

## DİABETES MELLİTUS'UN AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLARI - II: HIPERGLİSEMİK HIPEROZMOLAR NONKETOTİK KOMA

Birsal KAVAKLI<sup>1</sup>, Mehmet SARGIN<sup>2</sup>, Mahmut GÜMÜŞ<sup>3</sup>

Hiperosmolar Hiperglisemik Nonketotik koma (NKH), ilk kez Dreschfeld tarafından 1881'de tanımlanmıştır. Dreschfeld, diabetik komaları 3'e ayırmıştır: Diabetik kollaps, Diabetik komanın alkolik formu, Asetonemi ile birlikte diabetik koma. Hiperglisemik komalı hastaların %10'unda ketoasidoz yoktur. Ağır hiperglisemi, hiperozmolarite, belirgin dehidratasyon olması, ketozisin yokluğu ile karakterizedir. Bu form Dreschfeld'in diabetik kollapsına uymakta ve Hiperglisemik Hiperosmolar Nonketotik Koma veya Nonketotik Hiperglisemik Diabetik Koma isimleriyle tanınmaktadır.

NIDDM'de, kontrolsüz Tip I diabette ve diabetik olduğu bilinmeyen kişilerde başlangıç bulgusu olarak (olguların %50'si) ortaya çıkabilir. Her yaşta görülürse de yaşlılarda daha siktir. Bir çalışmada ortalama yaş 57-69 olarak bildirilmektedir. Rhode Island çalışmasında sıklığı yılda 17.5/100000 olarak verilmekte (DKA oranı 14/100000). Yine geniş bir klinik çalışmada, kontrolsüz diabetiklerde NKH oranı %32, mixed hiperosmolarite ve ketoasidoz %18 olarak saptanmıştır<sup>1</sup>.

### PRESİPİTE EDEN FAKTÖRLER

1. Akut hastalıklar: Akut infeksiyonlar %32-60 (pnömoni, %40-60; UTI %5-16), serebrovasküler olaylar, miyokard infarktüsü, akut pankreatit, akut batın sendromları, periton dializi, böbrek yetmezliği, sıvık çarpması, ağır yanıklar.

2. Endokrin sebepler: Akromegali, tirotoksikoz, Cushing, ektoptik ACTH sendromu

3. İlaçlar: Kalsiyum kanal blokerleri, klorpromazin, klortalidon, simetidin, diazoksit, encainid, etakrinik asit, immunosüpresif ajanlar, L-Asparaginaz, fenitoin, propranolol, steroidler, tiazid diüretikler, TPN.

Yüksek risk taşıyanlar, yaşlılar, kadın hastalar ve yalnız yaşayan hastalardır. Diabetik olduğu bilinen hastaların çoğu diyet ve/veya OAD kullanan hastalardır. Orta etkili insülin kullanan kontrolsüz tip I diabetiklerde son insülin dozundan 15 saat sonra bildirilen olgular vardır<sup>2</sup>.

### PATOGENEZ

Diabetin akut dekompanzasyonu olan DKA, NKH ve mikst tablolarında ana patofizyolojik neden, mutlak veya relatif insülin yetmezliği ile birlikte kontregülatuar hormon fazlalığıdır. O halde neden bazı hastalarda ketoasidoz olmaksızın hiperozmolarite ve hiperglisemi olmaktadır?

1. Tip 2 diabetiklerde bir miktar endojen insülin vardır, intraportal insülin, ketojenizin regülasyonunda önemli rol oynar. Periferde lipolizi ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu engeller.

2. Hiperozmolarite, lipolizi baskılar

3. Kontregülatuar hormonların daha az olduğunu savunanlar vardır.

İnsülin eksikliği, glukagon ve stress hormonlarının artması sonucunda; Hepatik glikojenoliz artar, glukoneogenezis artar, periferik glukoz kullanımı azalır. Bütün bunların sonucunda oluşan hiperglisemi, ozmotik diürezis başlatır, eğer bu aşamada yeterli sıvı alımı olmazsa (yaşlılarda defektif susama mekanizması ve GIS problemleri) ekstraselüler sıvı volümü azalır, renal perfüzyon basıncı düşer, üre ve kreatinin düzeyleri yükselir. Böbrek glukoz yükünü azaltmakta geri kalır. Hiperglisemi daha da artar. Sıklıkla önceden böbrek fonksiyonları bozuk ve böbreğin glukoz eşiği yüksek olabilir, bunlar da hiperglisemiye katkıda bulunur<sup>2</sup>.

Ozmotik diürezis başlangıcında böbrekten su kaybı yanında, Na ve K da kaybedilir. GFR azalır hipotonik idrar çıkmaya başlayınca Na kaybı da azalır, serum sodyumu artmaya başlar. 180 mEqL düzeyine kadar ulaşabilir. Hiperglisemik hastalarda normal serum sodyum düzeyleri bile ağır dehidratasyon belirtisidir ve hiperglisemiye göre sodyum düzeyi düzeltilirse (her 100 mgdl glukoz için serum sodyumuna 1.6 mEq eklenir) hipernatremik olduğu görülür.

### KLİNİK BULGULAR

NKH yavaş olarak günler ve haftalar içinde gelişir. İlk belirtiler poliüri, polidipsi ve halsizliktir. Sıklıkla sıvı alımında azalma, nadiren glukoz içeren içeceklerin büyük miktarda alımı öyküsü vardır. İleri derecede dehidratasyon ve buna bağlı bulgular vardır. Cilt ve mukozaların kuruluğu, turgorun azalması, göz kürelerinin yumuşak ve çökük olması, ortostatik

hipotansiyon, taşikardi, ağır olgularda şok ve hipotermi bulunabilir. Solunum süratli olabilir; fakat DKA'da görülen Kussmaul solunumu yoktur. Gastrik distansiyon, ileus ve hematemez görülebilir ve tedaviyle kaybolur.

Santral sinir sisteminde, konfüzyondan komaya kadar değişen nörolojik bulgular olabilir. Fokal veya motor ataklar, hemipleji veya hemiparezi, epilepsi görülebilir. Kan viskozitesi yüksek olduğundan trombotik komplikasyonlar meydana gelebilir. Aşırı sıvı kaybı, hipotansiyon ve doku perfüzyonunun azalması nedeniyle laktik asidozla komplike olabilir <sup>2,3</sup>.

### LABORATUVAR BULGULARI

Ağır dehidratasyon ve hipovolemi ile karakterlidir. Ortalama su kaybı total vucut suyunun %20-25'i, vücut ağırlığının %12'si kadardır. (yaklaşık 9 litre). Dehidratasyonun derecesine göre serum sodyumu düşük, normal veya yüksek olabilir. Serum potasyumu daima azalmıştır. Plazma glukoz konsantrasyonu >600 mg/dl'dir. 4800 mg/dl gibi çok yüksek değerler bildirilmiştir. Plazma osmolaritesi çok yüksektir (>350 mOsm/l).

*Plazma ozmolaritesi (mOsm/kg) = 2 (Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>) + Glukoz (mg/dl)/18 + BUN(mg/dl)/2.8*

Normal koşullarda intrasellüler ve ekstra sellüler osmolarite dengededir. Ekstrasellüler ortalama üre gibi serbestçe dolaşan bir molekül olduğunda kolayca intrasellüler ortama geçeceğinden osmolarite değişmez. Glukoz ise etkili bir ozmoldür. İntrasellüler ortamdan su şiftine sebep olur. Bu nedenle efektif osmolarite tanımı yapılmaktadır.

*Efektif Ozmolarite = 2(Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>) + Glukoz /18*

formülü ile hesaplanır. Normal değeri 275-285 mOsm/L olup, total ozmolariteden 5 mOsm/L daha düşüktür.

Plazma bikarbonat ve pH değerleri genellikle normaldir. Bazen hafif asidoz olabilir. Artmış laktat ve ketonlardan ileri gelen yüksek anyon açığı vardır (ortalama 36mEq/L). Eğer asidoz fazla ise diğer metabolik asidoz sebepleri (DKA,üremi,laktik asidoz) ile ayırıcı tanıya gidilmelidir (Tablo I).

Hipokloremi veya hiperkloremi görülebilir. Laktat, üremik asitler ve ketoasitler nedeniyle hafif anyon açığı olan metabolik asidoz görülebilir. Kontrolsüz diabetiklerin 1/3'ünde orta derecede miks sendrom (pH<7.3,kuvvetli pozitif serum aseton,>320 efektif osmolarite) görülmektedir. Hastalar komadan önce günlerce yemek yememiş olabileceğinden açlık ketozisi de akılda bulundurulmalıdır. Hemen bütün hastalarda BUN,kreatinin,Hb,Htc degerleri yüksektir, lökositoz vardır <sup>2,3</sup>.

**Tablo I.** DKA ve NKH'nın başlangıç bulguları ayırıcı tanısı <sup>4</sup>.

	DKA	NKH
Plazma Glukoz(mg/dl)	>250	>600
PH	<7.3	>7.3
Serum bikarbonat	<15	>20
Serum keton	+(1/2 dil.)	-(1/2 dil.)
İdrar keton	>3+	<1+
Serum osmolarite	değişken	>330mOsm/L
Serum sodyum (mEq/l)	130-140	145-155
Serum potasyum (mEq/l)	5-6	4-5
BUN (mg/dl)	18-25	20-40
C peptid	0.21	1.14
Yağ asidi	1.6	1.5

**Tablo II.** Hastanın izlenmesi

Parametre	Giriş	SAATLER												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Tam Kan	X													
İdrar	X													
Glikoz	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X	
Potasyum	X		X		X		X						X	
NaCl/HCO <sub>3</sub>	X						X						X	
Fosfat	X						X							
Kalsiyum	X													
Magnezyum	X													
BUN/Cr	X													
Akciğer Gr.	X													
EKG	X													
Aldığı	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Çıkardığı														

### NKH TEDAVİSİ

Tedavi 3 aşamada planlanır.

1. Başlangıç aşaması(0-12 saat): Volüm restorasyonu

2. İkinci aşama(12-48 saat):Altta yatan sebebin tedavisi, hipertansiyonun düzeltilmesi, asit-baz dengesizliğinin düzeltilmesi

3. Üçüncü aşama:Elektrolitler, MgPO<sub>4</sub> tamamlanması.

Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirilmesi için periyodik izlenmesi gerekir. (Tablo II)

### VOLÜM RESTORASYONU

NKH'li hastalarda hem hipovolemi (solüt kaybı) hem de dehidratasyon (saf su kaybı) vardır.Hipovolemi taşikardi ve hipotansiyona, dehidratasyon ise hipertansiyona sebep olur. Ortalama sıvı defisiti 9-10 L kadardır. Replasman sıvılarının seçiminde değişik görüşler vardır.

Su açığı, elektrolit açığından fazla ise serum osmolaritesi çok yüksektir, bu durumda bazı ötürler, tedaviye hipotonik sıvılarla başlamayı önerirler (%0.45 NaCl). Buna karşıt görüşte olanlar, hipotonik

sıvıların serum osmolaritesini süratle düşürecekleri ve plazma ve hücre membrani arasında ozmotik dengesizlik yaratacağını, hipotonik sıvının süratle hücre içine girerek, ödeme sebep olacağını savunmaktadırlar.

Sıvı tedavisinin esas amacı, doku perfüzyonunu restore etmek, kardiovasküler sistemi stabilize etmek olmalıdır. Bu da en iyi şekilde izotonik salınla sağlanır. Unutulmamalıdır ki izotonik salının ozmolaritesi bile hastanın o andaki ozmolaritesinin altındadır, yani hastaya göre hipotoniktir (308 mOsm/L). İzotonik NaCl'ün bir yararı da glisemi değerleri düşerken ozmolaritenin hızla azalmasına engel olmasıdır. Yani tampon görevi görmesidir.

İnisiyal serum sodyum konsantrasyonu normal veya düşükse (<140 mEq/L) izotonik NaCl ile (1L/saat) tedaviye başlanmalıdır. Başlangıçta hipernatremik olan ( $Na^+ > 145-150$ ) hastalarda, volüm replasmanı için izotonik sıvı, hipertonsite için hipotonik sıvılar kombine edilmeli, daha fazla hipernatremiye sebep olunmamalıdır. Başlangıç serum sodyumu >150 mEq/L ise yarı normal NaCl (%0.45) kullanılmalıdır. Sodyum >155 mEq/L ise hipotonik salin kullanmak zorunludur. Hipotansiyon devam ediyorsa 1-2 L plazma genişletici (kan, albümin) verilmelidir. ARDS'den korun. Son zamanlarda şoktaki NKH'li hastalarda böbrek dozunda Dopamin'in sağkalımı artırdığı bildirilmektedir.

İlk bir saatte bir litre, sonraki iki saatte bir litre izotonik salından sonra, genelde intravasküler kompartman hızla genişleyip doku perfüzyonu ve kan basıncını düzeltir. Ağır hipovolemik olgularda daha ağırsif tedavi gerekebilir. Ancak hastaların çoğu yaşlı ve kardiovasküler hastalıkları olan olgular olduğu için tercihan Pulmoner arter kateteri veya CVP kateterle izlenmelidir.

Doku perfüzyonu ve kan basıncı düzeline idrar çıkışı artar, glukoz ekskresyonu gerçekleşir, periferik dolaşım düzelir ve glukozun periferik kullanımı gerçekleşir. Bundan sonraki aşamada sıvıların cinsi ve verilme hızı hastaya göre planlanmalıdır. Sonraki 8 saatte izotonik veya hipotonik 2 litre sıvı, sonraki her 8 saatte bir litre sıvı verilmelidir. İntravenöz sıvılara hasta full hidrate oluncaya ve oral sıvı alınmaya kadar devam edilmelidir.

## İNSÜLİN

Rehidratasyon, tek başına bile renal glukoz ekskresyonunu, glukozun periferik utilizasyonunu ve ekstraselüler kompartmanın ekspansiyonunu sağlayarak kan glukoz düzeyini düşürebilir. Ancak tüm hastalar, DKA'a göre daha az insülin dirençli olsalar da insülin tedavisi almaldırlar. Tüm otörler hipokalemi ve geç hipoglisemi riskini azaltmak için düşük doz insülin önermektedirler.

0.15 U/kg IV bolus (10 U RI), sonra 0.1-0.15 U/kg/saat dozla infüzyona geçilir. Alberti bolus yapılmaksızın 3-4 U/saat infüzyona başlanmasını önermektedir. 1-2 U/saat gibi daha düşük dozları savunular da vardır. Planlanan dozla kan şekerinin saatte 80-200 mg/dl düşürülmesi hedeflenir. Hedefe ulaşılmamışsa, sıvı replasman rejimi, pompalar, insülin infüzyon hızı gözden geçirilir. Gerekirse doz artırılır.

Kan şekeri 250 mg/dl civarına düşünce insülin dozu 1-2 U/saat hızına düşürülür ve tedaviye %10 DW+20 mEq  $K^+$ , 80 ml/saat hızla eklenir. Glisemi hızla 250 mg/dl'nin altına düşürülürse beyin ödemi riski artar. Halen tartışmalı olmakla birlikte, normoglisemi elde edilmeye çalışılmamalı, ilk 24 saatte kan şekerinin 180-250 mg/dl arasında, sonraki 24 saatte 90-180 arasında olması planlanmalıdır. İV infüzyon rejiminin teknik olanaksızlıklarla uygulanmadığı yerlerde saatlik İM rejim uygulanmalı, kesinlikle subkutan insülin yapılmamalıdır. Saatlik rejimde 10 U RI, İM yapılır, sonraki saatlerde 4-6 U/saatte tekrarlanır. Başarılı bir alternatiftir <sup>6</sup>.

## POTASYUM

Ortalama  $K^+$  açığı 800-1000 mEq'dir. Bu miktar DKA'dan yüksektir. Çünkü, daha uzun süren bir diürez vardır ve hipertonsite nedeniyle daha fazla intraselüler volüm kaybı vardır. Başlangıçta ağır hipopotasemi nadirdir, ancak renal output artınca süratle düşer.

Başlangıçta saatte 20 mEq verilir. Sonraki aşamada hastanın  $K^+$  düzeylerine göre planlanır:

$K^+ < 3.0$ mEq/L	ise	60 mEq/saat
$3 < K^+ < 3.5$	“	40 mEq/saat
$3.5 < K^+ < 5$	“	20 mEq/saat
$5 < K^+ < 6$	“	10 mEq/saat
$K^+ > 6$ mEq/L	ise	$K^+$ verilmez.

Potasyum replasmanı sırasında idrar çıkışı ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Böbrek yetmezliği gelişirse potasyum infüzyonu stoplanmalı veya uygun oranda azaltılmalıdır.

Bazı yazarlar hastada fosfat açığının da olması nedeniyle  $K^+$  replasmanının yarısının Potasyum dihidrojen fosfat olarak verilmesini önermektedirler. Teorik olarak hipofosfatem, eritrosit 2,3 DPG düzeyinin azalmasına ve oksijen disosiasyonunun bozulmasına yol açar. Ayrıca nörolojik ve müküler disfonksiyonlar gelişebilir.

## ANTİKOAGÜLASYON

NKH'li hastalardaki ölümlerin %33'ü tromboembolizm nedeniyle olmaktadır. Bu durum akut olaydan bir hafta sonra meydana gelmektedir. Hiperozmolarite + hipervizkozite + düşük kan akımı(staz) hiperkoagulabl bir durum oluşturur.

DM'da ayrıca fibrinolitik sistem defektleri de vardır. Toplam net sonuç = artmış tromboz riski. Bu nedenle rutin olarak düşük doz heparin (5000IU /6 saat, sc) uygulanmalıdır. Ekstrem hiperozmolaritesi olan, komada veya tromboz için başka risk faktörleri olan hastalarda, intrakranial kanama olmadığı durumlarda full doz IV heparin uygulanmalıdır <sup>6</sup>.

### ANTİBİYOTİK

Bazı otörler tüm hastalarda rutin olarak geniş spektrumlu antibiyotik önermektedirler. Ancak, akciğer grafisi, kan kültürü, balgam mikroskopi ve kültürü, idrar mikroskopi ve kültürü yapılarak objektif infeksiyon bulgusu varsa antibiyotik başlanmalıdır. Ateş ve lökositoz, dehidratasyon ve dolaşımdaki katekolaminlerle ilgili olabilir. İnfeksiyon olmaksızın >20,000/mcl lökositoz değerlerine rastlanabilmektedir<sup>6</sup>.

### PRESİPİTE EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Pek çok hasta alтта yatan presipite eden durum nedeniyle kaybedilir. Bu nedenler iyi araştırılıp tedavi

edilmelidir.

### ÜÇÜNCÜ AŞAMA TEDAVİ

Hasta normal yemek yemeye başladığında subkutan insüline geçilir. Günde iki doz regüler ve orta etkili insülin rejimi uygun olabilir. Oral K replasmanına devam edilir. Günler veya haftalar sonra (2-3 ay) hastaya göre değişmek üzere diyet+OAD planlanabilir. İyatrojenik presipite eden faktörlerden (tiazid diüretik ve glukozlu içecekler) kaçınması vurgulanmalıdır.

### KAYNAKLAR

- 1.Ennis ED, Stahl EJ von B, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes rev* 1:115-126, 1994.
- 2.Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes* 20: 228-238, 1971.
- 3.Gehab MA. Clinical approach to the hyperosmolar patient. *Critical Care Clinics* 5: 797-805, 1987.
- 4.Kitabchi AE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *Med Clin North Am* 72: 1545-1563, 1988.
- 5.Alberti KG. Diabetic emergencies. *Br Med Bull* 45: 242-250, 1989.
- 6.Marshall SM, Alberti KG. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. In: KG Alberti, LP Krall, rds. *The Diabetes annual* 4th. Ed. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1988 p.235.