

## DİABETES MELLİTUS'UN AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLARI - I : DİABETİK KETOASİDOZ

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

Mutlak veya göreceli insülin eksikliği ve kontrinsülin hormonların (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) fazlalığı sonucunda oluşan, mortalite ve morbiditesi yüksek, çok ciddi akut metabolik bir komplikasyondur. Hem IDDM, hem de NIDDM'de görülür. İnsülinin keşfinden önce mortalitesi %100 iken, insülinin mevcudiyetine, presipite eden faktörlerin iyi bilinmesine ve yaygınlaşan eğitim programlarına rağmen halen %5-10 gibi ciddi mortaliteye sahiptir<sup>1</sup>.

### KETOASİDOZ NEDENLERİ

1. Mutlak İnsülin Eksikliği,
  - a. Yeni ortaya çıkan tip 1 diabet.
  - b. İnsülinin kesilmesi veya yapılmasına ara verilmesi (yolculuk, ihmal, hastalıklar sırasında iştah azalması, bozuk insülin uygulanması, insülin pompası kullananlarda pompanın bozulması),
2. Göreceli İnsülin Yetmezliği,
  - a. Stress (enfeksiyon, miyokard infarktüsü, travma, operasyon, serebrovasküler olaylar..)
  - b. İlaçlar (steroidler, adrenerjik agonistler, tiazid diüretikler..)
  - c. Endokrin hastalıklar (hipertiroidi, feokromasitoma)
  - d. Gebelik
  - e. Aşırı alkol alımı
3. İnsüline direnç gelişimi,
4. Nedeni bilinmeyen (%25) (Emosyonel stress?).

### PATO FİZYOLOJİ

Mutlak veya göreceli insülin defisitinin ortaya çıkmasıyla; substrat yıkımı artar, substrat anabolizması azalır. Stress hormon düzeyleri artar. Glukoz üretimi artar ve plazma glukoz düzeyi yükselir. İnsülin eksikliği ve glukagon fazlalığı sonucunda yağ asitleri serbestleşir, keton üretimi artar ve H<sup>+</sup> iyon düzeyleri yükselir. Periferik dokularda ketoasitlerin yetersiz kullanımı, ketonemi ve ketoasidoza sebep olur<sup>2</sup>.

Ketoasitlerin aşırı üretimi vücut tampon depolarını azaltır. Bikarbonat düzeyleri azalır<sup>3</sup>. Oluşan her mmol ketoasit'le birlikte bir milimol hidrojen iyonu

açığa çıkar. Bu da bir mmol bikarbonatla tamponlanır<sup>3,4</sup>. Artan plazma glukoz düzeyi serum ozmolalitesini artırır. Su, intraselüler ortamdan ekstraselüler ortama geçer. Ozmotik diürezle aşırı glukoz atılır. Hipovolemi sonucu renal kan akımı ve GFR azalır<sup>5,6</sup>.

### DKA SEMPTOM VE BULGULARI

Genellikle bir veya birkaç gün öncesinde poliüri, polidipsi ile birlikte halsizlik, kolay yorulma, bulantı ve kusma, karın ağrısı görülür. Sonunda stupor ve koma gelişir. Muayenede bilinç değişikliği, dehidratasyon, Kussmaul solunumu ve soluğun aseton kokması gibi bulgular DKA için karakteristiktir. Hipotansiyon ve taşikardinin bulunması aşırı sıvı ve elektrolit kaybını düşündürür<sup>6</sup>.

### DKA TANI KRİTERLERİ

- Hiperglisemi ( 250 mg/dl ve üstü)
- Artmış anyon açıklı metabolik asidoz (pH<7.3)
- Ketonemi veya ketonüri saptanması

### LABORATUVAR BULGULARI

*Hiperglisemi;* DKA' da ortalama kan şekeri düzeyleri 500-600 mg/dl dir. %15 olguda glisemi değerleri 350 mg/dl'nin altında olabilir. Ciddi volum eksikliğinde daha yüksek değerler görülür. Gebelik ve alkolizmde düşük glisemi değerleri ile birlikte DKA görülür. Gebelikte devamlı fetoplantal glukoz kullanımı düşük glisemi değerlerine sebep olur. Alkol, glukoneogenezi baskılar. Bu nedenle glisemi değerleri düşüktür<sup>2</sup>.

*Artmış anyon açıklığı olan metabolik asidoz.* Sodyum, ekstraselüler sıvıların katyonudur. Plazmada klorür ve bikarbonat toplamı serum sodyumundan azdır (Normal anyon açıklığı). Elektronötralliteyi sağlamak için, rutin yöntemlerle ölçülemiyen başka anyonlar vardır. Normal anyon açıklığı 10-12 mEq/L 'dir. Serum anyon açıklığını doku metabolizmasından gelen fosfat ve sülfatlar, laktat ve ketoasitler ve negatif yüklü proteinler (esas olarak albümin ) oluşturur.

$$\text{Serum anyon açıklığı} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

**Hiponatremi**

Kan şekerindeki her 100 mg/dl yükselme, serum sodyumunda 1.5-2.0 mEq/L azalmaya sebep olur. DKA' da normal düzeyde serum sodyumu bulunması ciddi sıvı kaybını gösterir. Yüksek trigliserid (TG) seviyeleri yalancı hiponatremi sebebidir. Her 1000 mg/dl TG değeri için serum sodyumuna 1.5-2.0 mEq/L eklenmelidir. Tedaviyle glisemi ve TG seviyeleri normale döndüğünde hasta hipernatremik hale gelir. Total vücut sodyum kaybı (ozmotik diürezle kaybedilen) 7-10 mEq / kg VA'dır.

**Hipopotasemi**

Vücut ağırlığının kg.'ı başına 3-5 (bazı yazarlara göre 5-10) mEq K<sup>+</sup> kaybı olduğu halde başlangıçta hiperpotasemi adeta kaidedir (asidoz ve insülin eksikliği nedeniyle).

**Sıvı Kaybı**

Kg vücut ağırlığı başına 100 ml su kaybı ( vücut ağırlığının toplam %10-12'si) vardır. Bu hesap 1930-1940'larda yapılmıştır. Bugün artan eğitim ve yaygınlaşan evde izleme yöntemleriyle ekstrem sıvı kayıplarına daha az rastlanmaktadır.

**Serum magnezyum ve fosfat düzeyleri:**

DKA'da sıklıkla yüksektir. Ancak tedavinin ilerleyen aşamalarında verilen sıvıların fosfat içermemesi nedeniyle hipofosfatemi gelişir. Çoğu hastada orta derecede (kg başına 0.5 mmol, total olarak 6000 mmol) fosfat açığı gelişir. Magnezyum açığı da vardır. DKA tedavisiyle düzelmez, ancak oral beslenmeye geçince düzelir <sup>4</sup>.

**Serum kreatinin ve BUN**

Serum kreatinin düzeyleri artmış keton cisimleri nedeniyle yanlış yüksek değerlerdedir, güvenilmemelidir. Böbrek fonksiyonları BUN düzeyleri ile değerlendirilmelidir.

**Hiperamilazemi**

Sıklıkla DKA'a eşlik eder. Karın ağrısı da sık rastlanan bir bulgu olduğundan, pankreatitle ayırıcı tanıda problem yaratır. DKA'a bağlı olan hiperamilazemi tedavi ile düşer. Ancak intraabdominal patolojiler gözden kaçırılmamalıdır.

**Ketonüri**

Nitroprussid reaksiyonu asetoasetat ve aseton'u gösterir, beta hidroksibütirat ile reaksiyon vermez. Eğer betahidroksibütirat predominant ketoanyon ise idrarda keton yalancı düşük çıkabilir. Bu durum özellikle alkolik ketoasidoz ve oksijen sunuşunun az olduğu durumlarda gözlenir.

**Diğer Laboratuvar bulguları:** Serum osmolalitesi artar.

**Serum osmolalitesi (mOsmol/L) =  $[Na^{+}+K^{+}(mEq/L)] + Glukoz (mg/dl)/18 + BUN (mg/dl) / 2.8$**

TG, TC ve SYA artar. Anormal Lipoprotein tipi (tip

III,IV,V) vardır.

Lökositoz, hematokrit artışı vardır. Bunların dışında serum Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, fosfor, magnezyum, Ca<sup>++</sup>, amilaz, bilirübin tainleri yapılmalı, EKG ve akciğer grafisi çekilmelidir.

**DKA'un sınıflandırılması:**

1. Ağır DKA: Bikarbonat < 10 mEq/L,pH < 7.10
2. Orta DKA: Bikarbonat = 11-20 mEq/L,pH = 7.10 - 7.30 arası
3. Hafif DKA: Bikarbonat = 21-28 mEq/L arası, pH = 7.30

**Eşlik eden problemlerin araştırılması:**

İnfeksiyon, GIS kanaması, AMI, konjestif kalp yetmezliği, akut cerrahi problemler, arteriel veya venöz tromboembolizm, üremik asidoz, laktik asidoz, diğer koma ve metabolik asidoz sebepleri mutlaka araştırılmalıdır.

**TEDAVİ**

4 ana başlık altında incelenebilir <sup>6</sup>.

- İnsülin verilmesi
- Sıvı açığının replasmanı
- Elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi
- Presipite eden faktörlerin düzeltilmesi

**İNSÜLİN**

Hepatik glukoz ve keton üretimini inhibe etmek, lipolizi supresse etmek ve metabolik asidozu düzeltmek için mutlaka regüler insülin kullanılmalıdır. Küçük doz devamlı insülin infüzyon sistemi tercih edilmelidir. Bu sistemin uygulanmasının zor olduğu koşullarda saatlik intramüsküler uygulama tekniği kullanılabilir. Ancak subkutan yol kesinlikle kullanılmamalıdır.

İnsülin dozu; tartışmalıdır. Yüksek ve düşük dozu savunanlar var. Yüksek dozu savunanlar, insülin reseptörleri doyurulduğunda artan insülinin spill-over etki ile IGF-1 reseptörlerini uyardığı, bu etki ile insülin direncinin üstesinden geldiğini savunmaktadırlar. Yüksek dozlarla hipoglisemi riskinin arttığı aşıkardır.

**Örnek :** (Williams Textbook of Endocrinology) 50 U inisial bolus, 10-20U/saat.

Daha çok kabul edilen doz, 0.3 veya 0.1 U/kg IV bolus, sonra 0.1 U/kg/saat devamlı infüzyon şeklindedir. 0.1 U/kg /saat dozla iyi sonuçlar alınmış. Ancak randomize ve prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Bu dozla plazma insülin seviyeleri 40-60 mcU/ml bulunmuştur.

**İnsülin tedavi protokolu;**

0.1 U/kg (5-10 U) Regüler insülin bolus yapılır. 0.1 U/kg/saat sürekli IV infüzyonla verilir (50 U RI, 250 ml SF içinde).

Plazma glukoz düzeyleri hedef değer olan 250-300 mg/dl' ye ulaştığında aynı dozda insüline devam edilirken parenteral sıvılara %5 veya %10 Dekstroz eklenir. Tedavinin ilk 1-2 saatinden sonra plazma glukozunda azalma olmamışsa insülin dozu iki kat veya daha yüksek dozlara çıkarılır. Plazma glukoz ve bikarbonat konsantrasyonları hedef değerlere ulaştığında insülin dozu 1-3 U/ saat dozuna indirilir.

#### Sıvı Replasmanı;

1. Sıvı replasmanına %0.9 NaCl ile başlanır. Tedavinin ilk 1-3 saatinde saatte 1L hızla verilir.
2. 4-8 saatlerde 500ml/saat hızda izotonik sıvıya devam edilir. Hesaplanan sıvı açığının %50'sinin ilk 8 saatte tamamlanması planlanmalıdır.
3. 24.saat sonuna kadar hesaplanan sıvı açığının %80'i plazma sodyum ve klor konsantrasyonlarına göre %0.9 veya %0.45 salin şeklinde tamamlanmalıdır.
4. Kan şekeri 250-300 mg/dl'ye düştüğü zaman, %5-10 dekstroz + %0.45-0.9 salinle infuzyona devam edilmelidir.
  - a. Eğer sıvı defisitinin hafif veya orta derecede olduğu düşünülüyorsa daha az agresif bir yaklaşımda bulunulabilir (ilk 3-4 saat için 500ml/saat, sonra 250 ml/saat). Plazma bikarbonat konsantrasyonu, hafif ve orta derecede sıvı defisiti olan hastalarda, yavaş hızla sıvı replasmanı yapıldığında daha hızlı düzelmektedir. Agresif sıvı replasmanı ağır sıvı açığı olan hastalarda yapılmalıdır.
  - b.%0.45 sodyum klorür replasmanına geçilmesi hastanın plazma sodyum ve klorür konsantrasyonlarına ve plazma ozmolaritesine göre planlanmalıdır.Aksi halde oluşan hiperkloremi , hiperkloremik metabolik asidoza sebep olur.

#### Potasyum Replasmanı;

Ağır DKA'da K<sup>+</sup> açığı, kg başına 3-5 mEq kadardır. Bulantı, kusma varlığında veya önceden diüretik kullanımı halinde K<sup>+</sup> defisiti daha büyüktür. İnsülin replasmanı sırasında K<sup>+</sup> 'un intraselüler mesafeye geçmesi, asidozun düzelmesi ve devam eden idrarla K<sup>+</sup> kaybı sonucunda daha da düşer. Tedavinin başından itibaren K<sup>+</sup> replasmanının sonraki hipokalemiden korunmada büyük önemi vardır. Tedavinin başlangıcında serum K<sup>+</sup> düzeyi >5.0-5.5 mEq/L değilse ve idrar outputu iyi ise her litre sıvıya 20-30 mEq K<sup>+</sup> ilave edilmelidir. Serum K<sup>+</sup> > 5.5 mEq/L ise K replasmanı, serum düzeyi 4-5 mEq/L'ye düşüncüye kadar geciktirilmelidir. K<sup>+</sup> düzeyi mutlaka 3.5 mEq/L'nin üzerinde tutulmalıdır.Serum K<sup>+</sup> düzeyine göre, aşağıdaki algoritm uygulanmalıdır:

K <sup>+</sup> > 6 mEq/L	K <sup>+</sup> verilmez.
K <sup>+</sup> = 5-6 mEq/L	10mEq/saat
K <sup>+</sup> = 4-5 mEq/l	20mEq/saat
K <sup>+</sup> = 3-4 mEq/L	30-40 mEq/saat
K <sup>+</sup> < 3 mEq/L	40-80 mEq/saat

*Bikarbonat, Magnezyum ve Fosfat Replasmanı;*  
Bikarbonat DKA tedavisinde rutin olarak kullanılmaz. Ancak pH<7.1, pCO<sub>2</sub> =10-12 mmHg, bikarbonat<5 mEq/L ise bikarbonat verilmelidir. Serum bikarbonatı 10-12 mEq/L'ye ulaşıncaya kadar 30-60 dakika içinde %0.45 SF içinde verilmelidir (1-2 ampul sodyum bikarbonat; bir ampul 50 ml içinde 44 mEq sodyum bikarbonat içerir, bir litre %0.45 SF'e ilave edilir. K<sup>+</sup> düzeyinin 6 mEq/L 'den yüksek olduğu durumlar hariç, tüm bikarbonat solüsyonlarına K<sup>+</sup> da eklenmelidir <sup>7</sup>.

Magnezyum defisiti, kg başına 1 mEq olduğu halde magnezyum replasmanı gerekmez. Ancak fosfat replasmanı hipokalsemi ve tetani oluşturmuşsa verilir. Fosfat replasmanı rutin değildir. Kg başına 0.5 mmol kayıp vardır. Plazma fosfat konsantrasyonu < 1mg/dl ise fosfat replasmanı düşünülmalıdır. Bu amaçla KCl yerine Potasyum fosfat verilir (20 mmolK+12 mmol fosfat içerir).Yaklaşık olarak kg başına 0.5 mmol fosfat, 24 saatte gidecek şekilde planlanır. Hipofosfateminin düzeltilmesi, plazmanın tamponlama kapasitesini düzelterek, H<sup>+</sup>'in renal atılımını sağlar. Ayrıca eritrosit 2,3 DPG'ini düzelterek oksijen disosiasyonunu düzeltir. Böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda ve hızlı replasman yapılanlarda hipokalsemiye ve dokularda kalsiyum fosfat olarak çökmesine sebep olur.

#### DKA TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

1. Serebral Ödem : Özellikle pediatriye sıkça karşılaşılmaktadır. Beyin hücreleri, aşırı hiperozmolaliteye karşın hücre volümlerini korumak için yeni intraselüler ozmolleler üretirler (taurin ve glisin gibi). Bu sayede hücre volümlerini korurlar ve hücre büzülmesini önlerler. İdiyojenik ozmolleler denilen bu bileşikler hızla kaybedilemezler, ekstraselüler ozmolalite hızla düzeltildiğinde, hücre içine sıvı girişi olur ve hücre şişer. DKA tedavisi sırasında, hipergliseminin düzelmesi, plazma ozmolalitesinin azalmasına ve suyun intraselüler ortama geri dönmesine sebep olur. İnsülinin kendisi de bizzat aktif ozmotikleri hücre içine sokar. Bütün bu nedenlerle sodyum açığının da tamamlanmasıyla serebral ödem gelişir. Metabolik durumu yansıtan laboratuvar bulgularının düzelmesine rağmen hastada, serebral ödem semptomları (baş ağrısı, şuur bulanıklığı, bradikardi, papilla ödemi, dilate pupiller) görülür. DKA sırasında meydana gelen baş ağrısı uyarıcı bir semptomdur. Randomize, prospektif çalışmalar olmamasına rağmen, her 2-4 saatte bir 10-20 mg / m<sup>2</sup> IV mannitol tavsiye edilmektedir. Parenteral sıvı verilme hızı yavaşlatılmalı, kontrollü hiperventilasyon düşünülmalıdır ( hipokapni serebral kan akımını azaltır).

2. Erişkin Sıkıntılı Solunum Sendromu (ARDS): DKA'un başlangıcında, belirgin su ve NaCl defisitinden dolayı kolloid ozmotik basıncı yüksektir. Rehidratasyon sırasında kolloid ozmotik basıncı

progressif olarak azalır, normalin de altına düşer. Bununla birlikte  $pO_2$  da azalır, alveoler/ arteriel  $O_2$  gradienti artar. Hastaların çoğunda bu değişikliklerin bir önemi olmaz. Ancak hızlı bir şekilde kristaloid infüzyonu yapılırsa, kolloid ozmotik basınç hızla düşeceğinden ARDS gelişir. Özellikle hipotansiyonu olan riskli hastalarda, sıvı replasmanına dikkat edilmeli, kolloid ve albumin replasmanı da yapılmalıdır.

3. Hiperkloremik Metabolik Asidoz : DKA'un gelişmesi sırasında, büyük miktarlarda ketoanyon idrarla kaybedilir. İnsülin tedavisi başlandığında, gerek ketoneminin düzelmesi, gerekse de kaybedilenden fazla klorür içeren solüsyonlarla klorür verilmesi, bikarbonat içermiyen solüsyonlarla volüm replasmanı sonucunda hiperkloremi ile birlikte normal anyon açığı ve 300-400 mEq tampon açığının olduğu bir tablo meydana gelir. DKA tedavisi sırasında görülme sıklığı %11 olarak bildirilmiştir.

#### *DKA tedavisinde ikinci safha:*

Kan glukoz düzeyi, 250 mg/dl'ye düştüğü zaman glukoz infüzyonu başlanmalıdır. Eğer hasta dehidrate ise izotonik solüsyonlara devam edilir. Asidozun düzelmesi için hipergliseminin düzelmesinden iki kat fazla zamana ihtiyaç vardır. Yani hasta halen katabolik durumdadır. Bu nedenle insülin infüzyon tedavisine devam edilmelidir. Bu safha çok önemlidir. Dikkat edilmezse hasta tekrar asidoza girebilir. Bu aşamada %10 Dekstroz 500ml içine 16-20 U RI ve

20 mEq KCl konarak 4 saatte gidecek şekilde verilebilir. %10'luk solüsyonla asidozun daha hızlı düzeldiği öne sürülmektedir (Eğer IM rejim uygulanıyorsa, 4 saatte bir 500 ml serum, 2 saatte bir 10U RI verilebilir). Bu rejime hasta ilk beslenmesini alıncaya kadar devam edilir. Oral beslenmeden 30 dakika önce subkutan RI yapılır. Yemekten yarım saat sonra infüzyon kesilir. Hastaların  $K^+$  ihtiyacı devam edeceğinden bir hafta süreyle oral  $K^+$  replasmanına devam edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Androque HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of diabetic ketoacidosis. JAMA, 262:2108-2113, 1989
2. Androque HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknayan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. N Eng J Med, 307:1603-1610, 1982
3. DeFronzo RA, Matsuda M. Diabetic ketoacidosis: A combined metabolic-nephrologic approach to therapy. Diabetes Rev, 2:209-238, 1994.
4. Fisher JSN, Kitabch A. Randomized study of phosphate therapy in treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl J Med, 88:681-695, 1978.
5. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Engl Med, 309: 159-169, 1983.
6. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: New concepts and trends in pathogenesis and treatment. Ann Intern Med, 88:681-695, 1978.
7. Lever E, Jaspán JB. Sodium bicarbonate therapy in severe Diabetic ketoacidosis. Am J Med, 75: 263-268, 1983.
8. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. Diabetes Care, 13: 22-23, 1990.