınan karbonhidratlar glukoz ve diğer monosakkaritlere dönüşürler, yaklaşık 1-2 saat içerisinde portal dolaşıma girerler ve öğünden yaklaşık 1-1.5 saat sonra tamamına yakını kan glukozuna dönüşür (46). Glisemik değişkenliği en aza indirmek ve diyet kalitesini artırmak için diyetle tam tahıllı ekmekler ve tahıllar, baklagiller (bezelye, fasulye, mercimek), meyve, sebze ve az yağlı süt ürünleri (2 yaşın altındaki çocuklarda tam yağlı) gibi sağlıklı karbonhidrat içeren besin kaynaklarına yer verilmelidir (2).

DONALD çalışma grubunun analizlerine göre, tip 1 diyabetli bireylerin günlük toplam karbonhidrat alımları ve her öğünde karbonhidrat alımlarının diyabetli olmayan akranlarına göre daha az olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). Karbonhidratlardan kaçınma eğiliminin olduğu bu beslenme davranışı, özellikle ara öğünlerde daha belirgindir (47). Uluslararası kılavuzlar günlük enerjinin en az % 40'inin karbonhidratlardan gelmesini önermektedir (2, 12). Günlük enerjinin karbonhidratlardan gelen oranı % 40' in altına inerse uzun vadede özellikle kalsiyum, B grubu vitaminleri, demir ve diyet posası alımı yetersiz kalmaktadır. Tip 1 diyabetli bireylerde diyet posasının yeterli alınması postprandiyal glisemiye iyileştirmenin yanı

sıra, tokluk hissini artırması, koroner kalp hastalığı ve kardivasküler hastalık riskini azaltması, barsak motilitesi ve mikrobiyotası üzerine olumlu etkileri nedenleriyle çok önemlidir. Günlük posa alım önerisi diyabetli olmayan bireylerle aynı olup, 1 yaş ve üzeri bireyler için 14 g/1000 kkal, 2 yaş ve üzeri çocuklar için yaş +5 g olarak belirtilmektedir (12) .

Tek başına karbonhidrat miktarı değil, glisemik indeks, glisemik yük ve gastrik boşalma hızı gibi parametreler de postprandiyal glukoz dalgalanmalarını etkilemektedir (45). Karbonhidrat miktarına ek olarak, alınan karbonhidratın türü de öğündeki insülin gereksinimlerini ve postprandiyal glukoz dalgalanmaların büyüklüğünü ve zamanını belirlemektedir (48). Glisemik indeks (Gİ), 50 g sindirilebilir (glisemik) karbonhidrat içeren bir besinin 2 saat içinde oluşturduğu glukoz yanıtının aynı miktarda kullanılabilir karbonhidrat içeren referans bir besinin (beyaz ekmek ya da glukoz) oluşturduğu glukoz yanıtına yüzde olarak oranını ifade etmektedir. Besinlerde bulunan nişasta, şeker, oligosakkaritler, maltodekstrin ve glikojen glisemik karbonhidratları oluşturmaktadır. Besinlerin glisemik indeksi ve glisemik yük değerleri düşük, orta ve yüksek olmak üzere sınıflandırılmıştır. Glisemik indeksi ≥ 70 olan besinler yüksek glisemik indeksli, 55-69 arasında olan besinler orta, < 55 olan besinler ise düşük glisemik indeksli besinler olarak tanımlanmıştır. Glisemik yük ise karbonhidrat içeren bir besinin Gİ değeri ile birlikte tüketilen miktarını (ağırlığını) da dikkate alan, postprandiyal glisemiye olan etkinin ve buna karşılık salgılanan insülinin en iyi ölçütüdür. Glisemik indeksi düşük olan bir besinden fazla miktarda tüketildiğinde glisemik yanıt fazla olabilmektedir. Glisemik yükü ≥ 20 olan besinler yüksek glisemik yüklü, 11-19 arasında olan besinler orta, ≤ 10 olan besinler ise düşük glisemik yüklü besinler olarak tanımlanmaktadır (49, 50). Birçok çalışmada düşük glisemik indeksli yiyeceklere günlük diyetle yer verilmesinin, tip 1 diyabetli bireylerde uzun süreli glisemik profili iyileştirebileceği ve postprandiyal glukoz dalgalanmalarını azaltacağı gösterilmektedir (12, 48, 51). Parillo ve ark. tip 1 diyabetli yetişkinlerin katıldığı bir çalışmada, düşük ve yüksek glisemik indeks değerine sahip eşit miktarda karbonhidrat içeren öğün sonrası postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını karşılaştırmıştır. Düşük glisemik indeksli öğün sonrası kan glukoz düzeyleri anlamlı

şekilde daha düşük, eğri altında kalan alan ise yüksek glisemik indeksli öğüne kıyasla % 20 daha az bulunmuştur (52).

Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği (ISPAD) 2022, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2022 kılavuzlarında ve klinik araştırmalarda karbonhidratların yanı sıra proteinler ve yağların da postprandiyal glukoz dalgalanmalarına neden olduğu bildirilmiş olup (2, 12, 53), nasıl yönetileceğine dair öneriler paylaşılmıştır (12, 53).

Proteinlerin Glisemiye Etkileri ve Öneriler

Diyabetli olmayan kişilerde diyetle alınan proteinler amino asitlere ayrışarak gerekli insülin yanıtını uyarmakta ve bu şekilde postprandiyal glisemiye değiştirmemektedir. Ayrıca glukagon, kortizol ve büyüme hormonunun salgılanmasını uyarak insülin salınımını stimüle etmekte ve serum glukoz düzeylerinin hedef aralıkta kalmasını desteklemektedir. Winiger ve ark. (54)'nın yaptığı bir çalışmada, proteinlerin tip 2 diyabetli kişilerde postprandiyal glukoz düzeylerini düşürdüğü, bu nedenle alımının bu kişilerde yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak tip 1 diyabetli bireylerde insülin salgısının olmaması nedeniyle glukoz yüksekliklerine neden olabilmektedir. Tip 1 diyabetli bireylerde proteinlerin gecikmiş postprandiyal hiperglisemiye neden olarak insülin gereksinmesini artırıyor olması birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar:

- Glukoz homeostazını etkileyecek hormonları değiştirmesi (yemek sonrası plazma glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve IGF-1 konsantrasyonlarının sürekli olarak kanda artırması ve ghrelini düşürmesi),
- Amino asitlerin glukoneogenez yolları ile glukozla dönüştürülmesidir (53).

Tip 1 diyabetli bireylerde diyetle protein alımının gecikmiş ve sürekli postprandiyal hiperglisemiye neden olduğu mekanizmalar hala tam olarak anlaşılammıştır. Postprandiyal hipergliseminin protein ve yağların glukagon sekresyonunu artırması ve aminoasitlerden glukoneogenezin gerçekleşmesi sonucunda olabileceği öne sürülmektedir (55). Smart ve ark. (56)'nın yaptığı bir çalışmada, tek başına alınan 75 - 100 g proteinin, 15 ve 20 g glukozdakine benzer, fakat gecikmiş glisemik yanıtı neden olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar tarafından,

insülin verilmeden tek başına alınan 20 g glukozun postprandiyal hiperglisemiye neden olduğu düşünüldüğünde bu bilginin klinik açıdan çok önemli olduğu bildirilmiştir. Paterson ve ark. (57)'nin proteinlerin glukozu etkilerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, her biri 30 g KH ve 0 g, 12,5 g, 25 g, 50 g ve 75 g protein içeren 5 farklı içecek tüketildikten sonra 5 saatlik glukoz izlemi yapılmıştır. 30 ve 60 dk aralığında, protein içeriği arttıkça glukoz dalgalanmasında azalma gözlenirken, 150-300 dk arasında protein miktarındaki artış ile glukoz değeri arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Büyüme ve gelişmeyle birlikte protein gereksinmesi de yaşa göre değişiklik göstermektedir. Proteinler, yalnızca günlük ihtiyaç duyulan enerjinin yeterli alındığı durumlarda büyüme ve gelişmeyi desteklemektedir. Uluslararası kılavuzlarda protein alımının, idealde günlük enerjinin % 15-25'i kadar olması önerilmektedir (12, 58).

Yağların Glisemiye Etkileri ve Öneriler

Diyetle alınan yağlar, gastrik boşalmayı geciktirerek ilk saatlerde postprandiyal glukoz yükselişini azaltırken, ilerleyen saatlerde gecikmiş hiperglisemiye neden olmaktadır (53). Diyet yağlarının ve yağ asitlerinin gecikmiş hiperglisemiye katkıda bulunma mekanizmaları ise, hem kısa hem uzun dönemde insülin duyarlılığını bozmaları, hepatik glukoz üretimini arttırmaları ve gastrik boşalmayı geciktirmeleri şeklindedir. Bu da kan glukozunun tepe düzeye ulaşma zamanının gecikmesine ve kan glukoz miktarının artmasına neden olmaktadır.

Protein ve yağlar birlikte tüketildiklerinde ise, postprandiyal glisemide ek ve katmanlı bir yükselişe neden olmaktadır (56). Neu ve ark. (59)'nin tip 1 diyabetli ergenlerde yaptığı bir çalışmada karbonhidrat içeren bir öğüne protein ve yağ eklenmesinin postprandiyal süreçteki 4-12 saat boyunca yüksekliğe neden olduğu gösterilmiştir. Karbonhidrat içeren bir öğüne yağın eklenmesi, düşük kan glukozu değerlerini önemli ölçüde azaltmış ($p = 0.018$) ve ilerleyen zamanlardaki hipoglisemi riskinin de azalmasını sağlamıştır ($p = 0.009$). Buna karşın, kan glukozunda oluşan tepe düzey değerinde artış gözlenmezken yağ eklenen öğünlerde pik yapma zamanlarının uzadığı gözlenmiştir ($p = 0.001$). Diyetteki yağ miktarı arttıkça hipoglisemi insidansında

önemli ölçüde azalma sağlanmıştır (60). Kaya ve ark. (61)'nin 16-18 yaşları arasında 30 tip 1 diyabetli bireyde diyet proteinlerinin ve yağlarının kan glukozu üzerine etkilerini araştırdığı bir çalışmada ise, katılımcılara farklı günlerde standart öğün (SÖ- karbonhidrat/insülin oranına göre insülin dozu), yüksek proteinli test öğünü (YPÖ- karbonhidrat/insülin oranına göre insülin dozu), yüksek proteinli-yüksek yağlı test öğünü (YPYÖ-a- karbonhidrat/insülin oranına göre insülin dozu) ve yüksek proteinli-yüksek yağlı test öğünü (YPYÖ-b- karbonhidrat/insülin oranına ve yağ-protein oranına göre insülin dozu) olmak üzere toplam 4 farklı kahvaltı öğünü verilerek öğün sonrası 0., 30., 60., 90., 120., 150., 180., 210. ve 240. dakikalarda kapiller glukoz ölçümleri değerlendirilmiş, öğün öncesi insülin dozunun yağ ve proteinler de dikkate alınarak öğünün bileşimine özgü olarak ayarlanmasının öğün sonrası glisemik profili iyileştireceği bildirilmiştir.

Öğünlerde alınan yağ miktarı arttıkça postprandiyal glisemi yanıtı da doğrusal olarak artmakta ve ek insülin ihtiyacı oluşmaktadır. Bell ve ark. (60) yağ türünün (tekli doymamış, çoklu doymamış veya doymuş) postprandiyal yanıt bakımından fark yaratmazken, yağ türünden bağımsız olarak miktarının fazla olduğu öğünlerde eğri altında kalan alanın diğer öğünlere göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Buna karşın, Bozzetto ve ark. (51) CSII tedavisi alan 13 tip 1 diyabetli gençte yapmış olduğu çalışmada, eşit miktarda karbonhidrat miktarına sahip zeytinyağı ve tereyağı içeren öğünlerin postprandiyal glisemiye etkilerini araştırmış, tekli doymamış yağ asitlerinin eklenmesinin aynı öğünün yağsız veya doymuş yağ eklenerek yendiği zamana kıyasla gözlenen erken postprandiyal glukoz yanıtını azalttığını gözlemlemiştir. Doymuş yağ asitlerinin postprandiyal insülin duyarlılığını kötüleştirdiğine ve gastrik boşalmayı yavaşlattığına dair kanıtlar olmakla birlikte (50, 56), tekli doymamış yağ asitleri postprandial insülin duyarlılığını geliştirmekte ve GLP-1 salgısını uyarmaktadır. Bu da doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerinin postprandiyal glukoz yanıtı üzerindeki etkilerini açıklamaktadır (51).

Bazı araştırmalar, sağlıklı beslenme bilgisi ile diyabet yönetimi için uygun besinler arasında tutarsızlıklar olduğunu göstermektedir. Yüksek yağ içeren ancak düşük karbonhidratlı yiyecekler, düşük glisemik yanıt oluşturmaları nedeniyle

diyabetli kişiler için kan glukozu yönetimi bakımından iyi seçimler olarak derecelendirilmiştir (47, 62, 63). Ancak fazla yağ alımı kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırması, glukozda öngörülemez yüksekliklere ve fazla enerji alımına neden olması gibi olumsuz etkileri nedeniyle önerilmemektedir (2, 12). Toplam yağ alımının fazla olması halinde aşırı kiloluluk ve obezite riskinin de arttığı gösterilmiştir. Doymuş yağ ve trans yağ alımlarının fazla olması KVH riskinin artması ile ilişkilidir. Çalışmalar, diyabetli çocuk ve ergenlerin önerilen miktarın üzerinde yağ ve doymuş yağ tükettiğini göstermektedir (64-67). Amerikan Kalp Birliği (AHA), çocukların doymuş yağlardan sınırlı, sağlıklı bir diyet tüketmesini desteklerken, daha sonraki yaşamda kardiyovasküler riski azaltmak için doymuş yağlar yerine çoklu doymamış ve tekli doymamış yağların tüketimini önermektedir (12, 52).

Az yağ düşük enerji içeren bir diyet, vücut ağırlığı kaybının sağlanması için en iyi diyet stratejisidir ve sağlık otoriteleri tarafından en sık önerilen diyet türüdür. Kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için diyetle doymuş ve trans yağ asidi içeriğinin azaltılması önerilmektedir. Sağlıklı beslenme gereklilikleri de göz önünde bulundurulduğunda öğünler, glisemik indeksi düşük karbonhidratlardan oluşmalı, meyve, sebze ve yeterli protein içermelidir. Doymuş yağ yerine tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlar kullanılmalıdır (2, 12, 68). Uluslararası kılavuzlarda yağ alımının günlük enerjinin % 35'ini aşmaması önerilmekte olup, doymuş yağlardan gelen oranın toplam enerjinin en fazla % 10'u kadar olması gerektiği vurgulanmaktadır (2, 12). n-3 yağ asitleri açısından zengin olması bakımından haftada bir veya iki kez 80 - 120 g yağlı balık tüketimi önerilmektedir (12).

2.6.3. Ara Öğün

ISPAD diyabetli çocuk ve ergenler için yayımlanan beslenme uzlaşısı raporunda ara öğün, "ana öğünler arasında tüketilen yiyecek ve içecekler veya atıştırmalıklar" olarak tanımlanmıştır (12). Literatürde ise zaman ve miktara göre çeşitli tanımlamalar mevcuttur. Zaman bakımından, ana öğünden 15 dk sonra yenen yiyecek (69), ana öğünden yaklaşık 2,5-3 saat sonra tüketilen atıştırmalıklar (70), 3 ana öğün dışında yemek yemek (71) gibi tanımlamalar yer alırken, miktar bakımından, ana öğün

porsiyonundan küçük olan yiyecekler, ana öğün yerine geçmeyecek şekilde ana öğünler arasında tüketilen yiyecekler, besin değeri düşük olan yiyecek ve içecekler (69), ana öğünlerden sonra ya da önce alınan <50 kkal içeren yiyecekler (70) şeklinde tanımlamalar mevcuttur.

Ara Öğün Alımı ile İlgili Öneriler

Kılavuzlarda glukoz düzeylerine göre ara öğün gereksinmesine dair bir öneri bulunmamaktadır. Glukoz düzeylerine göre ara öğün verilmesi kararı bakımından en somut öneri Hanas tarafından (72) 2012 yılında paylaşılmıştır. Buna göre ara öğün almadan önce glukoz düzeyinin ölçülmesi ve bu değerin 140 mg/dL'nin altında olması durumunda belirlenen ara öğünün tamamının alınması, 140-230 mg/dL arasında ise yarısının alınması, 230 mg/dL'nin üzerinde ise ara öğün alınmaması önerilmektedir.

Kılavuzlarda hipoglisemi tedavisi sonrası ve egzersiz öncesi için gerekli durumlarda ara öğün alınabileceği bildirilmektedir (2, 12). Egzersiz öncesi kan glukoz düzeyine göre karbonhidrat alımı için çeşitli öneriler mevcuttur. Aerobik veya anaerobik egzersiz öncesinde glukoz değerinin 182-252 mg/dL aralığında olması durumunda ara öğün alınmasına gerek olmadığı bildirilmiştir. Ancak glukoz düzeyinin 126 mg/dL'nin altında olduğu durumlarda aerobik egzersize başlamadan önce 10-20 g kadar karbonhidrat alımı önerilmektedir. Egzersiz sırasında ise, vücutta aktif insülinin olduğu durumda 60 dk ve daha az süreli egzersizler için 0,5-1 g/kg/sa karbonhidrat alımı önerilirken, 60 dk üzerindeki aktivitelerde 1,5 g/kg/sa karbonhidrata kadar ihtiyacın artabileceği belirtilmektedir. Aktif insülinin olmadığı durumda ise 30 dk üzerinde düşük-orta yoğunluktaki aktiviteler için 0,2-0,5 g/kg/sa karbonhidrat alımı önerilmektedir (73). Bu durumda, vücut ağırlığı 30 kg olan bir birey için aktif insülinin olmadığı süreçte 30 dk üzerindeki düşük-orta yoğunluklu egzersiz için 6-15 g karbonhidrat alınmasına, aktif insülinin varlığında 60 dk üzerindeki aktiviteler için 45 g karbonhidrat alınmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bireyin ara öğün ihtiyacı belirlenirken fiziksel aktivite durumu da değerlendirilmelidir.

Günlük karbonhidrat alımı yetersiz olan bireylerde glikojen depolarının boşalmasına bağlı tekrarlayan hipoglisemi atakları olabilmektedir. Ayrıca bu kişilerde

ağır hipoglisemi durumunda uygulanan glukogonun etkisinin azaldığı bildirilmiştir (12). Diyabetli çocukların günlük karbonhidrat alımının izlenmesi büyüme ve gelişmenin yanı sıra bu açıdan da çok önemlidir. Igudesman ve ark. (74)'nın 13-16 yaş aralığında 122 T1D'li çocuk ve ergende yaptığı bir çalışmada, hipoglisemi olan ve olmayan günlerdeki günlük karbonhidrat alımları incelenmiş ve bu günlerdeki karbonhidrat alımlarının benzer olduğu saptanmıştır. Tip 1 diyabetli bireyler ara öğünleri meyve, süt, yağlı tohumlar gibi sağlıklı besinlerden seçebildiği gibi çikolata, kek, dondurma gibi şeker, yağ ve enerji içeriği yüksek besinlerden de seçebilmektedir. T1D'li çocuk ve ergenlerde ara öğün tercihlerinin genellikle yüksek yağ, şeker, tuz ve enerji enerjisi alımına neden olduğu ve bu ürünlerin düşük besin değeri içeriğine sahip olduğunu paylaşan çalışmalar mevcuttur (71, 75-78).

Ara Öğün Alım Sıklığı

Tip 1 diyabetli bireylerin ara öğün alım sıklığının artmasında en önemli nedenin, ana öğünlerin atlanması olduğu bildirilmiştir (69, 71). Ara öğün alım sıklığı artışı ise ekran süresi, obezite riski ve KVH riski artışı (69, 71, 79) ve HbA1c artışı ile ilişkilendirilmiştir (71, 79-81). Ayrıca egzersizde hipoglisemiden kaçınmak amaçlı ara öğün alınması ve hipoglisemik olaylar nedeniyle ek karbonhidrat alınması tip 1 diyabetli bireylerde vücut ağırlığı artışı ve obezitenin temel nedenleri arasında gösterilmektedir. Diyabetli bireylerde hipoglisemik olaylar nedeniyle iştahın normalden daha fazla artmasına bağlı ara öğünlerin miktarı ve alım sıklığı artabilmektedir (79). Diyabetten bağımsız olarak çocuk ve ergenlerde ara öğün alımı isteğe bağlı olarak yetişkinlerden fazla olabilmektedir. Gage ve ark.'nın (75) ortalama yaşı 12,6 olan 158 ergende yaptıkları bir çalışmada, bireylere giyilebilir kamera takılarak gün içindeki ara öğün alımları kaydedilmiştir. Katılımcıların günde ortalama 8,2 kez atıştırmalık tükettikleri, bunların 5,2'sinin ise isteğe bağlı tüketim olduğu gözlenmiştir. Yaş arttıkça sağlıklı yiyecek farkındalığı artmakta ancak stres, zaman yetersizliği gibi nedenler sağlıklı yiyecek seçiminde engel oluşturmaktadır. Diğer taraftan, çoklu doz insülin tedavisi alan bireylerde bazal insülinin değiştirilemez ve

günlük tek enjeksiyon halinde alınması hipoglisemik olayların önlenmesi için diğer tedavi seçeneklerine kıyasla ara öğün ihtiyacı doğurabilmektedir.

Tedavi Yöntemine Göre Ara Öğün Alım Önerileri

CSII tedavisi alan bireylerde bazal insülin ihtiyacı bireyin glukoz seyrine göre hekim tarafından ayarlanmakta olup, insülin pompasında yalnızca hızlı etkili insülin kullanılmaktadır (31, 40). Mevcut olan tüm insülin pompaları en az 30 dakikalık sıklıkta bazal insülin ayarlaması yapmaya imkan tanımaktadır. Bu nedenle ADA kılavuzunda CSII tedavisi alan bireylerde alınan tüm karbonhidratların insülin pompasına girilerek gerekli insülinin gönderilmesi önerilmektedir. Ayrıca "geçici bazal hız" ayarının olması, mevcut bazal hızın yüzde şeklinde azaltılmasına veya artırılmasına imkan tanımaktadır (30). Özellikle fiziksel aktivite ile ilgili yaşanabilecek hipoglisemilerin önlenmesi için bazal hızın yaklaşık % 20 kadar azaltılması önerilmektedir (12, 73). CSII tedavisi, gerek bazal hızın bireye özgü ayarlanabilmesi, gerek geçici bazal hız ayarının yapılabilmesi nedeniyle hipoglisemiden korunmak için tedavi amaçlı ara öğün ihtiyacını azaltmaktadır (30).

Sensör destekli insülin pompalarında; glukoz düştüğünde insülin iletimini askıya alan "düşükte duraklatma" özelliği veya önümüzdeki 30 dakika içinde düşeceği öngörüldüğünde insülin iletimini askıya alan "düşük öncesi duraklatma" özelliği bulunmaktadır. İnsülinin ihtiyaç halinde azaltılması veya durdurulmasına imkan tanıyan bu özelliklerin özellikle nokturnal hipoglisemi öyküsü olan bireyler için hipoglisemiye azaltma fırsatı olabileceği bildirilmektedir (30). Hipoglisemi yaşanması durumunda ise hipoglisemi düzeltildikten sonra ek ara öğün verme gerekliliği bulunmamaktadır (82).

Tam kapalı insülin gönderme sistemlerinde (closed-loop) ise, bazal insülin iletimi diyabetli bireyin geçmiş glukoz ve insülin bilgisini hesaba katarak otomatik olarak her 5 dakikada bir güncellenmektedir. Bu nedenle gereksiz insülin alınması nedeniyle yaşanan hipoglisemilerin ortadan kaldırılmasına ve gereksiz ara öğün alımına bağlı ağırlık artışını önlemektedir (30, 79).

Kılavuzlarda tedaviden bağımsız olarak ana ve ara öğün öncesi glukoz ölçümü yapılması önerilmektedir. Ancak glukoz düzeyine göre ara öğün alım önerisi yer almamaktadır (12). ISPAD uzlaşısı raporunda ise yemek zamanı rutinlerinin oluşturulması ve ara öğünlerin/atıştırmalıkların sınırlandırılması gerektiği vurgulanmaktadır. Diyabetli çocuk ve ergenlerin büyüme ve gelişmeleri için gerekli enerji ve karbonhidrat alımının sağlanması halinde insülin ve karbonhidrat dağılımının diyabetli birey ve ailesi ile birlikte planlanması önerilmektedir (12).

2.6.4. Nokturnal Hipoglisemi

Nokturnal hipoglisemi, gece glukoz değerinin <70 mg/dL olması olarak tanımlanmakta olup diyabetli bireylerde en korkulan ve sık görülen tedavi komplikasyonlarından biridir (83). Hipogliseminin özellikle gece yaygın olarak görülmesi, gece insülin duyarlılığının daha fazla olması, insülin tedavisinin yanlış planlanması, alkol tüketimi, gün içinde hipoglisemi öyküsünün olması veya egzersiz varlığı, besin alımının olmadığı en uzun süreç olması ve glukoz ölçümünün en az yapıldığı süreç olması ile ilişkilendirilmektedir (83, 84).

Sağlıklı bireylerde alkol tüketimi veya ilaç kullanımı gibi durumların olmadığı normal koşullarda, gece süresince hepatik glukoz çıkışının ve bazal insülin sekresyonunun azalması gibi etkiler nedeniyle nokturnal hipoglisemi olmamaktadır (85). Ancak T1D'li bireylerde, kan glukozunun düştüğü durumlarda karşıt düzenleyici hormonların (glukagon, kortizol, katekolaminler) tepkisinde kademeli bir şekilde bozulmalar meydana geldiği için nokturnal hipoglisemi gelişebilmektedir (83).

T1D'li (15-45 yaş) 45 bireyin 855 gecelik CGM verilerinin incelendiği, nokturnal hipoglisemi ile ilgili risk etmenlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, yaşı küçük olanlarda ($p<0,001$), HbA1c değeri daha düşük olanlarda ($p=0,006$), gün boyunca orta-yüksek yoğunluklu egzersiz yapmış olanlarda ($p=0,003$) ve gün içerisinde hipoglisemi yaşamış olanlarda ($p=0,001$) nokturnal hipoglisemi sıklığı daha fazla bulunmuştur (84).

2.6.5. Nokturnal hipoglisemi riskini artıran etmenlerinden bazıları

Yaş

Ergenlik döneminden itibaren hedef glukoz değerleri ve gereksinmesi genellikle yaşla birlikte azalmakta olup, yetişkinler çocuklara kıyasla açlığa karşı daha fazla toleransa sahip oldukları için gece boyunca glukoz kontrolü yaş arttıkça kolaylaşmaktadır (86). Büyüme hormonunun puberte öncesi dönemde çoğunlukla gecenin ilk yarısında (21.00-24.00) (22), puberte sonrasında ise yoğunluklu olarak kortizol, gonadokortikoidler ve gonadal steroidler ile birlikte gecenin sonuna doğru salındığı ve gece yarısından başlayarak artan, 05-07 arasında pik yapan bir insülin direnci oluşturduğu düşünülmektedir. Puberte öncesindeki diyabetli bireylerde, gece ortasındaki glukoz değerlerinin uyku öncesi glukoz değerlerinden çok daha düşük düzeylere inmesi, hatta hipoglisemi ile sonuçlanmasına neden olabilmektedir (87).

Uyku öncesi glukoz değeri

Nokturnal hipoglisemi uyku öncesi glukozun çeşitli konsantrasyonlarında meydana gelmesine rağmen, glukoz değeri düştükçe nokturnal hipoglisemi sıklığında artış olmaktadır. Ancak bu alanda birçok çalışma yapılmasına rağmen gece hipoglisemisinin önlenmesi için ulaşılmaması gereken net bir glukoz eşik değeri belirlenememiştir (84, 88, 89).

HbA1c düzeyi

HbA1c düzeyi yüksek olan bireylerde ciddi hipoglisemi görülme sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (90, 91). Bununla birlikte Weinstock ve ark. (84) HbA1c düzeyi ile şiddetli hipoglisemi arasında tutarlı bir ilişki bulunmadığını, HbA1c değerleri % 7.0 ile % 7.5 aralığında olan diyabetlilerde ciddi hipoglisemi sıklığının en düşük düzeyde olduğunu bildirmiştir. ISPAD 2018 yılında yayımladığı uzlaşma raporunda çocuk ve ergen tip 1 diyabetlilerde iyi bir metabolik kontrol için hedef HbA1c hedefi <7 mmol/l olarak belirtilmiştir (5).

Cinsiyet, tanı yaşı, diyabet süresi gibi nokturnal hipoglisemi için varolan risk etmenlerinin yanında değiştirilebilir etmenlerin de fazla oluşu nokturnal hipoglisemi sıklığının azaltılmasının büyük ölçüde bireyin tutumuna da bağlı olduğunu göstermektedir (9). Nokturnal hipoglisemi için risk etmenleri Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Nokturnal hipoglisemi için risk etmenleri (9)

Değiştirilemeyen Etmenler	Değiştirilebilir Etmenler
Yaş	Fiziksel aktivite
Cinsiyet	Alkol tüketimi
Diyabet yaşı	Uyku öncesi glukoz değeri
Hipoglisemi duyarsızlığı	Gece ara öğünü alımı ve bileşimi
	HbA1c düzeyi
	Hipoglisemi sıklığı

Klinik uygulamalarda, gece hipoglisemisinin önlenmesi için rutin olarak gece ara öğünü alınması ile ilgili çeşitli beslenme stratejileri önerilse de, gece ara öğününün gerekliliği ve bileşimine dair kanıta dayalı bir öneri bulunmamaktadır. Diyabetli bireylerde ara öğün alımının araştırıldığı bir çalışmada bireylerin en çok ikinci ara öğünü aldıkları, bunu sırasıyla gece ara öğünü ve kuşluk öğünlerinin izlediği bildirilmiştir. Katılımcıların gece ara öğünü alıp almamalarının HbA1c düzeyleri, yaşam kaliteleri, tedavi memnuniyeti ve daha kötü metabolik kontrol ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Glisemik kontrolün sağlanarak ara öğün alıp almama kararının bireye bırakılabileceği ve tedaviye entegre edilebileceği bildirilmektedir (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma Koç Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı'nda Tip 1 Diyabet (T1D) tanısı ile izlenen en az 1 yıldır tip 1 diyabetli, çoklu doz insülin enjeksiyonu (≥ 4 enjeksiyon/ gün) tedavisi alan, aynı marka CGM sistemi kullanan, HbA1c düzeyi $< 8\%$ olan 5-8 yaş arası 28 çocuk ile yapılmıştır. T1D dışında herhangi kronik bir hastalığı (çölyak hastalığı, böbrek hastalığı, kistik fibrozis hastalığı, besin allerjisi, yeme davranış bozukluğu vb) bulunan, diyabetin kronik komplikasyonlarından herhangi birine sahip olan, günlük insülin dozu $\leq 0,5$ IU/kg/gün olan (balayı döneminde olan) çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma için 12.11.2020 tarihinde 2020.326.IRB1.116 sayılı karar ile Koç Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (EK-1) onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Çalışma kriterlerine uygun olup çalışmaya katılmayı kabul eden çocuklara ve ailelerine çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiştir. Çocuklardan sözel olarak onay alındıktan sonra ebeveynlerinden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair onam "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" (EK-2) ile alınmıştır.

Araştırmacı tarafından çocuklara dair güncel bilgilerin (yaş, diyabet yaşı, vücut ağırlığı, boy, beden kütle indeksi (BKİ), aldığı tedavi ve kullanılan insülinler, öğünlerde aldığı karbonhidrat miktarı, karbonhidrat insülin oranı (K/İ), insülin duyarlılık faktörü (İDF), günlük bazal ve bolus insülin dozları, bazal-bolus insülin oranları) yer aldığı 24 alt başlıktan oluşan Çocuk Bilgileri Anket Formu (EK-3) ebeveynlere uygulanmıştır. Çocukların tedavi bilgileri, HbA1c verileri ve tarihleri Koç Üniversitesi Hastanesi hasta bilgi veritabanı olan Klinik Portal (CP)'dan teyit edilmiştir. İlk deneme gününden 1 hafta önce açlık kan glukoz değerleri 70-145 mg/dL, postprandiyal glukoz (+120 dk) değerleri 90-180 mg/dL aralığında olacak şekilde bazal ve bolus insülin dozları araştırmacı tarafından kontrol edilmiş, glukoz değerleri optimize edilmiştir.

Ülkemizde uyku öncesi ara öğün olarak sıklıkla tüketilen besin süt olduğu için bu çalışmada test öğünü olarak süt ve ürünleri tercih edilmiştir. Bu çalışmada tip 1 diyabetli çocuklara, aynı miktarda karbonhidrat içeren (10 gram) üç test öğünü (200 mL tam yağlı organik süt, 140 g tam yağlı yoğurt ve 200 mL tam yağlı sade kefir) farklı günlerde gece ara öğünü olarak rastgele verilmiş ve kontrol grubu olarak da bir gece test öğünü verilmemiştir. Dört test gününü tamamlayan 28 çocuğun test öğünü sonrası 6 saatlik süredeki CGM glukoz verileri (toplam 112 test günü) ham veri (raw data) şeklinde kaydedilerek karşılaştırılmıştır.

3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması

3.3.1. Antropometrik Ölçümler, Biyokimyasal Parametreler ve Tedaviye Dair Bilgiler

Çocukların yaş, cinsiyet, diyabet tanı tarihi, aldıkları diyabet tedavileri (çoklu doz insülin tedavisi), son HbA1c değerleri ve bireysel bazal ve bolus insülin bilgileri (son 7 günlük ortalama) (K/İ ve İDF değerleri dahil) Koç Üniversitesi Hastanesi CP (Clinical Portal-Hasta bilgi veri tabanı)'den teyit edilmiştir. Onam formları ve test günü akışının yer aldığı formların bilgilendirmeleri araştırmaya katılan çocuklara ve ailelerine yüz yüze veya online görüşme yöntemiyle yapılmıştır.

Çocukların vücut ağırlığı ölçümü Koç Üniversitesi Hastanesi pediatri polikliniğinde yer alan tartı (ADE-M304641-01) kullanılarak, boy uzunluğu ölçümü ise 0.01 cm duyarlı stadiometre (Holtain Stadiometer) kullanılarak yapılmıştır. Boy uzunluğu ölçümü için; başın Frankfort düzleminde olması, çocuğun ayakta ve ayaklarının yan yana olması, ölçümü etkileyecek toka, şapka, ayakkabı vb. aksesuarların çıkarılması gibi gerekli koşullar sağlanmıştır. BKİ, çocukların vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun (m) metre cinsinden karesine bölünerek hesaplanmıştır (92). Çocukların yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ Z skor değerleri Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 Büyüme Referans değerlerine göre hesaplanmıştır (93).

İstanbul'da ikamet eden aileler hastaneye çağırılarak test öğünleri elden teslim edilmiştir. İstanbul dışında ikamet edenler için ise test öğünlerinin marka ve

miktar bilgileri görselleri ile birlikte çocukların ebeveynleri ile paylaşılmıştır. Test öğünlerini kendi imkanları ile temin eden bu ailelerle görüşülerek ürünlerin doğruluğu araştırmacı tarafından kontrol edilmiştir.

3.3.2. CGM Sisteminin Uygulanması ve Eğitimi

Çalışmaya başlamadan önceki gün araştırmacı tarafından CGM kullanımı ve özellikleri konusunda ebeveynlere eğitim verilmiştir. Bu çalışmaya katılan çocuklar halihazırda CGM kullanan çocuklar arasından seçildiğinden test öncesi kontrol görüşmesi olağan CGM uygulamalarının öncesindeki günlerde olacak şekilde planlanmıştır. CGM cihazının takıldığı andan itibaren ilk 24 saat hatalı ölçüm riski nedeniyle ilk sensör günü deneme planlanmamıştır (94).

3.3.3. Müdahale Periyodu

Test Günlerinin Planlanması ve Uygulanması

Kontrol ve test öğünleri öncesi çocuklara olağan insülin dozları uygulanmış ve araştırmacı ile ebeveyn tarafından planlanan akşam yemeklerini tüketmişlerdir. Yemekten sonraki 150-180 dk aralığında evlerinde ebeveynleri gözetiminde test öğünleri tüketilmiştir. Test öğünlerinin hangi sıra ile verileceği rastgele seçim ile belirlenmiştir.

Dört ayrı müdahale günü, her deneme günü arasında en az bir gün olacak şekilde planlanmıştır. Test öğünü uygulamasından 24 saat öncesinde egzersiz veya spor yapılması, son 24 saat içinde ağır hipoglisemi (glukoz değerinin <54 mg/dL olması) geçirilmesi veya ketoasidoz gelişmesi, son 24 saatte çay, kahve, kola içilmesi (kafein alınması), son 24 saat içinde ağır fiziksel aktivite yapılması, akşam yemeği öncesi ve sonrasında düzeltme dozu yapılması, test öğünü sonrası aktivite yapılması, akşam yemeği sonrası hipoglisemi (glukoz değerinin <70 mg/dL olması) gelişmesi ve meyve suyu içilmesi durumlarında deneme günü başka bir güne ertelenmiştir. Test öğünü uygulaması sırasında hipoglisemi gelişmesi (kapiller kan glukozunun 70 mg/dL'nin altına düşmesi) veya sensör glukozunun ve kapiller kan glukozunun 300

mg/dL'ye ulaşması durumunda deneme günü sonlandırılmış ve bu ana kadarki glukoz verileri kaydedilmiştir.

Kontrol ve test öğünlerinin günlerinin yönetimi için ebeveynlere yönerge ve sınırlamaların yazılı olduğu bir metin verilmiş ve tüm kontrol ve test öğünleri günleri araştırmacı denetiminde gerçekleştirilmiştir (EK-4). Kontrol ve test öğünleri günlerinde, akşam öğünü açlık glukoz düzeylerinin hedef aralıkta (70-145 mg/dL) olmasını sağlamak için saat 16.00 civarında çocukların glukoz değerleri kontrol edilerek çocuğun akşam yemeğine uygun glukoz düzeyinde başlaması sağlanmıştır. Her çocuk için kontrol ve test öğünleri günlerinde, çocukların her zamanki miktarda karbonhidrat almaları sağlanmış olup, çocukların akşam öğününe özgü olağan değerleri (K/İ ve İDF değeri, aldığı KH miktarı ve öğünün içeriği) dikkate alınarak bolus dozu ebeveyn ve araştırmacı tarafından hesaplanmıştır.

Çocukların okul öncesi dönem çocuklar için belirlenen hedef değerlere göre (22) akşam öğün öncesi glukoz düzeylerinin 70-145 mg/dL, tokluk glukoz düzeylerinin 90-180 mg/dL arasında olduğu günlerde kontrol ve test öğünleri verilmiştir. Akşam yemeğinin nokturnal glisemiye etkisini dışlamak için akşam yemeklerinin makro besin ögesi dağılımı çocuk ve ergenler için öneriler (12) doğrultusunda % 40-50 karbonhidrat, % 15-25 protein ve <% 35 yağ olacak şekilde akşam menüsü araştırmacı tarafından planlanmış ve ebeveyn tarafından çocuğa tüketirilmişdir. Çocukların akşam öğünlerinin besin tüketim kaydı (EK-5) alınmış olup tükettikleri besinlerin enerji, makro besin öğeleri ve posa alımları Beslenme Bilgi Sistemi (BeBiS 7.2) yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır (95). Çocukların akşam yemeklerini 20-30 dakika içerisinde tüketmeleri sağlanmıştır. Akşam yemeği başlangıcından itibaren 150-180. dakikalar arası, test öğünlerinin verileceği zaman dilimi olarak belirlenmiştir (71, 96).

Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği'nin (ISPAD) uzlaşısı raporunda (22) uygun öneriler doğrultusunda çocukların postprandiyal glisemi sürecinde ara öğün zamanında (postprandiyal 150-180 dk arasında) glukoz değerleri 120-180 mg/dL aralığında olduğu günlerde test öğünü verilmiştir. Test öğünü verilme zamanında çocukların glukoz değerlerinin istenen düzeylerde olmaması durumunda deneme günü başka bir güne ertelenmiştir. Dört ayrı günde uygulanan kontrol ve test

öğünlerinin herhangi birini tamamlamamış olan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma günlerinde test öğünü dışında herhangi bir atıştırmalık tüketimine izin verilmemiştir. Çalışma uygulama protokolü Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Çalışma uygulama protokolü

	Zaman	Durum	Araştırma planı
1. hafta	-1 hafta	Çalışma süresi	<ul style="list-style-type: none"> Çalışma hakkında bilgi verilmesi, çocukların ebeveynlerinden sözlü ve yazılı onam alınması Temel ölçümlerin ve bilgilerin toplanması Çocukların akşam öğünü öncesi açlık kan glukoz değerleri 70-145 mg/dL aralığında, postprandiyal glukoz değerleri (2.saat) 90-180 mg/dL olacak şekilde bazal ve bolus insülin dozlarının ayarlanması
2. ve 3. hafta	- 1 gün	CGM cihazının uygulanması	<ul style="list-style-type: none"> CGM cihazının uygulanması CGM cihazının kullanımı konusunda eğitim verilmesi veya bilgilerin gözden geçirilmesi
	1. gün	Müdahale periyodu	<ul style="list-style-type: none"> Rastgele seçim ile kontrol ve test öğünlerinin verilmesi: 1. deneme günü: 1 su bardağı (200 mL) inek sütü 2. deneme günü: 1 su bardağı (200 mL) sade kefir 3. deneme günü: ¼ su bardağı (140 g) yoğurt 4. deneme günü: Test öğünü verilmeyecek Deneme günlerinin en az 1 gün ara verilecek şekilde planlanması Akşam öğününün makro besin ögesi dağılımı: % 40-50 karbonhidrat, % 15-25 protein, <% 35 yağ olacak şekilde ayarlanması, Bolus insülinin yemekten 15 dk önce uygulanması ve öğünün 30 dk içinde tüketilmesinin sağlanması Akşam öğünü başlangıcından sonraki 150-180 dk aralığında test öğünlerinin verilmesi Test öğününün verildiği sensör glukoz değerinin 120-180 mg/dL aralığında olmasının sağlanması Test öğünlerinin 15 dk içinde tüketilmesi Test öğünü sonrası sensör glukozunun 300 mg/dL'ye ulaşması veya 70 mg/dL'nin altına inmesi durumunda bu ölçümün kapiller glukoz ölçümü ile teyit edilmesi halinde müdahale edilerek test öğünlerinin sonlandırılması Test öğünü sonrası 6 saat süre ile besin tüketilmemesi, aktivite yapılmaması
	2. gün		
	3. gün		
	4. gün		
- 1 gün	Çalışma sonlanması	<ul style="list-style-type: none"> Sensörün çıkarılması ve ham verilerin indirilmesi 	

Test Öğünü İçerikleri

Test öğünleri için aynı markanın (Pınar®) eşit miktarda karbonhidrat, benzer miktarda protein ve yağ içeren ürünlerinin ambalajlarında yer alan besin etiketi bilgilerine göre enerji, makro besin ögeleri dağılımı Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Test öğünlerinin enerji ve makro besin ögeleri dağılımı

Test öğünü	Miktar (ml/g)	Enerji (kcal)	Protein (g)	Yağ (g)	Karbonhidrat (g)
İnek sütü- organik	200 mL	115.6	6	6	9.4
Kefir- sade	200 mL	108.6	5.6	5.4	9.4
Yoğurt- tam yağlı	140 g	106.8	5.9	4.9	9.8

Test öğünlerinden kefir ve süt için markanın 200 mL 'lik ürünleri, yoğurt için 150 g'lık ürünü temin edilmiştir. Yoğurt deneme günlerinde hassas mutfak tartısı ile ebeveynlerin test öğününü 140 g olacak şekilde tartarak vermeleri sağlanmıştır. Test öğünlerinin 15 dk içinde tüketilmesi istenmiştir. Tüm test öğünleri insülin olmadan verilmiştir. Test öğünlerinin verildiği saatler ve test öğünü verilmeyen kontrol günü koşulların sağlandığı zaman aralıklarına müdahale edilmemiş, her çocuğun rutinde ara öğün aldıkları zamanda test öğünlerini yemeleri istenmiştir. Sonlanım zamanlarının farklı olması nedeniyle her çocuğun test öğünü sonrası glukoz verilerinin olduğu zaman dilimi çocuktan çocuğa farklılık göstermektedir. Kontrol ve test öğünleri günlerinde gerçekleştirilen tüm basamaklar ve veriler (toplam 112 günlük veri) ebeveyn ve araştırmacı tarafından eş zamanlı olarak "Deneme Günü Verileri Kayıt Formu"na kaydedilmiştir (Ek-6).

Test Öğünü Alımı Sonrası

Kontrol ve test öğünleri sonrasında çocukların aktivitelerinin sınırlandırılması için resim ve elişi yapmak, kitap okumak, TV izlemek gibi etkinlikler planlanmıştır. Bu koşulların sağlanamadığı durumlarda uygun koşulların sağlandığı bir sonraki gün bu çalışma periyodu tekrarlanmıştır.

Bu çalışmada kullanılan Freestyle Libre CGM cihazının aralıklı ölçüm sistemi olması nedeniyle kesintisiz glukoz verisi kaydedilebilmesi için en fazla 8 saat aralıklarla tarama ile ölçüm yapılması gerekmektedir. Diğer bir deyişle, sensörün her tarama ölçümünden önceki 8 saatlik glukoz verisine kesintisiz bir şekilde ulaşılabilir. Kontrol ve test öğünleri sonrasındaki tüm değerlendirme süresince ölçülen verilerin eksiksiz bir şekilde kaydedilebilmesi ve glukoz değerinin yüksek değer (≥ 300 mg/dL) veya düşük değere (< 70 mg/dL) ulaşp ulaşmadığının kontrol edilmesi amacıyla ebeveyn tarafından gece (03.00) glukoz ölçümleri yapılmış olup bu değerler eş zamanlı olarak araştırmacı tarafından kaydedilmiştir.

Sürekli Glukoz Ölçümü

Dört deneme gününü tamamlayan çocuklara libreview (<https://www.libreview.com/>) web sayfasından hesap oluşturularak sensör glukoz verilerini yüklemeleri ve Koç Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bölümü ile paylaşımları sağlanmış, ham veriler bu ağ üzerinden indirilmiştir.

Test Öğünlerinin Glisemik Yanıt Etkilerinin Değerlendirilmesi

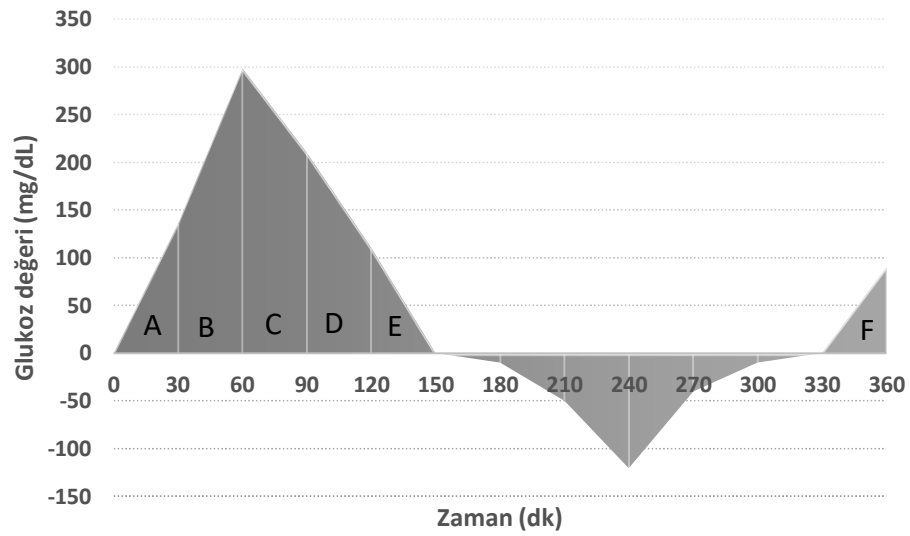
Test öğünlerinin erken dönem (0-120 dk), geç dönem (120-360 dk) ve tüm zamanlardaki (0-360 dk) glisemik yanıtının değerlendirilmesi için test öğünlerinden sonraki 6 saatlik glukoz verilerinin analizinde aşağıdaki değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır:

- Sürekli Glukoz İzlem Verilerinin Yorumlanması için Klinik Hedefler Uluslararası Uzlaş Raporu'nda bildirilen en yararlı on parametre bakımından değerlendirilmesi (6).

Kontrol ve test öğünlerinden sonraki süreçte CGM'in aktif olduğu 6 saatlik süreçte ölçülen ortalama glukoz, glisemik değişkenlik (% CV), glukoz değerlerinin hedef aralıkta geçirilen zaman yüzdesi (TIR), 1. ve 2. düzey hiperglisemide geçirilen zaman yüzdeleri (TAR1 ve TAR2), 1. ve 2. düzey hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesi (TBR1 ve TBR2) (en yararlı on izlem parametreden 7'si) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 6 saatlik glukoz verisi

toplandığı için 14 günlük glukoz verisi gerektiren glukoz yönetim göstergesi (GMI), CGM'in aktif olduğu sürenin yüzdesi (14 güne ait verilerin % 70 kadar olması önerilir) ve 14 günlük değerlendirme verileri hesaplanamadığı için değerlendirmeye dahil edilememiştir.

- FAO ve WHO tarafından besinlerin glisemik yanıtının hesaplanmasında en ideal yöntem olarak belirlenen eğri altında kalan alan (iAUC) hesaplama yöntemi (97). iAUC değerleri trapezoidal yöntem kullanılarak aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır (Şekil 3.1.) (98).



Şekil 3.1. Kontrol ve test öğünlerinin glukoz yanıtı

İlk zaman aralığı için ($x = 1$);

G_0, G_1, \dots, G_n = Sensör glukoz değeri; t_0, t_1, \dots, t_n = Zaman

Eğer $G_1 > G_0$, $A_1 = (G_1 - G_0) \times (t_1 - t_0)/2$; aksi halde, $A_1 = 0$.

Diğer zaman aralıkları için ($x > 1$);

Eğer $G_x \geq G_0$ ve $G_{x-1} \geq G_0$, $A_x = (((G_x - G_0)/2) + (G_{x-1} - G_0)/2) \times (t_x - t_{x-1})/2$;

Eğer $G_x \geq G_0$ ve $G_{x-1} < G_0$, $A_x = ((G_x - G_0)^2 / (G_x - G_{x-1})) \times (t_x - t_{x-1})/2$;

Eğer $G_x < G_0$ ve $G_{x-1} \geq G_0$, $A_x = ((G_x - G_0)^2 / (G_{x-1} - G_x)) \times (t_x - t_{x-1})/2$;

Eğer $G_x < G_0$ ve $G_{x-1} < G_0$, $A_x = 0$.

Toplam iAUC= A + B + C + D + E + F

3.3.4. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Değerlendirilmesi

Test öğününden sonraki 6 saatlik periyottaki glukoz verilerinin: glisemik değişkenliği (CV), glukoz değerlerinin hedef aralıkta (70-180 mg/dL) geçirilen zaman yüzdesi, 1. ve 2. düzey hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesi (1.düzye için <70-54 mg/dL, 2.düzye için <54 mg/dL), 1. ve 2. düzey hiperglisemide geçirilen zaman yüzdesi (1. düzey için 181-250 mg/dL, 2.düzye için >250 mg/dL) sürekli glukoz izlem verilerinin değerlendirilmesi için oluşturulan klinik hedefler uzlaşu raporu referans alınarak hesaplanmıştır (6).

Araştırmadan elde edilen veriler SPSS (23.0 versiyon) ve Microsoft Excel programları aracılığı ile analiz edilmiştir. Yaş, cinsiyet, insülin miktarları gibi kategorik parametreler sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama (\bar{X}) ve standart sapma (SD) olarak belirtilmiştir.

Test öğünü sonrası sonlanım değerlerine ulaşıldığı ana kadar olan glukoz verileri her 5-15 dk aralıkla kaydedilmiş olup bu veriler istatistiksel analize dahil edilmiştir. Test öğünleri sonrası glukoz artış hızı, test öğünü verilmeden hemen önceki glukoz değerinden itibaren 6 saatlik dönemdeki saatlik glukoz farkları alınarak hesaplanmıştır. Glukoz değerlerinin dağılımının normalliğinin sınanması için parametrik olmayan istatistik yöntemlerinden Shapiro-Wilks testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05'in altında olmasına rağmen çarpıklık ve basıklık değerlerinin -2 ve +2 değerleri arasında olduğu koşullarda değerlerin normal dağıldığı kabul edilmiştir (99). Çalışmada her çocuğun 4 ayrı güne ait glukoz verilerini değerlendirmek amacıyla ikiden fazla grupta bağımlı değişkende tekrarlı ölçümlerin varyans analizi için Tekrarlı Ölçümler Anova Testi kullanılmıştır. Dört ayrı test öğünü durumu arasında farkın hangi öğünden kaynaklandığını belirlemek için ise post-hoc analizi olarak Pairwise Comparisons Testi uygulanmış olup Bonferonni düzeltmesi yapılarak değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen p değerlerinin 0,05'in altında olması durumunda sonucun istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir (100).

4. BULGULAR

4.1. Çocukların Genel ve Diyabetle İlişkili Özellikleri

Çocukların genel özelliklerine dair bulguların cinsiyete göre ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Çocukların ortalama yaşı 6,6 yıl olup, erkeklerin 6,4 yıl, kızların 6,8 yıldır. Diyabet süresi tüm çocuklar için 2,7 yıl, erkeklerde 2,6 yıl, kızlarda 2,8 yıldır. Diyabette metabolik kontrol parametrelerinden biri olan HbA1c değeri ise ortalama % 7,0, erkeklerde % 7,1, kızlarda % 6,9'dur. Tüm çocukların yaş, tanı alma yaşı, diyabet yaşı ve HbA1c düzeyleri benzerdir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Çocukların genel özelliklerine dair bulgular (n=28)

	Erkek (n=15)	Kız (n=13)	Toplam (n=28)	p*
	X±SD	X±SD	X±SD	
Yaş (yıl)	6,4±0,6	6,8±1,0	6,6±0,8	0,070
Tanı alma yaşı (yıl)	3,9±1,2	4,0±1,5	3,9±1,3	0,289
Diyabet süresi (yıl)	2,6±1,1	2,8±1,5	2,7±1,3	0,509
HbA1c (%)	7,1±0,4	6,9±0,5	7,0±0,5	0,218

*Independent sample t test

Çocukların tamamı bazal insülin olarak Insulin Glargine (100 IU/mL), bolus insülin olarak ise Insulin Lispro (100 IU/mL) kullanmaktadır. Çocukların kg başına aldıkları toplam insülin miktarı 0,8 IU'dir. Ortalama bazal insülin yüzdesi toplamda % 42,8 olup, erkeklerde % 40,1, kızlarda % 45,9'dur. Çocukların aldıkları toplam insülin miktarı, bazal ve bolus insülin miktarları ve bazal insülin yüzdeleri benzerdir. Çocukların aldıkları insülin tedavisine dair bilgiler Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Çocukların aldıkları insülin tedavisine dair bilgiler ve bazal/bolus oranları (n=28)

	Erkek (n=15)	Kız (n=13)	Toplam (n=28)	p*
	X±SD	X±SD	X±SD	
Toplam insülin (IU/kg/gün)	0,8±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,713
Bazal insülin yüzdesi (%)	40,1±9,9	45,9±6,8	42,8±8,9	0,501
Bazal insülin (IU/gün)	8,5±3,0	9,0±3,2	8,8±3,0	0,968
Bolus insülin (IU/gün)	10,6±2,7	12,1±4,5	11,3±3,7	0,094

*Independent sample t test

Çocukların çalışma öncesindeki kontrol görüşmesinde glukoz değerlerinin hedef aralıkta olması için K/İ ve İDF değerlerinin ayarlanması, bazal ve bolus insülin dozlarının ayarlanması sürecinde öğünlerde aldıkları KH ve insülin miktarları, K/İ ve İDF değerleri Tablo 4.3.'te verilmiştir. Tüm çocuklar için öğünlerde KH alım ortalama değeri sabah öğününde 46,3 g, öğlen öğününde 43,2 g, akşam öğününde 53,8 g'dır. Humalog dozları ortalama değeri sabah 4,2 IU, öğlen ve akşam öğünlerinde 3,7 IU'dir. Çocukların öğünlerde aldıkları KH miktarları, insülin miktarları, K/İ ve İDF değerleri cinsiyetler açısından benzer bulunmuştur.

Tablo 4.3. Çocukların öğünde aldıkları KH ve insülin miktarları, K/İ ve İDF değerleri (n=28)

	Erkek (n=15)	Kız (n=13)	Toplam (n=28)	p*
	X±SD	X±SD	X±SD	
Sabah KH alımı (g)	48,3±7,2	43,9±5,8	46,3±6,9	0,599
Öğle KH alımı (g)	54,7±7,9	51,5±7,2	53,2±7,6	0,764
Akşam KH alımı (g)	55,0±8,2	52,3±7,5	53,8±7,9	0,965
Sabah humalog dozu (IU)	4,4±1,7	3,9±1,0	4,2±1,4	0,139
Öğle humalog dozu (IU)	3,8±1,3	3,6±1,2	3,7±1,2	0,579
Akşam humalog dozu (IU)	3,8±1,5	3,5±1,2	3,7±1,3	0,244

Tablo 4.3. (Devam)

K/İ sabah	12,5±4,8	12,3±4,8	12,4±4,7	0,945
K/İ öğle	15,9±6,5	15,6±4,3	15,8±5,5	0,376
K/İ akşam	16,2±6,6	16,2±5,2	16,2±5,9	0,571
IDF gündüz	103,0±33,6	100,8±27,2	102,0±30,3	0,458
IDF gece	121,7±42,3	113,9±30,2	118,0±30,7	0,226

*Independent sample t test

4.2. Çocukların Antropometrik Özellikleri

Çocukların antropometrik özelliklerinin cinsiyete göre ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.4.'te yer almaktadır. Erkeklerin vücut ağırlığı ortalama değeri 25,1 kg iken kızlarınkı 24,1 kg'dır. Erkeklerin boy uzunluğu 120,8 cm, kızlarınkı 121,1 cm'dir. Çocukların yaşa göre boy Z skoru ve yaşa göre BKİ Z skoru değerleri benzerdir.

Tablo 4.4. Çocukların antropometrik özellikleri (n=28)

	Erkek (n=15)	Kız (n=13)	Toplam (n=28)	P*
	X±SD	X±SD	X±SD	
Vücut ağırlığı (kg)	25,1±4,0	24,1±3,3	24,6±3,7	0,346
Boy uzunluğu (cm)	120,8±7,0	121,1±6,6	120,9±6,7	0,805
BKİ (kg/m ²)	17,1±1,5	16,4±1,8	16,8±1,6	0,648
Yaşa göre boy Z skoru	0,5±0,7	0,3±0,7	0,4±0,7	0,728
Yaşa göre BKİ Z skoru	1,1±0,9	0,5±0,9	0,8±0,9	0,886

*Independent sample t test

Çocukların yaşa göre boy uzunluğu Z skorları ve BKİ Z skorlarının dağılımı Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 Büyüme Referans değerlerine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 4.5.). Çocukların % 71,4'ünün yaşa göre boy uzunluğu Z skoru değerleri normal ($\geq -1SD$ - $< 1SD$) aralıkta iken % 28,6'sı uzun ($\geq 1SD$ - $< 2SD$)'dur. Yaşa göre boy Z skorlamasına ve yaşa göre BKİ Z skorlamasına bakıldığında -1SD'nin altında (sırasıyla kısa veya zayıf) çocuk bulunmamaktadır. Çocukların % 60,7'si normal ($\geq -1SD$ - $< 1SD$), % 32,1'i fazla kilolu ($\geq 1SD$ - $< 2SD$), % 7'si ise şişman sınıflamasında yer almaktadır.

Tablo 4.5. Çocukların cinsiyete ve yaşa göre boy uzunluğu ve BKİ Z skorlarının dağılımı (n=28)

Antropometrik ölçümler	Erkek (n=15)		Kız (n=13)		Toplam(n=28)	
	n	%	n	%	n	%
Yaşa göre boy Z skoru						
≥-1SD - <1SD	10	66,7	10	76,9	20	71,4
≥1SD - <2SD	5	33,3	3	23,1	8	28,6
Yaşa göre BKİ Z skoru						
≥-1SD - <1SD	8	53,3	9	69,2	17	60,7
≥1SD - <2SD	5	33,3	4	30,8	9	32,1
≥2SD	2	13,3	-	-	2	7,1

4.3. Çocukların Besin Tüketim Kayıtlarına İlişkin Bulgular

Çocukların kontrol ve test öğünleri günlerindeki akşam öğünlerinin besin tüketim kayıtları alınmıştır. Enerjinin karbondihdrattan gelen oranı test öğünlerine göre sırasıyla; süt günü % 52,6, yoğurt günü % 51,2, kefir günü % 49,4, ara öğün verilmeyen günde % 53,0 olarak bulunmuş olup kılavuzlarda günlük alım için önerilen aralıktadır. Enerjinin yağdan gelen oranı test öğünlerine göre sırasıyla, süt günü % 23,6, yoğurt günü % 25,9, kefir günü % 28,9, ara öğün verilmeyen günde ise % 24,8'dir ve önerilen aralıktadır. Enerjinin proteinden gelen oranı ise test öğünlerine göre sırasıyla, süt günü % 22,5, yoğurt günü % 21,8, kefir günü % 20,5 ve ara öğün verilmeyen günde % 20,9 olarak hesaplanmış ve önerilen aralıktadır. Kontrol ve test öğünleri günlerinde akşam öğünlerinin enerji, makro besin öğeleri ve enerjinin makro besin öğeleri tarafından karşılanma yüzdelerinin dağılımları Tablo 4.6.'da gösterilmiştir. Akşam öğünlerinin enerji (p=0,846), karbondihdrat (p=0,415), protein (p=0,774), yağ (p=0,380) ve posa (p=0,298) içerikleri kontrol ve test öğünleri günlerinde benzer bulunmuştur.

Tablo 4.6. Çocukların deneme günü akşam öğünlerinin enerji içeriği, makro besin ögesi dağılımı ve enerjinin makro besin öğeleri tarafından karşılanma yüzdeleri

Enerji ve Besin Öğeleri	Süt test günü		Yoğurt test günü		Kefir test günü		Kontrol test günü		p*
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	
Enerji (kkal)	368,6±90,8	359,5±72,7	371,5±99,5	370,8±70,9					0,846
KH (g)	48,5±16,0	46,0±12,3	45,9±11,7	49,1±9,1					0,415
KH (E %)	52,6	51,2	49,4	53,0					
Protein (g)	20,7±7,6	19,6±7,0	19,0±7,8	19,4±6,6					0,774
Protein (E %)	22,5	21,8	20,5	20,9					
Yağ (g)	9,6±5,0	10,4±5,5	11,9±5,2	10,2±3,6					0,380
Yağ (E %)	23,6	25,9	28,9	24,8					
Posa (g)	6,3±3,2	5,6±1,9	5,6±2,1	6,5±2,6					0,298

* Repeated measures Anova.

** Enerji içeriği, makro besin ögesi dağılımı ve enerjinin makro besin öğeleri tarafından karşılanma yüzdelerinin cinsiyete göre dağılımı EK-7'de verilmiştir.

4.4. Test Öğünlerinin Nokturnal Glisemiye Etkilerine İlişkin Bulgular

Test öğünlerinin verildiği saatler ve test öğünü verilmeyen kontrol günü koşulların sağlandığı zaman aralıklarına müdahale edilmemiş, her çocuğun rutinde ara öğün aldıkları zamanda test öğünlerini yemeleri istenmiştir. Çocukların % 61,6'sında test öğünü 21:00-22:00 aralığında, % 24,1'inde 22:00-23:00 saatleri arasında, % 12,5'inde 20:00-21:00 aralığında, % 1,8'inde ise 23:00-24:00 saatleri arasında verilmiştir.

Test öğünlerinin verilmeden önceki glukoz değerlerinin ortalaması sırasıyla süt öğününde 137,8 mg/dL, yoğurt öğününde 141,9 mg/dL, kefir öğününde 136,0 mg/dL iken, test öğünün verilmediği zaman ortalama glukoz değeri ise 140,8 mg/dL'dir. Kontrol ve test öğünleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,548$) (Tablo 4.7.).

Kontrol ve test öğünleri verildikten sonra test sona erene kadar geçen sürede erken dönem (0-2 sa), geç dönem (2-6 sa) ve toplam test süresince (0-6 sa) CGM verilerinin ortalama glukoz ve standart sapma değerleri Tablo 4.7.'da verilmiştir.

Test öğünlerinin erken dönem, geç dönem ve toplam test süresince glukoz değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$). Erken dönemde (0-2 saat), geç dönemde (2-6 saat) ve toplam test süresince (0-6 saat), süt, yoğurt ve kefir öğünleri ile test öğünü verilmeyen günlerde ortalama glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Test öğünü verilmeyen güne, göre test öğünü verilen günlerde hem erken dönemde hem geç dönemde hem de toplam test süresince ortalama glukoz değerleri önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Buna karşılık erken, geç dönemlerde ve toplam test süresince süt, yoğurt ve kefir öğünlerinin ortalama glukoz değerleri benzerdir.

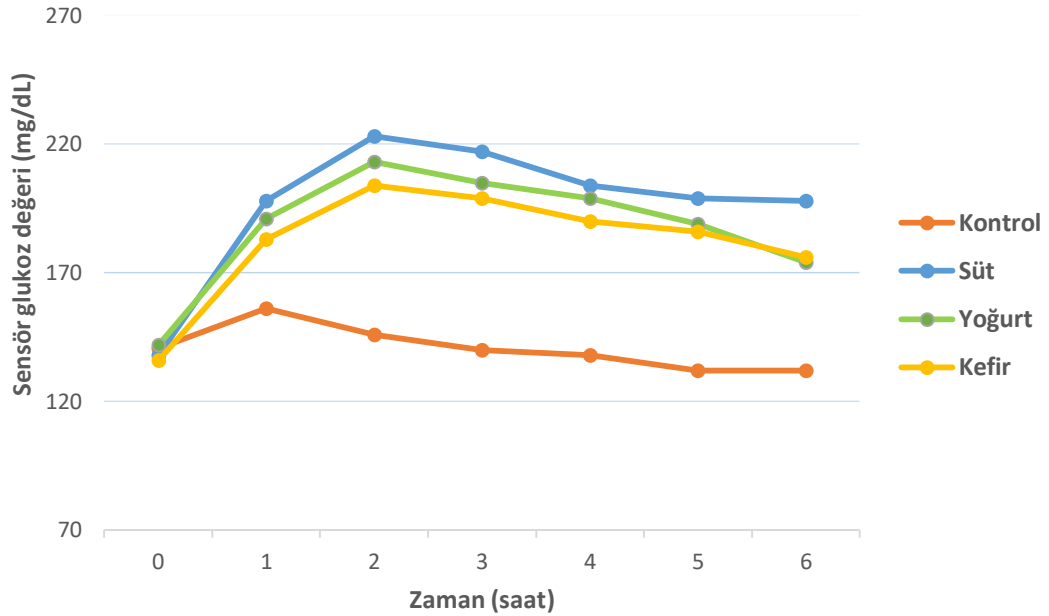
Tablo 4.7. Kontrol ve test öğünleri öncesi ve sonrası ortalama glukoz değerleri (mg/dL) (n=28)

Zaman	Sensör Glukoz Değeri (mg/dL)				p*
	Süt X±SD	Yoğurt X±SD	Kefir X±SD	Kontrol X±SD	
Test öğünü öncesi	137,8±14,5	141,9±16,9	136,0±19,1	140,8±17,0	0,548
Erken dönem (0-2 sa)	186,5±31,5 ^a	182,3±28,2 ^a	176,7±30,6 ^a	151,6±18,0 ^b	<0,001
Geç Dönem (2-6 sa)	224,5±17,6 ^a	203,0±18,9 ^a	193,2±25,4 ^a	132,8±22,3 ^b	<0,001
1.Geç Dönem (2-4 sa)	239,3±12,6 ^a	212,5±10,7 ^a	200,2±12,1 ^a	136,4±9,8 ^b	<0,001
2.Geç Dönem (4-6 sa)	205,6±14,0 ^a	192,2±13,7 ^a	174,5±13,7 ^a	122,8±11,2 ^b	<0,001
Toplam (0-6 sa)	203,1±35,6 ^a	193,9±32,6 ^a	188,9±36,8 ^a	141,3±26,6 ^b	<0,001

*Repeated measures Anova (Pairwise comparisons). Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

**Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

Kontrol ve test öğünleri sonrasındaki glukoz profili Şekil 4.1.'de verilmiştir. Test öğünleri sonrası ortalama glukoz düzeyinde en hızlı artış test öğünü verildikten sonraki ilk saatte gerçekleşirken, ortalama glukoz değeri en yüksek düzeye 2. saatte ulaşılmıştır.



Şekil 4.1. Test öğünleri sonrası glisemik profil

Test öğünlerinin erken ve geç dönem sensör glukoz yanıtlarının eğri altında kalan alan değerlendirmesi Tablo 4.8.'da verilmiştir. Test öğünü verilmeyen güne göre test öğünlerinin erken dönem (0-2 sa iAUC), geç dönem (2-6 sa iAUC) ve toplam deneme süresi (0-6 sa iAUC) boyunca oluşturduğu glukoz artış alanları istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Test öğünlerinin oluşturduğu glukoz artış alanları benzerdir.

Test öğünleri sonrasındaki 6 saatlik dönemde iAUC'nin değişimini değerlendirmek için tüm zaman dilimi 2'şer saatlik eşit zaman dilimlerine bölünerek hesaplandığında ise, süt öğünü ve test öğünü verilmeyen deneme günlerinde 0-2 saat, 2-4 saat ve 4-6 saatlik zaman dilimleri arasındaki iAUC benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,092$ ve $p=0,563$). Yoğurt ve kefir öğünleri sonrası ise iAUC değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,011$) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Kontrol ve test öğünlerinin eğri altında kalan alanlarının değerlendirilmesi (n=28)

İAUC	Süt X ± SD	Yoğurt X ± SD	Kefir X ± SD	Kontrol X ± SD	P*
Erken Dönem (0-2 sa)	3564,91±1798,3 ^a	3025,0± 1962,1 ^a	2915,3±2079,0 ^a	1225,6±1328,9 ^b	<0,001
Geç Dönem (2-6 sa)	7756,1±5553,9 ^a	6826,7±5216,2 ^a	7546,2±5583,0 ^a	1870,2±3190,0 ^b	<0,001
1.Geç Dönem (2-4 sa)	3971,0±542,1 ^a	3918,9±486,6 ^a	4233,7±597,7 ^a	968,8±348,0 ^b	<0,001
2.Geç Dönem (4-6 sa)	3014,1±575,0 ^a	2907,8±532,3 ^a	3312,5±577,7 ^a	901,4±299,2 ^b	<0,001
Toplam (0-6 sa)	10619,8±5982,1 ^a	9851,7±6349,1 ^a	10461,5±6999,8 ^a	3095,8±4082,7 ^b	<0,001

*Repeated measures Anova (Pairwise comparisons). Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

**Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

Erken dönem (0-2 saat), geç dönem (2-6 saat) ve toplam test süresinde (0-6 saat) hiperglisemi (≥ 300 mg/dL) veya hipoglisemi (< 70 mg/dL) nedeniyle sonlandırılan kontrol ve test öğünlerinin dağılımı Tablo 4.9.'da verilmiştir.

Kontrol ve test öğünleri sonrasında % 12 oranında hiperglisemi (≥ 300 mg/dL), % 3 oranında hipoglisemi (< 70 mg/dL) geliştiği için test sonlandırılmıştır. Testlerin sonlanım nedenlerinin büyük çoğunluğunun (% 14) hiperglisemi nedeniyle olduğu görülmüştür (p=0,017).

Hiperglisemiye bağlı testin sonlandırılma oranları sırasıyla süt (% 7), yoğurt (% 4) ve kefir (% 1) öğünleri için olmuştur. Kontrol ve test öğünlerinde sonlanımların çoğunluğu 2-6 saat arasında gerçekleşmiştir (sırasıyla süt için % 86, yoğurt için % 75 ve kefir için % 100). Kontrol günü için hiperglisemi nedeniyle test sonlandırılmamıştır.

Hipoglisemiye bağlı test sonlandırılma oranlarına bakıldığında bu oranın kontrol gününde % 2 ve yoğurt öğününde % 1 olduğu saptanmıştır. Süt ve kefir öğünleri sonrası hipoglisemi nedeniyle test sonlandırılması gerçekleşmemiştir.

Tablo 4.9. Kontrol ve test öğünlerine göre hiperglisemi ve hipoglisemi durumlarının dağılımı (n=112)

Sonlanım	Süt		Yoğurt		Kefir		Kontrol		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hiperglisemi										
(≥300 mg/dL)										
0-2 sa	1	1	1	1	-	-	-	-	2	2
2-6 sa	7	6	3	3	1	1	-	-	11	10
Toplam										
0-6 sa	8	7	4	4	1	1	-	-	13	12
Hipoglisemi										
(<70 mg/dL)										
0-2 sa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-6 sa	-	-	1	1	-	-	2	2	3	3
Toplam										
0-6 sa	-	-	1	1	-	-	2	2	3	3
Toplam										
Sonlanım										
0-6 sa	8	7	5	4	1	1	2	2	16	14

Tablo 4.10. Kontrol ve test öğünlerine göre hiperglisemi ve hipoglisemi için ortalama CGM glukoz değerleri (n=112)

Sonlanım	Süt		Yoğurt		Kefir		Kontrol	
Nedeni	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD
Hiperglisemi								
(≥300 mg/dL)								
0-2 sa	1	309	1	320	-	-	-	-
2-6 sa	7	314,3±16,9	3	317,7±6,8	1	313	-	-
Toplam								
0-6 sa	8	313,6±15,7	4	318,3±5,7	1	313	-	-
Hipoglisemi								
(<70 mg/dL)								
0-2 sa	-	-	-	-	-	-	-	-
2-6 sa	-	-	1	55,0	-	-	2	55±5,7
Toplam								
0-6 sa	-	-	1	55,0	-	-	2	55±5,7

Test öğünleri sonrası erken dönem (0-2 sa), geç dönem (2-6 sa) ve toplam test süresince (0-6 sa) ortalama glukoz değerlerinin Sürekli Glukoz İzlem Verilerinin Yorumlanması için Klinik Hedefler Uluslararası Uzlaşma Raporu'nda bildirilen en yararlı on parametre bakımından dağılımı sırasıyla Tablo 4.11., Tablo 4.12. ve Tablo 4.13.'te verilmiştir.

Erken dönemde (0-2 sa), glukozun hedef aralıkta olduğu zaman dilimini ifade eden Time in Range (TIR) değerleri süt öğünü için % 47,3, yoğurt öğünü için % 49,1, kefir öğünü için % 58,8 iken, test öğününün verilmediği gün için % 74,8 olarak bulunmuştur. Test öğünü verilmeyen deneme günündeki TIR değeri, süt öğününe (p=0,002) ve yoğurt öğününe (p=0,014) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kefir öğünü için TIR değeri hem kontrol hem de diğer test öğünlerine göre farklı bulunmamıştır. Yalnızca kefir ve test öğünü verilmeyen günlerde 1.düzyer hipoglisemi (TBR1) gözlenmiş olup, tüm deneme günleri benzerdir (p=0,159). Kontrol ve test öğünleri sonrası erken dönemde 2.düzyer hipoglisemi (TBR2) gözlenmemiştir.

1.düzyer hiperglisemide olma yüzdeleri (TAR1) bakımından yalnızca test öğünü verilmeyen deneme günü ile yoğurt öğünü arasında fark gözlenmiş olup ($p=0,031$), 1.düzyer hiperglisemi erken dönemde en fazla oranda yoğurt öğünü sonrasında görölmüştür. 2.düzyer hiperglisemide olma yüzdeleri (TAR2) bakımından kontrol öğününe göre süt ($p=0,009$) ve kefir ($p=0,012$) öğünlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Erken dönem glukoz yanıtında glisemik değişkenlik parametresi olan % CV değeri tüm test öğünlerinde < 36 olup, kontrol günü hariç test öğünlerinin glisemik değişkenlik katsayıları benzer bulunmuştur ($p=0,121$) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Test öğünlerine göre postprandiyal süreçte erken dönem (0-2 sa) glukoz değerlerinin analizi (n=28)

	TIR (70-180 mg/dL) (%)	TBR1 (<70-54 mg/dL) (%)	TBR2 (<54 mg/dL) (%)	TAR1 (>180 mg/dL) (%)	TAR2 (>250 mg/dL) (%)	Ortalama glukoz (mg/dL)	SD	CV %
Süt	47,28 ^a	-	-	39,87 ^{ab}	12,85 ^a	186,54 ^a	31,46 ^a	16 ^a
Yoğurt	49,11 ^a	-	-	43,90 ^a	7,21 ^{ab}	182,28 ^a	28,17 ^a	15 ^a
Kefir	58,75 ^{ab}	0,45	-	32,74 ^{ab}	8,99 ^a	176,72 ^{ab}	30,57 ^a	17 ^a
Kontrol	74,78 ^b	2,30	-	22,92 ^b	0,00 ^b	151,61 ^b	18,00 ^b	12 ^a
	p=0,002	p=0,159		p=0,028	p<0,001	p<0,001	p=0,007	p=0,121

*Repeated measures Anova (Pairwise comparisons). Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

**Aynı sütunda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

Geç dönemde (2-6 sa), TIR değerleri süt öğünü için % 22,8, yoğurt öğünü için % 30,5, kefir öğünü için % 41,8 iken, test öğününün verilmediği gün için % 75,3 olarak bulunmuştur. Test öğünü verilmeyen deneme günündeki TIR değeri süt öğününe göre ($p<0,001$), yoğurt öğününe ($p=0,001$) ve kefir öğününe ($p=0,012$) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol ve test öğünleri sonrası 1.düzyer hipoglisemi (TBR1) görölme yüzdeleri benzerdir ($p=0,104$). TBR2 yalnızca test öğünü verilmeyen deneme gününde gözlenmiş olup, test öğünleri arasındaki fark benzerdir ($p=0,328$). TAR1 değerlendirildiğinde, yalnızca yoğurt öğünü ile test öğünü verilmeyen deneme günü arasında fark gözlenmiştir ($p=0,004$). TAR2 bakımından kontrol öğününe göre yalnız süt öğünü daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Geç

dönem glisemik değişkenlik tüm öğünlerde <% 36 olup, süt ve yoğurt öğününde kontrol gününe kıyasla daha az bulunmuştur (sırasıyla p=0,001 ve p<0,001) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Test öğünlerine göre postprandiyal süreçte geç dönem (2-6 sa) glukoz değerlerinin analizi

	TIR (70-180 mg/dL) (%)	TBR1 (<70-54 mg/dL) (%)	TBR2 (<54 mg/dL) (%)	TAR1 (>180 mg/dL) (%)	TAR2 (>250 mg/dL) (%)	Ortalama glukoz (mg/dL)	SD	CV %
Süt	22,77 ^a	-	-	34,03 ^{ab}	43,58 ^a	224,50 ^a	17,61 ^a	9 ^a
Yoğurt	30,51 ^a	0,78 ^a	-	47,92 ^a	21,22 ^{ab}	202,95 ^a	18,88 ^a	10 ^a
Kefir	41,76 ^a	1,04 ^a	-	35,51 ^{ab}	21,88 ^{ab}	193,18 ^a	25,40 ^a	15 ^{ab}
Kontrol	75,28 ^b	7,34 ^a	0,17	14,26 ^b	3,44 ^b	132,84 ^b	22,28 ^a	18 ^b
	p<0,001	p=0,104		p=0,004	p<0,001	p<0,001	p=0,210	p<0,001

*Repeated measures Anova (Pairwise comparisons). Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

**Aynı sütunda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

Test süresi boyunca (0-6 sa) ise, glukozun hedef aralıkta olduğu zaman dilimi (TIR) değerleri süt öğünü için % 34,7, yoğurt öğünü için % 38,7, kefir öğünü için % 45,9 iken, test öğününün verilmediği deneme günü için % 75,5 olarak bulunmuştur. Test öğünü verilmeyen deneme günündeki TIR değeri süt öğününe (p<0,001), yoğurt öğününe (p<0,001) ve kefir öğününe (p=0,004) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TBR1 yalnızca süt öğününde gözlenmezken, kontrol günü, yoğurt öğünü ve kefir öğünü arasındaki fark benzerdir (p=0,054). Kontrol ve test öğünleri sonrası tüm süreçte TBR2 benzerdir (p=0,326). TAR1 değerlendirildiğinde, kontrol gününe göre süt öğünü (p=0,002) ve yoğurt öğünü (p<0,001) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TAR2 bakımından kontrol öğününe göre süt (p<0,001), yoğurt (p=0,007) ve kefir (p=0,012) öğünlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Test süresi boyunca glisemik değişkenlik tüm test öğünlerinde <% 36 olup, test öğünlerinin glisemik değişkenlik katsayıları benzer bulunmuştur (p=0,565) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Test öğünlerine göre postprandiyal süreçte toplam test süresince (0-6 sa) glukoz değerlerinin analizi (n=28)

	TIR (70-180 mg/dL) (%)	TBR1 (<70-54 mg/dL) (%)	TBR2 (<54 mg/dL) (%)	TAR1 (>180 mg/dL) (%)	TAR2 (>250 mg/dL) (%)	Ortalama glukoz (mg/dL)	SD	CV %
Süt	34,66 ^a	-	-	39,57 ^a	25,93 ^a	203,07 ^a	35,64 ^a	17 ^a
Yoğurt	38,70 ^a	0,45 ^a	-	47,03 ^a	14,17 ^a	193,93 ^a	32,55 ^a	17 ^a
Kefir	45,91 ^a	0,77 ^a	-	36,28 ^{ab}	17,53 ^a	188,88 ^a	36,79 ^a	20 ^a
Kontrol	75,47 ^b	5,38 ^a	0,10	17,36 ^b	1,98 ^b	141,29 ^b	26,61 ^a	20 ^a
	p<0,001	p=0,054		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,075	p=0,565

*Repeated measures Anova (Pairwise comparisons). Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

**Aynı sütunda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

Test öğünleri sonrası glukoz verilerinin değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden biri olan TIR değerinin erken dönem, geç dönem ve test süresi boyunca karşılaştırılması Tablo 4.14.'te verilmiştir. Erken dönem, geç dönem ve test süresince TIR değeri en fazla test öğünü verilmeyen deneme günlerinde gözlenirken, en az süt öğünü deneme günlerinde gözlenmiştir. Erken dönemde süt ve yoğurt öğünlerinin TIR değerleri test öğünü verilmeyen deneme günlerinden anlamlı olarak daha az bulunmuştur (sırasıyla p=0,002 ve p=0,014). Geç dönem ve tüm zamanlarda ise süt, yoğurt ve kefir öğünlerinin TIR değerleri, test öğünü verilmeyen deneme günlerinden anlamlı olarak daha az bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 4.14. Zaman dilimlerine göre test öğünlerinin TIR düzeylerinin karşılaştırılması (%)

Zaman	Süt	Yoğurt	Kefir	Kontrol	p*
Erken Dönem (0-2 sa)	47,28 ^a	49,11 ^a	58,75 ^{ab}	74,78 ^b	0,002
Geç Dönem (2-6 sa)	22,77 ^a	30,51 ^a	41,76 ^a	75,28 ^b	<0,001
Toplam (0-6 sa)	34,66 ^a	38,70 ^a	45,91 ^a	75,47 ^b	<0,001

*Repeated measures Anova (Pairwise comparisons). Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

**Aynı satırda üstte gösterilen farklı harfler değerler arasındaki farkın anlamlı olduğunu göstermektedir.

Test öğününün verilmediği deneme gününde geç dönem ve tüm zamanlardaki TIR değerleri diğer test öğünlerine kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). TIR değerlerindeki değişim incelendiğinde, süt öğünü ($p<0,001$), yoğurt öğünü ($p=0,006$), kefir öğünü ($p=0,010$) deneme günlerinde TIR değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. Süt, yoğurt ve kefir öğünlerinde zamanla TIR azalırken test öğünü verilmeyen günde erken ve geç dönem TIR değerleri benzer kalmıştır ($p=0,839$). Test öğünleri verildikten sonra erken dönem, geç dönem ve tüm zamanlardaki TIR verileri ve değişimleri Tablo 4.15.'te verilmiştir.

Tablo 4.15. Test öğünlerine göre erken ve geç dönem TIR verileri ve zaman içindeki değişimi (%)

Test öğünleri	Erken Dönem	Geç Dönem	0-2 ve 2-6 sa
	(0-2 sa)	(2-6 sa)	p*
Süt	47,28	22,77	<0,001
Yoğurt	49,11	30,51	0,006
Kefir	58,75	41,76	0,010
Kontrol	74,78	75,28	0,839

*Paired sample t test

5. TARTIŞMA

Tip 1 diyabetli okul öncesi dönem çocuklarda, uyku öncesinde alınan farklı ara öğün seçeneklerinin nokturnal glisemiye etkilerini incelemek amacıyla yürütülen bu çalışmada çocukların genel ve diyabet tedavisine, antropometrik ölçümlerine, test öğünleri ve öncesinde tükettikleri akşam öğünlerinin içeriklerine ve kontrol ve test öğünlerinin glisemiye olan etkilerine ilişkin bulgular 4 ana başlık altında incelenmiştir.

5.1. Çocukların Genel ve Diyabet Tedavisine İlişkin Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışma, Koç Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı tarafından T1D tanısı ile takip edilen ve çoklu doz insülin tedavisi alan 28 çocuğun ortalama yaşı 6,6 yıl olup diyabet yaşları 2,7 yıl'dır. Çocukların çoğu (% 60,7) en az 2 yıldır tip 1 diyabetlidir.

Tip 1 diyabetli okul öncesi dönem çocuklarda HbA1c değerinin <% 7,5 olması önerilmektedir (22). Günümüzde, tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerin tedavisinde iyi bir metabolik kontrol için HbA1c'nin yanı sıra, sürekli glukoz izlem sistemlerinden elde edilen, glukozun hedef aralıkta olduğu zaman (TIR), glukoz yönetim indikatörü (GMI) ve kan glukoz izlemine içeren parametrelerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (6, 12, 21). Diyabet teknolojilerinin kullanımı diyabetli bireyin beslenme, egzersiz, insülin tedavilerinin glisemiye olan etkilerini anlamaları ve kendi kendine diyabet yönetim becerisi kazanması için önemli bir araçtır. Ayrıca 3 aylık periyotlarla alınan HbA1c'nin yansıtmadığı hipoglisemi ve hiperglisemi periyotlarının görünür olmasını sağlayarak, diyabetli bireyin glukoz değerinin hedefte olduğu zamanı artırmasına yardımcı olmaktadır (21). Glukozun hedefte olma oranının artması ise uzun vadede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinin azalması ile ilişkilidir (101).

T1D'li okul öncesi dönem çocuklar için glisemik kontrolün sağlanması, akut ve kronik komplikasyonların yanı sıra bilişsel fonksiyon, beyin gelişimi (nöron proliferasyonu, akson ve dendritik büyüme, sinaps oluşumu-fonksiyon, miyelinasyon ve nöron apoptozu) ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi bakımından ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca hipoglisemi semptomlarını tanımak ve ihtiyaçlarını etkili bir şekilde

iletmek açısından yetersiz olmaları nedeniyle de küçük çocuklar hipoglisemiye karşı özellikle savunmasız olarak belirtilmektedir (21). Bu nedenle genellikle hipoglisemiyi tanıyamayan, ifade edemeyen ve/veya yönetemeyen küçük çocuklarda (<6 yaş) hipoglisemi riskine özel önem verilmelidir (2). Bununla birlikte hiperglisemi, ciddi hipoglisemi, hipoglisemi duyarsızlığının en aza indirilmesi amaçlanarak uzun dönem komplikasyonların azaltılması önemle vurgulanmaktadır (22).

Hipoglisemi riski diyabetli bireyin aldığı tedaviye göre değişkenlik göstermektedir. MDI ile CSII tedavisinin diyabet kontrolüne etkisini karşılaştıran çalışmaların çoğu, küçük örnekleme sahip ve kısa sürelidir. Bununla birlikte sistematik bir derleme ve metaanalizde CSII tedavisinin HbA1c'yi düşürmede ve ciddi hipoglisemiyi azaltmada önemli etkisi olduğu bildirilmiştir (30). Ailenin yönetim becerisine göre farklılıklar olmasına rağmen yoğun insülin tedavisi alan bireylerde HbA1c değerlerinde % 1-2 oranında anlamlı bir azalma olmakla birlikte, CGM ve insülin pompasının birlikte kullanıldığı durumda HbA1c'de % 0,8-1,3, hibrit kapalı döngü sistemleri kullanıldığında ise ek olarak % 0,3'lük bir azalma olduğu (102) ve TIR'i iyileştirdiği bildirilmiştir (30).

CSII tedavisinin bazal insülin oranlarında değişiklik yapılabilmesi (egzersiz, hastalık vb nedenler için), öğün zamanları ve içeriğinde esneklik sağlaması, çok küçük dozlarda insülin verilmesine imkan tanınması, CGM ile entegre çalışarak düşük öncesi duraklatma özelliğine sahip olması veya hibrit kapalı döngü sistemleri ile hipoglisemiyi azaltması gibi özellikleri MDI tedavisine karşı üstünlükleri arasındadır. TIR'in en fazla TBR'in en düşük olmasına imkan sağlayan bu sistemler sırasıyla, hibrit kapalı döngü sistemleri, düşükte duraklatma özelliğine sahip insülin pompaları, pompa ile entegre olan CGM ile birlikte kullanılan insülin pompaları, glukoz ölçüm sistemleri ile birlikte kullanılan insülin pompaları şeklindedir (103). Tip 1 diyabetli ergenlerde insülin pompa tedavisini seçmenin en önemli nedenlerinin şafak fenomeni ve insülin direnci iken, küçük çocuklarda tekrarlayan hipoglisemiler, kan glukoz dalgalanmasının fazla olması (CV>36), çok düşük insülin gereksinmesi ve dozu bölmede zorluklar ve enjeksiyon fobisi olduğu bildirilmiştir (104).

İnsülin pompaları, bireye ve bireyin öğününe özgü belirlenen K/İ ve İDF değerlerine göre öğün bolusu hesaplayan algoritmaya sahiptir. Karbonhidrat sayımının doğru uygulanması halinde öğünde gerek duyulan insülin en doğru miktarda verilebilmektedir. İnsülin pompa tedavisi alan bireylerde alınan her karbonhidrat karşılığında insülin verilmesi gerekmektedir (7). Ancak kılavuzlarda MDI tedavisi alan bireyler için ara öğünde insülin verilmesi ile ilgili bir öneri yer almamaktadır. İnsülin pompa tedavisinde TIR'in çoklu doz insülin tedavisine kıyasla daha fazla olmasında, karbonhidrat içeren her besin için insülin verilmesi etkili olabilir.

Tip 1 diyabetli ve nokturnal hipoglisemi sorunu yaşayan 247 diyabetlinin yer aldığı Pankreatik İnsülin Yanıtını Simüle Etme Otomasyonu (ASPIRE) çalışmasında, düşük öncesi duraklatma özelliğine sahip sensör destekli insülin pompa tedavisinin, 3 ay boyunca HbA1C düzeylerini artırmadan gece hipoglisemisini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (105). Ancak MDI tedavisinde, insülin kalemleri en az 0,5 IU insülin göndermeye imkan tanımaktadır. Küçük çocuklarda daha az miktarda insülin göndermeye gerek duyulabilmektedir. Sensor destekli olsun veya olmasın, insülin pompalarında 0,1 IU ve daha az dozda insülin verme imkanı olması nedeniyle okul öncesi dönem çocuklarda (<7 yaş altı çocuklarda) insülin pompa tedavisi tercih edilen bir tedavi yöntemidir (22, 30).

İnsülin pompa tedavisi alan diyabetli bireylerin sosyoekonomik düzeylerinin MDI tedavisi alan bireylerden daha iyi olduğu bilinmektedir (30). Ülkemizde de benzer şekilde T1D'li çocukların çoğunluğu (% 85,5) MDI tedavisi alırken, yalnızca % 6,5'i CSII tedavisi almaktadır (28). Bu nedenle bu çalışma tip 1 diyabet tedavisinde birçok zorluğu bir arada barındıran, MDI tedavisi alan okul öncesi dönem çocuklarda yürütülmüştür.

Bu çalışmada çocukların metabolik kontrol göstergelerinden biri olan HbA1c ortalama değeri % 7,0'dır (Tablo 4.1.). Okul öncesi dönem çocuklara özgü belirlenen HbA1c hedefi ise Uluslararası Çocuk ve Ergen Diyabet Birliği'nin yayımlanan son uzlaşma raporu (ISPAD 2018) (5) ve Amerikan Diyabet Birliğine (ADA 2022) (21) göre ister hızlı etkili insülin analogları, ister sürekli insülin infüzyonu sağlayan diyabet teknolojileri

kullanılsın, hem kapiller glukoz ölçümü hem sürekli glukoz izlem sistemlerini kullanan diyabetli bireyler için \leq % 7.5 (58 mmol/L) olması önerilmektedir. Ayrıca hipoglisemi olmaksızın daha düşük değer olan \leq % 7 (53 mmol/L)'nin hedeflenebileceği bildirilmiştir. Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) rehberine göre ise \leq % 6,5 (48 mmol/L) olması önerilmektedir (5). Çocukların çalışmaya dahil edilmesi bakımından ISPAD ve ADA kriterleri kullanılmış olup HbA1c değeri \leq % 7.5 olan çocuklar iyi glisemik kontrollü olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen çocukların çoğunluğunu (% 96,4, n=27) iyi glisemik kontrole sahip çocuklar oluşturmaktadır (Tablo 4.1.).

Tip 1 diyabetli çocuklarda MDI tedavisinde insülin rejimi genellikle uzun etkili insülin ile öğün öncesi uygulanan hızlı etkili insülinin birlikte kullanılması şeklindedir. Diyabetli olmayan çocuklardaki insülin salınım fizyolojisinin mümkün olduğunca yakından taklit edilmesi amacıyla, uzun etkili bazal insülin gece ve açlık glukozunu regüle etmek, doğru zamanda uygulanan hızlı etkili insülinler ise postprandiyal glukoz dalgalanmalarını yönetmek için kullanılmaktadır (103). Bazal insülin analoglarının etki süreleri 20 ile 42 sa aralığında değişmektedir (3). Bu çalışmada bazal insülinin etkilerini en aza indirebilmek amacıyla aynı tür bazal insülin analogu (Insulin Glargine 100 IU/mL) kullanan çocuklar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tip 1 diyabetlilerde günlük toplam insülin doz gereksinmesi vücut ağırlığına göre belirlenebilmekte olup, 0,4-1.0 IU/kg arasında değişmektedir (103). Bu çalışmaya katılan çocukların günlük kg başına aldıkları toplam insülin dozları 0,8 IU/kg/gün'dür ve çocukların kg başına aldıkları insülin miktarları benzer bulunmuştur ($p=0,094$) (Tablo 4.2.).

Günlük toplam insülin dozunun genellikle % 50 kadarının bazal insülin, karbonhidrat alımına bağlı olarak değişmekle birlikte % 50 kadarının ise bolus insülininden oluşması önerilmektedir (103). Okul öncesi dönem çocuklarda ise bazal insülin oranının diğer yaş gruplarına kıyasla daha az, % 20-40 kadar olması önerilmektedir (22). Bu çalışmaya katılan çocukların günlük toplam insülin dozunun % 42,8'ini bazal insülin oluşturmakta olup, okul öncesi dönem çocuklar için önerilenin üzerinde, diğer yaş grupları için önerilenin altındadır. Bazal insülin miktarı ortalama

8,75 IU/gün olup çocukların aldıkları bazal insülin miktarları ve bazal insülin yüzdeleri istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,968$, $p=0,501$) (Tablo 4.2.).

Okul öncesi dönem çocuklarda günlük bolus dozu ihtiyacı ise diğer yaş gruplarına kıyasla daha fazla olmakla birlikte, günlük toplam insülin dozunun % 60-80'ini oluşturmaktadır. Tip 1 diyabetli bireylerde K/İ genellikle 500 kuralı ($500/TiD=1$ ünite insülinin karşıladığı karbonhidrat miktarını ifade eder) ile belirlenmekte olup, küçük çocuklarda kullanımı tercih edilmemektedir (106, 107). Küçük yaştaki tip 1 diyabetli çocuklar için 330 kuralı veya 250 kuralı gibi alternatif formüllerin kullanılması önerilmektedir. Hatta kahvaltı öğününde insülin gereksinmesinin diğer öğünlere kıyasla daha fazla olması nedeniyle $150/TiD$ hesaplamasının kullanılabileceği önerilmektedir. Bunun yanı sıra, K/İ'nin hesaplanmasında en çok önerilen yöntem ise bireyin açlık ve tokluk glukoz değerlerinin hedef aralıkta olduğu durumda öğünde alınan karbonhidrat miktarının uygulanan insülin miktarına oranlanmasıdır (22). Bu çalışmada çocukların K/İ değerleri çalışma öncesinde 5-7 günlük besin tüketim kayıtları değerlendirilerek gözden geçirilmiştir. Çocukların K/İ ortalaması kahvaltı için 12,4, öğlen yemeği için 15,8, akşam yemeği için 16,2 olarak belirlenmiş olup, çocukların bu değerleri arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,945$, $p=0,376$ ve $p=0,571$) (Tablo 4.3.). Çocukların sabah K/İ değerinin beklenen şekilde diğer öğünlerden daha az olduğu gözlenmiştir. Günlük KH alımları ortalaması ise kahvaltıda 46,3 g, öğlen yemeğinde 53,2 g, akşam yemeğinde ise 53,8 g'dır ve çocukların KH alımları benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,599$, $p=0,764$ ve $p=0,965$) (Tablo 4.3.). Öğün için uygulanacak bolus insülin dozu K/İ ve İDF değerlerine dayalı hesaplanmaktadır (3, 108). Çocukların sabah, öğlen ve akşam öğünlerinde uyguladıkları insülin miktarları da benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,139$, $p=0,579$ ve $p=0,244$) (Tablo 4.3.). Çocukların bazal ve bolus insülin tedavilerinin benzer olması test öğünlerinin etkilerinin gözlenmesinde karıştırıcı etmenlerin azaltılması açısından önemli olabilir.

5.2. Çocukların Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde büyüme ve gelişmenin izlenmesi diyabet yönetiminin en önemli hedeflerinden biridir. Vücut ağırlığının uygun şekilde artmaması veya beklenmeyen ağırlık kayıpları çölyak hastalığı, insülin alımında yetersizlik, yeme davranış bozukluğu veya gıda güvenliği ile ilgili bir sorunun işareti olabilmektedir (12). Tip 1 diyabetli bireylerde zayıf glisemik kontrol ile büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve IGF bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinin azaldığı düşünülmektedir. IGF-1 düşüklüğü ile birlikte görülen GH direnci T1D'li bireylerde sıklıkla görüldüğü gibi, genellikle portal hipoinsülinizasyon ve GH reseptörlerinin upregülasyonu eksikliği ile ilişkilidir. Düzensiz bir GH/IGF-I aksının T1D'li çocuk ve ergenlerde boy üzerindeki etkisinin yanı sıra kronik komplikasyonlar üzerindeki etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (109). Anabolizma ve katabolizmayı dengeleyerek vücut bileşiminin korunmasında kilit bir role sahip olan GH veya IGF-1 sisteminde değişiklikler dahil olmak üzere, insülinin neden olduğu vücut ağırlığı artışını açıklayan başka yollar öne sürülmektedir (79). Tip 1 diyabetli bireylerde zayıf glisemik kontrol ve diyabet süresinin artması ile ilişkili olarak diyabetli olmayan akranlarına kıyasla büyümenin daha az olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (110). Parthasarathy ve ark. (111) tarafından yapılan 160 T1D'li çocuğun büyümesinin izlendiği çalışmada çocukların % 35'inin düşük boy hızına (<25 persentil) sahip olduğu, diyabet yaşı ve HbA1c düzeyinin artması ile boy uzama hızının ters ilişkili olduğu gözlenmiştir. 5 yaşından önce tanı alan çocukların en düşük boy hızına sahip olduğu bildirilmiştir. Tip 1 diyabetli çocukların boy uzama hızlarının sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğu, erken yaşta tanı alan bireylerin büyüme geriliği açısından daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (111). Bununla birlikte Bizzari ve ark. (112) tarafından prepubertal dönemde T1D tanısı alan 104 çocuğun prospektif izlendiği çalışmada yoğun insülin tedavisi alan diyabetli çocukların hedef boylarına ulaştığı bulunmuştur. Benzer şekilde bazal bolus insülin tedavisi alan diyabetlilerin geleneksel insülin tedavisi alan diyabetlilere kıyasla metabolik kontrollerinin daha iyi, büyüme hızlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (111). Bu çalışmada çocukların yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ve yaşa göre BKİ Z skoru

değerleri Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 Büyüme Referans değerlerine göre hesaplanmıştır (Tablo 4.4.) (93). Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru sınıflamasına göre çocukların çoğunluğu (% 71,4) normal ($\geq -1SD$ - $< 1SD$) boy uzunluğuna sahipken, kısa ($\geq -2SD$ - $< -1SD$) veya bodur ($< -2SD$) çocuk bulunmamaktadır (Tablo 4.5.). Çocukların % 78,6'sı (n=22) 5 yaşın altında tip 1 diyabet tanısı almış olup (Bu veri tablolarda gösterilmemiştir), büyüme ve gelişme açısından diğer yaş gruplarına kıyasla daha fazla risk altındadır. Buna rağmen kısa veya bodur çocuk olmaması bu zamana kadarki süreçte yeterli ve dengeli beslenmiş olmaları ile ilişkili olabilir.

Diyabetli çocuk ve ergenlerin tedavisinde uygun büyümenin sağlanması en önemli hedeflerden biridir. Optimal büyüme için diyabetli olmayan akranları gibi yeterli enerji ve besin öğelerinin alınmasının sağlanması elzemdir, bireyin diyetinde herhangi bir kısıtlama yapılmamalıdır. Beslenme önerileri ve öğün planlaması, bireyin iştah ve insülin gereksinmesindeki değişiklikleri karşılamak ve uygun büyümeyi sağlamak için düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Diyabetlinin vücut ağırlığı, büyüme ve gelişmesi (vücut ağırlığı, boyu ve BKİ verileri) çocukluk çağı diyabetinde deneyimli bir diyetisyen tarafından 3 aylık sıklıkla izlenmelidir (2, 12).

Tip 1 diyabetli bireylerde ağırlık kazanımının öncelikle fizyolojik olmayan ekzojen insülin replasman tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik olmayan insülin replasmanı periferik hiperinsülinemiye, bazal ve öğün gereksinimlerine uymayan insülin profillerine, hipoglisemiye önlemek için ara öğün tüketilmesine veya bu nedenlerin bir arada görülmesi ile birlikte vücut bileşiminin değişerek vücut yağı artışına neden olduğu bilinmektedir (79). Ayrıca erken çocukluk döneminde tip 1 diyabet tanısı konulduktan sonra aşırı ağırlık artışı da bildirilmiştir. Pittsburgh Diyabet Komplikasyonları Epidemiyolojisi çalışması, tip 1 diyabetli 18 yaşından büyük bireylerde fazla kilolu bireylerin prevalansının % 29'dan % 42'ye çıktığını, obezite prevalansının % 3'ten % 23'e çıktığını ortaya koymuştur. Araştırmacılar, bu gruptaki ağırlık kazanımının sadece yaşlanma veya yaşam tarzı ile açıklanamayacağını, bunun insülin replasman tedavisinin bir sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir (113). Tüm kıtalardan 55 pediatrik diyabet merkezinin (30.000'den fazla kişinin) verilerinin paylaşıldığı Uluslararası SWEET topluluğunun verilerine göre, 2-18

yaş aralığındaki tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde aşırı kiloluluk ve obezite prevalansının kızlar için % 27,2, erkekler için % 22,3 olduğu bildirilmiştir (114). İnsülin alımına bağlı vücut ağırlığı artışının hangi mekanizma ile gerçekleştiğine dair çeşitli görüşler mevcuttur. Bunlardan en bilineni insülinin anabolik bir hormon olması nedeniyle lipogeneze bağlı yağ kütlesinin artışına ve kas proteolizinin inhibisyonu yoluyla pozitif bir nitrojen dengesi sağlayarak yağsız kütle artışına neden olmasıdır (79, 115). Başka bir açıklama ise insülin tedavisine başlanması ile diyabetli bireyler daha iyi bir glisemik kontrol durumuna ulaştıkça, plazma glukozunun normal düzeyde olmasını sağlayarak kan glukoz konsantrasyonlarının böbrek eşiğinin altına düşmesi ve glukozürinin buna bağlı olarak azalması, alınan enerjinin kaybedilmemesi, korunmasıdır. Carlson ve Campbel tarafından (116) tip 1 diyabetli bireylerde yoğun bir insülin tedavisine geçilmesi ile geleneksel tedaviye kıyasla HbA1c'nin önemli ölçüde azaldığı ($p < 0.0100$) ve glukozürinin neredeyse tamamen ortadan kalktığı bulunmuştur. Ayrıca diğer çalışmalardan elde edilen bulgularla tutarlı olarak, katılımcılarda ortalama 2,6 kg'lık (SD 0,8) bir vücut ağırlığı artışı gözlenmiş olup, araştırmacılar tarafından bu artışın büyük ölçüde vücuttan enerji kaybı olmamasına bağlı olduğu bildirilmiştir (116).

Tip 1 diyabette beslenme yönetimi için en sık kullanılan karbonhidrat sayımı yöntemi diyabet yönetiminin temel taşlarından biridir (12). Ancak karbonhidrat sayımının doğru uygulanmaması durumunda, diyabetli bireylerde ağırlık artışına neden olabilmektedir. Yakın zamanda MDI tedavisi alan bireylerde yapılan bir araştırmada, ileri düzey karbonhidrat sayımı eğitiminin temel düzeyde eğitim alan bireylere kıyasla vücut ağırlığı ve bel çevresinde artışa neden olduğu gösterilmiş olup bunun ileri düzey eğitimin besin seçiminde özgürlük sağlaması nedeniyle olabileceği bildirilmiştir (117). Bununla birlikte tip 1 diyabetli bireylerde hipoglisemik olaylarda tedavi amaçlı ve egzersizde hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla karbonhidrat içeren besinlerin tüketilmesi vücut ağırlığı artışının nedenlerinden olabilir (79). Sağlıklı vücut ağırlığının sağlanması ve korunmasında gün içindeki hipoglisemiler kadar nokturnal hipogliseminin de önlenmesi önemlidir. Hipoglisemi tedavisi amacıyla diyabetli bireyin yalnızca hipoglisemiden korunmak için her gün aynı zaman diliminde ara öğün

alması gerekiyor ise, öncelikle hipoglisemiye neden olan insülin fazlalığının giderilmesi ve ilgili hekim tarafından insülin dozlarının gözden geçirilmesi önerilmektedir (25). Bu çalışmadaki çocukların yaşa göre BKİ Z skoru değerleri incelendiğinde çoğunluğun (% 60,7) ($\geq -1SD$ - $< 1SD$) normal vücut ağırlığına sahip olduğu, % 32,1'inin fazla kilolu ($\geq 1SD$ - $< 2SD$), % 7,1'inin ise şişman sınıflamasında yer aldığı bulunmuştur (Tablo 4.5.). Yakın zamanda yayınlanan bir meta analizde COVID-19 salgını ile birlikte okul çağındaki çocuk ve ergenlerde karantina sırasında vücut ağırlığında ve BKİ'de önemli artış olduğu, obezite ve fazla kilolu çocuk prevalansının arttığı bildirilmiştir (118). Vücut ağırlığındaki artış ve fiziksel aktivitedeki azalma ise glisemide bozulma ile ilişkilendirilmiştir (119). Çocukların yaşa göre BKİ Z skoru değerleri benzer bulunmuştur ($p=0,886$) (Tablo 4.4.). Çocukların % 39,2 oranında BKİ Z skorlarının hedeflenen değerin üzerinde olması, tip 1 diyabetlilerin vücut ağırlığı denetimi bakımından daha yakından izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

5.3. Test Öğünü Öncesinde Tüketilen Akşam Öğünlerinin Değerlendirilmesi

Öğün öncesi uygulanan insülinin bireyin açlık glukoz değeri ile öğünde aldığı karbonhidrat içeriğiyle eşleştirilmesi yoğun insülin tedavisinin en önemli hedefleri arasındadır. Bu durum, karbonhidratların postprandiyal glisemiyi etkileyen ana makro besin ögesi olduğu varsayımına dayanmaktadır (108). Bununla birlikte, protein ve yağların da postprandiyal glisemi üzerinde önemli etkileri olabileceğine dair artan kanıtlar vardır (2, 12, 120, 121). Proteinden zengin öğünler, tip 1 diyabetli kişilerde gecikmiş ve sürekli postprandiyal hiperglisemiye neden olabilmektedir (56, 61, 120-122). Araştırmalar, diyetle alınan fazla yağın da tokluk glisemisini de etkileyebileceğini ve insülin gereksinimlerini artırabileceğini göstermiştir (123). Hem yağ hem protein içeriği yüksek olan yiyecekler tüketildiğinde ise, glisemik yanıtın ve insülin gereksiniminin daha da fazla olduğunu gösteren klinik araştırmalar mevcuttur (12, 56, 61, 124). Ek olarak, T1D'li yetişkinlerde nokturnal hipoglisemi riskini inceleyen bir çalışmada, akşam öğününde yağ alımının fazla olması ile gece hiperglisemi görülmesi arasında güçlü bir ilişki olduğu bulunmuştur (88). Bu çalışmada çocukların test öğünü

öncesinde tükettikleri akşam yemeğinin nokturnal glisemiye etkilerini dışlamak amacıyla, akşam öğününün yağ ve protein içeriklerinin hedeflenen aralıkta olması sağlanmıştır. Çocukların kontrol ve test öğünü günleri akşam öğünlerinin besin tüketim kayıtları alınmıştır. Akşam öğünlerinin enerji içeriği, makro besin ögesi dağılımı ve enerjinin makro besin ögeleri hesaplanmıştır (Tablo 4.6.). Akşam öğünlerinin enerji değerlerinin ortalamaları süt deneme gününde 368,6 kkal, yoğurt deneme gününde 359,5 kkal, kefir deneme gününde 371,5 kkal, test öğünü verilmeyen günde ise 370,8 kkal olduğu ve akşam öğünlerinin enerji içeriklerinin kontrol ve test günlerinde benzer olduğu bulunmuştur ($p=0,846$). Akşam öğünlerinin enerji içeriklerinin cinsiyete göre dağılımları da benzerdir ($p=0,385$) (Bu veri tabloda gösterilmemiş, EK-7'de verilmiştir).

Margeirsdottir ve ark. (64) tarafından Norveç'te yapılan 1658 T1D'li bireyin katıldığı bir araştırmada diyetle posa, sebze ve meyve alımının önerilenden az, yağ ve doymuş yağ alımının ise önerilenin çok üstünde olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada çocukların akşam öğünlerindeki karbonhidrat ve yağ alımları kılavuzlarda önerilen aralıktadır. Enerjinin karbonhidrattan gelen oranı test öğünlerine göre sırasıyla; süt günü % 52,6, yoğurt günü % 51,2, kefir günü % 49,4, ara öğün verilmeyen günde % 53,0 olarak bulunmuş olup, kılavuzlarda günlük alım için önerilen aralıktadır. Akşam öğünlerinde enerjinin karbonhidrattan gelen oranları tüm deneme günlerinde benzerdir ($p=0,415$). Benzer şekilde cinsiyete göre akşam öğünlerinin karbonhidrattan gelen oranları arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamaktadır ($p=0,392$) (Bu veri tabloda gösterilmemiş, EK-7'de verilmiştir).

Enerjinin yağdan gelen oranı test öğünlerine göre sırasıyla, süt günü % 23,6, yoğurt günü % 25,9, kefir günü % 28,9, ara öğün verilmeyen günde % 24,8 olarak bulunmuştur ve önerilen aralıktadır. Akşam öğünlerinde enerjinin yağdan gelen oranları tüm deneme günlerinde benzerdir ($p=0,380$). Cinsiyete göre akşam öğünlerinin yağdan gelen oranları arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamaktadır ($p=0,721$) (Bu veri tabloda gösterilmemiş, EK-7'de verilmiştir).

Yüksek proteinli öğünlerin ve atıştırmalıkların nokturnal hipogliseminin önlenmesinde yararlı olabileceğine dair, bazal insülin gereksinmesini

değerlendirirken proteinin glisemik etkisinin dikkate alınması gereğini de vurgulayan araştırmalar mevcuttur (56, 88). Bunun yanı sıra diyetle fazla protein alımı (E >% 20 veya 1.3 g/kg/gün) albüminüride artış, böbrek fonksiyon kaybı hızında artış ve KVH mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle fazla alımından kaçınılması önerilmektedir (125). Ek olarak, ISPAD tip 1 diyabetli fazla kilolu veya obez ergenlerde daha düşük KH alımı (E % 40) ile daha yüksek protein (E % 25) alınabileceği bildirilmektedir (12). Bu çalışmada çocukların akşam öğünlerinde enerjinin proteinden gelen oranı test öğünlerine göre sırasıyla, süt günü % 22,5, yoğurt günü % 21,8, kefir günü % 20,5, ara öğün verilmeyen günde % 20,9 olarak hesaplanmış olup, kılavuzlarda önerilen aralıkta olduğu görülmüştür. Kontrol ve test öğünü günlerinde akşam öğünlerinde enerjinin proteinden gelen oranları benzerdir (p=0,774). Cinsiyete göre akşam öğünlerinin proteinden gelen oranları arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamaktadır (p=0,153) (Bu veri tabloda gösterilmemiş, EK-7'de verilmiştir).

Kontrol ve test öğünü günlerinde akşam öğünlerinin posa içerikleri ortalama değerleri süt öğünü için 6,31 g, yoğurt öğünü için 5,60 g, kefir öğünü için 5,56 g ve kontrol öğünü için ise 6,53 g olup akşam öğünlerinin posa içerikleri kontrol ve test öğünü günlerinde benzer bulunmuştur (p=0,298). Aynı şekilde, cinsiyete göre alımlar arasında da fark bulunmamaktadır (p=0,551). ADA (2022) ve ISPAD (2022) kılavuzlarında tip 1 diyabetli bireylerde günlük posa alımının en az 14 g/1000 kkal olması, sebze ve meyveler, kurubaklagiller ve tam tahıllar gibi posa kaynaklarına diyetle sıkça yer verilmesini sağlayan Akdeniz diyet örüntüsüne benzer beslenme modelinin benimsenmesi önerilmektedir (2, 12). Yeterli diyet posasının düzenli alınması, başta KVH riskinde azalmaya neden olmakla birlikte, diyabetli bireyde tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha düşük olması ile ilişkilidir (2). Diyetle alınan posanın KVH riskinde azalma ile ilişkili olmasının yanı sıra glukoz dalgalanmalarını azaltmaya yardımcı olması da diyabet yönetimi açısından ayrıca önemlidir (12, 126). Bu çalışmada çocukların kontrol ve test öğünü günleri akşam öğünlerinde aldıkları ortalama posa miktarı süt öğünü için 17,1 g/1000 kkal, yoğurt öğünü için 15,6 g/1000 kkal, kefir öğünü için 15,0 g/1000 kkal, kontrol öğünü için ise 17,6 g/1000 kkal olarak hesaplanmıştır (Bu veri tabloda gösterilmemiştir). Akşam öğününün posa içeriğinin

yeterli olması test öğünü öncesi ve sonrasındaki glukoz dalgalanmalarında akşam öğününün etkisini dışlamak için önemli bir bulgu olabilir. Kontrol ve test öğünleri öncesinde alınan akşam öğünlerinin enerji ve makro besin ögesi değerleri çocukların günlük alımlarını göstermediğinden genel durumlarını yansıtmamaktadır.

Preprandiyal bolus insülinin uygun zamanda verilmesi postprandiyal glukoz yönetimi için çok önemlidir. Bell ve ark. (127) tarafından yapılan araştırmada öğünden önce insülin uygulanmasının yemek sırasında veya sonrasında uygulanmasına göre tercih edildiği ve tüm küçük çocuklar ve okul öncesi çocuklarda, hatta ne kadar besin alacağı hiç bir şekilde öngörülemez bireylerde bile, rutin olarak tavsiye edilmesi gerektiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, düzensiz yemek yiyen bireylerde veya yeni bir besin sunulduğunda besin reddi ihtimali nedeniyle öğün dozunun yemek öncesi ve yemek sırasında olmak üzere ikiye bölünebileceği bildirilmiştir (12, 22). ADA (2022) postprandiyal glukoz dalgalanmalarını kontrol etmenin en iyi yolunun öğün insülinini doğru zamanda vermek olduğunu belirtmektedir (2). Hızlı etkili insülin analogları tam etki göstermesi için yemekten 15 - 20 dakika önce verilmelidir (3). Küçük çocuklarda yemek süresinin yaklaşık 20 dakika ile sınırlandırılması önerilmektedir. Daha uzun sürede yenmesi durumunda da öğün bolusunun ikiye bölünebileceği bildirilmiştir (22). Bu çalışmada postprandiyal gliseminin hedefte olması ve glukoz dalgalanmalarının en aza indirilebilmesi için çocukların insülin enjeksiyonları akşam öğününden 15-20 dakika önce uygulanmış olup, yemeklerini yaklaşık 20 dk içerisinde bitirmeleri sağlanmıştır.

Klinik araştırmalar, küçük çocukların genellikle gece yarısından önce, ters şafak fenomeni nedeniyle daha fazla insüline gereksinim duyduğunu göstermektedir (3, 128). Bu nedenle bazal ve bolus insülin tedavisi belirlenirken günlük döngü göz önünde bulundurulmalıdır. İnsülin gereksinimi özellikle bu yaş grubunda sabaha karşı (03.00-06.00 arası) azalırken, gecenin ilk yarısında (21.00-24.00 arası) daha fazla olmaktadır (128, 129). Bazal insülin ihtiyacındaki bu değişkenlik nedeniyle okul öncesi dönem çocuklarda CSII tedavisinde bazal insülin ayarlamasında bu yaşa özgü modeller oluşturulmaktadır. Ayrıca az miktarda insülin kullanan bireylerde insülin dilüe edilerek kullanılabilir (130). Ek olarak gece boyunca ayarlanan bazal oranları

belirli aralıklarla 0 IU/saat şeklinde (her çift saatte 1 saat süre insülin gitmemesi şeklinde) ayarlanarak daha az insülin alınmasına bağlı nokturnal hipoglisemiden korunmaya yardımcı olmaktadır (22). MDI tedavisi alan bireylerde ise, gece boyunca var olan bazal insülin miktarında değişiklik yapılamaması nokturnal hipoglisemi riskini artırmaktadır. Bu çalışmada çocukların tamamı MDI tedavisi aldığından, gece boyunca var olan bazal insülin miktarında değişiklik yapılamamasının CSII tedavisi alan akranlarına kıyasla nokturnal hipoglisemi riskini artıran bir etmen olabileceği düşünülmektedir.

MDI tedavisi alan küçük çocuklarda bolus yönetimi için ise; ters şafak fenomeni nedeniyle akşam öğününde hızlı etkili insülin analogları yerine regüler insülinin verilebileceği belirtilmektedir (131). Diğer taraftan NPH insüline kıyasla bazal insülin analoglarının kullanılması ile nokturnal hipoglisemi de dahil olmak üzere hipoglisemide azalma sağlanabilmektedir (106, 132). Bu çalışmanın küçük yaş grubunda yapılması ve hedeflenen glukoz değerlerinin sağlanması koşulları nedeniyle akşam öğünlerinin saati çocuktan çocuğa farklılık göstermiştir. Benzer şekilde test öğünlerinin verilme saati de çocuktan çocuğa değişkenlik göstermektedir. Çocukların çoğunda (% 61,6) test öğünü 21.00-22.00 aralığında, % 24,1'inde 22.00-23.00 saatleri arasında, % 12,5'inde 20.00-21.00 aralığında, % 1,8'inde ise 23.00-24.00 saatleri arasında verilmiştir. Ayrıca test öğünleri küçük yaş grubundaki diyabetli çocuklarda sıklıkla görülen ters şafak fenomeninin görüldüğü zaman diliminde verilmiştir. Test öğünlerinin özellikle bu zaman diliminde alınmış olmasının, hiperglisemik etkinin daha fazla oranda çıkmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

Okul öncesi dönem çocuklar için uyku öncesi glukoz hedefleri ayrıca belirlenmiş olup, bu değerler tip 1 diyabetli ergenler için belirlenen değerlerden daha yüksektir. Bu yaş grubunda uyku öncesi glukoz hedefi 120-180 mg/dL iken gece boyu glukozun 80-162 mg/dL arasında olması önerilmektedir (22). Bu çalışmada glukoz verilerini değerlendirirken sensör verileri kullanıldığı için Sürekli Glukoz İzleme Verilerinin Yorumlanması için Klinik Hedefler uluslararası uzlaşma raporunda belirtilen değerler referans alınmıştır (6).

5.4. Test Öğünlerinin Nokturnal Glisemiye Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Literatürde ara öğün miktarı bakımından “<50 kkal içerikli yiyecekler”, küçük çocuklarda “ en fazla 7-10 g KH içeren besin” (70, 133) veya okul öncesi dönem çocuklarda “7-15 g KH içeren besin” (22) gibi bazı tanımlamalar mevcuttur. Christello ve ark. (134) tarafından tip 1 diyabetli 319 ergende yürütülen FLEX (Flexible Lifestyles Empowering Change) çalışmasında, ara öğün tanımı, günlük KH gereksinmesinin 1/15’ini içeren besinler olarak yapılmıştır. Yayınlarında diyabetli bireyler için ara öğünde alınacak KH miktarı ile ilgili bilgiler olsa da, bu ara öğünün makrobesin ögesi bileşiminin nasıl olması gerektiğine dair bilgi yer almamaktadır (22, 133). Tip 1 diyabetli bireyler tarafından özellikle gece ara öğünlerinde süt, yoğurt, meyve, galeta gibi KH kaynakları sıklıkla tüketilmektedir. Bu ara öğününde sıklıkla önerilen ve tüketilen besinler olmaları nedeniyle süt, yoğurt ve kefirin literatürde önerilenle benzer şekilde 10 g KH içeren miktarlarının nokturnal glisemiye olan etkileri araştırılmıştır.

Test öğünleri için aynı markanın (Pınar®) eşit miktarda karbonhidrat, benzer miktarda protein ve yağ içeren ürünleri kullanılmıştır (Tablo 3.1.). Test öğünlerinin enerji ve makro besin ögeleri dağılımı benzerdir. Test öğünlerinden süt, yoğurt ve kefirin GI değerleri sırasıyla 27, 36 ve 36 olup düşük glisemik indeksli (<55) besin sınıflamasında yer alırken, glisemik yük değerleri sırasıyla 2.5, 3.4, 3.5 olup tüm test öğünleri düşük glisemik yüke (≤ 10) sahip besinler kategorisindedir (135, 136).

Test öğünlerinin glisemik yanıt etkilerinin karşılaştırmasında öncelikli olarak iAUC yöntemi referans alınırken (97), test öğünlerinin tip 1 diyabetli bireylerde metabolik kontrol hedeflerini karşılama durumları CGM Verilerinin Yorumlanması için Klinik Hedefler Uzlaş Raporu parametreleri referans alınmıştır (6).

Günümüzde, tepe süresi 2-4 saat olan regüler insülinler yerine 1-3 saat olan hızlı etkili insülinler kullanılmaktadır (Tablo 2.6.) (3, 12). Bu nedenle MDI tedavisi alan bireylerde ana öğünler arasındaki insülin düzeyleri daha düşüktür. Ana öğünler arasında gerek olmadığı zaman ara öğün alındığında kan glukozunun yükselmesini önlemek için bolus insüline ihtiyaç olabilmektedir (25). Hızlı etkili insülinler çoğunlukla

uzun etkili insülinlerle kombinasyon halinde öğünler veya atıştırmalıklar için uygulanan boluslar olarak kullanılırlar (3). Bolus insülin verilmeden yenen atıştırmalıkların kan glukoz profilinde bozulmaya neden olabileceği (11, 12), aralarda yenen atıştırmalıkların ve sık sık ara öğün almanın da glisemik kontrolü kötüleştirdiği gösterilmiştir (22, 69). SWEET ağına dahil olan 77 pediatrik endokrin merkezinin beslenme eğitimleri konusundaki tutumlarının incelendiği bir araştırmada merkezlerin ara öğün öncesi bolus insülin yapılması konusundaki önerilerinin değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Bu araştırmada "Eğitimlerinizde ara öğün için insülin uygulanmasını önerir misiniz?" sorusu sorulmuş ve CSII tedavisi alan bireylerde ara öğün için bolus insülin uygulaması önerdiğini belirten merkezlerin oranı % 83, MDI tedavisi alanlarda ara öğün için bolus insülin uygulanmasını öneren merkezlerin oranı % 40 olarak bulunmuştur. Ayrıca MDI tedavisi alan ve HbA1c değeri % 7'nin altında ($p=0,026$) ve % 7,5'un altında ($p=0,018$) olanların çoğunu ara öğünde insülin veren grup oluşturmaktadır. Tedavi yönteminden bağımsız olarak T1D'li bireylerin ara öğünlerde insülin almalarını önermenin glukozun hedefte olma oranını artırmak için iyileştirme fırsatı olacağı belirtilmiştir (137).

Bu araştırmada gece ara öğününün glisemiye olan etkilerini incelemek için test öğünleri insülin uygulanmadan verilmiştir. Bununla birlikte standardizasyonu sağlamak amacıyla çocukların test öğünü öncesi glukoz düzeylerinin 120-180 mg/dL arasında (yaşa göre uyku öncesi önerilen hedef glukoz değerlerinde) olması hedeflenmiş, test öğünleri glukoz değerinin bu aralıkta olması durumunda verilmiştir. Test öğünlerinin etkileri erken dönem (0-2 sa), geç dönem (2-6 sa) ve tüm değerlendirme süresince (0-6 sa) olmak üzere 3 ayrı süreç için değerlendirilmiştir.

Eşit miktarda karbonhidrat içeren besinlerin sahip olduğu diğer özellikler nedeniyle glisemik yanıtta etkileri farklılık gösterebilmektedir. Bunlar, besinde bulunan nişastanın yapısı (amiloz-amilopektin), şekerin türü (glukoz-fruktoz vb), besinin fiziksel yapısı (partikül büyüklüğü), posa viskozitesi (çözünür posa içeriği), besinin olgunluk düzeyi, yağ ve protein içeriği, işleme ve pişirme yöntemi, asidite, besinlerin tüketim hızı, besinlerin ısısı (138) ve enzim inhibitörlerinin varlığı (139) şeklindedir (135). Daha iyi bir postprandiyal glisemi için tüketilen besinin

karbonhidrat içeriğinin hesaplanmasına ek olarak glisemik indeks ve yük değerlerinin de dikkate alınması önerilmektedir (44). Akdeniz tarzı beslenme modelinde yer alan sebze ve meyvelerin, tam tahılların, kurubaklagillerin ve yağlı tohumların çoğunun glisemik indeks değerleri düşük iken, pirinç ve beyaz ekmek de dahil olmak üzere işlenmiş besinlerin çoğu glisemik indeksi yüksek besinler sınıfında yer almaktadır. Bununla birlikte besinlerde bulunan posa, yağ, fruktoz ve laktoz besinin oluşturduğu glukoz yanıtın azalmasında etkilidir (12, 139). Parillo ve ark. (52) tip 1 diyabetli yetişkinlerin katıldığı bir çalışmada, düşük ve yüksek glisemik indeks değerine sahip eşit miktarda karbonhidrat içeren besinlerin öğün sonrası postprandiyal glukoz konsantrasyonlarına etkisini karşılaştırmıştır. Yüksek glisemik indeksli öğüne göre düşük glisemik indeksli öğün sonrası kan glukoz düzeyleri anlamlı şekilde daha düşük, eğri altında kalan alan ise % 20 daha az bulunmuştur ($p=0.006$). Bu çalışmada kullanılan test öğünlerinin tümü düşük GI değerine sahip olmasına rağmen sonlanım oranının çoğu (% 81,3) hiperglisemi nedeniyle gerçekleşmiştir. Testin sonlanmasına neden olan glukoz ortalamaları süt için $313,6\pm 15,7$ mg/dL, yoğurt için $318,3\pm 5,7$ mg/dL ve kefir için 313 mg/dL'dir (Tablo 4.10.). Test süresince test öğünleri için 84 glukoz ölçümünün % 15,5'inde (13/84) hiperglisemi nedeni ile testin sonlandırıldığı düşünüldüğünde, besinin GI'i dışında kan glukozuna etki eden diğer etmenlerin de hiperglisemiye neden olabileceği düşünülmüştür.

Süt, yoğurt ve kefir öğünleri sonrasında glukozda en hızlı yükseliş 0-1 saat aralığında gözlenirken, öğün sonrası en yüksek glukoz değerine 2. saatte ulaşıldığı görülmektedir (Şekil 4.1.).

Test öğünleri sonrası hipoglisemi veya hiperglisemi nedeniyle testin sonlandırılması kararı kapiller glukoz ölçümüne göre verilmiştir. Bazı test günlerinde sensör glukozunun <70 mg/dL olduğu durumlarda kapiller glukoz değeri normoglisemik (70-180 mg/dL) aralıkta olduğu için, kontrol ve test öğünlerine devam edilmiştir. CGM sistemlerinin doğruluğu hipoglisemide ve plazma glukozunun ani değiştiği durumlarda daha da azalmaktadır (32). CGM sistemlerindeki sensör interstisyel sıvıdan glukoz ölçtüğü için kapiller glukoz ölçümünden farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Bu nedenle CGM sisteminden alınan glukoz verilerinin analizinde

hipoglisemilerin (TBR1 ve TBR2) mevcut olması gerçek olmayan hipoglisemilerin göstergesidir ve kapiller glukoz ölçümü ile değerlendirilmesi gereklidir. Ayrıca CGM sistemlerinin doğruluğu (kapiller glukoz ölçümü ile aynı olması) MARD (mean absolute relative difference- ortalama mutlak bağıl fark) değeri ile değerlendirilmektedir. MARD değeri % 8-14 arasında değişmekte olup, MARD değeri küçüldükçe doğruluk da artmaktadır (7). MARD değerinin <10 olduğu bazı CGM sistemlerinde öğünün insülin dozu kararı, kapiller glukoz ölçümü gerekmeksizin yalnızca sensör verisi ile alınabilmektedir (6, 33). Bu çalışmada kullanılan sensör Freestyle Libre'nin MARD değerinin fazla (% 12) olması çalışmanın sınırlı yönlerinden biridir (35). Sonuç olarak CGM analizinde hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesi (TBR1 ve TBR2) olarak belirtilen bölümler gerçek hipoglisemiyi yansıtmamakta olup, glukozun hipoglisemide olma yüzde verisi bu çalışmanın sınırlılıklarından biri olmuştur.

Kontrol ve test öğünlerinin tamamında (n=112 gün) % 7 oranında süt öğününde (8/112), % 4 oranında yoğurt öğününde (5/112), % 1 oranında kefir öğününde (1/112), % 2 oranında ise kontrol günü (2/112) sonlandırılmıştır (Tablo 4.9.). Kontrol ve test öğünlerine göre hiperglisemi ve hipoglisemi için ortalama CGM glukoz değerlerine (n=112 gün) bakıldığında, test sürecinde sonlanım kararı verilen ortalama glukoz değerleri hiperglisemi nedeni sonlanımlarda süt öğünü için $313,6 \pm 15,7$ mg/dL, yoğurt öğünü için $318,3 \pm 5,7$ mg/dL ve kefir öğünü için 313 mg/dL iken hipoglisemi nedeni sonlanımlarda yoğurt öğünü için 55 mg/dL, kontrol öğünü için $55 \pm 5,7$ mg/dL'dir (Tablo 4.10.). Hipoglisemi nedeniyle 112 ölçümün 3 tanesi sonlandırılmış olup, bunların 2 tanesi test öğünü verilmeyen kontrol gününde, 1 tanesi yoğurt öğününde gerçekleşmiştir. Ara öğün verildiğinde hiperglisemi riski hipoglisemi riskine göre daha fazla olduğundan, gece ara öğünü almamanın ara öğün seçeneklerine kıyasla normogliseminin sürdürülmesi için daha iyi bir seçenek olduğu düşünülmektedir. Ayrıca CGM sistemlerinde glukoz verisinin mg/dL veya mmol/L cinsinden verilmesinin yanı sıra glukozun yükselme veya düşme eğiliminde olup olmadığı bilgisi de yer almaktadır. Bu çalışmada kontrol ve test öğünlerinin verildiği andaki glukoz değerlerinin yükselme veya düşme eğiliminde olup olmadığı

değerlendirilmemiştir ve ara öğün verme kararında bu eğilim bilgisinin de dikkate alınması gerekmektedir.

Tedavi hedeflerini gerçekleştirmenin önündeki en önemli engel özellikle nokturnal hipoglisemi korkusudur ve özellikle tip 1 diyabette diyabet tedavisinin yaygın bir komplikasyonu olmaya devam etmektedir (6). Tip 1 diyabetli yetişkinlerde ciddi hipoglisemi, HbA1c'den daha çok sosyoekonomik durum ve diyabet yaşı ile ilişkili iken, 6-17 yaş bireylerde ciddi hipoglisemi sıklıkla çok düşük veya çok yüksek HbA1c değerlerine sahip bireylerde daha sık görülmektedir (140). Hipoglisemiye bağlı semptomların ve buna yanıt olarak karışıt düzenleyici hormonların salınmasına neden olan hipoglisemi derecesi bireye özgüdür ve bireyin glisemik kontrol düzeyine bağlıdır (141). Çalışmalar (6, 142, 143), hipoglisemik epizotun iki veya daha fazla saat süreyle olması durumunda hormonal tepkilerin bozulduğunu göstermektedir. Bu nedenle CGM verisinin özellikle <54 mg/dL (3.0 mmol/L) altında uzun süre (120 dakikadan daha fazla) olması ciddi hipoglisemik olay olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada hipoglisemi gelişen test öğünlerinde 1.düzy hipoglisemi (<70 mg/dL) nedeniyle test sonlandırıldığı için 2. düzey hipoglisemi verileri bulunmamaktadır.

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde 2. düzey hipoglisemi olaylarının % 55'inden ve 2. düzey hipogliseminin % 75'inden sorumlu olan nokturnal hipoglisemi gece uyku hali ile semptomların farkedilememesi riskini barındırdığından özellikle önem verilmelidir (144, 145). Bu durum diyabetli çocuk ve ergenlerin ailelerinde de korkuya neden olduğundan, genellikle geceleri yüksek glukoz değerinde (>180 mg/dL) uyunmasına ve zamanla diyabet bakımında yorgunluğa neden olmaktadır (146). Günümüzde kullanımı artan otomatik insülin verme sistemlerinin içerdiği çeşitli algoritmalar ile nokturnal hipogliseminin oluşumu ve süresini azaltmada etkili oldukları kanıtlanmıştır. Bu sistemler glisemik kontrolü iyileştirirken, diyabet tedavisinin gereklerinin belirlenmesi için de artan bir bilgi birikimi sağlamaktadır (140). Bununla birlikte tip 1 diyabetlilerin büyük çoğunluğu MDI tedavisi almaktadır. Hipoglisemi riskinin daha fazla olduğu bu bireylerde, ciddi hipogliseminin kısa vadeli etkilerinin yanı sıra hipoglisemi süresinin artmasına bağlı fizyolojik karışıt düzenleyici hormonların salınımında bozulmalar, hipoglisemi farkındalığının azalması ve

sonucunda tekrarlayan asemptomatik hipoglisemi sıklığında artış gibi sorunlar olabilmektedir. Öz ve ark. (147) kan glukozunun <54 mg/dL (3.0 mmol/L) olduğu her 1 saatte glukagon sinyalinin % 10 azaldığını, bunun hipogliseminin ciddiyeti ile doğru orantılı olduğunu bulmuşlardır. Lopez ve ark. (148) tarafından geliştirilen bir algoritma ile nokturnal hipoglisemiye neden olan parametrelerin belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışmada, uyku öncesi glukoz değerinin nokturnal hipogliseminin en önemli belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Karar teorisi kullanılarak seçilen eşik ile uyku öncesi glukoz değerinin 150 mg/dL (8,28 mmol/L)'nin altında olduğu durumda karbonhidrat içeren bir ara öğün alınmasının nokturnal hipoglisemiyi önlemeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca gastrik boşalmayı geciktirmesi ve alınan ara öğünün gece boyunca etkisini uzatmak için karbonhidrat, protein ve yağ karışımı içeren bir gece ara öğünü alınması önerilmiştir. Uluslararası kılavuzlarda uyku öncesinde yaşa göre ara öğün alınması gereken glukoz değerinin belirlenmesine gerek duyulmaktadır.

Birçok çalışmada ara öğün alım sıklığı artışı HbA1c değerlerinde artış ile ilişkilendirilmektedir (71, 79-81). Ayrıca günümüzde tedaviden bağımsız olarak CGM sistemi kullanan diyabetli bireylerin glisemik kontrolü değerlendirilirken, HbA1c'nin, glukoz değerlerinin hedef aralıkta olduğu zaman dilimi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (5, 21). Sürekli Glukoz İzlem Verilerinin Yorumlanması için Klinik Hedefler Uluslararası Uzlaşma Raporu'na göre glukozun hedef aralığın üzerinde ve altında olma yüzdeleri için belirlenen bazı eşik değerleri klinik açıdan daha önemlidir. Hipoglisemi ve hipergliseminin düzeyini tanımlamak durumun aciliyetini ve önemini belirlemek açısından gereklidir. Klinik değerlendirmede sensör glukoz değerinin 181-250 mg/dL olması 1. düzey, >250 mg/dL olması ise 2. düzey hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır. Glukozun sürekli hiperglisemik seyretmesi, ketonların oluşması ve asidoz gelişmesi ile oluşan tablo ise 3. düzey hiperglisemi olan diyabetik ketoasidoz tablosunu ifade etmektedir (6). Klinik değerlendirmede semptom olsun veya olmasın, 15 dk veya daha fazla süre sensör glukoz değerinin <70-54 mg/dL olması 1. düzey, <54 mg/dL olması ise 2. düzey hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli hipoglisemi olarak tanımlanan 3. düzey hipoglisemide ise bilinç kaybının

gerçekleşmesi nedeniyle hipogliseminin tedavisi için dış yardım gerekmektedir. Bu düzey için belirlenmiş bir glukoz düzeyi bulunmamaktadır. Hem hipoglisemi hem hiperglisemi için 2. düzey ve üzeri klinik açıdan önemli olup hemen müdahale edilmesi gerekmektedir (6, 21).

Test öğünleri sonrası erken dönem (0-2 sa), geç dönem (2-6 sa) ve tüm zamanlardaki (0-6 sa) glukoz değerlerinin Sürekli Glukoz İzlem Verilerinin Yorumlanması için Klinik Hedefler Uluslararası Uzlaşma Raporu'nda bildirilen en yararlı on parametreden TIR, 1.ve 2.düzye hipoglisemi yüzdeleri, 1.ve 2.düzye hiperglisemi yüzdeleri, ortalama glukoz, standart sapma (SD) ve glisemik dalgalanma katsayısı (CV) bakımından dağılımı sırasıyla Tablo 4.11., Tablo 4.12. ve Tablo 4.13.'te verilmiştir. Erken dönem, geç dönem ve tüm zamanlar için TIR değerinin en fazla olduğu durum, kontrol öğününde gözlenmiştir.

Hipergliseminin azaltılması uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde çok önemlidir (21, 149). Ayrıca bilişsel fonksiyon üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle çocukluk döneminde ayrı bir öneme sahiptir (149). Sürekli glukoz ölçüm sistemleri HbA1c ölçümünün sağlayamadığı hipoglisemik ve hiperglisemik periyotların belirlenebilmesine imkan tanımaktadır (6). Bu araştırmada kontrol ve test öğünlerinin hiperglisemik etkileri sensör glukoz verilerinden TAR1 ve TAR2 analizi ile de değerlendirilmiştir. Tüm zamanlarda (0-6sa) 1.düzye hiperglisemide olma yüzdesi süt ve yoğurt öğününde test öğünü verilmeyen güne göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$). Kefir öğünü sonrası TAR1 değeri, süt ve yoğurt öğünlerinde olduğu gibi kontrol öğününe göre yüksek bulunmamıştır. 2.düzye hiperglisemide olma yüzdeleri bakımından ise süt, yoğurt ve kefir öğünleri test öğünü verilmeyen deneme günlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,007$, $p=0,045$) (Tablo 4.13.). Bu çalışmaya katılan çocukların günlük toplam insülin dozunun % 42,8'ini bazal insülin oluşturmakta olup, okul önesi dönem çocuklar için önerilen % 20-40 oranlarının üstündedir. Buna rağmen test öğünü sonlandırma nedenlerinin çoğunluğunun (% 81,3) hiperglisemi nedeniyle gerçekleşmiş olması ve süt, yoğurt öğünleri sonrası TAR2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış olması, kontrol öğününe göre

glisemik değişkenliğin göstergesi olan glisemik değişkenlik katsayısının tüm test öğünlerinde < 36 olması ve deneme günlerinin CV değerlerinin benzer olması ($p=0,565$) test öğünlerinden sonra glukoz değerlerinde ani değişim olmadığının, hiperglisemik etkinin yavaş değişimli ve stabil kaldığının göstergesi olabilir.

Erken dönemde süt ve yoğurt öğünlerinin TIR değerleri test öğünü verilmeyen öğüne göre (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,014$) geç dönem ve tüm zamanlarda ise süt, yoğurt ve kefir öğünlerinin TIR değerleri test öğünü verilmeyen deneme günlerine göre daha az bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.11., Tablo 4.12. ve Tablo 4.13.). TIR değerinin azalması TAR değerlerinin artması ile ilişkilidir. Diyetle alınan karbonhidratların yanı sıra proteinlerin de glukoz homeostazı üzerine etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle test öğünlerinin süt ve ürünlerinden oluşması hiperglisemik sürece karbonhidratların yanı sıra protein ve yağ içerikleri ile de katkı sağlamış olabilir. 1980'lerin ortalarında, Gannon ve ark. (150) tip 2 diyabetli bireylerde sütün güçlü bir insülin sekretegogu olduğunu göstermiştir. Birkaç yıl sonra, Schrezenmeir ve ark. (151) tarafından, sağlıklı bireylerde süt içeren bir ara öğüne verilen tokluk glukoz ve insülin yanıtlarının korelasyon göstermediği bulunmuştur. Süt ve ürünlerinin insülinotropik etkisi için olası bir açıklama olarak, süt ve ürünlerinin karbonhidrat, protein ve yağları bir arada içermesi ve bu bileşenlerin insülin sekresyonunu veya bir öğünün insülin ihtiyacını artırabileceği belirtilmiştir (152).

Ostman ve ark. (152)'nin sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada, süt ve yoğurdun glisemik etkilerinin yanı sıra insülinemik etkileri de araştırılmıştır. Yüksek glisemik indeksli ekmek içeren bir kahvaltının tek başına tüketilmesine kıyasla yoğurt eklenerek tüketildiğinde postprandiyal glisemiye önemli ölçüde azalttığı gözlenirken süt ürünlerinin düşük glisemik indeks değerlerine sahip olmasına rağmen beklenenden 3-6 kat daha fazla insülin yanıtı (insülinemik indeks) oluşturduğu bildirilmiştir. Süt ürünlerinden sonra salınan insülin miktarının eşdeğer miktarda laktoz alımına kıyasla oluşandan daha fazla olması, laktoza ek olarak bazı süt bileşenlerinin insülin salgısını uyarabildiğini göstermektedir (152, 153). Bu bulgu, sütün β hücre fonksiyonu azalmış (T2D'li) veya yok (T1D'li) olan bireylerde test edildiğinde, sütteki insülinotropik bileşenlere yanıt verebilen sağlıklı bireylere kıyasla

daha yüksek glisemik yanıt oluşturabileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada ilginç bir şekilde öğüne yoğurt eklendiğinde standart öğüne (beyaz ekmek) kıyasla hem glisemik hem de insülinemik yanıtın önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (152). Diyabetli bireyler için postprandiyal kan glukoz yanıtları önemliken, postprandiyal insülinemik yanıtların ölçümü de eşit derecede öneme sahiptir (136). Holt ve ark. (154) tarafından geliştirilen insülinemik indeks (II) kavramı, farklı besinlerden gelen 1000 kJ enerji alımı sonrasında oluşan postprandiyal insülin yanıtının sistematik olarak derecelendirilmesini ifade etmektedir. İnsülinemik indeksin hesaplanmasında test besininin eşit miktarda karbonhidrat içeren miktarları yerine izoenerjik porsiyon büyüklüğü kullanılmaktadır. Bunun nedeni, karbonhidratın insülin salgılanmasını uyaran en önemli makro besin ögesi olsa da tek etken olmamasıdır. Protein ve yağdan zengin besinler, güçlü insülinotropik etkenler olarak tanımlanmıştır (155). Ek olarak, II testinde referans besin olarak, glukoz yerine az da olsa yağ ve protein içeren bir öğünü temsil etmesi nedeniyle beyaz ekmek kullanılmıştır. Aynı çalışmada kefirin insülinemik indeks değerinin beyaz ekmek ile benzer olduğu gösterilmiştir. Yumurta, sığır eti, balık, mercimek, peynir, kek ve çörek gibi protein ve yağdan zengin bazı besinlerin, beyaz ekmek ve esmer pirinç gibi karbonhidrattan zengin besinlerle benzer insülin yanıtı oluşturdukları bulunmuştur. Başka bir deyişle; protein ve yağdan zengin besinlerin, glukoz yanıtlarından bağımsız olarak insülin yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir (154). Bazı araştırmalar sütün düşük GI içeriğine sahip olmasına rağmen II yanıtının beklenenden fazla olduğunu ve GI ve II arasındaki bu tutarsızlığın aminoasit örüntüsünden kaynaklanabileceğini göstermektedir (152, 156, 157).

Besin içinde alınan farklı protein kaynaklarının glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinde de farklılık gösterdiği bilinmekte olup, bazı amino asitler insülin salgısını uyarmada daha güçlüdür (153). van Loon ve ark. (158) tarafından sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada, karbonhidrat, buğday protein hidrolizati ve aminoasit karışımı içeren içeceğin tüketilmesi ile plazma lösin, fenilalanin ve tirozin düzeyleri ve insülin yanıtı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca Calbet ve MacLean (159), özellikle lösin, izolöysin, valin, fenilalanin ve arginin için insülin yanıtı ile plazma amino asit yanıtındaki artış arasında yakın bir ilişki tanımlamıştır. Özellikle

en sık bilinen insülinotropik amino asitlerin (lösin, valin, izolöysin) plazmadaki düzeylerinin insülinotropik etkinin varlığını göstermek için önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir (153, 158, 159). Nilsson ve ark. (153) tarafından 12 sağlıklı bireyde eşit miktarda laktoz içeren farklı protein kaynaklarının glisemiye etkileri incelendiğinde plazma lösin, prolin, glutamin, valin, lizin, izolöysin ve alanin düzeyinin en fazla süt öğününde olduğu gözlenmiştir. Diyetle alınan proteinlerin karaciğerde glukoz yapımına katkı sağlamasında, aminoasitlerin glukoneogenez için substrat olması ve glukagon, kortizol, büyüme hormonu ve IGF-1 konsantrasyonlarını artırması ile gerçekleştiği bildirilmiştir (53). Bu araştırmada kontrol ve test öğünleri sonrası bireylerin plazma glukagon, kortizol, GLP-1 düzeyleri gibi glukoz homeostazında rol oynayan hormonlara bakılmadığı için elimizdeki veriler hipergliseminin hormonlara bağlı nedenlerini açıklamak için yeterli değildir.

Laktoz intoleransı olan bireylerde süt yerine fermente süt ürünlerinin tüketilmesi önerilmektedir. Örneğin, yoğurdun laktoz sindirim bozukluğu olan bireylerde toleransı iyileştirdiği defalarca kanıtlanmıştır (160, 161). Yoğurta fermentasyon sonucu laktoz oranının % 20-28 oranında azaldığı bildirilmiştir (162). Kefir, kefir daneleri kullanılarak sütün laktik-alkolik fermentasyonu ile elde edilmekte olup, probiyotik özellikle mikroorganizmaları içermektedir. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar, hipokolesterolemik etki, antihipertansif, antioksidan aktivite, antikarsinojenik, antiallerjik ve antidiyabetik özelliklerinin yanı sıra barsak mikrobiyotası için birçok yararı olan fonksiyonel bir içecektir. Kefirin fermentasyonunda ise sütteki laktozun yaklaşık % 30'u hidrolize olarak glukoz ve galaktoza dönüşmektedir. Laktoz toleransının artmasında bu dönüşümün yanı sıra gastrik boşalmanın geciktirilmesi ve başlangıç kültüründe β galaktosidaz enziminin var olmasının da etkili olabileceği bildirilmiştir(163). Kefir ve yoğurdun tip 2 diyabetli bireylerde glisemik yanıt üzerine etkilerinin araştırıldığı bir klinik çalışmada, 8 hafta boyunca günde 600 g kadar kefir tüketiminin kontrol grubuna kıyasla açlık glukoz değerini ($161,6 \pm 57,71$ mg/dL, $139,2 \pm 46,66$ mg/dL) ve HbA1c değerinde ($\% 7,6 \pm 1,22$, $\% 6,4 \pm 1,91$) anlamlı bir düşüş sağladığı bulunmuştur. Kefirin oksidatif stres üzerine olumlu etkileri, glukozun emilimini ve insülin yanıtını azaltılması ile glisemi üzerine

olumlu etkileri olacağı belirtilmiştir (160). Bu araştırmaya katılan çocukların herhangi bir laktoz malabsorpsiyon öyküsü bulunmadığından süt, yoğurt ve kefir test öğünlerindeki laktozun sindirimini benzer olduğu düşünülmüştür. Laktozun glisemiye olan katkısı diğer şekerler veya nişastadan daha düşük olmasının yanı sıra sütteki protein içeriği nedeniyle glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1), peptit YY (PYY) ve kolesistokinin (CCK) gibi kan şekerini de etkileyen, gastrik boşalmayı geciktiren ve gıda alımını baskılayan glukoregülatuar gastrointestinal hormonların salgılanmasına da neden olmaktadır (164).

Literatürde ara öğün alımının ve sıklığının glisemiye etkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. 2014-2018 yılları arasında, 13-16 yaş aralığında T1D'li 319 bireyin ara öğün alımının TIR ile ilişkisinin değerlendirildiği FLEX (Flexible Lifestyles Empowering Change) çalışmasında, 3 ana öğüne ek olarak kuşluk ve/veya ikindi ara öğününün alınması ve gece ara öğününün alınmaması TIR'de artış ile ilişkili bulunurken ($p=0,03$), 17.00'den sonra yeme sıklığının artması TIR'de azalma ilişkili bulunmuştur ($p=0,03$) (134). Benzer şekilde bu araştırmada süt, yoğurt ve kefir öğünlerinden sonra erken ve geç dönemde TIR istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmakta olup ($p<0,050$), test öğünü verilmeyen deneme günlerinde TIR'in zamanla değişmediği bulunmuştur ($p=0,839$). Erken dönem ve geç dönem arasında TIR'de en fazla azalmanın olduğu test öğünü süt öğünü iken (değişim: sütte % 24,51 ($p<0,001$), yoğurt:% 18,60 ($p=0,006$), kefir:% 16,99 ($p=0,010$), test öğünü verilmeyen durumda toplam süreçte TIR benzer kalmıştır ($p=0,839$) (Tablo 4.15.).

TIR değerlerinin süt, yoğurt ve kefir öğünlerinde geç dönem ve tüm zamanlarda azalması TAR düzeylerinin artması ile ilişkili bulunmuştur. Test öğünleri sonrası glukoz değerinin 300 mg/dL'ye kadar ulaşmasına izin verilmesi nedeniyle hiperglisemide geçirilen zaman yüzdesi hakkında hipoglisemide geçirilen zaman yüzdesine kıyasla daha çok veri elde edilebilmiştir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı tarafından T1D tanısı ile takip edilen ve çoklu doz insülin tedavisi alan 5-8 yaş arasındaki 28 çocuk ile yürütülmüştür. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir:

1. Erken dönemde (0-2 saat), geç dönemde (2-6 saat) ve toplam test süresince (0-6 saat), süt, yoğurt ve kefir öğünleri ile test öğünü verilmeyen günlerde ortalama glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). Test öğünü verilmeyen güne, göre test öğünü verilen günlerde hem erken dönemde hem geç dönemde hem de toplam test süresince ortalama glukoz değerleri önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Buna karşılık erken, geç dönemlerde ve toplam test süresince süt, yoğurt ve kefir öğünlerinin ortalama glukoz değerleri benzerdir.
2. Test öğünleri sonrası ortalama glukoz düzeyinde en hızlı artış test öğünü verildikten sonraki ilk saatte gerçekleşirken, ortalama glukoz değeri en yüksek düzeye 2. saatte ulaşılmıştır.
3. iAUC değerlerinde test öğünü verilmeyen güne göre test öğünlerinin erken dönem (0-2 sa iAUC), geç dönem (2-6 sa iAUC) ve tüm test süresince (0-6 sa iAUC) oluşturduğu glukoz artış alanları istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0,001$), test öğünlerinin oluşturduğu glukoz artış alanları benzerdir.
4. Test öğünleri sonrasındaki 6 saatlik dönemde iAUC'nin değişimini değerlendirmek için tüm zaman dilimi 2'şer saatlik eşit zaman dilimlerine bölünerek hesaplandığında ise, süt öğünü ve test öğünü verilmeyen deneme günlerinde 0-2 saat, 2-4 saat ve 4-6 saatlik zaman dilimleri arasındaki iAUC benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0,092$ ve $p=0,563$). Yoğurt ve kefir öğünleri sonrası ise iAUC değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,011$).
5. Erken dönem (0-2 saat), geç dönem (2-6 saat) ve toplam test süresince (0-6 saat) kontrol ve test öğünleri sonrasında % 12 oranında hiperglisemi (≥ 300 mg/dL), % 3 oranında hipoglisemi (<70 mg/dL) geliştiği için test

- sonlandırılmıştır. Testlerin sonlanım nedenlerinin büyük çoğunluğunun (% 14) hiperglisemi nedeniyle olduğu görülmüştür ($p=0,017$).
6. Hiperglisemiye bağlı testin sonlandırılma oranları sırasıyla süt (% 7, n=8 gün), yoğurt (% 4, n=4 gün) ve kefir (% 1, n=1 gün) öğünleri için olmuştur. Kontrol ve test öğünlerinde sonlanımların çoğunluğu 2-6 saat arasında gerçekleşmiştir (sırasıyla süt için % 86, yoğurt için % 75 ve kefir için % 100). Kontrol günü için hiperglisemi nedeniyle test sonlandırılmamıştır.
 7. Hipoglisemiye bağlı test sonlandırılma oranlarına bakıldığında bu oranın kontrol gününde % 2 (n=2 gün) ve yoğurt öğününde % 1 (n=1 gün) olduğu saptanmıştır. Süt ve kefir öğünleri sonrası hipoglisemi nedeniyle test sonlandırılması gerçekleşmemiştir.
 8. Erken dönemde (0-2 sa), glukozun hedef aralıkta olduğu zaman dilimini ifade eden Time in Range (TIR) değerleri süt öğünü için % 47,3, yoğurt öğünü için % 49,1, kefir öğünü için % 58,8 iken, test öğününün verilmediği gün için % 74,8 olarak bulunmuştur. Test öğünü verilmeyen deneme günündeki TIR değeri, süt öğününe ($p=0,002$) ve yoğurt öğününe ($p=0,014$) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kefir öğünü için TIR değeri hem kontrol hem de diğer test öğünlerine göre farklı bulunmamıştır.
 9. Yalnızca kefir ve test öğünü verilmeyen günlerde 1.düzy hipoglisemi (TBR1) gözlenmiş olup, tüm deneme günleri benzerdir ($p=0,159$). Kontrol ve test öğünleri sonrası erken dönemde 2.düzy hipoglisemi (TBR2) gözlenmemiştir.
 10. 1.düzy hiperglisemide olma yüzdeleri (TAR1) bakımından yalnızca test öğünü verilmeyen deneme günü ile yoğurt öğünü arasında fark gözlenmiş olup ($p=0,031$), 1.düzy hiperglisemi erken dönemde en fazla oranda yoğurt öğünü sonrasında görülmüştür. 2.düzy hiperglisemide olma yüzdeleri (TAR2) bakımından kontrol öğününe göre süt ($p=0,009$) ve kefir ($p=0,012$) öğünlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
 11. Erken dönem glukoz yanıtında glisemik değişkenlik parametresi olan % CV değeri tüm test öğünlerinde < 36 olup, kontrol günü hariç test öğünlerinin glisemik değişkenlik katsayıları benzer bulunmuştur ($p=0,121$).

12. Geç dönemde (2-6 sa), TIR değerleri süt oğünü için % 22,8, yoğurt oğünü için % 30,5, kefir oğünü için % 41,8 iken, test oğününn verilmediği gün için % 75,3 olarak bulunmuştur. Test oğünü verilmeyen deneme günündeki TIR değeri süt oğnne göre ($p < 0,001$), yoğurt oğnne ($p = 0,001$) ve kefir oğnne ($p = 0,012$) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
13. Kontrol ve test oğnleri sonrası 1.düzey hipoglisemi (TBR1) grlme yüzdeleri benzerdir ($p = 0,104$). TBR2 yalnızca test oğn verilmeyen deneme gününde gözlenmiş olup, test oğnleri arasındaki fark benzerdir ($p = 0,328$).
14. TAR1 değerlendirildiğinde, yalnızca yoğurt oğn ile test oğn verilmeyen deneme günü arasında fark gözlenmiştir ($p = 0,004$). TAR2 bakımından kontrol oğnne göre yalnız süt oğn daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).
15. Geç dönem glisemik değişkenlik tüm oğnlerde $< % 36$ olup, süt ve yoğurt oğnnde kontrol gününe kıyasla daha az bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,001$ ve $p < 0,001$).
16. Test süresi boyunca (0-6 sa) ise, glukozun hedef aralıkta olduğu zaman dilimi (TIR) değerleri süt oğn için % 34,7, yoğurt oğn için % 38,7, kefir oğn için % 45,9 iken, test oğnnn verilmediği deneme günü için % 75,5 olarak bulunmuştur. Test oğn verilmeyen deneme günündeki TIR değeri süt oğnne ($p < 0,001$), yoğurt oğnne ($p < 0,001$) ve kefir oğnne ($p = 0,004$) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
17. TBR1 yalnızca süt oğnnde gözlenmezken, kontrol günü, yoğurt oğn ve kefir oğn arasındaki fark benzerdir ($p = 0,054$). Kontrol ve test oğnleri sonrası tüm süreçte TBR2 benzerdir ($p = 0,326$).
18. TAR1 değerlendirildiğinde, kontrol gününe göre süt oğn ($p = 0,002$) ve yoğurt oğn ($p < 0,001$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TAR2 bakımından kontrol oğnne göre süt ($p < 0,001$), yoğurt ($p = 0,007$) ve kefir ($p = 0,012$) oğnlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.
19. Test süresi boyunca glisemik değişkenlik tüm test oğnlerinde $< % 36$ olup, test oğnlerinin glisemik değişkenlik katsayıları benzer bulunmuştur ($p = 0,565$).

20. Erken dönemde süt ve yoğurt öğünlerinin TIR değerleri test öğünü verilmeyen deneme günlerinden anlamlı olarak daha az bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,014$).
21. Geç dönem ve tüm zamanlarda ise süt, yoğurt ve kefir öğünlerinin TIR değerleri, test öğünü verilmeyen deneme günlerinden anlamlı olarak daha az bulunmuştur ($p<0,001$).
22. TIR değerlerindeki değişim incelendiğinde, süt öğünü ($p<0,001$), yoğurt öğünü ($p=0,006$), kefir öğünü ($p=0,010$) deneme günlerinde TIR değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur.

6.1. Öneriler

Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerin tedavisi için kılavuzlarda tedaviden bağımsız olarak ana ve ara öğün öncesi glukoz ölçümünün yapılması önerilmesine rağmen, glukoz düzeylerine ve yaşa göre ara öğün gereksinmesine dair bir öneri yer almamaktadır. Bununla birlikte klinik uygulamalarda gece hipoglisemisinin önlenmesi için rutin olarak gece ara öğünü alınması ile ilgili çeşitli beslenme stratejileri önerilse de, gece ara öğününün gerekliliği ve bileşimine dair kanıta dayalı bir öneri bulunmamaktadır. Karbonhidratlar postprandiyal glisemik yanıt üzerinde etkisi olan temel makro besin ögesi olmasına rağmen protein ve yağların da kan glukozunda gecikmiş ve önemli bir yüksekliğe neden olduğu bilinmektedir. Uyku öncesi glukoz düzeyine ve yaşa göre ara öğün alım önerilerine ve bu öğünün bileşimine dair önerilere gerek duyulmaktadır. Bu nedenle,

- Çalışma sonuçları test öğünleri sonrasında hem erken hem geç dönem hem de tüm test süresince glisemik yanıtın arttığını, TIR değerinin azaldığını göstermektedir. Uyku öncesi yaşa göre önerilen hedef glukoz aralığında iken alınan gece ara öğünün nokturnal hiperglisemiye neden olacağı konusunda veriler elde edilmiştir.
- Çalışmadan elde edilen veriler gece ara öğünü almamanın ara öğün seçeneklerine kıyasla normogliseminin sürdürülmesi için daha iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

- Hipogliseminin önlenmesi açısından gece ara öğünü alınması için sensör glukoz eşik değerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır.
- Ara öğün alım kararı verilirken CGM glukoz değeri (mg/dL veya mmol/L) glukozun yükselme veya düşme eğilimi ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Nokturnal gliseminin hedefte olmasını sağlamak için alınacak gece ara öğünün en uygun bileşimin nasıl olması gerektiğinin değerlendirilmesi adına ileride yapılacak çalışmalar için karbonhidrat içeriği daha düşük, protein ve yağ içeriği daha yüksek olan öğünlerle planlama yapılabilir.
- MDI tedavisi ve CSII tedavisi alan bireylerde tedaviye özgü gece ara öğünü alım önerilerine gerek duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:7-19.
2. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S208-S31.
3. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-35.
4. Peyrot M, Rubin RR, Group SS. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med*. 2013;30(4):464-7.
5. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105-14.
6. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
7. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:302-25.
8. Guemes A, Cappon G, Hernandez B, Reddy M, Oliver N, Georgiou P, et al. Predicting Quality of Overnight Glycaemic Control in Type 1 Diabetes Using Binary Classifiers. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2020;24(5):1439-46.
9. Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Are bedtime nutritional strategies effective in preventing nocturnal hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes? *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):577-87.
10. Robart E, Giovannini-Chami L, Savoldelli C, Baechler-Sadoul E, Gastaud F, Tran A, et al. Variation of carbohydrate intake in diabetic children on carbohydrate counting. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:227-35.
11. VanderWel BW, Messer LH, Horton LA, McNair B, Cobry EC, McFann KK, et al. Missed Insulin Boluses for Snacks in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):507-8.
12. S. Francesca Annan LAH, Elisabeth Jelleryd, Tamara Hannon, Shelley Rose, Sheryl, Salis JB, Paula Chinchilla, M. Loredana Marcovecchio. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional Management in Children and Adolescents with Diabetes. 2022.
13. Schübert H, Müller UA, Kramer G, Müller N, Heller T, Kloos C, et al. Snacking is Common in People with Diabetes Type 1 and Type 2 with Insulin Therapy and Is Not Associated With Metabolic Control or Quality of Life. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(07):461-7.

14. Gökçe T, Mutlu GY, Can E, Eviz E, Muradoğlu S, Hatun Ş. Tip 1 Diyabetli Okul Öncesi Dönem Çocuklarda Yatmadan Önce Süt İçmenin Gece Glukoz Seyrine Etkisi: Vaka Sunumları. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2020;48(2):109-18.
15. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-77.
16. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S17-s38.
17. IDF Diabetes Atlas 10th edition: International Diabetes Federation; 2021.
18. Yeşilkaya E, Cinaz P, Andıran N, Bideci A, Hatun Ş, Sarı E, et al. First report on the nationwide incidence and prevalence of Type 1 diabetes among children in Turkey. *Diabetic Medicine*. 2017;34(3):405-10.
19. Poyrazoğlu Ş, Bundak R, Yavaş Abalı Z, Önal H, Sarıkaya S, Akgün A, et al. Incidence of Type 1 Diabetes in Children Aged Below 18 Years during 2013-2015 in Northwest Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):336-42.
20. Aycan Z. T.C. Sağlık Bakanlığı, Çocukluk Çağı Diyabeti Eğitimci Rehberi. 2020.
21. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S83-S96.
22. Sundberg F, Barnard K, Cato A, de Beaufort C, DiMeglio LA, Dooley G, et al. Managing diabetes in preschool children. 2017.
23. Association AD. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement_1):S73-S84.
24. Nathan D, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
25. Hanas R. *Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults, 7th Edition: Class Publishing Ltd.*; 2019.
26. Van Loocke M, Battelino T, Tittel SR, Prahald P, Goksen D, Davis E, et al. Lower HbA1c targets are associated with better metabolic control. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1513-20.
27. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2015;38(6):971-8.
28. Hatun Ş, Demirbilek H, Darcan Ş, Yüksel A, Binay C, Şimşek DG, et al. Evaluation of therapeutics management patterns and glycemic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;119:32-40.

29. Rewers MJ, Pillay K, De Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15:102-14.
30. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S97-S112.
31. Assoc AD. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S85-S99.
32. Kropff J, Bruttomesso D, Doll W, Farret A, Galasso S, Luijf YM, et al. Accuracy of two continuous glucose monitoring systems: a head-to-head comparison under clinical research centre and daily life conditions. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17(4):343-9.
33. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015;17(3):177-86.
34. Cengiz E. Analysis of a remote system to closely monitor glycemia and insulin pump delivery—is this the beginning of a wireless transformation in diabetes management? *Journal of diabetes science and technology*. 2013;7(2):362-4.
35. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(11):787-94.
36. DeSalvo DJ, Miller KM, Hermann JM, Maahs DM, Hofer SE, Clements MA, et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: International comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatric diabetes*. 2018;19(7):1271-5.
37. Champakanath A, Akturk HK, Alonso GT, Snell-Bergeon JK, Shah VN. Continuous Glucose Monitoring Initiation Within First Year of Type 1 Diabetes Diagnosis Is Associated With Improved Glycemic Outcomes: 7-Year Follow-Up Study. *Diabetes Care*. 2022.
38. Association AD. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement_1):S111-S24.
39. Control D, Group CTR. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J pediatr*. 1994;125:177-88.
40. Bode BW, Kaufman FR, Vint N. An expert opinion on advanced insulin pump use in youth with type 1 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):145-54.
41. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2017;40(6):764-70.
42. Dietetics AoNa. Academy of Nutrition and Dietetics Definition of Terms ListFebruary 2021.
43. Derneği DD. Diyabet Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi. 2019.

44. Rodbard D. Optimizing the estimation of carbohydrate-to-insulin ratio and correction factor. *Diabetes technology & therapeutics*. 2018;20(2):94-7.
45. Geyer MC, Rayner CK, Horowitz M, Couper JJ. Targeting postprandial glycaemia in children with diabetes: Opportunities and challenges. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(4):766-74.
46. Smart C, King B, McElduff P, Collins C. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabetic Medicine*. 2012;29(7):e21-e4.
47. Baechle C, Hoyer A, Castillo-Reinado K, Stahl-Pehe A, Kuss O, Holl RW, et al. Eating frequency and carbohydrate intake in adolescents with type 1 diabetes differ from those in their peers and are associated with glycemic control. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2018;126(05):277-86.
48. Brand-Miller JC, Petocz P, Colagiuri S. Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes: response to franz. *Diabetes care*. 2003;26(12):3363-4.
49. Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: an International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrition, Metabolism and cardiovascular diseases*. 2015;25(9):795-815.
50. Özel H. Glisemik indeks ve yük: Gerçekler ve çelişkiler. *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-II*. 2015;1:109-36.
51. Bozzetto L, Alderisio A, Giorgini M, Barone F, Giacco A, Riccardi G, et al. Extra-virgin olive oil reduces glycemic response to a high-glycemic index meal in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2016;39(4):518-24.
52. Parillo M, Annuzzi G, Rivellese A, Bozzetto L, Alessandrini R, Riccardi G, et al. Effects of meals with different glycaemic index on postprandial blood glucose response in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine*. 2011;28(2):227-9.
53. Paterson M, Bell KJ, O'Connell SM, Smart CE, Shafat A, King B. The role of dietary protein and fat in glycaemic control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management. *Current diabetes reports*. 2015;15(9):1-9.
54. Khan MA, Gannon MC, Nuttall FQ. Glucose appearance rate following protein ingestion in normal subjects. *Journal of the American College of Nutrition*. 1992;11(6):701-6.
55. Paterson M, Smart C, Lopez P, McElduff P, Attia J, Morbey C, et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabetic Medicine*. 2016;33(5):592-8.
56. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, McElduff P, Lopez PE, Jones TW, et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3897-902.
57. Paterson MA, Smart CEM, Lopez PE, Howley P, McElduff P, Attia J, et al. Increasing the protein quantity in a meal results in dose-dependent effects on postprandial glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34(6):851-4.
58. American Diabetes A. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S180-S99.

59. Neu A, Behret F, Braun R, Herrlich S, Liebrich F, Loesch-Binder M, et al. Higher glucose concentrations following protein-and fat-rich meals—the Tuebingen Grill Study: a pilot study in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015;16(8):587-91.
60. Bell KJ, Fio CZ, Twigg S, Duke S-A, Fulcher G, Alexander K, et al. Amount and type of dietary fat, postprandial glycemia, and insulin requirements in type 1 diabetes: a randomized within-subject trial. *Diabetes Care*. 2020;43(1):59-66.
61. Kaya N. Tip 1 diyabette diyet proteinlerinin ve yağlarının kan glukozu üzerine etkilerinin belirlenmesi. 2014.
62. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, Bucey NN, Rovner AJ, Volkening LK, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2174-6.
63. Gellar LA, Schrader K, Nansel TR. Healthy eating practices: perceptions, facilitators, and barriers among youth with diabetes. *Diabetes Educ*. 2007;33(4):671-9.
64. Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jorgensen K, Childhood NSG. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia*. 2008;51(4):554-61.
65. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potato chips? *Diabetes Care*. 2006;29(5):982-7.
66. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM, et al. Dietary intake among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(5):689-97.
67. Øverby N, Flaaten V, Veierød M, Bergstad I, Margeisdottir H, Dahl-Jørgensen K, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia*. 2007;50(2):307-16.
68. Deeb A, Elbarbary N, Smart CE, Beshyah SA, Habeb A, Kalra S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines: Fasting during Ramadan by young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(1):5-17.
69. Overby NC, Margeisdottir HD, Brunborg C, Andersen LF, Dahl-Jorgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia*. 2007;50(10):2044-51.
70. Matejko B, Kiec-Wilk B, Szopa M, Trznadel Morawska I, Malecki MT, Klupa T. Are late-night eating habits and sleep duration associated with glycemic control in adult type 1 diabetes patients treated with insulin pumps? *J Diabetes Invest*. 2015;6(4):460-4.
71. Almoraie NM, Saqaan R, Alharthi R, Alamoudi A, Badh L, Shatwan IM. Snacking patterns throughout the life span: potential implications on health. *Nutr Res*. 2021;91:81-94.
72. Hanas R. Type 1 diabetes in children, adolescents, and young adults: how to become an expert on your own diabetes.: Class Publishing Ltd.; 2012.
73. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:205-26.
74. Igudesman D, Crandell J, Zhong VW, Sarteau AC, Kahkoska AR, Corbin K, et al. Dietary intake on days with and without hypoglycemia in youth with type 1 diabetes: The Flexible Lifestyle Empowering Change trial. *Pediatric Diabetes*. 2020;21(8):1475-84.

75. Gage R, Girling-Butcher M, Joe E, Smith M, Mhurchu CN, McKerchar C, et al. The Frequency and Context of Snacking among Children: An Objective Analysis Using Wearable Cameras. *Nutrients*. 2021;13(1).
76. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, Carria LR, Tichy EM, Weyman K, et al. Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2016;18(12):794-9.
77. Nansel TR, Lipsky LM, Liu AY, Laffel LMB, Mehta SN. Contextual Factors Are Associated with Diet Quality in Youth with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(8):1223-9.
78. Seckold R, Howley P, King BR, Bell K, Smith A, Smart CE. Dietary intake and eating patterns of young children with type 1 diabetes achieving glycemic targets. *Bmj Open Diab Res Ca*. 2019;7(1).
79. Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, Al-Ozairi E, Rosen J, Mathieu C. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endo*. 2021;9(11):776-85.
80. Maffei C, Tomasselli F, Tommasi M, Bresadola I, Trandev T, Fornari E, et al. Nutrition habits of children and adolescents with type 1 diabetes changed in a 10 years span. *Pediatric Diabetes*. 2020;21(6):960-8.
81. Li C, D'Agostino RB, Dabelea D, Liese AD, Mayer-Davis EJ, Pate R, et al. Longitudinal association between eating frequency and hemoglobin A1c and serum lipids in diabetes in the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(6):1073-8.
82. Aycan Z. Çocukluk Çağı Diyabeti: Tanı ve Tedavi Rehberi. Ulusal Çocuk Diyabet Grubu. Ankara: Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği; 2018.
83. Siamashvili M, Davis HA, Davis SN. Nocturnal hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: an update on prevalence, prevention, pathophysiology and patient awareness. *Expert Rev Endocrinol*. 2021;16(6):281-93.
84. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM, Chase HP, Messer L, Buckingham BA, et al. Factors Associated with Nocturnal Hypoglycemia in At-Risk Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015;17(6):385-91.
85. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014;3(4):372-83.
86. Hochuli M, Christ E, Meienberg F, Lehmann R, Krutzfeldt J, Baumgartner MR. Alternative nighttime nutrition regimens in glycogen storage disease type I: a controlled crossover study. *J Inher Metab Dis*. 2015;38(6):1093-8.
87. Hermida RC, Garcia L, Ayala DE. Circadian variation of growth hormone secretion in normal prepubertal children. Comparison to constitutional growth delay and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1996;19(5):273-83.
88. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJH, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using Lispro insulin before meals - A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care*. 2003;26(1):9-15.
89. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, Jeng L, Halvorson M, Devoe DJ, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr-Ur*. 2002;141(5):625-30.

90. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot H-J, Chiarelli F, et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. *Diabetes care*. 2001;24(8):1342-7.
91. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, Steigleder-Schweiger C, Karges W, Holl RW, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):51-8.
92. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
93. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *B World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
94. Alva S, Bailey T, Brazg R, Budiman ES, Castorino K, Christiansen MP, et al. Accuracy of a 14-day factory-calibrated continuous glucose monitoring system with advanced algorithm in pediatric and adult population with diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2022;16(1):70-7.
95. Erhardt DJ. *Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS)*. 7.2 ed. Stuttgart, Almanya 2010.
96. ZG. M-ALaL-R. Cardiovascular Adverse Outcomes as Challenges on Glycemic Variability Among Patients with Type 2 Diabetes on Intensive Insulin Therapy: The Role of Medical Nutrition Therapy with Automatic Snacking. *Series of Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. 2021;3(2):59-68.
97. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap*. 1998;66:1-140.
98. Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, Baudon D, Perlemuter L. Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes Care*. 1990;13(2):172-5.
99. George D, & Mallery, P. . *SPSS for Windows step by step : a simple guide and reference*, 17.0 update. 10th ed: Boston : Allyn & Bacon; 2010.
100. Alpar R. *Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinde Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlilik Güvenirlik*. Ankara: Detay Yayıncılık; 2018.
101. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, Chew EY, Wong TY, Calliari LE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2018;19:262-74.
102. Lennerz BS, Koutnik AP, Azova S, Wolfsdorf JI, Ludwig DS. Carbohydrate restriction for diabetes: rediscovering centuries-old wisdom. *J Clin Invest*. 2021;131(1).
103. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S125-S43.
104. Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, Toni S, Scaramuzza A, Bonfanti R, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. *Acta Biomed*. 2008;79(1):57-64.
105. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report

from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.

106. Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of Optimal Kids Insulin Dosing System Formulas for Young Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012;14(5):418-22.

107. Hanas R, Adolfsson P. Bolus Calculator Settings in Well-Controlled Prepubertal Children Using Insulin Pumps Are Characterized by Low Insulin to Carbohydrate Ratios and Short Duration of Insulin Action Time. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2016;11(2):247-52.

108. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care*. 1999;22(5):667-73.

109. Nambam B, Schatz D. Growth hormone and insulin-like growth factor-I axis in type 1 diabetes. *Growth Horm Igf Res*. 2018;38:49-52.

110. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, Konrad K, Rohrer T, Hofer S, et al. Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017.

111. Parthasarathy L, Khadilkar V, Chiplonkar S, Khadilkar A. Longitudinal Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Indian Pediatr*. 2016;53(11):990-2.

112. Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. *Horm Res Paediat*. 2018;89(3):172-7.

113. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2010;27(4):398-404.

114. Maffei C, Birkebaek NH, Konstantinova M, Schwandt A, Vazeou A, Casteels K, et al. Prevalence of underweight, overweight, and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes: Data from the international SWEET registry. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(7):1211-20.

115. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes - causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 2007;9(6):799-812.

116. Carlson MG, Campbell PJ. Intensive Insulin Therapy and Weight-Gain in Iddm. *Diabetes*. 1993;42(12):1700-7.

117. Souto DL, Zajdenverg L, Rodacki M, Rosado EL. Impact of advanced and basic carbohydrate counting methods on metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Nutrition*. 2014;30(3):286-90.

118. Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, et al. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Bmj Open Diab Res Ca*. 2021;9(1).

119. Chang TH, Chen YC, Chen WY, Chen CY, Hsu WY, Chou Y, et al. Weight Gain Associated with COVID-19 Lockdown in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(10).

120. Winiger G, Keller U, Laager R, Girard J, Berger W. Protein content of the evening meal and nocturnal plasma glucose regulation in type-I diabetic subjects. *Horm Res.* 1995;44(3):101-4.
121. Peters AL, Davidson MB. Protein and fat effects on glucose responses and insulin requirements in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(4):555-60.
122. Pankowska E, Blazik M, Groele L. Does the Fat-Protein Meal Increase Postprandial Glucose Level in Type 1 Diabetes Patients on Insulin Pump: The Conclusion of a Randomized Study. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 2012;14(1):16-22.
123. Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary Fat Acutely Increases Glucose Concentrations and Insulin Requirements in Patients With Type 1 Diabetes Implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care.* 2013;36(4):810-6.
124. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized Mealtime Insulin Dosing for Fat and Protein in Type 1 Diabetes: Application of a Model-Based Approach to Derive Insulin Doses for Open-Loop Diabetes Management. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1631-4.
125. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S175-S84.
126. Nansel TR, Lipsky LM, Liu AY. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2016;104(1):81-7.
127. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1008-15.
128. Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(3):589-94.
129. L.A. DiMeglio, S.R. Boyd, T.M. Pottorff, J.L. Cleveland, N. Fineberg, E.A. Eugster. Preschoolers Are Not Miniature Adolescents: A Comparison of Insulin Pump Doses in Two Groups of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2004;17(6):865-70.
130. Elleri D, Allen JM, Tauschmann M, El-Khairi R, Benitez-Aguirre P, Acerini CL, et al. Feasibility of overnight closed-loop therapy in young children with type 1 diabetes aged 3-6 years: comparison between diluted and standard insulin strength. *Bmj Open Diab Res Ca.* 2014;2(1).
131. Tan CY, Wilson DM, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2004;5(2):80-6.
132. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW. Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5(5):801-6.

133. Phelan H, King B, Anderson D, Crock P, Lopez P, Smart C. Young children with type 1 diabetes can achieve glycemic targets without hypoglycemia: Results of a novel intensive diabetes management program. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):769-75.
134. Cristello, A., Kahkoska, A. R., Smart, C. E., Couch, S. C., Igudesman, D., Kager, L., & Mayer-Davis, E. J. (2020). 223-OR: Preliminary Evidence that "Structured Eating"(SE) May Be Acceptable and Promote Glycemic Control in Type 1 Diabetes (T1D). [
135. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76(1):5-56.
136. Kong KL, Hendrich S. Glycemic Index, Insulinemic Index, and Satiety Index of Kefir. *Journal of the American College of Nutrition*. 2012;31(4):280-7.
137. Alonso GT, Fink K, Maffei C, Jannet S, Sari KV, Elizabeth D, et al. Variation in nutrition education practices in SWEET pediatric diabetes centers-an international comparison. *Pediatric Diabetes*. 2021;22(2):215-20.
138. Nayak B, Berrios JD, Tang J. Impact of food processing on the glycemic index (GI) of potato products. *Food Res Int*. 2014;56:35-46.
139. American Diabetes A, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S61-78.
140. Campbell MS, Schatz DA, Chen V, Wong JC, Steck A, Tamborlane WV, et al. A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D Exchange clinic registry experience. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(2):110-7.
141. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223-6.
142. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(4):362-72.
143. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C. The Association of Biochemical Hypoglycemia with the Subsequent Risk of a Severe Hypoglycemic Event: Analysis of the DCCT Data Set. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(1):1-5.
144. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic Medicine*. 2013;30(9):1126-31.
145. Nathan DM, Grp DER. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
146. Muradoğlu S, Yeşiltepe Mutlu G, Gökçe T, Can E, Hatun Ş. An Evaluation of Glucagon Injection Anxiety and Its Association with the Fear of Hypoglycemia among the Parents of Children with Type 1 Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(3):285-92.
147. Oz G, Kumar A, Rao JP, Kodl CT, Chow L, Eberly LE, et al. Human brain glycogen metabolism during and after hypoglycemia. *Diabetes*. 2009;58(9):1978-85.
148. Mosquera-Lopez C, Dodier R, Tyler NS, Wilson LM, El Youssef J, Castle JR, et al. Predicting and Preventing Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Big Data Analytics and Decision Theoretic Analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(11):801-11.

149. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(2):332-40.
150. Gannon MC, Nuttall FQ, Krezowski PA, Billington CJ, Parker S. The Serum-Insulin and Plasma-Glucose Responses to Milk and Fruit Products in Type-2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetic-Patients. *Diabetologia*. 1986;29(11):784-91.
151. Schrezenmeir J, Tato F, Tato S, Kustner E, Krause U, Hommel G, et al. Comparison of Glycemic Response and Insulin Requirements after Mixed Meals of Equal Carbohydrate Content in Healthy, Type-1, and Type-2 Diabetic Man. *Klin Wochenschr*. 1989;67(19):985-94.
152. Ostman EM, Elmstahl HGML, Bjorck IME. Inconsistency between glycemic and insulinemic responses to regular and fermented milk products. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(1):96-100.
153. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Bjorck IM. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1246-53.
154. Holt SHA, Miller JCB, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;66(5):1264-76.
155. Nuttall FQ, Gannon MC. Plasma-Glucose and Insulin-Response to Macronutrients in Nondiabetic and Niddm Subjects. *Diabetes Care*. 1991;14(9):824-38.
156. Elmstahl HL, Bjoorck I. Milk as a supplement to mixed meals may elevate postprandial insulinaemia. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55(11):994-9.
157. Azzout-Marniche D, Gaudichon C, Tome D. Dietary protein and blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr*. 2014;17(4):349-54.
158. van Loon LJC, Saris WHM, Verhagen H, Wagenmakers AJM. Plasma insulin responses after ingestion of different amino acid or protein mixtures with carbohydrate. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(1):96-105.
159. Calbet JAL, MacLean DA. Plasma glucagon and insulin responses depend on the rate of appearance of amino acids after ingestion of different protein solutions in humans. *J Nutr*. 2002;132(8):2174-82.
160. Salari A, Ghodrat S, Gheflati A, Jarahi L, Hashemi M, Afshari A. Effect of kefir beverage consumption on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Complement Ther Clin*. 2021;44.
161. Hertzler SR, Clancy SM. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(5):582-7.
162. Delgado-Fernandez P, Corzo N, Olano A, Hernandez-Hernandez O, Moreno FJ. Effect of selected prebiotics on the growth of lactic acid bacteria and physicochemical properties of yoghurts. *Int Dairy J*. 2019;89:77-85.
163. Rosa DD, Dias MMS, Grzes'kowiak LM, Reis SA, Conceicao LL, Peluzio MDG. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev*. 2017;30(1):82-96.
164. Panahi S, El Khoury D, Kubant R, Akhavan T, Luhovyy BL, Goff HD, et al. Mechanism of action of whole milk and its components on glycemic control in healthy young men. *J Nutr Biochem*. 2014;25(11):1124-31.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çoklu doz insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli çocuklarda gece ara öğün seçeneklerinin nokturnal glisemiye etkilerinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020.326.IRBI.116

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KOÇ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Koç Üniversitesi Rumeli Feneri Yolu, Sarıyer/İSTANBUL
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Şükrü Hatun			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Koç Üniversitesi Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hakan S. Orer
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çoklu doz insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli çocuklarda gece ara öğün seçeneklerinin nokturnal glisemiye etkilerinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020.326.IRB1.116

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17.08.2020	V1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	17.08.2020	V1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020.326.IRB1.116	Tarih: 19.08.2020					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hakan S. Orer
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının ver almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çoklu doz insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli çocuklarda gece ara öğün seçeneklerinin nokturnal glisemiye etkilerinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020.326.JRB1.116

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hakan S. Orer

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hakan S. Orer	Farmakoloji	Koç Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Demirhan	Ortopedi ve Travmatoloji	Koç Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bolent Urman	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Koç Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Önder Ergönül	Enfeksiyon Hastalıkları ve Halk Sağlığı	Koç Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek Ural	Kardiyoloji	Koç Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Moıs Bahar	Anestezi ve Reanimasyon	VKV Amerikan Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cem Albayrak	Mühendislik Fakültesi	Koç Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Barış Ata	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Koç Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nadiye Pınar Ay	Halk sağlığı	Marmara Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nagehan Uzuner	Üye	Kanser Savaşçıları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Kenan Yılmaz	Avukat	Koç Holding	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hakan S. Orer
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Şükrü Hatun tarafından yürütülen, Koç Üniversitesi Etik Kurulları'nın 2020.326.IRB1.116 sayılı onayı ile izin verilen, "Çoklu doz insülin tedavisi alan tip 1 diyabetli çocuklarda gece ara öğün seçeneklerinin nokturnal glisemiye etkilerinin incelenmesi" başlıklı araştırmaya katılımınız rica olunmaktadır.

Çocuğunuz tip 1 diyabet tanısı ile bölümümüzde takipli olduğu ve çoklu doz insülin tedavisi (Lantus-Humalog) aldığı ve 5-8 yaş aralığındaki olduğu için çalışmamıza davet edildiniz.

Bu araştırmaya tamamen kendi iradenizle, herhangi bir zorlama veya mecburiyet olmadan gönüllü olarak katılımınız esastır. Lütfen aşağıdaki bilgileri okuyunuz ve katılmaya karar vermeden önce anlamadığınız herhangi bir husus varsa çekinmeden sorunuz.

ÇALIŞMANIN AMACI (Neden böyle bir araştırma yapmaya gerek duyuldu?)

Tip 1 diyabet (T1D) tanılı küçük çocuklar (<7 yaş), hipoglisemi ve hipergliseminin daha sık görülmesi, hipoglisemi bulgularını ifade edememeleri, ciddi hipoglisemi atakları ve kronik hiperglisemiye bağlı uzun dönemde bilişsel etkilenmenin daha fazla olması gibi birçok zorlukla karşı karşıyadır. Bu zorluklar ebeveynlere endişe olarak yansımakta ve birçok ebeveyn gece hipoglisemisi korkusu nedeniyle glukoz değeri ne olursa olsun rutin bir şekilde çocuğa gece ara öğünü vermektedir.

Bu çalışma, tip 1 diyabetli çocuklarda gece ara öğünü ihtiyacı olup olup olmadığı belirlenmesi, gece ara öğününde süt, yoğurt ve kefir alındığında kan şekeri yüksekliğine neden olup olmadığı araştırılması ve en uygun gece ara öğünü stratejisi hakkında bilgi edinilmesi amacıyla yapılmaktadır.

PROSEDÜRLER

Bu çalışmaya gönüllü katılmak istemeniz halinde yürütülecek çalışmalar şöyledir:

Koç Üniversitesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı'nda takipli tip 1 diyabet tanısı kesin olan, 5-8 yaş arası 28 tip 1 diyabetli çocuk, kendileri ve siz ebeveynleri gönüllü oldukları ve ebeveynleri aydınlatılmış onam imzaladıkları takdirde çalışmamıza dahil edilecektir. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi alan çocuklarda dört farklı gece ara öğün durumu (süt, yoğurt, kefir, ara öğün almamak) uygulanarak CGM (Sürekli glukoz izlem) verileri incelenecektir. Çalışmamıza aynı marka sensör kullanan, HbA1c düzey, $< 8\%$ olan, araştırma kapsamında test öğünlerini tüketmeyi ve sensör verilerini paylaşmayı kabul eden kişiler dahil edilecektir.

Tip 1 DM dışında herhangi kronik bir hastalığın bulunması (çölyak hastalığı, böbrek hastalığı, kistik fibrozis hastalığı, besin allerjisi, yeme davranış bozukluğu gibi), diyabetin kronik komplikasyonlarından herhangi birine sahip olmak, günlük insülin dozu $\leq 0,5$ IU/kg/gün olan (balayı döneminde olan) çocuklar, test diyetleri uygulamasından 24 saat öncesinde egzersiz veya spor yapmış olmak, test diyetlerinin uygulaması sırasında hipoglisemi (kapiller kan glukozunun 70 mg/dL'nin altına düşmesi) gelişmesi durumunda çocuklar çalışmamıza dahil edilmeyecektir. Öğün öncesi ve sonrasında düzeltme dozu yapılması, test öğünü sonrası aktivite yapılması (çocuklar test öğünü sonrası sadece TV izlemek ve uykuya geçmekle izinli olacaklardır), son 24 saat içinde ağır hipoglisemi (glukoz değerinin < 54 mg/dL olması) geçirilmesi veya ketoasidoz gelişmesi, akşam yemeği sonrası hipoglisemi (glukoz değerinin < 70 mg/dL olması) gelişmesi ve meyve suyu içilmesi, son 24 saatte çay, kahve, kola içilmesi (kafein alınması), son 24 saat içinde ağır fiziksel aktivite yapılması, dört gün uygulanacak olan test diyetleri uygulamasının herhangi birine katılmamış olunması durumunda ise çalışmaya o gün için son verilecektir.

Çocukların bu süre zarfında mevcut beslenme programlarında ve insülin dozlarında kendilerini izleyen diyabet ekibinin özel bir önerisi olmadığı sürece bir değişiklik yapmasına gerek yoktur. Çalışmaya katılacak çocuklara sürekli glukoz izlem

sistemi olan normal tedavi süreçlerinde olduğu gibi uygulanacak. 5-8 yaş aralığında tip 1 diyabetli 28 çocukta, eşit miktarda (10 g) karbonhidrat içeriğine sahip aynı marka süt (200ml), yoğurt (140 g) ve kefirin (200 ml) tüketilmesi ile ara öğün alınmaması durumları karşılaştırılacaktır. Her çocuk 4 ayrı günde 4 durumu da gerçekleştirmiş olacaktır. Gece boyu kaydedilen sensör verilerinin gece boyu 6 saatlik süreçteki ölçüm değerleri toplanacaktır.

Araştırmaya katılacak gönüllülere normal tedavi süreçlerinden farklı bir uygulama yapılmayacak, beslenme ve eğitim programları tamamen aynı olacaktır, yani çocuklara bir müdahale ve girişim olmayacaktır. Çocuklara gece ara öğünleri sorumlu araştırmacı tarafından hazırlanan bilgi formu doğrultusunda ebeveynleri tarafından verilecek, test öğünü sonrasında aktivite yapılmaması (uykuya geçilmesi) ve ekstra bir yiyecek tüketmemeleri ebeveynleri kontrolünde gerçekleştirilecektir. Çalışma, gerekli bilgilendirme formları ve akış planı ebeveynlere sunulacak her çocuğun kendi evinde gerçekleştirilecektir.

OLASI RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR

Çocukların özel kayıtlarının kullanımı (Sensör verilerinin paylaşımı ve tıbbi kayıtlar) kişilerin ebeveynlerinden onam alınması halinde kullanılacaktır. Katılım koşullarında belirtildiği gibi kişiler normal yaşamlarında da sensör kullandıkları için çalışma için ekstra bir uygulama ya da cilt altına sensör yerleştirme işlemi olmayacaktır. Çocuklara ait glukoz verileri araştırmada kullanılacaktır fakat bu değerlerin hangi çocuğa ait olduğu konusunda bir bilgi paylaşımı yapılmayacaktır.

TOPLUMA VE/VEYA GÖNÜLLÜLERE OLASI FAYDALARI

Sensör verileri ve test öğünlerinin değerlendirilmesi sayesinde çocuklar en uygun gece ara öğünü tavsiyesi alma imkanı bulacaklardır. Ara öğünün gerekli olup olmadığının belirlenmesi ile en uygun beslenme önerisi alma ve kan şekeri hedef aralıkta geçen yüzdelerinde artış sağlama imkanı bulacaktır.

GİZLİLİK

Bu çalışmayla bağlantılı olarak elde edilen ve sizinle özdeşleşmiş her bilgi gizli kalacak, 3. kişilerle paylaşılmayacak ve yalnızca sizin izniniz ile ifşa edilecektir.

Bu çalışmadan elde edilen ve sizinle özdeşleşmiş her bilgi gizli kalacak, 3. kişilerle paylaşılmayacak ve yalnızca sizin izniniz veya yasal gereklilik halinde ilişkili kurumlar ile paylaşılacaktır. Tüm veriler, sınırlı erişime sahip güvenli ve şifreli bir ortamda tutulacaktır.

KATILIM VE AYRILMA

Bu çalışmanın içinde olmak isteyip istemediğinize tamamen kendi iradenizle ve etki altında kalmadan karar vermeniz önemlidir.

Katılmaya karar verdikten sonra, herhangi bir anda sahip olduğunuz herhangi bir hakkı kaybetmeden veya herhangi bir yaptırıma maruz kalmadan istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz.

ARAŞTIRMACILARIN KİMLİĞİ

Bu araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz veya endişeniz varsa, lütfen iletişime geçiniz:

Diyetisyen Tuğba Gökçe (İstanbul, Koç Üniversitesi Hastanesi) Prof. Dr. Şükrü

Hatun , İstanbul, Koç Üniversitesi Hastanesi)

Prof. Dr. Hülya Gökmen Özel , Ankara, Hacettepe Üniversitesi)

Yukarıda yapılan açıklamaları anladım. Sorularım tatmin olacağım şekilde yanıtlandı. Dilediğim zaman ayrılma hakkım saklı kalmak koşulu ile bu çalışmaya katılmayı onaylıyorum. Bu formun bir kopyası da bana verildi.

Ebeveyn Adı-Soyadı

Ebeveyn İmzası

Tarih

Araştırmacının İmzası

Tarih

EK-3: Çocuk Bilgileri Anket Formu

Adı-Soyadı	
Doğum tarihi (Gün.Ay.Yıl)	
Vücut ağırlığı (kg-SD)	
Boy (cm-SD)	
VKİ (kg/m ² – SD)	
Diyabet Tanı tarihi (Gün.Ay.Yıl)	
Aldığı tedavi ve kullanılan insülinler (Çoklu doz vb.)	
Öğünlerde aldığı KH miktarı (g): Sabah: Öğlen: Akşam:	
Öğünler için K/İ oranı: Sabah: Öğlen: Akşam:	
İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF): Sabah: Akşam:	
Kullanılan Sensör Markası	
Son HbA1c düzeyi ve tarihi	
Tip 1 diyabet dışında herhangi kronik bir hastalığınız var mı? (çölyak hastalığı, böbrek hastalığı, kistik fibrozis hastalığı, besin allerjisi, yeme davranış bozukluğu vb.)	
Diyabetin kronik komplikasyonlarından herhangi birine sahip misiniz?	
Son 1 haftaki insülin değerleri; Bazal insülin dozu ve saati: Sabah: Öğlen: Akşam: Toplam İnsülin Dozu:	
Bazal/bolus oranı:	

EK-4: Ebeveyn İçin Yönerge Formu

Deneme Günü Yönetimi İçin Yönerge

4 ayrı akşamda çocuklarımız olağan şekilde insülin dozlarını uygulayacak ve akşam yemeğini yiyecektir. Yemekten 2,5 saat sonra evlerinde siz ebeveynleri gözetiminde her zaman olduğu gibi ara öğünlerini yiyeceklerdir. Yönergeler ve sınırlamalar aşağıda yazılı bir şekilde sizlere verilecektir. Ayrıca akşam yemeği için yiyecekler her zamanki gibi evde hazırlanan yemekler olacak, makro besin ögesi dağılımı % 50 karbonhidrat, % 15 protein ve % 35 yağ olacak şekilde birlikte ayarlayacağız. Bunun için deneme günü yapmayı planladığımız gün saat 14.00 gibi bana ulaşmanızı rica edeceğim. Akşam yemeğinde tükettikleri besinlerin Detaylı Besin Tüketim Formu'na her zamanki gibi kaydetmeniz gerekmektedir. Akşam yemeğinin 20-30 dakika içerisinde tüketilmesi gerekmektedir. Çalışma günlerinde ekstra bir atıştırmalık tüketilmemelidir. Akşam yemeği tokluk glukoz değerlerinin (+120dk) 90-180 mg/dL aralığında olması hedeflenecektir. Çocuklarımız yemekten 2,5 saat sonra test öğünlerini en fazla 15 dakika içerisinde tüketmelidir. Bu şartların sağlanamadığı durumlarda bir sonraki gün bu çalışma periyodu tekrarlanmalıdır.

Yukarıda belirtilen 4 ayrı müdahale günü arasında mutlaka en az 1 gün olmalıdır. Her çocuğun akşam yemeğindeki bolus dozu kendilerine özgü belirlenen karbonhidrat miktarı, K/i oranları ve İDF değerlerine göre hesaplanıp uygulanmalıdır. Tüm aşamaları adım adım birlikte gerçekleştirmemiz gerekmektedir.

Tüm test öğünleri insülin olmadan verilecektir. Çalışma uygulama protokü aşağıdaki gibidir.

Yardıma ihtiyacınız olduğunda bize ulaşmaya çekinmeyin.

Diyetisyen Tuğba Gökçe

EK-5: Detaylı Besin Tüketim Formu

GENEL

KOÇ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE DİYABET BİLİM DALI

Detaylı Besin Tüketim Formu

...../...../20.....

Ad soyad: _____ **Protokol no:** _____

Doğum tarih: _____ **Uzun etkili insülin dozu:** _____

İnsülin karbonhidrat oranı: _____ **İnsülin duyarlılık faktörü:** _____

+

AKŞAM			GECE		
Besin cinsi	Besin ağırlığı	Karbonhidrat miktarı	Besin cinsi	Besin ağırlığı	Karbonhidrat miktarı
Toplam karbonhidrat			Toplam karbonhidrat		
Akş			Akş		
Tkş			Tkş		
İnsülin dozu			İnsülin dozu		

Form no: 26411.004 Rev no:00

Divetisven Tuğba Gökce

GENEL

Veri Sınıflandırma: Tıpkı Genel / General

EK-6: Deneme Günü Verileri Kayıt Formu

Sensör takılma tarihi:/...../.....

Test günü tarihi:/...../.....

1.Test günü

	Evet	Hayır
1. Test diyetleri uygulamasından 24 saat öncesinde egzersiz veya spor yaptı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Test diyetlerinin uygulaması sırasında hipoglisemi gelişti mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ (kapiller kan glukozunun 70 mg/dL'nin altına düşmesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Öğün öncesi ve sonrasında düzeltme dozu yapıldı mı?,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Test öğünü sonrası aktivite yapıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ (çocuklar test öğünü sonrası sadece TV izlemek ve uykuya geçmekle izinli olacaklardır),	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Son 24 saat içinde ağır hipoglisemi geçirildi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ (glukoz değerinin <54 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Akşam yemeği sonrası hipoglisemi gelişti ve meyve suyu içildi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ (glukoz değerinin <70 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Son 24 saatte çay, kahve, kola içildi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ (kafein alınması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Son 24 saat içinde ağır fiziksel aktivite yapıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki sorular için en az bir cevabınız evet ise test gününü bir sonraki gün gerçekleştirin.

Tüm yanıtlarınız "Hayır" ise yönergeye aşağıdaki adım ile devam edin.

1. Akşam yemeği saati:
2. Öğün öncesi glukoz değeri:
3. Akşam öğününde alınan karbonhidrat miktarı:
4. Akşam öğününde uygulanan insülin dozu:
5. Öğün sonrası glukoz değeri:
6. Akşam yemeğini kaç dakikada yediğini yazınız:
7. Test öğünü saati:
8. Uyku öncesi glukoz düzeyi:

- Akşam yemeğinden 2.5 saat sonra 1. test öğünü olan 15 dakika içerisinde tüketmelidir. Bu şartların sağlanamadığı durumlarda bir sonraki gün bu çalışma periyodu tekrarlanmalıdır.
- Çocuklar test akşamı kan şekerlerinin etkilenmemesi için sadece TV izleme, uyku gibi aktif hareketin olmadığı aktiviteler yapmalıdır.
- Test öğünü sonrası 6 saat boyunca su haricinde herhangi bir yiyecek veya içecek alınmamalıdır.
- Hipoglisemi gelişmesi durumunda (kapiller kan glukoz ölçümü 70 mg/dL nin altına inmesi) meyve suyu ile tedavi edilmeliler, bu durumda saat kaç olursa olsun hemen bizi arayınız, çalışma sonlandırılarak bir sonraki gün tekrarlanmalıdır.
- Bir sonraki test öğünü için en az 1 gece geçmesi gerekmektedir (test günlerinin Pazartesi ve Çarşamba olması gibi)

Sensör takılma tarihi:/...../.....

Test günü tarihi:/...../.....

2.Test günü

	Evet	Hayır
1. Test diyetleri uygulamasından 24 saat öncesinde egzersiz veya spor yaptı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Test diyetlerinin uygulaması sırasında hipoglisemi gelişti mi? ○ (kapiller kan glukozunun 70 mg/dL'nin altına düşmesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Öğün öncesi ve sonrasında düzeltme dozu yapıldı mı?,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Test öğünü sonrası aktivite yapıldı mı? ○ (çocuklar test öğünü sonrası sadece TV izlemek ve uykuya geçmekle izinli olacaklardır),	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Son 24 saat içinde ağır hipoglisemi geçirildi mi? ○ (glukoz değerinin <54 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Akşam yemeği sonrası hipoglisemi gelişti ve meyve suyu içildi mi? ○ (glukoz değerinin <70 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Son 24 saatte çay, kahve, kola içildi mi? ○ (kafein alınması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Son 24 saat içinde ağır fiziksel aktivite yapıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki sorular için en az bir cevabınız evet ise test gününü bir sonraki gün gerçekleştirin.

Tüm yanıtlarınız "Hayır" ise yönergeye aşağıdaki adım ile devam edin.

1. Akşam yemeği saati:
 2. Öğün öncesi glukoz değeri:
 3. Akşam öğününde alınan karbonhidrat miktarı:
 4. Akşam öğününde uygulanan insülin dozu:
 5. Öğün sonrası glukoz değeri:
 6. Akşam yemeğini kaç dakikada yediğini yazınız:
 7. Test öğünü saati:
 8. Uyku öncesi glukoz düzeyi:
- Akşam yemeğinden 2.5 saat sonra 2. test öğünü olan 15 dakika içerisinde tüketmelidir. Bu şartların sağlanamadığı durumlarda bir sonraki gün bu çalışma periyodu tekrarlanmalıdır.
 - Çocuklar test akşamı kan şekerlerinin etkilenmemesi için sadece TV izleme, uyku gibi aktif hareketin olmadığı aktiviteler yapmalıdır.
 - Test öğünü sonrası 6 saat boyunca su haricinde herhangi bir yiyecek veya içecek alınmamalıdır.
 - Hipoglisemi gelişmesi durumunda (kapiller kan glukoz ölçümü 70 mg/dL nin altına inmesi) meyve suyu ile tedavi edilmeliler, bu durumda saat kaç olursa olsun hemen bizi arayınız, çalışma sonlandırılarak bir sonraki gün tekrarlanmalıdır.
 - Bir sonraki test öğünü için en az 1 gece geçmesi gerekmektedir (test günlerinin Pazartesi ve Çarşamba olması gibi)

Sensör takılma tarihi:/...../.....

Test günü tarihi:/...../.....

3.Test günü

	Evet	Hayır
1. Test diyetleri uygulamasından 24 saat öncesinde egzersiz veya spor yaptı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Test diyetlerinin uygulaması sırasında hipoglisemi gelişti mi? ○ (kapiller kan glukozunun 70 mg/dL'nin altına düşmesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Öğün öncesi ve sonrasında düzeltme dozu yapıldı mı?,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Test öğünü sonrası aktivite yapıldı mı? ○ (çocuklar test öğünü sonrası sadece TV izlemek ve uykuya geçmekle izinli olacaklardır),	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Son 24 saat içinde ağır hipoglisemi geçirildi mi? ○ (glukoz değerinin <54 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Akşam yemeği sonrası hipoglisemi gelişti ve meyve suyu içildi mi? ○ (glukoz değerinin <70 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Son 24 saatte çay, kahve, kola içildi mi? ○ (kafein alınması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Son 24 saat içinde ağır fiziksel aktivite yapıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki sorular için en az bir cevabınız evet ise test gününü bir sonraki gün gerçekleştirin.

Tüm yanıtlarınız "Hayır" ise yönergeye aşağıdaki adım ile devam edin.

9. Akşam yemeği saati:
10. Öğün öncesi glukoz değeri:
11. Akşam öğününde alınan karbonhidrat miktarı:
12. Akşam öğününde uygulanan insülin dozu:
13. Öğün sonrası glukoz değeri:
14. Akşam yemeğini kaç dakikada yediğini yazınız:
15. Test öğünü saati:
16. Uyku öncesi glukoz düzeyi:

- Akşam yemeğinden 2.5 saat sonra 3. test öğünü olan 15 dakika içerisinde tüketmelidir. Bu şartların sağlanamadığı durumlarda bir sonraki gün bu çalışma periyodu tekrarlanmalıdır.
- Çocuklar test akşamı kan şekerlerinin etkilenmemesi için sadece TV izleme, uyku gibi aktif hareketin olmadığı aktiviteler yapmalıdır.
- Test öğünü sonrası 6 saat boyunca su haricinde herhangi bir yiyecek veya içecek alınmamalıdır.
- Hipoglisemi gelişmesi durumunda (kapiller kan glukoz ölçümü 70 mg/dL nin altına inmesi) meyve suyu ile tedavi edilmeliler, bu durumda saat kaç olursa olsun hemen bizi arayınız, çalışma sonlandırılarak bir sonraki gün tekrarlanmalıdır.
- Bir sonraki test öğünü için en az 1 gece geçmesi gerekmektedir (test günlerinin Pazartesi ve Çarşamba olması gibi)

Sensör takılma tarihi:/...../.....

Test günü tarihi:/...../.....

4.Test günü

	Evet	Hayır
1. Test diyetleri uygulamasından 24 saat öncesinde egzersiz veya spor yaptı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Test diyetlerinin uygulaması sırasında hipoglisemi gelişti mi? ○ (kapiller kan glukozunun 70 mg/dL'nin altına düşmesi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Öğün öncesi ve sonrasında düzeltme dozu yapıldı mı?,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Test öğünü sonrası aktivite yapıldı mı? ○ (çocuklar test öğünü sonrası sadece TV izlemek ve uykuya geçmekle izinli olacaktır),	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Son 24 saat içinde ağır hipoglisemi geçirildi mi? ○ (glukoz değerinin <54 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Akşam yemeği sonrası hipoglisemi gelişti ve meyve suyu içildi mi? ○ (glukoz değerinin <70 mg/dL olması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Son 24 saatte çay, kahve, kola içildi mi? ○ (kafein alınması)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Son 24 saat içinde ağır fiziksel aktivite yapıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yukarıdaki sorular için en az bir cevabınız evet ise test gününü bir sonraki gün gerçekleştirin.

Tüm yanıtlarınız "Hayır" ise yönergeye aşağıdaki adım ile devam edin.

1. Akşam yemeği saati:
2. Öğün öncesi glukoz değeri:
3. Akşam öğününde alınan karbonhidrat miktarı:
4. Akşam öğününde uygulanan insülin dozu:
5. Öğün sonrası glukoz değeri:
6. Akşam yemeğini kaç dakikada yediğini yazınız:
7. Test öğünü saati:
8. Uyku öncesi glukoz düzeyi:

- Akşam yemeğinden 2.5 saat sonra 4. test öğünü olan 15 dakika içerisinde tüketmelidir. Bu şartların sağlanamadığı durumlarda bir sonraki gün bu çalışma periyodu tekrarlanmalıdır.
- Çocuklar test akşamı kan şekerlerinin etkilenmemesi için sadece TV izleme, uyku gibi aktif hareketin olmadığı aktiviteler yapmalıdır.
- Test öğünü sonrası 6 saat boyunca su haricinde herhangi bir yiyecek veya içecek alınmamalıdır.
- Hipoglisemi gelişmesi durumunda (kapiller kan glukoz ölçümü 70 mg/dL nin altına inmesi) meyve suyu ile tedavi edilmeliler, bu durumda saat kaç olursa olsun hemen bizi arayınız, çalışma sonlandırılarak bir sonraki gün tekrarlanmalıdır.
- Bir sonraki test öğünü için en az 1 gece geçmesi gerekmektedir (test günlerinin Pazartesi ve Çarşamba olması gibi)

Çalışmamızı tamamladınız. Emekleriniz için teşekkür ederiz.

Son test öğünü gününden sonraki gün lütfen bizi arayınız. Sensör verilerinizi www.libreview.com hesabına yükleyeceğiz, glukoz verilerinize bu şekilde erişebileceğiz.

Sensör verisi iletilme tarihi:/...../.....

Teşekkür ederiz 😊

Prof. Dr. Şükrü Hatun (Koç Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı)
Prof. Dr. Hülya Gökmen Özel (Hacettepe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü)
Diyetisyen Tuğba Gökçe (Koç Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı)

EK-7: Çocukların Deneme Günü Akşam Öğünlerinin Enerji İçeriği, Makro Besin Ögesi Dağılımı ve Enerjinin Makro Besin Ögeleri Tarafından Karşılanma Yüzdelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Enerji ve Besin öğeleri	Erkek (n=15)					Kız (n=13)					P*						
	Süt		Yoğurt		Kefir		Kontrol		Süt			Yoğurt		Kefir		Kontrol	
	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
Enerji (kkal)	393,8±65,2	361,6±57,1	376,1±110,8	379,1±43,6	339,6±109,1	357,1±89,8	366,2±89,0	361,2±94,4	0,385								
KH (g)	52,3±11,6	46,6±11,4	47,1±12,0	49,6±7,6	44,0±19,5	45,3±13,8	44,5±11,7	48,7±10,9	0,392								
KH (E %)	53,1	51,6	50,1	52,3	51,9	50,7	48,6	53,9									
Protein (g)	23,4±6,5	19,4±6,8	20,5±9,0	20,0±5,3	17,6±7,8	19,8±7,6	17,2±6,0	18,7±8,1	0,153								
Protein (E %)	23,8	21,4	21,8	21,1	20,8	22,2	18,8	20,7									
Yağ (g)	9,4±4,4	10,4±4,9	11,2±6,1	10,5±3,5	10,0±5,7	10,3±6,4	12,8±4,0	9,9±3,9	0,721								
Yağ (E %)	21,5	25,9	26,7	25,0	26,5	25,9	31,6	24,6									
Posa (g)	5,6±2,2	5,0±1,2	5,9±2,1	6,9±2,6	7,2±4,0	6,3±2,2	5,2±2,1	6,2±2,7	0,551								

*Repeated measures Anova.

EK-8: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

ÇOKLU DOZ İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARDA GECE ARA ÖĞÜN SEÇENEKLERİNİN NOKTURNAL GLİSEMİYE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORIJINALLİK RAPORU

%8	%7	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%1

★ dergipark.org.tr
İnternet Kaynağı

Alıntılarını çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart Kapat

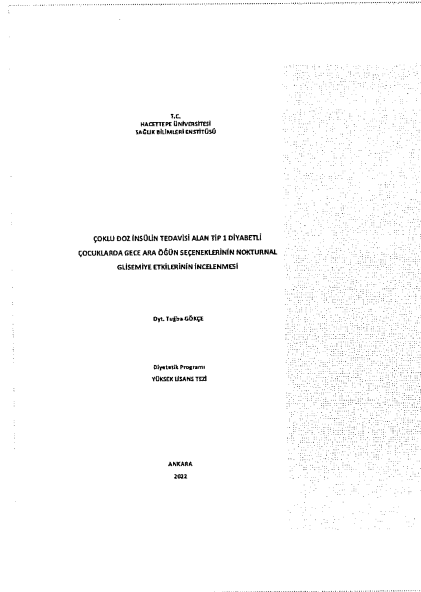
Eşleşmeleri çıkar Kapat

EK-9: Dijital Makbuz**Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Tuğba Gökçe
Ödev başlığı: ÇOKLU DOZ İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKL...
Gönderi Başlığı: ÇOKLU DOZ İNSÜLİN TEDAVİSİ ALAN TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKL...
Dosya adı: 14.9.2022_TEZ-RV-Tu_ba_G_k_e.docx
Dosya boyutu: 731.39K
Sayfa sayısı: 86
Kelime sayısı: 21,138
Karakter sayısı: 140,952
Gönderim Tarihi: 03-Eki-2022 12:18ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1915274263



9. ÖZGEÇMİŞ