

Diabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma

Dr. Nilgün Güvener

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Diabetik ketoasidoz (DKA) ve Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma (HHNK), diabetes mellitus'un hayati risk taşıyan metabolik komplikasyonlarıdır. Relatif yada absolu insülin eksikliği ile, artmış kontrregülatör hormon (glukagon- katekolaminler, büyüme hormonu, kortisol) düzeylerinin tetiklediği artmış hepatik glukoz üretimi ile azalmış glukoz hücre alınımının neden olduğu ciddi hiperglisemi durumu sözkonusudur.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, DKA yıllık insidansı her 1000 diabetik vakada 4.6-8 episod olup, mortalite oranı gelişmiş ülkelerde %2-10 arasında bildirilmektedir. 65 yaş üzerinde mortalite %20'yi bulurken, genç erişkinlerde bu oran %2-4 civarındadır. HHNK görülme sıklığı ise her 100 000 vakada 17.5 oranında bildirilmektedir. Bir seride ortalama görülme yaşı, 57-69 olup, vakaların %70 i kadın, %39unda akut enfeksiyon varlığı sözkonusu olup, %28inin evde bakım hastası olduğu ve %18 inde demans varlığı bildirilmektedir. Hastaların çoğunda tip 2 diyabet öyküsü mevcut iken, %40ında önceye ait hikaye alınmayabilir. Mortalite oranı değişik serilerde %12-46 olarak bildirilmektedir. Yaşla beraber mortalite oranı artmakta, 75 yaş altında bu oran %10 iken, 79-84 yaş arasında %19, 85 yaş ve üzerinde %35 i bulmaktadır.

PATOGENEZ

Glukoz ve lipid metabolizması

İnsülin eksikliği ve glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu ve kortizol gibi kontrregülatuar hormon düzeylerinin artışı, artmış glikojenoliz ve artmış glukoneogenez yoluyla hepatik glukoz üretiminde artışa neden olmaktadır. Artan proteoliz ile açığa çıkan aminoacid prekürserleri glukoneogenez için substrat olarak kullanılır. Düşük insülin ve yüksek katekolamin konsantrasyonları periferik dokularda glukoz alınımını azaltmakta, artmış hepatik glukoz üretimi ile azalmış periferik kullanım ciddi hiperglisemi tablosunu ortaya çıkarmaktadır. Hiperglisemi, glikozuri ve osmotik diüze ve sonuçta dehidratasyona neden olur. Özellikle böbrek perfüzyonunun azaldığı yaşlı hastalarda azalmış glukoz klerensi hipergliseminin daha da artmasına neden olmaktadır.

DKA'da, insülin eksikliği ile beraber, artmış katekolamin, kortizol ve büyüme hormonu hormon sensitif lipazı aktive ederek, trigliseridlerin yıkımına ve serbest yağ asidlerinin salınımına neden olur. Artan serbest yağ asidleri karaciğer tarafından alınır. Serbest yağ asidlerinin karaciğerdeki kaderini sitosolik malonyl-CoA düzeyleri belirler. DKA'da portal sistemde insülin/glukagon oranının azalması, malonyl-CoA seviyelerinde düşmeye ve dolayısıyla, serbest yağ asidlerinin mitokondrial membranı geçişini sağlayan carnitine palmitoyltransferase I enziminde aktivasyona neden olur. Diğer tarafta, carnitine palmitoyltransferase II enzimi tarafından esterifikasyon geri çevrilerek, fatty acyl coenzyme A oluşturulur. Buda β oksidatif yolağa girerek, keton cisimleri olan β -hidroksi butyric asid ve acetoacetic asid yapımında kullanılır. Acetoacetate nonenzimatik dekarboksilasyonla asetona çevrilir ve üretilen keton cisimleri kısmen idrarla atılır.

Asid-baz dengesi, ketozis

Diabetik ketoasidoz

DKA'daki asidoz, β -hidroksibutyric asid ve acetoacetic asidin aşırı üretimi neticesinde ortaya çıkar. Fizyolojik pH'da ketoasidler ayrılarak, artmış hidrojen iyonu, bikarbonata bağlanarak serum bikarbonat düzeylerini azaltır. Keton cisimleri, sirkülasyonda anyonik formda bulunarak, anyon aralığını artırırlar.

Anyon aralığı: $\text{Na}^- (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$

Bu formüle göre normal anyon aralığı: 12 ± 2

Bikarbonat'taki azalma nedeniyle, DKA'da anyon gap artmıştır.

Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma:

HHNK hastalarında, portal ven insülin düzeyleri, DKA saptanan hastaya göre daha yüksektir. Bu durum ile, hiperosmolarite ve dehidratasyon lipolizi inhibe edebilmekte, serbest yağ asidlerinde fazla bir artış olmaması itibariyle ketogenez gerçekleşmemektedir.

Sıvı-elektrolit dengesi

Hiperglisemi osmotik diüzeze neden olarak, sıvı ve elektrolit kaybına neden olmaktadır. Sıvı kaybı DKA'da 5-7 litre, HHNS'da 8-10 litre civarındadır.

DKA: Keton cisimleri, ek olarak osmotik etki yaratarak diürezis artırılmaktadır. Ayrıca, idradaki ketoasitler, elektriksel nötralliyeti sağlamak üzere pozitif yüklü iyonların (Na, K; Ca ve Mg) da artmış atılımına neden olurlar.

HHNK: Susama mekanizmasında bozukluk yada suya ulaşmada sorun olması durumunda, renal perfüzyonda, dolayısıyla glukozun renal ekskresyonunda azalma olması, hipergliseminin daha da artmasına, osmolaritenin yükselmesine neden olmaktadır. Artan osmolarite, bilinç düzeyindeki azalma ile beraber, sıvı alımında daha da azalmaya, hiperglisemi ve dolayısıyla hiperosmolaritenin ağırlaşmasına neden olmaktadır. Sonuçta tablo, letarji, stupor yada koma gelişime kadar gitmektedir.

DKA ve HHNK'da NaCl eksikliği yaklaşık, Na için 5-13 mmol/kg, Cl için 3-7 mmol/kg civarındadır. Başlanıçta, ekstarselüler sıvıda artan glukoz düzeyleri, suyu intraselüler ortamdan ekstraselüler kompartmana taşımakta, bu da plazma Na konsantrasyonlarında dilüsyona neden olmaktadır. Sonrasında gelişen osmotik diürezis ile su ve NaCl idrarla atılmaya başlar. Su ve sodyum arasındaki kayıp dengesine göre plazma Na konsantrasyonları düşük, normal yada özellikle su kaybının fazla olduğu HHNK 'da yüksek ölçülebilir.

DKA ve HHNK'da 3-15 mmol /kg'a ulaşan total vücut potasyum kaybı sözkonusudur. Ancak sıvı değişimleri ve asidoz varlığı nedeniyle plazma potasyum konsantrasyonları düşük, normal yada yüksek bulunabilir. Azalmış oral alım, kusma ve sekonder hiperaldosteronizm de potasyum kaybını artırabilir.

Fosfor, magnezyum ve kalsiyum osmotik diürezis ile kaybedilen diğer elektrolitler olup, 1-2 mmol/kg civarında kayıpları sözkonusu olabilir.

PRESİPİTE EDİCİ FAKTÖRLER

Diabetes Mellitus	Yeni tanı tip I diabetes mellitus Kontrolsüz diabetes Tedaviye ara verme İnsülin pompasında (CSII) teknik sorun*
Akut hastalık	İnfeksiyon (%20-25) Myokard infarktüsü Akut pankreatit Serebrovasküler olay Ciddi yanık Pulmoner emboli Travma
Medikasyonlar	tiiazid diüretikler Beta-blokerler Fenitoin Glukokortikoidler Didanosine Cisplatinum, L-asparaginase

Somatostatin
Hiperallimantasyon
Olanzapine,
Clozapine

Alkol

Kokain

*CSII'nin kullanıldığı erken serilerde, 3 yıllık takipte 20 hastada 36 episod bildirilmiştir.

TANI KRİTERLERİ

1. Hiperglisemi (DKA'da >300-350 mg/dl, HHNS'da >700 mg/dl)
2. Ketonemi >3-5 mmol/L (DKA'da)
3. İdrarda nutroprusside rekaisyonu (+) (DKA)
4. Asidoz (pH<7.3 veya HCO₃<9-15 mEq/L) (DKA)
5. Artmış anyon açığı (DKA)
6. Osmolarite >340 mOsm (HHNS)

DKA ve HHNK tanısında hastada kullanılacak önemli formüller:

1. Anyon açığı: Na- (Cl + HCO₃)
2. Etkif plazma osmolaritesi Posm: ölçülen Posm- (BUN/2.8) : 2 X (Na + K) + Glukoz mg/dl /18

TEDAVİ

1. Sıvı replasmanı
2. Hipergliseminin düzeltilmesi
3. DKA'da asidoza yönelik tedavi?
4. Elektrolit açığının replasmanı
5. Presipite eden faktöre yönelik tedavi
6. Tekrarın önlenmesi

Sıvı ve insülin tedavisi: Tedavideki en önemli basamaklardan biri sıvı eksikliğinin yerine konmasıdır. İlk 4 saate 500-1000cc/saat, daha sonraki 4 saat için 250-500 cc/saat olacak şekilde ayarlanan %09luk serum fizyolojik infüzyonu uygulaması çoğu hasta için uygun görünmektedir. Sıvı açığının yarısı ilk 4-5 saatte verilmelidir. DKA'da 0.2-0.3 U/kg intravenöz bolus, ve ardından 0.1 U/kg/saat hızda infüzyon şeklinde verilecek olan kristalize insülin, 100-200µU/L insülin düzeyleri oluşturmakta ve insülin reseptörleri sature etmektedir. HHNK 'da ise osmolaritedeki ani değişimleri önlemek üzere, verilecek insülin miktarı yarı dozlarda olacak şekilde daha düşük tutulmalıdır. Tedavide beklenti, plazma glukoz düzeyinin saatte 80-100 mg düşmesi, anyon gap, asidoz ve hiperosmolaritenin düzelmesidir. Hedefler doğrultusunda insülin infüzyonu hızı ayarlanır. Glukoz düzeyleri 250 mg/dl civarına geldiğinde, hipoglisemiyi ve ani osmolarite değişimini engellemek ve insülinin etkinliği için gerekli substrat olan glukozu temin etmek üzere tedaviye %5 dekstroz infüzyonu eklenir. Tedaviye hastanın ağızdan beslenmesi başlayıncaya kadar devam edilir. Beslenmenin başlaması ile beraber, subkutan insülin yapılarak, uy-

gun sürede infüzyon tedavisi kesilir.

Potasyum Tedavisi: Toplam vücut potasyum düzeyindeki belirgin azalma nedeniyle, DKA yada HHNK tablosunda gelen her hasta potasyum replasmanı almalıdır. Hasta idrar çıkarınca aşağıdaki kurallar dikate alınarak potasyum verilir.

Plazma potasyum düzeyi <3 mEq/L → 40 mEq/saat
 <4 mEq/L → 30 mEq/L
 <5 mEq/L → 20 mEq/L

HCO₃ tedavisi: DKA'da pH'nın 7.1 den fazla olması durumunda HCO₃ verilmemelidir. Derin asidozda ise kontrollü olarak verilmelidir. Nitekim HCO₃ tedavisi gereksiz ve kontrolsüz uygulandığında;

- intraselüler paradoksik asidoza,
- doku oksijenasyonunda bozulmaya,
- hipertonsite ve Na yüklenmesine,
- Hipokalemi riskinde artmaya,
- Serebral disfonksiyona,
- Geç alkalemiye neden olabilir.

Fosfat tedavisi: Fosfat replasmanı, ciddi hipokalsemi ve tetaniye neden olabilmesi ve uygulamanın klinik sonuçları çokda etkilememesi nedeniyle, ciddi düşük vakalar dışında rutin replasman önerilmemektedir.

KOMPLİKASYONLAR

DKA'da pulmoner ödem, hiperlipidemi, pankreatit ve myokard infarktüsü gelişebilirken, HHNS'da idrar yolu infeksiyonu, pulmoner infeksiyonlar, pankreatit, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz ve arteryel trombozlar görülebilir. Hipoglisemi ve hipokalemi ise yine her iki durumda da tedavi sırasında ortaya çıkabilen komplikasyonlardır.

Sonuç olarak, DKA ve HHNK hayati risk taşıyan metabolik dekompanseasyon durumları olup, mortaliteyi azaltmada oldukça titiz bir takip gereklidir.

Kaynaklar

1. Karin A. Selva MD, Susan Marie Scott MD. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient *Journal of Pediatrics*, Volume 138, Number 6, June 2001
2. Miriam F. Delaney, Ariel Zisman, William M. Kettyle. Acute Complications Of Diabetes: Diabetic Ketoacidosis And Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics* Volume 29, Number 4, December 2000
3. Jean-Louis Chiasson, Nahla Aris-Jilwan, Raphaël Bélanger et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Canadian Medical Association Journal* Volume 168, Number 7, April 1, 2003
4. Dace L. Trence, Irl B. Hirsch. Hyperglycemic Crises In Diabetes Mellitus Type 2. *Endocrinology And Metabolism Clinics*, Vol 30, No: 4, 2001
5. Karin A. Selva, Susan Marie Scott. Diabetic ketoacidosis associated with olanzapine in an adolescent patient. *Journal of Pediatrics*, Vol. 138, No. 6 June 2001