

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Mustafa Burak SAYHAN

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMA VE
UYGULAMA MERKEZİ ACİL SERVİSİNDE
HİPOGLİSEMİ SAPTANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Murat UZUNTAŞ

EDİRNE-2016



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörülerini için, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ömer SALT'a, çalışmalarım sırasında bana destek veren asistan arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde büyük payı olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIM	3
HİPOGLİSEMİ FİZYOPATOLOJİSİ	4
KLİNİK BELİRTİLER	6
HİPOGLİSEMİNİN SINIFLANDIRILMASI	7
ETİYOLOJİ	8
GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
BULGULAR	29
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE-i	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
APTZ	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
BH	: Büyüme Hormonu
DARTS	: The Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-IV	: Dipeptidil peptidaz-IV
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptid
GLP-1	: Glukagon-benzeri peptid-1
HT	: Hipertansiyon
IGF 2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2
IM	: İntramusküler
IV	: İntravenöz
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
Mak	: Maksimum

MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
Min	: Minimum
MF	: Metformin
N	: Sayı
nDM	: Diabetes mellitus olmayanlar
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OAD	: Oral Antidiyabetik
PPAR-γ	: Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ
SÜ	: Sülfonilüre
SS	: Standart Sapma
TIA	: Transiyel iskemik atak

GİRİŞ VE AMAÇ

Plazma glukoz düzeylerinde “semptom oluşturacak kadar düşüş” olarak tanımlanan hipoglisemi, bir hastalık değil, sendromdur (1). Acil serviste en çok karşılaşılan endokrin acildir ve sıkı kan şekeri regülasyonuna yönelik diyabet tedavisi ile görülme sıklığı artmıştır (2-4). Bilinç düzeyi değişikliği ile acil servis başvurularının %7’sini hipoglisemili hastalar oluşturur (5). Tip I diyabetlilerin %7,1’inde, insülin kullanan Tip II diyabetlilerin %7,3’ünde ve sülfonilüre (SÜ) kullanan hastaların %0,8’inde yılda en az bir kez başkalarının yardımı olmadan düzelmeyecek derecede ağır hipoglisemi görülür (6,7).

Hipoglisemiye bağlı morbidite oldukça yüksektir, mortalite ise özellikle Tip 1 diyabet hastalarında %2-6 civarında bildirilmektedir (8). Tanı ve tedavide gecikme olması halinde geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilmektedir(5).

Literatürde kan şekerinin 50 mg/dl altında olması olarak tanımlanmasına rağmen, bu sınır kişisel özelliklere göre değişiklikler gösterebilmektedir (1). Bununla beraber pek çok diyabet hastasında 50 mg/dl’den daha yüksek değerlerde de semptomlar ortaya çıkabilmekte ve tedavi ihtiyacı doğabilmektedir. Bu nedenle Amerikan Endokrin Cemiyeti 2009 yılı rehberinde diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırını 70 mg/dl olarak belirlemiştir (7). Hipoglisemi tanısı için genel olarak Whipple Triadı’nın (plazma glukoz düzeyinin <50 mg/dl olması, adrenerjik ya da nöroglikopenik semptomların görülmesi ve bu semptomların tedavi ile gerilemesi) saptanması yeterlidir (7).

Tanı ve tedavide gecikme yaşanması halinde nörolojik ve kardiyak sekeller görülebilir, hatta ölümlerle sonuçlanabilir (5,9,10). Bu nedenle hipoglisemi,tanısı konulmadan tedavi edilmesi gereken acil durumlardan birisidir.

Hipoglisemi ağır fiziksel aktivite, uzun süreli açlık, alkol alımı, insülinoma ve adrenal yetmezlik gibi pek çok nedenle oluşabilir (11). Fakat en sık diyabetes mellitus tedavisine ikincil olarak gelişir (12). Özellikle yoğun insülin tedavisi alan diyabetiklerde hipoglisemi oldukça sık görülür (13,14). Son yıllarda diyabet tedavisi ve komplikasyonları için pek çok çalışma yapılmış, etkin diyabet tedavisinin en büyük kısıtlayıcı faktörünün hipoglisemi olduğu ortaya konulmuştur (4,15).

Acil servislerde hipoglisemili hastaya yaklaşım ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır(12,16-18). Bunların amacı morbidite ve mortalitesi gittikçe artan hipogliseminin tedavi maliyetlerinde de benzer artışlara işaret etmek ve hangi hastaların ileri tetkik tedaviye alınması gerektiğini belirlemektir (19). Bu çalışmaların sonucunda acil serviste tedavi edilen hastaların hangilerine laboratuvar tetkiki istenmesi, hangilerinin yatırılıp, hangilerinin taburcu edilmesi gerektiği ile ilgili öneriler yayınlanmıştır (13,20,21). Bu yayınların çoğu özellikle oral antidiyabetik (OAD) ya da insulin tedavisi alan hastalarla ilgilidir (14,22-24). Ancak literatüre bakıldığında özellikle acil serviste tanısal ve tedaviye yönelik güçlüklerin yaşandığı daha spesifik hipoglisemi nedenleri ile ilgili çalışmaların kısıtlı olduğu görülmektedir(25,26).

Tüm bunlar gözönüne alındığında acil servise başvuran hipoglisemili hastaların sosyodemografik özelliklerinin, komorbid hastalıklarının, sürekli kullandıkları ilaçların belirlenmesi ve hastaların özelliklerine göre tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önemi daha iyi anlaşılacaktır. Bu çalışmada acil servise hipoglisemi nedeniyle başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerini, başvuru şikayetlerini, fizik bakıve vital bulgularını, kullandıkları ilaçları, kronik hastalık dağılımını, yatış oranlarını ve mortalite nedenlerini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Hipoglisemi plazma glukozu ya da kan şekeri düşüklüğü olarak tanımlanır (27,28). Kan glukoz değerinin 50 mg/dl olması hipoglisemi için sınır kabul edilmektedir (1,5,28). Bununla beraber yeni tanımlamalar bu sınırı 70 mg/dl olarak önermektedir (29-32). Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrine Society) 2009 yılı rehberinde de diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı için plazma glukoz değeri 70 mg/dl olarak kabul edilmiştir (7). Hipogliseminin en çok kabul gören tanımı ise "Whipple Triadı" olarak bilinir (5,28,33-35). Whipple Triadı semptom oluşturacak düzeyde hipogliseminin olması, kesin bir yöntemle düşük plazma glukoz düzeyinin saptanması (glukometri güvenilir değil), plazma glukoz düzeyinin normale dönmesiyle semptomların tamamen gerilemesi olarak tanımlanmıştır (33,36). Fakat uzamış açlık sonrasında bile venöz glukoz düzeylerinin normal saptanabileceği unutulmamalıdır (33).

Hipogliseminin en sık nedeni diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlar olup batı dünyasında ikinci en sık neden ise alkol alımı olarak bildirilmektedir (33,35). Bununla birlikte kritik organ yetmezlikleri, sepsis, tüberküloz, hormon bozuklukları, non-beta adacık tümörleri, insülinoma ve gastrik cerrahiler nedeniyle de hipoglisemi gelişebilir (Tablo 1) (33,37).

Hipoglisemi ciddi morbidite sebebi olabilir. Hatta uzamış ağır hipoglisemiler ölümcül olabilir (4,35,38). Bilinç durumu bozulan, konfüze ya da nöbet geçirme öyküsü olan her hastada mutlaka hipoglisemi akla getirilmelidir (33).

Tablo 1. Hipoglisemi etiyolojisi (1,5,12)

Açlık (Fasting) Hipoglisemisi
Diyabet ilaçları
Etanol
Diğer ilaçlar (haloperidol, pentamidin, kinin, salisilatlar)
Beta hücre hastalıkları (insülinoma ve adacık hücre hiperplazisi)
Non-beta hücreli tümörler
Otoimmün hipoglisemi (insülin ve insülin reseptör antikorları)
Faktisyal (gizli) insülin ve sülfonilüre kullanımı
Endokrin bozukluklar (sürenal yetmezlik, hipofizer yetmezlik)
Konjenital (karnitin eksikliği)
Reaktif Hipoglisemi
İdiyopatik
Alimenter (beslenme ile ilgili)
Konjenital enzim defektleri (Hereditör früktoz intoleransı ve galaktozemi)
Diğer
Karaciğer yetmezliği
Böbrek yetmezliği
Sepsis
Travma, yanık
Gebelik

HİPOGLİSEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

Glukoz fizyolojik koşullarda beynin zorunlu metabolik yakıtıdır (1,28). Beyin glukoz sentezi yapamaz ya da birkaç dakika yetecek miktardan fazlasını depolayamaz (39,40). Bu nedenle sürekli olarak arteriyel dolaşımdan gelecek olan glukozu bağımlıdır (1,33). Fizyolojik değerlerin altına düşen arteriyel plazma glukoz konsantrasyonu beyin enerji metabolizması ve fonksiyonunun sürdürülmesinde yetersiz kalır (40). Bu durumda karşıt mekanizma devreye girerek hipoglisemiyi hızla düzeltir (11,33,41).

Plazma glukoz konsantrasyonu açlıkta düşerek ve yemek sonrasında hafifçe yükselerek kabaca 70-110 mg/dl gibi dar bir aralıkta tutulur (11,41). Yemeklerle ekzojen glukoz alımı sağlanırken, kas egzersizleri gibi efor sırasında ise ihtiyaç endojen glukoz sentezi ile karşılanır (41,42). Yemek sonrası-açlık dönemi arasında endojen glukoz, hepatik glikojenoliz ile hepatik ve renal glukoneogenez yolu kullanılarak karşılanır (11,33,43,44).

Hepatik glikojen deposu yaklaşık 8 saat plazma glukoz düzeyinin normal aralıkta sürdürülmesi için yeterlidir. Bu süre glukoz kullanımını arttıran ağır fiziksel egzersizler, uzun açlık dönemi ve hastalıklara bağlı olarak kısalabilir (33,41,44).

Glukoneogenezin başlaması için normalde düşük insülin düzeyleri ve karşıt (anti-insülin) sistemin aktive olması gerekir (27,29,45). Bu iki sistemin koordineli olarak çalışması sonucunda kas ve adipoz dokudan sağlanan prekürsörlerle karaciğer ve böbreklerde yeniden glukoz üretilir (33,45,46). Kaslardan laktat, pirüvat, alanin, glutamin ve diğer amino asitler temin edilir (45). Adipoz dokudan ise trigliseritlerin yıkılmasıyla oluşan yağ asitleri ve gliserol glukoneogenezde prekürsör olarak kullanılır. Yağ asitlerinin kendileri de beyin dışındaki diğer dokularda alternatif oksidatif enerji kaynağı olarak kullanılabilir (33,45).

Sistemik glukoz dengesi hormonların, sinirsel iletişimin, endojen glukoz üretimini düzenleyen substratların ve beyinden başka dokuların glukoz kullanımının etkileşimine göre ayarlanan bir ağdan oluşur (33). Tüm bu düzenleyici faktörlere rağmen insülinin baskın bir rolü vardır (5,33,45).

Tablo 2. Azalan plazma glukoz düzeyine vücudun fizyolojik yanıtları (12)

Yanıt	Glisemik Sınır	Fizyolojik Yanıt	Glukoz Karşıt Mekanizmasındaki Rolü
İnsülin ↓	80-85 mg/dl	Kan glukozu artar, tüketim azalır	Birincil glukoz regülasyon basamağı
Glukagon ↑	65-70 mg/dl	Kan glukozu artar	İkincil glukoz regülasyon basamağı
Epinefrin ↑	65-70 mg/dl	Kan glukozu artar	Üçüncül glukoz regülasyon basamağı
Kortizol/BH ↑	65-70 mg/dl	Kan glukozu artar, tüketim azalır	Uzamış hipoglisemide etkili
Semptomlar ↑	50-55 mg/dl	Hipoglisemi hissedilir	Acıkma hissi ve beslenme isteği
Bilinç ↓	<50 mg/dl	Hipoglisemik koma	Hipoglisemiden

*BH: Büyüme hormonu.

Plazma glukoz düzeyleri fizyolojik sınırın altına indiğinde pankreatik beta hücreleri insülin sekresyonunu azaltır. Böylece glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla glukoz sentezlenir (33,45). Düşük insülin düzeyleri bir taraftan da periferik dokularda da glukoz kullanımını azaltarak lipoliz ve proteoliz yoluyla glukoneojenik prekürsörlerin salınımını artırır (33).

Sonuçta hipoglisemiye karşı defansta ilk basamak insülin sekresyonunun azalması olarak ortaya çıkar. Glukoz değerleri daha da düşerse karşıt hormonlar devreye girer. Bunlardan pankreatik alfa hücrelerinden salınarak hepatik glikojenolizi stimule eden glukagon primer rol oynar (1). Glukagon, insülin salınımının azalmasından sonraki ikinci defans noktasında yer alır (47). Adrenomedüller epinefrin glikojenoliz ve glukoneogenezi uyarır. Normalde hipoglisemide kritik rol almaz ancak glukagon defekti varsa önem kazanır (33). Epinefrin hipoglisemide üçüncü defans noktasında yer alır. Hipoglisemi dört saate uzarsa kortizol ve büyüme hormonu devreye girerek glukoz üretimini artırıp tüketimi azaltarak destek sağlar (1,33). Etkileri epinefrinin etkisinin ancak %20'si kadardır. Plazma glukoz düzeyleri iyice düştüğünde hipoglisemiye karşı davranışsal defans (yemek yeme isteği gibi) ortaya çıkar (33). Normal glisemik eşik değerleri Tablo 2' de gösterilmiştir. Bununla beraber bu değerler değişkenlik gösterebilir (31,39,48,49). Kontrolsüz diyabet hastalarında bu değerler daha yüksek glukoz düzeylerinde görülebilir. Bununla beraber agresif diyabet tedavisi alanlarda ve insülinomalı hastalarda ise sağlıklı bireylere göre normalden daha düşük glukoz değerlerinde bulgular ortaya çıkabilir (33).

KLİNİK BELİRTİLER

Nöroglikopenik semptomlar santral sinir sistemindeki glukoz yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Davranış değişiklikleri, konfüzyon, bitkinlik, konvülsiyon, bilinç kaybı ve komaya kadar ilerleyebilir (1,50). Eğer hipoglisemi uzarsa ölüme sebebiyet verebilir (5,24)(Tablo 3).

Tablo 3. Plazma glukoz düzeyi ve semptomlar (1)

Plazma Glukoz Düzeyi	Semptomlar
<60 mg/dl	Adrenerjik semptomlar
<55 mg/dl	Nöroglikopenik semptomlar
<40 mg /dl	Uykuya eğilim, davranış değişikliği
<30 mg/dl	Koma, kasılma, kalıcı nörolojik hasar, ölüm

Nörojenik semptomlar da denilen adrenerjik (otonomik) semptomlar hipogliseminin tetiklediği sempatoadrenerjik deşarja bağlı olarak santral sinir sisteminin etkilenmesi sonucu görülür(42)(Tablo 4). Nörepinefrinin sempatik postgangliyonik nöronlara etkisi ve adrenal medulladan epinefrin salınımı, çarpıntı, tremor ve anksiyeteye neden olur (43). Ayrıca postgangliyonik nöronların etkilenmesi sonucu salınan asetilkoline bağlı olarak terleme, açlık,

parestezi gibi kolinerjik semptomlar da ortaya çıkabilir (28,33). Tüm bunlar nonspesifik bulgulardır. Bu bulguların hipoglisemi ile ilişkilendirilebilmesi için düşük plazma glukoz düzeyinin tespit edilmesi ve tedavi sonrası tamamen düzelmesi yani Whipple Triadı'nın olması gerekir (4,34,50). Hipogliseminin daha kesin semptomları soğuk terleme ve solukluktur. Kalp hızı ve sistolik kan basıncı tipik olarak artmıştır. Fakat tekrar eden ataklarda artış görülmeyebilir. Nöroglükopenik bulgular sıklıkla görülür. Bazen geçici fokal nörolojik defisitler saptanabilmekle beraber kalıcı nörolojik hasar oluşmasına oldukça nadir rastlanır(34,41,48)(Tablo 4).

Tablo 4. Akut hipoglisemi semptomları (7)

Adrenerjik semptomlar (Otonom sinir sistemi ve adrenal medulla aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.)
Titreme
Soğuk terleme
Anksiyete
Bulantı
Çarpıntı
Acıkma
Nöroglükopenik semptomlar (Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir.)
Sersemlik hissi
Baş ağrısı
Konsantre olamama
Konuşmada güçlük
Halsizlik
Konfüzyon

HİPOGLİSEMİNİN SINIFLANDIRILMASI

Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derecede gelişebilir. Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiyi hasta kendi kendine tedavi edebilir. Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir. Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur (35).

ETİYOLOJİ

Hipoglisemi etiyojisinde pek çok faktör rol alır. Açlığa bağlı gelişen anoreksia nevroza, malnütrisyon gibi nedenlerden glukoz kullanımını artıran ağır efor, hipertiroidi ve malignitelere sekonder paraneoplastik hipoglisemilere kadar çok geniş bir etiyojik spektrumu vardır (42,49,51). Ancak sıralanan nedenlerle oluşan hipoglisemi nedenlerinin sıklığı oldukça azdır. Gelişmiş ülkelerde diyabetes mellitus tedavisine sekonder gelişen hipoglisemiden sonra en sık neden alkol kullanımınıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ise diabetes mellitus (DM) tedavisine bağlı hipoglisemiden sonra ikinci en sık neden sepsis olarak gösterilmektedir (5). Bununla beraber tüm dünyada hipogliseminin en sık nedeninin DM tedavisine bağlı olduğu kabul edilmektedir (33).

Diyabette Hipoglisemi

Hipoglisemi diyabet tedavi yönetimindeki kısıtlayıcı faktörlerden birisidir (31,42,43,50,52,53). Geçmişteki çalışmalar yoğunDM tedavisinin kronik DM komplikasyonlarını önlediğini ancak hipogliseminin yoğun tedavi için engel teşkil ettiğini belirtmektedir (54). DM'nin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının engellenmesi ve yavaşlatılmasına yönelik sıkı glisemik kontrol tedavisi (yoğun tedavi) ile beraber hipoglisemi sıklığında da artış görülmüştür (7,55-58). Son yayınlarda hipoglisemi sıklığında ve mortalitede artış gözlenmesi nedeniyle yoğun tedaviden vazgeçilmesi gerektiği belirtilmektedir (59-65).

Hipoglisemi Sıklığı ve İlaç Kullanımı

Hipoglisemi diyabet tedavisinin etkinliğini kısıtlayan bir faktördür (31,42,50,53). Öncelikle tip 1 diyabet hastalarının (Tip1 DM) çoğunda ve ilerlemiş tip 2 diyabet hastalarında (Tip2 DM) bazen ölüme bile neden olabilen rekürren morbidite sebebidir (11,59,66-68). İkincil olarak vasküler tutulumu engellemek için gerekli olan sıkı glisemik kontrolün sağlanmasında en büyük engel hipoglisemi ataklarıdır (59,61,68,69). Üçüncüsü tehlikeli hipoglisemi atakları ile ilişkili otonom yetmezlik gelişimi neticesinde glukoz karşıt mekanizması bozulur ve hipoglisemiyi fark edememe (hypoglicemia unawareness) kısır döngüsü gelişir (1). Hipoglisemi Tip1 DM hastalarının hayatlarındaki bir gerçektir. Tip1 DM hastaları ortalama haftada 2 defa atak geçirirler ve yılda geçirilen atakların en az bir tanesi ciddi hipoglisemidir (33). Tip1 DM hastalarının %6-10'unun ölüm sebebinin hipoglisemi olduğu tahmin edilmektedir (1,5).Tip2 DM hastalarında hipoglisemi sıklığının daha düşük

olduğunun belirtilmesine rağmen insülin kullanan Tip2 DM hastalarında bu oranın tahmin edilenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (68,70-72). Hipoglisemi sıklığı mutlak insülin eksikliği gelişen Tip2 DM'li hastalarda Tip1 DM'li hastalardaki hipoglisemi sıklığına benzerlik göstermektedir. "The Diabetes Audit and Research inTayside, Scotland" (DARTS) çalışmasında hipoglisemi sıklığı Tip1 DM hastaları için %7,1, insülin kullanan Tip2 DM hastaları için %7,3, sülfonilüre kullanan Tip2 DM hastaları için ise %0,8 olarak bildirilmiştir (35,73). İnsülin pompası veya çoklu enjeksiyon tedavisini araştıran son çalışmalar, Tip2 DM hastalarında hipoglisemi sıklığının %70'lerde olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle bu tip Tip2 DM hastalarında daha kompleks insülin tedavisi yaklaşımları gerekmektedir (33). Tedaviye bağlı hipoglisemilerin temelde insülin ve sülfonilüre kullanımına bağlı olduğu belirtilmektedir (61,74-79). İnsüline bağlı hipoglisemi sıklığından yukarıda bahsedilmiştir. Sülfonilürelere ilgili olarak yapılan "OBSTACLE" çalışmasında sülfonilüre kullananların %41,3'ünde en az bir kez hipoglisemi atağı geçirildiğinin saptandığı bildirilmiştir (80). Metformin (MF), tiazolidinedionlar, α -glukozidaz inhibitörleri, glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri ve dipeptidil peptidaz-IV (DPP-IV) inhibitörlerinin ise tek başına hipoglisemiye neden olmadıkları ancak sülfonilüre veya glinidler gibi insülin sekretegoları ile ya da insülin ile kombine edildiğinde riski arttırdıkları belirtilmektedir (15,74-76,78,81-84).

Diyabet Hastalarında Hipoglisemi Risk Faktörleri

Diyabette hipoglisemi risk faktörleri göreceli veya mutlak insülin fazlalığının riskin tek belirleyicisi olduğu önermesine dayanmaktadır(33).

Göreceli veya mutlak insülin artışı;

- 1) İnsülin (veya insülin sekretegolarının) dozlarının fazla olması, uygulama zamanının yanlış olması veya insülin tipinin uygunsuz olmasına,
- 2) Ekzojen glikoz akışı azalmasında (örneğin, gece boyunca hızlı veya tekrarlayan kaçak yemekler veya atıştırma),
- 3) Glikoz kullanımının artmasında (örneğin egzersiz sırasında),
- 4) İnsülin duyarlılığı arttığında (örneğin, gece ortası için geliştirilmiş glisemik kontrol, arttırılmış düzenli egzersizler veya kilo kaybı ile),
- 5) Endojen glikoz üretimi azaldığında (örneğin, alkol tüketimi),
- 6) İnsülin klirensi azaldığında (örneğin böbrek yetmezliğinde) meydana gelir.

Ancak bu önerme risk faktörlerinin az bir kısmını açıklamakta olup hipoglisemi genellikle diğer risk faktörlerinin de eşlik etmesiyle ortaya çıkmaktadır(27,33,35)(Tablo 5).

Tablo 5. Hipoglisemi risk faktörleri (39,47)

Genel	Yaşam Şekli
Yaş Kadın cinsiyet Diyabet hastalığının süresi Hastaneye yatış	Uygun beslenme (kalite, kantite, zaman) Uygun fizik aktivite (yoğun efor, zaman)
Komorbidite	İlaç Kullanımı
Böbrek yetmezliği Karaciğer yetmezliği Hipopituitarizm Hipotiroidi Hipoadrenalizm Otonom nöropati Eşlik eden enfeksiyon/Sepsis	Alım zamanı İlaç grubu Dozaj Kombinasyon Sıkı HbA _{1c} kontrolü Polifarmasi
Hipoglisemi Öyküsü	Eşlik Eden Tedavi
Geçirilmiş hipoglisemi atağı Hipoglisemi farkındasızlığı	Tamamlayıcı/alternatif tıp tedavileri Alkol alımı Sedatif kullanımı

Hipoglisemi ile İlişkili Otonom Yetmezlik

Tek başına belirgin insülin fazlalığı hipoglisemiye neden olabileceği gibi, diyabette iyatrojenik olarak uygulanan insülinin relatif fazlalığı da azalan plazma glukoz konsantrasyonuna karşı fizyolojik ve davranışsal savunma etkileşimini tehlikeye sokarak hipoglisemiye neden olabilir (33,35). Bozulmuş glukoz karşıt mekanizması fizyolojik savunmayı (insülin düzeyinde azalma, glukagon ve epinefrinde artış) ve hipogliseminin farkında olunmaması, davranışsal savunmayı (açlık hissi ve beslenme isteği) devre dışı bırakır (27).

Bozulmuş glukoz karşıt mekanizması; mutlak endojen insülin eksikliği nedeniyle plazma glukoz seviyelerinin düşmesine eş değer olarak insülin seviyelerinde azalma olmaması, bunun sonucunda hipoglisemiye karşı ilk savunma mekanizmasının kaybolması sonucunda görülür (33). Dahası, pankreatik endojen insülininin azalmasına yanıt olarak salınan glukagon stimule edilemediğinden, glukagon seviyeleri plazma glukoz düzeyinin

düşmesine yanıt olarak yükselemez ve hipoglisemiye karşı ikinci savunma da kaybedilmiş olur (85). Son olarak, hipoglisemiye karşı üçüncü savunmada etkili olan epinefrin düzeyindeki yükseliş tipik olarak azaltılır. Sempatoadrenal (adrenomedüller epinefrin ve sempatik nöral norepinefrin) eşik yanıtı daha düşük plazma glukoz konsantrasyonlarına kaydırılır (33,48). İnsülindeki azalışın ve glukagondaki artışın ayarlanmasındaki eksiklik, epinefrin düzeyinde yeterli artış olmaması, bozulmuş glukoz karşıt mekanizmasının klinik yansımalarına neden olur. Normal epinefrin yanıtları ile karşılaştırıldığında agresif glisemik tedavi uygulanan hastalar şiddetli iyatrojenik hipoglisemi açısından yirmi beş kat daha fazla risk altındadır (33). Bu fonksiyonel ve geri dönüşümlü olan bozukluk, yapısal ve geri dönüşümlü olan klasik diyabetik otonom nöropatiden farklı bir durumdur.

Hipoglisemi Farkındasızlığı (Hypoglycemia Unawareness): Plazma glukoz düzeyinin azalmasına tepki olarak aktive olan sempatoadrenal yanıtın zayıflaması ile karakterize klinik bir sendromdur. Daha önce hastaya hipoglisemi gelişeceğinin tanınmasına izin veren (açlık hissi vs.) ve bu sayede karbonhidrat alımını tetikleyen uyarıcı adrenerjik ve kolinerjik belirtilerin kaybolması sonucu hipoglisemiye hissedemeyen hasta bu duruma karşı önlem alamaz (45,86). Bu durumdan etkilenen hastalar, diyabet tedavisine bağlı şiddetli iyatrojenik hipoglisemi gelişimi açısından altı kat artmış risk altındadırlar (33).

Hipoglisemi Riskinin Azaltılması

Hem yatan hem de ayaktan tedavi gören hastalarda sıkı glisemik kontrolün potansiyel yararları araştırılmış, çok merkezli randomize kontrollü birçok çalışmada ağır hipoglisemi prevelansının oldukça yüksek saptandığı bildirilmiştir (60,87-89). "NICE-SUGAR" çalışmasında hastanede yatan hastaların plazma glukoz değerlerini fizyolojik sınırlarda tutarak yapılan tedavilerin sonucunda mortalitenin arttığı saptanmıştır (60,65). "ADVANCE", "ACCORD" ve "VADT" çalışmalarında da DM hastalarında ağır hipoglisemi insidansında önemli artış saptandığı bildirilmiştir (65,90-92). Bununla beraber her üç çalışmada da Tip2 DM'nin makrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde yoğun tedavinin etkisinin çok az olduğu ya da hiç olmadığı belirtilmiştir (33,65,90,92). Hatta "ACCORD" çalışması yoğun tedaviye bağlı mortalitede ciddi artış saptanması üzerine erken sonlandırılmıştır (65,93). Tüm bunlara rağmen iyatrojenik hipogliseminin artan mortalitenin nedeni olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir. Yukarıdaki bilgiler ışığında yeni öneriler ve değerler dizisi formüle edilmiştir. Hastanede yatan hastalarda hiperglisemiyi fizyolojik sınırlara çekmek yerine glisemik idame hedeflerinin 140-180 mg/dl arasında tutulması önerilmiştir. Böylece

hipoglisemi sıklığı azaltılırken insülin tedavisinden faydalanarak çok yüksek hiperglisemi seviyelerinden de korunulabilecektir. Tip1 DM ve Tip2 DM hastalarında yoğun tedavinin mikrovasküler komplikasyonları önlediğine dair kanıtların olmasının yanında bu tedaviye bağlı hipogliseminin sıklığı ve mortalitedeki artış da göz önünde tutulması gerektiği belirtilmektedir (33).

Hipoglisemide HbA_{1c} Düzeyleri

HbA_{1c} düzeyi her diyabetik hasta için değerlendirilmelidir. Çok merkezli araştırmalar yeni tanı konulmuş Tip1 DM ve Tip2 DM hastalarında iyi bir glisemik kontrol ile daha az hipoglisemi geliştiğini göstermiştir (33). HbA_{1c} düzeyleri ise glisemik kontrolün iyi bir göstergesi olarak öne çıkmaktadır (94-96).HbA_{1c} için makul terapötik hedef ise hipoglisemi farkındasızlığına yol açmayacak, aynı zamanda da şiddetli hipoglisemiye neden olmayacak en düşük düzey olarak tanımlanmaktadır. Sürekli glikoz monitörlerinin kullanımı HbA_{1c}'yi düzenlerken, hipoglisemi sıklığını da azaltan bir metod olarak umut verici görünmektedir (33).

Sonuçta yoğun glisemik tedavi uygulanacaksa hasta eğitimi ve motivasyonunun da sağlanması gerekmektedir (97,98). Kan şekerinin sık sık hasta tarafından izlenmesi; farklı insülin analoglarını (hem kısa hem de uzun etkili) içeren esnek insülin (ve diğer ilaçlar) rejimleri, bireyselleştirilmiş glisemik hedefler, sürekli tıbbi destek ile HbA_{1c} düzeylerinin kontrolü sağlanır (97,98). Aynı zamanda geleneksel risk faktörleri ve bozulmuş glukoz kontrreüglasyonun belirtileri de göz önünde bulundurulmalıdır (33,95,99).

Hedef HbA_{1c}'ye ulaşmakta yaşanan sıkıntıların başında hipogliseminin olduğu saptanmıştır (100). Bununla beraber hastalarda oluşan "hipoglisemi korkusu" nedeniyle tedavi uyumunda ve hedef glisemik değerlere ulaşılmasında güçlükler yaşanmaktadır (74). Yüksek riskli hastalarda hipogliseminin daha kolay gelişebilmesi, tedavinin hedeflerinin esnetilmesine yol açmaktadır (101).

Diyabet Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetik İlaçlar

Sülfonilüreler: Pankreasın β hücrelerindeki özel reseptörlerine [adenozin trifosfat (ATP) bağımlı potasyum kanalları] bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını arttırarak etki ederler (102). Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskımlarken, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır (84). Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, HbA_{1c}'de ise %1-2 düşme sağlarlar (102). Birinci kuşak sülfonilüreler etki sürelerinin uzun olması ve

hipoglisemi risklerinin yüksek olması nedeniyle günümüzde klinik kullanımdan kaldırılmıştır (103). İkinci kuşak sülfonilüreler halen kullanılan ilaçlardır. Sülfonilüreler beta hücre rezervi yeterli olan hastalarda tercih edilmelidir (104). Bundan dolayı yedi yıldan daha az süredir diyabet hastası olanlar sülfonilüre kullanımı için uygundur (84,105). Vücut kitle indeksi normal ya da düşük olanlar, ilacın hipoglisemi riski oluşturmayacağı düşünülenler için sülfonilüreler uygun alternatiflerdir (105-107). Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, ilaç allerjisi, deri döküntüleri, hepatotoksisite, nadiren agranülositoz ve kemik iliği aplazisidir (84).

Glinidler (Meglitinidler): Pankreas β hücrelerinde SÜ'ler ile benzer biçimde, ATP bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun birinci fazını arttırarak etkilerler (48,102). Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır (7,57,84,102). Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. HbA_{1C}'de ortalama %1-1,5 arasında düşüş sağlarlar. En önemli yan etkileri hipoglisemidir fakat bu etki SÜ'lerde olduğu kadar belirgin değildir (104). Kilo aldırıcı etkileri ise SÜ'ler ile benzerdir. Özellikle hipoglisemiden korkulan yaşlı hastalarda tercih edilmektedirler (84,102).

Biguanidler (Metformin): Metformin, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını arttırır (84). Metformin açlık plazma glukozunda yaklaşık 50 mg/dl, HbA_{1C}'de ise %1,5 azalma sağlar (48,102). İnsülin salınımını etkilemediğinden hipoglisemi nadiren görülmektedir (104). Diğer antidiyabetik ajanların aksine kilo alımına neden olmaz, hatta hafif düzeyde kilo kaybına neden olur (84). En önemli yan etkileri bulantı-kusma, gaz, karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal şikayetlerdir (104). Metformin ayrıca uzun süreli kullanımda vitamin B12 eksikliğine neden olabilir. Biguanidlerin laktik asidoza neden olabileceği bilinmektedir fakat metformine bağlı laktik asidoz insidansı 100.000 hastada 1'den azdır. Yine de laktik asidozu kolaylaştırabilecek durumlar varlığında kullanılması önerilmez (48,102).

Tiazolidindionlar (Glitazonlar): Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ (PPAR- γ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler (48,102). Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etkili olurlar (84). Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl, HbA_{1C}'yi %0,5-1.4 düzeyinde düşürürler (48,102). Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir (103). Diğer yan etkiler arasında anemi,

kilo alımı, hepatotoksisitedir. Glitazonlar, alanin amino transferazın (ALT) normalin üst sınırının 2.5 katından yüksek olduğu vakalarda, New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre evre I-IV konjestif kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda, kronik ağır böbrek yetersizliğinde, gebelikte, Tip1 DM'de, makula ödemi riski bulunan kişilerde kullanılmamalıdır (48,102).

Alfa-glukozidaz inhibitörleri: İnce barsakta α -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler (84). Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Ülkemizde sadece akarboz bulunmaktadır (48,102). Her ana öğünün başında içilerek veya çiğnenerek alınırlar. Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dl, HbA1C'de %0,5-0,7 azalma yaparlar. Ancak tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. Hastaların 1/5'inde gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar (103). İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), kronik ülser, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır (48,102).

İnkretinler (GIP=gastrik inhibitör polipeptid veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1= glukagon like polipeptid-1): Gıda ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince barsak K ve L hücrelerinden salgılanırlar (108). Pankreastan insülin salgısını arttırırlar, gastrik boşalmayı yavaşlatırlar, Tip2 DM'de artmış olan postprandial glukagon salgısını baskırlar ve merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileriyle iştahı baskırlar (48,102). Bu yeni grup ajanlar içinde GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörleri yer almaktadır (103). Endojen GLP-1'in yarılanma ömrü DPP-IV enziminin neden olduğu yıkım nedeniyle oldukça kısadır. Eksenatid ve Liraglutid, DPP-IV etkisine dirençli, uzun etkili GLP-1 analoglarıdır. GLP-1 analogları enjeksiyon yoluyla uygulanan ajanlardır (108). GLP-1 analoglarının başlıca yan etkileri bulantı-kusma ve diyaredir (84). Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar (48,102). Kilo kaybettirici etkileri de bulunmaktadır (84). Hayvan çalışmalarında eksenatid'in β hücre rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu diyabet seyrinde gelişen β hücre kaybının önlenmesi açısından umut vericidir. DPP-4 inhibitörleri oral ajanlardır. Tip2 DM'nin tedavisinde ülkemizde özellikle metformin, SÜ ve tiazolidindionlar ile tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda ikinci veya üçüncü kombinasyon ajanı olarak tedavide yer alırlar. Ülkemizde bu grup ilaçlardan yalnızca sitagliptin bulunmaktadır (48,102).

İnsülin

İnsülin, 11. kromozomdan gelen komutla, pankreas adacık beta-hücrelerinde sentez edilen protein yapısında, anabolik bir hormondur. Sentezin ilk aşamasında preproinsülin adı verilen, 86 aminoasidi olan tek zincirli polipeptiddir; bir sonraki aşamada preproinsülin den proteolitik bir süreçle aminoterminal peptid uzaklaştırılarak proinsülin haline dönüşür. Tek zincir yapısında olan proinsülin den 31 aminoasitlik bir internal rezidü fragmanı connecting peptid (C-peptid) ayrılır; geriye kalan çift sarmal spiral biçimine dönüşerek insülin molekülünü oluşturur. İnsülin molekülü, her birinde 21 ve 30 aminoasit barındıran ve birbirlerine disülfid bağları A ve B zincirlerden oluşmuştur. İnsülin ve C- peptid beta-hücresinde sekreteruar granüllerde depolanır; gerektiğinde sekrete edilir (57,109).

Mutlak insülin yetmezlik ve tedaviye yanıtızsızlık durumlarında insülin replasmanı gerekir (57). Genel olarak insülin kullanım endikasyonları; Tip1 DM, OAD'lere yanıtızsız Tip2 DM, diyabetin akut komplikasyonları (diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik durum), diyabetin kronik komplikasyonları (retinopati, nefropati, diyabetik ayak), pankreatektomi geçirenler, cerrahi yapılacak hastalar, gebe diyabetikler, akut stres durumları, endokrin yetmezlikler, diğer nedenler (majör organ hastalıkları, insülin etkisini bozan ilaçlar) olarak sıralanabilir (7,11,48). İnsülinin etki süresine göre farklı türleri bulunmaktadır (7).

Kısa Etkili İnsülinler

Regüler insülin (kristalize insülin): Hipoglisemik etkileri subkutan verildikten sonra 15 dk içinde başlar maksimum etkiye 1-3 saatlerde ulaşarak takriben 5-7 saat etkileri devam eder. Subkutan, intravenöz (İV) ve devamlı cilt altı infüzyon yapılabilir. Özellikle diyabetik ketoasidoz tedavisinde, cerrahi müdahale sırasında ve sonrasında, akut enfeksiyonlar esnasında faydalıdır (110,111).

Hızlı etkili analog insülinler: İnsülin lispro ve insülin aspart bu gruptandır. Etkileri çok hızlı olduğu için hemen yemekten önce yapılır. Yemek sonrasında görülebilen ani glukoz yükselmeleri görülebildiği için uzun etkili bazal insülin desteği gerekir (110). Klinik çalışmalar regüler insüline göre daha az sıklıkta hipoglisemiye neden olduklarını, özellikle postprandiyal hiperglisemi ataklarının düzenlenmesinde daha etkin olduklarını göstermiştir (30,57).

Orta Etkili İnsülinler

Nötral protamin hagedorn (NPH)veyalzófan insülin: Protamin ve çözünmüş kristalize çinko kombinasyonu ile insülin etkisinin başlaması geciktirilmiştir. Etki süresi ve pik etkisi yönünden lente insüline benzer. Uzun süre oda sıcaklığında bekletilirse süspansiyon halindeki partiküller flakon camında birikerek etkinliği bozulabilir (112).

Uzun Etkili İnsülinler

Ultralente insülin: Etkisi 4-5 saatte başlayarak maksimum etkiye 8-14 saatlerde ulaşan uzun etkili insülin türüdür. Etki süresi 36 saate kadar sürer (57,113).

İnsülin glarjin: Nötral protamin hagedorndan çok daha yavaş ve uzun etkilidir. Belirgin pik etki göstermediğinden hipoglisemik etki ve özelliklede nokturnal hipoglisemi daha az olmaktadır (113).

İnsülin detemir: Bazal insülin gereksinimini karşılamak için geliştirilmiş yeni bir çözünebilir uzun etkili analog insülinidir. Albumine bağlanmış olan esterleşmemiş yağ asitleri ile insülin molekülünün birleştirilmesiyle elde edilir. İnsülinin albumine bağlanması insülin absorpsiyonunu geciktirerek etki süresini de uzatmaktadır (111,113).

Karışım insülinler

Özellikle görme bozukluğu veya ellerde koordinasyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmak üzere ilk önce %70 NPH ve %30 regüler insülin içeren karışım insülin preparatları geliştirilmiştir. Daha sonra flakon veya insülin kalemleri şeklinde kullanılabilen kartuş ve penfil olarak hazırlanmışlardır. Ülkemizde de bulunan değişik karışım oranlarında (10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50) kullanılan insülinler vardır (57,111,113).

Diyabete Bağlı Olmayan Hipoglisemiler

Hipogliseminin birçok nedeni vardır. İnsülin ve insülin sekretogogları ile tedavi edilen diyabet hastalarında hipoglisemi yaygın olduğundan, bu hastalarda klinik olarak şüpheli olan atakları hipoglisemi olarak kabul etmek akılcı bir yaklaşımdır (33). Diğer taraftan bu ilaçların kullanılmadığı hastalarda klinik tablo sadece Whipple Triadı varlığında hipoglisemi ile ilişkilendirilmelidir (33,99). Etiyoloji araştırılırken bilinen hastalığı olanlar bu yönde araştırılmalı, daha sonra kritik hastalıklar, hormonal bozukluklar, insülinoma ve adacık

hücreli olmayan tümörler üzerine odaklanılmalıdır (114-117). Bu hastalıklarla ilgili kanıt bulunamazsa yanlışlıkla, kasıtlı ya da gizlice bir amaç için oluşturulan hipoglisemiler de mutlaka düşünülmelidir (49,118).

Diyabetik olmayan kişilerde hipoglisemi semptomları ortalama plazma glukoz konsantrasyonu 55 mg/dl'nin altına düştüğünde gelişir. Plazma glukozu 60 mg/dl'nin altında ise şüpheli kabul edilip izlenmeli, 50 mg/dl altında glukoz değerleri tespit edildiğinde klinik ve laboratora olarak incelenmelidir. Hipoglisemi semptomları kan şekeri düşüklüğünün şiddeti ve hızı ile ilişkilidir (33,47,111).

İlaçlar

İnsülinin kendisi ve insülin sekretegogları glukoz üretimini baskılar, glukoz kullanımını teşvik ederler (75). Etanol glukoneogenezisi bloke ederken glikojenoliz üzerine etkisi yoktur. Bu nedenle alkole bağlı hipoglisemi genellikle etanol alımından birkaç gün sonra, glikojen deposu tüketildiğinde kişinin aç olduğu sırada meydana gelir (45,49,75). Uzamış hipoglisemi sırasında glukoneogenezis glukoz üretiminde başlıca yol haline geldiğinden alkol insülin ile tedavi edilen diyabetli hastalarda hipogliseminin ilerlemesine katkıda bulunabilir (33,47).

Birçok ilacın hipoglisemi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-i), anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB), β -adrenerjik reseptör antagonistleri, kinolon antibiyotikler, indometasin, kinin ve sülfonamidler gibi yaygın olarak kullanılan ilaçlar bunlardan bazılarıdır (24,74-76,78,82,83,119).

Kritik Hastalıklar

Hastanede yatan hastalar arasında böbrek, karaciğer, kalp yetmezlikleri, sepsis ve malnütrisyon gibi ciddi hastalıklar ilaca bağlı hipoglisemilerden sonra ikinci sıklıkta rastlanan nedenlerdendir (24,28,35,43,120,121).

Karaciğer endojen glukoz üretiminin başlıca yeri olduğu için hızlı ve yaygın karaciğer yıkımı (toksik hepatiti gibi) açlık hipoglisemisine neden olur. Kalp yetmezliği olan hastalarda hipoglisemi gelişiminin mekanizması ise tam olarak bilinmemekle beraber hepatik konjesyon ve hipoksi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (24,29). Her ne kadar böbrekler de glukoz üretiminin kaynağı olsalar da karaciğer kadar etkili değildirler (122). Bu nedenle hipogliseminin nedeni glukoz üretiminin azalmasına bağlanamaz. Böbrek yetmezliğinde hipogliseminin temel nedeni azalmış insülin klirensine bağlı olarak artan plazma insülin

düzevidir. Bir diğer faktör ise böbrek yetmezliğinde glukoneojenik prekürsörlerin glomerüllerde tutulumunun azalması ve idrarla atılımının artmasından kaynaklanır (33,120).

Sepsis hipogliseminin nispeten sık görülen bir başka nedenidir. Karaciğer, dalak ve akciğer gibi makrofaj içeren dokularda sitokin üretiminin indüklenmesiyle glukoz tüketiminin artışı sonucu hipoglisemi geliştiği düşünölmektedir (27,33,60,121).

Beslenme yetersizliğinin ilerleyen dönemlerinde de tüm vücut yağ depolarının kaybı ve glukoneogenez prekürsörlerinin (amino asitler gibi) tükenmesi sonucunda da hipoglisemi görölebilir (42,118,123).

Hormon Defisitleri

Kortizol ve büyüme hormonunun hipoglisemi gelişimini engelleyici fonksiyonları belirgin değildir. Bununla beraber uzamış açlıkta sürrenal yetmezliği ve hipopituitarizmi olanlarda hipoglisemi gelişebilir (33,42,46). İştahsızlık ve kilo kaybı kronik kortizol yetersizliğinin tipik özellikleridir ve genellikle glukojen depolarının tükenmesi ile neticelenir. Kortizol eksikliği bozulmuş glukoneogenez ve azalmış glikojen prekürsör seviyeleri ile ilişkili olarak hipoglisemiye neden olur. Büyüme hormonu eksikliği daha çok küçük çocuklarda hipoglisemi nedenidir (41,124). Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliğine ek olarak uzamış açlık, artan glukoz tüketimi (egzersiz sırasında veya hamilelikte) ve azalan glukoz üretimi (alkol alımı sonrası) de görölürse hipoglisemi gelişir. Bilateral adrenaektomi gibi epinefrin yetersizliklerinde ise glukokortikoid replasmanı yapıldığı müddetçe hipoglisemi gelişimi beklenmez (1,33). Bununla birlikte glukagon ve epinefrinin kombine eksiklikleri, insülin bağımlı diyabetiklerde iyatrojenik hipoglisemi gelişimi açısından anahtar rol oynamaktadır. Diğer taraftan bu hormonların eksiklikleri hipoglisemik bozuklukların ayrıacı tansında genellikle gözardı edilmektedir.

Non - Beta Hücreli (Non-Isled Cell) Tümörler

Non-pankreatik tümörler olarak da adlandırılan bazı tümörler pankreas adacığındaki beta hücrelerinden köken almadığı halde hipoglisemi nedeni olabildiği için bu ismi almıştır (117,125). Non-beta hücreli tümör hipoglisemisi olarak adlandırılan bu durum geniş mezenkimal veya epitelyal tümörleri (hepotomalar, adrenokaortikal karsinomlar, karsinoidler gibi) olan hastalarda görölür (118).

Glukoz kinetik modelleri hiperinsülinizmde görülen modele benzemekle beraber hipoglisemi sırasında insülin sekresyonunun belirgin şekilde baskılandığı görölür. Genellikle

hipoglisemi, dolaşımdaki bağlayıcı proteinlerle kompleks oluşturarak hedef dokulara daha kolay erişen eksik olarak işlenmiş insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) formunun fazla üretiminden kaynaklanmaktadır (33).

Normalde karaciğer tarafından IGF 2'nin salınımı hormonun IGF 2 bağlayıcı protein tarafından hemen kompleks haline dönüştürülen bir formunun dolaşıma katılması ile sonuçlanır. Bu üçlü protein kompleksi (IGF2, IGF bağlayan protein ve asid-labil protein) erişkinlerde genellikle inaktiftir (33). Ancak non-pankreatik tümörler ile ilişkili hipoglisemisi olan hastalarda IGF-2 molekülünün daha büyük ve immatür bir formu salgılanır. Tam olarak işlenmemiş bu molekül taşıyıcı proteine bağlanabilir ama serumun asid-labil komponentine bağlanamaz. Bu yüzden aktif olarak kalır ve kasta glukoz transportunu artırmak ve karaciğer ve böbrekte glukoz outputunu azaltmak için insülin reseptörlerine bağlanır. Bu immatür IGF-2 kompleksi aynı zamanda insülin sekresyonunu inhibe etmek üzere pankreatik B hücrelerindeki ve büyüme hormonu salınımını baskılamak üzere hipofiz bezindeki IGF-1 reseptörlerine de bağlanır. Bunun sonucunda hipoglisemi esnasında ölçülen insülin düzeylerinin düşük olduğu saptanır (126,127).

Tedavide cerrahi nadiren mümkündür ancak tümör hacminin azaltılması hipoglisemi gelişimini güçleştireceği için cerrahi yapılabilir. Diğer yandan tedavide glukokortikoid ve büyüme hormonu replasmanının da hipoglisemiyi hafiflettiği bildirilmiştir (33).

Endojen Hiperinsülinizm

Endojen hiperinsülinizme bağlı olarak görülen hipoglisemi nedenleri; primer beta hücre bozuklukları, beta hücre tümörleri (insülinoma), beta hücre hipertrofisi veya hiperplazisi ile olan fonksiyonel beta hücre bozuklukları, insülin veya insülin reseptörlerine karşı gelişen antikolar, sülfonilüre gibi beta hücre sekretogogları olarak sayılabilir. Bu nedenlerin hepsi de son derece nadir görülürler (47,111,126).

Primer beta hücre bozukluğu veya bir insülin salgılatıcı nedeni ile olan endojen hiperinsülinizmin temel patofizyolojik özelliği, hipoglisemi sırasında çok düşük seviyelere inen insülin sekresyonunun yetersizliğidir. Bu durum hipoglisemi sırasında plazma insülin seviyesi, C-peptid (insülin üretmek için proinsülinin ayrılan bağlayıcı peptid), proinsülin ve glukoz konsantrasyonlarının ölçümü ile değerlendirilir (115,128). İnsülin, C-peptid ve proinsülin seviyelerinin öglisemik değerlere göre normalden daha yüksekte saptanması gerekmez. Düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında uyumsuz bir yükseklik saptanması söz konusudur. Tanı için kritik değerler plazma glukoz konsantrasyonu 55 mg/dl'nin altında

saptandığında; plazma insülin konsantrasyonunun ≥ 3 $\mu\text{U/ml}$ (≥ 18 pmol/l), plazma C-Peptid konsantrasyonunun $\geq 0,6$ ng/ml ($\geq 0,2$ nmol/l) ve plazma proinsülin konsantrasyonunun $\geq 5,0$ pmol/l saptanması olarak belirlenmiştir. Düşük plazma β -hidroksibütirat konsantrasyonunun ($\leq 2,7$ mmol/l) ve intravenöz glukagon (1 mg) verilmesi sonrasında plazma glukoz düzeyinde 25 mg/dl (1,4 mmol/l)'lik bir artışın saptanması artmış insülin veya insülin benzeri büyüme faktörünün (İGF) etkisinden kaynaklı bir durumun söz konusu olduğunu kanıtlar (109).

Tanı stratejisi, plazma glukoz, insülin, C-peptid, proinsülin ve β -hidroksibütirat konsantrasyonlarının ölçümü, hipoglisemi atakları sırasında dolaşımdaki oral hipoglisemik ajanların saptanması, atak sırasında semptomların değerlendirilmesi ve intavenöz glukagon enjeksiyonu ile hipogliseminin düzelişip düzelmediğinin (Whipple Triadı varlığının kanıtlanması) takibedilmesi üzerine kurulur (Tablo 6)(33).

Tablo 6. Hipoglisemi ayırıcı tanısında laboratuvar bulguları

İnsülin	C-peptid	Proinsülin	Sülfonilüre	İnsülin Antikoru	Tanı
↑	↓	↓	-	-	Ekzojen insülin alımı
↑	↑	↑	-	-	İnsülinoma
↑	↑	↑	+	-	Sülfonilüre alımı
↑	↑	↑	-	+	Otoimmün insülin antikoru
↑	↓	↓	-	+	İnsülin reseptör antikoru

Hasta hipoglisemi esnasında yakalanırsa bu yaklaşım ile tanı kolayca konulabilir. Ancak hipoglisemiye hızlı müdahale etme gerekliliği ve acil servislerde bahsedilen testlerin her zaman yapılamaması nedeniyle ayırıcı tanıyı yapmak her zaman kolay değildir. Endojen hiperinsülinemiler çoğunlukla açlıkta ortaya çıktığından kontrollü bir şekilde açlık provake edilerek tanı konulabilir. Yetmiş iki saatlik açlık testi ve seri kan örneklerinin alınması tanıda kullanılan testlerdendir. Diğer bir alternatif de hastaya gerekli testlerin ayrıntılı bir listesini vererek atak sırasında donanımlı bir acil servise başvurularının ve testlerin atak sırasında çalışılmasının sağlanmasıdır (33,47,127).

Beta Adacık Hücrelerinden Kaynaklı Nedenler

İnsülin salgılatıcı pankreatik beta adacık hücre tümörü olan insülinoma endojen hiperinsülinizmin prototipidir. İnsülin salgılayan pankreas adacık hücre tümörleri genellikle açlık ve bazen de postprandiyal hipoglisemilere yol açan, nadir rastlanan organik

hiperinsülinizm nedenlerinden biridir (47,109,111). İnsülinoma endojen hipoglisemiye yol açan nedenler içinde en sık görülen patolojik durumdur (128). Açlık hipoglisemisinde semptomlar açlıkta ortaya çıkabilirse de biyokimyasal veya semptomatik hipoglisemiye uzamış açlık testi ile provoke etmek gerekebilir. İnsülinomaların %80'i soliter ve selim seyirlidir (33). Ancak, multipl adenomlar veya mikroadenomatöz lezyonlarda görülebilir. Vakaların %7-10'unda tip1 multipl endokrin neoplazi sendromu (MEN-I) bulunduğu sanılmaktadır. Bu nedenle her insülinoma vakasında MEN-I araştırması önerilmektedir (109,111). İnsülinomalı hastalarda nöroglikopenik semptomlar hakimdir ama nörojenik semptomlar da görülebilir (129).

Endojen hiperinsülinemik hipoglisemisi olan bazı hastalarda, beta hücre hipertrofisi ve hiperplazisi nedeni ile yaygın adacık tutulumu saptanır. Her zaman kanallardan köken alan beta hücrelerinin bulunmamasına rağmen bu kalıp eskiden nesidioblastosiz olarak ifade edilirdi (33,47).

Mide bypassı sonrası oluşan postprandiyal hipoglisemilerde aynı zamanda diffüz adacık içeriği ve endojenöz hiperinsülinizm saptanabilir. Bu durum sıklıkla Roux en Y gastrik bypass ameliyatı sonrasında görülür. Bazı yazarlar yemek sonrası abartılı GLP-1 yanıtının hiperinsülinemi ve hipoglisemiye neden olabileceğini ileri sürmüştür ancak bu durumun patogenezi tam olarak saptanamamıştır (33).

Otoimmün Hipoglisemi (Hirata Sendromu)

Son yıllarda, dolaşımda insülin antikorları bulunan ve paradoksik hipoglisemi saptanan otoimmün hipoglisemi tipi tanımlanmıştır (130). 1970 yılından beri %90'ı Japon hastalar olmak üzere, insülin antikorları ile ilişkili 200 den fazla hipoglisemi olgusu bildirilmiştir. HLA class II alelleri (DRB1 0406, DQA1 0301 ve DQB1 0302) bu sendromla ilişkili olarak saptanmış ve Japonlarda ve Korelilerde 10-30 kez daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (130,131). Otoimmün hipogliseminin genellikle yemeklerden 3-4 saat sonra meydana geldiği ve erken postprandiyal hiperglisemiyi takip ettiği saptanmıştır. Bunun serbest insülin salgılatan insülin antikor kompleksinin disosiasyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Endojen insülin ile reaksiyon verebilme özelliği olan bu antikorların yüksek titrede birikmesine neden olarak; sülfidril içeren ilaçlar, hidralazin, izoniazid, prokainamid kullanımı gösterilmiştir. Ayrıca metimazol tedavisi alan graves hastalarında da otoimmün hipoglisemi sıklığının arttığı bildirilmiştir. Ek olarak, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus ve polimiyozit gibi otoimmün hastalığı olan kişilerde de otoimmün hipoglisemi

sıklığının arttığı bildirilmiştir (33,130,132). Çoğu olguda hipoglisemi geçicidir ve suçlanan ilaç kesildikten sonra 3-6 ay içinde kendiliğinden düzeldiği saptanmıştır. Bu sendromun tedavisinde en büyük fayda düşük karbonhidratlı sık ara öğünler ile elde edilmiştir ve insülin antikor titresini düşürmek için prednizon (30-60 mg/doz) tedavisi önerilmektedir (130-132).

Sheehan Sendromu

Doğum sırasında veya sonrasında aşırı kanamaya bağlı olarak meydana gelen ağır hipotansiyon veya şoka bağlı hipoperfüzyon sonucu ortaya çıkan hipofizin iskemik nekrozudur (33). Doğurganlık çağıının bir hastalığı olması nedeni ile erken dönemde tanı konulamayan vakalar uzun yıllar kısmi veya tam hipofiz yetmezliğinin bulgularını taşırlar. Hastada uzun yıllar halsizlik, yorgunluk, hipotansiyon ve hipoglisemiye eğilim olur, bazen hastalar hipotansif şok ile acil servislere başvururlar. Sheehan Sendromunda çok farklı klinik bulgular görülebilmektedir (133,134). Bunda tek hormon eksikliğinden panhipopituitarizme kadar olabilen ağır hormonal eksiklikler rol oynamaktadır. Gonadotropinler ve prolaktin Sheehan Sendromunun tanınmasında önemli hormonal değişiklikler olmakla birlikte, büyüme hormonu eksikliği de Sheehan Sendromlu vakaların hemen tamamında görülen bir durumdur (135). Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan hücrelerin nekrozu sonucu adrenal bezde atrofi ve adrenal yetmezliği gelişir. Klinikteki bir diğer önemli hormon eksikliği de Tiroid uyarıcı hormon (TSH), sekonder hipotiroidi, olarak bilinir. Adrenal yetmezlik ile birlikte olması bazen daha ağır klinik tablolara neden olabilir (33,47,135).

Aksidental, Malisyal, Faktisyal Hipoglisemiler

Aksidental hipoglisemi bilmeden ya da kazara insülin ya da insülin sekretogoglarının alınması sonucu görülür. Küçük çocuklarda ve yaşlı hastalarda daha siktir. Faktisyal biliçli olarak dikkat çekmek ya da sekonder kazanç elde etmek amacıyla insülin ya da insülin sekretogogları kullanımına bağlı görülür (33,47). Sağlık çalışanlarında daha sık rastlanmaktadır. Malisyal hipoglisemi ise art niyetli olarak bir başkasına insülin ya da insülin sekretogoglarının verilmesi olarak tanımlanır. Ayırıcı tanıda mutlaka bu durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır (33).

Psödohipoglisemi

Hipoglisemik semptomların yokluğunda plazma glukoz düzeylerinin yanlışlıkla düşük saptanması sonucu görülür. Kapiller kan glukoz düzeyi ölçüm cihazı olarak kullanılan

glukometrilerin güvenilirliği düşük olduğu için (plazma glukoz düzeyini normal değerinden 30-40 mg/dl aşağıda ölçebilir.) ölçüm mutlaka biyokimya cihazları ile doğrulanmalıdır. Psödohipoglisemi; kanın bekletilmesi nedeniyle eritrositlerin glukozu kullanmaya devam etmesi (10-20-mg/dl/saat glukoz düşüşü oluşturur), hipertrigliseridemi nedeniyle normalden %10-15 daha düşük glukoz ölçümü, şiddetli hemoliz varlığı, mayi giden venden numune gönderilmesi gibi nedenlerle görülebilir (33).

Tanı ve Dökümantasyon

Hipoglisemi konfüzyon, değişmiş bilinç durumu ve nöbet tipik semptomları olan hastalarda akla getirilmelidir. Hatta bilinci kapalı olarak gelen hastalarda "koma kokteyli" olarak bilinen dekstroz, naloksan, tiamin uygulamasında primer şüpheli olarak hipoglisemi ele alınmaktadır (41). Dekstroz uygulanmasından önce düşük plazma glukoz konsantrasyonunun dökümantasyonu için mümkün olduğunca erken kan örneği alınmalıdır.

Hipogliseminin kesin dökümantasyonu için *Whipple Triad*'nin tamamen sağlanması gerekir. Bu nedenle plazma glukoz düzeyini ölçmek için en ideal zaman semptomatik atak sırasındadır (27). Normal glukoz seviyesinin saptanması semptomların nedeninin hipoglisemi olmadığını kesin olarak gösterir. Düşük glikoz düzeyleri hipogliseminin semptomların nedeni olduğunu kanıtlamaz sadece destekler (33).

Hipoglisemik atağın nedeni bilinemediğinde, tedavi öncesinde alınan insülin, C-peptid, proinsülin ve beta hidroksibutirat düzeyleri çalışılmalıdır. Bununla beraber mümkünse dolaşımdaki oral hipoglisemik ajanların taranması da yapılmalıdır. Semptomlar hipoglisemi sırasında ve plazma glukoz konsantrasyonu yükseltildiğinde tekrar değerlendirilmelidir (27,33,43). Diğer yandan, plazma glukoz düzeyi düşük saptanmasına rağmen semptomları olmayan hastalarda yanlış ölçüm olabileceği (pseudohipoglisemi) göz önünde tutulmalıdır (33).

Hipogliseminin Acil Serviste Tedavisi

Eğer hasta alabilecek durumda ise ve almaya istekli ise glukoz tabletleri veya glikoz içeren sıvılar, şeker veya gıda ile oral tedavi uygulanır. Makul başlangıç dozu 20-25 gr glukozdur (1,5,33,136).

Bilinci kapalı hipoglisemik hastaya glukoz intravenöz olarak hızlıca verilmelidir. Aspirasyon riski nedeniyle oral yol kullanılmaz. Acil olarak başvuran ve bilinci kapalı her

hastanın aksi kanıtlanmadığı sürece hipoglisemi olarak kabul edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır (1,5,136).

25 gr glukoz için 500 cc %5 dekstroz, 250 cc %10 dekstroz veya 150 cc %20 dekstroz uygulanabilir. 25 gr glukoz infüzyonundan sonra bilinci halen açılmamış ise bir kez daha 25 gr glukoz IV olarak verilmelidir. Damar yolunun bulunamadığı durumlarda veya elde mevcut ise ilk tercih olarak glukagon 1 mg intramusküler (İM) olarak kullanılabilir (33). Uygulamadan sonraki 15 dk içinde bilinç açılmamışsa enjeksiyon tekrarlanır (1). Glukagon glukoneogenezisi stimüle ederek etki ettiğinden, glikojeni tükenmiş bireylerde (örneğin alkole bağlı hipoglisemililerde) glukagona yanıt alınamayacağı unutulmamalıdır (8,28,34). Glukagonun aynı zamanda insülin sekresyonunu da stimüle edeceği akılda tutulmalı, bilinci açıldıktan sonra hasta ağızdan beslenmeye başlamalıdır. Aksi takdirde geçici etkiler ortadan kalktığında hasta tekrar hipoglisemiye girebilir (33).

Hipoglisemi tedavi ve korunmasında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önerileri (7) şu şekilde sıralanmıştır;

1. Hafif hipoglisemi 15 g oral karbonhidrat (4 kesme şeker veya 150 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (137)]. On beş dakika sonra kan şekeri ölçülmeli, <80 mg/dl ise 15 g daha karbonhidrat verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

2. Orta derecede hipoglisemi 20 g oral karbonhidrat (5 kesme şeker veya 200 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmeli, 15 dakika sonra kan şekeri ölçülmeli, <80 mg/dl ise 15 g daha karbonhidrat verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

3. Ciddi hipoglisemi geçirmekte olan 5 yaşın üzerinde ve bilinci kapalı hastalara ev şartlarında s.c. ya da i.m. glukagon enjeksiyonu yapılmalı ve acil medikal yardım istenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

4. Hipoglisemi riski yüksek hastaların yakınlarına glukagon enjeksiyonunun nasıl yapılacağı öğretilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

5. Glukagon ile düzelmeyen, ciddi hipoglisemi geçirmekte olan bilinci kapalı hastalarda mümkünse i.v. yoldan 10-25 g glukoz (%50 dekstroz 20-50 ml, 1-3 dakika içinde veya %20 dekstroz 50-150 ml, 5-10 dakikada) verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

6. Tekrarlayan hipoglisemileri önlemek için, hipoglisemi düzeltildikten sonra ana ve ara öğünler planlanan zamanlarda verilmelidir. Eğer öğüne 1 saatten fazla bir süre varsa 15 g

karbonhidrat ve protein kapsayan bir ara öğün verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).



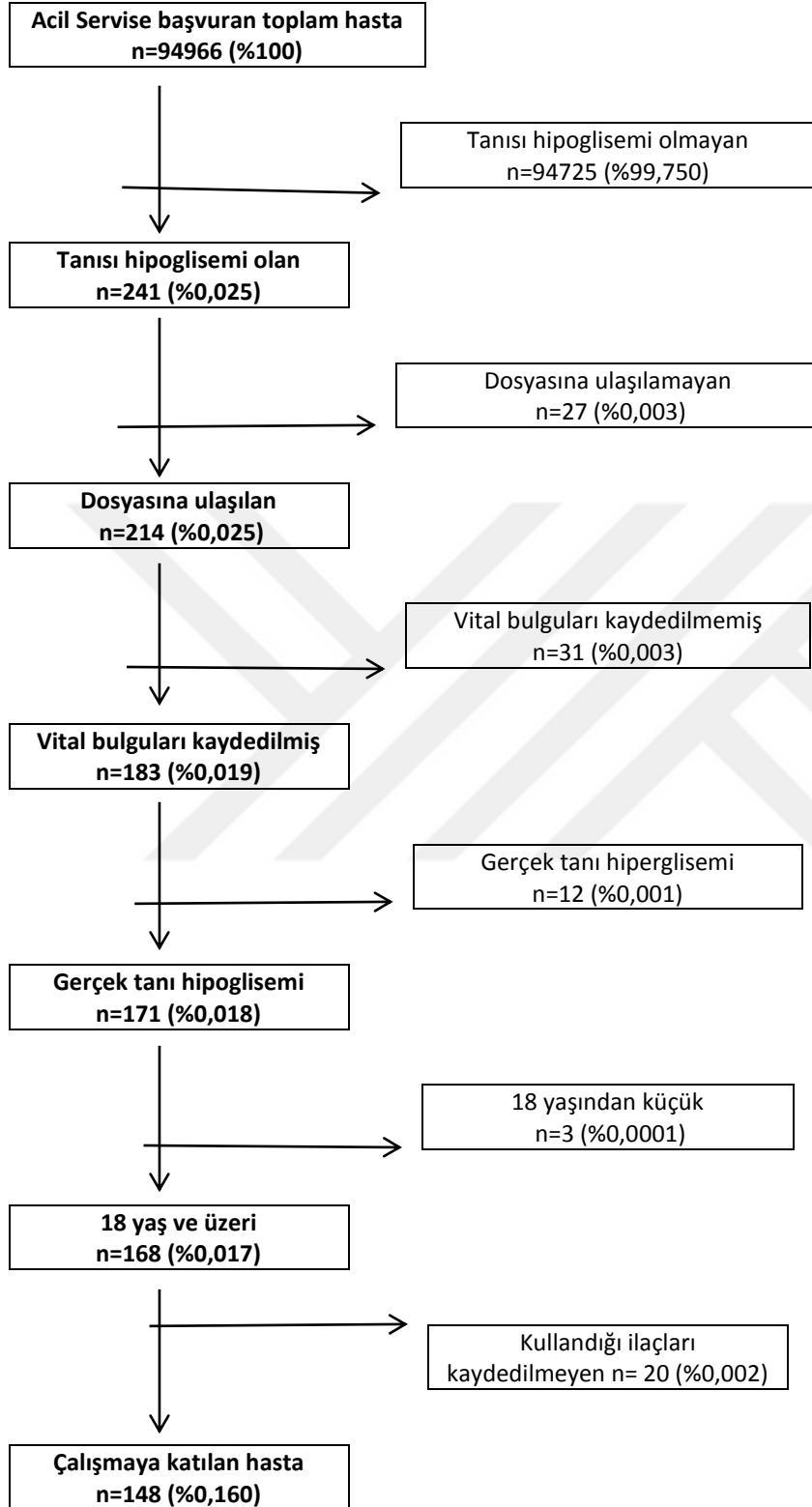
GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.12.2015 tarih ve TÜTF-BAEK 2015/200 sayılı onayı (Ek 1) alındıktan sonra 03.12.2015-03.02.2016 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (TÜSAM) Erişkin Acil Servisi'nde yapıldı.

Geriye dönük olarak yapılan çalışmamıza 1 Eylül 2012 ila 1 Eylül 2015 tarihleri arasında TÜSAM Acil Servisi'ne başvuran, hipoglisemi semptomları ile birlikte kan şekeri 50 mg/dl'den düşük saptanan; 18 yaş ve üzeri, acil servis hasta kayıt dosyalarında vital bulguları, fizik bakı bulguları, komorbid hastalıkları ve kullandığı ilaçlar eksiksiz olarak kaydedilen hastalar dahil edildi. Onsekiz yaş altı, başvuru anında vital ve fizik bakı bulguları, komorbid hastalıkları ve kronik kullandığı ilaçları tespit edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi veri tabanından, acil servis hasta kayıt dosyalarından ve hasta epikrizlerinden ulaşıldı.

Çalışma periyodunca toplam 94.966 hastanın acil servise başvurduğu tespit edildi ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarında tanı/öntanı olarak hipoglisemi girilen toplam 241 (%0,25) hasta saptandı.

Acil servis hasta dosyalarından 27 tanesine arşiv taramalarında ulaşılamaması, dosyasına ulaşılan 214 hastadan 31 tanesinin geliş parmak ucu kan şekeri, tansiyon arteryel, ateş, nabız ya da dakika solunum sayısının kaydedilmemesi, 12 hastanın tanısının sisteme yanlış girilmiş olması, üç hastanın yaşlarının 18'den küçük olduğunun anlaşılması ve 20 hastanın ise kullandığı ilaçların kaydedilmemesi nedeniyle toplam 93 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kriterleri taşıyan 148 (%0,16) hasta çalışmaya dâhil edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların çalışmaya dahil edilme diagramı

Hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki klinik bulguları, fizik bakı özellikleri, laboratuvar değerleri, diyabet varlığı ve tipi (Tip1 DM, Tip2 DM), komorbid hastalıkları, kullandıkları oral antidiyabetikler ve insülin türleri, hastaneye yatırılma durumları, bir ay içinde herhangi bir nedenle tekrar acil servise başvuru durumları ve aynı periyotta sağkalımlarında daha öncesinde oluşturulan çalışma formuna kaydedildi (Ek 2).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda 10240642 lisans numaralı SPSS 20.0 for Windows® istatistik programı (IBM Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları, tek örnek Kolmogrov-Smirnov testi ile kontrol edilerek parametrik veya nonparametrik testlerin kullanılmasına karar verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, grubun kendi içerisindeki karşılaştırmalarında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testleri kullanıldı. Niteliksel verilerde Pearson ki-kare, tek örnek ki-kare testi ve Fisher's kesin ki-kare testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum-maksimum (min-mak) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma (SS) ve niteliksel verilere ilişkin sayı (n) ve yüzdeler (%) hesaplandı. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri seçildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 148 hastanın %56,8'i (n=84) kadın, kadın/erkek oranı ise 1,3/1 idi. Olguların yaş ortalaması 62,82±19,02 yıl, kadınların yaş ortalaması 63,64±18,12 yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise 62,20±19,75 yıl idi.

Hastalar diyabet varlığı açısından incelendiğinde; %68,2'sinin (n=101) DM ve %31,8'inin ise diyabetus mellitus olmayanlar (nDM) grubunda olduğu saptandı. Gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık tespit edilmedi (p=0,875). Diyabetik olmayan grubun yaş ortalaması 55,91±21,04 yıl iken, DM grubunda oran 62,47±20,54 yıl ve Tip1 DM grubunda 38,50±10,51 yıl, Tip2 DM grubunda ise 71,22±12,64 yıl olarak bulundu. Hipogliseminin, en sık diyabetik hastalarda (%68,2) ve bu hasta grubu içinde ise en fazla Tip2 DM' li hastalarda (%57,4) görüldüğü tespit edildi (p<0,001) (Tablo 7).

Tablo 7. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların cinsiyet ve yaş ortalamalarına göre dağılımı

	nDM	DM		p*
		Tip1 DM (n=16)	Tip2 DM (n=85)	
Erkek (n/%) (64/100)	15 (23,4)	10 (15,6)	39 (61,0)	0,875
Kadın (n/%) (84/100)	32 (38,0)	6 (7,1)	46 (54,9)	
Toplam (148/100)	47 (31,8)	101 (68,2)		<0,001
Yaş (ort±SS)	55,91±21,04	38,50±10,51	71,22±12,64	

*Ki kare testi, nDM: Diabeti olmayanlar, DM: Diabetus mellitus, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

Başvuru şikâyetleri incelendiğinde; hastaların %62,8'inin (n=93) nöroglikopenik, %27'sinin (n=40) nöroadrenerjik ve %10,2'sinin (n=15) ise atipik şikâyetlerle başvurduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Başvuru şikâyetlerinin dağılımı

Şikâyet	n (%)
Nöroglükopenik	93 (62,8)
Bilinç kaybı	60 (40,5)
Konfüzyon	1 (0,7)
Baş dönmesi	12 (8,1)
Halsizlik	20 (13,5)
Nöroadrenerjik	40 (27,0)
Tremor	4 (2,7)
Çarpıntı	6 (4,1)
Bulantı-kusma	16 (10,8)
Terleme	10 (6,7)
Sinirlilik	4 (2,7)
Atipik	15 (10,2)
Göğüs ağrısı	5 (3,4)
Karın ağrısı	4 (2,7)
Nefes darlığı	6 (4,1)
Toplam	148 (100,0)

İncelemeye alınan hastalar içinde en sık diabetik olmayan hipoglisemi etyolojisinin %12,8 (n=19) ile reaktif hipoglisemi olduğu saptandı(Tablo 9).

Tablo 9. Diyabetik olmayan hastalarda hipoglisemi etiyolojisi

Etiyoloji	n (%)
Reaktif	19 (12,8)
İnsülinoma	3 (2,0)
İnsülinoma dışı maligniteler	11 (7,4)
Sürrenal yetmezlik	1 (0,7)
Sheehan sendromu	1 (0,7)
Kronik karaciğer hastalığı	1 (0,7)
Gestasyonel DM	1 (0,7)
Yanlışlıkla OAD ilaç alımı	1 (0,7)
Suisidal amaçlı insülin	1 (0,7)
Sepsis	5 (3,4)
Oral alım bozukluğu/malnütriyon	3 (2,0)

DM: Diabetes mellitus, OAD: Oral antidiabetik.

Hastaların kullandıkları antidiabetik ilaçlar incelendiğinde %41,2 ile (n=61) ilk sırada insülin yer almaktaydı.

Hastalar komorbid hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde; DM'li hastaların tamamında bir veya daha fazla komorbid hastalık bulunurken, diyabetik olmayan hastaların %65,9'unda (n=31) komorbid hastalık bulunduğu tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların komorbid hastalık varlığına göre dağılımı

	nDM (n=47)	DM (n=101)	
		Tip1 DM (n=16)	Tip2 DM (n=85)
Komorbid Hastalık Sayısı			
Var	31 (65,9)	16	85
Yok	16 (34,1)	-	-

nDM: Diabeti olmayanlar, DM: Diabetes mellitus.

Hastalar birden fazla komorbid hastalık varlığı açısından incelendiğinde; %20,3'ünün (n=30) üç tane, %18,2'sinin (n=28) iki tane, %16,9 (n=25)'ünün dört tane komorbid hastalığı olduğu saptandı. En sık görülen komorbid hastalık ise hipertansiyon (HT) idi (%64,9) (Tablo 11).

Tablo 11. Komorbid hastalıkların dağılımı

Hastalık	n (%)
Hipertansiyon	96 (64,9)
Koroner arter hastalığı	67 (45,3)
Dislipidemi	42 (28,4)
Malignite	41 (27,7)
Kronik böbrek yetmezliği	35 (23,6)
Serebrovasküler hastalık	30 (20,3)
Konjestif kalp yetmezliği	30 (20,3)
Kronik atrial fibrilasyon	23 (15,5)
Hipotiroidi	21 (14,2)
Kronik hepatit B virüsü	17 (11,2)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	16 (10,8)
Periferik arter hastalığı	14 (9,5)
Epilepsi	8 (5,4)
Hipertiroidi	7 (4,7)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	5 (3,4)
Kronik karaciğer hastalığı	3 (2,0)

Hastaların %45,3'ünün (n=67) herhangi bir kliniğe yatırılarak tedavi edildiği, en sık yatış yapılan kliniğin ise %47,8 oranıyla endokrinoloji kliniği olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastaların yatırıldığı kliniklere göre dağılımı

	nDM n (%)	DM		Toplam n (%)
		Tip1 DM n (%)	Tip2 DM n (%)	
Endokrinoloji	8 (11,9)	4(6,0)	20 (29,8)	32 (47,9)
Medikal Onkoloji	3 (4,5)	8 (11,9)	11 (16,6)
Yoğun Bakım Ünitesi	4 (6,0)	6 (8,9)	10 (14,9)
Göğüs Hastalıkları	-	5 (7,4)	5 (7,5)
Nefroloji	1 (1,5)	2 (3,0)	3 (4,5)
Kardiyoloji	3 (4,5)	3 (4,5)
Nöroloji	2 (3,0)	2 (3,0)
Genel Cerrahi	1 (1,5)	1 (1,1)
Toplam n (%)	16 (23,9)	4(6,0)	47 (70,1)	67 (100)

nDM: Diabeti olmayanlar, **DM:** Diabetes mellitus.

Tip2 DM ve nDM hastalarının daha fazla oranda yatırılarak takip edildiği tespit edilirken (sırasıyla;p=0,004, p=0,044), bu durum komorbid hastalık varlığı açısından incelendiğinde;HT veKKY'si bulunan hastaların daha fazla oranda yatırılarak takip edildiği görüldü (sırasıyla; p=0,009, p=0,026).

Yatırılarak takibi etkileyen tek anlamlı başvuru şikâyetinin “bilinç kaybı” olduğu tespit edildi.

Tüm hastaların bir ay içinde tekrar acil servise başvuru nedenleri incelendiğinde; %45,3'ünün (n=67) en sık başvuru nedeninin bulantı-kusma olduğu (n=8) saptandı. En sık başvuran hasta grubunun ise %58,2 ile Tip2 DM'li hastalar olduğu görüldü.

Yatırılarak tedavi edilen ve acil servisten taburcu edilen hastaların bir ay içinde herhangi bir nedenle tekrar başvuru yapıp yapmadıkları incelendiğinde; yatırılarak tedavi edilenlerin çok daha az oranda tekrar başvuruda bulunduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. Yatırılarak tedavi edilen ve acil servisten taburcu edilen hastaların bir ay içinde tekrar başvuru oranları

Yatış Durumu	Bir ay içinde tekrar başvuru		Toplam n (%)
	Var n (%)	Yok n (%)	
Yatırılarak tedavi edilen	19 (32,2)	40 (67,8)	59 (100,0)
Acil servisten taburcu edilen	48 (63,2)	28(36,8)	76 (100,0)
Toplam	67 (49,6)	68 (50,4)	135 (100,0)

Hastaların 1 aylık süre içerisindeki mortalite durumları incelendiğinde; genel mortalite oranının %8,8 (n=13) olduğu, acil servis ve yoğun bakım ünitelerinin mortalitenin en sık görüldüğü klinikler olduğu tespit edildi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların 1 aylık süre içerisindeki mortalite durumları

Klinik	n (%)
Yoğun Bakım Ünitesi	7 (53,8)
Nefroloji	1 (7,7)
Acil Servis	5 (38,5)
Diğer Servisler
Toplam	13 (100,0)

Ölen hastaların yaş ortalaması $72,77 \pm 9,72$ (min:55, mak:89) yıl iken, %61,5'i (n=8) kadındı. Mortalite durumunun cinsiyete göre farklılık göstermediği tespit edildi (p=0,716) (Tablo 15).

Tablo 15. Mortalitenin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Ölen n (%)	Yaşayan n (%)	p*
Erkek	5 (%7,8)	59 (%92,1)	0,716
Kadın	8 (%9,5)	76 (%90,4)	

* Ki kare testi.

Kadın hastaların erkeklere göre daha ileri yaşta öldükleri tespit edildi (p=0,037) (Tablo 16).

Tablo 16. Ölen hastaların yaş ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı

	Erkek (n=5)	Kadın (n=8)	p*
Yaş (ort±SS)	69,60±8,73	74,75±10,33	0,037

*Mann-Whitney U testi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma.

Ölen 13 hastanın etiyolojisi incelendiğinde %61,5'inin (n=8) Tip2 DM olduğu saptandı. Bu 8 hastadan 2'sinin septik şok nedeniyle yoğun bakıma yatırıldığı tespit edildi. Bir hastada aynı zamanda digoksin intoksikasyonu, 1'inde KKY ve kronik böbrek yetmezliği(KBY) olduğu, 1'inde eş zamanlı olarak akut koroner sendrom (AKS) saptandığı, 1'inin transiyel iskemik atak(TIA)atağı geçirdiği, 1'inin prerenal azotemide olduğu, 1'inin ise uzun süredir Pott hastalığı nedeniyle tedavi gördüğü tespit edildi. Diğer 5 hastanın 2'sinin sepsis tablosunda, 2'sinin terminal dönem malignite, 1'inin ise mide adenokarsinomu nedeniyle gastrektomi yapılmış ve febril nötropenin eşlik ettiği reaktif hipoglisemili bir hasta olduğu görüldü. Diyabet varlığına bakılmaksızın incelendiğinde ölen 13 hastanın içerisinde en yüksek oranın %30,8 (n=4) ile sepsis olduğu saptandı. İkinci sıklıkta saptanan malignitenin oranı %15,4, diğer nedenlerin sıklığı ise %7,7'ser olarak eşit bulundu.

TARTIŞMA

Hipoglisemi sağlıklı bireylerde nadiren görülse de klinik pratikte en sık karşılaşılan endokrinolojik acil durum olması nedeniyle önemlidir (46). Tedavi edilmediğinde kalıcı beyin hasarı oluşabilir ve hatta ölümle sonuçlanabilir (46,138). Bu nedenle acil servislere yapılan başvuruların çok küçük bir kısmını oluşursa da vakit kaybedilmeden tanı konularak tedaviye başlanması gerekir (1,46).

Son 10 yıldır hipoglisemi tanı ve tedavisinde klinik uygulamaları değiştirecek önemli bir gelişme bulunmamaktadır. Bununla beraber hipoglisemi nedeniyle polikliniklere başvuran hasta sayıları artmaktadır (1). Tanı-tedavi sürecinin eksiksiz yönetilebilmesi için hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar dikkatli sorgulanmalı ve buna göre hareket edilmelidir (5,26).

Yapılan çalışmalarda hipogliseminin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5,38). Kaganski ve ark. (139) tarafından yapılan bir araştırmada hipoglisemi saptanan hastaların %58'inin kadınlardan oluştuğu bildirilmiştir. Krnacova ve ark. (14) ise bu oranı %53,3 olarak bulmuşlardır. Çalışkan (16) tarafından yapılan tez çalışmasında da kadınlara oranı %56,4 olarak bildirilmiştir. Bizim alışmamızda da kadınlara oranı %56,8 olarak bulundu. Verilerimiz literatür ile uyumluydu. Kadınlarda adrenerjik yanıtın daha geç ortaya çıktığını bildiren çalışmalar mevcuttur (140,141). Hipoglisemi oranının kadınlarda daha fazla olmasının nedeni hormonal yanıtlarının erkeklerden farklı olması ve nDM'li hastaların büyük kısmının kadınlardan oluşması olabilir.

Hipoglisemi saptanan hastaların yaş ortalamaları etiyolojiye göre farklılık göstermektedir (5,46,142). Kim ve ark. (119) ise 2004-2009 yılları arasında Tip2 DM hastalarında hipoglisemi ataklarını inceledikleri çalışmalarında yaş ortalamasını 69yıl olarak

hesaplamışlardır. Lu ve ark. (143) da hipoglisemi ile başvuran hastaları inceledikleri çalışmalarında yaş ortalamasını diyabeti olan hastalarda 63,2 yıl diyabeti olmayanlarda ise 59,1 yıl olarak hesaplamışlardır. Çalışkan (16) ise acil servise hipoglisemi nedeniyle başvuran hastalarda ortalama yaşı 59,2 yıl olarak bildirmiştir. Parsaik ve ark. (77) hipoglisemi gelişen hastaları inceledikleri çalışmalarında hastaların yaş ortalamasını 60,0 yıl olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise hipoglisemi nedeniyle acil servise başvuran hastaların yaş ortalaması 62,8 yıl olarak hesaplandı. Yaş ortalaması açısından verilerimiz literatür ile uyumlu olarak bulundu. Yaş ortalamasının yüksek olmasının nedeni hipoglisemi hastalarının çoğunluğunu Tip2 DM hastalarının oluşturması olabilir. Yaş ile beraber Tip2 DM sıklığı da artmaktadır. Tip2 DM sıklığındaki artış ise hipoglisemi riskini arttırmaktadır.

Hipoglisemi ile başvuran hastaların etiyojilerinde pek çok neden saptanabilmektedir. Fischer ve ark. (144) üçüncü basamak bir hastaneye başvuran 94 vakayı inceledikleri çalışmalarında hastalarda %45 oranıyla en sık hipoglisemi nedeninin DM tedavisi olarak saptandığını bildirmişlerdir. Güven ve ark. (26) da hipoglisemi hastalarının etiyojilerini inceledikleri çalışmalarında %42 oranıyla en sık DM tedavisi olduğunu bildirmişlerdir. Krnacova ve ark. (14) acil servise başvuran hastalarda hipoglisemi sıklığı, nedenleri ve semptomları ile ilgili çalışmalarında en sık nedeni %68,9 oranıyla DM tedavisi olarak saptamışlardır. Çalışkan (16) ise hipoglisemi saptanan hastalarda en sık neden olarak bildirdiği DM tedavisinin sıklığını %70,2 olarak tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da DM tedavisi %68,2 oranıyla en sık saptanan neden olarak bulunmuştur. Tip2 DM hastalarında hipoglisemi insidansının Tip1 DM hastalarının 1/3'ü sıklığında olduğu ancak Tip2 DM prevalansının Tip1 DM'den yaklaşık 20 kat fazla olması nedeniyle hipoglisemi ataklarının çoğunu Tip2 DM hastalarının oluşturduğu bildirilmiştir (36,145). Çalışmamızdaki DM hastalarının oranının Güven ve Fischer'in DM'li hasta oranına göre düşük saptanmasının nedeninin bu iki araştırmacının sadece yatış yapılan hastaları incelemelerinden kaynaklandığı kanaatine vardık.

Hipoglisemi gelişen hastalarda konfüzyondan bilinç kaybına, tremordan kişilik değişikliklerine kadar çok farklı klinik tablolar saptanabilir (1,5,28,33,35,50,85,146). Feher ve ark. (25) acil servise hipoglisemi nedeniyle başvuran hastaları inceledikleri çalışmalarında hastaların %49,0'ının bilinç kaybı ve konvülsiyonla başvurduklarını saptamışlardır. Çalışkan (16) da hipoglisemi saptanan hastaların semptomlarını nöroglükopenik ve nöroadrenerjik olarak ayrı ayrı incelemiş, en sık başvuru nedeninin %52,9 oranıyla bilinç kaybı olduğunu saptamıştır. Khunti ve ark. (13) ise hipoglisemi ataklarını inceledikleri çalışmalarında bilinç

kaybı ve konvülziyon nedeniyle başvuruların oranını %35,1 olarak bildirmişlerdir. Tran ve ark. (147) çalışmalarında bilinç kaybını %44,7 oranıyla en sık başvuru nedeni olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların şikâyetleri incelediğinde, en sık nöroglükopenik bulguların olduğu ve bunların içinde de bilinç kaybının en fazla bulunduğu tespit edildi. Başvuru nedenleri açısından verilerimiz literatür ile uyumlu bulundu. Hipoglisemi diyabet hastalarının sık karşılaştığı bir durumdur. Hastalar genellikle oral glukoz alımıyla bu durumu düzelterek acil servise başvurmaya gerek duymazlar. Acil servise başvuranlar ise daha çok kendi kendine düzelemeyecek kadar ağır hipoglisemi geçirenlerden oluşmaktadır. En sık başvuru nedeninin bilinç kaybı olarak saptanmasının sebebinin ağır hipoglisemi hastalarının daha çok acil servise başvurmasından kaynaklı olduğu kanaatine vardık.

Çalışkan (16) bir üniversite hastanesinde yaptığı çalışmada DM'den sonra en sık ikinci neden olarak %11,6 oranıyla reaktif hipoglisemiyi göstermiş, insülinoma oranını %2,7, insülinoma dışı malignensileri %2,2, Sheehan sendromu oranını %0,9 olarak sıralamıştır. Çalışkan (16) aynı zamanda nDM hastalarının oranını %29,8 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da DM'den sonra en sık ikinci neden olarak %12,8 oranıyla reaktif hipogliseminin olduğunu tespit ettik. İnsülinoma dışı malignensilerin oranını ise %7,4 ile üçüncü en sık neden olarak tespit ettik. Literatürde diyabet dışı hipoglisemi nedenleri ile ilgili verilerin kısıtlı olduğunu görmekle beraber verilerimizin benzer olduğunu tespit ettik.

Fischer ve ark. (144) yaptıkları bir çalışmada hastaneye yatırılan hastalarda hipogliseminin önemli bir mortalite nedeni olduğunu belirtmişlerdir. Kaganski ve ark. (139) tarafından yapılan bir araştırmanın sonucuna göre ise hipoglisemi yaşlı hastalarda artmış mortalite için bir öncü olarak tanımlanmıştır. Sako ve ark. (148) hipoglisemi nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen diyabetik hastaları inceledikleri çalışmalarında mortaliteyi %3,8 olarak bulmuşlardır. Elwen ve ark. da (149) hipoglisemi atağı geçiren hastaların mortalitesini inceledikleri başka bir çalışmada mortalite oranını %13,1 olarak saptamışlardır. Çalışkan (16) mortalite oranını yatırılan hastalarda %3,1 olarak bildirmiştir. Güven ve ark. (26) ise mortalite oranının %7,0 olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde bildirilen farklı oranların çalışmalarda seçilen hasta gruplarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sadece diyabet hastalarının incelendiği gruplarla, malignite, sepsis ve son dönem böbrek yetmezliği gibi mortalitesi yüksek olan hasta gruplarının topluca incelendiği çalışmalarda bu farklılık daha da dikkat çekmektedir. Çalışmamızda hastalar incelendiğinde mortalite %8,8 olarak bulundu. Bu oran sadece diyabet hastalarının incelendiği çalışmalara göre yüksek olmakla beraber diyabet ve diyabet dışı nedenlerin birlikte incelendiği çalışmaların oranına benzerdir.

(26,139). Ayrıca bizim çalışmamıza dâhil edilen malignite hastalarının oranının yüksek olması da mortalitenin daha yüksek olmasını açıklayabilir(139). Bununla beraber mortaliteyi asıl arttıran neden hipogliseminin etiyojisi ve beraberinde eşlik eden diğer patolojilerin olmasıdır (9,62,76,82,123,129,150-157).

"Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation" (NICE-SUGAR) (63) hipoglisemi hastalarında mortalitede etkili olan faktörlerin başında septik şoku da içeren distribütif şokun olduğunu belirtmiştir. Krinsley ve ark. (158) tarafından yapılan bir çalışmada sepsisi de içeren medikal nedenlerin hipoglisemili hastalarda mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir. Güven ve ark. (26) ise çalışmalarında ölen 9 hastadan 6'sının (%66,6) sepsis, 1'inin (%11,1) KBY'ye bağlı hiperkalemi, 1'inin (%11,1) fulminan hepatit, 1'inin (%11,1) ise alkol intoksikasyonu nedeniyle öldüğünü bildirmişlerdir. Tsai ve ark. (159) ise bu oranları sepsis için %32,2, ABY için %13,2, SVH için %8,2, kardiyojenik nedenler için %6,2, malignite için %6,2 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise diyabet varlığına bakılmaksızın nedenleri incelediğinde ölen 13 hastanın içerisinde en yüksek oranın %30,8 (n=4) ile sepsise bağlı olduğu saptandı. İkinci sıklıkta saptanan malignitenin oranı %15,4, diğer nedenlerin sıklıkları ise %7,7 olarak eşit oranlarda saptandı. Bu bakımdan verilerimiz literatür ile benzerlik göstermektedir. Sepsis, yapılan çalışmalarda yatan hastalarda mortalite için öncü olarak gösterilmiştir (139). Benzer şekilde hipogliseminin de yatan hastaların mortalitesinde etkili olduğu bildirilmiştir (144,148). Bundan dolayı sepsis ve hipogliseminin birlikteliğinin additif etkiyle mortalitenin yükselmesine neden olabileceği kanaatine vardık.

Hipoglisemi gelişen hastalardaki mortalite oranları ile komorbid hastalıkların arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (139,149,150,159). Zoungas ve ark. (150) Tip2 DM hastalarında vasküler komplikasyonların mortalitedeki etkisini inceledikleri çalışmalarında mortaliteye etkisi olan faktörleri ileri yaş, diyabet hastalığının süresi, düşük vücut kitle indeksi, bilişsel fonksiyonlarda azalma, iki veya daha fazla kan glukozunu düşüren ilaç kullanımı, sigara içimi öyküsü ve yoğun glukoz kontrolü olarak sıralamışlardır. McCoy ve ark. (160) da hipoglisemi saptanan diabet hastalarının 5 yıllık mortalitesini inceledikleri çalışmalarında yaş, erkek cinsiyet ve Tip1 DM hastası olmanın mortaliteyi arttırdığını bildirmişlerdir. Sako ve ark. (148) hipoglisemi saptanan DM hastalarında mortaliteyi arttıran faktörleri inceledikleri çalışmalarında ileri yaş, erkek cinsiyet ve Tip2 DM hastası olmanın mortaliteyi arttırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen sebepler yaş, komorbid hastalık sayısı ve KBY olarak bulundu. Literatürde belirtilen erkek cinsiyete sahip

olmanın ise mortalite ile istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanmadı. Bunun nedeni çalışmamıza DM hastalarının yanında nDM'li hastaları da dâhil etmemiz olabilir.

Ben-Ami ve ark. (82) diyabet hastalarında antidiyabetik ilaç kullanımına bağlı hipoglisemi olgularını inceledikleri çalışmalarında hastaların%24'ünün sadece insülin kullandığını tespit etmişlerdir. Ginde ve ark. (21) hipoglisemi gelişen diyabetli hastaları inceledikleri çalışmalarında hastaların %65'inin sadece insülin, %4'ünün ise insülin ve SÜ kullanan hastalar olduğunu bildirmişlerdir. Katon ve ark. (161) ise hipoglisemi hastalarını inceledikleri çalışmalarında insülin kullanan hastaların oranını %30,6 olarak saptamışlar. Güven ve ark. (26) çalışmalarında diyabetik hastalarda insülin kullanımına bağlı hipoglisemi oranını %59,2 bildirmişlerdir. Cianni ve ark. (18) da diyabetik hastalarda insülin kullanım oranını %43,0 bildirmişlerdir. Lin ve ark. (24) tarafından rekürren hipoglisemi hastalarıyla yapılan bir çalışmada diyabet hastalarının kullandığı insülin oranını %44,6 olarak saptamıştır. Çalışkan (16) ise çalışmasında hipoglisemi saptanan DM'li hastaların %65,2'sinin insülin, %34,8'inin OAD kullandığını bildirmiştir. Miller ve ark. (162) tarafından yapılan çalışmada hipoglisemi saptanan hastalarda tek başına insülin kullanım oranı %30,5 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda DM'li hastalar değerlendirildiğinde tek başına insülin kullanım oranı %34,6 olarak saptanmıştır. Toplamda ise insülin kullanım oranı %58,7 olarak bulundu. Verilerimiz literatürde sunulan verilerle benzerlik taşımakla beraber farklılıkların çalışmalarda seçilen hasta gruplarından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Parsaik ve ark. (77) hipoglisemi hastalarını inceledikleri 914 vakalılık bir çalışmada yatış yapılan 276 (%30,2) hastanın %60,1'inin Tip2 DM, %14,9'unun Tip1 DM ve %25,0'ünün nDM hastası olarak saptamışlardır. Ginde ve ark. (21) hastaneye yatırılan ve acil servisten taburcu edilen hipoglisemi hastalarını inceledikleri çalışmalarında, yatış oranını %41,0 olarak saptamışlar, Tip1 DM oranını %9,0, Tip2 DM'yi %33,0, sınıflandırma yapılamayan diyabet hastalarını %46,0, sebebi bilinmeyenleri ise %11,0 olarak hesaplamışlardır. Yatırılarak tedavi edilen ve acil servisten taburcu edilen hastaların bir ay içinde herhangi bir nedenle tekrar başvuru yapıp yapmadıklarını incelediğimizde yatırılarak tedavi edilenlerin çok daha az oranda tekrar başvuruda bulunduğunu olduğunu saptadık. Yatış yapılan ve yapılmayan hastaların ikinci başvuruları ile birlikte toplam maliyetini hesaplamak için yeterli verimiz olmadığı için maliyet hesabı yapamadık. Bununla beraber acil servise tekrar başvuru oranları daha yüksek olan yatış yapılmayan hastaların acil servisin iş yükünü arttırdıkları kanaatine vardık. Bu nedenle hipoglisemi saptanan hastaların yatışları ile ilgili daha objektif kriterlerin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürü incelediğimizde hipoglisemi saptanan

hastaların yatırılarak tedavi edilmeleri ile ilgili önerilerin olduğunu tespit etmekle beraber bu önerilerin oldukça dar kapsamlı olduğunu saptadık. Maliyet analizleri de göz önünde tutularak hipoglisemi hastalarının yatış ve taburculuk kriterleri ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunun kanaatine vardık.



SONUÇLAR

Çalışmamızda acil servise hipoglisemi nedeniyle başvuran hastaların demografik özelliklerinin, başvuru şikayetlerinin, fizik muayene ve vital bulgularının, kullandıkları ilaçların, komorbid hastalık dağılımının, yatış oranlarının ve mortalite nedenlerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

1. Çalışmaya dâhil edilen hastaların üçte birlik kısmında diyabet öyküsü yoktu.
2. En sık diabetik olmayan hipoglisemi etyolojisinin reaktif hipoglisemi olduğu saptandı.
3. Hipoglisemi görülme sıklığı kadın cinsiyette daha fazla olarak tespit edildi.
4. Tip2 DM grubundaki hastalardığer gruplardaki hastalara göre daha yaşlı idi.
5. Başvuru şikâyetleri incelendiğinde;en sık başvuru şekli nöroglükopenik bulgu olan bilinç kaybı idi.
6. Hastalarda en sık görülen komorbid durumun hipertansiyon olduğu saptandı.
7. Hastaların yarıya yakınıyatırılarak tedavi edilirken,en fazla yatış yapılan servis endokrinoloji servisi idi.
8. Önceki başvurularında yatırılarak tedavi edilenlerin daha az oranda tekrar başvurdukları tespit edildi. En sık tekrar başvuran hasta grubuTip2 DM hastaları idi ve en sık başvuru şikayeti bulantı-kusma idi.
9. Hastaların kullandıkları antidiyabetik ilaçlar incelendiğinde ilk sırada insülin yer almaktaydı.
10. Hastaların %8,8'ininöldüğü tespit edildi.

11. Mortalite durumunun cinsiyete göre farklılık göstermediği vekadın hastaların erkeklere göre daha ileri yaşta öldükleri tespit edildi.



ÖZET

Bu çalışmada acil servise hipoglisemi nedeniyle başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerinin, başvuru şikayetlerinin, fizik muayene ve vital bulgularının, kullandıkları ilaçların, komorbid hastalık dağılımının, yatış oranlarının ve mortalite nedenlerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Eylül 2012 - Eylül 2015 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Acil Servisi'ne başvuran, hipoglisemi semptomları ile birlikte kan şekeri 50 mg/dl'den düşük saptanan; 18 yaş ve üzeri, acil servis hasta kayıt dosyalarında parmak ucu kan şekeri, vital bulguları, fizik muayene bulguları, komorbid hastalıkları ve kullandığı ilaçların eksiksiz olarak kaydedildiği 148 hasta dahil edildi. Hastaların %56,8'inin (n=84) kadınlardan oluştuğu saptandı. Hastaların yaş ortalaması 62,82±19,015 yıl olarak bulundu. Hastalar diyabet varlığı ve tipine göre tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve diyabetik olmayanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Diyabet gruplarına göre hastaların yaş ortalaması, cinsiyet, başvuru şikayeti, fizik muayene, vital bulguları, kullandıkları ilaçlar, komorbid hastalıkları, yatırılma durumları, bir ay içinde tekrar başvuru ve mortalite oranları incelendi. Gruplar arasında cinsiyetteki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,875). Gruplar arasında yaş ortalamaları arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,001). Başvuru şikayetleri incelendiğinde şikayetlerin %62,8'inin (n=93) nöroglükopenik kökenli olduğu saptandı. Tüm şikayetlerin arasında en sık %40,5 (n=60) oranıyla bir nöroglükopenik bulgu olan bilinç kaybının olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların antidiyabetik kullanım oranları incelendiğinde hastaların %29,1'inin (n=45) oral antidiyabetik veya insülin kullanmadıkları, %18,2'sinin (n=27) her ikisini de kullandığı, %28,4'ünün (n=42) sadece oral antidiyabetik ve

%24,3'ünün (n=36) sadece insülin kullandığı saptandı. Hipoglisemi nedeniyle acil servisimize getirilen hastalarda en sık görülen komorbid hastalığın %64,9 (n=96) oranıyla hipertansiyon olduğu saptandı. Hastaların yatırılma oranları incelendiğinde; %45,3'ünün (n=67) yatırılarak tedavi edildiği, en sık yatış yapılan servisin de %47,8 oranıyla endokrinoloji servisi olduğu bulundu. En çok yatırılan hasta grubunun ise %70,1 (n=47) oranıyla tip2 diyabet hastaları olduğu tespit edildi. Hastaların mortalitesi incelendiğinde hastaların %8,8'inin (n=13) hayatını kaybettiği tespit edildi. Bunların %53,8'inin yoğun bakım ünitesinde, %7,7'sinin nefroloji servisinde, %38,5'inin ise acil serviste hayatını kaybettiği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Hipoglisemi, Acil Servis, Geriye Dönük Değerlendirme

**TRAKYA UNIVERSITY HEALTH RESEARCH CENTER FOR
EVALUATION OF EMERGENCY SERVICE DUE TO PATIENTS WITH
HYPOGLICEMIA**

SUMMARY

We aimed to evaluate the patients admitted to the emergency room with hypoglycemia, retrospectively socio-demographic characteristics, complaints, physical examination and vital signs, medications they use, comorbid disease distribution, hospitalization rates and the causes of mortality. All patients were enrolled in this study who has blood sugar lower than 50 mg/dl determined with symptoms of hypoglycemia, is 18 years and above, a fingertip blood sugar in emergency patient record file, vital signs, physical examination findings, comorbid diseases and saved as complete use of the drugs that 148 patients were enrolled between September 2012-September at Trakya University Health Center for Medical Research and Practice Hospital Emergency Department. 56.8% of patients (n=84) were found to be women. The average age of patients was 62.82 ± 19.015 year. Patients were divided into three groups based on the presence and type of diabetes with type 1 diabetes, type 2 diabetes and non-diabetic group. According to the diabetes group, age of the patient, gender, complaints, physical examination, laboratory and vital signs, medications, comorbid diseases, admission status, the application again within a month and mortality rates were examined. The differences in gender between groups were not be found statistically significant ($p=0.875$). Although the difference between the groups that mean age was found

statistically significant ($p < 0.001$). When complaints investigated complaints of 62.8% (n=93) were found to be neuroglycopenic origin. All of the most common complaints among 40.5% (n=60) showed that the rate of loss of consciousness, a neuroglycopenic findings. The study included patients of antidiabetic utilization rates of patients 29.1% of the examined (n=45) oral antidiabet or insulin they use, 18.2 % (n=27) used both, 28.4% (n=42) oral antidiabet and only 24.3% (n=36) were used only insulin. Hypoglycaemia in patients admitted to our emergency department most common comorbid diseases was hypertension at the rate of 64.9% (n=96). When patients were examined admission rates; at the rate of 45.3% (n=67) were admitted to the hospital and the most common admission services was endocrinology service at the rate of 47.8%. While most hospitalized patients 70.1% (n=47) were found to have ratio of type 2 diabetic patients. The mortality of the patients studied, 8.8% of patients (n=13) were found to have died. These intensive care unit of 53.8%, in the nephrology service of 7.7%, while 38.5% were found to lose their lives in the emergency room.

Keywords: Hypoglycemia, Emergency Services, Retrospective Review

KAYNAKLAR

1. Yavuz D. Hipoglisemi Güncelleme. In: Yavuz D, editor. Endokrin Vakalar. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2012:46-9.
2. Deyneli Ou, Akalın S. Diabetes Mellitus-Aciller. İç Hastalıkları Derg 2005;12(2):72-80.
3. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2003;26(6):1902-12.
4. Hashimoto T, Morita A, Hashimoto Y, Yagami F, Sakamoto K, Owada M, et al. Seasonal Variation of Severe Hypoglycemia in Hospitalized Patients 60 years of Age or Older Presenting to an Emergency Center Hospital between 2004 and 2010. Intern Med 2013;52(24):2721-6.
5. Karcioğlu Ö, Ünverir P. Hipoglisemi ve Acil Servis Yönetimi. Akademik Acil Tıp Derg 2004;3:40-6.
6. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of Severe Hypoglycemia Requiring Emergency Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Population-Based Study of Health Service Resource Use. Diabetes Care 2003;26(4):1176-80.
7. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabet Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2014:119-22.
8. Kedia N. Treatment of Severe Diabetic Hypoglycemia with Glucagon: An Underutilized Therapeutic Approach. Diabetes Metab Syndr Obes 2011;4:337-46.
9. Saunders FM, Llewellyn T. Silent Myocardial Infarction During Hypoglycaemic Coma. J Accid Emerg Med 1996;13:357-8.
10. Agrawal N, Jamshed N, Aggarwal P, Ekka M. Severe hypoglycemia masquerading as cerebellar stroke. J Fam Med Prim Care 2014;3(4):440-2.

11. Martin ED. Glucose emergencies: recognition and treatment. *J Ath Train* 1994;29(2):141-3.
12. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. *Emerg Med J* 2006;23(3):183-5.
13. Khunti K, Fisher H, Paul S, Iqbal M, Daviese MJ, Siriwardena AN. Severe Hypoglycaemia Requiring Emergency Medical Assistance by Ambulance Services in The East Midlands: A Retrospective Study. *Prim Care Diabetes* 2013;7(2):159-65.
14. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. Severe Hypoglycaemia Requiring the Assistance of Emergency Medical Services--Frequency, Causes and Symptoms. *Biomedikal Papers*;2012;156(3):271-7.
15. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial Increase in Incidence of Severe Hypoglycemia Between 1997–2000 and 2007–2010. *Diabetes Care* 2012;35(5):972-5.
16. Çalışkan M. Acil Servise Hipoglisemi ile Başvuran Hastaların Etiyolojisi ve Başvuru Semptomları (Tez). Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2008
17. Carter AJE, Keane PS, Dreyer JF. Transport refusal by hypoglycemic patients after on-scene intravenous dextrose. *Acad Emerg Med* 2002;9(8):855-7.
18. Goldstein D, Chodick G, Shalev V, Thorsted BL, Elliott L, Karasik A; Use of Healthcare Services Following Severe Hypoglycemia in Patients with Diabetes: Analysis of Real-World Data; 2016:1-16
19. Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, et al. Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes. *Diabetes Metab J* 2012;36(4):273-4.
20. Sinert R, Su M, Secko M, Zehtabchi S. The Utility of Routine Laboratory Testing in Hypoglycaemic Emergency Department Patients. *Emerg Med J* 2009;26(1):28-31.
21. Ginde AA, Pallin DJ, Camargo CA Jr. Hospitalization and discharge education of emergency department patients with hypoglycemia. *Diabetes Educ* 2008;34(4):683-91.
22. Güven M, Bayram F, Güven K, Kelestimur F. Evaluation of patients admitted with hypoglycaemia to a teaching hospital in Central Anatolia. *Postgrad Med J* 2000;76(893):150-2.
23. Liatis S, Mylona M, Kalopita S, Papazafiropoulou A, Karamagkiolis S, Melidonis A, et al. Hypoglycaemia Requiring Medical Assistance in Patients with Diabetes: A Prospective Multicentre Survey in Tertiary Hospitals. *Diabetes & Metabolism* 2014;41(2):4-10
24. Lin YY, Hsu CW, Sheu WH, Chu SJ, Wu CP, Tsai SH. Risk Factors for Recurrent Hypoglycemia in Hospitalized Diabetic Patients Admitted for Severe Hypoglycemia. *Yonsei Med J* 2010;51(3):367-74.

25. Feher MD, Grout P, Kennedy A, Elkeles RS, Touquet R. Hypoglycaemia in an Inner-City Accident and Emergency Department - A 12- Month Survey. Arch Em Med 2001;46(3):183-9.
26. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Hypoglycemia and Outcome in Critically Ill Patients. Mayo Clinic J 2010;85(3):217-24
27. U.S. Department of Health and Human Services. Hypoglycemia: U.S. Department of Health and Human Services; 2008.(son erişim tarihi:10.04.2016) http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/Diabetes/hypoglycemia/Documents/hypoglycemia_508.pdf
28. Hamdy O, Snow KJ, Srinivasan VR. Hypoglycemia: Medscape. 2015 (son erişim tarihi:08.09.2015). <http://emedicine.medscape.com/article/122122-overview>
29. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. Diabetes Care 2010;33(6):1389-94.
30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes; 2011. American Diabetes Association Diabetes Care 2011;34(1):11-61.
31. Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemetic management of diabetes. Endocr Pract 2008;14(6):750-6.
32. Rossetti P, Porcellati F, Bolli GB, Fanelli CG. Prevention of hypoglycemia while achieving good glycemetic control in type 1 diabetes: the role of insulin analogs. American Diabetes Association Diabetes Care 2008;31(2):113-20.
33. Cryer PE, Davis SN. Hypoglycemia. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles Of Intern Med 2. 18 ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012:3003-9.
34. Josefson J, Zimmerman D. Hypoglycemia in the Emergency Department. Clin Pediatr Emergency Med 2009;10(4):285-91.
35. Kalra S. Hypoglycaemia in diabetes. JPMA 2014;64(9):1090-3.
36. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence, and Prevention. Virginia: American Diabetes Association, 2009:45-77
37. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. Ann Neurol 2005;17(5):421-30.
38. Ginde AA, Espinola JA, Camargo CA. Trends and Disparities in U.S. Emergency Department Visits for Hypoglycemia, 1993-2005. Diabetes Care 2008;31(3):511-3.
39. Lee SM, Koh D, Chui WK, Sum CF. Diabetes management and hypoglycemia in safety sensitive jobs. Saf Health Work 2011;2(1):9-16.

40. Ogunnowo-Bada EO, Heeley N, Brochard L, Evans ML. Brain glucose sensing, glucokinase and neural control of metabolism and islet function. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(1):26-32.
41. Smeeks FC. Acute Hypoglycemia. *Medscape* (son güncelleme 2013).(son erişim: 01.03.2016) <http://emedicine.medscape.com/article/767359-overview#showall>
42. Al Dorzi H, Al-Sum H, Alqurashi S, Aljaser S, Arabi Y. Severe hypoglycemia in peritoneal dialysis patients due to overestimation of blood glucose by the point of care glucometer. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011;22(4):764-8.
43. Clayton D, Yale VWJ-Fo. Canadian diabetes association clinical practice guidelines expert committee: Hypoglycemia. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines*; 2013;37(1):69-71.
44. Elliott J, Jacques RM, Kruger J, Campbell MJ, Amiel SA, Mansell P, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2014;31(7):847-53.
45. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;28(3):467-93.
46. Mukherjee E, Carroll R, Matfin G. Endocrine and Metabolic Emergencies: Hypoglycaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011;2(2):81-93.
47. Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 2001;25(6):477-90.
48. Cho CH. *Diabetes Atlas 6th*. Ed. International Diabetes Federation;ch1, 2013;19-29.
49. Eckert-Norton M, Kirk S. Non-diabetic hypoglycemia. *Hormone Health*; 2013 (son erişim:01.01.2016). <http://www.hormone.org/questions-and-answers/2013/nondiabetic-hypoglycemia>.
50. Ahren B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:155-63.
51. Ann W. Recognizing & Treating Hypoglycemia, Hyperglycemia & Other Diabetes-related Health Problems (son erişim 11.02.2016). <http://www.jems.com/articles/print/volume-38/issue-12/patient-care/recognizing-treating-hypoglycemia-hyperg.html2013>
52. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes-physiology, pathophysiology, and management. *Clin Diabetes* 2006;24(3):99-100.
53. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28.

54. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2003;329(14):977-86.
55. Begg IS, Yale J-F, Houlden RL, Rowe RC, McSherry J. Canadian diabetes association's clinical practice guidelines for diabetes and private and commercial driving. *Can J Diabetes* 2003;27(2):128-40.
56. Corsi DJ, Subramanian SV, Chow CK, McKee M, Chifamba J, Dagenais G, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: Baseline characteristics of the household sample and comparative analyses with national data in 17 countries. *Am Heart J* 2013;166(4):636-46.
57. Dinççağ N. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum. *İç Hast Derg* 2011;18:181-223.
58. Tosun N, Satman I, Erkoç Y, Buzgan T, Çom S, Keskinçilic B, et al. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı. Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2011.
59. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58(3):701-9.
60. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-97.
61. Lee SJ. So much insulin, so much hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2014;174(5):686-8.
62. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes . UK prospective diabetes study (UKPDS 33) group. *Lancet* 2002;352(9131):837-53.
63. Zhu W, Jiang L, Jiang S, Ma Y, Zhang M. Real-time continuous glucose monitoring versus conventional glucose monitoring in critically ill patients: a systematic review study protocol. *BMJ* 2015;5(1)
64. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically patients. *N Engl J Med* 2012;367(12):1108-18.
65. Schernthaner G. Diabetes and cardiovascular disease: is intensive glucose control beneficial or deadly? lessons from accord, advance, vadt, ukpds, proactive, and nice-sugar. *Wien Med Wochenschr* 2010;160(1-2):8-19.
66. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.

67. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37(1):9-16.
68. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005;28(12):2948-61.
69. Dardano A, Bianchi C, Del Prato S, Miccoli R. Insulin degludec/insulin aspart combination for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:465-75.
70. Alonso-Moran E, Orueta JF, Nuno-Solinis R. Incidence of severe hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes in the Basque country: impact on healthcare costs. *BMC Health Serv Res* 2015;15:207.
71. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : J British Diabetic Association* 2008;25(3):245-54.
72. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.
73. Noh RM, Graveling AJ, Frier BM. Medically minimising the impact of hypoglycaemia in type 2 diabetes: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(14):2161-75.
74. Honkasalo TM, Elonheimo OM, Sane T. Severe Hypoglycaemia in Drug - Treated Diabetic Patients Needs Attention: A Population-Based Study. *Scandinav J Primary Health Care* 2011;29(3):165-70.
75. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;28(3):555-77.
76. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):741-5.
77. Parsaik AK, Carter RE, Pattan V, Myers LA, Kumar H, Smith SA, et al. Population-based study of severe hypoglycemia requiring emergency medical service assistance reveals unique findings. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(1):65-73.
78. Schelleman H, Han X, Brensinger CM, Quinney SK, Bilker WB, Flockhart DA, et al. Pharmacoepidemiologic and in vitro evaluation of potential drug-drug interactions of sulfonylureas with fibrates and statins. *British J Clin Pharmacol* 2014;78(3):639-48.
79. Skoff RA, Waterbury NV, Shaw RF, Egge JA, Cantrell M. Glycemic control and hypoglycemia in Veterans Health Administration patients converted from glyburide to glipizide. *JMCP* 2011;17(9):664-71.
80. Kalra S, Deepak MC, Narang P, Singh V, Uvaraj MG, Agrawal N. Usage pattern, glycemic improvement, hypoglycemia, and body mass index changes with sulfonylureas

in real-life clinical practice: results from OBSTACLE Hypoglycemia Study. *Diabetes Technol Therapeutics* 2013;15(2):129-35.

81. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
82. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Archives of Intern Med* 2002;159(3):281-4.
83. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2013;57(7):971-80.
84. Ersoy CÖ. Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi yaklaşımları. *Türk Aile Hek Derg* 2010;14(1):1-7.
85. Gerich JE, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocrine Rev* 2000;12(4):356-71.
86. Tunç G. İnsüline Bağımlı Diabetes Melituslu (Tip I, IDMM) Hastalarda Hipoglisemiye Kontregülatuar Hormon Cevabı (Tez). Ankara: Gülhane Asker Tıp Akademisi; 1996.
87. Hellman R. The nice-sugar study on intensive versus conventional glucose control-the importance of patient safety in achieving the desired outcomes: American Association of Clinical Endocrinologists; 2009 (en son erişim 03.04.2016). http://www.glycemiccontrol.net/NICE/Study%20Reports/AACE_Patient_Safety_Editorial.pdf
88. Preiser JC. Tight glucose control in the post-nice sugar era. *Netherlands J Crit Care* 2009;13(3):126-7.
89. Bellomo R, Egi M. What is a nice-sugar for patients in the intensive care unit? *Mayo Clin Proc* 2009;84(5):400-2.
90. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, et al. Hemoglobin a1c levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from germany and austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLOS Med* 2014;11(10):e1001742.
91. Bonds DE, Miller ME, Dudl J, Feinglos M, Ismail-Beigi F, Malozowski S, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the accord clinical trial data. *BMC Endocr Disord* 2012;12(5):1-9.
92. Duckworth WC, Mccarren M, Abaira C. Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2001;24(5):942-5.
93. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.

94. Kearney T, Dang C. Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 2007;83:79-86.
95. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.
96. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 2004;329(14):977-86.
97. Ellis SE, Speroff T, Dittus R, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes Patient Education: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Patient Educ Couns* 2004;52(1):97-105.
98. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of Self-Management Training in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(3):561-87.
99. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 2002;21(9):1414-31.
100. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 2001;352(9131):854-65.
101. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic Cenzer I, Huang ES, Rice-Trumble K, Eng C. The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(4):666-72.
102. Ayvaz G, Kan E. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 diabetes mellitus tedavisi. *Mised* 2010;23-24:8-13.
103. Longo R. Understanding oral antidiabetic agents. *AmJ Nurs* 2010;110(2):49-52.
104. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007;23(4):945-52.
105. Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW, Pershadsingh HA, Avery MA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med Chem* 2008;15(1):61-74.
106. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D (Eds.). *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8thed. California: The McGraw Hill Co; 2007:661-747.
107. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. A medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
108. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes Care* 2011;34(2):264-71.

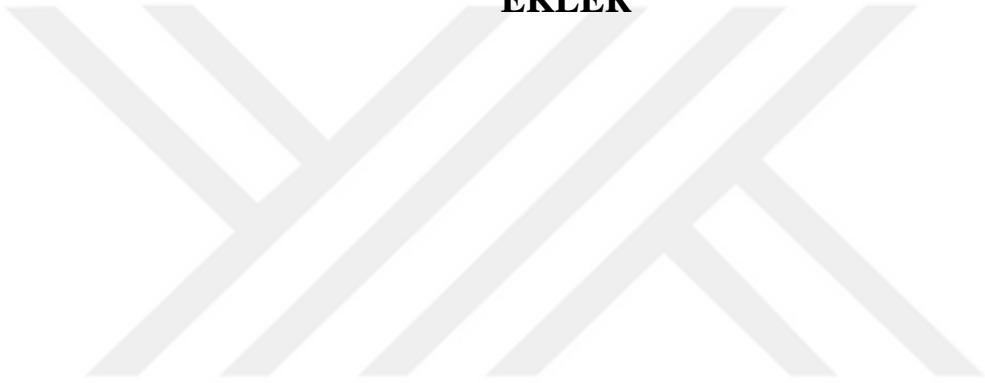
109. Masharani U, Karam JH. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds.). *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2004:669-72.
110. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(11):2053-7.
111. Çorakcı A. Hipoglisemiler. Özata M, Yöner A (Editörler). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006:414-26.
112. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003;26(3):799–804.
113. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;18(1):163-183
114. Soutelo J, Saban M, Torzillo BF, Lutfi R, Reyna ML. Adrenal carcinoma induced hypoglycemia. *Medicina* 2013;73(4):339-42.
115. Lainis F, Fahy E, Murphy M. An insulinoma presenting as hypoglycaemia associated with exercise stress testing. *BMJ Case Rep* 2013;18
116. Daniş R, Özmen Ş, Parmaksız E, Özmen CA, Yazanel O. Ciddi Hiponatremi ile Başvuran Sheehan Sendromu Olgusu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2005;14(4):208-10.
117. Krishnan L, Clark J. Non-islet cell tumour hypoglycaemia. *BMJ Case Rep* 2011.
118. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;28(3):501-17.
119. Kim JT, Oh TJ, Lee YA, Bae JH, Kim HJ, Jung HS, et al. Increasing trend in the number of severe hypoglycemia patients in Korea. *Diabetes Metab J* 2011;35(2):166-72.
120. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1121-7.
121. Preyra I, Worster A. Hypoglycemia in Bacterial Septicemia. *CJEM* 2003;5(4):268-70.
122. Shih CJ, Wu YL, Lo YH, Kuo SC, Tarng DC, Lin CC, et al. Association of hypoglycemia with incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Medicine* 2015;94(16):771.
123. Sarvghadi F, Yasari F. Causes and Clinical Presentation of Hypoglycemia in E Patients with Low Blood Glucose Admitted to the Emergency Ward. *Int J Endocrinol Metab* 2007;4:119-24.

124. Dickerman MJ, Jacobs BR, Vinodrao H, Stockwell DC. Recognizing hypoglycemia in children through automated adverse-event detection. *Pediatrics* 2011;127(4):1035-41.
125. Wong WOK. Non-islet Cell Tumour Hypoglycaemia (NICTH) in Malignant Mesothelioma: Case Report. *The Malaysian journal of medical sciences. Malays J Med Sci* 2015;22(4):81-5.
126. Karam JH. Hypoglycemic Disorder. Grenspan FS, Gardner DG (Eds.). *Basic & Clinical Endocrinology*. 6th ed. Johnson City: Lange Medical Books/Mc Graw Hill Co; 2001:699-715.
127. Le Roith D. Tumor-Induced Hypoglycemia. *New Eng J Med* 2003;341(10):757-8.
128. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 2001;66(7):711-9.
129. Carroll MF, Burge MR, Schade DS. Severe hypoglycemia in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4(2):149-57.
130. Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): Clinical features and epidemiology in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;22(2-3):89-94.
131. Hirata Y, Uchigata Y. Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;24:153-7.
132. Redmon JB, Nuttall FQ. Autoimmune Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;28(3):603-18.
133. Sas AM, Meynaar IA, Laven JS, Bakker SL, Feelders RA. Irreversible coma following hypoglycemia in Sheehan syndrome with adrenocortical insufficiency. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(34):1650-3.
134. Ozkan Y, Colak R. Sheehan syndrome: clinical and laboratory evaluation of 20 cases. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26(3):257-60.
135. Samuels MH. Sheehan's syndrome. *Endocrinologist* 2004;14(1):25-30.
136. Armağan E, Akköse Ş, Engindeniz Z. Hipoglisemi Acil Yaklaşım/İlkyardım. *STED* 2001;8(10):308.
137. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunpath I, Letanoux M et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 2001;150(3):589-93.
138. Graveling AJ, Frier BM. Review: Does hypoglycaemia cause cardiovascular events? *Br J Diab Vasc Dis* 2010;10(1):5-13.
139. Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocaru L, Fridman A, Ozer Z, et al. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Archives of Intern Med* 2003;163(15):1825-9.

140. Claustre J, Peyrin L, Fitoussi R, Mornex R. Sex differences in the adrenergic response to hypoglycemic stress in human. *Psychopharmacol*2000;67(2):147-53.
141. Davis SN, Cherrington AD, Goldstein RE, Jacobs J, Price L. Effects of insulin on the counterregulatory response to equivalent hypoglycemia in normal females. *Am J Physiol*2003;265(5):680-9.
142. Richard WJB, Harrigan A. Endocrine Emergencies-Hypoglycemia. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, (Eds.). *Emergency Medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill Co; 2004:1680-720
143. Lu CL, Hsu PC, Shen HN, Chang YH, Chen HF, Li CY. Association between history of severe hypoglycemia and risk of falls in younger and older patients with diabetes. *Medicine* 2015;94(33):1339.
144. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcomes. *New Engl J Med* 2004;315(20):1245-50.
145. Oyer DS. The science of hypoglycemia in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rew*2013;9(3):195-208
146. Bonds DE, Miller ME, Dudl J, Feinglos M, Ismail-Beigi F, Malozowski S, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage- secondary analysis of the accord clinical trial data. *BMC Endocr Disord* 2012;30:12-5.
147. Tran C, Gariani K, Herrmann FR, Juan L, Philippe J, Rutschmann OT, et al. Hypothermia is a frequent sign of severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Metabol* 2012;38(4):370-2.
148. Sako A, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki H, Katsuyama H, et al. Hospitalization for hypoglycemia in japanese diabetic patients: a retrospective study using a national inpatient database, 2008-2012. *Medicine* 2015;94(25):1029.
149. Elwen FR, Huskinson A, Clapham L, Bottomley MJ, Heller SR, James C, et al. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3(1):94.
150. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *BMJ Open Diab Res Care*2010;363(15):1410-8.
151. Wang HY, Chew G, Kung CT, Chung KJ, Lee WH. The Use of Charlson Comorbidity Index for Patients Revisiting the Emergency Department within 72 Hours. *Chang Gung Med J* 2007;30(5):437-44.
152. Senthilkumaran S, Meenakshisundaram R, Ponnuswamy S, Thirumalaikolundusubramanian P. Hypoglycemia and myocardial infarction: Inhibition of ischemic preconditioning response. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(3):473-4.

153. Richters L, Ortmann M, Faust M, Kramer S, Mallmann P, Harbeck N, et al. The oncological emergency case: paraneoplastic hypoglycemia in metastatic breast cancer - case report and brief review of the literature. *Breast Care* 2013;8(5):368-70.
154. Ma RCW, Lo RSK, Tai MHL, Chan JCN, Chow CC, Woo JLF. Recurrent Hypoglycaemia in a Patient with Metastatic Pancreatic Carcinoma. *PLOS Med* 2006;3(8):331.
155. Glynn N, Keane F, O'Shea D, Geoghegan J, Smith D. Hypoglycaemia-more than skin deep. *QJM* 2013;106(4):365-6.
156. Furukawa S, Kumagi T, Miyake T, Ueda T, Niiya T, Nishino K, et al. Suicide attempt by an overdose of sitagliptin, an oral hypoglycemic agent: a case report and a review of the literature. *Endocr J* 2012;59(4):329-33.
157. Dyer PH, Chowdhury TA, Milles J. Recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 2002;74(871):279-81.
158. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Harmsen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *CritCare* 2011;15(4):173.
159. Tsai TC, Lee CH, Cheng BC, Kung CT, Chen FC, Shen FC, et al. Body mass index-mortality relationship in severe hypoglycemic patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2015;349(3):192-8.
160. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased Mortality of Patients With Diabetes Reporting Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35(9):1897-901.
161. Katon WJ, Young BA, Russo J, Lin EH, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Association of depression with increased risk of severe hypoglycemic episodes in patients with diabetes. *Ann Fam Med* 2013;11(3):245-50.
162. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch of Intern Med* 2001;161(13):1653-9.

EKLER



EK-1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2015/200	
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Acil Servisinde Hipoglisemi Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Mustafa Burak SAYHAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
	Karar No: 22/13		Tarih: 02.12.2015
KARAR BİLGİLERİ	Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Murat UZUNTAŞ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödendiği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi			

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOÇAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Dekan a.
Dekan Yrd.

EK-2

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN HİPOGLİSEMİK HASTALARIN GERİ DÖNÜK
İNCELENMESİ ÇALIŞMA FORMU**

1.Hasta Adı		2.Yaş		3.Cinsiyet	<input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın	4.Geliş Tipi	<input type="checkbox"/>	Ayaktan	112
5.Taburculuk/ Yatış/ Ex	<input type="checkbox"/>	Taburcu	6.Bir ayda ikinci başvuru						
	<input type="checkbox"/>	Yatış	7.Hastanede kalış süresi						
	<input type="checkbox"/>	Ex							
8.Geliş GKS				9.Acilden Çıkış GKS					
10.Başvuru anı kan şekeri				11.İlk Tedavi Sonrası Kan Şekeri					
12.Vital Bulgular	Tansiyon			13.Geliş Şikayeti					
	Nabız								
	Ateş								
	Solunum Sayısı								
14.Mini mental Değerlendirme									
15.Nörolojik Muayene									
16. Solunum Sistemi Muayenesi									
17. Dolaşım Sistemi Muayenesi									
18. Batın Muayenesi									
19. Komorbidite									
KAH		HT		Malignite		KOAH			
SVH		KBY		Diabetik Ayak		Diğer			
Diabetik Retinopati		Siroz		Tiroid Hastalığı					
20. Laboratuvar Bulguları									
KŞ		Hb		Troponin		Lipas		Cl	
Üre		Htc		HBA1C		INR		Ca	
Cre		Plt		İdrar		APTT		Na	
HCO3		Alt		Ast		PTZ		K	
BE		pH		BK					
21. Kullandığı İlaçlar									
Anti Diyabetik	İnsülin			Anti HT		Bronkodilatör			
	Nanİnsülin			Antikoagulan		Kardiak İlaçlar			
Antilipit				Antiepilektik		Diğer			
22. Hipoglisemi Etyolojisi									