

HİPERGLİSEMİK ACİLLER

Doç. Dr. Murat ANIL

S. B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Servisi

Tanımlamalar

Serum glikoz düzeyinin açlıkta 126 mg/dl (7 mmol/L), toklukta (yemekten 2 saat sonra) 140 mg/dl'nin (7,7 mmol/L) veya günün herhangi bir zamanında 200 mg/dl'nin (11,1 mmol/L) üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır. Ancak literatürde stres hiperglisemisi ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda genellikle 140–150 mg /dl (7,7–8,3 mmol/L) veya üstü hiperglisemi olarak tanımlanmıştır (mg/dl= 18 x mmol/L).

Diyabetes mellitus tanısı:

1. Diyabetes mellitusla ilişkili semptomların (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybına glikozüri ve ketonürinin eşlik etmesi) varlığına ek olarak herhangi bir zamanda ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'nin (11,1 mmol/L) üzerinde olması

Veya

2. Açlık (8 saatlik süre içinde kalori almamak) plazma glikoz düzeyinin 126 mg/dl (7 mmol/L) olması

Veya

3. Oral glikoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'nin (11,1 mmol/L) üzerinde olması

: Bozuk Oral Glikoz Tolerans Testi:

1. Açlık plazma glikozu 100–125 mg/dl (5,6–7,0 mmol/L)

Veya

2. Oral glikoz tolerans testinin 2. saatinde plazma glikoz düzeyinin 140–200 mg/dl'nin (7,7–11,1 mmol/L) arasında olması.

Hiperglisemilerin Nedene Yönelik Sınıflandırılması

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus
 - a. Otoimmün
 - b. İdiyopatik
2. Tip 2 Diyabetes Mellitus
3. Diğer Özel Diyabet Tipleri
 - a. Beta hücresi fonksiyonunu bozan tek gen bozukluğu hastalıkları (MODY gibi)
 - b. Mitokondriyal diyabet

- c. İnsülin fonksiyonunu bozan genetik bozukluklar (Tip A insülin direnci, Leprekunizm, Rabson-Medenhall sendromu, Lipoatrofik diyabet)
- d. İlaç veya kimyasal maddeler (Glukokortikoidler, vacor, tiroid hormonları, diazoksit, beta adrenerjik agonistler, tiazidler, alfa-interferon, dilantin, pentamidin, nikotinik asit)
- e. Enfeksiyonlar (konjenital rubella, sitomegalovirus enfeksiyonu vb...)
- f. Ekzokrin pankreas hastalıkları (fibrokalkoloz pankreopati, pankreatit, travma / pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemakromatozis)
- g. Endokrin hastalıklar (akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma, hipertiroidi, somatostatinoma)
- h. İmmünolojik nedenli diyabetlerin nadir görülen tipleri (insülin otoantikor sendromu, anti-insülin reseptör antikorları, “stiff-man” sendromu)
- i. Diyabet ile ilişkili olan genetik sendromlar (Down sendromu, Klienfelter sendromu, Turner sendromu, Friedreich’s sendromu, Huntington Kore, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Miyotonik distrofi, porfiri, Prader-Willi sendromu)
4. Gestasyonel diyabet
5. Yenidoğan diyabeti
 - a. Geçici
 - b. Geçici fakat 7-20 yıl sonra tekrarlayan
 - c. Kalıcı
6. Stres hiperglisemisi

Çocuk acil servisinde izlenen bir hastada hiperglisemi saptandığında aşağıdaki soruların yanıtları aranmalıdır:

1. Bu hipergliseminin nedeni diyabet mi yoksa geçici bir hiperglisemi mi?
2. Diyabete bağlı bir hiperglisemi ise diyabetik ketoasidoz veya hiperozmolar non-ketotik koma tablosu var mı?
3. Geçici hiperglisemi ise nedeni bir hastalığa veya bir ilaca mı bağlı
4. Geçici hiperglisemi bir stres hiperglisemisi ise stresin kaynağı ciddi bir bozukluk mu?
5. Geçici hiperglisemili hastanın metabolik tablosu düzelince hastanın elektif koşullarda izlemi veya tetkiki gerekli mi?

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Tip 1 diyabetes mellitusun en önemli komplikasyonudur. İnsülin eksikliğine veya insülin etkinliğindeki azalmaya bağlı ortaya çıkar. İnsülin etkinliğindeki azalma stres durumlarında görülür. Bu durumlarda insülin karşıtı hormonlar insülinin etkisini engeller. Yeni tanı diyabetes mellitusların %20-40’ı ketoasidoz tablosu ile ortaya çıkar. Diyabetli çocuklarda DKA, %1-10 / hasta yılı oranında görülür. Diyabet tanısı almış bir çocukta insülin dozu atlandığında veya araya giren hastalıklar uygun tedavi edilmediğinde DKA tablosu ortaya çıkabilmektedir. Kötü metabolik kontrolü olan ve daha önceden de DKA atağı geçirenler, peripubertal dönemde olanlar, ergenlik dönemindeki kız çocukları, psikiyatrik bozukluğu olanlar, yeme bozukluğu olanlar, yetersiz sosyal güvencesi olanlar ve insülin pompası kullananlarda DKA riski artmıştır.

İnsülin düzeyinde veya etkinliğinde azalma sonucu 3 ana olay meydana gelmektedir:

1. Hiperglisemi: Glikoz hücreler tarafından kullanılamaz. Hiperglisemi, ozmotik diürece yol açar. Bunun sonunda sıvı ve elektrolit kaybı olur, dehidratasyon gelişir ve renin-anjiyotensin sistemi harekete geçer. Renin-anjiyotensin sisteminin

- harekete geçmesi potasyum kaybını daha da artırır. Eğer hiperglisemi ve dehidratasyon dercesi şiddetli olup uzun sürerse beyin ödemi riski artar.
2. Katabolizma artar: Hücre içi sodyum, potasyum ve fosfat kaybı artar.
 3. Karaciğerde keton yapılması için periferik yağ dokusundan serbest yağ asit salınımı artar. Ketonlar biriktiğinde tampon sistemler tükenir ve metabolik asidoz ortaya çıkar.

Diyabetik ketoasidozdaki klinik tablo şu şekilde özetlenebilir:

- Dehidratasyon
- Hızlı, derin ve iç çeker tarzda solunum (Kusmaul Solunumu)
- Kusma, bulantı ve akut batın tablosunu taklit eden karın ağrısı
- İlerleyici bilinç kaybı
- Serum amilaz düzeyinde yükselme
- Enfeksiyon varlığında ateş yüksekliği

DKA Tanı Kriterleri şunlardır:

- Hiperglisemi: Plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'nin (11,1 mmol/L) üzerinde olması
- Venöz pH < 7,3 veya bikarbonat < 15 mmol/L
- Ketonemi veya ketonüri

DKA asidoz düzeyine göre 3 evreye ayrılır:

Hafif DKA: Venöz pH < 7,3 veya bikarbonat < 15 mmol/L

Orta DKA: Venöz pH < 7,2, bikarbonat < 10 mmol/L

Ağır DKA: Venöz pH < 7,1, bikarbonat < 5 mmol/L

DKA'da kan karbondioksit ve pH düzeyine göre sınıflama yapılabilir:

Normal: Venöz CO₂: 20-28 mEq/L; venöz pH: 7,35-7,45; klinik: Değişiklik yok

Hafif: Venöz CO₂: 16-20 mEq/L; venöz pH: 7,25-7,35; klinik: Oryantasyon var ancak yorgun gözüküyor

Orta: Venöz CO₂: 10-15 mEq/L; venöz pH: 7,15-7,25; klinik: Kusmaul solunumu var, oryantasyon var, uykuya eğilimli, uyandırılabilir.

Ağır: Venöz CO₂: < 10 mEq/L; venöz pH: < 7,15; klinik: Kusmaul solunumu var veya solunum depresyonu mevcut, dıştan gelen uyaranlara cevap belirgin azalmış veya koma durumu var.

Tedavinin hedefi insülin azlığı ve bunun yol açtığı fizyolojik bozukluklar ile mücadele olmalıdır. Ancak DKA tablosunun tersine çevrilmesi bazı riskleri de beraberinde getirir. Bunlar hipoglisemi, hipokalemi ve beyin ödemidir. Hangi tedavi protokolü uygulanırsa uygulansın hastalar dikkatli izlenmelidir.

DKA tedavisinde ilk yapılacak işlemler:

1. DKA tanısını koymak
2. Hastanın vücut ağırlığını belirlemek
3. Dehidratasyon derecesini tahmin etmek
4. Bilinç durumunu değerlendirmek (Glaskow Koma Skoru)

DKA'da laboratuvar tetkikleri

1. Serum veya plazma glikozu, elektrolitler (bikarbonat ve toplam karbondioksit dâhil), BUN, kreatin, ozmolarite, venöz pH (yoğun bakımda izlenecekse arter pH'sı), pCO₂, kalsiyum, fosfor ve magnezyum. Tam kan sayımı (lökositöz tek

başına enfeksiyonu göstermez. DKA'da strese bağlı lökositoz görülebilir) ve HbA1c

2. Tam idrar tetkiki ile ketonüri taranır
3. Yapılabiliyorsa kanda beta-hidroksibütirat düzeyi ölçülmelidir (ketoasidoz tanısını doğrulamada ve tedaviye yanıtı izlemede faydalı olur)
4. Enfeksiyon bulgusu varsa gerekli kültürler (kan, idrar, boğaz) alınmalıdır.
5. Serum potasyum düzeyi ölçümü gecikirse EKG çekilmelidir.

DKA'da destek tedavileri:

1. Havayolunu garanti altına al.
2. Damar yolunu aç (bazı kritik hastalarda arter yolu gerekebilir).
3. Dolaşım yetmezliği bulguları varsa oksijen ver
4. Ateş yüksekliği varsa kültür aldıktan sonra antibiyotik başla
5. İdrar sondası çoğu zaman gerekmez. Ancak hastanın bilinci kapalıysa veya idrar yapamıyorsa sonda takılabilir.

DKA'da hasta izlemi:

1. Hastaların yaşamsal bulgularını ve bilinç durumunu saat başı kaydet.
2. Beyin ödemi bulgularına karşı uyanık ol (baş ağrısı, nabızda yavaşlama, kusmanın tekrarlaması, nörolojik durum değişikliği veya patolojik nörolojik bulgu, kan basıncında artış, oksijen saturasyonunda düşme).
3. Hastaya verilen sıvı ve insülin tedavilerini kaydet
4. Hastanın aldığı-çıkarıldığı sıvıları takip et
5. Saat başı kapiller kan şekeri takibi
6. Serum elektrolitlerini, glikoz, BUN, kreatin, fosfor, magnezyum 2 saat arayla (gerekirse daha sık) takip et.
7. İdrarda keton düzeyini negatif oluncaya kadar veya yapılabiliyorsa kanda beta-hidroksibütirat düzeyini 2 saat arayla izle.
8. Gerekli hesaplamalar:

- **Anyon açığı:** $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$, normal değeri: 12 ± 2 mmol/L; DKA'da anyon açığı tipik olarak 20-30 mmol/L'dir. Anyon açığı > 35 mmol/L ise ek olarak laktik asidozdan şüphe edilir.
- Başlangıçta serum sodyum düzeyi normal veya düşüktür. Çünkü hiperglisemiye bağlı ozmolar dilüsyon veya sodyumdan bağımsız lipid fraksiyonun artması sodyumu düşük gösterir. Gerçek sodyum düzeyi şu formülle hesaplanır: $\text{Glikoz mg/dl cinsinden ise; Gerçek sodyum} = [\text{Na}] + \text{glikoz} - 100 \times 1,6 / 100$
 $\text{Glikoz mmol/L cinsinden ise; Gerçek sodyum} = [\text{Na}] + \text{glikoz} - 5,6 \times 1,6 / 5,6$
- **Etkin ozmolarite** = $2 \times [\text{düzeltilmemiş Na} + \text{glikoz}]$; Ölçülen ozmolarite

vücut sıvılarının tonisitesini, hücre içi ve hücre dışı sıvı durumunu iyi yansıtmaz. Etkin ozmolarite tedavinin başında yüksektir. Zamanla aşamalı olarak azalır. Hızlı düşüş veya normalin altındaki değerlere doğru yavaş azalma aşırı miktarda suyun damar içine girdiğini ve beyin ödemi riskinin arttığını düşündürür. Bundan dolayı hastaların rehidrasyonları tamamlanmadan oral sıvı almalarına izin verilmez.

DKA Tedavisinde International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) protokolü (2009).

1. Sıvı tedavisi:

- a. Hasta şok tablosunda değil fakat ağır dehidratasyon bulgusu var: Serum fizyolojik (%0,9 NaCl₂) 10 ml/kg/saat olarak verilir. Hastanın dolaşım bulguları düzelmemişse aynı tedavi tekrarlanır. Şok tablosu varsa serum fizyolojik 20 ml/kg dozunda bolus olarak, verilebilecek en hızlı şekilde verilir. Şok tedavisi uygulanır.
 - b. Deficit tedavisi en az 4-6 saat serum fizyolojik ile devam edilir. Ardından defisit tedavisinin en az %0,45 SF olacak şekilde devam edilir. Potasyum eklenir. Hastaların toplam sıvı açığı 48 saatte kapatılacak şekilde hesaplanır. Hastaların sıvı açığını her zaman doğru olarak saptamak kolay değildir. Günlük ihtiyaçlarının 1,5-2 katı kadar sıvı verilir. Hastaların idame sıvı miktarı Holiday-Segar formülü ile hesaplanır: <10 kg: 100 mL/kg; 10-20 kg: 1000 mL + 10-20 kg arasındaki her bir kilo için 50 ml/kg; >20 kg için 1500 mL + >20 kg üzerindeki her bir kilo için 20 mL/kg. %5 dehidratasyon: 50 mL x vücut ağırlığı; %10 dehidratasyon: 100 mL x vücut ağırlığı; %15 dehidratasyon: 150 mL x vücut ağırlığı.
2. **İnsülin tedavisi:** Sıvı tedavisi başladıktan 1-2 saat sonra insülin tedavisi başlanır. Reguler (kristalize) insülin 0,1 ünite/kg/saat İ.V. başlanır. DKA ortadan kalkıncaya kadar (pH > 7,30 ve/veya bikarbonat > 15 mmol/L ve/veya anyon açığı normalleşinceye kadar) bu dozda İ.V. olarak devam edilir. Bazı hastalarda insüline karşı duyarlılık çok fazladır (küçük çocuklar; hiperglisemik, hiperozmolar durumlarda insülin 0,05 ünite /kg/saat olarak verilebilir. Plazma glikozu 250-300 mg/dl'nin altına inerse sıvılara %5 dekstroza eklenir. Hipoglisemiyi önlemek için %10 hatta %12,5 dekstroza içeren sıvılar kullanılabilir. Hastanın plazma glikozu ilk sıvı tedavisinin ardından çok fazla düşerse (>90 mg/dl/saat) plazma glikozunun 300 mg/dl'nin altına inmemesi için sıvılara glikoz eklenmelidir.
3. **Potasyum tedavisi:** Serum potasyum düzeyinden bağımsız olarak potasyum desteği yapılır. Hasta hipokalemi varsa insülin tedavisi başlamadan, henüz daha ilk sıvı desteği verilirken, potasyum desteği de verilmelidir. Hastanın potasyum düzeyi hemen ölçülemiyorsa EKG çekilir. T dalgasında düzleşme, QT aralığında genişleme, U dalgasının varlığı hipokalemiyi gösterir. Sivri, yüksek ve simetrik T dalgaları, QT aralığının daralması hiperkalemiyi gösterir. Başlangıçta Potasyum 40 mmol/L olarak verilir. Başlangıç sıvı tedavisinde potasyum alanlarda potasyum desteği 20 mmol/L olarak verilir. Tüm damar içi sıvı tedavisi boyunca potasyum desteğine devam edilir. Potasyum desteği, hiperkloremik asidozu önlemek için potasyum klorid yerine potasyum fosfat veya potasyum asetat olarak verilebilir. Hastaya verilecek olan potasyumun yarısı potasyum fosfat diğer yarısı potasyum asetat veya potasyum klorid olarak düzenlenebilir. Maksimum potasyum desteği 0,5 mmol/kg/saat'dir. Her şeye rağmen hipokalemi devam ederse insülin infüzyon hızı azaltılabilir.
4. **Fosfat:** Fosfat desteğinin klinik yararı gösterilememiştir. Açıklanamayan aşırı güçsüzlük hipofosfatemi ile birlikteyse tedavi edilmelidir.
5. **Asidoz:** Bikarbonat tedavisi rutin olarak kullanılmaz. DKA şiddetli ise ve şok tablosu varsa bikarbonat kullanılır. Bikarbonat 1-2 mmol/L dozunda ve 1 saatlik infüzyonla verilmelidir. Bikarbonat tedavisi hipokalemiyi ve beyin ödemi artırabilir.
6. **Oral sıvı desteği ve subkutan insülin tedavisine geçiş:** Hastanın klinik durumu düzelmelidir. Subkutan insülin yaptıktan 1-2 saat sonrasına kadar infüzyona devam edilmelidir.
7. **Beyin ödemi gelişirse:** Verilen sıvı 1/3 oranında azaltılır. Mannitol 0,5-1 g/kg i.v. 20 dakikalık infüzyonla verilir. 30 dakika – 2 saat arasında yanıt yoksa tekrarlanabilir. Mannitole alternatif olarak veya yanıtızsız vakalarda hipertonic salin (%3) 5 mL/kg 30 dakikalık infüzyonla verilebilir. Hastanın başı yükseltilir. Solunum yetmezliği

gelişirse hasta entübe edilir. Agresif hiperventilasyon önerilmez. Beyin ödemi tedavisinden sonra hastanın beyin tomografisi çekilmelidir.

DKA tedavisinde Milwaukee Protokolü:

1. **İlk saat:** Serum fizyolojik veya ringer laktat 10-20 mL/kg i.v. bolus. İnsülin 0,05-0,1 ünite/kg/saat i.v. infüzyon
2. **1. saat-DKA düzelinceye kadar:** Hastanın idame sıvısı Holiday-Segar Formülüne göre ayarlanır. Sıvı açığı 80 mL/kg olarak hesaplanır. İdame ve açık toplanır. İlk yükleme bu toplamdan çıkartılır. Geriye kalan miktar eşit hızda 23 saatte gönderilir. Sıvının cinsi %0,45 NaCl₂ olarak belirlenir. İnsülin infüzyonuna devam edilir. Potasyum fosfat 20 mEq/L ve potasyum asetat 20 mEq/L olarak verilir. Kan şekeri < 250 mg/dl ise %5 dekstroza eklenir.
3. **Subkutan insülin tedavisine geçme kriterleri:** Kusma olmayacak, CO₂ ≥ 16 mEq/L, elektrolit dengesizliği yok.

DKA Ayırıcı Tanısı

DKA ayırıcı tanısında gastroenteritler, gastrointestinal sistemin cerrahi acilleri, zehirlenmeler, enfeksiyonlar (pnömoni, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu), hiperozmolar nonketotik koma düşünülmelidir.

Nonketotik Hiperozmolar Koma

Bu klinik tablonun özellikleri şunlardır:

- Şiddetli hiperglisemi (>800 mg/dl)
- Ketozis hiç yok veya çok az var
- Keton birikiminin eşlik etmediği metabolik asidoz
- Ağır dehidratasyon
- Bilinç değişikliği, koma, nörolojik bulgular (konvülsiyon, hemiparezi, Babinski pozitifliği, hipertermi)
- Solunum sıklıkla yüzeysel
- Serum ozmolaritesi sıklıkla > 350 mOsm/kg

Çocuklarda nadir görülen bir durumdur. Çocuklarda sıklıkla önceden var olan nörolojik bir patoloji bulunmaktadır. Ozmolarite arttığında hipotalamik susama merkezi hasarlanır. Ayrıca önceden var olan nörolojik bozukluk hipotalamusu da kapsıyorsa susama merkezi devreye girmez. Hiperozmolarite, epinefrinin lipolitik etkisini ve rezidüel insülinin antilipolitik etkisini azaltır. Hiperozmolarite ne kadar fazla ise bilinç o kadar fazla baskılanır. Hemokonsantrasyon gelişir. Bu da beyin arter ve venlerinde tromboza yol açabilir.

Tedavide amaç sıvı açığını hızlı kapatmak fakat hiperozmolariteyi yavaş düzeltmektir. Hastanın sıvı açığının yarısı 12 saat içinde %0,45 NaCl₂ olarak verilir. Geriye kalan sıvı 24 saat içinde verilir. Kan şekeri 300 mg/dl'e inince sıvı %5 dekstroza + %0,2 NaCl₂ olarak değiştirilir. Tüm sıvılara 20 mEq/L potasyum klorid eklenir. Sıvı tedavisinin 2. saatinden itibaren insülin infüzyonu başlanır (infüzyon hızı: 0,05 ünite / kg / saat). İnsülin tedavisine yanıt çok hızlı olabilir.

Stres Hiperglisemisi

Acil servise başvuran hastaların yaklaşık %5'inde stres hiperglisemisi görülmektedir. Akut hastalıklar veya travma, febril konvülsiyonlar ve ateş yüksekliği (>39°C) stres hiperglisemisine neden olabilmektedir. Hastalığın şiddeti arttıkça, vücut sıcaklığı 39°C'nin üstüne çıkarsa, sepsis veya santral sinir sistemi enfeksiyonunda hiperglisemi daha sık görülmektedir. Bu hastalarda ilerde diyabet gelişme riski %0-32 arasında değişmektedir. Stres hiperglisemisi gelişen çocuklarda adacık hücresi otoantikoru ve insülin antikoru varlığı tip 1 diabetes mellitus gelişimini tahmin etmede oldukça yararlıdır. Erken çocukluk döneminde stres hiperglisemisi saptanırsa ve ailede diyabet öyküsü varsa bu durum diyabete yol açan tek gen bozukluklarının ilk bulgusu olabilir.

Salisilat zehirlenmesi ve Hiperglisemi

Salisilatlar 150 mg /kg'dan daha yüksek alındığında zehirlenmeye yol açabilirler. Akut salisilat zehirlenmesinde glikoz dengesi bozulur. Glikojenoliz artar ve periferik glikoz kullanımı azalır. Hiperglisemi ortaya çıkar. Ayrıca solunumsal alkaloz ve metabolik asidoz birlikteliği salisilat zehirlenmesi için tipiktir. Akut zehirlenmede bulantı, kusma, dehidratasyon, hiperpne, hiperpireksi, oligüri, tinnitus, oryantasyon bozukluğu, konvülsiyon ve koma görülebilmektedir.

Kaynaklar

1. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009; 10(Suppl. 12): 118–133.
2. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition, Saunders, Philadelphia, 2011: 1968-97.
3. Biçer S. Salisilat zehirlenmeleri. İçinde: Çıtak A, Yılmaz HL. Pediatrik Zehirlenmeler. İstanbul Tıp Kitabevi, 2011: 119-31.
4. APLS The Pediatric Emergency Medicine Resource revised 4th edition, 2007.