

Tip 1 şeker hastalığının tedavisinde biyoniik pankreasa doğru

Prof. Dr. Abdulkadir Ömer



1962 yılında dünyaya gelen Abdülkadir Ömer, 1985 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. Aynı yerde iç hastalıkları uzmanlığını tamamladı. Kariyerine araştırmacı olarak Harvard Üniversitesi Joslin Diyabet Merkezinde devam etti. 2013 yılında Massachusetts Üniversitesinde endokrinoloji diyabet ve metabolizma yan dal uzmanlığını tamamladı. 2013-2016 yılları arasında aynı üniversitede yardımcı doçent ve St. Vincent Hastanesinde endokrinoloji uzmanı olarak çalıştı. 2004 yılında doçent, 2016 yılında profesör olan Prof. Ömer, 2017-2020 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesinde öğretim görevlisi olarak çalıştı. Ömer, halen ABD'de Massachusetts eyaletinde St. Vincent Hastanesinde endokrinoloji uzmanı olarak görev yapmaktadır.

Şeker hastası olmayan bir kişide kan şekeri 65 ile 140 mg/dl arasında sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu kontrolü sağlayan vücudumuzdaki pankreas adlı organımıza salgılanan insülin hormonudur. İnsülin hormone kan şekerinin yükselmesini önleyen bir hormondur. İnsülin, pankreasta depolanmış bir şekilde bulunması yanında kan şekerini yükselmeye başladığında pankreasta yeterli miktarda ve dakikalar içinde üretilip kana verilerek kan şekerinin 140 mg/dl seviyesini geçmesi önlenir. Şeker hastası olmayan bir insan için yüksek miktarda şekerli gıda tüketimi, örneğin üç porsiyon baklava yenmesi, günde 5-6 kez yemek yenmesi veya bir öğünde iki ekmek yenmesi sorun oluşturmaz. Pankreasta insülin yapılma kapasitesi gerektiği kadar insülin üretimi sağlar ve kana verir. Kandaki şeker düzeyi normale indiğinde pankreasta da insülin yapımı yavaşlar ve durur. Örneğin spor esnasında veya uzun süreli açlıklarda insülin yapımı durur. Kan şekerinin düşmelerinde, glukagon adlı hormon, (insülin gibi pankreasta yapılır) özellikle karaciğer ve yağ dokusu gibi kanda şekeri doğrudan veya dolaylı olarak yükselten sistemleri uyarak, kan şekerini yükseltir ve vücuttaki şeker dengesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Bu otomatik sistem her türlü koşulda kan şekerini yukarıda bahsedilen sınırlar içinde tutulmasını sağlar.

Şeker hastalığı, kan şekerinin kontrol dışı yükselmesi olarak tanımlanır. İyi tedavi edilmediğinde, kısa ve uzun dönemde, göz, böbrekler, çevresel sinirler, kalp ve beyin damarlarını ciddi olarak etkileyen, hastanın yaşam süresini ve kalitesini ciddi olarak azaltabilen bir hastalıktır. Tip 1 şeker hastalığında vücutta insülin yapımı yok denecek kadar azalmıştır (1). Günümüzde en sık kullanıldığı şekli ile, hastalar kan şekerlerini dışardan iğne ile enjeksiyonla aldıkları insülin ile kontrol edebilirler. Verilecek insülin miktarı yemeklerdeki karbonhidrat yani şekerli gıdaların miktarı ve cinsi ile, o anki kan şekeri ile, vücudun fiziksel ve ruhsal durumu ile yakından alakalıdır. Her yemekte farklı miktarda ve farklı özelliklerde karbonhidrat alındığı da bir gerçektir.

Günümüzde en yaygın tedavi şeklinde; hasta yemekten önce kan şekerini parmağını delerek ölçmekte, tüketeceği karbonhidrat miktarını hesaplamakta, mevcut kan şekere göre de ekleme yaparak o anda enjekte edeceği insülin miktarını hesaplamaya çalışmaktadır. Hastaların ne kadar karbonhidrat miktarına göre ne kadar insülin vermesi gerektiği (İnsülin karbonat oranı) ve her bir ünite insülinle kan şekerinin kaç miligram düştüğü hastaya öğretilerek yemek öncesi ne kadar insülin verileceği daha doğru olarak tahmin edilebilmektedir. Dünyanın tüm ülkelerinde ve ülkemizde hastaların büyük çoğunluğu

çoklu insülin enjeksiyonu ile yaşamlarını sürdürmektedirler. Bundan sonra bahsedilecek olan kolaylıklara erişimi, sistemin maliyetinden dolayı son derece sınırlıdır. Bu işlemin, her yemekten önce, her gün, her fiziksel aktivite öncesi ve sonrası, ek hastalık durumlarında yapılması gerekliliği hastalar için çok ciddi iş yükü oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar, istikrarlı, sürekli olarak iyi kontrol edilen kan şekerinin yıllar içinde şeker hastalığına bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonları, organ hasarlarını azaltabileceğini göstermiştir ancak bunu sürdürebilen ve başarabilen hasta sayısı bahsedilen işlemlerin karmaşık olması nedeniyle azdır. Mevcut diyabet tedavisinde, tip 1 şeker hastası, günde iki ayrı çeşit insülin kullanmakta, yemeklerden önce kısa etkili insülin enjekte ederek yemeklerde yükselen kan şekerini kontrol etmekte, günde bir veya iki kez uzun etkili bazal insülin enjeksiyonu yapmaktadır. Teknolojik gelişmelere paralel olarak şeker hastalarına yönelik tedavi yöntemleri de son yıllarda büyük gelişme kaydetmiştir. Şeker hastası olmayan insanlardaki kan şekeri kontrolünü emniyetli ve daha kolay yöntemlerle başarabilecek teknolojiler kullanıma sunulmaktadır. Bu yöntemleri zaman içindeki ilerlemelere paralel olarak şöyle özetleyebiliriz:

1- İğneler yardımıyla insülin enjeksiyonu: 1921'de insülinin bulunmasından sonra, ilk bulunan insülinlerin her

4 saatte vücuda verilmesi gerekiyordu. 1936'da insülin molekülüne protamin bağlanarak etki süresi 12 saate kadar uzatıldı. Dolayısı ile hastanın insülin enjeksiyon gereksinimi azaltıldı. 1990'lı yıllarda insan insülinlerinin bulunması ile modern insülin tedavisi başladı. Aynı yıllarda, insülinler şırınga yerine bir kalem ve ucuna bağlı bir iğne yöntemiyle daha kolaylıkla enjekte edilebilir hale geldi. Bu sayede "çoklu insülin enjeksiyonu" denen ve sağlıklı insanlardaki insülin salınımına benzer insülin tedavisi enjeksiyonlarla verilebilir hale geldi.

2- İnsülin pompası: İnsülin sıvısı sigara paketi kadar büyüklükte ve kompüter içeren bir cihazın içindeki bir depoya konular ve cihazın içindeki motor sistemi ile özel bir borucuk yolu ile cilt altına verilir. Deposu doğrudan cilde iliştiirebilen yöntemler de vardır (Omnipod). Bu yöntemin faydaları, enjeksiyona gereksinimi ve insülin karbonhidrat oranlarının ve ve düzeltme faktörlerinin bilgisayara önceden yüklenerek hastaların bu hesaplamaları yapma gereksinimi ortadan kaldırmasıdır. Hasta yine de kan şekerini ölçmek zorundadır (2).

3- Cilt altından sürekli şeker ölçüm yöntemi-glikoz sensörü: Bu yöntem diyabet tedavisinde devrim oluşturacak gelişmelere zemin hazırlamıştır. Burada cilde yerleştirilen plastik bir sensör vasıtasıyla cilt altı sıvısından her 5 dakikada 1 şeker ölçümü yapmakta ve ölçümler kablosuz bir sistemle cep telefonuna veya özel bir alıcıya nakledilebilmektedir. Cilt altı şeker değerleri kan şekeri ile rakamsal olarak uyumludur ancak kan şekerinde göre 5-20 dakika gecikme göstermektedir. Sistemin en büyük yararı, şeker hastalığının tedavisindeki en ağırlı ve hastaları bezdiren gereksinim olan parmak ucu delme gereksinimini ortadan kaldırmasıdır. Sensörden alınan sonuçlar ve şeker değişiklikleri cep telefonunda, bilgisayarda veya alıcı ekranında izlenebilmektedir. Sensör tek başına veya insülin pompası ile beraber kullanılabilir. Tek başına kullanıldığında hastanın yine de insülin enjeksiyonlarını unutmaması gereklidir.

4- İnsülin pompasının cilt altı şeker sürekli şeker ölçüm yöntemi ile birleştirilmesi ve senkronize edilmesi: 2010'lu yıllardan sonra bu sistemde önemli gelişmeler kaydedilmiş, özellikle tedavisi çok zor olan gebe tip 1

şeker hastalarında ve kan şekeri çok oynak olan şeker hastalarında büyük bir başarı sağlamıştır. Bu sistemlerin ilk versiyonlarında hastanın parmağını delmesi veya vücuduna iğne ile enjeksiyon verme gereksinimi tamamen ortadan kalkmıştır, ancak hastanın yine de her yemekten evvel ne kadar karbonhidrat tüketeceğini hesaplaması ve pompanın bilgisayar sistemine eklemesi gerekmektedir (3). Bu yöntemin diğer yararı ise şeker değişikliklerinin ekranda özel sembol yardımı ile (örneğin, stabil, yükselme trendinde, ciddi yükselme trendinde, düşme trendinde, ciddi düşme trendinde) gösterilebilmesidir. Böylece hasta her bir süreçte ne kadar insülin vermesi gerektiğini, eğer kan şekeri düşme trendinde ise insülini tamamen durdurması gerektiğini görebilmekte, ciddi şeker yükselmeleri veya düşmeleri önlenmektedir.

5- Kapalı Loop (closed loop) sistemi: Burada insülin pompası ve cilt altı sürekli şeker ölçüm sistemi beraber kullanılmaktadır. Yeni sistemlerde aşağıdaki özellikler bir software olarak pompaya eklenmiştir.

a- Cilt altından ölçülen şeker değerleri düştüğünde insülin pompası otomatik olarak insülin vermeyi durdurmakta böylece kan şekeri düşmeleri önlenmektedir. (Medtronic firmasının 630 adlı pompasında kullanılan otomatik insülin durdurma sistemi ve Tandem firmasının sunduğu T slim adlı pompası ile kullanılan basal IQ sistemleri). Bu teknoloji 2014 yılında kullanıma sunulmuş olup ülkemizde de mevcuttur.

b- 2018 yılından itibaren yemeklerden sonra yükselen kan şekerini otomatik olarak düzelterken bir Software, 2 ayrı sistemle kullanıma sunulmuştur (Medtronic 637 ve 677 sistemleri ve Tandem firmasının T slim adlı pompası ile kullanılan control IQ sistemleri)

Bu sistemlerde cilt altı şeker ölçüm sonuçları pompanın bilgisayarına iletilmekte ve yemekten sonra kan şekeri yükselmelerine paralel olarak gerekli miktarlarda insülin pompa tarafından otomatik olarak vücuda zerk edilmektedir. Bu sistemin yukarıda bahsedilen ilk prototipleri ABD de FDA tarafından onaylanmış olup hastalar tarafından ABD'de kullanılmaktadır (4, 5). Bu sistemler sağlıklı insanlardaki pankreasın tam otomatik insülin salgılama sistemi-

ne en yakın sistemdir. Pompanın içindeki software, hastanın verilen insülin miktarına kan şekerinin nasıl cevap verdiğini hesaplayarak insülin miktarını optimize edebilmektedir. Closed loop sistemindeki en önemli eksiklik, kan şekerinin aşırı düşmesi durumunda şeker yükseltecek glukagon adlı hormonun henüz sisteme dahil edilememiş olmasıdır (6).

Kan şekeri düşmeleri şeker hastasını acil servise götüren en önemli nedendir. Tip 1 diyabetli kişilerdeki ölüm nedenlerinin en başta geleni ciddi, ani şeker düşmeleridir. Günümüzde mevcut uygulamada hastalar düşük kan şekerini glukagon enjekte ederek tedavi etmektedirler. Bugünkü fiyatlarla closed loop sistemlerinin Amerika'daki cihaz maliyeti 8.000 dolar civarında olup sarf malzemelerinin yıllık masrafı 2.000 dolar civarındadır. Bu masrafın hastalar tarafından karşılanması mümkün değildir. Devletlerin ve özel sigortaların bu konuda ciddi olarak katkıda bulunması gerekmektedir. Yukarıdaki eksikliğe rağmen cilt altı şeker takip sistemi ile pompayı bir araya getiren closed loop sistemleri, yakın gelecekte diyabetli kişilerin büyük çoğunluğunda kan şekeri kontrolünü sürekli ve güvenli olarak sağlayabilme ve yaşam kalitesini yükseltebilme olanağı sunacaktır.

Kaynaklar

1) Rosenbauer J, Herzig P, Von Kries R, Et Al. Temporal, Seasonal, And Geographical Incidence Patterns of Type I Diabetes Mellitus in Children Under 5 Years of Age in Germany. *Diabetologia* 1999; 42:1055-1059

2) Subramanian S, Baidal D Skyler J, Hirsh IB: *The Management Of Type 1 Diabetes. Chapter at www. Endotext.Org. (Erişim Tarihi: 02.02.2021)*

3) Peters, A.L., Et Al., *Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016; P. Jc20162534.*

4) Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. *One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. Diabetes Care. 2019 Dec;42(12):2190-2196*

5) Brown S, Raghinaru D, Emory E, Kovatchev B *First Look at Control-IQ: A New-Generation Automated Insulin Delivery System. Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2634-2636.*

6) Russell S., El-Khatib F, Sinha M, Magyar K, Mckeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard M, Nathan DM, Damiano E. *Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. N Engl J Med 371;4 2014 313-325.*