

Diabetik Ketoasidozda İnsuline Başlama Zamanının Tedavideki Önemi

THE IMPORTANCE OF STARTING TIME OF INSULIN THERAPY IN DIABETIC KETOACIDOSIS

Yrd.Doc.Dr.Ayşenur ÖKTEN* Prof .Dr.Hilal MOCAN**.

Doç.Dr.Yusuf GEDİK*, Dr.Erol ERDURAN* Dr.Menekşe AYGÜN**

*• KI"Ü Tıp Fak. Pediatri ABD

*** Konya Devlet Hastanesi Pediatri Uzmanı

ÖZET

Bu çalışına düşük doz intravenöz insülin tedavisi verilen diabetik ketoasidozlu (DKA) çocuklarda insüline başlama zamanının kan şekerini düşürme hızında bir değişiklik yapıp yapmadığını saptamak amacı ile düzenlendi. Oluz üç DKA tablosunun 16'stnda 0.1 ü/kg/saat dozunda insülin sıvı tedavisi ile eş zamanlı, ITsinde ise sıvı tedavisi başladıktan bir saat sonra verildi.

Plazma glukoz konsantrasyonunun düşüş hızı, ketonürinin kaybolması oral beslenmeye geçiş süresi açısından iki grupta bir farklılık saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Diabetik ketoasidoz (DKA), Düşük doz intravenöz insülin tedavisi

T Klin Araştırma 1991,9:434-438

Sönksen ve arkadaşlarının düşük doz insülin infüzyonu ile kan glukozunun düzenli bir şekilde

Geliş Tarihi: 22.9.1990

Kabul Tarihi: 4.5.1991

Yazışına Adresi: Yrd.DoçDr.Ayşenur OKTEN
KTÜTıp Fak.Pediatri ABD
TRAB/.ON

SUMMARY

litis study was carried out to find out the differences in decline of blood glucose concentrations in pediatric patients with diabetic ketoacidosis (DKA) treated with continuous low-dose intravenous insulin therapy administered immediately with the replacement therapy and one hour later following the replacement therapy. In 16 of the 33 episodes of DKA, continuous low-dose intravenous insulin infusion was started immediately in a dose of 0.1 ii/kg/h, and in 17, it was given in a same dose one hour later following the replacement therapy has been started:

We did not find a significantly difference in the rate of fall in the plasma concentration of glucose in clinical recovery, disappearance of ketonuria and the starting time for oral feeding in both groups. We would suggest that the blood glucose concentration will not differ significantly if continuous low-dose intravenous insulin therapy starts immediately one hour later following the replacement therapy.

Key Words: Diabetic ketoacidosis. Continuous low dose insulin therapy

Turk J Resc Med Sei 1991,9:434-438

düşüğünü göstermelerinden sonra bu kullanım şekli DKA'un tedavisinde yaygın olarak benimsenmiştir (1). Bu gün DKA'un standart tedavisi sıvı replasmanının sağlanması, uygun doz insülin verilmesi ve hastayı DKA'una sokan sebebin ortadan kaldırılması şeklindedir.

Bazı araştırmacılar sıvı replasmanı ile aynı anda insülin verilmesini önlenirken, bazıları da

başlangıçla sadece sıvı replasmanı yapılmasının glikoz düzeylerini etkin bir şekilde düşürdüğü, eğer insüline tedavinin hemen başlangıcında başlanır ise bu düşüşün daha da hızlı olacağı, dolayısı ile ozmolalitedeki ani düşüşün beyin ödemi riskini artırabileceği düşüncesi ile insüline sıvı tedavisi başlandıktan 1-2 saat sonra başlamayı tercih ederler (3,4,10,11).

Biz bu çalışmamızda insülin tedavisine başlama zamanının tedavinin süresi, etkinliği ve kompükasyonları üzerine etkisi olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Bilebildiğimiz kadarı ile bu çalışma literatürde insülin tedavisine başlama zamanının kan şekerinin düşme hızına etkisinin karşılaştırmalı olarak incelendiği ilk çalışmadır.

MATERYAL VE METOD

KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisine DKA nedeni ile yatırılan, yaşları 1.5-16 arasında değişen 12'si kız, 13'ü erkek toplam 25 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların ikisi 3 kez, dördü 2 kez, aynı yakınmalarla yatırıldığından bu çalışma toplam 33 DKA tablosu tedavi edildi.

DDA'un tanı kriteri olarak asidotik solunum, dehidratasyon, hiperglisemi, glukozüri ve ketonürinin varlığı kabul edildi (6-8). Bu çalışmada hastaların hepsinde kan şekeri 300 mg/dl'nin üzerinde idi.

Hastalara gelir gelmez fizik muayene yapıldı, anamnez alındı, kan şekeri BUN, kreatinin, elektrolit için kan örnekleri, şeker ve aseton için idrar örnekleri alındı. Kan gazları ve pH olanaksızlık nedeni ile çalışılmadı.

Bütün hastalara başlangıçta 20 ml/kg/saat olacak şekilde izotonik NaCl (SF) ile sıvı replasmanı yapıldı. Dehidratasyonu düzelmeyen hastalara ikinci saatte aynı doz SF tekrarlandı. Bundan sonra 3000 cc/m²/gün olacak şekilde %5 dextroz içinde 1/2 SF ile, kan şekerleri 250-300 mg/dl'ye düştükten sonra %10 dextroz içinde 1/2 SF sıvı tedavisine devam edildi. Hasta idrar yaptıktan sonra ve ikinci saatin sonunda sıvıya 30-40 mEq/l olacak şekilde KCl eklendi. Hiçbir hastaya NaCO₃ verilmedi.

Hastalar rastgele olarak 2 gruba ayrıldı ve ilk gruptaki 16 hastaya sıvı tedavisi başlandığı anda, ikinci gruptaki 17 hastaya sıvı tedavisi başlandıktan sonra 1 saat sonra 0.1 ü/kg/saat olacak şekilde intravenöz infüzyon şeklinde insülin tedavisine başlandı. Kan şekerleri 250-300 mg/dl'ye düştükten

sonra insülin dozu 0.05 ü/kg/saat olacak şekilde yeniden ayarlandı.

Tedavi sırasında saat başı kan şekeri, 4 saatte bir idrar şeker ve asetonu takip edildi. Oniki saat sonra kan elektrolitleri tekrarlandı.

Kan şekeri glikopat stik^{*} ile, idrar şekeri benedict solüsyonu ile, aseton Na nitroprusid reaksiyonu ile, elektrolitler elektrolit analizörü, BUN, kreatinin ise enzimatik yöntemlerle değerlendirildi.

Düzeltilmiş Na değerleri 100 mg/dl'nin üzerindeki her 100 mg/dl glikoz için Na değerine 2.75 mEq/l eklenerek bulundu (12).

İstatistiksel analizler Mann-Whitney u-testi ile yapıldı (13).

SONUÇLAR

Anamnezden bütün hastaların 2-10 (4.1 ± 2.5) günden beri poliüri, polidipsi, 1-6 (2.1 ± 1.2) saatten beri sık nefes alma, kusma, 6 hasta hariç diğer hastaların bilinç değişikliği şikayetleri olduğu öğrenildi.

Her iki grubun hastaneye yattığı zamanki klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlendi.

Tedavi sırasında her iki grupta kan şekeri ortalamalarının saatlere göre değişimi Tablo 2'de gösterildi. Her iki grupta kan şekerinin değişimi arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı.

Tablo 1. Her iki grubun hastaneye yattığı zamanki klinik ve laboratuvar bulguları

	Grup A (n:16)	Grup B (n:17)
Cinsiyet EV	8/8	7/10
Yaş (yıl)	9.8 ± 0.9	8.8 ± 1.0
Solunuridik	35.8 ± 2.2	33.0 ± 2.0
Nabız/dk	116.6 ± 4.2	118.8 ± 3.8
Bilinç değişiklikleri		
uyanık	3	3
Laterjik	5	5
Komatöz	8	9
Kan şekeri (mg/dl)	524.0 ± 32.0	540.0 ± 34.0
Serum osm. (mosm/l)	305.0 ± 1.6	308.0 ± 3.0
BUN (mg/dl)	17.0 ± 1.6	19.3 ± 1.1
Na (mEq/l)	130.9 ± 0.6	131.1 ± 1.0
"Düzeltilmiş Na değeri" "	139.1 ± 0.2	138.2 ± 2.1
K(mEq/l)	4.3 ± 0.2	4.6 ± 0.2

(Gruplardaki n değeri DKA epidozu sayısı belirlemektedir.)

*Ref. (12)

Tablo 2. Tedavi sırasında kan şekerleri ortalamasının saatlere göre değişimi

Saat	Serumglukozu (mg/dl)		
	Grup A(n:16)	GrupB(n:17)	
0	524 ± 32	540 ± 34	p>0.05
1	453 ± 32	481 ± 35	p>0.05
2	400 ± 29	432 ± 30	p>0.05
3	370 ± 26	368 ± 31	p > 0.05
4	307 ± 22	328 ± 25	p>0.05
5	250 ± 22	266 ± 22	p>0.05
6	214 ± 18	218 ± 17	p>0.05

Her iki grubun tedaviye verdiği yanıt Tablo 3'te özetlendi. Her iki grupta kan şekerinin 250 mg/dl'nin altına düşmesi, idrar ketonunun kaybolması için geçen süre eşit bulundu, insülin tedavisi aynı sürede intravenöz uygulamadan subkütan uygulamaya geçildi, oral yoldan beslenme her iki grupta aynı sürede başlatıldı.

Hastalardaki bilinç . değişiklikleri 1-5.5 (2.1 ± 1.0) saatte normale döndü. Başvuru anında bilinç değişiklikleri olmaksızın baş ağrısı şikayeti olan bir hastanın bu şikayeti tedavinin ilk yarım saatinde düzeldi. Bu vaka dışında hiçbir hastada başvuru anında tedavi sırasında baş ağrısı olmadı.

Tedavinin 12. saatindeki biyokimyasal değerler Tablo 4'de gösterildi.

TARTIŞMA

D K A tedavisinde ne insülin tedavisi ve ne de sıvı ve elektrolit replasmanı yapılması tek başına metabolik anomalilerin düzeltilmesine yeterli olmaz. Hastanın sadece hidrate edilmesi glukozüri ve osmotik diüresis sağlayarak kan şekerini bir miktar düşürür. Tedaviye insülin ile beraber başlanacak olursa bu düşüşün, dolayısıyla ile ozmolalitedeki düşüşün daha hızlı olacağı ve beyin ödemi riskini artırabileceği düşünülebilir. Bazı araştırmacılar da yukarıda zikredilen düşünce ile sıvı tedavisi başladıktan 1-2 saat sonra başlamayı tercih ederler (14,15,16).

Bu çalışmada 16 DKA. tablosu düzeltilirken insülin tedavisine sıvı tedavisi ile aynı anda, 17 DKA tablosunda ise sıvı replasmanı yapıldıktan sonra başlanmıştır. İlk grupta kan şekerinde saatte 37.0 ± 3.5 mg/dl'lik bir düşüş sağlanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0.05),(Tablo 2). Çeşitli çalışmalarda DKA tedavisinde kan şekerinin düşüş hızı 35-100 mg/dl/saat olarak bildirilmiştir (16,17,18). Bu çalışmada kan şekeri düşüş hızının literatürde verilen değerlerin alt sınırında bulduk. Bunun nedenini bulunma güçlüğünden ötürü tedavinin ikinci saatinden itibaren diğer çalışmalarda kullanılan dextrosuz 1/2 SF yerine %5 dextroz içinde hazırlanmış 1/2 SF kullanmamız olabilir. Bu mayi

Tablo 3. Her iki grubun tedaviye verdiği yanıtın karşılaştırılması

	Geçen Süre (saat)		
	Gurup A (n:16)	Grup B (n:17)	
Glükozun 250 mg/dl'ye düşmesi	7.0 ± 0.8	7.5 ± 0.6	p>0.05
İdrar ketonunun kaybolması	12.2 ± 1.4	13.5 ± 1.3	p>0.05
Subkütan insüline geçiş	12.1 ± 1.4	13.6 ± 1.0	p>0.05
Oral beslenmeye geçiş	13.9 ± 1.4	14.8 ± 1.1	p>0.05

Tablo 4. Tedavinin 12'nci saatinde biyokimyasal değerler

	GrupA(n:16)	GrupB(n:17)	
Kan şekeri (mg/dl)	169.9 ± 9.0	154.7 ± 9.6	p>0.05
Serum osmolalitesi (mosm/l)	292.1 ± 0.4	289 ± 39.0	p>0.05
BUN (mg/dl)	9.8 ± 0.4	10.4; 10.5	p > 0.05
Na (mEq/l)	135.6 ± 1.1	4.2 i:0.1	p>0.05
K (mEq/l)	4.2 ± 0.1	4.3 i:0.1	p>0.05

kompozisyonu ile de kan şekerindeki yavaş düşüşe rağmen etkin bir tedavisi sağlandı.

Kan şekeri ilk grupta 7.0 ± 0.8 . saatte, ikinci grupta 7.5 ± 0.6 . saatte 250 mg/dPnin altına düştü. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0.05$). Bu değerler literatürde belirtilen değerlere uyumludur (17,18).

İdrar ketonu ilk grupta 12.2 ± 1.4 saatte, ikinci grupta 13.5 ± 1.3 saatte kayboldu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$) ve bu değerlerin literatürle de uyumlu olduğu görüldü (19-21).

Hastaların kan şekerlerinin saatlik düşüş hızları, osmolalitenin düzelmesi, kan glukozunun 250 mg/dl'nin altına düşmesi, idrar ketonunun negatifleşmesi, subkütan insüline geçiş, oral beslenmeye geçiş için geçen süreler açısından insülin tedavisine hemen başlanan grupla, sıvı replasmanı yapıldıktan sonra başlanan grup arasında bir farklılık bulunmadı.

Hastalar tedavi komplikasyonları açısından değerlendirildiklerinde vakaların hü; birinde beyin ödemi, hipopotasemi, hipo veya hipernatremi gibi tedavi komplikasyonları görülmediğinden (6,7,22,26) komplikasyon geliştirme açısından iki grup arasında kıyaslama yapmak mümkün olmadı.

Aslında aşikâr beyin ödemi tablosu olmadan da bilgisayarlı tomografilerde tesbit edilen sublinik vakaların olabileceği unutulmamalıdır (26). Hastaların hiç birinde beyin ödeminin erken belirtisi olabilecek ciddi baş ağrısı semptomu da tedavi sırasında gelişmedi. Bu durum hem hiç bir vakada NaHCO_3 kullanmamış olmamıza ve hem de tedavinin ikinci saatinden itibaren dextrozlu mayi kullanarak kan şekerini, dolayısıyla serum ozmolalitesini yavaş düşürmüş olmamıza bağlı olabilir.

Ayrıca tedavide kullanılan mayi miktarları-ile beyin ödemi gelişmesi arasında bir ilişki mevcuttur; 4000 cc/m²/gün'den daha fazla mayi kullanıldığında beyin ödemi riski artar (12). Bu çalışmamızda bütün hastalarda ilk bir saat içinde 20 cc/kg dozunda SF ile mayi yüklemesi yapıldı. Hidrasyonu düzelmeyen üç hastaya ikinci saatte aynı doz tekrarlandı, daha sonra bütün hastalara 3000 cc/m²/gün olacak şekilde mayi verildi. Bu durumda yükleme dozları da göz önüne alınarak ilk 24 saat içinde 3 hasta 3800 cc/m²/gün dozunda mayi alırken diğer hastalar 3400

cc/m²/gün mayi aldılar. Kullandığımız mayi miktarının çok yüksek olması da bu çalışmada hiç bir vakada aşikâr beyin ödemi komplikasyonu gelişmemesini sağlayan faktörlerden birisidir.

Yine DKA'da beyin ödemi gelişme riskinin "düzeltilmiş Na değerlerinin" .150 mEq/l'nin üzerinde olması veya tedavi sırasında Na değerinin ani düşmesi ile arttığını iddia eden çalışmalar mevcuttur (12,27). Bizim hastalarımızın hiç birinde düzeltilmiş Na değerlerinin bu seviyenin üzerinde bulunmamış olması ve tedavide ani düşüş göstermemiş olması da klinik olarak beyin ödemi tablosunu görmemizin bir diğer sebebi olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile DKA'un tedavisinde insülin tedavisine mayi tedavisi ile aynı anda başlanmakla, sıvı replasmanı yapıldıktan sonra başlamanın tedavi açısından birbirine üstünlüğü olmadığı düşünüldü. Ayrıca dextrozsuz 1/2 SF bulunmadığı durumlarda %5 dextroz ile hazırlanmış 1/2 SF'in de güvenilir ve etkin bir şekilde kullanılabilmesinin gösterilmesi ülkemiz pratiği açısından önemli bulundu.

KAYNAKLAR

1. Sönksen PH, Srivastava MC, Tompkins CV, et all: Patients with diabetes mellitus. Lancet 1972, 2:155-9.
2. Keller V: Diabetic ketoacidosis: Current views on pathogenesis and treatment. Diabetologia 1986, 29:71-7.
3. Kaufman IA, Keller MA, Nyhan W: Diabetic ketosis and acidosis: The continous infusion of low doses of insulin. J Pediatr 1975, 87:846-8.
4. Veaser TE, Gliens MH, Niederman LG, et all: Low dose intravenous insulin therapy for diabetic ketoacidosis in children. Am J Dis Child 1973, 311:308-10.
5. Albert GMM, Dhil BM, Path MRC: Low dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. Arch Intern Med 1977, 137:1367-76.
6. Schade DS, Eaton RP: Diabetic ketoacidosis: Pathogenesis, prevention and therapy. Clin End Met 1983, 12:312-5.
7. Foster DW, Mt Garry JD: The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. N Eng J Med 1983, 309:159-62.
8. Teziç T, Akyazıcı P: Diabet ketoasidozu. ve diabetin uzun süreli tedavisi. Karadeniz Tıp Dergisi 1982, 2:76-88.
9. Porte D, Halter J: Diabetic ketoacidosis. Williams R. The Endocrinology. Tokyo WB Saunders company 1981, pp 806-18.
10. Sperling MA: Diabetic ketoacidosis. P Clin North Am 1984, 31:591-610.

11. Krane EJ: Diabetic ketoacidosis. P Clin North Am 1987, 34:935-60.
12. Harris GD, Fiordalisi I, Finberg L: Safe management of diabetic ketoacidemia. J Pediatr 1988, 113:65-8.
13. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: İki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi. Biyoistatistik. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1989, s.84-121.
14. Onur K, İala VR, Juan CS et all: Glukogon suppression with low dose intramuscular insulin therapy in diabetic ketoacidosis. J Pediatr 1979, 94:307-11.
15. Perkin RM, Marks JF: Low dose continuous intravenous insulin infusion in childhood diabetic ketoacidosis. Clin Pediatr 1979, 18:540-8.
16. Semple RF, Whilde C, Manderson VG: Continous intravenous infusion of small doses of insulin in treatment of diabetic ketoacidosis. Br J Med 1974,2:694-8.
17. Linghtner ES, Kappy MS, Rcusin B: İ>w dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: Biochemical effects in children. Pediatr 1977,60:681-8.
18. Malleson PN: Diabetic ketosis in children treated by adding low dose insulin to rehydrating fluid. Arch Dis Child 1976,51:373-6.
19. Fisner JN, Shashahan MN, Kitabeshi AE: Diabetic ketoacidosis: Low dose insulin therapy by various routes. N Eng J Med 1977, 297:238-41.
20. Shuman CR: Diabetes mellitus: Definitlion, classification in; Galloway JA: Diabetes mellitus. Indianapolis. Eli Lilly company 1988, pp 2-13.
21. Hetenyi G, Byers M, Ferrarotlo C: Glukoneogenesis from acetone in diabetic fats. Hor Metabol Res 1987, 19:143-6.
22. Mc Carthy IA. Diabetic coma. Diabetologia 1985,28:782-5.
23. Kaye R: Diabetic ketoacidosis the bicarbonate controversy. J Pediatr 1975, 87:156-9.
24. Fulop M: Reçurent diabetic ketoacidosis. Am J Med 1985, 78:54-9.
25. Alberti KGMM: Diabetic emergencies in; Galloway JA. Diabetes mellitus Indianapolis. Eli Lilly Company 1988, pp 259-75.
26. Arias P, Kerner W, Zier II, et all: Incidence of hypoglycemic episodes in diabetic patients under continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetic care 1985, 8:134-40.
27. Ellis EN: Concepts of Fluid Therapy in Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma. Ped Clie North Am 1990, 37:2:313-21.