

Diabetik Ketoasidozda Küçük Doz İntramüsküler İnsülin Tedavisi Sonuçlarının Araştırılması

Ziya ASA*
Şazi İMAMOĞLU**
Ercan TUNCEL*

ÖZET

Diabetik ketoasidoz tedavisinde, yeni bir yöntem olarak uygulanmaya başlanan küçük doz intramüsküler insülin tedavisiyle alınan sonuçlar araştırıldı. Glisemi düzeyleri 495.3 ± 142.1 mg/dl olan 15 olgu çalışmaya alındı. Başlangıç dozu olarak 8 ü. i.v., 8 ü. i.m., total 16 ü. daha sonra ise 8 ü/saat i.m. kristalize insülin uygulandı. Olgulara ilk 6 saatte toplam 53.7 ± 15.8 ü kristalize insülin uygulandı. İlk 2 saatte glisemi düzeyleri anlamlı bir düşme gösterdi, glisemi düşme hızı saatte 62.2 mg/dl bulundu. Hipoglisemi ve şiddetli hipotasemi görülmedi.

SUMMARY

The Research of the Results of Small Dose Intramuscular Insulin Treatment in Diabetic Ketoacidotic Patients

A new regimen was described for the treatment of diabetic ketoacidosis using small intramuscular doses of insulin. In fifteen patients admitted with plasma-glucose concentrations of 495.3 ± 142.1 mg/dl. respectively, a mean initial dose of 16 \pm 2 units (8 units i.v., 8 units i.m.) was given with hourly doses of 8 units thereafter.

Cumulative insulin therapy amounted to 53.7 ± 15.8 units at 6 hours. Plasma-glucose level fell significantly within the first two hours of the treatment. Plasma-glucose level fell at a regular rate of 62.2 mg/dl per hour. There was not any complication such as hypoglycemia, severe hypotassemia.

* Araş. Gör.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Diabetik olgularda insülin yetersizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında meydana gelen bozukluklarla oluşan diabetik ketoasidoz hayatı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Diabetik ketoasidozda kanda keton cisimlerinin artışı metabolik asidoza neden olurken, hiperglisemi de osmotik diürez yaparak dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleri oluşturur¹⁻⁶.

Diabetik ketoasidozun tedavisi; insülin eksikliğinin, metabolik asidozun, volüm kaybının ve elektrolit dengesizliğinin giderilmesiyle olur^{1,2,4-7}. İnsülin eksikliği kristalize insülin uygulanarak giderilir. 1972 yılına kadar diabetik ketoasidoz tedavisinde insülin yüksek dozlarda uygulanmış ancak bu uygulamalar sırasında insülin rezistansı, hipoglisemik ataklar ve hipopotasemi oluşmasının sık olduğu, bütün bunların diabetik ketoasidozun kötü prognozunda önemli rol oynadıkları çeşitli otörlerce bildirilmiştir. Bu yıldan sonra diabetik ketoasidoz tedavisinde küçük doz (small dose) insülin tedavisinin etkinliği ve tedaviye bağlı bildirilerek, küçük doz insülin tedavisi önerilmeye başlanmıştır¹. Küçük doz kristalize insülin tedavisinde, kristalize insülinin verilme hızı, verilme şekli tedavinin etkinliği ve komplikasyonların oluşmaması yönünden önemlidir. İntravenöz (i.v.) uygulanan kristalize insülinin plazma yarı ömrü 4-5 dakika olduğundan etkili olabilmesi için i.v. bolus veya infüzyon şeklinde verilmesi gerekmektedir. Sönksen ve arkadaşları bu nedenle sık i.v. verilme şeklini önermişlerse de, bu yöntem özel teknik ve ekip gerektirdiğinden pratik bulunmamıştır⁸. Subkutan (sc.) verilen kristalize insülinin yarı ömrü 4 saat civarında olduğundan, etkisi geç başlamakta ve diabetik ketoasidoz tedavisinde erken saatlerde etkili olamamaktadır⁹. İntramüsküler (i.m.) uygulanan kristalize insülinin yarı ömrü 2 saat olduğundan, etkisinin başlaması ve süresi diabetik ketoasidoz tedavisi için uygun olmaktadır¹⁰. İ.M. uygulanan küçük doz kristalize insülin tedavisinin glisemi düzeylerini hedef düzeye (250 mg/dl) düzenli olarak düşürdüğü, hipoglisemi ve hipopotasemi gibi komplikasyonları çok az oluşturduğu bildirilmektedir⁴⁻⁶.

Kliniğimizde uygulamakta olduğumuz i.m. küçük doz kristalize insülin tedavisiyle olgularımızın glisemi düzeylerindeki düzelmeleri ve olgularımızda oluşan komplikasyonları araştırmak çalışmamızın amacı olmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Diabetik ketoasidozda son yıllarda uygulanan küçük doz i.m. kristalize insülin tedavisi ile aldığımız sonuçları incelemek amacıyla yaptığımız çalışmada 1986 yılı Ağustos ve Aralık ayları arasında diabetik ketoasidoz tanısıyla yatırılarak tetkik ve tedavi edilen 8'i kadın, 7'si erkek olmak üzere 15 olgu araştırmaya alınmıştır. Olguların yaşları 23 ± 13 'dür. Olgulara kliniğimize yatırıldıktan sonra, başlangıçta 8 Ü i.v., 8 Ü i.m. kristalize insülin yapılarak, glisemi düzeyi 250 mg/dl civarına ininceye kadar saatte bir 8 Ü i.m. kristalize insülin uygulanmasına devam edilmiş, glisemi düzeyi 250 mg/dl civarına inince 3×8 Ü/gün s.c. kristalize insülin tedavisine geçilmiştir. Olguların glisemi düzeyleri 250 mg/dl civarına ininceye kadar saatte bir, daha sonra ise 4 saat aralıklarla, idrarda keton ve glikoz ise 6 saatte bir ölçülmüştür. Serum sodyum, potasyum düzeylerinin ölçümü, olguların ilk kabullerinde ve glisemi

düzeyleri 250 mg/dl civarına indiğinde (yaklaşık 6. saatte) yapılmıştır. Hücre içi potasyum durumları hakkında fikir sahibi olmak için saatte bir EKG kontrolleri yapılmıştır. Volüm kayıpları ve elektrolit dengesizliğinin giderilmesi için, olgulara ilk saatte 1000 cc izotonik NaCl, daha sonraki saatlerde olguların kliniğine göre 300-500 cc/saat izotonik NaCl, hedef glisemi düzeyine ulaşıncaya kadar % 5 dekstroz 1000 cc uygulanarak ilk 12 saatte yaklaşık 5 litre mayı perfüzyonu yapılmıştır. Potasyum replasmanı kristalize insülin tedavisinin başlangıcından 3-4 saat sonra, olguların EKG'lerindeki hücre içi potasyum durumlarına göre uygulanmıştır. Olgularda diabetik ketoasidozu ağırlaştırıcı eden başka bir hastalık (enfeksiyon, tirotoksikoz vb.) varsa bunlara yönelik tedaviler yapılmıştır.

BULGULAR

Olgularımızın diabet yaşı 4.8 ± 4.5 yıl olup, 3 olguda diabet tanısı başvuru sırasında diabetik ketoasidoz tablosuyla gelmeleri sonucu konmuş, diğer 12 olgunun ise 42.7 ± 18.4 Ü/gün NPH insülin ve 2 olgunun da NPH insüline ek olarak kristalize insülin kullandıkları saptanmıştır. Olguların 6'sında üriner enfeksiyon, 1'inde akut otitis media, 1'inde hipertiroidi, 1'inde de kalp yetersizliği saptanarak tedavilerine başlanmıştır. Olguların başvurularındaki glisemi düzeyleri 495.3 ± 142.1 mg/dl, serum sodyum düzeyleri 134.8 ± 9.5 mEq/Lt, serum potasyum düzeyleri 4.3 ± 1.3 mEq/Lt, idrar glikoz düzeyleri ise 353 ± 187 mg/dl bulunmuştur (Tablo: I).

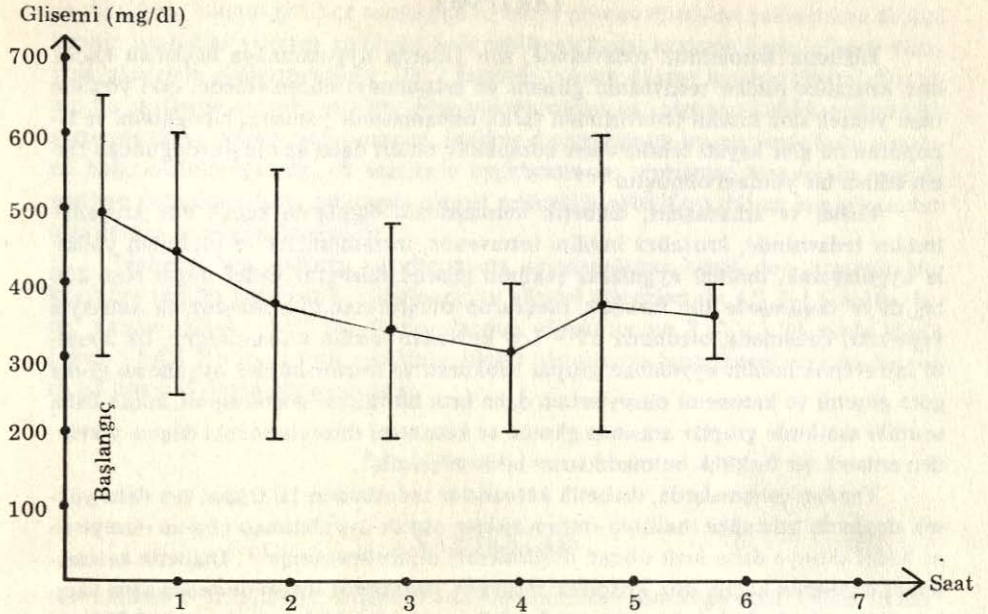
Araştırılan olgulardan 11 (% 73.33) inin glisemi düzeylerinin tedavi başlangıcından itibaren 6 saat içerisinde, diğer 4 (% 26.67) ünün ise 8 saat içerisinde, genel olarak 4.7 ± 1.9 saatte hedef glisemi düzeyi (250 mg/dl civarı) ne düştüğü saptanmıştır (Tablo: I).

Olgularımıza kristalize intramusküler insülin tedavi başlangıcından 3.2 ± 0.9 saat sonra 61 ± 12 mEq/Lt potasyum replasmanı ilk 6 saat içerisinde yapılmış, yalnızca 2 (% 13.33) olguda ilk 6 saatlik tedavi sırasında hipopotasemi gözlenmiştir. Bu olgular kliniğe başvurduklarında oldukça hipopotasemik olup, hipopotasemileri daha sonra uygun tedaviyle düzeltilmiştir. Olguların hiçbirinde tedavi süresince hipoglisemik atak gözlenmemiştir. Olgulara hedef glisemi düzeyine ulaşmada 53.7 ± 15.8 Ü kristalize insülin uygulanmıştır. Olguların glisemi düzeylerinde tedavi ile oluşan değişiklikler şekil 1'de gösterilmiştir.

Olgularımızın glisemi düzeyleri saatler arasındaki farklılık yönünden karşılaştırıldığında, ilk 2 saatte başlangıç düzeyine göre ortalama 62.2 mg/dl'lik düşme olduğu, daha sonraki saatlerde ise ortalama 22.3 mg/dl'lik düşme olduğu görülmüş, saatler arasındaki düşüş istatistiksel anlamlılık yönünden araştırıldığında ilk 2 saatteki düşüşün istatistiksel yönden anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo: II). Glisemi düzeylerinde diğer saatler arasında anlamlı bir düşme saptanmamıştır. Olguların tedavi başlangıç ve bitişi anında ölçülen serum sodyum ve potasyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Küçük doz kristalize insülin tedavisi başlangıç ve bitişi sırasında ölçülen glikozüri düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, glikozüri düzeylerinde 6. saat sonunda başlangıca göre anlamlı bir düşme saptanmıştır ($0.01 < p < 0.005$).

Tablo: I
Olguların Başlangıçtaki Klinik, Biyokimyasal Bulguları ve Küçük Doz Kristalize İntramüsküler İnsülin Tedavisi ile Glisemi Düzeylerinin Seyri, Diğer Biyokimyasal Bulgular

Sıra No.	Adı	Yaş	Cins	Diab. yaşı	Önceden kul. ted.	Ketoasidozu Agreve eden Hast.	6 saatlik glisemi düzeyinin seyri (mg/dl)						Serum Na ⁺ Düzeyi mEq/lt		Serum K ⁺ Düzeyi mEq/lt		İDRAR				
							Başl.	1	2	3	4	5	6	Başl.	6.sa.	Başl.	6.sa.	Glikoz		Keton	
1	M.Ö.	56	E	17	NPH 16 Ü	Kalb Yt.	355	371	330	287	250	287	137	139	5.6	5	150	0	++	-	
2	H.M.	15	K	4	NPH 66 Ü	Ür. Enf.	416	522	535	520	430	362	389	130	130	2.1	2.2	500	150	+++	+
3	A.Ç.	17	E	2	NPH 40 Ü	-	402	272	262	181			120	133	4.6	3.8	500	150	+++	+	
4	T.Y.	49	E	0	-	Ür. Enf.	900	756	666	610	505	720	310	156	133	4.6	4.6	500	150	+	-
5	G.G.	12	K	8	NPH 40 Ü	Ür. Enf.	580	340	220	400	320	184	149	141	6.4	4	500	50	+++	-	
6	K.Y.	24	E	5	NPH 40 Ü	-	605	720	264	265			139	133	5.2	4	500	150	+	-	
7	A.Ç.	17	E	2	NPH 60 Ü	-	441	338	300	300	355	351	321	126	120	4.5	4.6	150	150	++	-
8	S.Ş.	22	K	5	NPH 48 Ü	-	600	408	266	274			128	138	4.6	5	500	500	+++	++	
9	Y.Ş.	17	K	9	NPH 64 Ü	-	420	380	540	290	206		146	135	5.5	4.3	150	150	+++	-	
10	Ü.D.	31	K	0	-	Hiper T.	470	422	250	270	209		129	134	2.2	1.4	500	500	+++	++	
11	F.C.	14	E	5	NPH 35 Ü	A. Ot. M.	499	477	461	282			145	135	3	4.5	500	500	++	-	
12	N.Y.	15	K	5	NPH 12 Ü																
					Krs. 6 Ü	Ür. Enf.	347	300	151				139	130	4.6	3.5	50	50	+	+	
13	V.Ü.	15	E	0	-	Ür. Enf.	354	281	264	168			120	120	3	3.6	150	0	+++	-	
14	N.U.	27	K	1	NPH 28 Ü	Ü.S.Y.E.	550	568	360	290	300		130	139	4.4	4.2	150	150	+++	-	
15	Y.Ş.	17	K	9	NPH 64 Ü	Ür. Enf.	491	443	419	443	391	395	420	144	135	3.8	4	500	500	++	-
x	23	4.8	NPH42.7Ü				495.3	441.7	370.8	339	312.4	371.2	360.5	134.8	135	4.3	3.9	353	216		
S	13	4.5	NPH18.4Ü				142.1	147.1	149.7	116.4	108.6	168.2	53.1	9.5	8.8	1.3	1.1	187	184		



	Başl.	1	2	3	4	5	6
x	495.3	441.7	370.8	339	312.4	371.2	360.5
S	142.1	147.1	149.7	116.4	108.6	168.2	53.1

Şekil: 1

Olguların küçük doz intramusküler kristalize insülin tedavisiyle glisemi düzeylerinde oluşan değişiklikler

Tablo: II

Olguların Glisemi Değerlerinde Saatlere Göre Oluşan Düşüşlerin İstatistiki Yönden Anlamlı Olanların Student t Testi Sonuçları

Saatler	t	p
Başl. — 1. Saat	2.73	0.02 < p < 0.01
Başl. — 2. Saat	3.32	0.005 < p < 0.001
Başl. — 3. Saat	3.25	0.005 < p < 0.001
Başl. — 4. Saat	3.45	0.005 < p < 0.001
1-2. Saat	3.59	0.01 < p < 0.05
1-3. Saat	2.12	p < 0.05
1-4. Saat	2.56	0.02 < p < 0.01

TARTIŞMA

Diabetik ketoasidoz tedavisinde, son yıllarda uygulanmaya başlanan küçük doz kristalize insülin tedavisinin glisemi ve ketonemiye düzenlemede, eski yöntem olan yüksek doz insülin tedavisinden farklı olmamasının yanısıra, hipoglisemi ve hipopotasemi gibi hayati tehdit eden komplikasyonları daha az oluşturduğundan tercih edilen bir yöntem olmuştur⁴⁻⁶.

Fisher ve arkadaşları, diabetik ketoasidozlu olgularda küçük doz kristalize insülin tedavisinde, kristalize insülini intravenöz, intramüsküler ve subkutan yollarla uygulayarak, insülini uygulama şeklinin glisemi düzeyini hedef değer olan 250 mg/dl'ye düşürmede bir farklılık oluşturup oluşturmadığını araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, olgularda 57 ± 7 Ü kristalize insülin kullanıldığını, ilk 2 saatte intravenöz insülin uygulanan grupta subkutan ve intramüsküler uygulanan gruba göre glisemi ve ketonemi düzeylerinin daha hızlı bir düşme gösterdiğini, ancak daha sonraki saatlerde gruplar arasında glisemi ve ketonemi düzeylerindeki düşme yönünün den anlamlı bir farklılık bulmadıklarını bildirmişlerdir⁶.

Yapılan çalışmalarda, diabetik ketoasidoz tedavisinde 10 Ü/saat'ten daha yüksek dozlarda kristalize insülinin intramüsküler olarak uygulanması glisemi düzeylerini hedef düzeye daha hızlı olarak düşürmediği bildirilmektedir¹¹. Diabetik ketoasidozlu olgularda küçük doz kristalize insülinin intravenöz infüzyon tedavisiyle yapılan çalışmalarda hedef düzeylerine 2.4-7.2 saatte ulaşıldığı, olguların % 3-25'inde hipopotasemi gözleendiği, kristalize insülin dozunun 50 Ü/saat gibi yüksek dozda uygulanmasının glisemi ve ketonemi düzeylerini daha hızlı düşürmediği bildirilmektedir¹²⁻¹⁵. Diabetik ketoasidozlu olgularımızda uyguladığımız küçük doz insülin tedavisinde, daha önceki çalışmalarda intravenöz ve intramüsküler yöntemler arasında glisemi düzeylerini düzenleme yönünden farklılık bulunmamasına karşın intravenöz yöntemde daha yüksek oranda hipopotasemi bildirildiğinden ve özel ekip gerektirdiğinden kliniğimizde diabetik ketoasidozun küçük doz kristalize insülinle tedavisinde intramüsküler yöntem tercih edilmiştir.

Olgularımızda başlangıçta 8 Ü i.v., 8 Ü i.m. ve daha sonra saatte bir 8 Ü i.m. olarak uyguladığımız küçük doz kristalize insülin tedavisiyle, olguların glisemi düzeyinin hedef düzey olan 250 mg/dl civarına 4.7 ± 1.9 saatte ulaştığı saptanmış olup bu literatürdeki 4 saatlik süre ile uygunluk göstermektedir. Olgularımızın glisemi düzeylerinin hedef düzeye ulaşması için 53.7 ± 15.8 Ü kristalize insülin kullanılmıştır. Olgularımıza 3.2 ± 0.9 saat sonra 61 ± 12 mEq/lit potasyum replasmanı ilk 6 saat içerisinde yapılmış ve olgularımızdan 2 (% 13.33)'sinde hipopotasemi gözlenmiştir. Bu olgularımızın tedaviye başlangıç döneminde de serum potasyum düzeylerinin düşük olduğu ve daha sonra yapılan replasmanda yetersiz kalındığı hipopotasemi oluşmasının buna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Diğer olgularımızın hiçbirinde serum potasyum düzeylerinde hipopotasemi saptanmamış, EKG ile yapılan kontrollerde hücre içi düşüklüğüne ait bir bulgu bulunmamıştır. Olgularımızın glisemi düzeylerinin saatler arasındaki farklılığı yönünden karşılaştırıldığında, ilk 2 saatte başlangıç düzeylerine göre 62.2 mg/dl'lik düşme olduğu ve saatler arasındaki düşüşün istatistikî yönden anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo: II).

Diğer saatler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular ilk saat-

lerde sonraki saatlere göre, glisemi düzeylerinin daha hızlı düştüğünü, sonraki saatlerde de düşme hızının gittikçe azaldığını ve hedef glisemi düzeyine yaklaştıkça düşme hızının istatistiki yönden anlamsız bulunabilecek kadar azalarak hedef glisemi düzeyine ulaştığını göstermektedir. İlk 2 saatteki yüksek düşme hızının, glisemi düzeyinin bu saatlerde sonraki saatlere göre yüksek olmasına, olgunun insülin açığının ilk saatlerde daha yüksek bulunmasına, insüline duyarlılığının bu saatlerde fazla olmasına bağlı olabileceği gibi, ilk saatlerde uygulanan sıvı replasman tedavisinin sonraki saatlere göre daha fazla miktarda olması nedeniyle rölatif bir düşme hızı artışından olabileceği de düşünülmektedir.

Diabetik ketoasidozlu olgularımızda uyguladığımız küçük doz intramusküler kristalize insülin tedavisiyle, olgularımızın glisemi düzeyleri ilk 4.7 ± 1.9 saatte hedef glisemi düzeyi (250 mg/dl)'ne ulaşmış, olgularımızın 2 (% 13.36)'sinde klinik yönden hafif hipopotasemi görülmüş, hiçbir olgumuzda hipoglisemi veya başka ciddi bir komplikasyon oluşmamıştır.

KAYNAKLAR

1. KREISBERG, R.A.: Diabetic ketoacidosis: New Concepts and Trends in Pathogenesis and Treatment. *Ann. Intern. Med.* 88: 681-695, 1978.
2. OWEN, O.E., TRAPP, V.E., REICHARD, G.A., MOZZOLI, M.A., SMITH, R., BODEN, G.: Effect of Therapy on the Nature and Quantity of Fuels Oxidized During Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes*, 29 365-372, 1980.
3. MCGARRY, J.D., D.W.: Ketogenesis and its Regulation. *Am. J. Med.*, 61: 9-13, 1976.
4. ALBERTI, K.G.M.M., HOCKADAY, T.D.R., TURNER, R.C.: Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic coma. *Lancet*, 11: 515-521, 1973.
5. KITABCHI, E.A., AYYAGARI, V., GUERRA, S.M.O.: The Efficacy of Low Dose Versus Conventional Therapy of Insulin for Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Ann. Intern. Med.*, 84: 633-38, 1976.
6. FISHER, J.N., SHAHSHAHANI, M.N., KITABCHI, A.E.: Diabetic Ketoacidosis: Low-Dose Insulin Therapy by Various Routes. *N. Eng. J. Med.* 297: 238-241, 1977.
7. FELIG, P.: Diabetic Ketoacidosis. *N. Eng. J. Med.*, 290: 1360-63, 1974.
8. SONKSEN, P.H., SRIVASTAVA, M.C., TOMPKINS, C.V., NABARKO, J.D. N.: Growth hormone and cortisol responses to insülin infusion in patients diabetes mellitus. *Lancet*, 2: 155-160, 1972.
9. DEGROOT, J.L. at all.: *Endocrinology; Diabetic Ketoacidosis* 2: 1025-1040, Grune and Stratton, Newyork 1979.
10. BINDER, C.: *Absorbtion of Injected Insulin*, Copenhagen, 1969.
11. SOLER, N.G., FITZGERALD, M.G., WRIGH, A.D., MALINS, J.M.: Comparative study of different insülin regiments in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet*, 2: 1221-1224, 1975.

12. GENUTH, S.M.: Constant intravenous insülin infusion in diabetic ketoacidosis, JAMA, 223: 1348-1351, 1973.
13. PAGE, M.M., ALBERTI, K.G.M.M., GREENWOOD, R., GUMAA, K.A., SONKSEN, P.H., WATKINS, P.J., WEST, T.E.T.: Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. Br. Med. J., 2: 687-690, 1974.
14. KIDSON, W., CASEY, J., KRAEGEN, E., LAZARUS, L.: Treatment of severe diabetes mellitus by insulin infusion. Br. Med. J., 2: 691-694, 1974.
15. SEMPLE, P.F., WHITE, C., MANDERSON, W.F.: Continuous intravenous infusion of small doses of insulin treatment of diabetic ketoacidosis. Br. Med. J. 2: 694-698, 1974.

Araş. Gör. Dr. Ziya ASA
U.Ü. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA