

**T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI**

**YATAK BAŞI KAPİLLER KAN β -HİDROKSİBÜTİRİK ASİT
ÖLÇÜMÜNÜN DİYABETES MELLİTUS' UN ACİL METABOLİK
KOMPLİKASYONLARINI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fırat BEKTAŞ

ANTALYA 2002

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

**YATAK BAŞI KAPİLLER KAN β -HİDROKSİBÜTİRİK ASİT
ÖLÇÜMÜNÜN DİYABETES MELLİTUS' UN ACİL METABOLİK
KOMPLİKASYONLARINI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fırat BEKTAŞ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Oktay ERAY

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

ANTALYA 2002

ÖNSÖZ

Acil servisler sağlık sisteminin önemli ve vazgeçilmez bir parçasıdır. Acil servis başvurularının önemli bir kısmında tabloya eşlik eden diyabet hastalığı, acil servis hekimlerinin iyi tanınması ve tedavi edebilmesi gereken bir durumdur. Sağlık çalışanları için diyabet gibi, kronik metabolik rahatsızlıkları olan hastalara acil koşullarında bakmak veya ilgilenmek kolay değildir. Acil servis hekimlerinin, bu hastaları değerlendirecek, hızlı karar verecek ve yerinde müdahale edecek kişiler olması gerekir. Acil servis hekimliğinin özel bir uzmanlık ve eğitim gerektirmesinin bir nedeni de budur. Hazırladığım bu tez ile uzman olurken,

Türkiye’de Acil Tıbbın bir uzmanlık dalı olarak tanınması ve gelişmesine kendisini adayan, azmi, sabrı, çalışkanlığı, bilgi ve kişiliği ile hocalarımıza ve bize her zaman örnek olan ve bize aktardığı deneyimiyle ile çok şeyler kazandıran onur hocamız Dr. John R. Fowler’a,

Acil Tıp Uzmanlığının üniversitemiz, hastanemiz ve dolaylı olarak ülkemizde var olmasında, sisteme ve hocalarımıza inanarak ve sonsuz destek vererek olağan üstü etkin olan, anabilim dalı başkanımız ve “Nikah Şahidim” Sayın Prof. Dr. F. Fevzi Ersoy’a,

Asistanlığımın ve tezimin her aşamasında bana emekleri geçen, bilgilerini, tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen, başta tez hocam Yrd. Doç. Dr. Oktay Eray olmak üzere Yrd. Doç. Dr. Hayri Bozan, Yrd. Doç. Dr. Yıldray Çete ve Yrd. Doç. Dr. Cem Oktay’a,

Tez verilerinin toplandığı dönemde acil serviste görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma, kanların alınmasında yardımcı olan tüm acil servis hemşirelerine,

Asistanlığım süresince bize yardımlarını eksik etmeyen, ana bilim dalı sekreterimiz Şermin Ertürk’e

Tezim için gerekli olan kan ketonlarının ölçümünü gerçekleştiren Uz. Dr. Halide Akbaş’a,

Buralara gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili Aileme,

Son olarak da, bana desteğini, hoşgörüsünü, sabrını ve sevgisini hiç eksik etmeyen sevgili Eşim Av. Ülkü Bektaş’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fırat Bektaş

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ ve YÖNTEM	24
SONUÇLAR	29
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	38
ÖZET	39
KAYNAKLAR	40

GİRİŞ ve AMAC

Diyabetli hastalar acil servise diyabetik ketoasidoz'un (DKA) erken işareti olabilen çeşitli nonspesifik semptomlarla başvurabilmektedir (1). DKA diyabetin, mortalite ve morbiditeyi etkileyen ciddi bir komplikasyonudur (2). Mortalite oranının 1930'lu yıllarda %44'den, 1970'li yıllarda %16'lara indiği ve 1980'li yıllarda da %3-5 olarak azaldığı tespit edilmiştir (3)(4)(5)(6). DKA tanısı her zaman için kolay olmaz ve tanı ve tedavisindeki gecikmeler mortalite ve morbidite oranlarını da arttırır (7). Hastaların %1-8'inde hiperglisemi tabloya eşlik etmez (8). İdrar dip testleri üriner asetoasetatı ölçerler fakat DKA'da predominant keton olan β -hidroksibütirik asidi (β HBA) ölçemezler. β HBA'nın laboratuvar olarak ölçümü rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir ve DKA'nın acil tanı ve tedavisi için kullanımı pratikte çok zaman kaybına neden olur. Son zamanlarda piyasada diyabet hastalarının hizmetine sunulan keton sensörleri, kandaki β HBA'yı, elektro kimyasal olarak ölçmektedirler. 10 mikro litre kapiller kan örneği ile otuz saniye içinde β HBA sonucunu verebildiği bildirilmektedir (2). Yatak başı parmak ucu kan ketonu ölçümlerinin diyabet hastalarında klinik bir belirleyici olarak değeri bilinmemektedir. Ülkemizde ve yurt dışında, bu konuyla ilgili yapılmış sağlıklı bir klinik çalışmaya ulaşmak mümkün olmamıştır. Yalnızca kan örneklerinin laboratuvar koşullarında çalışıldığı bir çalışmada ölçümlerin referans testle karşılaştırıldığında güvenilir olduğu bildirilmiştir (2).

Çalışmamızın amacı, diyabet hastalarında ketonemi tanısı için, parmak ucu kapiller kan β HBA ölçümü ile, venöz kan β HBA düzeyi ölçümünün uyumunu araştırmak ve ketonemi ile seyreden DKA ve diyabetik ketoz (DK) gibi klinik durumların tanısı için kullanılan diğer testlerle, kapiller β HBA ölçümünün tanısal etkinliğini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

DİYABETES MELLİTUS

Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), insülinin yapım azlığı ya da insülin etkisinin azalması ya da bu iki durumun kombinasyonu ile karakterize, hiperglisemi ile sonuçlanan bir metabolik endokrin hastalıktır (9).

DM'ye bağlı oluşan metabolik disregülasyon, multiple organ sistemlerinde sekonder patolojik değişikliklere neden olur. Bu durum DM'nin istenmeyen etkileri olarak karşımıza çıkar. DM Amerika Birleşik Devletleri'nde son dönem böbrek yetmezliğinin, travmatik olmayan alt ekstremité amputasyonlarının ve erişkin körlüğünün en önemli nedenlerinin başında gelmektedir. Dünyada DM'li hastaların insidansının artması, gelecekte morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerin başında geleceği anlamını taşımaktadır (9).

Acil tıp uzmanı diyabet veya komplikasyonları ile sık olarak karşılaşmaktadır. Bazı olgularda DM'nin ilk tanısı acil serviste konabilmektedir. Hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından korunmak için DM'nin erken tanı ve tedavisi önemli bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (10).

Sınıflandırma

DM'nin etiyolojisi ve patofizyolojisinin anlaşılması için sınıflandırmanın iyi anlaşılması gerekmektedir. DM'nin bütün formları hiperglisemi ile karakterizedir. Fakat patojenik mekanizma farklı ve geniş bir yelpaze içermektedir. DM'nin bazı formları yalnızca insülin yetmezliği veya insülin sekresyonundaki genetik bir bozukluk ile karşımıza çıkarken, bazı formlarında ise insüline karşı altta yatan bir direnç söz konusudur (10).

TİP I DM: İnsüline bağımlı DM (IBDM) veya Jüvenil DM olarak bilinir. Bu hastalarda diyabetik ketoz veya diyabetik ketoasidoz gibi komplikasyonlardan korunmak için mutlaka insülin tedavisi gerekmektedir. Bu sebepten dolayı IBDM ismi verilmiştir (9).

Tip IA: Otoimmün nedenlerle pankreas beta (β) hücrelerindeki yıkım sonucu meydana gelmektedir.

Tip IB: Bu hastalarda pankreas β hücrelerindeki yıkımın nedeni bilinmemektedir. Ketoz gelişimine eğilim gösteren insülin yetmezliği ile karakterizedir.

TİP II DM: Hedef organlardaki çeşitli düzeylerde insülin rezistansı, insülin sekresyonun bozulması ve glikoz yapımının artması veya kullanılmasının azalması ile karakterize heterojen hastalık gruplarını kapsamaktadır. Tip II DM’li hastaların acil servislere ilk başvuruları Hiperosmolar Non Ketotik Sendrom veya komplikasyonları şeklinde olabilmektedir (10). Tip II DM’nin birçok tipinde glisemi kontrolü için bireysel insülin tedavisi gerekebilmektedir (9).

DM’nin diğer tipleri; insülin sekresyonunda veya insülinin etkisindeki genetik bozukluklar, insülin sekresyonun bozulmasına bağlı metabolik anomaliler ve glikoz toleransının bozulmasına bağlı oluşan hastalıkları içermektedir.

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young); otozomal dominant geçiş gösteren, erken başlayan hiperglisemi ve insülin sekresyonundaki bozukluk ile karakterize DM’nin bir alt tipidir. İnsülin reseptörlerindeki mutasyonlar nedeniyle ciddi bir insülin rezistansı vardır.

DM pankreatik egzokrin bez hastalığı sonucu da karşımıza çıkmaktadır. Pankreas β hücrelerindeki yıkım % 80’den fazladır.

Ciddi endokrinopatilerde, insülinin etkilerini antagonize eden hormonların aşırı sekresyonları sonucunda da DM meydana gelebilir. Bu grup hastalıklar içinde Cushing ve Akromegali sayılabilir.

Viral enfeksiyonlarda da Pankreatik β hücre yıkımına bağlı olarak DM meydana gelebilir. Fakat nadir olarak görülür. Konjenital Rubella DM için büyük bir risk oluşturmaktadır (9).

Gestasyonal DM; gebelikte oluşan glikoz intoleransı ile karakterizedir. Geç gebelik döneminde oluşan metabolik değişiklikler insülin gereksinimini arttırmaktadır (1). Amerika’lı kadınlar arasında %4 oranında görülmektedir. Gebelikten sonra hastada normal glikoz toleransı görülebilmektedir. Fakat daha sonraki hayatında DM gelişme riski %30-60 arasında değişmektedir (9). Tedavi edilmeyen Gestasyonel DM’li hastalarda fetal makrozomi, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi meydana gelebilir; sezeryan ve kronik hipertansiyon gelişme oranı artar (11).

DM Sıklığı:

Amerika'da 10.3 milyon insan DM tanısı almış, buna ilave olarak 5.4 milyon insanın diyabet tanısı almadan ortalarda dolaştığı tahmin edilmektedir (12). Bu hastaların %90'nını Tip II geri, kalanını ise Tip I DM'li hastalar oluşturmaktadır (11). Ayrıca her yıl 625 bin kişiye DM tanısı konmaktadır ve bu oranın yirmi yıl içinde aynı kalacağı düşünülmektedir (10). Dünyada ise 100 milyon insanın DM'li olduğu sanılmaktadır ve bu hastaların %85'i de Tip II DM'li hastalardır. Bu oranlar 2010 yılında dünyadaki tüm DM'li hastaların 218 milyona ulaşacağını ve gelişmiş ülkelerde DM'nin ölüm nedenleri arasında ilk beş arasına gireceğini göstermektedir (10). Türkiye'de yapılmış bir çalışmada, DM'nin genel toplumdaki prevalansı %7.2 bulunmuştur (yeni tanı/bilinen:1/2) (13). Genel toplumdaki %7.2'lik diyabet prevalansının, acil servis hasta grubunda %20'ye kadar çıktığı ve acil servise başvuran ve yatan diyabetik hasta başvurularının %5.4'ünü de DKA hastalarının oluşturduğu bildirilmiştir (14)(15). Ülkemizde diyabet hastalarının acil servis başvuruları ve bu başvuruların özelliklerini araştıran bir yayın yoktur.

Mortalite ve Morbidite:

DM'nin mortalite ve morbiditesi kısa ve uzun dönem komplikasyonlarına bağlıdır. Bu komplikasyonlar arasında Diyabetik Ketoasidoz, Diyabetik Ketoasidoz, Hiperosmolar Non Ketotik Sendrom, Hipoglisemi, Enfeksiyonlar, Mikrovasküler (Retinopati, Nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar sayılabilir (11). DM Amerika'da 20 ve 74 yaşları arasında körlüğün, non travmatik alt ekstremité amputasyonlarının ve son dönem börek yetmezliğinin en sık nedenidir (9)(11)(12).

Görülme Oranı:

Kafkas'larda, Afrikan-Amerika'lılara göre Tip I DM daha az olarak görülmektedir (11). Tip II DM, Hispanik'ler de %10.6, Nativ-Amerika'lılar da %12-50, Afrikan-Amerika'lılar da % 10.8 oranında görülmektedir (12).

Cins:

Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülmektedir (11)(12). Fakat Türkiye'de yapılmış bir çalışmada (yeni tanı/bilinen), kadınlardaki prevalansı (%8, %8.4) erkeklerden (%6.2, %4.6) ($p<0.0001$) daha yüksek saptanmıştır (13).

Yaş:

Tip I DM tanısı, tipik olarak çocukluk ergenlik ve erken erişkin dönemde konmaktadır. Yaşlı erişkinlerde gelişen tip I DM nedeni ise Pankreas β -hücrelerine karşı gelişen antikorlardır (11).

Tip II DM'nin, hala 40 yaşın üzerindeki kişilerde, obez adölesanlarda ve genç erişkinlerde sıklığı artmaktadır (12).

Risk Faktörleri:

Tip I DM

Genetik ve İmmünolojik Faktörler

Ailede Tip I DM varlığı, çocuklar için genetik ve immünolojik olarak önemli bir risk oluşturur. Tip I DM'li hastaların %95'inde 6. Kromozoma lokalize HLA antijenleri (HLA DR3-DR4) önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca Tip I diyabetiklerde, Islet Cell stoplazmik antikorları (ICA₃), glutamik asit dekarboksilaz enzim antikorları yüksek prevalansta bulunmaktadır (10).

Diyet Faktörleri

İnek sütü proteinleri, kazein ve inek serum albüminine 3 aydan daha genç çocukların maruz kalması, diyetle eklenen nitratlar ve nitrozaminler, normal anne sütü ile beslenen ilk 3 aydaki çocuklara nazaran, daha fazla Tip I DM gelişme olasılığı vardır (10).

Viral Enfeksiyonlar

Özellikle Koksaki B virus grubu, Tip I DM ile kuvvetle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Rubella, Sitomegalo virus ve kabakulak virusları da DM ile epidemiyolojik olarak ilişkili bulunmuş diğer viral ajanlardır.

Ayrıca yaşlı anneden doğan çocuk hikayesi, düşük sosyoekonomik durum da Tip I DM gelişiminde bir risk faktörü olabilir (10).

Tip II DM

DM için yapılan iki çalışmada, hastalığın gelişmesinde kuvvetli bir genetik bağın söz konusu olduğunu ve monozigot ikizlerde %34 oranında genetik konkordans özelliğinin olduğu anlaşılmıştır. Aday genlerdeki defektler ile Tip II DM'nin ortaya çıkması arasında ilişki kuran çalışmalar yapılmıştır. Bu hastaların hikayesinde, bozulmuş hızlı glikoz veya bozulmuş oral glikoz tolerans testi varsa, diyabet gelişmesi açısından yüksek bir risk oluşturduğu anlaşılmıştır (10).

Tip II DM gelişmesi açısından çevresel risk faktörleri;

- Yüksek yağlı diyet,
- Artmış alkol alımı,
- Sedanter hayat biçimi,
- Obezite,
- Düşük sosyoekonomik düzey,
- Düşük doğum ağırlığı sayılabilir (16)(17).

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda Tip II DM gelişme riski fazladır. Hipertansiyon ve hipertrigliseridemi ise diyabet gelişimi açısından diğer risk faktörleridir (10).

DKA'nın FİZYOPATOLOJİSİ

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) hiperglisemi, asidoz ve ketozisden oluşan kompleks metabolik bir durumdur (18). (Tablo1). Altta yatan birçok fizyopatolojik zorluklardan dolayı, DKA için klinik olarak direkt önlem alınması ve tedavi süresince sık takip edilmesi gerekmektedir (19). Acil tıp uzmanları klinik ve laboratuvar bulgularını sadece altta yatan asidoz ve hiperglisemi açısından değil, hipoglisemi, hipokalemi ve hiponatremi gibi potansiyel ölümcül komplikasyonlar açısından da değerlendirmeli ve uyanık olmalıdırlar (19).

DKA insülin yetmezliği ve konturregülatuar hormonlarının (Glukagon, Katekolaminler, Kortizol, Büyüme Hormonu) aşırı aktivasyonu sonucunda meydana gelmektedir (9)(10)(18)(19). Hem insülin yetmezliği, hem de glukagon aşırı aktivasyonu DKA için özellikle gereklidir (9). Glukagon'un bu aşırı yapımından dolayı kas, yağ ve karaciğer dokusuna glikoz girişi azalır veya olmaz (19).

DKA'daki hiperglisemi;

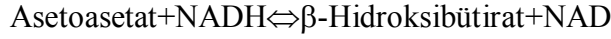
- Karaciğere glikoz girişinin azalması,
- Hepatik glikoz yapımının (glikojenoliz ve glikoneogenez) artması
- Periferik dokulara glikoz girişinin azalması nedeniyle meydana gelmektedir (9)(19).

İnsülin/glukagon oranının azalması, karaciğerde glikoneogenez, glikojenoliz ve keton cisim formasyonunu arttırdığı kadar, karaciğerde, kas ve yağ dokusunda serbest yağ asitleri ve aminoasitler gibi substratların da oluşmasına neden olur (9).

İnsülin yetmezliği ve hiperglisemi, hepatik fruktoz 2-6 bifosfataz düzeyinin azalmasına ve fosfofruktokinaz ve fruktoz 1-6 bifosfataz aktivitesinde değişikliğe neden olur. Glukagonun aşırı salınımı Pirüvat Kinaz aktivitesinde azalmaya yol açar. Halbuki insülin yetmezliği sonucunda Fosfoenolpirüvatkarboksikinaz aktivitesi artmaktadır. Bu hepatik değişiklikler, piruvatın glikoza dönüşümünü sağlamaktadır. Glikojenoliz düşük insülin, artmış glukagon ve katekolaminlerin varlığı sonucunda meydana gelir. İnsülin yetmezliği ile hücre içine glikoz transportunu sağlayan GLUT4 (glikoz taşıyıcısı 4) düzeylerinin azalmasına, iskelet kaslarına ve yağ dokusuna glikoz girişini azaltır. Sonuçta da hücre içi glikoz metabolizması da azalmaktadır (9).

Ketozis, karaciğerdeki keton cisimlerinin sentezinin ve yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımının artması nedeniyle meydana gelmektedir. Azalmış insülin düzeyleri ile katekolaminlerin ve büyüme hormonunun artması kombinasyonu sonucunda lipolizis

artar ve serbest yağ asidi salınımı olur. Normalde bu serbest yağ asitleri, karaciğerde trigliseridlere ve çok düşük ağırlıklı lipoproteinlere [Very Low Densty Lipoproteins (VLDL)] çevrilir. Fakat DKA'da hiperglukagonemi nedeniyle bu dönüşümler olmayarak kanda keton cisimlerinin miktarında artma meydana gelmektedir (9). Serbest yağ asitleri periferel dokularda albümin ile bağlanarak keton cisimlerinin oluşturulduğu karaciğere getirilir. Primer keton cisimleri, β HBA ve asetoasetik asittir. Asetoasetik asit oksidasyonu sonucunda β HBA'ya dönüşür.



Ayrıca diğer bir keton cismi olan aseton'da asetoasetik asidin metabolizması sonucu oluşmaktadır (10). Düşük insülin düzeylerinde beynin, kardiyak dokunun ve iskelet kaslarının keton cisimlerini enerji için kullanma yetenekleri azalır ve sonuçta ketonemi meydana gelir (10).

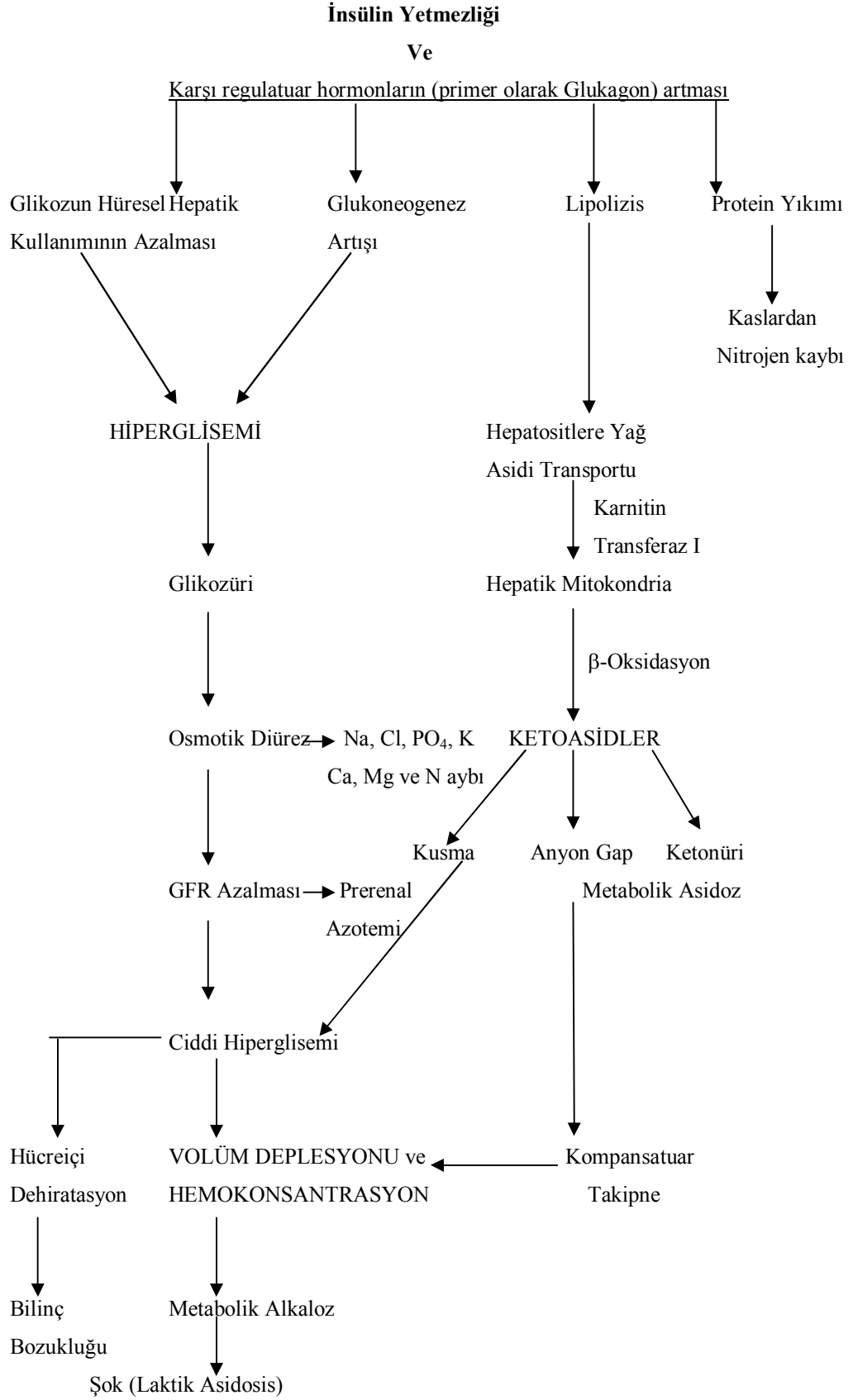
Fizyolojik pH'da keton cisimleri bikarbonat ile nötralize edilerek ketoasitler meydana gelir ve idrar ile atılır. Bikarbonat depoları azaldığı zaman metabolik asidoz ortaya çıkar. Ayrıca laktik asit yapımının artması asidozu daha da kötüleştirir (9). Serbest yağ asitlerinin artması sonucunda trigliserit yapımı da artmaktadır ve sonuçta çok düşük dansiteli lipoprotein yapımı da artmaktadır. İnsüline duyarlı lipoprotein lipaz aktivitesi düştüğü için çok düşük ağırlıklı lipoprotein klirensi de azalmaktadır. Hipertrigliseridemi ciddi pankreatit nedeni de olabilir (9).

Ketozis ve laktik asidoz metabolik asidoza neden olur. Ancak ilave bikarbonat tedavisi önerilmemektedir. Asidoz sıklıkla izotonik sıvılarla ve insülin tedavisi ile düzeltilir (16). Daha önce yapılmış pediyatrik çalışmalarda, DKA'da ($\text{pH} < 7,15$) ciddi asidoz varlığında, bikarbonat tedavisinin plasebo ile karşılaştırılması sonucunda yararı gösterilmemiştir (18)(20). Ayrıca, bikarbonat tedavisinin paradoksal hücre içi asidoza yol açtığı, hipokalemiyi, doku perfüzyonunu ve serebral ödemi kötüleştirdiği gösterilmiştir (21).

Rutin laboratuvar testlerinde keton cisimlerinin ölçümü için aseton ve asetoasetat kullanılır. Fakat DKA'da artan major keton cismi β HBA'dır (18). Serum glikoz düzeylerinin yükselmesi osmotik diürece neden olur. Sonuçta volum depleasyonu meydana gelmesiyle hiperglisemi ve ketonemi daha da kötüleşmektedir. Ayrıca böbreklerden Na, Cl, PO_4 , K, Mg, ve N atılımı artar. Renin-Anjiyotensin sistemi aktive olarak Na tutulumu ve K kaybının artmasına neden olur. Böbreklerde ketoanyonların atılımı için klor tutulur. Ketoanyonların kaybı potansiyel bikarbonat kaybını gösterir ve

sonuçta hiperkloremik metabolik asidoz meydana gelmektedir. Bikarbonatın azalması Anyon açığının artmasına yol açmaktadır. Ayrıca yağ dokusu yıkılıp, PGI_2 ve PGE_2 gibi prostoglandinlerin oluşmasına neden olur. Her iki prostoglandinde paradoks vazodilatasyona neden olarak, volum deplesyonunun artmasına katkıda bulunur. Volum deplesyonu glomerüler filtrasyon hızının azalmasına (GFR), prerenal azoteminin meydana gelmesine neden olur (10).

Şekil-1: DKA Patofizyoloji (10)



DKA Sebepleri:

Plazma insülin düzeyi, çeşitli nedenlerle yetersiz hale gelerek DKA oluşumuna katkıda bulunmaktadır. (Tablo-1)

DKA'nın en sık ortaya çıkmasına katkıda bulunan neden, çeşitli hastalık durumlarındaki rölatif insülin yetmezliğidir. İnsülin tedavisindeki bu yetmezlik, hastadan veya sağlık personelinin kaynaklanabilir. Ayrıca insülin infüzyon pompaları ile kısa etkili insülin kullanan hastalar DKA oluşumunda potansiyel bir risk oluşturur.

DKA ayrıca, günlük insülin enjeksiyonlarının atlanması, enfeksiyon, inme, miyokard infarktüsü, travma, gebelik, hipertiroidizm, pankreatit, pulmoner emboli, cerrahi girişim ve steroid kullanımı gibi durumlarda da ortaya çıkabilir.

Yapılan son çalışmalarda, özellikle insülin kullanan genç popülasyonlarda DKA'nın daha fazla olduğu görülmektedir (10)(22). Ayrıca ortalama %25 oranında tetikleyen bir neden bulunamamıştır (10)(23).

(Tablo-1):DKA Göstergeleri (9).

Semptomlar

Bulantı/kusma
Susuzluk/poliüri
Karın ağrısı
Değişen mental durum
Nefes darlığı

Presipite Edici Olaylar

Yetersiz insülin uygulananımı
İnfeksiyon (Pneumoni, Gastroenteritis, İdrar yolu enfeksiyonu, Sepsis)
Enfarkt (Serebral, Koroner, Mesenterik, Periferik)
İlaçlar (Kokain)

Fizik Muayene

Taşikardi
Kuru muköz membranlar/Azalmış turgor tonus
Dehidratasyon/Hipotansiyon
Takipne/Kussmaul solunumu/Respratuvar distres
Abdominal duyarlılık (A. Pankreatit veya cerrahi problem varlığı)
Ateş
Letarji/Obtundasyon/Serebral ödem/Koma

Klinik Prezantasyon:

DKA'nın klinik bulgularının oluşmasına 3 önemli metabolik bozukluk katkıda bulunur;

1-Hiperglisemi

2-Volüm deplesyonu

3-Asidoz.

Hiperglisemi; hücre içi sıvının vasküler kompartmana hareketi ile meydana gelir. Bu olay osmotik yükün artmasına neden olur. Osmotik diürez meydana gelmesiyle birlikte, renal sodyum, klor, potasyum, fosfor, kalsiyum ve magnezyum kaybı meydana gelir. Başlangıçtaki poliüri, polidipsi gibi kompensatuar mekanizmalar ile bu sıvı kayıpları tolere edilmeye çalışılır. Başlangıçta görülen poliüri ve polidipsi gibi semptomlar, ketonemi ve asidoz gelişinceye kadar devam eder. Hastanın respiratuar cevabının artması ile asidozun progresyonu meydana gelir. Asidemi ile fizyolojik olarak stimüle edilmiş ventilasyon, karbondioksit (CO₂) azalmasına neden olup metabolik asidoza karşı gelmeye çalışmaktadır. Asidozis ile PgI₂ ve PgE₂'nin kombine etkileri, periferik vazodilatasyon oluşturarak volüm deplesyon düzeyini artırır. Ayrıca prostoglandin salınımının, özellikle çocuklardaki açıklanamayan bulantı, kusma ve karın ağrısından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Kusmanın asit yükünün azaltılmasında katkıda bulunan fizyolojik bir cevap olduğu sanılmaktadır. Ayrıca renal potasyum kaybının artması ve hızlı progressif volüm kaybı, güçsüzlük ve kilo kaybının oluşmasına katkıda bulunur (10).

Hasta mental konfüzyon veya koma şeklinde başvurabilir. Bu semptomlar çoğunlukla serum ozmolaritesinin 340 miliosmol'den yüksek olduğu durumlarda görülmektedir. Bu demek oluyor ki, komalı bir hastada serum osmolaritesi 340 miliosmol'den küçük ise, komanın diğer nedenlerinin mutlaka araştırılması gerekmektedir (10).

Anormal vital bulgular başlangıçtaki en önemli fizik muayene bulguları olabilir. Taşikardi ve hipotansiyon sıklıkla mevcuttur. Deri turgor tonusunun azalması ciddi volüm kaybını gösterir. Ciddi asidemi ile solunumun hem sayısında hem de derinliğinde artış meydana gelir. Buna "Kussmaul Solunumu" adı verilir. Aseton yapımı bazı hastalarda nefeslerinde karakteristik bir koku oluşumuna neden olmaktadır. DKA'lı hastalarda ateşin yokluğu, enfeksiyonu dışlamaz. Hastalarda bazen hipotermi meydana gelir. Karın ağrısı gastrik dilatasyon, ileus veya pankreatit sonucu meydana gelebilir.

Hem DKA'da, hem de pankreatitte serum amilaz düzeyinin yüksek olması tanı koyma açısından zorluklar çıkarmaktadır. Serum lipaz düzeylerinin artması pankreatit için daha spesifiktir ve ayırıcı tanı için kullanılan bir testtir (10).

Laboratuvar Bozuklukları ve Tanı:

DKA, hiperglisemi, ketoz ve yüksek anyon açıklı metabolik asidoz triadından meydana gelmektedir. Ayrıca birçok laboratuvar bozukluğu Tablo-2'de gösterilmiştir.

(Tablo-2) (9) DKA'da Laboratuvar Değerleri

Glikoz ^a mmol/L (mg/dl)	16.7 –33.3 (300-600)
Sodyum, meq/L	125-135
Potasyum ^a meq/L	Normal veya yüksek ^b
Magnesium ^a	Normal ^b
Klor ^a	Normal
Fosfat ^a	Düşük
Kreatin μ mol/L (mg/dl)	Hafifçe artmış
Osmolalite mosm/ml	300-320
Plasma Ketonları ^a	++++
Serum Bikarbonat ^a meq/L	<15
Arteriel pH	6,8-7,3
Arteriel P _{CO2}	20-30
Anyon gap ^a [Na-(Cl+HCO ₃)], meq/L	Yüksek

^a DKA tedavisi boyunca değişiklik gösterir

^b Her ne kadar başlangıçta plasma düzeyi normal veya yüksek olsa da, total vücut depoları azalmıştır.

Serum bikarbonat düzeyi sıklıkla 10 mmol/L'nin altındadır (9). Arteriel kan gazı ölçümleri, tedaviyi direkt olarak etkileyecek olan asid-baz durumu ve bozukluklarını belirlemede bize yardımcı olacaktır (10). Arteriel pH değişiklikleri asidozun derecesine göre 6.8-7.3 arasındadır (9). Çok düşük CO₂ ölçümleri sıklıkla bize metabolik asidozun solunumsal kompanzasyonunu gösterir. Fakat DKA, tetiği çeken pneumoni veya pulmoner tromboemboli gibi pulmoner hastalıkların bir belirleyicisi olarak primer solunumsal alkalozis olarak da karşımıza çıkabilir (10). 40 mm-Hg altında ölçülen CO₂ değeri için, her 10 mm-Hg azalmada pH'dan 0,08 birim azaltılarak gerçek pH değerine ulaşılabilir (9)(24). Daha önce yapılan çalışmalarda, DKA'lı hastaların arteriel

ve venöz pH değerleri kuvvetli bir korelasyon göstermektedir (10)(25). Bu sebepten dolayı rutin kan alımı sırasında yapılan venöz pH ölçümleri, hastayı ikinci bir arteriel girişimden koruyarak, vasküler komplikasyon olasılığını azaltmaktadır (10).

DKA ile başvuran hastaların çoğunda kan glikoz düzeyi 300 mg/dl'den fazladır (10). Fakat insülin kullanımı sonrası veya glukoneogenez yetmezliği olan (alkol kullanımı, karaciğer yetmezliği) hastalarda, başlangıç glikoz düzeyleri daha düşük olabilir (26).

Total vücut potasyum düzeyi, renal kayıpların artması nedeniyle azalmıştır. Fakat ölçülen serum potasyum düzeyi birçok hastada normal veya yüksek bulunabilir (9)(10)(27). Bunun sebebi iki önemli faktöre bağlıdır:

- 1-Asidemiye sekonder potasyumun ekstrasellüler şifti,
- 2-Hiperglisemi nedeniyle hücre içi osmolaritenin artması (28).

Osmotik diürez ile NaCl idrarla aşırı derecede atılır. Fakat hiperglisemi durumunda serum sodyum düzeyleri artifisyel olarak düşük ölçülebilir. Bu sebeple, 100 mg/dl' den fazla ölçülen Glikoz düzeyleri için, serum glikozunun her 100 mg/dl artışında 1.6 meq/L Na, ölçülen Na düzeyine eklenmektedir. Yine ozmotik diürez ile total vücut fosfor, magnesium, kalsiyum miktarında da önemli kayıplar olacaktır (10).

İntravasküler volümün azalmasına bağlı olarak kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin düzeylerinde de artma meydana gelir. Yüksek asetoasetat düzeylerine bağlı olarak serum kreatinin düzeyi, yanlış yüksek olarak ölçülebilir. Abdominal ağrı varlığında, eğer hiperamilazemi saptanırsa, altta yatan bir pankreatit tablosunun da olabileceği düşünülmelidir (9).

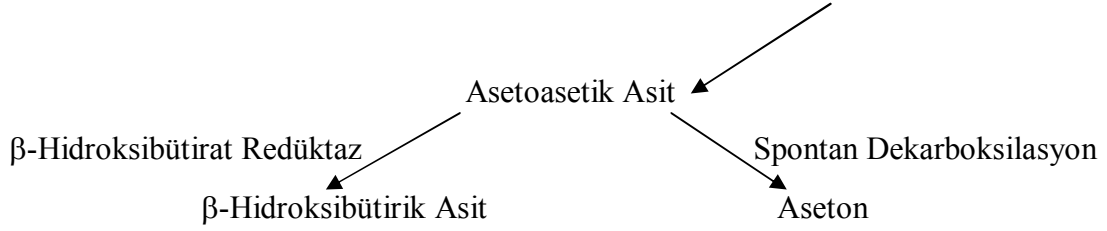
KETON CİSİMLERİ ve DİYABETES MELLİTUS

(Tablo-3) (29) Keton Cisimleri

İsim	Asetoasetik Asit	Aseton	β-Hidroksibütirik Asit
Yapı	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{C}-\text{OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Molekül Formülü	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3$
Molekül Ağırlığı	102,09	58,08	104,18
Molekül Index	46	52	4716
Kimyasal Sınıflama	Ketokarboksilik	Keton	Hidrokarboksilik asit

Serumda sıklıkla bulunan keton cisimleri asetoasetik asit, aseton ve redükte kimyasal formlar olan laktik asit ve βHBA'dır. Yağ asitlerinin son oksidatif yıkım ürünleri olan asetoasetik asit, aseton ve βHBA karaciğerde metabolize olurlar (30). Bazı durumlarda kanda yükselir ki bu durumlar; uzun süren açlık ve karbonhidrat metabolizma yetmezlikleridir. (DM veya akut etanol alımı). Ayrıca karaciğer hücrelerinin oksidatif kapasitesinin ve NAD/NADH oranının azalması, oksidasyon yeteneğinin ve Asetil CoA transferinin azalmasına neden olur. Hepatositlerde Koenzim A'nın birikmesi ketogenez reaksiyonlarının başlamasına neden olur (26).

Keton cisimlerinin tipi ve miktarı, hücrelerin oksidatif kapasitesine bağlı olarak değişir. Ciddi DKA ve akut alkol ketoasidozisinde, NAD/NADH oranı azalır ve predominant keton cismi olan βHBA'yı oluşturur.



Total keton cisimlerinin serumdaki oranı;

%78 βHBA

%20 Asetoasetik Asit

%2 Aseton'dur (29).

Ketozinin gelişmesi için, hem yağ dokusunda ve hemde karaciğer dokusunda bir takım değişiklikler gerekmektedir. Keton cisimlerinin formasyonu için primer substrat yağ dokusundaki serbest yağ asitleridir. Normalde uzun zincirli yağ asitleri karaciğerde yıkılır, reesterifiye olarak trigliseridlere çevrilir. Daha sonra ya karaciğerde depolanır veya VLDL'ye (çok düşük dansiteli lipoprotein) çevrilerek plazmaya tekrar döndürülür. Kontrolsüz diyabette, düşük insülin düzeyleri nedeniyle lipolizis artar, reesterifikasyon azalır ve plazma serbest yağ asitleri artar. Glukagon/İnsülin oranının artmasıyla, karaciğerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonu artar. Sonuç olarak hepatik keton cismi yapımı artar. Keton cisimlerinin periferik dokularda metabolizması azalır ve kanda asetoasetat birikimi meydana gelir. Asetoasetatın küçük bir fraksiyonu, yukarıda gösterilen reaksiyonlarda spontan dekarboksilasyona uğrayarak asetona dönüşür. Diğer kalan büyük kısım ise β-Hidroksibütirat Redüktaz ile βHBA'ya dönüştürülür (31).

Hücrelerin redox durumuna (redüksiyon-oksidasyon olayları) bağlı olarak üç keton cisminin kandaki varlığı değişkenlik gösterir. Sağlıklı insanlardaki βHBA ve Asetoasetat, tüm keton cisimleri içinde, hemen hemen eşit miktarlarda bulunmaktadır. Aseton ise minör bir komponentini oluşturur. Ciddi DKA durumunda, βHBA'nın asetoasetata oranı 6:1 üzerinde artar. Bu NADH'nın yüksek miktarda varlığına bağlı olarak βHBA üretiminin artmasındandır. İdrar ve serumdaki keton cisimlerinin belirlenmesinde ve ortaya çıkarılmasında kullanılan metodlardan hiçbirisi, üç keton cismini de aynı anda belirleyemez. Gerhard's Ferrik Klorid testi yalnızca asetoasetat ile tepkimeye girer. Nitroprussid testi asetoasetata, asetondan en az 10 ez daha fazla sensitiftir ve βHBA ile tepkimeye girmemektedir. Testlerin bir çoğu yalnızca

asetoasetat düzeyini ölçer veya açığa çıkarır. Bu olay paradoksal bir durumdur. Başlangıçta hasta ketoasidoz ile başvurur veya ketoasidoz mevcut ise, keton testleri zayıf pozitif olabilir. Tedavi ile β HBA asetoasetata çevrilir ve ketozisin daha da kötüleştiği görülebilir. Geleneksel olarak β HBA için kullanılan testler indirekt yöntemlerdir (31).

İdrarda kısa süre içinde aseton ve asetoasetat buharlaşma yoluyla ayrılır. İlk olarak asetoasetat spontan olarak asetoasetata yıkılır daha sonra β HBA'nın oksidasyonu ile dikromatlı, ferrik iyonlu veya peroksitli asetoasetat ve aseton oluşur. Burada oluşan asetoasetat Gerhard's testi veya nitroprussid testi prosedürleri kullanılarak ortaya çıkarılabilir. İdrarda β HBA'nın belirlenmesi rutin prosedür olarak düşünülmemelidir. Serum ve idrardaki β HBA'nın ölçümü için "Semikantitatif Kağıt Strip" testi kullanılabilir. Fakat genel bir görüş olarak kabul edilmez. Daha önce, β HBA'nın kantitatif ölçümü için kan veya serumda direkt ölçüm yapmak daha yararlıdır (Ketosite; GDS diagnostics, Elkhart, IN) (31).

Keton Cisimlerinin Klinik Önemi:

Keton cisimlerinin aşırı yapımı sonucunda kan konsantrasyonları yükselir. Bu duruma ketonemi adı verilir. Aynı zamanda idrar ile atılımları da artmaktadır. Bu olaya da ketonüri denir. Bu durumlar karbonhidratların kullanılabilirliğinin azalması (sık kusmalarda) veya karbonhidratların kullanımının azalması (diyabet, glikojen depo hastalıkları, alkalozis) gibi klinik olaylarda görülebilir. DM ve alkol çekilme sendromları ketoasidozun sık görülen nedenlerindendir. DKA'nın tedavisinde, kanda keton cisimlerinin semikantitatif ölçümü idrardaki ölçümünden daha kullanışlı ve hızlıdır. Yine de kan ketonlarının vücuttan atılan kısımları fazla olduğu için, Tip I DM'li hastaların monitörizasyonunda idrar ketonlarının uygunluğundan dolayı daha sık olarak kullanılmaktadır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), akut hastalık veya stress süresince, kan glikozunun 240 mg/dl'nin üstündeki durumlarda ve gebelik ile ketoasidozun akut semptomlarının varlığında, Tip I DM'li hastalarda keton cisimlerinin takibi için idrar ketonlarının kullanımını önermektedir (31).

KETON ÖLCME YÖNTEMLERİ:

Keton cisimlerinin analizi için en eski kantitatif test, gravimetrik ve titrimetrik analizleri takiben mercury tuzları ile asetonun presipitasyon vermesidir. Asetonun salisilaldehit ile reaksiyona girip kırmızı renkli bir form oluşturması, keton cisimlerinin kalorimetrik analizi için kullanılmaktadır (29).

Alkali ortamlarda ketonlar ile nitroprussid (Na nitroferrisiyanid) arasındaki reaksiyon çok sık olarak kullanılan bir metottur. Aseton ve asetoasetik asit pembe renklidir ve ketonların serum ve idrarda semikantitatif ölçümü için sık kullanılan bir metottur (31).

Ames (Ames, Inc. Division of Miles lab, Elkhart İndiana) ketostikleri sodyum fosfat, glisin ve nitroprussid ile reaksiyona girmeyen veya etkilenmeyen bir kağıt formdur. Fosfat depoları reaksiyonun meydana gelmesi için uygun bir pH sağlar (29).

Serumda Keton Cisimlerinin Belirlenmesi:

Her ne kadar bireysel keton cisimlerinin kantitatif tanımı doğru bir yöntem olsa da, bu metodlar rutin laboratuvar yöntemi olarak kullanılmazlar. Semikantitatif testler olan Acetest ve İdrar Dip Testi (Ketostix) (Ames Co) sıklıkla kullanılan testlerdir. Fakat β HBA'yı belirlemede duyarlı değildirler. Negatif nitroprussid test sonuçlarının ketoasidoz tanısını dışlamayacağını aklımızdan çıkarmamamız gerekmektedir (31).

Acetest ile Keton Cisimlerinin Belirlenmesi

Temel Kural

Acetest tabletleri glisin, sodyum nitroprussid, disodyum fosfat ve laktoz karışımından ibarettir. Asetoasetat veya aseton, glisinin varlığında, nitroprussid ile reaksiyona girerek eflatun-mor renkli bir kompleks oluşturur. β HBA nitroprussid ile reaksiyona girmez. Disodyum fosfat, reaksiyon için optimum pH oluşturmaktadır. Laktoz ise renk değişikliğinden sorumludur (31).

Örnek Toplama ve Saklama

Serum örneğinde makroskobik olarak görülen hemoliz test sonuçlarında hata verir. Çünkü aşırı hemoglobin varlığında, tabletler veya reagent striplerde diskolorasyonlar görülebilir. Toplanan serumlarda, ölçme işlemi önemli derecede ertelenecek ise, örnekler 4 °C'de tüpün üst kısmı sıkıca kapatılarak saklanmalıdır. İdrar prezervatifleri test sonuçlarını etkileyebilir (31).

Prosedür

Keton cisimlerinin tanısında kullanılan testler için ayrıntılı prosedürler, imalatçıların her tablet paketi için farklı olabilir. İdrarın, serumun veya kanın bir damlası eklendikten sonra renkler 30. saniye, 2. dakika ve 10. dakikada ayrı olmak üzere okunur. Acetest temel olarak idrardaki keton cisimlerinin ölçümü için dizayn edilmiştir. Eğer örnek olarak serum kullanılacaksa, tabletler iyice ezilmeli, toz haline geldikten sonra serum damlatılmalıdır. Pozitif ve negatif kontroller oluşturulmalıdır. Bu metodların ketostiklerden daha kullanışlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (28).

Yorum

İdrar örneklerinde, büyük miktarlarda fenil ketonların varlığı ve 8-hidroksi quinolin ile saklanmış örnekler yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkartabilmektedir. L-Dopa ve metabolitleri atipik reaksiyonlar oluşturarak yanlış pozitif test sonucu olarak yorumlanabilmektedir (31).

Pozitif reaksiyon (eflatun-mor görünüm), keton cisimlerinin 5 mg/dl (0.5 mmol/L)'den fazla olduğunda veya idrar ve kan için, ayrı ayrı 10 mg/dl ölçüldüğünde verilen isimdir. Renk kartları, keton cisimlerinin gerçek konsantrasyonlarının tahmininde kullanılmaktadır (31). Semi kantitatif renk blokları testlerinde, eğer renk blokları 20 mg/dl (2mmol/L) ise düşük, 30-40 mg/dl ise orta, 80-100 mg/dl ise yüksek miktarda keton cismi varlığını göstermektedir. Gerekirse serum örnekleri salin solüsyonu ile dilüe edilebilir. Dilüe edilmemiş örneklerde, büyük miktarlardaki keton varlığı ortalama 80 mg/dl'de eşitlenir. İki kat dilüe edilmiş büyük örneklerde ortalama 160 mg/dl'de eşitlenmektedir. Küçük ölçümler diğer dilüsyonlar için kullanılır. Ketonlar, normal karbonhidrat metabolizması içinde kanda veya idrarda ölçülemezler (31).

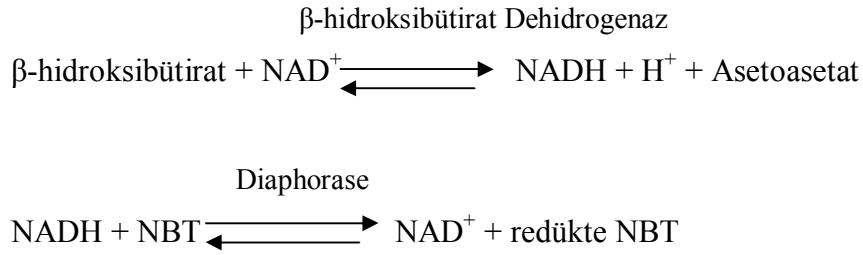
Keton Cisimlerinin Ketostik ile Tanısı

Ketostikler nitroprussid testinin modifiye edilmiş şeklidir ve burada reagen stripler tabletler şeklinde kullanılır. Ketostikler, örnek damlatıldıktan 15 saniye içinde, litredeki asetoasetatın her 50 mg için pozitif reaksiyon verir. Renk kartları 50, 150, 400, 800, 1600 mg/dl keton konsantrasyonları için ayrı ayrı renkler oluşturur. Aseton da reaksiyona girer, fakat duyarlılığı düşüktür (31). Ketostikler levodopanın büyük miktardaki varlığında yanlış pozitif sonuç verir (32).

β-Hidrosibütirik Asit'in (βHBA) Ölçülmesi

Temel Kural

KetoSite, merkezinde reagen bir pad içeren plastik bir karttan oluşmaktadır. βHBA, NAD⁺ varlığında asetoasetata dönüşür ve NADH açığa çıkar. Diaforase enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile Nitroblue-Tetrazolium'un (NBT) NADH ile redüksiyonu sonucunda NAD⁺ ve redükte NBT ortaya çıkar. Mor bir bileşimdir. Bu bileşimin özel aletler ile absorpsiyonu sonucunda dijital bir kayıt sağlanır (31).



Bu reaksiyon 340 nm dalga boyunda NADH'in absorpsiyonunu takiben monitörize edilebilir (30)(33). pH 8,5 ile 9,5 arasında bu reaksiyonun monitörizasyonu artmaktadır. Eğer pH 7,0 olarak saptanmışsa, asetoasetik asit varlığı 340nm dalga boyunda absorpsiyonu azaltacaktır (33).

Örnek Toplama ve Saklama

Ölçümler alınan kan, plazma veya serumdan yapılmaktadır. Kapiller kan örneği, parmak ucundan yapılan oldukça rahat bir yöntemdir. Hemolize uğramış ölçümlerde ölçüm gerçekleştirilemez. Kanlar 4 °C'de 4 saat, serum ve plazma örnekleri ise 4 °C'de 48 saat veya -20 °C'de birkaç gün saklanabilir (31).

Prosedür

Test kartları ölçüm aleti içine yerleştirilir. 20-30 µL örnek dikkatli bir şekilde kartın merkezine damlatılır. Ölçüm aletinin kapağı kapatılır. Örnekler pedin tam merkezine damlatılmalıdır. Zamanlama kritiktir (31).

βHBA konsantrasyonu 2,0 mmol/L'den büyük ise, örneğin 20 µL'sine GDS dilüentinden 200 µL eklenerek dilüe edilmesi gerekir. Dilüe örneğin 20 µL'si ölçüm aletinden okunur ve 11 ile çarpıldıktan sonra βHBA konsantrasyonu saptanır (31).

Bir kartuş ölçüm aletine yerleştirilerek her spesifik reagen grubu için kalibre edilir (31).

Glikoz'un 2000 mg/dl, kreatinin 5 mg/dl, ürik asitin 16 mg/dl, biliribinin 10 mg/dl, laktik asitin 96 mg/dl ve askorbik asitin 3 mg/dl kan konsantrasyonları, keton cisimlerinin ölçümü için önemli bir karışıklık rapor edilmemiştir. Asetoasetat ile negatif sonuç veren ve asetoasetat konsantrasyonunun artması ile ölçülen β HBA progresif olarak azalmaktadır. Örneğin 8 mmol/L asetoasetat konsantrasyonu β HBA konsantrasyonunu %60 oranında azaltabilir (31).

Porter ve meslektaşları;

1- β HBA testinden önce asetoasetatın test edilmesi veya

2-Rutin olarak tüm numunelerin ölçümden önce 1:11 oranında dilüe edilmesini önermektedirler.

Dimerkaprol β HBA sonuçlarının yanlış olarak artışına neden olur (31).

Sonuçlar

1-Ölçümlerin gerçekleştirilebilmesi için geniş teknik ekspertizler gerekmektedir. Ayrıca hastanın kendisinin bu testi yapması uygun değildir. Renk skalalarını içeren bir kart “normal”, “düşük” (0,5mmol/L) ve “orta” (1,5 mmol/L) derecede β HBA düzeyinin okunmasını sağlar (31).

2-Sıvı ölçümleri, birçok otomatik analizör kullanılarak yapılabilir (31).

3-Klinik deneyimler ölçümleri sınırlamaktadır. 1995 yılında yayınlanan DKA'lı hastalarda asid baz değişiklikleri ile β HBA'nın daha fazla korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (31).

Referans Aralığı

Sağlıklı insanlarda gece yarısından sonraki normal β HBA değerleri 0,02 ile 0,27 mmol/L arasındadır (31).

Keton Cisimlerinin Spesifik Ölçülmesindeki Dezavantajlar

Aseton ve asetoasetat serum ve idrarda bulunan ketonların çok az bir kısmının oluşturur. Bu testler yalnızca toplam keton cisimlerini tahmin eder. DKA'da β HBA predominant keton cismidir ve asetoasetik asit için yapılan testler negatif veya zayıf pozitif olacaktır. DKA'lı hasta iyileşmeye başlamasıyla birlikte daha fazla asetoasetik asit kan ve idrarda ölçülecektir (29).

Enzimatik prosedürler asetoasetat, pirüvat ve β HBA için spesifiktir. Abotth ABO-100 ve sentrifugal analizörler gibi çeşitli otomatik aletler ile kolayca okunabilirler (30)(33).

Birçok laboratuarda bu testleri yapmak için örnekler kolayca hazırlanabilmektedir. İdrar ve serumdaki keton cisimlerinin analizleri için en iyi yöntem semikantitatif nitroprussid testi gibi görünmektedir. Bu prosedürlerdeki en büyük dezavantaj, β HBA'nın tamamını ölçememesidir. Asetonu ölçmede, asetoasetik asitten 5-10 kat daha az duyarlıdır. Asetonun 5 mmol/L'nin altında nadiren pozitif sonuç verir. Nitroprussid testinin en önemli avantajı, kullanım kolaylığı ve reagen stabilitesidir (29).

GEREC ve YÖNTEM

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı Acil Servisinde 26.04.2001 ile 19.10.2001 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Acil Servis'e travma dışı bir nedenle başvuran tüm diyabet hastaları çalışmamıza dahil edildi. Bu nedenle çalışmamızın sürdüğü tarihler arasında acil servise travma dışı bir şikayetle baş vuran, yeni ya da eski tanılı tüm diyabet hastalarına Şekil-1'de görülen çalışma formu dolduruldu. Acil servise medikal şikayetlerle gelen, parmak ucu kan şekeri 200 mg/dl ve üstünde olan hastalarda, parmak ucu kapiller kan β HBA düzeyine bakılmış, 0.1 mmol/L ve üzerinde kapiller kan β HBA konsantrasyonuna sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Parmak ucu kapiller kan β HBA düzeyi sıfır olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri Tablo-4'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların formlarında demografik bilgileri, insülin gereksinimi, oral hipoglisemik ajan kullanımı, diyabet öyküsü, son medikasyon ve yemek zamanı, vital bulguları, parmak ucu kan şekeri ve parmak ucu kan şekeri 200 mg/dl ve üzerinde olan hastalarda parmak ucu kapiller kan β HBA düzeyi, kan sodyum, klor ve glikoz düzeyleri, idrar analizi, arteriyel kan gazı verileri, venöz kan β HBA düzeyi, anyon açığı verileri ile hastanın tanısı ve sonucunu içeren bilgiler bulunmaktadır. Anyon açığı, serum sodyum konsantrasyonundan, serum klor ve bikarbonat iyonlarının toplamı çıkarılarak elde edilmiştir ($\text{Na} - [\text{Cl} + \text{HCO}_3]$) (1)(9)(24). Metabolik asidoz varlığında, solunumsal kompanzasyon olduğu için arteriel P_{CO_2} değeri 40 mm-Hg altında, her 10 mm-Hg azalmada arteriel pH değerinden 0,08 birim azaltılarak düzeltilmiş pH değeri hesaplanmıştır (1)(9)(24). Serum sodyum, klor, glikoz, kan gazı, idrar analizi ve venöz kan β HBA değeri, hastanın başvurusundan itibaren 4 saat içinde gerçekleştirilmiştir. β HBA düzeyi için alınan kan örnekleri, 3 dakika süreyle 3000 devirde santrifüj edilmiş ve 2 ml serum örneği, üzeri kapaklı Ependorf Tüplerinde 4 °C' de saklanmış ve bu örnekler birkaç gün içinde venöz kan β HBA değeri çalışılmak üzere bir biyokimya uzmanına gönderilmiştir. Venöz kan β HBA ölçümü, β -hidroksibütirat dehidrogenaz (β HBD) enzimini katalizlediği bir reaksiyonla β HBA'nın asetasetata oksidasyonu sırasında, NAD^+ NADH 'ya redükte olur. Oluşan NADH 'nın 340 nm dalga boyundaki absorbanısı, örnekteki β HBA miktarını yansıtmaktadır. Bu yöntemle venöz kan β HBA ölçümü yapılmıştır (34). Venöz kan β HBA'nın ölçümü için gereken kitler ve acil servisimizde çalışma için kullandığımız kapiller kan β HBA'nın

ölçüm stikleri Biolab firması tarafından ücretsiz sağlanmıştır. Medikal şikayetlerle acil servise gelen ve DKA veya DK ön tanısı alan hastalarda rutin olarak kan biyokimya, arteriel kan gazı ve idrar çalışmaları gerekli olduğu için, çalışmaya alınan hastalara ekstra mali bir yük getirmemiştir. DKA ve DK'nin tanı kriterleri, Kitabachi ve Wall isimli araştırmacıların yaptığı çalışmadan modifiye edilmiştir (35).

DKA için;

-Diyabet öyküsü

-Serum glikoz konsantrasyonu 200 mg/dl' den büyük

-7.3'den küçük düzeltilmiş pH değeri

-Ketonemisi olan hastalar (Venöz kan β HBA $\geq$ 4.39 mg/dl)

DK için;

-Serum glikoz konsantrasyonu 200 mg/dl'nin üzerinde

-Diyabet öyküsü

-Pozitif serum keton sonucu olan (Venöz kan β HBA $\geq$ 4.39 mg/dl) ve asidozu olmayan hastalar.

Her paket açılmadan önce, mutlaka parmak ucu β HBA düzeyini ölçen MediSens Opium Sensörü her yeni elektrot kutusu için, kutunun içinde bulunan bir kartuş ile kalibre edilmiştir. Kutudaki elektrotlar bitene kadar bu kalibrasyon kartuşu korunmuştur.

Elektrotlar 4°C ile 30°C arasındaki bir sıcaklıkta, güneş ışığı ve ısıdan korunarak saklanmıştır. Folyo paketi ile sarılı bulunan elektrotlar açıldıktan hemen sonra kullanılmıştır. Islak, çizik, eğri ve hasarlı elektrotlar kullanılmamıştır ve her elektrot sadece bir kez kullanılmıştır.

Örnekler, sabunlu su ile temizlenip kurutulmuş parmak ucundan temin edilmiştir. MediSens Opium Sensörü'nün yuvasına elektrot yerleştirilmiş, sensörün ekranında "Apply Blood", kan uygulayınız mesajı görüldükten sonra, kan damlası elektrotun merkezindeki pedin merkezine damlatılmıştır. β HBA, β HBD enzimi varlığında NAD^+ 'nin NADH 'ya redüksiyonun yardımıyla, asetoasetatın, β HBA'ya oksidasyonu sonucu küçük bir elektro kimyasal akım oluşur. Bu akım ölçülür ve otuz saniye içinde kan β HBA sonucu elde edilmiş olur. Akımın büyüklüğü kan örneğindeki β HBA'nın miktarına bağlıdır (27).

Sonuçlar 0.1 mmol/L ile 6.0 mmol/L arasındadır. Ekranda görülen “HI” mesajı sonucun 6.0 mmol/L’ den daha fazla olduğunu belirtmektedir. β -hidrosibütirat sonucu 0.1 ile 0.6 mmol/L arasında ise “düşük”, 0.6 ile 1.5 mmol/L arasında ise “orta”, 1.5 mmol/L’ den fazla ise “yüksek” kabul edilmiştir.

Hastalara ait veriler haftalık olarak SPSS 10.0 for Windows isimli istatistik programına kayıt edilmiştir. Elde edilen verilerin analizi SPSS istatistik programında gerçekleştirilmiştir. Testlerin duyarlılığının ve özgüllüğünün belirlenmesi için ki-kare testi, ölçümleri uyumunun belirlenmesi için düzeltilmiş Z skorlarının eşleştirilmiş “t” testi ile karşılaştırılması kullanılmıştır. Ayrıca hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar “t” testi ile yapılmıştır.

Tablo-4: Çalışmaya alma ve dışlama kriterleri.

Çalışmaya alma kriterleri;

- Bilinen ya da yeni tanı diyabet hastalığı varlığı
- Acil servise başvurma nedeni olarak medikal bir şikayet varlığı
- Yatak başı kapiller kan glikozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması
- Yatak başı kapiller kan β HBA ölçümünün 0.1 mmol/L ve üzerinde olması

Dışlama kriterleri;

- Acil servise travma, laserasyon vb. nedenlerle başvurmuş olmak.
 - Masraf sorunu nedeniyle tetkiklerin tamamlanamayacak olması
 - L-Dopa ve Metabolitlerini kullanan hastalar
-

Şekil-1: Hasta değerlendirme formu.

Hasta Başı Kapiller Kan β -hidroksibütirik Asit Ölçümünün Diyabetes Mellitus'un Acil Metabolik Komplikasyonları Öngörmedeki Değeri

Adı: Tarih:
Soyadı: Saat:
Yaş:
Dosya no:
Telefon:
Diyabet öyküsü: Var ☐ Yok ☐
Oral antidiyabetik kullanımı: Var ☐ Yok ☐
İnsülin kullanımı: Var ☐ Yok ☐
Son medikasyon zamanı (saat):
Son yemek zamanı (saat):
Başvuru nedeni:
Vital bulgular: TA: NB: SS. ATEŞ:

MEDİKAL ŞİKAYETİ VARSA!



STİK KAN ŞEKERİ:.....mg/dl



200 mg/dl ve üstünde

200 mg/dl

⇒

altında

çalışmaya alma

- Stik kan ketonu
- Kan glükozu
- Kan gazı
- Na, Cl
- Total CO₂
- İdrar ketonu
- Kan ketonu

Stik kan keton düzeyi :.....mmol/L

Kan glikoz düzeyi :.....mg/dl

PH:..... CO₂ :.....mm-hg HCO₃:mEq/L

Na:..... mg/dl Cl :.....mg/dl

İdrar ketonu:..... Kan keton düzeyi:.....mg/dl

Hastada konulan tanı:.....

Sonuç: Yatış: ☐

Taburcu: ☐

Ex: ☐

Sevk: ☐

Acilden çıkış saati:.....

SONUCLAR

Çalışmamızın tamamlandığı yaklaşık 6 aylık süreçte acil servisimize travma dışı medikal şikayet ile 479 sayıda yeni tanı ya da daha önceden tanıli diyabet hastası başvurmuştur. Bu hastaların 244'ü erkek ve 235'i kadındır. Hastaların yaş ortalama ve standart sapması (SS) 58 ± 13 , geliş kapiller kan şekeri ortalama ve SS'sı 228 ± 108 idi. Yapılan ilk ölçümlere göre, geliş kan şekeri 200 mg/dl ve üzerinde olan 277 hastanın 171'inde yatak başı kapiller kan β HBA ölçümü 0.1 mmol/L ve üzerinde bulunmuştur. Kan şekeri 200 mg/dl yüksek ve yatak başı kapiller kan β HBA ölçümü 0.1 mmol/L ve üzerinde olan 171 hasta çalışmaya dahil edilmiş ancak, kan örneklerini taşıyan tüplerin ölçüm öncesi kırılması (n=11), hastadan istenen tetkiklerin hastanın sosyal güvencesinin olmaması nedeniyle tamamlanamaması (n=9), çalışmaya alınan hastaların formlarının yeterince doldurulamadığından sonradan tetkik sonuçlarına ulaşılamaması (n=12) gibi nedenlerle 32 hasta değerlendirmeye alınamamış ve veri analizi 139 hasta üzerinden yapılmıştır. Hasta akışı şeması Şekil-2'de gösterilmiştir.

Çalışmamızın hasta grubunu oluşturan 139 hastanın yaş ortalamaları ve SS'leri 57 ± 14 olup 81'i erkek ve 58'i kadındı. Yatak başı kapiller kan şekeri, kapiller kan β HBA, venöz kan şekeri ve venöz kan β HBA'nın ortalamaları ve SS'leri sırasıyla 296 ± 111 mg/dl, 0.6 ± 1.2 mmol/L, 316 ± 128 mg/dl ve 6.6 ± 11.9 mg/dl olarak hesaplandı. Ayrıca bu hastalarda bikarbonat düzeyi, kan pH'sı, düzeltilmiş kan pH'sı, anyon açığı ve CO₂ düzeyleri ölçüldü ve ortalaması $\pm$ SS' leri yine sırasıyla 21 ± 6 , 7.41 ± 0.11 , 7.34 ± 0.13 , 15 ± 9 ve 31 ± 9 olarak hesaplandı. Yatak başı ölçümlerde kapiller kan β HBA'sı 0.1 mmol/L ve üzerinde bulunan 139 hastanın 27'inde kan gazı ölçümlerinde düzeltilmiş kan pH'sı 7.3 ve altında bulunmuş, ancak bu hastaların 9'un da venöz kan β HBA düzeyleri 4.39 mg/dl ve üzerinde olmadığından yalnızca on sekiz (18) hasta DKA olarak kabul edilmişlerdir. Bunun dışındaki kan β HBA düzeyi 4.39 ve üzerinde olan 30 hasta, hiperglisemi ve ketoz mevcudiyeti nedeni ile DK olarak değerlendirmeye alınmıştır. DKA ve DK'sı olan hastaların demografik bilgileri ve ikincil takip ölçümlerinin (kapiller glikoz, venöz glikoz, kapiller kan β HBA, venöz kan β HBA, anyon açığı, bikarbonat, düzeltilmiş pH ve idrar ketonu) özellikleri Tablo-5 ve Tablo-6'da gösterilmiştir.

Öncelikle 139 hastanın tamamında kapiller kan β HBA ölçümleri ile referans test ölçümlerin arasında fark olup olmadığına bakıldı. Değerler ölçüm metodları ve birimleri

açısından karşılaştırılabilir olmadığından, öncelikle bu değerleri karşılaştırılabilir hale getirmek için her iki grupta ölçümlerin Z skorları hesaplandı. Bu skorlar ölçümlerin ortalamalara olan uzaklığını SS cinsinden göstermektedir. Formül ise;

$$\text{Ölçülen değer} - \text{ortalama} / \text{standart sapma} = Z \text{ skoru}$$

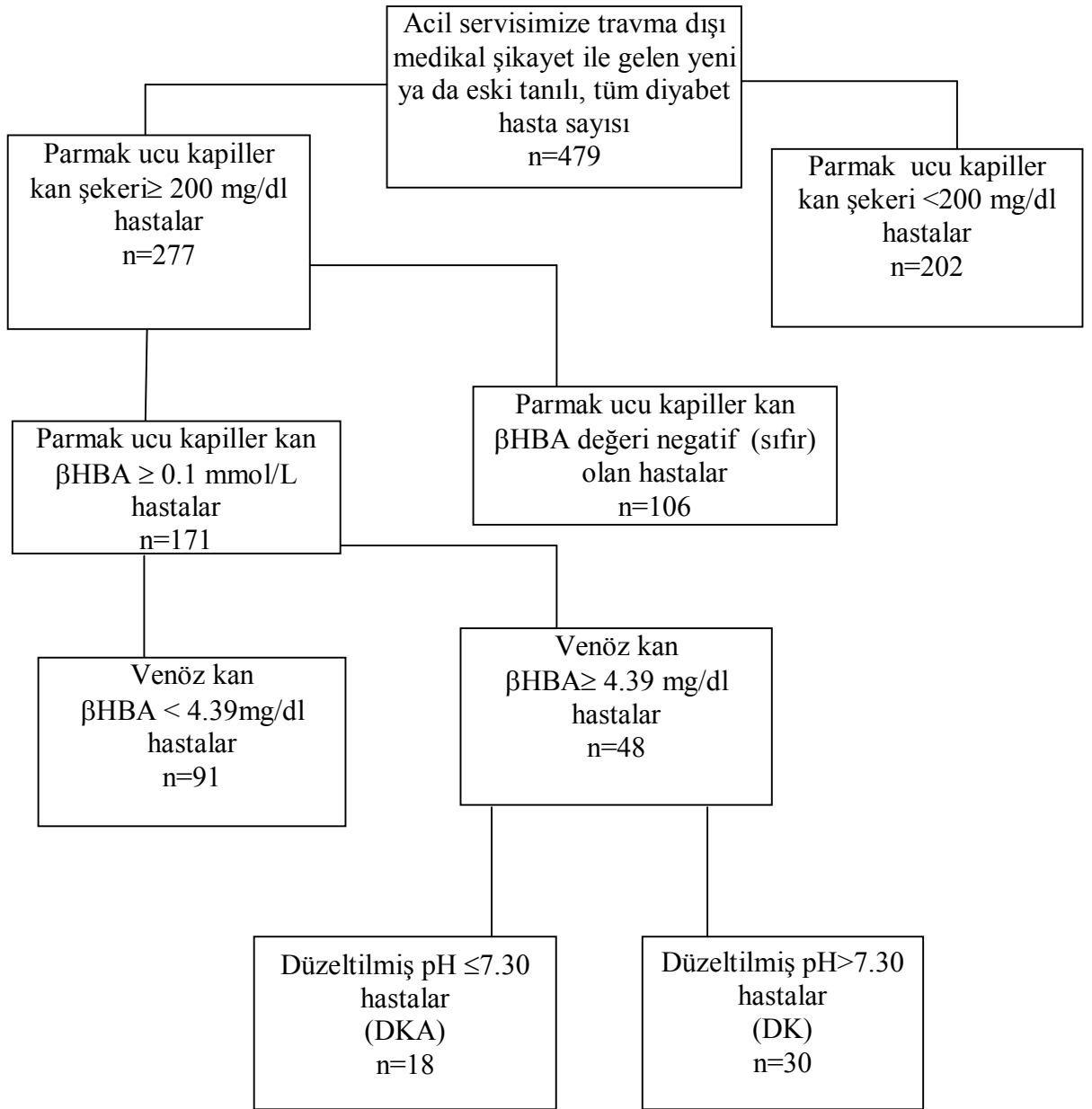
Her iki grup “Z” skorları dikkate alınıp, eşleştirilmiş “t” testi kullanılarak karşılaştırıldığında ölçümler arasında fark olmadığı görülmüştür (p=0.999).

DK (30) ve DKA (18) tanısı olan iki gruba ait birincil ve ikincil takip değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında kapiller kan β HBA ölçümleri, referans keton ölçümleri ve bikarbonat ölçümleri arasında belirgin fark varken, idrar ketonları arasında belirgin fark bulunamamıştır. DK ve DKA’lı hastalar (48) diğer ketozu olmayan hastalarla (91) karşılaştırıldığında kapiller kan ketonu, referans kan ketonu, idrar ketonu ve bikarbonat düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo-6).

Ayrıca idrar ketonu, kapiller kan β HBA düzeyi, venöz kan β HBA düzeyi, anyon açığı, bikarbonat düzeyi, düzeltilmiş kan pH’sının DK ve DKA’yı belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı. Altın standart olarak hiperglisemi ve venöz kan β HBA’nın 4.39 mg/dl’nin üzerinde olması kabul edildi. Acil servisimize medikal şikayetlerle başvuran tüm diyabet hastalarında DK ve DKA’yı belirlemede kapiller kan β HBA’nın ölçümünün özgüllük ve duyarlılığı %45 ve %91, buna karşın idrar ketonunun aynı hastaları belirlemedeki özgüllüğü %54, duyarlılığı ise %82 bulundu. Anyon açığının DKA’yı ve DK’yı belirlemedeki özgüllüğü %43, duyarlılığı %63, bikarbonatın ise, özgüllüğü %22 iken duyarlılığı %93 bulunmuştur.

Sonuçlar Tablo-7’te özetlenmiştir.

Şekil-2:Hasta akış şeması



Tablo-5: DKA ve DK hastalarının takip verilerinin özellikleri ve karşılaştırılması.

	DKA (ortalama±SS) (n=18)	DK (ortalama±SS) (n=30)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	48±19	55±15	0.159
Kapiller glikoz (mg/dl)	371±161	318±150	0.553
Venöz glikoz (mg/dl)	388±166	342±173	0.967
Kapiller βHBA (mmol/L)	2.48±2.33	0.88±1.27	0.000
Venöz βHBA (mg/dl)	22.59±25.51	11.53±5.96	0.000
Bikarbonat (mEq/l)	12±7	22±4	0.007
Anyon açığı	21±10	13±7	0.100
Düzeltilmiş pH	7.09±0.21	7.38±4.14	0.000
İdrar Ketonu	1.61±1.29	0.67±1.06	0.128

Tablo-6: DKA ve DK'lu hastalarla, Non-Ketotik Hiperglisemik hastaların, takip verilerinin özelliklerinin karşılaştırılması.

	DKA+DK (ortalama±SS) (n=48)	NON-KETOTİK HİPERGLİSEMİ (ortalama±SS) (n=91)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	52±17	59±12	0.009
Kapiller glikoz (mg/dl)	338±154	274±72	0.001
Venöz glikoz (mg/dl)	359±170	293±92	0.000
Kapiller βHBA (mmol/L)	1.48±1.89	0.23±0.19	0.000
Venöz βHBA (mg/dl)	15.68±16.93	1.88±1.36	0.000
Bikarbonat (mEq/L)	18±7	23±4	0.003
Anyon açığı	16±9	14±9	0.494
Düzeltilmiş pH	7.27±0.19	7.37±7.96	0.000
İdrar Ketonu	1.02±1.22	0.23±0.56	0.000

Tablo-7: DKA ve DK'lu hastalarda kapiller ketonu, idrar ketonu, anyon açığı ve bikarbonat ölçümünün duyarlılık ve özgüllüğü.

	DKA veya DK varlığı		Duyarlılık	Özgüllük
	Negatif	Pozitif		
Kapiller β HBA ölçümü			%91	%45
Negatif	83	22		
Pozitif	8	26		
İdrar keton ölçümü			%82	%54
Negatif	75	26		
Pozitif	16	22		
Anyon açığı > 16			%63	%43
Negatif	58	27		
Pozitif	33	21		
Bikarbonat < 15			%93	%22
Negatif	85	37		
Pozitif	6	11		

TARTISMA

Diyabet hastaları, çalışmamızda da görüldüğü gibi (altı aylık dönemde yaklaşık 500 hasta) acil servislere çeşitli tıbbi şikayetlerle başvuran hastalar içinde hiç de azımsanmayacak bir grubu oluşturmaktadır. Acil servis hekimlerinin diyabet gibi sistemik bir hastalığa ait mortal ve morbid komplikasyonları en kısa sürede ve yeteri kadar doğru tespit etmeleri gerekir. Bu komplikasyonların içinde en iyi bilinenleri DK, DKA, Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Sendrom, Enfeksiyonlar, Hipoglisemi, Mikrovasküler Kompliksiyonlar (retinopati, nefropati), Makrovasküler Kompliksiyonlar (hipertansiyon, ateroskleroz gibi) sayılabilir (11). Bu komplikasyonlardan organ sistemlerini doğrudan etkileyen vasküler komplikasyonlar ve enfeksiyonların ayırıcı tanısı genellikle diyabetin komplike olduğu organlara yönelik testlerle yapılır. Örneğin, göğüs ağrısı ile başvuran diyabetli hastalarda iskemik koroner sendrom tanısı için, seri EKG ve kardiyak enzimlerin kullanılması gibi. Ancak diyabetin metabolik komplikasyonlarının tanısı için her hastada kan şeker düzeyi, kan pH'sı ve keton cisimlerinin idrar ya da kanda varlığını göstermek gerekebilmektedir.

Diyabet hastalarında DK ve DKA tanısının koyulabilmesi için yatak başı kapiller keton ölçümünün kullanılabileceği Hilary ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanmış bir çalışma ile gösterilmiştir (2). Bu çalışmada 19 DKA'lı hastadan alınan kan örnekleri, düşük kalorili diyetle regüle diyabeti olan ve herhangi bir klinik şikayeti olmayan 156 diyabet hastasının kan örnekleri ile, kan β HBA düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada kapiller ve venöz ölçüm için örnekler, yatak başı eş zamanlı alınmış ve tüm örneklerden ayrıca laboratuvar koşullarında kan β HBA ölçülmüştür. Sonuçta yatak başı ölçümleri referans ölçümlerin yerine kullanılabilir bulunmuştur. Bu çalışma, kan örneklerinin kullanıldığı bir laboratuvar çalışmasıdır. Oysa bizim çalışmamız yatak başı ölçümlerini referans ölçümlerle karşılaştıran ilk klinik çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. DKA ve ek olarak asidozun eşlik etmediği DK olguları ile tıbbi şikayetleri olan gerçek diyabetli acil servis hastaları hasta grubumuzu oluşturmuştur. Sonuçlarda görüldüğü gibi yatak başı ölçümler ile referans ölçümlerin Z skorları karşılaştırıldığında yüksek oranda benzerlik bulunmuştur ($p=0.999$). Bir açıdan bizim çalışmamız, daha önce laboratuvar koşullarında ölçüm güvenilirliği gösterilen kapiller keton sensörlerinin, klinik olarak güvenilirliğini test eden ilk çalışma olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın asıl amacı diyabetin önemli metabolik komplikasyonlarını belirlemede konvansiyonel yöntemler ile yatak başı kapiller kan β HBA ölçümünü karşılaştırmaktır. Literatürde benzer amaçla dizayn edilmiş ve yatak başı idrar keton dip testinin değerini araştıran iki çalışma vardır. Bunlardan ilki 1997 yılında yayınlanmış olan Hendley ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmadır (1). Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup, iki yıllık zaman içinde acil servise başvuran DKA ve DK'lı 148 hastanın 223 DK ve DKA atağındaki verilerinin dosyalarından taranması ile yapılmıştır. Dosya verileri yeterli olan 114 hastanın 146 DK (n=47) ve DKA (n=99) atağı değerlendirildiğinde idrar dip testinin DK için duyarlılığı %98, DKA için %97, her ikisi için de %97 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada yanlış negatif sonuçlara ulaşmada sorunlar olduğu söylenerek özgüllük ile ilgili rakamlar verilmemiştir. Bizim çalışmamızda idrar dip testinin DK ve DKA için duyarlılığı %82, özgüllüğü ise %54 bulunmuştur. Ayrıca DK ve DKA hastalarının idrar dip testleri arasında anlamlı bir fark bulunamazken, kapiller ya da venöz kan β HBA ölçümlerinin arasında DKA hastalarında daha yüksek olmak üzere belirgin fark olduğu gösterilmiştir. Yani idrar dip testi bu farkı gösterememektedir. Bu değerler, idrar dip testi sonucunun sıfır (1+ ve daha üstü) olmadığı her değer pozitif kabul edilerek hesaplandığı halde diğer çalışmadan daha azdır. İleriye dönük bir çalışma olarak verilerin daha güvenilir olduğunu düşündüğümüz çalışmamızın sonuçlarının daha inandırıcı olduğu söylenebilir. Ancak, 1999 yılında Schwab ve arkadaşlarının yayınladığı söz konusu diğer çalışmada, idrar dip testi sonuçları Hendley ve arkadaşlarınınki kadar olmasa da (duyarlılık %95, özgüllük %80) çalışmamıza göre yüksek bulunmuştur (24). Her iki çalışmada adı geçen otörlerin ortak olması, retrospektif olarak yapılan ilk çalışmadan sonra prospektif bir çalışmada verilerin konfirme edilmeye çalışıldığını düşündürmektedir. Schwab ve arkadaşlarının yaptığı ikinci çalışmada idrar dip testinin yanı sıra anyon açığı ve bikarbonat ölçümlerinin de duyarlılık ve özgüllüğü çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur. Anyon açığı varlığının DK ve DKA'yı belirlemedeki duyarlılığı bizim çalışmamızda %63 iken diğer çalışmada %73, özgüllüğü ise bizim çalışmamızda %43 iken diğer çalışmada %92'dir. Bu durum diğer çalışmada DKA'nın tanımı yapılırken anyon açığı mevcudiyetinin bir kriter olarak kabul edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu kriter özgüllüğün daha yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir. Bu gerekçe iki çalışma arasındaki bikarbonat değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğündeki farkı da açıklayabilir. Nitekim bizim çalışmamızda bikarbonat ölçümünün duyarlılığı %93 iken, diğer

çalışmada %44, özgüllük ise bizim çalışmamızda %22 iken diğer çalışmada %99 bulunmuştur.

Yatak başı kapiller kan β HBA ölçümü ile yapılan ilk klinik çalışma olması nedeniyle literatürde sonuçlarımızı yorumlayacak bir çalışma yoktur. Çalışmamızda yatak başı kapiller kan β HBA ölçümünün DKA ve DK'yı belirlemedeki duyarlılığı %91, özgüllüğü ise %45 olarak bulunmuştur. İdrar dip testinde farklı olarak yatak başı kapiller kan β HBA ölçümü nominal bir değer değil, bir ölçümdür. Yatak başı kapiller kan β HBA ölçümleri ise 0.0 ile 6.0 arası kalitatif ölçümlerdir. Örneğin bizim çalışmamızda 0.6 mmol/L ve üstü değerleri pozitif keton testi olarak kabul ettik. Sonuçlar değerlendirilirken bu bilginin göz önünde bulundurulmasında fayda vardır. Anımsatılmasında fayda olan bir konu da DKA ve DK hastaları arasında β HBA düzeyleri açısından istatistiksel olarak gösterilen farklılıktır. İdrar dip testlerinde bu farklılığın olmaması önemli bir bilgi olarak not edilebilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında DKA ve DK hastalarının uzun dönem takiplerinin yapıldığı ve başlangıç keton düzeylerinin klinik takiplerle karşılaştırıldığı ileriye dönük daha geniş kapsamlı çalışmalar yararlı olacaktır.

SONUÇLAR

1. Kapiller kan β HBA ölçümü ile elde edilen sonuçlar, referans ölçümlerle farklılık göstermemektedir.
2. Referans keton düzeyleri farklılık gösterirken, idrar ketonu ölçümleri DKA ve DK hastaları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir.
3. Kapiller kan β HBA ölçümlerinin duyarlılığı idrar keton ölçümlerine göre daha yüksektir (%91'e karşılık, %82).
4. Anyon açığı ve bikarbonat düzeyleri tek başlarına DK ve DKA'yı belirlemede yeterli ölçümler olarak değerlendirilemezler.

YATAK BAŞI KAPİLLER KAN β -HİDROKSİBÜTİRİK ASİT ÖLÇÜMÜNÜN DİYABETES MELLİTUS' UN ACİL METABOLİK KOMPLİKASYONLARINI ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ

Giriş: İdrarda ya da kanda, keton varlığının gösterilmesi, diyabet hastalarında diyabetik ketoz (DK) ve ketoasidozun (DKA) tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde acil servis hekiminin klinik kararını etkileyebilir.

Amaç: Çalışmamızın amacı, acil serviste DKA ve DK'lı hastaların belirlenmesinde, yatak başı kapiller kan ketonu ölçümünün, referans test ölçümleri ile uyumunu ve bu testin klinik bir belirleyici olarak etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı Acil Servisinde 26.04.2001 ile 19.10.2001 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Acil servise medikal şikayetlerle gelen, parmak ucu kan şekeri 200 mg/dl ve üstünde olan hastalara, parmak ucu kapiller kan β -hidroksibütirik asit (β HBA) düzeyine bakılmış, 0.1 mmol/L ve üzerinde kapiller kan β HBA düzeyi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir

Sonuçlar: Çalışmamızın tamamlandığı 6 aylık dönemde acil servisimize başvuran 479 diyabet hastasının geliş kan şekeri 200 mg/dl ve üzerinde olan 277 hastanın 171'inde yatak başı kapiller kan β HBA'sı 0.1 mmol/L ve üzerinde bulunmuş ve çalışmaya dahil edilmiş ancak, çeşitli nedenlerle 32 hasta çalışmadan çıkarılmış, veriler 139 hastada değerlendirmeye alınmıştır. 139 hastanın 48'zinde kan β HBA düzeyi 4.39 mg/dl ve üzerinde bulunmuş, ölçümlerinde düzeltilmiş kan pH'sı 7.3 ve altında bulunan 18 hasta DKA, diğer 30 hasta DK olarak kabul edilmişlerdir. DK ve DKA tanısı olan 48 hasta ile ketozu olmayan hastalar (91) karşılaştırılmıştır. Her iki grup "Z" skorları, eşleştirilmiş "t" testi kullanılarak karşılaştırıldığında ölçümler arasında fark olmadığı görülmüştür ($p=0.999$). DK ve DKA'yı belirlemede kapiller kan β HBA ölçümünün, idrar dip testinin, anyon açığının ve bikarbonat düzeylerinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %45, %82 ve %54, %63 ve %43, %93 ve %22 bulunmuştur.

Tartışma: Diyabet hastalarında, yatak başı kapiller kan β HBA ölçümü ile, referans test ölçümleriyle belirlenen venöz kan β HBA düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Kapiller keton ölçümleri diyabet hastalarında DK ve DKA'yı belirlemede pratik ve yararlı bir yöntem olabilir. İdrar dip testleri DKA ve DK hastalarını ayırmada faydalı olmayabilir.

KAYNAKLAR

1. Hendey GW, Schwab T, Soliz T: Urine Ketone Dip Test Screening For Ketonemia in DKA. *Annals of Emergency Medicine*, June 1997; 20(6):735-738.
2. Hilary A, Tim L, Kenneth L: Evaluation of an Electrochemical Sensor for Measuring Blood Ketonemia. *Diabetes Care* 2000; 23:500-503.
3. Cillion ES, Oyer WN: Factors Influencing the Prognosis in Diabetic Coma, *Ann Intern Med* 1937;11:602-617.
4. Tunbridge W: Deaths Due to DKA: *Q J Med* 1981;50:502-504.
5. Basy A, Close CF, Jenkins D: Persisting Mortality in DKA: *Diabet Med* 1993;16:282-284.
6. Thompson CF, Cummings F, Dalmes J: Abnormal Insuline Treatment Behavior a Major course of DKA in Young Adult: *Diabet Med* 1995;12:429-432.
7. Singh RK, Perros P: Hospital Manegement of DKA: Are Clinical Guidlines Implemental Effectively ? *Diabet Med* 1997;14:482-486.
8. Jenkins D, Close CF: Eauglicemic DKA Does It Exist. *Acta Diabetologica* 1993;30:251-253.
9. Harrison's 15th Edition, Principles Of Internal Medicine, Volume 2, Part Thirteen, Section 1, Page 2109-2137.
10. Tintinalli JE, *Emergency Medicine* 2000: Section 209 page 1352-1363
11. Scott R. Votey, Anne L. Peters: *Emedicine Journal*, April 13. 2001, Volume 2, Number 4, Diabetes Mellitus Tip I
12. Scott R. Votey, Anne L. Peters: *Emedicine Journal*, April 13. 2001, Volume 2, Number 4, Diabetes Mellitus Tip II
13. I. Satman, A.M. Şengül, S. Uygur et al: Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics: Final Results of the TURDEP:EASD Abstract Volume of the 36th Annual Meeting, Jerusalem, Israel, September 2000: A111-433.
14. Murphy CC, Faulkenberry EH, Rumpel JD, Wheeler FC: The Use of a County Hospital Emergency Room by Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1985 January-February ; 8(1):48-51.
15. C. Ronald Kahn, Gordon C. Weir: *Joslin's Diabetes Mellitus*: 13th Edition, Chapter 41, page 739

16. Rewers M, Hamman RF: Risk Factors for Non-Insuline Dependet Diabetes Mellitus, Diabetes in America 2d Edition, Washington DC, US Government Printing Office, NIH Publication 95-1468, 1995, pp179-220
17. Rubin RS, Altman WM: Health Care Expenditures for People with Diabetes Mellitus, J Clin Endocrinol Metab 1992;78:809A.
18. Grace M. Young:Emedicine journal, June 8 2001, Volume 2, Number 6, Diabetic Ketoacidosis
19. Donald W. Rucker:Emedicine journal, April 14 2001, Volume 2, Number 6, Diabetic Ketoacidosis
20. Grenn SM, Rothrock SG, Ho JD; Failure of Adjunctive Bicarbonate to Improve Outcome DKA in Children. Emerg Medicine 1998;31:41
21. Hale PM, Rezvani I, Brunstein AW, et al; Factors Predicting Cerebral Odema in Young Children with DKA and New Onset Tape I Diabetes; Acta Pediatr, 1997: Jun: 86,6.
22. Thompson CJ, Cummings F, Chalmas J, et al; Abnormal Insuline Treatment Behavior: A Major Course of Ketoacidosis in the Young Adult: Diabet Med ,1995;12:429.
23. Lebovitz HE: Diabetic Ketoacidosis, Lancet 1995;345:767.
24. Schwab TM, Hendey GW, Soliz T: Screening for Ketonemia in Patients with Diabetes Mellitus, Annals of Emergency Medicine, September 1999;34:342-346.
25. Brandenburg MA, Dire DS: Comparasion of Arterial and Veneous Blood Gas Values in Initial Emergency Department Evaluation of Patients with DKA: Annals of Emergency Medicine, 1998;31(4): 459..
26. Umpierra GE, Khajavi M, Kitabachi A: Diabetic Ketoacidosis and Hiperglycemic Hiperosmolare Nonketotic Syndrome: Am J Med Sci 1996;310(5):225.
27. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP: Diabetic Ketoacidosis in A Community-Based Population: Mayo Clin Proc 1980;55:83..
28. Adrahve HJ, Lederer ED, Suki WN: Determination of Plasma Potassium Levels in Diabetic Ketoacidosis: Medicine , 1996;65/33:163.
29. Lawrence A KAPLAN: Methods of Analysis, Page 857.

30. LI, PL, Lee, JT, Mac Gillary MH : Direct Fixed-Time Kinetic Assay for β -hydroksibutirate and Acetoacetate with a Centrifugal Analyzer or A Computer-Backed Spectrophotometer. Clin Chem. 1980;26:1713-1717.
31. Tietz, Textbook of Biochemistry: Chapter 24 page 785-787.
32. Ketostix package Insert: 1988 Ames Division of Miles Laboratories Inc. Elkhart, IN.
33. Hansen JL, and Freier EF: Direct Assay of Lactate, Pyruvate, β -hydroksibutirate and Acetoacetate with A Centrifugal Analyzer: Clin Chem 1978;29:475-479.
34. Sigma Chemical Company, Sigma Diagnostics Revised: October 1994: β -hidrosibütirat, Procedure No:310-UV.
35. Kitabachi A, Wall B. DKA. Med Clin North Am , 1995: 79:9-37.