

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

**ACİL SERVİSE HIPOGLİSEMİ İLE BAŞVURAN
HASTALARIN ETYOLOJİSİ VE BAŞVURU SEMPTOMLARI**

**Dr.H.Mehmet ÇALIŞKAN
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2008**

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

**ACİL SERVİSE HIPOGLİSEMİ İLE BAŞVURAN
HASTALARIN ETYOLOJİSİ VE BAŞVURU SEMPTOMLARI**

**Dr.H.Mehmet ÇALIŞKAN
UZMANLIK TEZİ**

**Yrd.Dç.Dr.Ş.Hakan EREN
TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS
2008**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen ‘Tez Yazım Kılavuzu’na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin başlangıcından bitimine kadar çalışmalarımda büyük emeği geçen, değerli vakitlerini benden esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Ő.Hakan Eren'e,

asistanlığa başladığım ilk günden itibaren dostlukları ve yardımları için değerli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma teőekkürü bir borç bilirim...

ÖZET

Hipoglisemi herhangi bir nöroglikopenik semptom varlığında kan glukozunun 50 mg/dl(2,8mmol/l)nin altında veya semptom yokluğunda 40mg/dl (2,2 mmol/L) altında ölçülmesidir. Acil servislere en çok gelen endokrin acillerden biridir. Bu nedenle tüm acil çalışanlarının her zaman karşılaşılabileceği bir durumdur.

Çalışmamızda Ocak 2000-Mayıs 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim dalına başvuran, Acil gözlemede takip edilen ya da Dahiliye Endokrin Servisine hipoglisemi tanısı ile yatırılan olguların hipoglisemilerinin nedenlerini ve sıklıklarını analiz ettik. Elde edilen sonuçlar yaş, cinsiyet, kan şekeri seviyeleri, renal ve karaciğer fonksiyonları, teşhisleri, semptomları, tedavileri, komplikasyonları ve sonuçlarını kaydettik.

Araştırmaya aldığımız 225 hipoglisemili bireyin yaşı 17-89 arasında olup ortalama yaş değeri $59,15 \pm 18,62$ olarak bulundu. Bu bireylerin 98'i (%43.6) erkek ve 127'si (%56.4)ü kadındır. Olgular içinde 158(%70,2)vaka ile hipogliseminin en sık nedeni diyabetli hastaların tedavileri esnasında ortaya çıkan hipoglisemilerdir. En fazlada 103(%45.7) vaka insülinle yapılan tedavilere bağlı meydana gelmiştir. 55(%24.5) vaka ise diyabetli hastaların oral antidiyabetik kullanımına bağlı meydana gelmiştir. İkinci sıklıkla Reaktif hipoglisemi 26(%11,6)vaka da görülmüştür. İnsülinoma 6(%2,7) vaka'da, diğer kanserlere bağlı 5(%2,2) vakada, Sheean Sendromu 2(%0,9) vakada, kronik karaciğer hastalığı 2(%0,9)vakada, Gestasyonel diyabetes mellitus(GDM) 1(%0,4)vakada, yanlışlıkla Oral antidiyabetik(OAD) kullanımı 8(%3,6)vakada, suisit amaçlı OAD kullanımı 3(%1,3) vakada gözlemlenmiş olup 8(%3,6)vakanın nedeni bulunamamıştır. 7(%3,11) vaka ex olmuştur. 8(%3,6) vakada ise değişik derecelerde sekel kalmıştır.

Hipoglisemi acil servislere başvuruların küçük bir bölümünü oluştursa da her zaman için erken tanı konulup tedavi edilmelidir. Aksi takdirde hasta için hayati tehlike oluşturabilir ya da hayat boyu sekel kalabilir. Öncelikle bilinci kapalı olan hastalar dahil olmak üzere genel durum bozukluğu olan, konvülziyon, konfüzyonu olan ya da anormal davranışı olan her hastada kan şekeri bakılması ilk yapılacak işlerden biri olmalıdır.

SUMMARY

Hypoglycemia is defined as blood glucose less than 50mg/dl (2,8 mmol/L) with neuroglycopenic symptoms or less than 40 mg/dl (2,2 mmol/L) in the absens of symptoms. Hypoglycemia is one of the most common endocrine emergencies which is seen in the Emergency Departments (ED). That's why all ED's physicians must be prepared for this situations.

We analysed retrospectively the incidance and etiologys of hypoglycemia in the patients who admitted between January 2000- May 2008 to Cumhuriyet University Medicine Faculty Emergency Department and were treated because of hypoglycemia in Endocrinology Department. Data about age, sex, blood glucose levels, renal and liver functions, diagnoses, symptoms, drugs which were taken for DM, complications, sequelae and survival status were recorded .

During the study period 225 hypoglycemic patients were determinated. Patients age interval was between 17-89 and the medium age was 59,15±18,62. 127 patients (%56.4) were female, 98 patients (%43.6) were male. 158(%70,2) patients who were treated with antidiabetic drugs constituted the most common causes of hypoglycemia. 103 patients (%45.7) were treated with insulin and 55 patients (%24.5) with oral antidiabetic drugs. Reactive hypoglycemia was seen in 26(%11,6) patients as second cause. The other causes of hypoglycemia were as follows; İnsülinoma 6(%2,7) , non-insulinoma cancers 5(%2,2) , Sheehan Syndrome 2(%0,9), chronic liver diseases 2(%0,9), Gestastionel diyabetes mellitus(GDM) 1(%0,4), mistaken Oral antidiabetic drugs (OAD) 8(%3,6), suicidal aimed OAD using was seen in 3(%1,3) patients. In 8(%3,6) patients the reason could not be explained. 7 (%3,11) patients died and in 8 (%3,6) patients sequel occurred in different degrees.

Although hypoglycemia is seen rarely between the patients who admitted to emergency departments early diagnosis and treatment is important because of the bad prognosis and sequels that can occur . Blood glucose must be measured especially in the unconscious patients. Also patients with convulsion, confusion and anormal behaviours are candidated for hypoglycemia.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Hipoglisemi.....	2
2.2 Patogenez.....	2
2.3 Sınıflama.....	7
2.4 Etyolojik nedenler.....	15
2.4.1 Diyabetes Mellitus.....	15
A.tip 1.....	16
B.Tip 2 DM.....	17
2.4.2 Gestasyonel DM.....	33
2.4.3.Reaktif hipoglisemi.....	36
2.4.4 Adrenal yetmezlik.....	36
2.4.5 İnsülinoma.....	41
2.4.6 Sheehan Sendromu.....	44
2.4.7 Otoimmün hipoglisemi.....	46
2.4.8 Diğer kanserler.....	47
2.5 Tedavi.....	48
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4.BULGULAR.....	50
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	66
7.KAYNAKLAR.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA:	Amerikan Diabetes Association
ADH:	Antidiüretik hormon
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
DM:	Diabetes Mellitus
DKA:	Diyabetik ketoasidoz
GDM:	Gestasyonel diyabetes mellitus
GLUT:	Glukoz transport proteini
HK:	Hidrokortizon
IGT:	Glukoz tolerans bozukluğu
IGF2:	İnsülin like growth factor 2
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
MK:	Mineralokortikoid
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
MODS:	Multi organ yetmezlik sendromu
KKKA:	Kırım Kongo kanamalı ateşi
GIS:	Gastrointestinal sistem
SUR:	Sülfonilüre reseptörü
PPAR-Y:	Peroksizom proliferator activated reseptor gama agonisti

TABLÖLAR

Tablo 1: Kan Őekerinin dűŐmesine karŐıt-dűzenleyici hormonların cevabı	5
Tablo 2: Plazma glukoz dűzeyinde azalmaya verilen cevaplar	6
Tablo 3: Hipoglisemi semptomları	6
Tablo 4: Hipoglisemi nedenlerinin sınıflandırılması	6
Tablo 5: Diyabetes Mellitusun komplikasyonları	16
Tablo 6: İnsülinin tedavi endikasyonları	29
Tablo 7: Gestasyonel diyabetin kısa dűnem sonuŐları	34
Tablo 8: Gestasyonel diyabetin uzun dűnem sonuŐları	34
Tablo 9: Akut Adrenal krizin klinik ve labratuar bulguları	39
Tablo 10: ÇalıŐmaya alınan hastaların aldıkları tanıya gűre dağılımı	50
Tablo 11: Çalışmaya alınan hastalarda oad kullanım sıklığı	51
Tablo 12: ÇalıŐmaya alınan hastalarda insűlin kullanım oranları	52
Tablo 13: Hipoglisemi geliŐen vakalardaki kullanılan sűlfanilűrelerin tiplerinin sıklıĐı	52
Tablo 14: Hipoglisemi gelişen vakalardaki kullanılan Glitiazon Tipleri	52
Tablo 15: Hipoglisemi vakalarının AKŞ, BUN, Cr, CrCL değerlerinin	53
Tablo 16: Hipoglisemi vakalarında gelişen komplikasyonlar	53
Tablo 17: Vakaların tanılarıyla cinsiyetlerinin karşılaştırılmasında	54
Tablo 18: Hipoglisemi vakalarının sonuÇları	55

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoglisemiler acil servislere en çok gelen endokrin acillerden biridir. Hipoglisemi insülin bağımlı diyabetin en sık komplikasyonudur ve diyabette glisemik kontrolün optimizasyonunun sınırlandırılmasında temel sebeptir.

Hipoglisemi herhangi bir nöroglikopenik semptom varlığında kan glukozunun 50 mg/dl(2,8mmol/l)nin altında veya semptom yokken 40mg/dl (2,2mmol/l)nin altında olması olarak tanımlanır.

En sık nedenleri arasında antidiyabetik ilaçlar, insülinoma, diğer kanserler, kronik karaciğer yetmezliği ve endokrin bozukluklar olsa da hipogliseminin birçok nedeni vardır.

Hipoglisemi semptomları adrenerjik ve nöroglikopenik belirtiler olarak iki grupta toplanabilir. Hipoglisemili hastalar terleme, çarpıntı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu gibi basit semptomlarla gelebileceği gibi; bilinç bulanıklığı, konvülsiyon ve koma gibi ağır tablolarla hatta davranış bozukluğu ile de acil servislere başvurabilirler. Bu nedenle hipogliseminin değişik semptomları her zaman akılda tutularak tanı ve tedavisinde gecikmemek gerekir. Hipoglisemi uykuda bile geçirilebileceği için bazı zamanlarda farkına varılması zordur. Semptomlar uzarsa ve ciddi ise kalıcı beyin hasarı ve hatta ölüm olabilir. Akut hipoglisemilerde öncelikle beyin hasarlanmasını önlemek için hastalar acilen tedavi edilmelidir. Bu nedenle hipoglisemi acil tedavi edilmesi gereken bir durum olup tanınması hayatta kalmak için çok önemlidir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız hipoglisemi yapan hastalıkların veya durumların neler olduğunun tespiti, patofizyolojisi, klinik seyri, tanısal yaklaşımı ve aynı zamanda hangi semptomlarla sık karşılaşıldığını saptamak ve alınabilecek önlemlere ışık tutmak olacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipoglisemi

Glukoz yapımı ve kullanımı arasında çok sıkı bir dengenin bulunması nedeniyle insanlarda, plazma glukozu hem açlık ve hemde tokluk durumunda belirli sınırlar içerisinde (65-140 mg/dl) tutulur. Glukoz yapımı kullanımından fazla olursa, yapım ve kullanım oranlarına bakılmaksızın plazma glukoz konsantrasyonu artar. Aksine glukoz kullanımı yapımından fazla olursa bu sefer plazma glukoz konsantrasyonu azalır (1).

Plazma glukoz homeostazisini sağlayan kontrol mekanizmaları oldukça komplekstir. Diyabetes mellitusta olduğu gibi uzun süren plazma glukoz konsantrasyonundaki artışlar mikro ve makroanjiopatiden sorumludur. Diğer taraftan plazma glukoz konsantrasyonu belirli eşik değerin altına düşmesi beyin fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. Plazma glukoz konsantrasyonunda 10-15mg/dl'lik bir düşme endojen insülin sekresyonunun supresyonu için yeterlidir. Böylece insan vücudu için plazma glukozunda hafif bir düşmeyi tanıma; özellikle glukozda daha fazla düşmenin önlenmesi ve plazma glukozuna bağımlı olan beyin metabolizması ve fonksiyonunun devam ettirilmesi için oldukça önemlidir (1,2).

2.2.Patofizyoloji

Fazla miktarda enerjiye gereksimi olan beyin dokusunun yetişkin bir kişide takriben 1mg/kg/dak.(100 gr/saat)'lık bir enerji kaynağına ihtiyacı olduğu hesaplanmıştır. Teorik olarak beyin, ketonlar ve laktat gibi glukoz dışı maddeleri okside edebilmektedir. Gerçekten beyinin uzamış açlık durumlarında veya ketonların intravenöz infüzyonu esnasında ketonları enerji kaynağı olarak kullanabildiği gösterilmiştir. Beynin normal fonksiyonu için gerekli enerjinin %90'dan fazlasını glukoz oksidasyonundan sağlaması, glukoz sentezi yapamaması ve enerji rezervlerinin sadece birkaç dakikalık olması nedenleriyle beyin fonksiyonunun devam ettirilebilmesi için arteriyal dolaşım ile devamlı olarak glukoz desteğine gereksinimi vardır. Beyin hücreleri içine glukozun transportu insülin den bağımsızdır ve glukoz transport proteinlerine (**GLUT -1 ve GLUT-3**) ihtiyacı vardır (1,2).

Hem aç ve hem de tok durumda glukoz yapımını ve kullanımını düzenleyen faktörlerin en önemlisi insülin dir. Normal şartlar altında, karbohidrat alımından sonra

glukoz konsantrasyonunda yükselmeyi insülin sekresyonunda ani artma izler. Plazma insülin konsantrasyonunda oluşan artma glukoz kullanımını artırırken glukoz yapımını baskılar. Bunların aksine plazma glukoz konsantrasyonunda düşmeye insülin sekresyonunda azalma eşlik ederken, oluşan hipoinsülinemi glukoz kullanımında azalmaya ve endojen glukoz yapımında artmaya neden olur. Glukoz yapım ve kullanımı hızları insülin konsantrasyonundaki değişikliklerden bağımsız olarak glukagon, adrenalin, kortizol ve büyüme hormonundan da etkilenir. Tüm bu hormonlar insülin etkisinin aksine biyolojik etkiler oluştururlar (1,2,3).

Öğünleri izleyen 4-6 saatlik intervale sindirim sonrası evre (postabsorptif evre) adı verilmektedir. Bu evrede plazma glukoz konsantrasyonu ortalama 80-90 mg /dl ve glukoz kullanım hızı takriben 2 mg/kg/dak.'dır. Tüm glukoz kullanımının en az %50'si glukozun beyin tarafından insülininden bağımsız olarak tutulmasına bağlıdır. Kan hücreleri, renal medulla ve kas dokusu glukozu laktat ve piruvat'a kadar metabolize eder. Oluşan bu maddeler dolaşıma geçer ve glukoneogenesis'de substrat olarak kullanılır. Postabsorptif evrede kas, karaciğer ve adipoz doku gibi insüline hassas dokular genel glukoz kullanımının %30-50'den sorumludur (1,2).

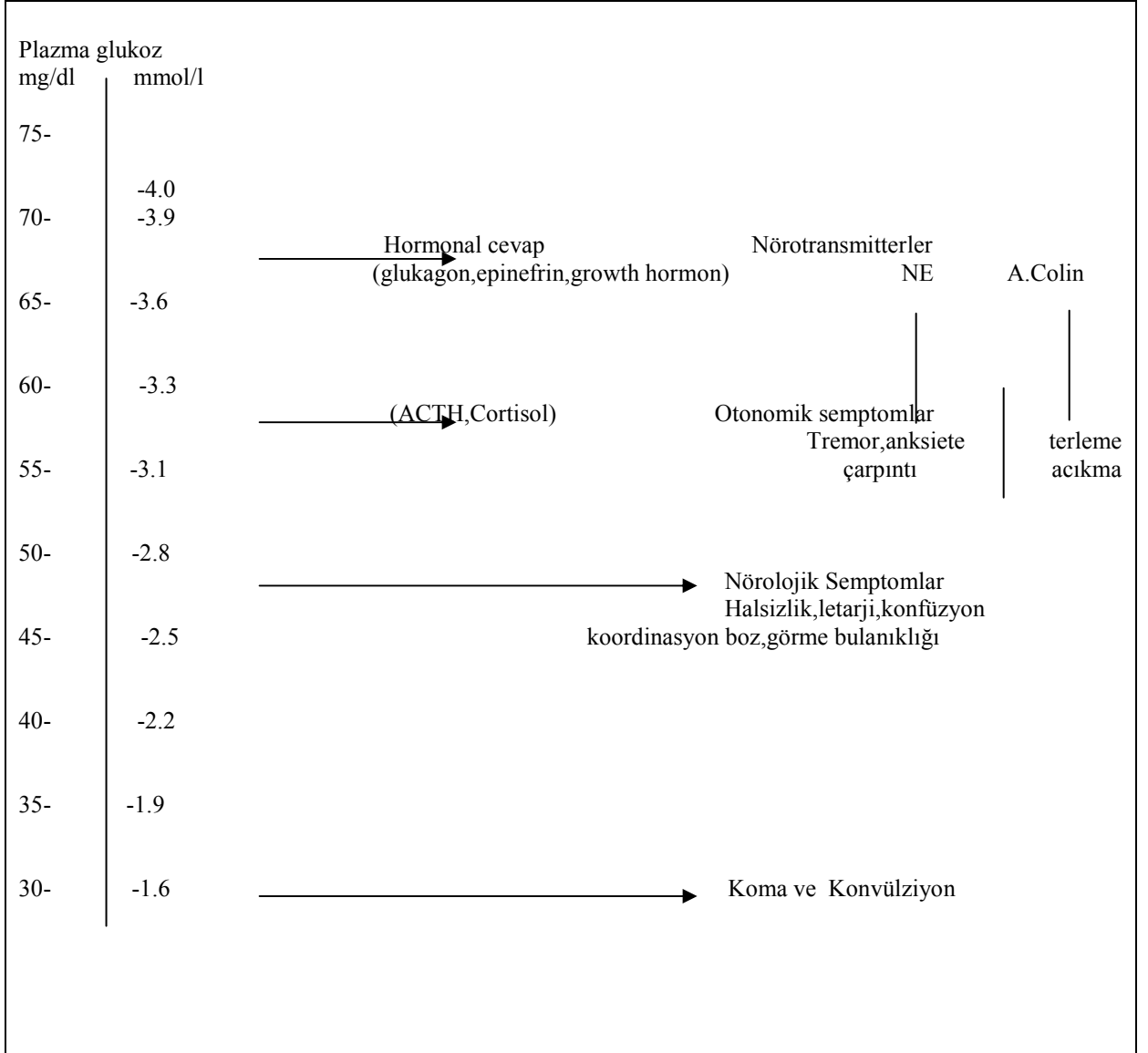
Eğer açlık postabsorptif perioddan daha fazla devam ederse, plazma glukoz konsantrasyonu 48-78 saat içinde azalarak, birkaç hafta devam edebilen 45-60 mg/dl'lik seviyelere düşebilir. Plazma serbest yağ asitleri ve keton cisimlerinin konsantrasyonları 7 kat artarak 72 saate kadar 1-2 mmol/l seviyelerine ulaşacaktır. Bu süre içerisinde glukoz kullanımını azalarak takriben 1 mg/kg/dak seviyesine gelir ve daha sonra değişmeden aynı oranda kalır. Bu değişikliklerden büyük oranda plazma insülin konsantrasyonunun azalması sonucu ortaya çıkan artmış lipolizis sorumludur. Gıda alımını takiben plazma insülin kan konsantrasyonunda hızlı artış, endojen glukoz yapımını baskılar. Sonuçta hepatik glikojenoliz baskılanırken glikojen yapımı stimüle olur. Oral glukoz alımının takriben %50'si karaciğer tarafından tutulurken, geri kalan kısmı insüline hassas dokular tarafından alınacaktır. Öğünü izleyen 3-4 saat içinde karaciğer tekrar dolaşıma glukoz vermeye başlayacaktır. Sonuçta dolaşıma verilen glukoz oranı ile glukoz kullanımı oranı arasında bir denge oluşarak plazma glukoz konsantrasyonu stabil halde tutulacaktır (1,2).

Klasik olarak hipoglisemi plazma glukoz konsantrasyonunun 50mg/dl/ (2.7mmol/l)'nin altında olması olarak tanımlanır. Bununla birlikte insanlarda

hipoglisemiye önleyici anti-insülinler(karşı-düzenleyici) mekanizma olan endojen insülin sekresyonunun baskılanması, daha önce bahsedilen postabsorptif periodtaki plazma glukoz değerinden daha aşağı seviyelerdeki bir değer olan 10-15mg/dl'lik plazma glukoz konsantrasyonunda aktive olmaktadır. Halbuki, anti-insülinler hormonların sekresyonu plazma glukoz konsantrasyonu 67mg/dl'de iken ortaya çıkmaktadır. Böylece daha konservatif bir düşünce ile hipoglisemi plazma glukoz konsantrasyonunun 75 mg/dl altına düşmesi olarak tanımlanabilir. Bu tanımlama sadece fizyolojik öneme sahip değildir. Aynı zamanda tekrarlayan hipoglisemileri önlemek için tip 1 ve tip 2 diyabetes melitusda intensif tedavi rejimlerindeki plazma glukoz dalgalanmalarının alt sınırını saptamak içinde oldukça önemlidir (1,3,4).

Glukoz karşı düzenleyici sistem insanların hayatta kalmaları için mevcut homeostatik sistemlerin en önemlilerinden birisidir. Fizyolojik şartlar altında uzamış açlık ve diyabetes melitusta oral veya parenteral hipoglisemik ilaçların verildiği durumlarda hipoglisemiye önleyerek veya hafifleterek metabolizmanın ve beyin fonksiyonunun korunması bu sistem sayesinde olmaktadır. Yapılan birçok çalışma beyinin gerçekten hipogliseminin algılanmasında önemli merkez olduğunu göstermektedir. Beyinde ögliseminin devam ettirilmesi hepatik glukoz yapımında artışı önlemediğinden hipoglisemiye algılayan merkezin bulunması gerektiği sonucu çıkmıştır (1,3,4).

Karşı düzenleyici sistem birçok farklı ortamlarda lokalize olmasına rağmen, primer olarak beyinde bulunmaktadır. Beyin hipoglisemiye algılar ve karşı-regülatör hormonların sekresyonunu(büyüme hormonu, kortizol) ve adrenal medulla ile adrenerjik sinir uçlarının stimülasyonunu başlatır. Karşı-düzenleyici sistem, düşük kan glukozuna ve santral nörojenik uyarılara direkt olarak cevap veren pankreas adacıklarında da bulunmaktadır. Karşı-düzenleyici sistemin birçok komponenti kendi içinde oldukça hassas integrasyona ve kooperasyona sahip olduğundan beyine yeteri kadar glukoz gidişini sağlayacak şekilde kritik hipoglisemi değerlerinin üzerinde plazma glukoz konsantrasyonunu devam ettirir. Bilinen karşı-düzenleyici faktörler; endojen insülin sekresyonunun baskılanması, anti-insülinler hormonlar (glukagon, katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol), birçok substratların (serbest yağ asitleri) sekresyonu ve karaciğerin otheregülasyonundan ibarettir (1,3,4).



Tablo 1=Plazma glukoz konsantrasyonunun azalmasına verilen otonomik cevaplar. Gerich JE et al: Hypoglycemia unawareness. Endocr Rev 1991;12:356 (5)

Plazma glukoz konsantrasyonunda düşme tipik olarak çeşitli cevapları ortaya çıkarır (**Tablo 1**). Plazma glukoz konsantrasyonu fizyolojik sınırlar içinde düşerken insülin sekresyonu azalır. Plazma glukoz konsantrasyonu fizyolojik sınırın hemen altına düşerken karşı-düzenleyici hormonların (glukagon, epinefrin, kortizol ve GH) sekresyonu artar. Daha düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında semptomlar hissedilirken, plazma glukozu düşmeye devam ederse bilinç bozukluğuna (felçler, şuur kaybı ve ölüm) neden olur (1,3,4).

Tablo 2. Plazma glukoz düzeyinde azalmaya verilen cevaplar

<u>Cevaplar</u>	<u>Plazma Glukoz Konsantrasyonu</u>
(mg/dl)	
1. İnsülin sekresyonunda ↓	~ 80
2. Glukagon ↑	
Epinefrin ↑	
Kortizol ↑	
GH ↑	-60
3. Semptomlar	~ 55
4. Bilinç (kognitif) bozukluğu	<45

Hipoglisemi, semptomları sıklıkla tipik bir özellik göstermesine rağmen spesifik değildir. "Whipple triadı tam olarak oluştuğu zaman (1-Semptomların hipoglisemi ile uygunluk göstermesi, 2-Plazma glukoz konsantrasyonunun hipoglisemi sınırlarında olması, 3-Plazma glukoz seviyesinin normale yükselmesi durumunda semptomların ortadan kalkması) semptomlar güvenle hipoglisemiye bağlanabilir (3).

Hipoglisemi nedeniyle otonomik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak fizyolojik değişikliklerin hissedilmesi sonucu nörojenik semptomlar ortaya çıkar. Titreme, palpasyon ve anksiyete adrenerjik semptomlardır. Bu semptomların belirginliğine hedef dokulardaki sempatik postganglionik sinir uçlarından salgılanan norepinefrin, adrenal medulladan salgılanan epinefrin veya her iki hormon katkıda bulunur. Bununla birlikte tremor sempatik nöral aktivasyona ve palpasyon adrenomedüller aktivasyona bağlanmaktadır. Kolinerjik semptomlar ise terleme, açlık hissi ve parestezidir. Bu semptomlarda sempatik, kolinerjik postganglionik nöronların rol oynadığı düşünülmektedir (1,4,5).

Nöroglikopenik semptomlar beyinin yeterli miktarda glukoz alamaması sonucu oluşur. Bu semptomların başlıcaları; düşünmede güçlük, konfüzyon, sıcaklık hissi, halsizlik ve yorgunluğu daha ağır bilinç bozuklukları olan davranış değişikliği, felçler, koma ve sonuçta ölüm izler. Nörojenik semptomlar dahil hipoglisemi semptomlarının hepsi aslında orijin olarak nöroglikopeniye bağlıdır (1,2,6).

Tablo 3: Hipoglisemi Semptomları

1. Nörojenik (otonomik-adrenerjik) Semptomlar

- Tremor
- Sinirlilik -Anksiyete
- Palpitasyon
- Terleme (soğuk)
- Acıkma hissi
- Parestezi
- Baş ağrısı

2. Nöroglükopenik Semptomlar

- Sıcaklık hissi
- Çabuk yorulma, halsizlik
- Baygınlık
- Baş dönmesi
- Konuşma güçlüğü
- Konfüzyon
- Koordinasyon güçlüğü
- İritabilite
- Davranış bozukluğu
- Görme bozukluğu
- Felçler
- Koma

Hipoglisemi insülinomalı hastaların çoğunluğunda görüldüğü gibi açlıkta ve postprandiyal evrede ortaya çıkabilir. Bazen de insülinomada hipoglisemi sadece postprandiyal periodda görülebilir (1,2,6).

2.3.Sınıflama

Hastanın klinik özelliklerine dayanan ve hekime daha kolay bir yaklaşım sağladığı düşünülen hipoglisemi sınıflandırılması **Tablo 4’de** verilmiştir (7).

Tablo 4. Hipoglisemi Nedenlerinin Sınıflandırılması (1)

I. Sağlıklı Görünen Hastalar

A. Birlikte Hastalığın Bulunmaması

- İlaçları
 - Etanol
 - Salisilatlar
 - Kinin
 - Haloperidol
- İnsulinoma
- Adacık hiperplazisi - Nesidioblastozis
- Persistan hiperinsülinemik hipoglisemi (çocuklarda)
- İnsülin dışı pankreatik hipoglisemi sendromu
- İnsülin ve sülfonilüre kullanımına bağlı hipoglisemi
- Ağır egzersiz
- Ketotik hipoglisemi

B. Kompanse durumda hastalığın bulunması

- İlaçlar
- İlaç verme hataları
 - Disopyramide
 - Beta-adrenerjik bloke edici ajanlar
 - Sulfidril ve tiol içeren ilaçlar
 - Beslenme bozukluğu

II. Sağlıksız görünen hastalar

- **İlaçlar**
 - Pentamidin ve pnömosistis pnömonisi
 - Sulfametaksozol-trimetoprim ve renal yetmezlik
 - Propoksifen ve renal yetmezlik
 - Kinin ve serebral malarya
 - Topikal salisilat ve renal yetmezlik
- **Hastalığın bulunması**
 - Düşük ağırlıklı çocuk
 - Beckwith-Wiedemann sendromu
 - Eritroblastosis fetalis
 - Diyabetli anne çocuğu
 - Glikojen depo hastalığı

- Aminoasit ve yağ asit metabolizma bozuklukları
- Reye sendromu
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı
- Hipopitüitarizm
- İzole GH yetersizliği
- İzole ACTH yetersizliği
- Addison Hastalığı
- Galaktozemi
- Herediter fruktoz intoleransı
- Karnitin yetersizliği
- Beyinde GLUT I yetersizliği
- Ağır karaciğer hastalığı
- Büyük tümörler (insülinoma dışı)
- Sepsis
- Renal yetmezlik
- Laktik asidoz
- Açlık
- Anoreksiya nervoza
- Feokromositoma operasyonu sonrası
- İnsulin reseptör antikoruna bağlı hipoglisemi
- Hastanede yatan hastalar
- Hipoglisemiye presipite eden hastalıklar
- Total paranteral beslenme ve insülin tedavisi
- Şok

Sağlıklı görünen hastalarda hipoglisemik bozukluklar hasta görünenlerden farklıdır. Hastanede yatan hastalarda hipoglisemi riski artmıştır ve çoğunlukla neden iyatrojeniktir. Görüldüğü gibi birçok farklı nedenlerden dolayı hipoglisemi meydana gelebilmektedir. Biz bu çalışmamızda daha sıklıkla karşılaştığımız nedenler üzerinde duracağız (1,7).

Tanı: Nöroglikopenik semptomları olan araya giren bir hastalığı olmayan sağlıklı görünen bir hastaya yaklaşım, hastalığı olan veya akut hipoglisemi atağı ile hastaneye yatan bir hastaya yaklaşımdan farklıdır (1,7).

A. Sağlıklı Görünen Hastada Hipoglisemi Tanısı

1. Plazma Glukoz Ölçümü:

Hipoglisemi semptomları spesifik olmasa da tanı için daha önce Whipple triadı olarak belirttiğimiz bulguların gösterilmesi gerekmektedir. Daha önce belirtilen spontan olarak oluşan semptomlar olduğu zaman ölçülen doğru olduğuna inanılan normal plazma glukoz konsantrasyonu hipoglisemik bozukluk olasılığını ortadan kaldırır. Daha ileri tetkiklere ihtiyaç yoktur. Spontan semptomlar esnasında hastaların kendilerinin yaptıkları kapiller glukoz ölçüm cihazları (glucometer) ile ölçümler hastaların genellikle tecrübeli olmamaları nedeniyle hatalı sonuçlara neden olabilir. Doğru şekilde ölçülmüş normal sınırlarda kapiller glukoz değeri hipoglisemi olasılığını ortadan kaldırır (7).

Spontan olarak hipoglisemi semptomları günlük normal aktiviteler esnasında ortaya çıkarsa plazma glukoz seviyelerinin ölçümü mümkün değildir. Böyle durumlarda hipoglisemi kararı doktorun daha dikkatli değerlendirmesine bağlıdır. Nöroglikopenik semptomların bulunması veya düşük plazma glukoz konsantrasyonu (<50mg/dl) hipoglisemi tanısı için daha ileri testlerin yapılmasını zorunlu kılar (7).

Uzamış Açlık Testi (72 Saat)

Hipoglisemi için uzamış açlık testi klasik bir tanı testidir. Hastanın aç bırakılması;1.Hastanın semptomlarına dayanarak hipoglisemiyi saptamak.

2.Hipogliseminin mekanizmasını tespit etmek gibi farklı amaçlara açıklık getirebilir. Birinci amaç için hasta aç bırakılırsa Whipple triadı gösterilmelidir. Eğer açlık testi 2'nci amaç için planlanmışsa "Whipple triadının daha önce kanıtlanmış olması gerektiğinden, plazma insülin ve sulfonilüre ölçümü yapılmalıdır. Bu durumda plazma glukoz konsantrasyonu ≤ 50 mg/dl olduğu zaman beta-hücre polipeptitleri (insülin, C-peptid ve proinsülin) baskılanmış olduğundan ve sulfonilüre hipogliseminin nedeni olmadığı daha önce tespit edildiğinden açlık testi sonlandırılmalıdır. Hipoglisemi semptomlarının veya belirtilerinin olmadığı ve ileri derecede düşmüş plazma glukoz konsantrasyonu(40mg/dl) saptanmayan hastalarda açlık testi 72 saate kadar sürdürülmelidir. Eğer hastada hem hipoglisemi semptomları ve hem de hipoglisemik sınırlarda plazma glukoz seviyeleri elde edilmişse veya

plazma glukoz konsantrasyonu < 55 mg/dl olduğu zaman Whipple's triadının gösterilmesi hedefimiz değilse 72 saatden önce açlık testi sonlandırılmalıdır (1,7).

Whipple triadının gösterilmesi zorunlu ise açlık testinin sonlandırılması kararını verme kolay olamayabilir. Bazı hastalarda hipoglisemi semptom ve belirtisi olmadan normalden hafif düşük glukoz seviyeleri saptanabilir. Diğer bazı hastalarda ise hem açlık testi esnasında hem de normal yaşantılarında hipoglisemi semptomları görülebilir, fakat bunlarda plazma glukoz seviyeleri bazen hipoglisemik sınırlar içinde bazen de dışında olabilmektedir. Böyle durumlarda özellikle açlıkta tüm ölçümler normal sınırlarda olursa semptomların hipoglisemiye bağlanması güçtür (1,7).

Hastanın plazma glukoz değeri hipoglisemik sınır içinde veya ona yakın seviyede olursa hipogliseminin silik semptomlar ve belirtileri için hastanın tekrar dikkatli bir şekilde muayene ve testlerden geçirilmesi gerekmektedir. Hipogliseminin semptom veya belirtilerinin yokluğunda bulunacak düşük plazma glukoz değerine dayanarak açlık testini sonlandırma, normal kişiler ile insüline bağlı olmayan hipoglisemik kişiler arasındaki ayırımı güçleştirir (7).

Diğer taraftan semptom veya belirtilerin oluşmadığı durumlarda uzamış açlık testinin negatif olduğuna karar vermede doğru bir yaklaşım değildir. Hastaların açlık testi esnasında yakından takibi ve nroglükopeninin silik belirtileri için dikkatli olmak şarttır. Eğer açlık testinin hemen başında plazma glukoz konsantrasyonu düşmüş olmasına rağmen nöroglükopenik belirtiler saptanmamışsa böyle hastaların 72 saat periodu boyunca a bırakılmaları gerekli değildir. Bir çalışmada uzamış açlık testinin insülinomalı hastaların %33'ünde 12 saat içinde, %75'inde 24 saat içinde ve % 92'sinde 48 saat içinde sonlandırıldığı saptanmıştır. 72 saat içinde negatif sonuç elde edilen hiçbir hastada açlık testinin 96 saate uzatılması ile pozitif bir sonuç değişikliği elde edilememiştir (1,7).

Uzamış açlık testi esnasında Beta hücre polipeptit konsantrasyonlarının yorumlanması aynı anda alınan plazma glukoz konsantrasyonlarına göre yapılmalıdır. Bu polipeptidlerin normal açlık değerleri plazma glukoz konsantrasyonu < 50mg/dl olduğu zaman geçerli değildir.

Plazma insülin ölçümü için 5μU/ml'ye kadar sensitif olan RİA kullanıldığı zaman insüline bağlı hipoglisemilerde plazma insülin konsantrasyonu>6μU/ml,

plazma glukoz konsantrasyonunun < 50 mg/dl olduğu insüline bağlı olmayan hipoglisemik hastalıklar ile sağlıklı kişilerde plazma insülin konsantrasyonu $< 5\mu\text{U/ml}$ dir (1,7).

İnsülinomalı hastalarda plazma insülin RIA ile ölçüldüğünde nadiren $100\mu\text{U/ml}$ yi geçer. $100\mu\text{U/ml}$ veya daha yüksek değerler ise dışardan insülin alındığını veya, insülin antikorların mevcudiyetini gösterir (7).

İnsülinin antiketojenik etkisi nedeniyle plazma beta-hidroksibutirat, hipoglisemik bozuklukların incelenmesinde uzamış açlık testinin sonunda (normal kişilerde 72 saat sonra) ve "Whipple tiradının saptanması esnasında veya plazma glukoz $< 55\text{mg/dl}$ olduğunda ölçülmektedir. Bu parametre insülinin yerine kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda insüline bağlı hipoglisemililerde plazma beta-hidroksibutirat konsantrasyonu 2.7 mmol/L'den daha düşük olarak bulunurken normal kişilerde veya insüline bağlı olmayan hipoglisemili hastalarda daha yüksek seviyelerde saptanmaktadır. Diğer bir insülin yerine kullanılabilen test uzamış açlık testinin sonunda 1 mg iv glukagona glukoz cevabıdır. Bu testle insülinin glikojenik ve antiglikojenolitik etkisi değerlendirilmektedir. 1 mg iv glukagon verildiğinde plazma glukozunda insüline bağlı hipoglisemili hastalarda açlık testi sonunda alınan plazma glukoz değerinde $>25\text{mg}$ 'den daha fazla bir artış olurken, normal kişilerde veya hiperinsülinemiye bağlı olmayan hastalarda daha düşük bir artış olmaktadır (1,7).

2. Karışık yemek testi (Mikst meal test)

Gıda alımını izleyen 5 saat içinde nöroglükopenik semptomları oluşan kişiler için karışık yemek testi uygulanabilir. Bu testin kötü yanı standardizasyonun olmamasıdır. Bu test esnasında uygulanan protokole göre hastaya normal yaşantısı esnasında semptomlara neden olan gıdaya benzer gıda olması sağlanmaktadır (1,8).

Eğer hasta karışık yemek testi esnasında nöroglükopenik semptom geçirir ve birlikte plazma glukozu <50 mg/dl olursa test pozitif olarak değerlendirilmektedir. Bu test esnasında ölçülecek beta-hücre polipeptidlerinin değerlendirilmesi için bir standart yoktur. Pozitif karışık yemek testi semptomların biyokimyasal olarak doğrulanmasını sağlar, hipoglisemi tanısını göstermez. İnsulinomalı hastalarda gıdalardan sonra (bazen sadece gıdalardan sonra) nöroglükopenik semptomlar ortaya çıktığından karışık yemek testi pozitif olan tüm hastalara uzamış açlık testi

yapılmalıdır. Biyokimyasal olarak doğrulanmış postprandiyal nöroglükopeni olsun veya olmasın karışık yemek testi pozitif ve uzamış açlık testi negatif olan hastalarda insülinomaya bağlı olmayan pankreatik hipoglisemi sendromu olasılığı düşünülmelidir. Böyle hastalara selektif arteriyel kalsiyum stimülasyon testi yapılmalıdır. Bu teste negatif cevap veren hastalarda post-prandiyal hipoglisemiye açıklamak için diğer nedenler araştırılmalıdır. Karışık yemek testi esnasında plazma glukozunda düşmeye bağlı olarak arttığından emin olmak için glukogon seviyeleri ölçülmelidir. Sağlıklı kişilerin önemli bir kısmında plazma glukoz değerleri ≤ 50 mg/dl olabileceğinden hipoglisemi tanısında 5 saatlik OGTT testi önerilmemektedir (1,8).

3. C-peptid baskılama testi

Eğer uzamış açlık testi (72 saat) kesin bir sonuç vermemişse hipoglisemi tanısına yardımcı olmak için C-peptid baskılama testi yapılabilir. Bu test aynı zamanda eleme testi olarak da kullanılabilir.

Bazı çalışmalarda, nöroglükopenik semptomları olan hastalara uzamış açlık testi yerine C-peptid baskılama testinin tercih edilmesi önerilmiştir. C-peptid baskılama testinin hastanede yatırmaya ihtiyaç göstermemesi ve daha kısa sürmesi (2 saat) gibi avantajları vardır. Bununla birlikte günümüzde tercih edilen bir test değildir (1,7).

4. İnsülin Antikorları

İnsülin antikorlarının saptanması otoimmün hipoglisemiye düşündürmelidir. Bununla birlikte insülin antikorları hipoglisemisi olmayan sağlam kişiler ile nadiren insülinomalı hastalarda da tesbit edilebilir (9).

5. Glikozile hemoglobin (HbA1c)

Yapılan çalışmalarda insülinomalı hastalarda, normal kişilerden daha düşük HbA1c değerlerine sahip oldukları saptanmıştır. Bununla birlikte glikozile hemoglobin ölçümü yöntemlerinin normal alt sınır değerlerinin çok hassas olmaması nedeniyle hipoglisemi tanı kriteri olarak çok güvenilir değildir. HbA1c $< \%4,1$ değerlerin sıklıkla insülinoma ile birlikte bulunduğu belirtilmesine karşın insülinomalı hastaların sadece %25'inde HbA1c bu limitler içerisinde (10).

6. Selektif arteriyel kalsiyum stimülasyon testi

Bu test invaziv bir girişimi gerektirmesine rağmen, dinamik biyokimyasal bir test olarak gözönüne alınmalıdır. Kullanılan arterlerin (hepatik ven, splenik arter, gastroduodenal arter, süperior mezenterik arter) bir veya daha fazlasında kalsiyum injeksiyonuna cevap olarak insülin konsantrasyonunda artış pankreasta insülinomayı veya hiperplazi/nesidioblastozisi akla getirir. Bu test kronik renal yetmezlikli hastada insülinoma olasılığını belirlemek için dinamik test olarak kullanılabilir (1,7).

B. Sağlıksız görünen hipoglisemili hastada tanı

Hipoglisemi ile birlikte bulunan bir hastalığı olan hastalarda; altta yatan hastalığın tespit edilmesi, onun hipoglisemi ile olan ilişkisini saptamak ve hipoglisemi ataklarının önlenmesi veya atağın azaltılması yeterli olabilir. Etanol hipoglisemisinde düşük inşülin ve C-peptid seviyesi, adrenal yetersizlikte düşük plazma kortizol konsantrasyonu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu (glikojen depo hastalığı, sepsis ve konjestif kalp yetmezliği) sonucu oluşan hipoglisemilerde iv glukagona yetersiz glukoz cevabı gibi sonuçlar saptanabilir (1,7).

Hastanede yatırılan hastalar genellikle birçok sistemi ilgilendiren ağır bir hastalığa sahiptir. Bu hastalar parenteral beslenmeye insülin ilavesi sonucu oluşabilecek iyatrojenik hipoglisemi ile altta yatan hastalığa bağlı hipoglisemi riski altındadır. Böyle hastalarda hipogliseminin nedenini ortaya koymada hastanın muayenesinden ziyade tıbbi kayıtlarının incelenmesi daha faydalı olabilir (1,6).

Sonuç olarak hipoglisemi tanısı; herşeyden önce hipoglisemi olasılığından şüphelenmeye, hipoglisemi yapan ilaç veya hastalıkların ve gerekiyorsa tanı kriteri olarak kullanılan metodların dikkatli şekilde değerlendirilmesini gerektirmektedir (1,7).

Nöroglikopenik semptom ve belirtilerin bulunduğu sağlıklı görünen hastalara hipoglisemi tanısını koymak oldukça zordur. Hipogliseminin insüline bağlı olarak oluştuğu hastalarda (insülinoma); plazma insülin $\geq 6\mu\text{U/ml}$ - RIA veya $> 3\mu\text{U/ml}$ -ICMA, C peptid ≥ 200 pmol/L- ICMA, proinsülin ≥ 5 pmol/L - ICMA, beta-hidroksibutirat ≤ 2.7 mmol/L ve hasta hipoglisemik ise İV glukagona plazma glukoz cevabı $\geq 25\text{mg/dl}$ olması tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan hipoglisemili hastalarda sülfonilüreyeye bağlı olma olasılığı plazma seviyesi ölçülerek araştırılmalıdır (7).

İnsülinoma dışındaki tüm spontan hipoglisemi olgularında tedavi yaklaşımı nedene yönelik olmalıdır. Reaktif hipogliseminin tedavisi ise beslenme fizyolojisi ile yakından ilgilidir. Glisemik indeks bu tedavide en önemli kavramdır. Yüksek lifli (sellülöz-hemisellülöz lignin gibi) düşük glisemik indeksli besinler seçilmeli, beslenmede rafine şekerlerden kaçınılmalıdır. Az ve sık öğünler alınmalıdır. Allerji ya da non-immünolojik besin reaksiyonları araştırılmalıdır. İnsülin salınımının kontrolü için ilaç tedavisi de önerilmektedir. Örneğin kalsiyum antagonistleri insülin salınımını inhibe ederek hipoglisemik atakları azaltabilirler. Antikolinergikler ve beta blokerler aynı amaçla kullanılabilir. Bununla beraber diyet çok zaman yeterli olmaktadır (7).

2.4. Etyolojik nedenler

2.4.1 Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus, pankreasın insülin salgısının mutlak veya rölatif yetersizliği ile oluşan karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, makro ve mikrovasküler komplikasyonlar ile kendini gösteren kronik bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. DM gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının, nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının ve erişkin körlüklerinin başta gelen nedeni olup giderek artan sıklığıyla dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya aday görünmektedir. DM'un Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere 2 tipi vardır. . Tip 1 DM(β hücre harabiyeti olup, mutlak insülin eksikliği vardır). Tip 2 DM(insülin direnci ve nispi insülin eksikliği veya insülin sekresyon defekti olabilir.),(1,10).

Epidemiyoloji

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte devam edeceği tahmin edilmektedir. Örneğin, 1976-1994 yılları arasında ABD'de erişkinlerde DM prevalansı %8.9'den % 12.3'ye çıkmıştır. Bu rakamlar içinde tanısı konmuş ve henüz tanı almamış DM olguları vardır. Benzer şekilde, glukoz tolerans bozukluğu (IGT) aynı zaman diliminde %6.5'dan %9.7'ye yükselmiştir. Dünyada her iki diyabet tipide artış göstermekle birlikte, tip 2 DM artışı çok daha fazla olmaktadır. Bu durum inaktivite ve obezite artışına bağlıdır (11,12).

Tip 2 DM, tüm diabetes mellitus'lu vakaların yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre günümüzde 150 milyon civarında olan Tip 2 diabetli sayısının önümüzdeki 10 yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ilk çeyreğinde ise 300 milyona ulaşacağı beklenmektedir. Bu artışın en olası nedenleri, hem yaşam biçimi değişikliklerine bağlı olarak hastalığın insidansının yükselmesi hem de vakaların daha erken teşhis edilmesidir (13-15).

A. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 (insüline bağımlı) diyabet genetik zeminde progressif beta hücre destrüksiyonu sonucu insülin yetersizliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Yaşamın her döneminde görülebilir ama ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetlilerin yaklaşık %7-10 oranı kadar bölümünü kapsar (16).

Tip 1 diyabet etyopatogenezinden sorumlu birçok etyolojik faktör tanımlanmıştır. Adacık doku kaybına bağlı etyopatogenetik nedenler içinde en önemlisi otoimmün saldırı nedeniyle ortaya çıkan beta hücre zedelenmesidir. Bu grup genel olarak literatürde Tip 1 diyabet olarak anılır ve insüline bağımlı diyabetin yaklaşık %90'undan sorumlu olan bu gruptur (16).

Tip 1 Diyabetin Otoimmün Patogenezi

Tip 1 diyabetin klinik bulgu vermesinden kısa bir süre öncesinde akut olarak beta hücrelerine yönelik otoimmün destrüksiyonun geliştiği, uzun süreli olan bir prelinik dönemi izliyerek ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Klinik semptomlar, ancak geç faz inflamatuvar dönemin sonunda, sağlam beta hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar. Günümüzde immunogenetik bilgilerin ışığı altında Tip 1 diyabetin uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izliyerek gelişen inflamatuvar olaylar (insülitis) sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (17).

Bu hastalarda insülin yokluğuna bağlı olarak dolaşımda aşırı miktarlarda glukoz ve yağ asidi birikir glukoz ve yağ asitleri hiperozmolalite ve hiperketonemiye neden olur. İnsülin eksikliğinin şiddeti ve ortaya çıkış hızı hastalığın şiddetini belirler (18,19).

Kanda artan glukoz glomerüler reabsorbsiyon sınırını geçtiğinden idrarla atılmaya başlar (**glukozüri**). Glukoz ozmotik etkiyle beraberinde sıvı çıkışını artırır

(poliüri, noktüri). Aşırı susama ve çok su içme **(polidipsi)** meydana gelir. Dolaşımdaki sıvının hiperozmolaritesi lens ve retinayı etkiler, görme bozukluğu ortaya çıkar. İştahın normal olması ve aşırı yemeye (polifaji) rağmen **kilo kaybı** meydana gelir. Başlangıçta kilo kaybı su, glikojen ve trigliserid depolarındaki azalmaya bağlıdır. Kronik dönemde kas dokusunda aminoasitler de kaybolur ve kilo kaybı devam eder. Plazma hacminin azalması **baş dönmesi ve güçsüzlük** oluşturur. Huzursuzluk, sinirlilik, infeksiyon eğilimi, kandidiazis, Protein katabolizmasında artma ve total K kaybı güçsüzlüğü artırır. **Paresteziler** olabilir (1,18,19).

İnsülin eksikliği çok fazlaysa ve kısa sürede meydana gelmişse hastada **bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, hipotansiyon,** derin ve hızlı solunum **(Kussmaul tipi solunum), bilinç bozuklukları ve koma(Diyabetik ketoasidoz koması)** meydana gelir. Hastada postural hipotansiyon, deri altı yağ dokusunda azalma, kaslarda zayıflama, karaciğer büyümesi, erüptif ksantomalar ve lipemi retinalis olabilir (1,18,19).

B. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM multifaktöriyel geçişli poligenik bir hastalıktır. Patogenezinde, genetik tip 1'e göre daha ağırlıklıdır. Çevresel faktörler arasında en önemlileri şişmanlık, sedanter yaşam tarzı ve ileri yaşlıdır(20,21). Tip 2 DM patogenezinde insülin yetmezliği ve insülin rezistansı iki önemli defektlerdir. Her iki defekt primer olarak hiperglisemiye ortaya çıkarabilmektedir (13).

Tip 2 DM'lu hastaların çoğunda herhangi bir semptom bulunmaz. Çok defa sinsi bir başlangıç gözlenir, kendisini komplikasyonlarla belli eder, %85'i obezdir. Başlangıç yaşı genellikle 40 yaşın üzerinde olup, hastaların ailelerinde genellikle tip 2 diabetes mellitus öyküsü vardır. Tip 2 DM'da insülin eksikliğinden çok insüline direnç vardır. Hastalığın ortaya çıkışı oldukça değişkendir (22).

Tip 2 DM'lularda poliüri, polidipsi, çabuk yorulma, halsizlik, polifajiye rağmen kilo kaybı, bulanık görme, parestezi, periferik nöropati, genel kaşıntı, kronik deri enfeksiyonları, enürezis noktürna, vulvovaginit, gebelikte hidramniyoz, iri bebek doğurma, ölü doğum, perinatal bebek kaybı, mikroanjiopati, erkekte impotans, hafif hipertansiyon gözlemlenebilmektedir. Bazı Tip 2 diyabetik hastalarda ilk geliş yakınması komplikasyonlara ait olabilir (22).

Diabetes mellitus, organizmada çok yaygın ve çeşitli komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır. Diabetes mellitusun seyri sırasında ortaya çıkan; Akut komplikasyonlar çoğunlukla hayatı tehdit eden acil başvurularındandır. En önemli akut komplikasyonlar hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz ve non ketotik hiperozmolar komadır Kronik komplikasyonlar, çeşitli organ ve sistemlerde görülmektedir. Diabetin kronik komplikasyonlarının önemi hastanın yaşam kalitesini düşürmesinden, belirgin morbidite ve mortaliteye yol açılmasından kaynaklanmaktadır (23).

Tablo 5. DM'un komplikasyonları (24)

A. Akut Komplikasyonlar	B. Kronik Komplikasyonlar
1. Diyabetik ketoasidoz	1. Diyabetin makrovasküler hastalığı
2. Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma	- Ateroskleroz
3. Laktik asidoz	- Koroner kalp hastalığı
4. Hipoglisemi koması	- Mezenter arter yetersizliği
	- Serebral iskemiler
	2. Diyabetin mikrovasküler hastalığı
	- Diyabetik retinopati
	- Diyabetik nefropati
	- Diyabetik nöropati
	- Diyabetik dermopati

Tip 2 DM Tedavi

Tedavi eğitim, diet, egzersiz, oral antidiabetikler ve insülini içerir (25).

Eğitim

Diabetli hastanın eğitiminde hemşireler, diyetisyenler, sosyal hizmet uzmanları, psikologlar ve doktorlar yer alır. Diyabetik hastanın eğitimi sırasında verilmesi gereken bilgiler diyabetin tanımı, tedavi yöntemleri, akut ve kronik komplikasyonları, oral antidiabetikler ve insülin kullanımını içermelidir. Özellikle tip 1 DM da insülin enjeksiyonu, kan ve idrar glukoz tayini ve takibi. Gıda alımı ve egzersize uygun insülin dozunun ayarlanması. Tip2 DM lulara oral antidiyabetiklerin etkileri,yan etkileri zamanla bazı hastalarda bunlara karşı direnç olabileceği öğretilmelidir. Hipoglisemi belirtileri tüm diyabetlilere; özellikle insülin ve

sulfonilüre kullananlara öğretilmeli tedavisi hakkında bilgi verilmelidir. Yine tüm diyabetlilere kişisel hijyen, ayak bakımı, cilt ve ağız hijyeni kısacası diyabetle yaşam şekli öğretilmelidir (26).

Diyet:

Diyabetin tedavisinde beslenmenin düzenlenmesi çok büyük öneme sahiptir. Birçok Tip 2 diyabetik hastada uygun bir diyet, egzersiz ve kalori ayarıyla antidiyabetik ilaca gerek kalmadan metabolik kontrol sağlanabilir. Tip 2 diabetes mellituslu hastaların %80-90'nı obezdir ve tedavinin ilk hedefi hastanın ideal kilo seviyesine getirilmesidir (26,27).

Kalori; hastanın yaşına, kilosuna, aktivitesine göre ideal kiloya verilecek kalori miktarı hesaplanır. Bazal kalori, ideal vücut ağırlığının kilogramı başına 20 kalori verilmesidir (28). Karbonhidrat; erişkinlerde günlük enerjinin %55-60'ı karbonhidratlardan sağlanmalıdır (29).

Protein; erişkinlerde günlük enerjinin %15-30'u proteinden sağlanmalıdır. Nefropati varsa protein 0,8 gr/kg/gün olarak kısıtlanmalıdır(26) Yağ; erişkinde total kalorisinin %25-30'nu oluşturmaktadır. Bununda %10'dan azı doymuş , %6-8 çoklu doymamış , %12-14 tekli doymamış yağ asidi içermelidir (30,31).

Fiber; yüksek posalı diyetin insülin ve kan glukozu üzerine yararlı etkileri görülmüştür (38) Tatlandırıcılar; enerji içeren tatlandırıcılar (fruktoz, sorbitol, mannitol, ksilitol) ve enerji içermeyen tatlandırıcılar (sakarın, aspartam, asesülfam-K, siklamat, sukralaz) olarak iki gruptur (32).

Alkol; 1 gr alkol 7 kcal enerji verir. İçerdiği yüksek enerji değeri nedeniyle alkol kullanımı kısıtlanmalıdır. Diyabetlide alkol; insülin hipoglisemisi, nöropati, glukoz ve lipit kontrolü bozuk ve obez hastalarda özellikle kısıtlanmalıdır. Yetersiz kalitede yiyecek ve öğün atlanması insülin tedavisi alan diyabetiklerdeki en yaygın hipoglisemi nedenlerinden biridir (29).

Egzersiz

Hipoglisemik etkisi nedeni ile egzersiz diyabetes mellitus tedavisinin önemli bir komponenti olarak önerilmiştir ancak düşük kalori alım sonrası yapılan

ağır egzersizin hipoglisemi riski vardır. İnsülin tedavisi alan diyabetikler özellikle egzersize bağlı hipoglisemiye yatkındırlar (33,34).

Normal ve diyabetik bireylerde uzun süreli ve muntazam yapılan egzersiz kaslarda bulunan GLUT-4'ün sayısındaki ve aktivitesinde artma sağlayarak insüline duyarlılığı artırır. Egzersiz ile kilo ve abdominal yağ miktarı azalır, insülin duyarlılığı artar. Trigliserid düzeyi azalır, HDL düzeyi artar ve kan basıncı düşer. Egzersizin 6. haftasından sonra Hb A1c de %1-1,5 lik bir düşme olur. Egzersizin Tip 1 DM gelişmesini önlediğine dair delil olmasada regüler egzersizin Tip 2 DM' a karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Hipoglisemiyi önlemek için, insülin tedavisi alan diyabetikler düzenli olarak egzersiz yapan kas bölgelerine yakın yerlere enjeksiyon yapmaktan kaçınmaları ve egzersizden önce extra karbonhidrat almaları veya insülin dozlarını azaltmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Diyabetik hastaların Hipogliseminin tehlikeli olabileceği yerlerdeki sporları (dalğıklık, dağcılık, motor sporları)ve ve ağır egzersiz yapmaları uygun olmaz (33,34).

Oral Antidiabetikler

Amerika Diyabet Derneği'nin (ADA) tedavideki güncel hedefleri şunlardır(35).

- 1 Açlık plazma şekeri 90-130 mg/dl
- 2 Tokluk plazma şekeri <180mg/dl
- 3 Normal HbA₁C düzeyi % 4-6
- 4 Hedeflenen HbA₁C düzeyi < %7
- 5 Risk altındaki hastalarda HbA₁C düzeyi < % 6

Tip 2 diabetes mellituslu bir hastada diyet ve egzersize rağmen bu tedavi hedeflerine ulaşılamıyorsa tedaviye oral antidiyabetik ilaçlar eklenir. Toplam 5 gurup oral antidiyabetik vardır. Bunlar 1.Biguanidler,2.Sülfanilüreler,3.Glinidler,4.Alfa glukozidaz inhibitörleri,5.Glitiazonlar (36).

1. Biguanidler(Metformin)

Biguanidler kas ve adipoz dokunun glukoz uptake'ini artırır, insüline direnci azaltır. Karaciğerde glukoneogenezi azaltarak perferik dolaşıma glukoz çıkmasını azaltırlar. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde, GLUT4 reseptör sayı

ve aktivitesinde artmaya sebep olarak insülin duyarlılığını artırır. Bağırsak hücrelerinde glukozun laktat dönüşümünü artırır. Lipitleri azaltır ve iştahı baskırlar (37).

Metforminin biyoyararlanımı %50-60'dır. İdrar yolu ile atılırlar. Başlangıç dozu günde bir kez, yemek sonrası 500 mg'dır. Maksimum bölünmüş dozlarda 3 gr/gün dozuna yükseltilebilmektedir tok karnına alınmalıdır. Açlık plazma glukozunu %60-70mg/dl ve HbA_{1C} yi %1,5-2 oranında düşürmektedir (38,39).

Başlıca yan etkileri gastrointestinal sisteme olup iştahsızlık, bulantı, kusma, metalik tat, karın ağrısı görülebilir. Nadir olarak laktik asidoza yol açabilir. Vitamin B12 ve folik asit emiliminin bozulmasına sebep olarak megaloblastik anemiye neden olabilir. Metformin yüksek kan glukozu seviyelerini azaltırken hipoglisemiye neden olmaz metabolize olmadan böbrek yolu ile atılır. Gastrointestinal sistem yan etkileri siktir(%20) o nedenle düşük dozda başlanıp yavaş yavaş artırılmalıdır.(500-850mg) hastalar genel olarak yorgunluk ve kırgınlıktan şikayet ederler. Sirozlu, böbrek ve Karaciğer yetmezlikli hastalarda alkolik hastalarda ve kalp yatmezlikli hastalarda laktik asidoz riski artacağı için kullanılmamalıdır (37,38).

Kontrendikasyonları; renal yetersizlik (kreatinin düzeyi kadında > 1.4, erkekte > 1.5 üzerinde ise) , karaciğer yetersizliği, kardiovasküler kollaps, ciddi enfeksiyon, iyotlu kontrast madde kullanımı, major cerrahi operasyon, metabolik asidoz, gebelik ve laktasyonda kullanılmaz (39).

2 Sulfonilüreler

Etkileri pankreasın beta hücre membranı üzerindeki sulfonilüre reseptörü (SUR)'ne bağlanarak membran potansiyelini değıştirirler. Böylece hücre membranında Ca kanalları açılır. Bol miktarda Ca beta hücrelerine girer ve mikrofibrilleri kasarak insülin salgılatır. İnsülin sentezinde değışiklik yapmazlar var olan insülinin sekresyonunu arttırırlar (40).

Sulfanilüre gurubu ilaçlar birinci kuşak sulfanilüreler(Tolbutamid, asetoheksamid, tolazamid, klorpropamid)ve ikinci kuşak sulfanilüreler (Glibenklamid, gliburid, gliklazid, glikuidon, glimepirid)olmak üzere alt guruplara ayrılırlar etkinlik bakımından aralarında çok fark yoktur.(40)İkinci kuşak sulfonilüreler tama yakın oranda absorbe edilirler. Karaciğerde metabolize edilirler.

İdrar ve feçes ile atılırlar (41). Sulfonilüreler yemekten yarım saat önce verilmelidir. Düşük dozda başlanılıp glisemik kontrol elde edilene kadar 4-7 gün aralarla maksimum doza çıkılmalıdır (42). Sulfonilüreler açlık plazma glukozunda %60-80 mg/dl'lik, HbA_{1C} düzeyinde ise % 1,5-2 oranında düşme yaparlar (43).

Sulfonilüre başlanan hastaların %5-10'u ilk ay içerisinde bu ilaç grubuna cevap vermezler. Buna primer sulfonilüre yetersizliği denir. Diğer bir grup diabetik hasta ise başlangıçta sulfonilüre tedavisine iyi cevap verir fakat yıllar sonra plazma glukoz kontrolü bozulur ve tedaviye cevap vermemeye başlarlar. Buna da sekonder sulfonilüre yetersizliği denir (44).

En sık görülen ve en önemli yan etkileri hipoglisemidir. Ağır hipoglisemi tesadüfen veya kasti fazla dozda alınma sonucu veya özellikle metabolize edilmesinde bozukluklar olduğunda uzun yarı ömürlü ilaçların birikimi yolu ile ortaya çıkabilir. Bu yönden en önemli ilaç klorpropamiddir. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda çok dikkat edilmelidir. Klorpropamide, hipoglisemi riski olan ve renal yetmezliği bulunan hastalarda tavsiye edilmez. Hipoglisemi riski AKŞ'nin dikkatli ve sık aralıklarla kontrolü ile azaltılabilir. Yapılan bazı çalışmalar hafif hipogliseminin klorpropamidden ziyade glibenklamidde daha sık rastlandığını göstermektedir. Glibenklamidde reaktif hipoglisemi sık görülürken klorpropamid kullananlarda ise nokturnal hipoglisemiye meyil fazla olur. Herhangi bir sulfonilüre ile hipoglisemi görülebilir ise de nadiren mortaliteye neden olabilir. Sulfonilüreler yağda erir ve kanda albumine bağlanarak taşınır. Aspirin, warfarin ve monoamin oksidaz inhibitörleri gibi diğer proteine bağlanan ilaçlarla yer değiştirerek hipoglisemik epizodları ortaya çıkarabilir. Alkol, hepatik glikoneogenezisi baskılayarak hipoglisemiye kolaylaştırabilir. Sulfonilüre kullanan hastalarda kiloda artma olabilir. Yapılan birçok çalışmada sadece diyetle tedavi edilen hastalardan biraz daha fazla olmak üzere üç yıl içinde kiloda ortalama 3 kg'lık bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu kilo alma kısmen diyete daha az uyulmasına bağlı olabilir. Sensitivite reaksiyonları, eritema multiforme ve diğer deri reaksiyonları, kolestatik sarılık ortaya çıkarabilirse de sık değildir. Böyle reaksiyonlar genellikle kullanılan sulfonilüreye spesifiktir ve ilaç değiştirilirse tekrar ortaya çıkmaz. Klorpropamide ve tolbutamid akut intermittant porfiriayı tetikleyebilir. Klorpropamid böbrek tübüllerini antidiüretik hormona (ADH) hassaslaştırır ve özellikle yaşlı hastalarda su

retansiyonu ile hiponatremi yapabilir. Klorpropamide bağlı alkol flushing (disülfuram-antabus) etkisi bu ilacı alan hastaların %10'unda görölr. Yüzde kızarma çok belirgin olabilir ve bazen de bronkospazm ile birlikte bulunabilir. Diğer herhangi bir sülfonilüre ile de hafif derecede flushing olabilir (45).

Özellikle yaşı hastalar sülfonilüreye bağlı hipoglisemiye duyarlıdır: karaciğer disfonksiyonu tolbutamide, acetohexamide ve tolazamide, ikinci jenerasyon bileşimler olan glyburide ve glipizide in hipoglisemik etkilerini uzatır; renal yetmezlik sülfonilürelerin özellikle de klorpropamide ve glyburide in kan glukozunu düşürücü etkilerinin uzun süre devam etmesini sağlar. Kreatin klirensinde azalma olan yaşı hastalar klorpropamid veya glyburide ile tedavi edildiklerinde uzamış ve şiddetli hipoglisemi için çok yüksek riskli ve talbutamide veya glipizide gibi kısa etkili ajanlar ile tedavi edilirken daha düşük riskli olarak görünürler. Warfarin, fenilbutazon veya sülfonamidler gibi diğer farmakolojik ajanların varlığında sülfonilürelerin hipoglisemik etkileri uzayabilir.

Sülfonilüre yan etkileri (41,45)

- Hipoglisemi
- Alerjik reaksiyonlar
- Karaciğer toksisitesi
- Hematolojik bozukluklar
- Mide-barsak yakınmaları
- Flushing
- Kilo alımı
- Uygunsuz ADH sendromu

Sülfonilürelerin kullanılmaması gereken durumlar (41,45)

- Tip 1 DM
- Diyabetin akut komplikasyonları (ketoasidoz, hiperozmolar durum)
- Pankreas hastalığına veya pankreatektomiye bağlı sekonder DM
- Akut stresli durumlar(ameliyatlara, travma, majör cerrahi)
- Ağır enfeksiyonlar
- Sülfonilürelere alerjisi olanlar
- Hipoglisemiye meyilli hastalar
- Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyondur.

3. Non- sulfonilüre sekretogoglar(Glinidler)

Meglitinidler ya da Glinidler sulfonilüre yapısında olmayan fakat insülin sekresyonunu stimüle eden yeni geliştirilen bir ilaç grubudur. Bu grupta repaglinid, nateglinid ve mitiglinid vardır (46).

A. Repaglinid

Glibenklamidin sulfonilüre olmayan kısmından türetilen benzoikasit derivativesi olup non-sulfonilüre insülin sekretogogudur. Beta hücre aracılığı ile insülin sekresyonunu artırır (47).

Hızlı başlangıç ve kısa süreli etki sayesinde preprandiyal uygulandığında fizyolojik salınımına benzer şekilde insülin sekresyonuna etki ederler. Oral alımı takiben hızlı absorbe edilir. KC'de metabolize edilmekte ve %90 safra yolu ve %10 idrar ile atılmaktadır. Bu yüzden hafif ve orta derecede böbrek yetersizliğinde kullanılabilir (48).

Repaglinid tedavisine düşük dozda 0,5 mg/gün başlanmalı, glisemik kontrol elde edilene kadar maksimum doza (16mg/gün) çıkılmalıdır. Repaglinid açlık plazma glukozunu %60 mg/dl ve HgA₁C düzeyini %1,5-1,9 oranında düşürür (49).

Repaglinid'in temel özellikleri (49)

Non-sulfonilüre insülin sekretogogudur (Benzoik asit derivativesi).

Sulfonilüreler gibi K-ATP kanalları kapatarak etkinlik gösterir.

Etkisi için glukoz gereklidir.

Sulfonilürelere göre etkisi daha hızlı başlar ve daha kısa sürer (Ortalama 4-6 saat).

Öğünlerden 15 dakika önce 0,5 mg dozlarla başlanır (günde 3 veya 4 kez 0.5-4 mg, max. 16 mg/gün).

%90 feçes ile atıldığı için renal yetmezlikte kontrendike değildir.

Özellikle post-prandiyal hiperglisemide etkilidir.

Sulfonilüre'lere göre daha az hipoglisemi ve kilo alma görülür.

Yan Etkileri; hipoglisemi, bulantı, kusma, karın ağrısı, aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (46,47).

Kontrendikasyonları; Tip I DM, şiddetli enfeksiyon, major cerrahi, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, gebelik ve laktasyondur (46,47).

Uyarılar ve önlemler

- * Adrenal ve pituiter yetmezlikli hastalardaki glukoz düşürücü etkisi açık değildir.
- * Orta-şiddetli hepatik yetmezliği olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.
- * Şiddetli renal yetmezliği olanlarda kullanımı sınırlıdır
- * Stres ile ilişkili durumlarda (ateş, travma, cerrahi, enfeksiyon); tedavinin devamında repaglinid'in kesilip insülin'e geçilmesi daha uygun olur.
- * NPH insülin ile kombine kullanımı için endikasyon yoktur. 2 çalışmada 6 olguda MI bildirilmiştir.
- * Yaşlılarda, malnütrisyonlu hastalarda, pediatrik yaş grubunda güvenlik ile ilişkili yeterli veri yoktur (46,47).

B. Nateglinid

Etkisi sulfonilüre ve repaglinide göre çok daha hızlı başlar ve daha kısa sürer. Bu nedenle postprandial hiperglisemide etkilidir ve hipoglisemi daha az görülür (50).

Hızlı bir şekilde absorbe edilir. KC'de metabolize olur. Vücuttan atılım yolu böbreklerdir, %85'i idrar ile atılır (51). Nateglinid yemeklerden 15-30 dakika önce günde 3 kez 120 mg dozunda kullanılır (52). Tokluk kan şekeri düzeyini daha fazla düşürür (50).

Yan Etkileri; hipoglisemi(%2), baş dönmesi(%4), artropati(%3), Üsye(%10), Flu-like sendromu(%4), sarılık, kaşıntı, bulantı, kusma, karın ağrısı, aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (51).

Kontrendikasyonları; tip I DM, şiddetli enfeksiyon, major cerrahi, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, gebelik ve laktasyondur (52).

4. Alfa - Glukozidaz İnhibitörleri

Akarboz, miglitol ve vogliboz'u içerir. Türkiyede sadece akarboz mevcuttur. Postprandiyal düşük glikoz seviyesi olan bireylerde hipoglisemi ve kilo alım riskini artırmaksızın glisemik kontrolü sağlar. İnsüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabetin tedavisinde kullanılır (53).

İnce bağırsak hücrelerinin fırçamsı yüzeyinde bulunan alfa glukozidaz enzimini bloke ederek, nişasta, dekstrin, maltoz ve sukroz gibi kompleks karbonhidratların parçalanmasını geciktirerek postprandial gliseminin birden artışı önlerler (53).

Yarılanma ömrü uzundur. Emilmeyen bir ilaç olduğu için böbreklerden değişmeden atılır. Başlangıç dozu günde 3 defa yemeğin ilk lokması ile birlikte 50 mg' dır. Daha sonra doz 3x100 mg artırılabilir. Postprandial glisemiye %50-60 mg/dl, açlık glisemisini %20-30 mg/dl ve HgA₁C düzeyini %0,5-1 oranında düşürür (53).

Yan Etkileri; gastrointestinal sisteme ait semptomlar sık görülür. Karında dolgunluk hissi, daire ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir (36).

Kontrendikasyonları; iltihabi barsak hastalıkları, kolon ülserasyonları, parsiyel barsak tıkanıklığı, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, gebelik ve laktasyondur (36,53)

5. Thiazolidinedionlar(Glitazonlar)

1980'li yıllarda deneysel çalışmalarda "insülin sensitizers" olarak tanımlanan thiazolidinedionlar nükleer peroksizom proliferatörleri ile etkinleşen reseptörlerin agonistidir. Peroksizom proliferator activated reseptor gama (PPAR-Y) agonisti olan bu gruba daha kısa bir isim olarak "glitazonlar" veya "thiazolidinedionlar" adı da verilmektedir (54).

Glitazonlar kimyasal yapılarındaki farklılıklara göre troglitazon, roziglitazon ve pioglitazon olarak üç gruba ayrılır. Troglitazonun 1997'de piyasaya çıkışından sonra yoğun bir biçimde kullanılarak HbA₁C, kan şekeri düzeylerine, artmış trigliserid, insülin ve proinsülin konsantrasyonlarına olumlu etkileri gösterilmiş ancak idiosenkratik hepatotoksisteye yol açması nedeniyle 2000 yılında kullanımdan çekilmiştir. Günümüzde Tip 2 Diyabet tedavisinde kullanılmaya devam edilen roziglitazon ve pioglitazon ise 1999'da onay almıştır. Her ikisi içinde hepatotoksisteye yaptıkları konusunda ciddi bir kanıt bildirilmemiştir (55).

Glitazonlar Yağ dokusu, kas ve karaciğerde glukoz kullanımını artırarak ve glukoz üretimini azaltarak insülin duyarlılığını artıran oral antidiyabetik ajanlardır. İnsülin sekresyonuna etkileri yoktur (55).

A. Rozigitazon

Rozigitazon karaciğerde, adipoz dokuda ve kasta insülin duyarlılığını artıran thiazolidinedion grubundan bir ilaçtır. Rozigitazon kullanılmasıyla serbest yağ

asitleri, keton cisimleri, trigliserid düzeylerinde azalma, HDL düzeyinde ise artma görülmektedir. Yapılan çalışmalarda LDL düzeyinde artma görülmüş bunun yanında daha çok aterojenik olan LDL'nin subtiplerinden özellikle beta fraksiyonunda ise bir azalma olduğu bildirilmiştir (56,57,58).

Hafif ve orta şiddette böbrek bozukluğu ya da hemodiyaliz uygulanan son dönem böbrek yetmezliğinde roziglitazonun farmakokinetiği değişmemiştir. Böbrek yetersizliği nedeniyle ilaç dozunda ayarlama yapılması gerekmemektedir. Yaşlı kişilerde (65 yaş ve üzeri) roziglitazonun farmakokinetiğinde fark olmadığı görülmüştür. Yaşlılarda doz ayarlama yapılmasına gerek yoktur. Karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda ilacın dozu azaltılmalıdır. Bilinen aktif karaciğer hastalığı olanlara roziglitazon başlanmamalıdır (59).

Klinik Kullanım:

Tip 2 diyabetin erken döneminde ve hiperinsülinemi döneminde diyet ve egzersizle beraber tek ajan olarak monoterapide veya metformin, sülfonilüre ve insülin ile beraber kombine tedavide kullanılır. Roziglitazon plazma glukoz düzeylerini anlamlı olarak düşürür ve insülin duyarlılığını artırır (60,61).

Günlük başlangıç dozu 1x4 mg veya 2x2 mg'dır. Glisemik kontrol sağlanamazsa maksimum dozu 8 mg/gün olarak yükseltilebilir. Roziglitazon açlık plazma glukozunu 30-60 mg/dl ve HbA_{1C} düzeyini %1-1,5 oranında azaltır (62).

Yan Etkileri:

Tip 2 diabette roziglitazona tolerans genellikle iyidir. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve karın ağrısı görülmüştür (59).

Roziglitazon kullanımında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma bildirilmişse de şimdiye kadar görülen karaciğer yetmezliği ve siroz vakası olmamıştır. Roziglitazon troglitazondan yaklaşık 100 kat kadar daha güçlüdür. Bu sebebele roziglitazon daha etkili olduğu için daha düşük dozlarda kullanılır bu da ilacın karaciğer toksisitesini azaltır. Troglitazon anlamlı miktarda enterohepatik dolaşıma katılmakta ve primer olarak karaciğer tarafından atılmaktadır. Roziglitazonun böbreklerden atılması ve metabolitlerinin enterohepatik dolaşıma yeniden katılmaması daha az hepatotoksik olmasına sebep olabilir (62).

Roziglitazon yaklaşık 8 hafta kullanıldıktan sonra vücut ağırlığında yaklaşık 2-4 kilo kadar artmaya sebep olabilir. Vücut ağırlığındaki artma birçok faktöre bağlıdır. Genel olarak glisemik kontrolün iyileşmesi, azalmış glukozüri ve kalori retansiyonu kilo alımı ile sonuçlanabilir. Birçok çalışmada kilo alımının, subkutan yağ dokusunun artışı ve visseral yağlarda düşüşle birlikte olduğu gösterilmiştir. Roziglitazon kullanılmasıyla, leptin seviyelerinde düşme olmasının iştahda artışa yol açarak kilo alımına neden olabileceği düşünülmektedir (62).

Roziglitazon doza bağımlı sıvı retansiyonuna sebep olarak hafif, orta decede bir periferik ödeme, nadiren pulmoner ödeme ve konjestif kalp yetmezliği olan hastaların kalp yetmezliği semptomlarının artmasına yol açabilir. Hemodilüsyona bağlı hemoglobin ve hemotokrit düzeylerinde hafif bir düşme görülebilmektedir (62,63,64).

Kontrendikasyonları:(63,64)

1. Karaciğer hastalığı olanlar, karaciğer fonksiyon testlerinde 2,5 kat üzerinde yükseklik olanlar.
2. New York Heart Association'a göre class III. ve IV. derece KKY'si olanlar
3. Gebelik, laktasyon ve çocuklar
4. Kronik ağır böbrek yetmezliği olanlar
5. Tip 1 diyabetiklerde kullanılmamalıdır.

B. Pioglitazon:

Thiazolidinedion grubundan bir ilaç olan pioglitazon PPAR - γ agonistidir. Etki mekanizması roziglitazon gibi insülin duyarlılığını artırarak açlık plazma glukozu, HbA_{1C} ve lipid düzeylerini düşürmektedir(9).Günlük doz 15-30 mg günde tek doz olarak kullanılır. Yarı ömrü 3-7 saattir. KC'de metabolize olur. Eliminasyonu safra yolu ile olur. Yan etkileri roziglitazonla benzerdir (1).

Diyabette İnsülin Tedavisi

Diyabetin insülinle tedavisinde insanın normal fizyolojik insülin dinamiğini taklit etmeye çalışmanın en iyi yöntemi dört kez insülin enjeksiyonunun kullanıldığı

intensif insülin tedavisidir. Bu protokolda öğünlerden Önce kısa etkili insülin(en uygunu hızlı etkili analog) ve gece yatarken NPH veya uzun etkili insülin(en uygunu uzun etkili analoglar) kullanılmaktadır. Bu en uygun protokola rağmen hala fizyolojik insülin dinamiği sağlanamamakta ve arayışlar devam etmektedir. Tip1 DM'li hastalar ile oral antidiyabetik ilaçlara ve diyet tedavisine cevap vermeyen tip2 DM'li hastalarda insülin kullanılmalıdır. İnsülin tedavi endikasyonları **Tablo 6'de** verilmiştir (1,65).

Tablo 6. İnsülin tedavi endikasyonları (1,65)

- Tip 1 DM
- OAD'lere cevap vermeyen tip 2 DM(sekonder sulfonilüre yetersizliği)
- Diyabetin akut komplikasyonları (DKA, hiperozmolar nonketotik durum)
- Diyabetin kronik komplikasyonları (retinopati, nefropati, diyabetik ayak)
- Pankreatektomi geçirenler.
- Cerrahi yapılacak hastalar.
- Akut stres durumları ve diğer endokrin hastalıklar (ağır enfeksiyonlar, myokard infarktlüsü, Cushing sendromu).
- Diğer nedenler (AKŞ>300 mg/dl olanlar, majör organ hastalıkları, insülin etkisini bozan ilaçlar

Etki süresine göre insülin türleri (1,65)

Kısa etkili insülinler

Regüler insülin

Analog insülinler

Orta etkili insülinler

NPH

Lente

Uzun etkili insülinler

Ultralente

Analog insülinler(Glargine/Detemir)

Karışım insülinler(premiks insülinler)

A.Kısa etkili insülinler

1.Regüler insülin(kristalize insülin)=Hipoglisemik etkileri subcutan verildikten sonra 15 dk içinde başlar maksimum etkiye 1-3 saatlerde ulaşarak takriben 5-7 saat etkileri devam eder. Subcutan, intravenöz ve devamlı cilt altı infüzyon yapılabilir. Özellikle diyabetik ketoasidoz tedavisinde, cerrahi müdahale esnasında ve sonrasında, akut enfeksiyonlar esnasında faydalıdır (1,65).

2.Hızlı etkili analog insülinler=İnsülin lispro ve insülin aspartı içerir. Yemekten hemen önce yapılır. Etkisi çok hızlıdır. Yemek sonrası insülin piklerini sınırlar etkisi kısa sürelidir bazal insülin desteği gerekir (65).

Lispro insülin=Dolaşımında daha hızlı ve daha yüksek pik insülin seviyesine erişir, etkisi daha kısadır.15 dk da etki başlar.1 saat içinde pik seviyeye ulaşır ve 2-4 saat içinde etkisi kaybolur. Klinik çalışmalarda regüler insüline göre daha az hipoglisemi yaptığı, özellikle postprandiyal hiperglisemide daha iyi düzelme olduğu saptanmıştır. İntensif insülin tedavisinde öğünlerden önce günde 3 kez lispro verilmesi ve gece yatmadan öncede uzun etkili analogların(glargine, detemir)başlanması bugün en ideal teavi gibi gözükmemektedir. Hem daha iyi glisemik kontrol sağlanır hemde hipoglisemi, özellikle noktürnal hipoglisemi daha az görülür (65).

Aspart insülin=Yine buda çok kısa etkilidir, yemeklerden 15 dk önce verilmelidir yemekten 15 dk sonra bile enjekte edilse regüler insülinle aynı antihiperglisemik etki gösterir. Gestasyonel diyabette daha iyi glisemik kontrol sağlamakta anne ve fetus üzerinde herhangi bir yan etkisi belirlenmemiştir. İnsülin aspartın 30/70 hazır karışım preparatlarıda kullanıma girmiştir ve regüler insülinin karışımlarından daha iyi metabolik kontrol sağlar (65).

B.Orta etkili insülinler

1. NPH (Nötral Protamin Hagedorn veya isophane) insülin: Bir kısım protaminle iki kısım solubil kristalize çinko kombine edilerek, etkisinin başlaması geciktirilmiştir. Etki süresi ve pik etkisi yönünden lente insüline benzer. Lentenin aksine regüler insülin, NPH ile karıştırılabilir. Eğer NPH insülin şişelerinden uzun süre. Küçük dozlar halinde insülin çekilirse, süspansiyon halindeki partiküllerin toplandığı veya şişe kenarına yapıştığı gözlenebilir. Bu şişeler genellikle oda sıcaklığında muhafaza edilenlerdir. Böyle insülinlerin etkinliği bozulacağından dikkat edilerek kullanılmalıdır (66).

2. Lente insülin: Bu insülin %30 semilente, %70 ultralente karışımından ibarettir. Türkiyede preparatı bulunmadığından bu insülinle ilgili tecrübemiz bulunmamaktadır (1,66).

C.Uzun etkili insülinler

1.Ultralente: Etkisi oldukça geç başlar(4-5 saat) ve maximum etki 8-14 saatlerde görülür etkisi 36 saat kadar sürer Türkiyede kullanılan preparatı yoktur (67).

2.Uzun etkili analoglar

İnsülin glargine(lantus):NPH'dan çok daha yavaş ve uzun etkilidir. Belirgin pik etki göstermediğinden hipoglisemik etki ve özelliklede nokturnal hipoglisemi daha az olmaktadır. NPH insülinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda günde tek doz şeklinde verilen glargine insülinin günde iki kez enjekte edilen NPH'dan daha iyi glisemik kontrol sağladığı ve hipogliseminin daha az görüldüğü saptanmıştır (67).

İnsülin detemir (levemir):Albumine bağlanmış olan esterleşmemiş yağ asitleri ile insülin molekülünün birleştirilmesidir. Böylece insülinin albumine bağlanması insülin absorpsiyonunu geciktirerek etki süresini uzatmaktadır. Bazal insülin gereksinimini karşılamak için geliştirilmiş yeni bir solübl uzun etkili analog insülinidir. Tip 1 DM li hastalarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda tek doz detemir insülin alanlarda NPH'a göre daha iyi glisemik kontrol ve daha az hipoglisemik reaksiyon görüldüğü bildirilmiştir (1,67).

3.Karışım insülinler(premiks insülinler): Özellikle görme bozukluğu veya ellerde koordinasyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmak üzere ilk önce %70 NPH ve %30 regüler insülin içeren premiks insülin preparatları geliştirilmiştir. Daha sonra flakon şeklinde veya insülin kalemleri ile de kullanılabilen (kartuş-penfil şeklinde) memleketimizde de bulunan değişik karışım oranlarında 10/90, 20/80, 30/70, 40/60 ve50/50 insülinler vardır. İnsülin analoglarının hazır karışım insülin preparatları bulunmaktadır. Bunlardan birisi lispro insülin ile nötral protaminin değişik konsantrasyonlarda (75/25, 50/50 ve 25/75) karışımı ile oluşturulan hazır karışım insülinlerdir (NPL). Diğerleri ise insülin aspart (%30) ve bunun protamin süspansiyonu (İnsülin aspart/NPH 30/70 veya bifazik insülin aspart 30) yakın bir zamanda kullanıma girmiştir. Her iki hazır karışım analog insülinler ülkemizde de kullanılmakta olup, tip1 ve tip2 DM tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (1,67).

İnsülin tedavisine başlama kararı (1,66)

1.Tip1 DM'li hastalar

2.OAD'ye cevap vermeyen Tip 2 DM'li

3. Tip 2 DM li hastalarda başlangıçta erken olarak intensif insülin tedavisi yapılırsa, beta hücrelerin otoimmüniteye bağlı yıkımını ve adacık hücre antijenitesini azaltarak tip 2 DM'nin total insülin yetmezliğine doğru gidişini yavaşlatabilmekte, apoptozisi önlemekte ve böylece faydalı olmaktadır.

4. Diyabetli hastanın tipine bakılmaksızın başlangıçta 250-300 mg/dl den fazla açlık plazma glukozu ile gelen hastalara glukoz toksisitesini önlemek için bir süre insülin tedavisi yapılmalı ve daha sonra insülin tedavisine devam kararı değerlendirilmelidir.

5. Tip 1 DM veya Tip 2 DM olsun diyabetli gebe hastalar insülin kullanmak zorundadır.

6. Tedavinin ilk birkaç ayında birçok tip 1 DM li hastada glisemik kontrolü sağlamak için gerekli insülin günlük dozunun çok düşük seviyelere indiği görülür. Bazı vakalarda ise insülin geçici bir süre için tamamen kesilebilir. Bu remisyon balayı(honey moon)periyodu olarak isimlendirilir. Birkaç hafta veya birkaç ay devam edebilir. Bu durum rezidüel insülin sekresyonunun ve insülin sensitivitesinin geçici bir süre için düzelmesine bağlıdır. Tam olarak insülinin kesilmesinden ziyade düşük dozlarda devam edilmesi öneriliyor.

7. intensif insülin tedavisinin hedefi APG'nun ideal olarak 70-130mg/dl arasında tutulmasıdır (1,66).

İnsülin Tedavisinin komplikasyonları

a) Farmakolojik komplikasyonlar. Hipoglisemi, hipertrofik lipodistrofi, ödem, kilo alma

b) immün komplikasyonlar. İnsülin lipoatrofisi, insülin antikorları, insülin alerjisi (67)

Hipoglisemi

İnsülin kullanan diyabetli hastalarda en sık görülen akut komplikasyondur. İnsülin kullanan tüm hastalar günün birinde hafif veya ağır hipoglisemi geçirir. Tip 1 DM'li hastaların %4-7 sinde moraliye nedeni primer veya sekonder olarak oluşan hipoglisemidir. Hızlı etkili ve uzun etkili insülin analoglarında hipoglisemi daha az görülmektedir en kısa sürede tanı konulup hemen tedavi edilmelidir. Bu nedenle insülin kullanan hastalara hipoglisemi semptomları çok iyi anlatılmalıdır ve önlem alınması öğretilmelidir (67).

Tip I diyabetiklerin hipoglisemi nedenleri

Çoğu tip I diyabet hastası hipoglisemiye yetersiz glukagon yanıtı gösterir. Bu nedenle bu hastalar hipoglisemiden kurtulmak için otonomik adrenerjik yanıtı bağımlıdırlar. Bazı hastalar özellikle de uzun süreli diyabeti, otonomik nöropatisi veya rekürren hipoglisemik atak öyküsü olan hastalar hem glukagon hem de epinefrin yanıtından yoksundurlar ve insüline bağlı hipoglisemiye karşı hemen savunmasızdırlar (67).

İnsülin tedavisi alan diyabetiklerde hipogliseminin çeşitli sebepleri (67,69)

A) Stres: Fiziksel veya psikolojik stres hipoglisemi kontrolü için insülin dozunun artırılmasını gerektirir. Stresler azaldığında prestres dozlarının azaltılması daha sonraki hipoglisemi ataklarından kaçınmak için gereklidir.

B) Hipokortikolizm: Diğer sebeplerle açıklanamayan hipoglisemik atakları olan tip1 diyabet hastalarında azalmış insülin ihtiyacı nadir görülen nedenleri gösterebilir. (örnek: addison hastalığı).

C) Diyabetik Gastroparezis: insülin bağımlı diyabetiklerde açıklanamayan postprandiyal hipoglisemi atakları otonomik nöropati sonucu görülen gecikmiş mide boşalması nedeniyle olabilir. Radyoizotopik markerlar içeren solid veya likid yiyecekler kullanılarak yapılan ve gastrik motiliteyi gösteren uygun radyolojik çalışmalar ile bu tanı kesinleştirilebilir.

D) Gebelik: gebelik ilk trimesterde yüksek fetal glukoz tüketimi nedeniyle insülin ihtiyacını azaltır.

E) Renal Yetmezlik: İnsülin degradasyonu ve renal glukoneogenezin zarar görmesi sebebiyle, hepatik glukoneogenez ve yiyecek alımı azaldığında renal yetmezlik insülin dozunda bir azalma yapılmasını gerektirir.

F) İlaçlar: Pek çok farmakolojik ajan insülinin etkilerinin arttırabilir ve hipoglisemiye zemin hazırlayabilir. En çok suçlanan ilaçlar etanol, salisilatlar ve beta adrenerjik blokerlerdir. Beta blokaj, yağ asidi ve glukoneojenik substrat salınımını inhibe eder ve plazma glukagon seviyelerini düşürür; ayrıca, semptomatik yanıt değişir çünkü hipoglisemi boyunca dolaşımdaki katekolaminler ve nörojenik sempatikler boşaltımdan kaynaklanan adrenerjik stimülasyona yanıtta kan basıncının tehlikeli değişikliklerine karşın taşikardi bloke olur. Ancak, terleme, açlık ve huzursuzluk gibi semptomlar beta-blokerler ile maskelenmez ve bilinçli hastalarda hipogliseminin göstergeleri olarak kalırlar.

İnsülin ve sülfonilüre alan diyabetik hastalarda ACE inhibitörleri ile tedavi hipoglisemi riskini artırır, çünkü bu ilaçlar kaslara kan akımını artırarak dolaşımdaki insüline sensitiviteyi artırır (68).

2.4.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

İlk kez gebelikte tanımlanan glikoz intoleransıdır. Bu hastalarda gebelik öncesi glikoz metabolizması bozukluğu ile ilgili bir tanı yoktur. Tedavide diyet ve insülin gerekebilir, bu durum tanıyı değiştirmez gebelik sonrası tablonun kalıcı olup olmaması tanıyı değiştirmez. Tesbit edilmemiş gebelik öncesi glikoz intoleransı veya bunun gebelikle başlayıp başlamaması tanıyı değiştirmez (69,70,71)

Açlık glikozu 105 mg/dl nin üzerinde ise gebeliğin son 4-6 haftasında intrauterin fetal ölümler görülür. GDM'de diğer komplikasyonlar gelişmemişse, açlık hiperglisemisi yoksa perinatal mortalite yüksek değildir (70,71).

Tablo 7: Gestasyonel diyabetes mellitusun kısa dönem sonuçları

(1,70,71)

- Perinatal mortalite artışı
- Fetal asidoz
- Makrosomi riski yüksek (4500 gr üzerinde)
- Doğum travması artışı
 - Omuz distoziası
 - Erb's paralizisi; Brachial pleksus zedelenmesi
- Neonatal hipoglisemi.
- Neonatal sarılık,
- Neonatal polistemi,
- Neonatal hipokalsemi,
- Annede hipertansif hastalık gelişimi riski,
- Sezeryan ile doğum ihtiyacının artması.

Tablo 8: Gestasyonel diyabetes mellitusun uzun dönem sonuçları (1,70, 71)

- Gebelik sonrası özellikle artmış Tip 2 DM riski,
- Obezite ve diğer bilinen riskler bu riski daha da artırır,
- Adacık hücre otoimmünitesi belirteçleri Tip 1 riskini gösterir,
- GDM'li annelerin çocuklarında adolesan veya genç erişkinlik döneminde:

- Artmış obezite riski,
- Artmış glikoz intoleransı riski,
- Artmış diyabetes mellitus riski

Türkiyede yapılan GDM çalışmalarında polihidramnios, preeklamsi, oligohidramnios daha sık tesbit edilmiştir.

Gestasyonel diyabetes mellitusda tedavi

Tedavi üç ana başlık altında incelenebilir. Bu hedeflerde amaç açlık glikozunun(kapiller) 90mg/dl altında olmasını, tokluk 1. saat ise 120mg/dl altında olmasını sağlamaktır. Tedavide yapılacak olanlar sağlıklı beslenme, egzersiz, insülin tedavisidir(73).

a)Sağlıklı Beslenme önerileri

Beslenme önerileri gebelik için gerekli besinleri içermelidir. Tatlandırıcılar az miktarda kullanılabilir. Obez olanlarda (vücut kütle indeksi 30 kg/m^2 üzerindeyse) total kalori %30-33 kısıtlanmalıdır. O andaki ağırlığa göre verilecek kalori 25kcal/kg olmalıdır. Morbit obezlerde kalori 12-15 kcal/kg'a kadar kısıtlanabilir, fakat hastalar yakından izlenmelidir. O andaki kilo ideal kilonun % 80'ninin altındaysa 40 kcal/kg kalori verilir. Besin öğeleri dağılımı; karbohidratlar kaloringin % 40'ını, proteinler % 20'sini, yağlar % 40'ını oluşturmalıdır. Obez olmayan kadınlarda genellikle 2000-2500 kcal/gün arası yeterlidir. Öğünler 3 ana, 3 küçük öğün şeklinde, günde toplam 6 kezde verilmeli, karbohidratlar gün içine dengeli şekilde dağıtılmalıdır (Kalori dağılımı; Sabah % 40, Öğlen % 30, Akşam % 30) olmalıdır (72).

b) Egzersiz

Periferik insülin direncini önlemesi veya azaltması nedeniyle önemlidir. Kardiyovasküler performansı artırır, açlık ve tokluk glikoz düzeyini düşürerek insülin başlanmasını geciktirir. Hipertansiyon veya düşük tehditinde egzersiz yapılmamalıdır. Egzersiz sırasında kardiyak output artacağı, besin ve oksijen fetusdan uzaklaşacağı için fetus anoksisi oluşturabilir. Egzersiz sırasında kontraksiyon izlenmelidir. Sırt üstü yatarak yapılan egzersizler yapılmamalıdır (fetal hipoksiyi artırır). En uygun egzersiz üst ekstremiteler veya yürüyerek yapılandır (72).

c) İnsülin Tedavisi

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan annelerde istenilen hedeflere yukarıda bahsedilen 2 temel prensiple ulaşılmadığında insülin tedavisi

başlanmalıdır. İnsülin tedavisinin zamanında verilmesi fetal morbiditeyi azaltır. Gebelik süresince oral antidiyabetiklerin kullanımı önerilmez (71,73).

Tedavide insan insülini kullanılmalıdır. Analog insülinlerle ilgili yeterli veri yoktur. Hiperglisemi için özellikle postprandiyal glikoz düzeyleri izlenmelidir. Hastalara kendi kendine glikoz düzeyini Ölçerek kontrol edecek bir ortam mutlaka sağlanmalıdır. İdrarda glikoz takibinin tedavide yeri yoktur (71,73).

Açlık glukozu 105mg/dl üzerinde gebelik normal süresini geçtiyse fetal Ölüm riski yüksektir. Bu hastalarda fetal abdominal çevre ölçülmelidir. Fetal asimetri olup olmadığı mutlaka ve özellikle de 3. trimesterde izlenmelidir. İnsülin tedavisi verilecek anneyi belirlemede yardımcı olabilir (70,73).

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan hastalarda; uyum iyi değilse, glikoz düzeyleri ayaktan kontrol edilemiyorsa, gebelikte hipertansiyon gibi diğer gebelik komplikasyonları geliştirse, gebelik süresi 42 haftayı geçtiyse, fetal akciğer gelişimi uygunsa ve serviks doğum için uygun hale gelmişse doğum başlatılabilir (73).

Doğum için seçilecek yöntem diğer obstetrik endikasyonlara göre yapılmalıdır. 38. haftayı geçmesine rağmen doğum eylemi başlamamışsa, fetus 4500 gramın üzerindeyse sezaryen ile doğum yaptırılabilir (73,74).

2.4.3.Tokluk Hipoglisemisi (Reaktif Hipoglisemi)

Reaktif hipoglisemi erken ve geç olarak sınıflandırılabilir. Erken hipoglisemi, ince bağırsağa doğru hızlı karbonhidrat geçişini takiben hızlı glukoz absorpsiyonu ve hiperinsülinizm olduğunda meydana gelir. Gastrointestinal cerrahi sonrası görülebilir ve özellikle gastrektomi sonrası görülen "Dumping Sendromu" ile ilişkilidir. Dumping Sendromu fonksiyoneldir ve nervus vagus aracılı parasempatik sinir sisteminin aşırı aktivitesi sonucu olabilir. Geç hipoglisemi erken insülin salınımındaki bir gecikme nedeniyle olabilir. Daha sonra glukoz testi süresince ilk hipergliseminin abartılması ile sonuçlanır. Sonuç olarak abartılmış insülin yanıtı geç hipoglisemiye neden olur. Erken ve geç hipoglisemi ayrıca şeker içeren sulandırılmış alkol karışımları kullanıldığında (cin, tonik, rom) glukoz insülin sekretuar yanıtında etanolün etkisinin bir sonucu olarak da meydana gelebilir (69,75).

2.4.4 Adrenal Yetmezlik

Primer Adrenal yetmezlik (AY) adrenal bezin bilateral harabiyeti sonucu gelişir ve düşük kortizol, yüksek ACTH düzeyi ile karakterlidir. Primer AY'de adrenal korteksin her üç tabakasında da harabiyet vardır. Klinik bulgu ve belirtiler adrenokortikal dokunun en azından %90 kadarı harap olana kadar görülmez. Sekonder AY ise hipotalamusun fonksiyon bozukluğuna bağlı CRH eksikliği veya hipofize ait bozukluklara bağlı ACTH eksikliği sonucu oluşur (1,76,77).

Batı toplumlarında tüberküloz sıklığında azalma olmasına karşın AY insidansı geçmiş yıllara göre artış göstermektedir. Bunun altındaki neden otoimmün adrenalit vakalarındaki artıştır. Görülme sıklığı 4. dekatta pik yapar, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür (78).

Otoimmün adrenalit: Batı ülkelerinde AY'nin en sık etyolojik nedeni otoimmün adrenalit olup tüm vakaların %80-90'ını. Bu vakaların %75'inde adrenal beze karşı otoantikörler (otoAb) mevcuttur ve %50'si diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte. Buna karşın yaygın otoimmün hastalıklardan tip 1 diyabetes mellitus ve Graves hastalığında adrenal otoAb veya AY bulunma oranı ancak %1-2, otoimmün hipoparatiroidizmde %16'dır (77).

Primer adrenal yetmezlik (76,77)

Otoimmün Poliendokrin Sendrom tip1 (Addison hastalığı, kronik mukokutanöz kandidiazis, hipoparatiroidizm, diş mine hipoplazisi, alopesi, primer gonadal yetmezlik)

Otoimmün Poliendokrin Sendrom tip2 (Schmidt sendromu) (Addison hastalığı, primerhipotiroidizm, primer hipogonadizm, tip I diyabetes mellittis. pernisiyöz anemi, vitiligo).

İnfeksiyonlar; Tüberküloz, Fungalinfeksiyonlar (histoplazmozis, kriptokokkozis, Sitomegalovirüs, HIV. Türkiyede AY'nin en sık nedeni tüberkülozdur(%50)

Metastatik tümör (Akciğer, gastrointestinal, meme, böbrek kanseri metastazı veya lenfoma)

İnfiltrasyonlar (Amiloidoz, Hemokromatoz)

İntra-adrenal kanama (meningokoksemik sepsis-"Waterhouse-Friderichsen" sendromu)

Adrenolökodistrofiler(AY+sinir sisteminde demyelinizasyon)

Konjenital adrenal hipoplazi

DAX-1 mutasyonları(konjenital adrenal hipoplazi+hipogonadotropik hipogonadizm)

SF-1 mutasyonları(adrenal korteks defekti)

ACTH rezistans sendromu

MC2-R' de mutasyonlar

Triple A sendromu

Bilateral adrenalectomi

Sekonder Adrenal Yetmezlik (76,77,79)

Eksojen glukokortikoid tedavisi(günde 30mgHK,eşdeğeri 7,5mg prednizolon veya 0,75mg deksametazon oral olarak 3 haftadan daha fazla alınırsa adrenal atrofi veya AY gelişir)

Hipopituitarizm

ACTH salgılayan hipofiz adenomunun eksizyonu

Hipofiz adenomu, hipofiz cerrahisi, kraniofarenjioma

Hipofizer apopleksi

Granulomatoz hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz, eozinofilik granuloma)

Sekonder tümör-metastaz (meme, akciğer)

Postpartum hipofiz infarktı (Sheehan Sendromu)

Hipofize radyasyon uygulanması (etkisi yıllarca sonra başlar)

İzole ACTH eksikliği

İdyopatik

Lenfositik hipofizit

POMC (pro-opiomelanokortin) üretim defekti

POMC (pro-opiomelanokortin) gen mutasyonları

Adrenal yetmezliğin klinik bulguları

Primer AY'de glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği birlikte dir. Primer AY'de hiponatremi, hiperpotasemi, dehidratasyon, hipotansiyon ve asidozis oluşabilir. Primer ile Sekonder AY arasındaki en önemli farklardan bir diğeri hiperpigmentasyondur. Hiperpigmentasyon sadece primer AY'de görülüp ACTH veya POMC ilişkili peptitlere bağlıdır. Özellikle güneş gören alanlarda, yeni skarların üzerinde, koltuk altı, tırnak yatağı, meme başı, avuç içi çizgileri basınç

bölgelerinde ve mukozalarda belirgindir. Otoimmün vakalarda vitiligo ile birlikte olabilir. Vakaların %50 si adrenal kriz ile tanı alır (77,80).

Kronik AY'in belirtileri olan halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, aralıklı kusma, karın ağrısı, isal, kabızlık, genel halsizlik, kas krampları, artralji, postural hipotansiyon ile de başvurabilir. Klinik bulgular hastalığın başlangıç zamanı ve AY'in ciddiyeti ile ilişkilidir. Genel halsizlik, yorgunluk ve bitkinlik, iştahsızlık ve kilo kaybı (15 kg'a kadar) genellikle ilk bulgulardandır. Gastrointestinal semptomlar sık değilse bile akut kriz öncesinde mutlaka gözlenir. Hipotansiyon %90'ında olup genellikle ortostatik hipotansiyon ve nadiren de senkop ile birlikte dir. Çocuklarda sık olan hipoglisemi erişkinde daha nadir olsa da açlık, bulantı, kusma, ateş, infeksiyon, alkol alımı, ilave GH eksikliği olursa ortaya çıkar. Hipoglisemi daha çok sekonder AY'nin belirtisi olup kortizolün glukoneogenez etkisinin yokluğu ile gelişir. Tuz yeme isteği ve subfebril ateş olabilir. Hafıza zayıflaması, depresyon, psikoz görülebilir. Adrenal androjenlerin eksikliği ile kadınlarda pubik ve aksiller kıl kaybı, amenore görülebilir. Sekonder AY'nde LH, FSH, TSH eksikliğine bağlı belirtiler de bulunur (78,79).

Akut adrenal kriz

Rezervi azalmış ancak henüz AY gelişmemiş vakalar veya replasman tedavisi alan hastalarda, infeksiyon, travma, operasyon, tuz kaybı, kusma ve ishalin neden olduğu dehidratasyon gibi bir stres durumunda hastada ilave steroid verilmez ise akut adrenal kriz gelişebilir. Steroid tedavisi alan hastalarda da steroid aniden kesildiğinde 24-48 saat içinde adrenal kriz belirtileri başlar (**Tablo 8**). Adrenal kanama, nekroz veya meningokokal veya diğer sepsisler, koagülasyon bozuklukları, antikoagulan alımını, antifosfolipid sendromu, Sheehan sendromu, hipofizer apopleksi, kafa travması, hipofiz sapı lezyonları, Cushing sendromu cerrahisi sonrası gibi akut gelişen durumlar da adrenal kriz nedenidir. Akut adrenal kanamada hipotansiyon, göğüs, karın, yan ağrısı, iştahsızlık ve kusma ile gelen hastada tanı konulması zor olsa da hemoglobinde düşme gibi okkult kanama bulgusu, ilerleyici hiperkalemi, şok uyarıcı olmalıdır (79,80).

Tablo 9. Adrenal krizin klinik ve laboratuvar bulguları (79,80)

- Dehidratasyon, hipotansiyon, şok
- Bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı

- Açıklanamayan hipoglisemi, açıklanamayan ateş
- Hiponatremi, hiperkalemi, azotemi, hiperkalsemi, eozinofili
- Hipotiroidizm, gonadal yetmezlik gibi diğer otoimmün endokrin yetmezlikler

Adrenal yetmezlik tanısı

Vakaların %90'ında hiponatremi. %65'inde hiperkalemi vardır. Kan üre düzeyi genellikle yüksektir. Sekonder AY'li hastalarda volüm azalması, dehidratasyon, hiperkalemi, akut kriz dışında hipotansiyon genellikle yoktur. Akut krizde ise vazopressörlere cevap vermeyen ileri hipotansiyon veya şok görülürki bu tablo GK tedavisi ile (GK'lerin MK reseptörüne etkilerinden veya GK'lerin damar duvarının katekolaminlere duyarlılığını artırması nedeni ile) düzelir. Sekonder AY'de hipofizde antidiüretik hormon salınımının GK tarafından fizyolojik inhibisyonu olmadığından uygunsuz vazopressin salınımı olurki sonuçta, serbest su retansiyonu, normal veya düşük üre düzeyi, hiperkalemi olmaksızın dilüsyonel hiponatremi gelişir. Primer AY'de genellikle MK eksikliğinde olduğundan renin aktivitesi yüksek aldosteron düzeyi düşük veya düşük normaldir serum dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeyi düşüktür (79,80).

Akut adrenal kriz tedavisi

1. IV damar yolu açılır, elektrolitler, glukoz, kortizol, ACTH için kan alınır, sonuçlar beklenmez.
3. Hipoglisemi oluşabileceği için 2-3 litre %5 dektröz içeren (50g/l), %0,9 NaCl mümkün olduğu kadar hızla verilir. Santral venöz basınç ve pulmoner ral takibi ile sıvı yüklenmesi bulguları var ise infüzyon hızı düşürülür.
4. iv ya da im 100 mg HK verip 6 saat ara ile tekrarlanır.
5. Destekleyici tedavi gerektiği gibi yapılır (76,79,80).

Hasta stabilize olduktan sonraki yaklaşım:

1. Sonraki 24-48 saatle daha düşük hızda iv NaCl %0.9 verilmeye devam edilir.
2. Adrenal krizi presipite eden infeksiyon vb, nedenler araştırılır ve tedavi edilir.
3. Eğer AY tanısı daha önceden yok ise kısa ACTH testi yapılır.
4. Bilinmiyor ise AY tipi belirlenir.
4. 1-3 gün GK tedavisine devam ettikten sonra idame dozuna kadar azaltılır
6. Primer AY'nde %0.9 NaCl infüzyonu sonlandırılınca fludrokortizon 0.1 mg/gün oral başlanır (76,79,80).

Kronik replasman tedavisi

Glukokortikoid replasman tedavisinde amaç normal kortizol sekresyonunu taklit etmektir . Başlangıçta 25-30 mg/gün başlanır. Günlük HK yerine 5-7,5 mg prednizolon veya 0.5-0.75 mg deksametazon kullanılabilir. Pratik olarak ilk doz (günlük dozun 2/3'ü) sabah, genellikle uyanır uyanmaz, ikinci doz (günlük dozun 1/3'ü) ilk dozdan 6-8 saat sonra verilir. Bazı hastalar bölünmüş 3 dozda GK replasmanı alınca kendilerini daha iyi hissederler. Glukokortikoid replasman tedavisin en önemli yan etkisi uykusuzluk olup son doz 16-17 den önce verilirse bu önlenir. Hastanın fazla kilo almadığı, kendini iyi hissettiği, kan basıncının normal olduğu, kemik mineral dansitesinde azalma yapmayan doz hedeflenmelidir. Uzun süreli tedavide hiperpigmentasyonda nispeten iyileşme olur, ancak hiç düzelme olmaması da dozun yetersizliği konusunda fikir verebilir (76,79).

Primer AY'nde MK replasmanı genellikle gerekir. Bu amaçla fludrokortizon 0.05-0.2 mg/gün dozunda kullanılır. Elektrolit düzeyi, ayakta ve yatarak kan basıncı Ölçümleri ve plazma renin aktivitesi tayini ile MK dozu ayarlanır. Sekonder AY'lilerde MK genellikle gerekmez (76,79).

Kronik GK replasman tedavisi alan hastalarda ateşli hastalık, kaza, Önemli sınava hazırlanmak gibi ciddi stres durumlarında alınan doz 2 katına çıkılmalıdır. Eğer hasta oral alamayacak durumda ise parenteral olarak mümkün olduğu kadar erken GK verilir. Küçük cerrahi müdahalelerde 50-100 mg HK preoperatif verilir. Büyük operasyonlarda akut adrenal kriz tedavisinin benzeri uygulanır. Her hasta ömür boyu alacağı tedavi ile ilişkin bilgilendirilmeli, hastalığını bildiren ve acil durumlarda steroid yapılması gereğine işaret eden kart taşınmalıdır (76,79,80).

2.4.5 İnsülinomalar

İnsulin salgılayan pankreas adacık hücre tümörleri (insülinomalar) genellikle açlık ve bazan da postprandiyal hipoglisemilere yol açan, nadir rastlanan organik hiperinsülinizm nedenlerinden biridir. Genel olarak inşülinoma insidansı her yıl için 1/1.000.000 civarındadır. İnşülinoma her yaşta görülebilir. Genellikle 20-60 yaş grubunda ortaya çıkar. Selim inşülinoma kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadın/ erkek oranınının 6/4 olduğu sanılmaktadır (1,2,7).

Olgular çoğu kez fonksiyonel hipoglisemi tanısı ile takip edildikten ancak yıllar sonra insülinoma tanısını alabilirler. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen zaman ortalama 1 -4 yıl civarındadır (1,2,7).

İnsülinoma endojen hipoglisemiye yol açan nedenler içinde en sık görülen patolojik durumdur. 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. 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-1 araştırması önerilmektedir. Pek çok çocuk ve erişkin hastada endojen hiperinsülinizm nedeni olarak duktus hücrelerinden gelişen diffüz beta hücre hiperplazisi bulunduğu gösterilmiştir. Nesidioblastosis adı verilen bu patolojik tanının özgün bir durum olup olmadığı tartışmalıdır. Yaklaşık olarak %5-10 olguda ise insülinoma malign seyirlidir. Olguların % 99'unda tümör pankreasta yer alır ve organın hemen her bölgesinde gelişebilir. %1 olguda ise tümör ektopik olarak duodenum duvarı veya vena portada bulunabilir (1,7).

Son yıllarda polipeptid yapısındaki bazı otokrin büyüme faktörlerini immünohistokimyasal yöntemler ile insülinoma hücrelerinde göstermek mümkün olmaktadır. Bu peptidlerden epidermal büyüme faktörleri ailesine dahil, betaselülin (BTC) ve 153 aminoasitli bir peptid olan sorbin (C-terminal sorbin) ile ilgili çalışmalar gelecekte tanı amacı ile de kullanılabilceğini göstermektedir. Bazı insülinomalarda histolojik görünüm karsinoid tümörlere benzer ve insülin dışı peptid hormonlar (glukagon, somatostatin, ACTH, GnRH, hCG, serotonin, gastrin, PP gibi) salgılanabilir (1,7).

İnsülinomalı hastalarda nöroglikopenik semptomlar hakimdir ama nörojenik semptomlar da görülebilir. İnsülinoma tanısını doğru koyabilmek için doktorun, spontan hipoglisemi nedenlerini ve bunların ayırıcı tanısını bilmesi gerekir. Gece-boyu açlık, öğünler arası en uzun periyod olduğu için semptomatik ataklar daha çok sabah kahvaltıdan önce ortaya çıkar. Ancak diğer postabsorbif dönemlerde de hipoglisemi görülebilir (7).

Tanı: uygunsuz insülin veya proinsülin sekresyonu sonucu ortaya çıkan hipoglisemi semptomlarının gösterilmesi ile konulur. Bunun için açlık veya ağır

egzersiz ile tablo provoke edilebilir. Semptomların intravenöz glukoz ile geçmesi karakteristiktir. Çoğu olguda immüno reaktif insülin (IRI: total immünoreaktif insülin + proinsülin + proinsülin fragmanları) peptid düzeyleri mutlak anlamda yükselmemiştir. Bununla beraber, plazma glukoz düzeyine göre oranları artmıştır. İnsülin/glukoz oranı genellikle malign İnsülinomalarda, selim tümörlerindekienden daha yüksektir. İnsülinoma olgularının %95'inde mutlak hiperproinsülinizm (plazma proinsülin düzeyi 20 pmol/L'ün üzerindedir) mevcuttur. Proinsülin düzeyi düşükse akla faktisiyöz veya otoimmün nedenleri getirmelidir (1,7).

İnsülinoma tanısında sıklıkla başvuru olan uzamış açlık testinin hastanede ve doktor gözetiminde yapılması gerekir. Uzamış açlık testinde, glisemi 40mg/dl, insülin düzeyi 6µU/ml(36 pmol/L)'nin üzerinde, plazma C-peptid düzeyi 200 pmol/L'den yüksek ve kanda sulfonilüre ya da idrarda sulfonilüre metabolitleri bulunmaz ise insülinoma olabileceği düşünülmeli, görüntüleme teknikleri ile insülinomanın yeri araştırılmalıdır. Plazma serbest yağ asidi düzeyi genellikle normal, beta-hidroksibütirat düzeyi ise diğer hipoglisemilerde beklenenin aksine, normal ya da düşüktür (1,7).

Endojen hipoglisemi tanısı için geçmişte kullanılan, dinamik fonksiyon testlerinin (C-peptid supresyon testi veya iv tolbutamid testi v.b.) hiçbiri insülinoma tanısı için yeterli ve güvenilir değildir. Spontan ya da provoke hipoglisemik atak sırasında biyokimyasal / hormonal tetkikler insülinomayı düşündürüyorsa, sonraki aşamada görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, magnetik rezonans (MRI), komputarize tomografi (CT), arteriyografi, sintigrafi vb.) ile tümörün gösterilmesi gerekir (7).

İnsülinoma, sıklıkla soliter ve benign olmasına rağmen, %10-15 olguda malign ya da multifokaldir. Soliter, benign tümör için ilk tedavi seçeneği cerrahi yaklaşımdır. Operasyon, minimal enükleasyon ya da distal pankreas rezeksiyonundan subtotal pankreatektomi, hatta pankreatikoduodenomektomiye kadar değişebilir. Operasyon şeklinin seçimi ve risklerin belirlenmesi tümörün lokalizasyonu ile ilişkilidir. İntraoperatif ultrasonografi occult tümörleri de göstermesi açısından cerraha en yararlı metoddur: hepatik venöz kateterizasyon da lokalizasyonu belirlemede önemlidir. Operasyondan önce. CT ve anjiyografi sıklıkla ilk yapılan, en faydalı yöntemlerdir. Bu teknikler spesifik olmakla birlikte

sensitiviteleri %80 olarak bildirilmiştir. Tümör CT ya da anjiyografi ile görüntülenemez ise mezenterik vene ya da mezenterik artere kalsiyum enjeksiyonuyla sekresyonu stimüle edilen insülin düzeyinin ölçümü tümörün lokalizasyonuna yardımcı olur (7).

Eğer insülinoma lokalize edilebilmiş, küçük ve benign karakterli ise enükleasyon ya da lokal eksizyon önerilir. Eğer tümör büyük ve malign nitelikte ise pankreatikoduodenektomi dahil, pankreas rezeksiyonu düşünülür. Cerrahi tedaviyle elde edilen başarı oranı %70-90'dır; semptomlar tamamen gerileyerek tam kür elde edilebilir.

Cerrahi müdahaleyi kabul etmeyen hastalarda ya da operasyonun kontrendike ve riskli olduğu hallerde medikal tedavi yapılır. Öğün sayısının artırılması ile birlikte diazoksid kullanılabilir. Diazoksid direkt yolla beta hücrelerinden insülin sekresyonunu inhibe eder. Günlük dozu 150-600 mg'dır. Bazı olgularda sodyum retansiyonu ve ödeme yol açabilir. Bazı olgularda antikonvülzan etkili difenilhidantoin(300-600 mg), propranolol (80 mg/gün dozunda) veya kalsiyum kanal blokeri ilaçlar kullanılabilir (1,7) .

Lokalizasyonu ve ekstirpasyonu mümkün olmayan insülinoma vakalarında beta hücrelerinin tahribi amacıyla streptozocin veya dakarbazid, 5-fluorourasil(5FU) ile birlikte kombine edilerek verilebilir. Böyle vakalarda insülin sekresyonunu efektif olarak süprese edebilen somatostatin analogu (oktreotid)' de denebilir (1,7).

2.4.6.Sheehan Sendromu

Doğum sırasında veya sonrasında aşırı kanamaya bağlı olarak meydana gelen ağır hipotansiyon veya şoka bağlı hipoperfüzyon sonucu ortaya çıkan hipofizin iskemik nekrozudur. Gelişmiş ülkelerde obstetrik bakımdaki ilerlemelere paralel olarak oldukça az görülen bir durumdur. Doğurganlık çağının bir hastalığı olması nedeni ile erken dönemde tanı konulamayan vakalar uzun yıllar kısmi veya tam hipofiz yetmezliğinin bulgularını taşırlar (81,82).

Sheehan Sendromu uzun yıllar halsizlik, iştahsızlık, anemi, düşük tansiyon gibi yakınmalar ile devam eden bir sendromdur. Semptomların spesifik olmaması yanında hastalığın çok iyi bilinmemesi de tanıyı güçleştirmektedir. Genellikle problemleri bir doğumdan sonra laktasyonun olmaması, menstrüasyonun kesilmesi ile ortaya çıkmakta ve iyi bir obstetrik hikaye alınmadığında uzun yıllar

tanınmamaktadır. Sheehan Sendromunda çok farklı klinik bulgular görülmektedir. Bunda tek hormon eksikliğinden panhipopituitarizme kadar olabilen ağır hormonal eksiklikler rol oynamaktadır. Literatürdeki fazla vakalı serilerden birisinde panhipopituitarizm %86 olarak tespit edilirken parsiyel hormon eksikliği %14 olarak tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada vakaların %56'sında panhipopituitarizm, %44'ünde parsiyel hormon eksiklikleri saptanmıştır. Sheehan sendromunun klinikte şüphe edilmesinde en önemli anamnez bulgularından birisi laktasyonun olmamasıdır bu hikaye özellikle postpartum aşırı kanama hikayesinin varlığında daha da önem kazanmaktadır ancak bu durumun istisnaları da vardır. Laktasyonun olmaması kadar önemli bir diğer bulgu da doğumdan sonra adet görememedir. Bununla birlikte nadir vakalarda gebelik olabileceği bildirilmiştir. Gonadotropinler ve prolaktin Sheehan Sendromunun tanınmasında önemli hormonal değişiklikler olmakla birlikte, growth hormon(GH) eksikliği de Sheehan Sendromlu vakaların hemen tamamında görülen bir durumdur. GH eksikliği erişkin yaşlarda kendisini konstitusyonel semptomlar ile (yorgunluk, güçsüzlük halsizlik) gösterir ve klinikte çoğu zaman başka nedenlere yorumlanmaktadır. Sheehan sendromunda klinik tabloya ciddi şekilde yansıyan hormonlardan birisi de sekonder adrenal yetmezliktir. ACTH salgılayan hücrelerin nekrozu sonucu adrenal bezde atrofi gelişir. Hastada uzun yıllar halsizlik, yorgunluk, hipotansiyon ve hipoglisemiye eğilim olur, bazen hastalar hipotansif şok ile acil servislere başvururlar. Klinikteki bir diğer önemli hormon eksikliği TSH'dır, sekonder hipotiroidi, olarak bilinir. Adrenal yetmezlik ile birlikte olması bazen daha ağır klinik tablolara yol açmakla birlikte genel olarak primer hipotiroidiye göre daha hafif bulgularla seyreder. Primer hipotiroidide görülen periorbital ödem ve yüzde şişlikler daha az görülür. Sheehan Sendromu hemen daima anterior hipofizi ilgilendiren bir hastalıktır. Bununla birlikte bazı vakalarda parsiyel diyabetes insipidus gelişebilmektedir (81,82).

Sheehan Sendromunda semptom ve bulgular(81)

Laktasyon olmaması, amenore, meme atrofiisi

Güçsüzlük, yorgunluk, hipotansiyon

Ciltte pigmentasyon azalması

Ağız ve göz çevresinde ince kırışıklıklar

Tiroid ve adrenal yetmezlik bulguları

Diyabetes insipitus (nadiren)

Tanı: Sheehan Sendromu obstetrik bakımın iyileşmesi ile giderek daha az görülen bir hastalıktır. Ancak, ülkemizde özellikle evde doğumun sık olduğu yörelerde hala önemli bir hipofiz yetmezliği nedenidir. Hastalığın uzun yıllar boyunca devam etmesi ve bir takım kronik, en azından hayat kalitesini bozan sonuçları olması nedeni ile erken dönemde tanınması çok önemlidir ve çoğu hastada iyi bir klinik hikaye alınması tanıya götürebilir. Sheehan Sendromunun tanısındaki en önemli zorluk Sendromun ayırıcı tanıda düşünülmemesidir. Nadiren koma ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, halsizlik gibi konstilyonel semptomlar yanında hipoglisemi, hiponatremi, hipotansiyon önemli laboratuvar bulgular arasındadır. Hastalığın kesin tanısı postpartum kanama ve buna bağlı nekroz ile uyumlu hikayesi olan bir kadında bazal/dinamik hipofiz testleri ile konmaktadır. Bazal hormonlar arasında serbest T₃, serbest T₄, TSH, kortizol, ACTH, FSH, LH, estradiol düzeyleri ölçülmelidir. Testler arasında TRH'ya prolaktin cevabının olmaması Sheehan Sendromu için tanı koydurucudur (81,82).

Sheehan sendromunda radyolojik olarak en iyi görüntüleme yöntemi hipofiz bölgesinin manyetik rezonans görüntülemesidir. Hastalığın erken dönemlerinde non-hemorajik, genişlemiş hipofiz bezi olarak görülmekte, zaman içerisinde empty sella gelişmektedir (83).

Tedavi

Temelde hipofiz yetmezliği tedavisidir. Her hastada panhipopituitarizm olmadığından eksik olan hormonlar belirlenmeli ve ona göre tedavi edilmelidir. Hipotansiyon ve şokta gelen hasta adrenal kriz şeklinde tedavi edilmeli tiroit hormon eksikliği yönündende dikkatli olunmalıdır. Ancak bu hastalarda mineralokortikoid eksikliği bulunmayacağı unutulmamalıdır. Tedavideki öncelikler ACTH eksikliği, TSH eksikliği, gonadotrop eksikliği şeklinde olmalıdır (81,82,84).

2.4.7.Otoimmün Hipoglisemi

Son yıllarda, dolaşımda insülin antikorları bulunan ve paradoksik hipoglisemi özelliklerine sahip hastalarda nadiren otoimmün hastalık olduğu bildirilmiştir. 1970 yılından beri %90 ı Japon hastalar olmak üzere, insülin antikor ilişkili 200 den fazla hipoglisemi olgusu bildirilmiştir. HLA class II alleleri(DRBI 0406, DQA1 0301 VE DQB1 0302) bu sendromla ilişkilidir ve bu alleller Japonlarda ve Korelilerde 10-30

kez daha yaygındır. Bu durum bu Sendromun neden bu populasyonlarda yüksek prevalansa sahip olduğunu açıklayabilir. Hipoglisemi genellikle yemekten 3-4 saat sonra meydana gelir ve erken postprandiyal hiperglisemiye takip eder. Bu durum serbest insülin salgılatan insülin antikor kompleksi arasındaki disosiasyona mal edilir. Endojen insülin ile reaksiyon verebilme özelliği olan antikorların yüksek titrede birikmesine neden olan bu otoimmün hipoglisemi; sülfidril içeren ilaçlar ve hidralazin, izoniazid ve procainamid gibi ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda olduğu gibi, metimazol tedavisi alan graves hastalarında çok sık olarak bildirilmiştir. Ek olarak, romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus ve polimiyozit gibi otoimmün hastalığı olan kişilerde de otoimmün hipoglisemi bildirilmiştir (9,69,85).

Çoğu olguda hipoglisemi geçicidir ve özellikle de suçlanan ilaç kesildikten sonra 3-6 ay içinde kendiliğinden çözülür. 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 kullanılmıştır (9,69,85).

İnsülin reseptör otoantikorlarına neden olan hipoglisemi son derece nadir bir sendromdur; çoğu olgu sıklıkla otoimmün hastalık öyküsü olan kadınlarda meydana gelmiştir. Bu hastaların hemen hemen hepsinde insülin dirençli diyabet atakları ve akantozis nigricans vardır. Bunlardaki hipoglisemi açlık sonrası veya postprandiyal olabilir, sıklıkla şiddetlidir ve insülin reseptörü üzerine antikorun agonistik etkisine bağlanır. Antikorların agonistik ve antagonistik etkileri arasındaki denge insülin dirençli diyabet veya hipoglisemi meydana gelip gelmeyeceğini belirler. Hipoglisemi plazmaferez veya immunsupresyona karşı değil, glukokortikoid tedaviye karşı bir yanıt olarak bulunur (9,69,85).

2.4.8.Nonpankreatik Tümörler (Diğer Kanserler)

Çeşitli nonpankreatik tümörler açlık hipoglisemisinin nedeni olarak bulunmuştur. Bunların çoğu büyük ve mezenkimal orijinlidir. Klasik prototipi retroperitoneal fibrosarkomdur. Ancak hepatoselüler karsinomalar, adrenokortikal karsinomalar, hipernefromalar, gastrointestinal tümörler, lösemiler ve diğer çeşitli tümörler bildirilmiştir.

Laboratuvar tanıları $7 \mu\text{U/ml}$ nin altındaki serum insülin seviyeleri ile ilişkili açlık hipoglisemisine bağlıdır. Hipoglisemi yapan bu tümörlerin mekanizmaları son zamanlarda aydınlatılmıştır. Çok geniş tümörler büyük miktarlarda glukozu

metabolize edebilir, bu durum kaslardaki artmış glukoz uptake'ini ve artmış glukoz üretimini yeterince kompanse eden karaciğer ve böbrekteki yetmezliği açıklamaz. İşlenmiş insülin like growth factor 2 (IGF2)'nin ekspresyonu ve salınımı bu olgularda hipogliseminin manifestasyonu için en iyi açıklamayı sağlamıştır (69,86).

Normal durumda, karaciğer tarafından IGF 2 nin ekspresyonu 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. 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 growth hormon salınımını suprese etmek üzere hipofiz bezindeki IGF-1 reseptörlerine de bağlanır. Growth hormondaki azalma ile IGF-1 bağlayıcı protein 3 ve asid labil proteinde olduğu gibi IGF-1 seviyeleri de azalır. Non-pankreatik tümör hipoglisemisinin klinik sendromu 45mg/dl ve altında plazma glukoz seviyesi ve 7 µU/ml nin altındaki insülin seviyesi ile laboratuvar tarafından desteklenir. Aynı zamanda growth hormon ve IGF-1 değerleri de azalmıştır. IGF-2 seviyeleri artabilir fakat özel laboratuvar teknikleri ile saptanabilen IGF-2 nin immatür ve yüksek molekül ağırlıklı formunun varlığına karşın normal nitelikte olarak değerlendirilir. Tedavi sık beslenmeyi kullanan destekleyici tedavi ile birlikte primer tümörü hedefler. Bu tümörlerden kaynaklanan hipoglisemiyi düzeltmede diazoxide etkili değildir (69,86).

2.5.Hipogliseminin Acilde akut tedavisi

Uzun süren hipoglisemide, kalıcı beyin hasarı ve ölüme neden olabileceği için acil tanı ve tedavi önemlidir. Tedavinin amacı plazma glukozunu mümkün olduğunca hızlı bir şekilde normal seviyeye getirmektir. Eğer hastanın bilinci yerinde ve yatabiliyorsa hemen şeker, şeker ilaveli portakal suyu ve bisküvi gibi glukoz içeren yiyecekler verilmelidir. Nöronlar tarafından metabolize edilmesine rağmen

kan beyin bariyerini geçemediği için diyabetiklerde kullanılan düşük-kalorili tatlandırıcılarda bulunan fruktoz kullanılmamalıdır (69,87).

Eğer hastanın bilinci kapalıysa 1-3 dk içinde 20-50 mL %50 dextrozun IV olarak verilmesiyle plazma glukozu normal seviyeye getirilmelidir, IV glukoz yoksa 1mg glukagon IV veya İM verilir. İnsülin tedavisi alan diyabetiklerin aileleri veya arkadaşlarına evde tedavi için İM glukagon uygulaması öğretilmelidir. Aspirasyon tehlikesi olduğu için hastaya bir şeyler yedirme veya oral mukozaya glukoz içeren jel uygulamasından kaçınılmalıdır. Hastanın bilinci geri geldiğinde oral beslemeye başlanmalıdır. Rekürren hipoglisemik atakların önlenmesi uygun tanı ve altta yatan spesifik hastalığın tedavisine bağlıdır (69,87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2000- Mayıs 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına başvuran, Acil Gözlemde takip edilen ya da Dahiliye Endokrin Servisine hipoglisemi tanısı ile yatırılan olguların retrospektif olarak dosyaların incelenmesi yöntemiyle yapılmıştır. Yaptığımız çalışmaya dair, Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan; 13.05.08 tarih, 2008/38 sayı ve 2008- 4/4 karar numarasıyla Yerel Etik Kurul kararında uygunluğuna karar verilmiştir.

Çalışmamıza 16 yaş ve üzeri vakalar dahil edilmiştir. Pediyatrik yaş gurubundaki hipoglisemi vakaları alınmamıştır. Kayıt sisteminde otomasyona sonradan geçilmesinden dolayı bir kısım vakanın verilerine ulaşılamamıştır. Bu dosyalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastanemize hipoglisemi ile dışarıdan başvuran hastalar dahil edilmiş olup hastane içinde başka bir serviste yatış sırasında herhangi bir nedenle gelişen hipoglisemik hastalar dahil edilmemiştir.

Çalışmaya aldığımız bireylerin retrospektif analizi acil servis ve endokrinoloji servisi kayıtlarından dosyalar incelenerek elde edilmiş olup; hastaların yaş, cinsiyet, tanı, kullandığı ilaçlar, geliş semptomları, en düşük kan şekerleri, Bun, Cr, Na, K, Cl, ALT, AST, HBV, HCV, CrCl değerleri, komplikasyon gelişip gelişmediği ve tedavi sonuçları(şifa, sekel, ex) kayıt edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (ver:15.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi olarak 0.05 alınmıştır ve $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 225 bireyin yaşı 17-89 arasında olup ortalama yaş değeri $59,15 \pm 18,62$ olarak bulundu. Bu bireylerin 98'i (%43.6) erkek ve 127'si (%56.4)ü kadındır.

Tablo 10:Çalışmaya alınan hastaların aldıkları tanıya göre dağılımı

HASTALIKLAR	Sayı	%
DM tip1	19	8,4
DM tip2	139	61,8
reaktif hipoglisemi	26	11,6
adrenal yetmezlik	1	,4
insilünoma	6	2,7
diğer kanserler	5	2,2
sheehan sendr	2	,9
kronik karaciğer hastalığı	2	,9
Gestasyonel DM	1	,4
yanlışlıkla oad kullanımı	8	3,6
suisit amacıyla oad kullanımı	3	1,3
diğer nadir tanılar	5	2,2
nedeni bilinmeyen	8	3,6
Toplam	225	100,0

Araştırmamıza aldığımız 225 vakanın tanılarına göre analizinde 1. sırayı 158(%70.2) vaka ile DM tedavisi esnasında ortaya çıkan hipoglisemi vakaları oluşturmaktadır bunlardanda Tip 2 DM nin oranı % 61.8 dir ve Tip 1 DM nin ise %8,4 dür. DM olmadığı halde 8 vakada(%3,6) yanlışlıkla OAD kullanımına bağlı, 3(%1,3) vakada da suisit amacı ile OAD kullanımına bağlı hipoglisemiye rastlandı.

Araştırmamızda 2. sıklıkla 26 vaka(%11,6) ile Reaktif Hipoglisemi tanısına bağlı hipoglisemi görülmüştür. Bunlardan 3 tanesi daha önceden mide operasyonu geçirmiş ve o nedenle Dumping Sendromuna bağlı reaktif hipoglisemi oluşmuştur.

Ayrıca 6 vaka(%2,7)da insülinoma,5 vaka(%2,2)da başka malignitelere bağlı, 2 vaka(%0,9)da Sheehan sendr,2 vaka(%0,9)da kronik KC hastalığı,1 vakada Adrenal yetmezlik, Diğer nadir hastalıklardan 2 vakada Anorexia,1 vaka tip 2 solunum yetmezliğine bağlı iskemik hepatite bağlı,1 vaka Kırım Kongo kanamalı ateşine bağlı Sepsis+ MODS tablosu nedeniyle, 1vaka ise amiloidoza bağlı KBY nedeniyle hipoglisemi geliştiği görülmüştür. 8 vakanında tüm yapılan testleri normal çıkmış olup hipogliseminin nedeni açıklanamamıştır.

5 vakada diğer malignitelere bağlı hipoglisemi görülmüştür ancak malignensisi olup aynı zamanda DM tedavisinde görürken hipoglisemi gelişen 7 vaka'daki hipoglisemi DM tedavisine bağlı hipoglisemiler içine dahil edilmiştir.

Hipoglisemi ile birlikte malignensi tanısı konulan vakalardaki malignensi tipleri

1	Pankreas başı Ca	1
2	Gis malignite	3
3	Mide Ca	3
4	Lösemi	1
5	Akciğer Ca	1
6	Mesane Ca	2
7	Hepatocellüler Ca	1

Hipoglisemi tanısı konulan 2 vakada Gis kanaması tesbit edildi. Bunlardan birinin renal yetmezliğide mevcuttu o nedenle nadir tanılar arasına dahil edildi. Diğer Gis kanamalı nedeni bilinmeyenler arasına dahil edildi.

Adrenal yetmezlik tanısı konulan hastanın daha önceden Tüberküloz geçirdiğide öğrenilmiştir. Araştırmaya aldığımız vakalardan 17 tanesinde mükerrer kez hipoglisemi epizodu görülmüş olup 1 vaka ise yaklaşık 20 kez hipoglisemi koması ile acil servisimize gelmiştir bu vakada psikiyatrik problemlerde gözlenmiştir 6 defa intihar teşebbüsünde bulunan hasta son intihar teşebbüsünde ex olmuştur.

Tablo 11: Çalışmaya alınan hastalarda oad kullanım sıklığı

OAD kullanımı	Sayı	%
kullanmıyor	94	58,8
kullanıyor	64	41,3
Toplam	158	100,0

Araştırmamıza katılan toplam 158 DM hastasından 64 'ü (%40.50'si) OAD kullanmaktadır.94 vaka (%59.50) ise oad kullanmamaktadır. Yine bu DM'li vakalardan 103 tanesi (%65.2)insülin kullanmakta olup,55 vaka ise (%34,8)'i insülin kullanmamaktadır.

Tablo 12: Çalışmaya alınan hastalarda insülin kullanım oranları

İnsülin kullanımı	Sayı	%
Kullanmıyor	55	34,8
3 aydır kullanıyor	28	17,7
3-12 aydır kullanıyor	19	12,0
12 ay-5 yıldır kullanıyor	31	19,6
5- 10 yıldır kullanıyor	13	8,2
10 yıl ve üzerinde kullanıyor	12	7,6
Toplam	158	100,0

$X^2=48.3$ $p=0.000$ $p<0.05$ önemli

İnsülin kullanım süresi ile hipoglisemi sıklığı karşılaştırıldığında özellikle insüline yeni başlanan ilk 3 ayda daha sıklıkla hipoglisemi geliştiği gözlemlenmiştir. İnsülin kullanım süresi ile hipoglisemi sıklığı anlamlı bulunmuştur.

Tablo 13: Hipoglisemi gelişen vakalardaki kullanılan sülfanilürelerin tiplerinin sıklığı

	Sayı	%
glipizid	1	2,3
gliklazid	15	34,9
glimeprid	25	58,1
glibornurid	2	4,7
Total	43	100,0

Hipoglisemi gelişen 43 vakanın sülfanilüre kullandığı saptanmış olup OAD'ye bağlı en fazla hipoglisemi Sülfanilürelerle ortaya çıkmıştır bu vakalardan 1 tanesi glipizid,15 tanesi gliklazid, 25 tanesi glimeprid ve 2 tanesinde glibornurid kullandığı belirlenmiştir. Özellikle gliklazid ve glimeprid kullanımının daha fazla çıkması bu ilaçların daha fazla HG yapma riskinden ziyade daha fazla reçete edildiğini düşündürmüştür.

Tablo 14: Hipoglisemi gelişen vakalardaki kullanılan Glitiazon Tipleri

	Sayı	%
rozigitiazon	7	87,5
pioglitiazon	1	12,5
Total	8	100,0

Hipoglisemi gelişen toplam 8 vakada glitiazon kullanmaktadır. Bunlardan ise 7 tanesi (%87.5)rozigitiazon kullanıp 1 vaka (%12.5) ise pioglitiazon kullanmaktadır.

Ayrıca 21 bireyin metformin kullandığı saptanmıştır ve bunların 20 si aynı zamanda diğer OAD'lerden birini ya da insülin kullanmaktaydı sadece 1 vakada yalnızca metformin kullanırken hipoglisemi geliştiği görülmüş olup bu vakanın o gün oruçlu olduğuda öğrenilmiştir.

Yine hipoglisemili vakaların 4 ünde Alfa glukozidaz inhibitörü kullandığı ortaya çıkmıştır. Bu 4 vakanın hepside diğer ilaçlardanda birini kullanmaktaydı.

Tablo 15: Hipoglisemi vakalarının AKŞ, BUN,CR,CrCL değerlerinin

	N	Minimum	Maximum	ortalama	Standart sapma
açlık kan şekeri	225	10,00	49,00	34,03	10,41156
bun	225	4,00	129,00	25,0000	18,08783
cr	225	,40	8,40	1,4120	1,18822
CrCl	36	6,70	123,00	49,1872	25,71410
N	36				

Çalışmamıza alınan bireylerin AKŞ leri değerlendirildiğinde minimum kan şekeri 10mg/dl olup maximum kan şekeri değeri 49mg/dl dir.Ortalama kan şekeri 34,03±10,41 olarak bulunmuştur yine bu bireylerin BUN değerleri incelendiğinde minimum 4,00 ve maximum 129.00 değerleri saptanmış olup ortalama BUN değeri 25.00±18,08 dir.Cr değerleri incelendiğinde min 0.40 ve max 8.40 olup ortalama Cr değeri 1,41±1,18 dir.CrCL bakılan 36 vakanın min CrCl'si 6,70 olup max CrCl'si 123,00'dır ve ortalama CrCl'si 49,18±25,71 dir.

Tablo 16: Hipoglisemi görülen vakalarda bulunan mevcut komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Sayı	%
yok	153	68,0
nefropati	49	21,8
retinopati	1	,4
polinöropati	3	1,3
nef+ret	11	4,9
nef+pol	2	,9
tüm komplikasyonlar	6	2,7
Total	225	100,0

Araştırmaya aldığımız bireylerin 153'ünde(%68.0) komplikasyon saptanmazken 72 vakada (%32) komplikasyon geliştiği saptanmıştır ve bunlarında 68 tanesinde (%30,22sında) renal yetmezlik olduğu görülmüştür. Bu sonuçta gösteriyorki yaklaşık 3 hipoglisemili vakadan birinde renal yetmezlik olduğu ortaya çıkmıştır.18 vakada(%8) retinopati gelişmiştir ve 11 vakada(%4,88) polinöropati geliştiği saptanmıştır,6 vakada(%2.7) ise tüm komplikasyonlar beraber görülmüştür. Tip 1 Dm'li 19 vakanın 3'ünde(%15.8) nefropati varken.139 Tip 2 li vakanın 52 sinde(%37.4) nefropati tesbit edilmiştir.

Tablo 17: Vakaların tanılarıyla cinsiyetlerinin karşılaştırılmasında

Tanı	S	cins		Toplam
		erkek	kadın	
dm tip1	S	13	6	19
	%	68,4%	31,6%	100,0%
dm tip2	S	60	79	139
	%	43,2%	56,8%	100,0%
reaktif hipoglisemi	S	5	21	26
	%	19,2%	80,8%	100,0%
adrenal yetmezlik	S	0	1	1
	%	,0%	100,0%	100,0%
İnsilünoma	S	2	4	6
	%	33,3%	66,7%	100,0%
diğer kanserler	S	4	1	5
	%	80,0%	20,0%	100,0%
sheehan sendr	S	0	2	2
	%	,0%	100,0%	100,0%
kronik karaciğer hastalığı	S	2	0	2
	%	100,0%	,0%	100,0%
gebelik	S	0	1	1
	%	,0%	100,0%	100,0%
yanlışlıkla oad kull	S	7	1	8
	%	87,5%	12,5%	100,0%
suisit amaçlı oad kullanımı	S	0	3	3
	%	,0%	100,0%	100,0%
diğer nadir tanılarla	S	1	4	5
	%	20,0%	80,0%	100,0%
nedeni bilinmeyen	S	4	4	8
	%	50,0%	50,0%	100,0%
Toplam	S	98	127	225
	%	43,6%	56,4%	100,0%

$$X^2=29,54 \quad p=0,003 \quad p<0,05 \quad \text{önemli}$$

Hipoglisemi gelişen vakaların cinsiyetlerine göre tanıların karşılaştırılmasında Reaktif hipoglisemiyi özellikle bayanlarda daha sık görmekteyiz erkeklerde 5'e(%19.2) bayanlarda 21(%80,8) oranında gözlemlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yine Hipoglisemi gelişen vakaların 19'unda Tip 1 DM tanısı olup bunların 13 tanesi (%68,4) erkek ve 6 tanesinde (%31,6) bayandır bu da istatistiksel olarak anlamlıdır.

Araştırmamıza aldığımız bireylerin acile geliş semptomlarını analiz ettiğimizde vakaların 93'ü(%41,3) şuuru açık olarak gelmiştir.132'si(%58.7) ise şuuru kapalı olarak gelmiştir.

Adrenerjik semptomların sıklığı ise

Terleme	144	vakada	%64.0
Çarpıntı	82	vakada	%36.4
Halsizlik	78	vakada	%34.7
Titreme	45	vakada	%20
Anksiete	12	vakada	%5.3 görülmüştür

Nöroglikopenik semptomların sıklığı ise;

Koma	119	vakada	%52.9
Konfüzyon	79	vakada	%35.1
Konuşma bozukluğu	42	vakada	%18.7
Anormal davranış	36	vakada	%16.0
Konvülziyon	27	vakada	%12.0 görülmüştür

Tablo 18: Hipoglisemi vakalarının sonuçları

	Sayı	%
Şifa	210	93,3
şifa+ sekel	8	3,6
ex	7	3,1
Total	225	100,0

Hastanemiz aciline başvuran 225 hipoglisemili vaka acil gözlemde takip edilmiş veya dahiliye endokrin servisine yatırılmış olup nedene yönelik tedavi görmüşlerdir bu vakalardan 210 hasta (%93,3) şifa ile taburcu olmuştur. 7 hasta (%3,1) ex olmuştur.8 hastada (%3,6)ise değişik derecelerde nörolojik sekel kalmış olup 2 hastanın bilinci hiç açılmamıştır bunlardan birinin suisit amaçlı OAD alan 18 yaşında bir bayan olduğu tesbit edilmiştir.

Hipoglisemi tanısı konulan hastalardan 7'si hipoglisemiye girdikten sonraki ilk 24 saat içinde ex olmuştur. Bu hastaların 2'sinde Sepsis+MODS, 2'sinde terminal dönem kanser tespit edilmiş olup diğer 2 hasta ise KBY hastası olup birinde KKY ve hiperpotasemi diğerinde gastrointestinal kanama mevcuttu. Bir hastada ise ek hastalık olmayıp hipoglisemi koması nedeniyle ex olmuştu.

5. TARTIŞMA

Hipoglisemi tüm dünyada endokrin nedenlerle acile başvuruların en sık ve önemli nedenlerinden biridir. Acile başvuruların nadir sebeplerinden olsa da kötü sonuçlarını göz önünde bulundurarak her zaman için erken tanı konulup zaman kaybetmeden tedavi etmek gerekmektedir (88).

Hipoglisemi birçok hastalıkta ve durumda ortaya çıkan semptom olduğu için ülkemizde ve dünyada etyolojik nedenleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Ancak bu hastalıkların ortak noktası olan hipoglisemi semptomları çoğu zaman insanlarda panik yaratarak acil servislere yönlendirir. Bu hastalara erken tanı konup tedavilerinin düzenlenmesi hayati öneme sahip olduğu için hipoglisemi semptom ve bulgularını bilmek bu hastalara yaklaşımda oldukça önemlidir (88).

Nadya Kaganski (89) ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada hipoglisemiye bayanlarda daha sık rastlanmıştır (%58-%44). Benzer bulgular Haim Ben Ami (90) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bulunmuştur. Bu çalışmada 102 hastanın 61'i bayan 41'i erkekti. Bizim araştırmamızda ise olguların 127'si(%56.4) bayan, 98'i (%43.6) erkektir(K>E). Bayanlarda hipoglisemi daha fazla görülmüş olup verilerimiz bu açıdan literatürle uyumludur.

Haim Ben-Ami (90) ve arkadaşlarının araştırmasında 102 hastanın ortalama yaşı 72 idi. F.Keleştimur (88) ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada 126 hastanın yaş ortalaması 52,58'dir. Araştırmamıza aldığımız vakaların yaşları 17-89 arasında olup ortalama yaş değeri 59,15±18,62 olarak bulunmuştur. Hipoglisemi sıklıkla 50 yaş ve üzerinde görülmüş olup verilerimiz literatürle uyumludur.

Çalışmaya aldığımız 225 hipoglisemili vakanın analizinde Diyabetes mellitus tedavisine bağlı ortaya çıkan hipoglisemilerin 158 vaka ile (%70.2) en sık acile başvuru nedeni olduğunu bulduk. Hipoglisemi diyabetik hastalarda çok sık görülür bunun nedeni fazla dozda alınan antidiyabetik ilaçlar, düşük kalori alımı, malnütrisyon, çok fazla egzersiz, uzamış açlık, diyabete bağlı renal ve hepatik yetmezlik gelişmesi nedenleriyle. En son çalışmalar Diyabet control and complications trial (DCCT)(91) den elde edilmiş olup Tip 1 diyabet hastalarının %10-30'unda yılda en az bir kez şiddetli hipoglisemi meydana gelir. Tip 2 diyabette şiddetli hipoglisemi riski tip 1 diyabetten 100 kat daha azdır(92).

Fischer (93) ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 94 erişkin hastada 6 ayda 137 hipoglisemi atağını analiz etmiş ve vakaların %45'inde DM olduğu ve bu diyabetik hastalardaki epizodların %90'ından insülin kullanımı suçlanmıştır. F.Keleştimur (88) ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 126 vaka üzerinden 54 vaka(%42)da diyabet tedavisi esnasında oluşan hipoglisemileri bulmuşlardır ve en sık neden olarak belirtmişlerdir. Bizim yaptığımız araştırmada ise 158 vaka(%70.2) diyabet tedavisi esnasında hipoglisemiye girmiştir. Bununla birlikte 8 vakada(%3.6) yanlışlıkla OAD kullanımı ve 3 vakada(%1.3) ise suisit amaçlı OAD kullanımına bağlı hipoglisemiler tesbit edildi. Bunların hepsini ilaca bağlı hipoglisemiler olarak toplar isek toplam 169 vaka(%75.1) olup. Acil servise hipoglisemi ile başvuran 225 hastanın 169'u(%75.1) uygunsuz ilaç alımına bağlı hipoglisemilerdir. Fischer (93) ve arkadaşları 42 diyabetik hastada 64 hipoglisemik epizod rapor etmiş olup bu hastaların hepsinde insülin tedavisi alırken düşük kalori alımına bağlı hipoglisemi tanıları koymuşlardır. Bizim çalışmamız acil serviste yapılan bir çalışmadır özellikle insülin kullanımına bağlı hipoglisemiler acil servislerde tedavi edilip insülin dozu ayarlanarak externe edilmektedir diğer çalışmalar dahiliye servislerinde yapılmış olup acilden externe edilen vakalar kapsam dışı kalmıştır bu nedenle bizim çalışmamızda ilaca bağlı hipoglisemi daha fazla çıkmıştır.

İkinci sıklıkla Reaktif hipoglisemilere 26 vaka(%11.6)da rastlanmıştır bu vakalardan 3 tanesi daha önceden mide operasyonu geçirmiş ve o nedenle Dumping Sendromuna bağlı reaktif hipoglisemi oluşmuştur. F.Keleştimur (88) ve arkadaşları 4 vakada (%3.17) tesbit etmişlerdir. Bunun nedeni obezitenin yıllar içerisinde artmış olması ya da karbonhidratla beslenmenin bölgemizde daha sık olması nedenleriyle olabilir.

Özkan Y (94) ve arkadaşlarının yaptığı 20 vakalık Seehan Sendromu araştırmasında 3 vakanın(%15) acil servise hipoglisemi ile geldiği,3 vakanın (%15) hipotiroidizm semptomlarıyla başvurduğu ve bir vakanında (%5) hiponatremi ile geldiğini tesbit etmişlerdir. Sas AM (95)ve arkadaşlarının bir vaka raporunda Somali orjinli 24 yaşında bir bayanın postpartum hemoraji nedeni ile histerektomi yapıldığını ve hastanın doğumdan 5 gün sonra hastaneye hipoglisemiye bağlı irreversibl koma ile geldiğini tüm yoğun tedavilere rağmen postpartum 28. gün ex olduğunu bildirmişlerdir. F.Keleştimur (88) ve arkadaşları hipoglisemi yapan 2.

sıklıktaki neden olarak Endokrin eksiklikleri bulmuşlardır. Bunların başında daha çok panhipopituitarizm yapan Sheehan Sendromunu 11 (%8.73)vakada tesbit etmişlerdi. Ramazan Danış (96) ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka raporunda halsizlik, bitkinlik şikayetleri ile başvuran bir hastada Seehan Sendromuna bağlı hiponatremi ve hipoglisemi tesbit etmişlerdir. Bölgemizde Sheehan sendromuna sık rastlanmasına rağmen (hastanemizin takip ettiği yaklaşık 70 hipofizer yetmezlik vakası mevcut olup) Hastanemiz aciline hipoglisemi ile başvuran ya da dahiliye endokrin servisine hipoglisemi nedeni ile yatırılan Sheehan sendromu 2 (%0.9)vakadır. Bu hastalar daha çok halsizlik, yorgunluk semptomlarıyla endokrinoloji servisine yatırılmışlardır. Bizim çalışmamızda daha az Seehan sendromlu vaka olmasının nedeni bu vakaların endokrinoloji servisimizde daha iyi takip edilmesi olabilir.

Araştırmamızda hipoglisemili 1(%0.4)vakada adrenal yetmezlik tanısı konulmuştur. Adrenal yetmezlik tanısı konulan hastanın daha önceden Tüberküloz geçirdiğide öğrenilmiştir. F.Keleştimur ve arkadaşlarının (88) yaptığı araştırmada 10 vakada addison hastalığına bağlı hipoglisemi tesbit edilmiştir. Hastanemiz Endokrin servisinde de birçok addison hastası yatırılmıştır bunların kan şekerleride alt sınırlarda seyretmekte idi ancak hipoglisemi sayabileceğimiz seviyeye 1 vakada rastlanmıştır.

Araştırmaya aldığımız vakalardan 22'sinde(%9.7) mükerrer kez hipoglisemi epizodu görülmüş olup 1 vaka (Tip 1 Dm'li)ise yaklaşık 20 kez hipoglisemi koması ile acil servisimize gelmiştir bu vakada psikiyatrik problemlerde gözlenmiştir 6 defa intihar teşebbüsünde bulunan hasta son intihar teşebbüsünde ex olmuştur. F Keleştimur (88) ve arkadaşlarıda 126 vakadan 32(%25.39)'sinde mükerrer kez hipoglisemi atağını tesbit ettiklerini belirtmişlerdir. Bizim araştırmamızda mükerrer kez hipoglisemi geçiren vaka sayısının daha az olmasının nedeni yeni kullanıma giren insülin preparatları veya OAD lerden kaynaklanıyor olabilir. Ya da Sivas Kayseriye göre daha kırsal yerleşimli bir kent olduğu için hipoglisemi semptomları olan her hasta hastanemize ulaşmadan ilçelerde ya da diğer hastanelerde tedavi edilmektedir(88).

İnsülinomaların insidansı birçok araştırmada yıllık 1/1000.0000 dir. Bölgemizde 7 yıllık bir süreçte 6(%2.7) vakaya rastlanmıştır. Bu 6 vakanın hepsi

açlık hipoglisemileri ile hastanemize başvurmuşlardır. Pankreasın endokrin tümörleri nadirdir ve insülinomalar bu tümörler arasında en sık(%90) rastlanılanıdır(kaynak). F.Keleştimur (88) ve arkadaşları 7 vaka(%6)da insülinomaya rastlamışlardır. Nadir konulan bir tanıda olsa hipoglisemi bulguları saptanan hastalarda mutlaka insülinoma araştırılmalıdır.

İnsülinoma dışındaki diğer kanserlerde değişik nedenlerle hipoglisemiye neden olarak acil servislere başvurabilirler. Mezenkimal veya nöroendokrin tümörler, karsinomlar ya da hematolojik malignensiler glukozu tüketerek ya da karaciğerden glukoz salınımını baskılayarak hipoglisemiye neden olabilirler. Karsinoid tümörler ve fibrosarkoma hiperinsülinemi yoluyla hipoglisemiye neden olabilir. Diğer tümörler hepatoma, adrenal karsinoma ve lenfomalar IGF-2 sekrete ederek hipoglisemiye neden olurlar (88).

Gonçalves CS ve arkadaşlarının (97)yaptığı araştırmada 4 aylık bir hamile bayanda hepatit B nedeniyle gelişen Hepatocellüler Kanserin (Ca) neden olduğu ağır hipoglisemiye vaka raporu etmişlerdir bu hasta 12 hafta sonra ex olmuştur. Biz araştırmamızda 5 vakada insülinoma dışı kansere bağlı hipoglisemi tesbit ettik bunlardan biri hepatocellüler Ca, birinde mide Ca-KC'e metastaz, birinde Gis malignitesi-KC 'e metastaz, biri pankreas başı Ca ve bir tanesinde ise Mesane tümörü vardı. Bunlardan başka 7 Ca hastası daha vardı ancak onlarda Diyabette mevcuttu ve insülin ya da OAD tedavisi görüyorlardı o nedenle bu vakalar diyabet tedavisine bağlı hipoglisemiler içine dahil edildi. Toplam olarak 12 Ca vakası tesbit edilmiş olup yukarıdakilere ek olarak 2 gis malignitesi,2 mide Ca, 1 akciğer Ca,1mesane Ca ve 1de lösemi tanısı konmuştur. F.Keleştimur (88) ve arkadaşları 126 hastadan 15 (%12)inde malignensi tanısı koymuş olup bizim oranımızdan fazladır. Bunun sebebi araştırma yaptığımız süre içerisinde hastanemizde onkoloji ünitesi'nin olmaması nedeniyle kanserli vakalar şehir dışına sevk ediliyor olması ya da Kayserinin daha sanayileşmiş bir şehir olması nedeni ile kanser vakalarına daha sık rastlanması da olabilir

Ronald C (98) ve arkadaşlarının bir olgu sunumunda pankreasın adacık hücreli olmayan bir tümörü için uyguladıkları total pankreatektomi sonrası diyabet gelişen hastada mükerrer kez hipoglisemi geliştiğini insülin terapisi stoplandığında dahi hastanın hipoglisemileri olduğunu belirtiyorlar. Buradan şu sonuca varılıyor ki

herhangi bir dahili insülin salgısının yokluğunda bile tümör; hastadaki diyabeti tersine çevirerek tekrarlayan hipoglisemi oluşturmayı başarmıştır. Adacık hücreli olmayan tümör hipoglisemisindeki hipogliseminin tümörün büyük IGF-2 adı verilen IGF-2'nin bir ön hormon şeklini üretmesine bağlı geliştiğine inanılmaktadır. Araştırmamızda bu tip bir örneğe rastlanmadı. Ancak bu tip olayların olabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

Araştırmamıza göre 2 (%0.9) hastada Kronik HCV'ye bağlı karaciğer hastalığı nedeni ile hipoglisemi gelişmiştir bu hastalarda başka hastalık yoktu. Ancak Karaciğer tutulumu bizim kanser vakalarımızın birçoğunda mevcuttu yine bir vakada Tip 2 solunum yetmezliğine bağlı iskemik hepatit nedeni ile hipoglisemi gelişmiştir. F.Keleştimur (88)ve arkadaşları 3 (%2)vakada Karaciğer hastalığı(biri siroz, diğer ikisi fulminan hepatit) tesbit etmişlerdir. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Yaptığımız çalışmada bir hastada gebeliğin 3. ayında hipoglisemi semptomları başlamış ve bu hastaya sık aralıklarla diyet önerilmiş ve şikayetleri düzelmiştir. Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada da 1 vakada gebelikte hipoglisemiye rastlanmıştır. Gebelikte hipoglisemi gelişebileceği her zaman akılda tutulmalıdır(88).

Huic ve arkadaşları(99) istenmeyen ilaç reaksiyonları nedeni ile hastaneye gelen 130 olguda yapılan retrospektif bir çalışmada hipogliseminin en yaygın 4. hastalık olduğunu bulmuşlardır. Bizim araştırmamızda istenmeyen ilaç reaksiyonu olarak 11 vaka (%4.8) tesbit edilmiş olup bunlardan 8(%3.6) vaka yanlışlıkla OAD kullanmıştır, 3(%1.3) vaka ise suisit amaçlı yüksek doz OAD kullanmıştır. Yanlışlıkla OAD kullanan vakaların hepsi ileri yaşlarda olup yaş ortalaması 73.12 dir. Bölgemizde çok fazla yaşlı hasta vardır ve bu hastalara ilaç kullanma eğitimi zor verilmektedir bu nedenle yanlışlıkla OAD kullanımına bağlı hipoglisemi vakasına fazla rastladık. Bu hastalar yanlışlıkla eşlerinin ilaçlarını kullanma nedeni ile acil servisimize getirilmişlerdir. Bu hastaların hepsi Sülfanilüre türü ilaç kullanmışlardır. Acil servisimize geldiklerinde 8 vakanın 5'inin bilinci kapalıydı 3'ünde anormal davranışlarla acile geldi kooperasyonları yoktu. Bu vakaların hepsi ileri yaşta olduğu için yapılan ilk muayenede öncelikle Serebrovasküler bir hastalık olabileceği anormal davranışları olan vakalarda ise menenjit, ensefalit ön tanıları düşünülmüştü ancak kan şekeri ölçüldüğü andan itibaren bu tanılardan tamamen uzaklaşmıştır.

Acil doktoru şunu iyi bilmelidirki bilinç durum değişikliği olan ve anormal davranışları olan her hastanın kan şekeri vital bulgular gibi ilk dakikalarda bakılmalıdır. Yine Acil doktoru hipogliseminin silik semptomlarını çok iyi bilmelidir. Suisit amaçlı yüksek doz ilaç kullananlar ise aksine yaşları küçük olup yaşlar 17-19 arasında olup yaş ortalaması 18'dir. Bu vakalardan biri yüksek doz sülfanilüre kullanımı nedeni ile şiddetli hipoglisemiye maruz kalıp bilinci hiç açılmamıştır ve sekel kalmıştır.

Çalışmamızda diğer nadir hastalıklardan 2 vakada Anorexia,1 vaka tip 2 solunum yetmezliğine bağlı iskemik hepatite nedeniyle,1 vaka Kırım Kongo kanamalı ateşine bağlı Sepsis+ MODS tablosu nedeniyle,1vaka ise amiloidoza bağlı KBY nedeni ile hipoglisemi geliştiği görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada da 2 hastada anorexia ve 1 hastada sepsise bağlı hipoglisemi tesbit edilmiştir.(88)

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi hastalığı Ülkemizde son 10 yılda ortaya çıkıp özellikle son 3 yılda tüm Türkiye'ye yayılmıştır. Ancak hastalığın ülkemizdeki ilk görüldüğü yer Tokat ili olması ve buradaki KKKA hastalarının yaklaşık tamamının tedavi edildiği merkez hastanemiz olması, bu hastalığa aşinalığımızı arttırmaktadır. Acil servisimize 98 yılından beri yüzlerce KKKA hastası gelmiş olmasına ve bazı vakalarında MODS tablosunda gelmesine rağmen 2008 yılında ilk defa bir KKKA'lı hasta bilinci kapalı olarak gelip hipoglisemi tanısı konularak IV dextroz tedavisi ile bilinci açılmıştır. MODS tablosunda olan hastaya KKKA tanısı konularak hospitalize edilmiş ancak hasta birkaç saat içinde kaybedilmiştir. Literatürde Kırım Kongo kanamalı ateşi hastalığında hipoglisemi görüldüğüne dair bir bilgi bulunamadı.

Araştırmamıza aldığımız hipoglisemili vakalardan 8(%3,6)'inde tüm yapılan testler normal çıkmış olup hipogliseminin nedeni açıklanamamıştır. F.Keleştimur (88)ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 7 vaka(%6) da tanı konulamamış ve tüm testleri normal çıkmıştır.

Ginde AA (100) ve arkadaşlarının yaptığı 436 vakalı hipoglisemi araştırmasında 78(%16) vakanın sülfanilüre kullanımı nedeni ile ve 436(%64) vakanın ise sadece insülin kullanımı nedeni ile hipoglisemiye girdiği saptanmıştır. F.Keleştimur (88) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 32(%59.2)vaka insüline bağlı ve 22(%40.8) vakada sülfanilüreye bağlı hipoglisemiye girmiştir.

Araştırmamıza aldığımız 158 Diyabetes mellituslu vakadan 103'ü (%65.2) insülin kullanımına bağlı hipoglisemiye girmişti, 55 (%34.8) vaka ise OAD kullanımına bağlı hipoglisemiye girmiş olup bulgularımız literatürle uyumludur.

Çalışmaya aldığımız 225 vakadan 103'ü insülin kullanımı nedeni ile hipoglisemiye girmiştir bu vakalardanda 28'i (%17.7) İnsülin kullanmaya başladıkları ilk 3 ay içinde hipoglisemiye girmiştir. İnsülin kullanım süresi ile hipoglisemi sıklığı karşılaştırıldığında özellikle insüline yeni başlanan ilk 3 ayda daha sıklıkla hipoglisemi geliştiği gözlemlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde böyle bir çalışma tesbit edilememiştir.

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (101) den elde edilen bilgilere göre metformin ile tedavi edilen hastaların %2.4'ünde sülfanilüre ile tedavi edilen hastaların %3.3'ünde ve insülin ile tedavi edilen hastaların %11.2'sinde şiddetli hipoglisemi bildirilmiştir. Araştırmamızda hipoglisemi gelişen 43 (%19.11) vakanın sülfanilüre kullandığı saptanmış olup OAD'ye bağlı en fazla hipoglisemi sülfanilürelerle ortaya çıkmıştır bu vakalardan 1 vaka glipizid, 15 vaka gliklazid, 25 vaka glimeprid ve 2 vakanın ise glibornurid kullandığı belirlenmiştir. Özellikle gliklazid ve glimeprid kullanımının daha fazla çıkması bu ilaçların daha fazla hipoglisemi yapma riskinden ziyade daha fazla reçete edildiğini düşündürmüştür. Literatürde OAD leri hipoglisemi yapmaları yönünden karşılaştıran bir yayın bulunamamıştır.

Çalışmamızda hipoglisemi gelişen toplam 8 (%3.6) vakada glitiazon kullanılmaktadır. Bunlardan ise 7 tanesi (%87.5) rozigitiazon kullanıp 1 vaka (%12.5) ise pioglitiazon kullanılmaktadır. Ayrıca 21 bireyin metformin kullandığı saptanmıştır ve bunların 20 si aynı zamanda diğer OAD'lerden birini ya da insülin kullanmaktaydı sadece 1 vakada yalnızca metformin kullanırken hipoglisemi geliştiği görülmüş olup bu vakanın o gün oruçlu olduğuda öğrenilmiştir.

Haim Ben-Ami (90) ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ilaçların sebep olduğu (insülin ve OAD) 102 hipoglisemik vakanın ortalama kan şekeri değerleri 32mg/dl bulunmuştur. Araştırmamıza alınan bireylerin Ortalama kan şekeri 34,03±10,41 olarak bulunmuş olup literatürle uyumludur. Bizim araştırmamızda bireylerin ortalama BUN değeri 25.00±18,08 dir, ortalama Cr değeri 1,41±1,18

dir.CrCl bakılan 36 vakanın min CrCl'si 6,70 olup max CrCl'si 123,00 dir ve ortalama CrCl'si $49,18 \pm 25,71$ dir.

Fischer (93) ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 94 erişkin hastadan 46 sında KBY vardı ve bunlarında 20 sinin KBY'sinin etyolojisinde diyabet vardı bununla birlikte DM ile ilişkisiz KBY hipoglisemi ile birlikte olan 2. en sık tanıydı. Renal yetmezlikli hastalardaki spontan hipoglisemi düşük kalori alımı, azalmış insülin klirensi, böbrekte glukoneogenezin azalması ve hipoglisemiye karşıt cevabın azalması nedenleriyle daha sık gözlenir(88). Araştırmamıza aldığımız hipoglisemi tanısı konulan hastalardaki diyabete bağlı mevcut komplikasyonlar değerlendirildiğinde 72 vakada (%32) diyabete bağlı komplikasyon geliştiği saptanmıştır ve bunlarında 68'inde (%30,22sında) renal yetmezlik olduğu görülmüştür. Bu sonuçta gösteriyorki yaklaşık 3 hipoglisemili vakadan birinde renal yetmezlik olduğu ortaya çıkmıştır.18 vakada(%8) retinopati gelişmiştir ve 11 vakada(%4,88) polinöropati geliştiği saptanmıştır. Tip 1 Dm'li 19 vakanın 3'ünde(%15.8) nefropati varken.139 Tip 2 li vakanın 52 sinde(%37.4) nefropati tesbit edilmiştir bu sonuçta Tip 2 Dm ileri yaşlarda daha sık olduğu için renal yetmezlikle daha fazla birlikte olduğunu düşündürüyor. Fischer (93) ve arkadaşları sonuç olarak hipogliseminin hospitalize hastalarda yaygın bir problem olduğunu, renal yetmezliği olanlarda yaygın olduğunu genellikle iatrojenik ve genel durumu çok kötü olan hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Nadya Kaganski(89) ve arkadaşlarının araştırmalarının sonucuna göre ise hipoglisemi yaşlı hastalarda genel olarak hastane içi 3 ve 6 aylık takipte artmış mortalite için bir prediktördür, bununla birlikte çok değişkenli analize göre hipoglisemi mortalite için bağımsız bir risk faktörü değildir.

Hipoglisemi gelişen vakaların cinsiyetlerine göre tanılarının karşılaştırılmasında Reaktif hipoglisemiye özellikle bayanlarda daha sık görmekteyiz erkeklerde 5(%19.2)'e bayanlarda 21(%80,8) oranında gözlemlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatür de böyle bir çalışma bulunamamıştır. Yine Hipoglisemi gelişen vakaların 19'unda Tip 1 DM tanısı olup bunların 13 tanesi (%68,4) erkek ve 6 tanesinde (%31,6) bayandır bu da istatistiksel olarak anlamlıdır. Hipoglisemi ile acil servise başvuran Tip 1 Dm li hastalarda erkeklerin bayanlara göre oranı yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Tip 1 diyabetik erkeklerde tip 1

diyabetik bayanlara göre hipoglisemi daha siktir. Yine literatürde böyle bir çalışma tesbit edilememiştir.

Yapılan bir çalışmada (88) 126 hipoglisemik hastadan 9'u(%7) ölmüştür. Ölüm nedeni bir hastada fulminan hepatit, 6 hasta Dissemine intravasküler koagülasyon sebebi ile, bir vaka KBY'ye bağıli hiperkalemi nedeniyle, 1 vakanın ise alkol intoksikasyonu nedeni ile öldüğünü tesbit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 7 vaka (%3,1) ex olmuştur. Bu vakaların ölüm nedeni; 2 vaka sepsis+ MODS ile, 2 vaka ileri evre kanser hastası olup kardiyopulmoner arrest nedeni ile, 2 vaka da KBY tanısı olup birinde beraberinde KKY ve hiperpotasemi, diğesinde GIS kanama mevcuttu. Bir vaka ise ileri yaşta olup ek başka hastalığı yoktu ve hipoglisemiye girdikten 6-8 saat sonra ex olmuştu.

Hipoglisemi acil servislere başvuruların nadir bir sebebi olsada her zaman erken müdahale gerektiren bir durumdur. Hipoglisemik hastaların acile geliş semptomları her zaman akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda vakaların %58,7'si acile bilinci kapalı olarak gelmiştir, bu nedenle acile bilinci kapalı gelen her hastada hemen parmak ucu kan şekeri bakılmalıdır. Hastalar sıklıkla terleme, çarpıntı, halsizlik şikayetleri ile gelmiş olsalar da, anksiyete ve titremede akılda bulundurulması gereken diğere bulgulardır. Nöroglikopenik semptom olarak en fazla koma ve konfüzyon görülmektedir; bizim çalışmamızda 42 vakada(%18.7) konuşma bozukluğu, 36 vakada(%16) anormal davranış ve 27 vakada (%12) konvülsiyon görülmüş olup bu semptomlarla da karşılaştığımızda kan şekeri bakmak ilk yapacağımız iş olmalıdır. Hipoglisemi diğere hastalıkların semptomları ile de sıkça karıştırılabileceği için her zaman akılda bulundurulması gereken bir durumdur. Bununla birlikte hipoglisemi zaman kaybetmeden tedavi edilmesi gereken bir hastalık olup aksi takdirde ölüm ya da hayat boyu sekel bırakabilir.

Özellikle acil servis doktorları tüm acil durumlarda tanı ve tedaviyi planlarken hipoglisemi semptom ve bulgularını çok iyi bilmeli hem hastalık nedeni hem de hastalıkların sonucu olarak hipoglisemiye her zaman akılda bulundurmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Araştırmamızda sonunda 225 hipoglisemili vaka elde edildi ve bunların retrospektif olarak dosyaları incelendi. Olgular içinde 158(%70,2)vaka ile hipogliseminin en sık nedeni diyabetli hastaların tedavileri esnasında ortaya çıkan hipoglisemiler bulundu.

2. Hastaların 103(%45.7) tanesinde insülinle yapılan tedavilere bağlı hipoglisemi meydana gelmiştir. Yine 55(%24.5) vakada hipoglisemi diyabetli hastaların oral antidiyabetik kullanımına bağlı meydana gelmiştir. İkinci sıklıkla Reaktif hipoglisemi 26(%11,6)vaka da görülmüştür. İnsülinoma 6 vaka(%2,7)'da, diğer kanserlere bağlı 5(%2,2) vakada, Sheehan Sendromu 2(%0,9) vakada, kronik karaciğer hastalığı 2(%0,9)vakada, Gestasyonel diyabetes mellitus(GDM) 1(%0,4)vakada, yanlışlıkla Oral antidiyabetik(OAD) kullanımı 8(%3,6) vakada, suisit amaçlı OAD kullanımı 3(%1,3) vakada gözlemlenmiş olup 8(%3,6) vakanın nedeni bulunamamıştır. 7 vaka(%3,11) ex olmuştur. 8 vakada(%3,6) ise değişik derecelerde sekel kalmıştır.

3. Araştırmamıza aldığımız bireylerin 93'ü(%41,3) acile şuuru açık olarak gelmiş olup 132 'si (%58.7) şuuru kapalı olarak gelmiştir.

4. Araştırmaya aldığımız bireylerde en sık görülen adrenerjik semptomlar ise terleme 144 vakada (%64.09), çarpıntı 82 vakada (%36.4), halsizlik 78 vakada (%34.7), titreme 45 vakada (%20), anksiyete 12 vakada (%5.3) görülmüştür.

5. Nöroglikopenik semptomların sıklığı ise; koma 119 vakada (%52.9), konfüzyon 79 vakada (%35.1), konuşma bozukluğu 42 vakada (%18.7), anormal davranış 36 vakada %16.0, konvülziyon 27 vakada (%12.0) görülmüştür.

6. Yaptığımız araştırmada Reaktif hipoglisemiyi diğer araştırmalara oranla daha fazla bulduk ve bayanlarda daha sık görüldüğünü tesbit ettik. Hipoglisemi genel olarak bayanlarda daha sık görülmesine rağmen Tip 1 DM de erkeklerde hipogliseminin daha fazla görüldüğü tesbit edildi.

7. KAYNAKLAR

- 1) Çorakcı A Hipoglisemiler. ED. Özata M, Yöner A Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet. İstanbul medikal yayıncılık 2006; 414-428.
- 2) Virally ML ve ark. Hypoglycemia in adults. Diabetes Metabolism 1999;25:477-490.
- 3) Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia, Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:467.
- 4) Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Diabetes Çare 1993; 16:548-55.
- 5) Gerich JE ve ark. Hypoglycemia unawareness. Endocr Rev 1991;12:356-358.
- 6) Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes care. 2005;28:2948-2961.
- 7) Masharani U, Karam JH. Hypoglycemic disorders. Greenspan ES, Gardner DG (eds), Basic and Clinical Endocrinology, 7^{ed}. McGraw-Hill Co.2004.747-765.
- 8) Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28:2498-2961.
- 9) Uchigata Y ve ark. İnsulin autoimmune syndrome (Hirata disease): Clinical features and epidemiology in Japan. Diabetes Res Clin Pract 1994;22:89.
- 10) Altıntaş Y. Diabetes mellitusun tanımı, tanısı ve sınıflaması. Ed: Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2.Baskı, 2001: 51-63.
- 11) Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. Diabetes Care 2005; 28:1786-8.
- 12) Nathan DM, Cagliero E. Diabetes mellitus. Felig F, Frohman LA (eds), Endocrinology and Metabolism, 4 ed; 2001:827-858.
- 13) Satman I, Yılmaz T. Population based study of diabetes and risk characteristic in Turkey: result of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556
- 14) King H ve ark. Global burden of diabetes, 1995-2005: prevalence, numerical estimates and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-1431.

- 15) Popkin BM ve ark. Trends in diet, nutritional status, and diet-related noncommunicable diseases in China and India; the economic costs of the nutrition transition . Nutr Rev 2001; 59:979-990.
- 16) Masharani U, Karam JH. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Greenspan FS, Gardner DG (eds), Basic and Clinical Endocrinology, 7th ed., McGraw-Hill Co. 2004:.669-672.
- 17) Maier LM, Wicker LS. Genetic susceptibility to type 1 diabetes. Curr Opin Immunol 2005;17:601-608.
- 18) Byersdorfer CA ve ark. Diabetes is predicted by the beta cell level of autoantigen. J Immunol 2005;175:4347-4354.
- 19) Haller MJ, Atkinson MA. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am 2005;52:1553-1557.
- 20) American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2004; 27:55-110.
- 21) Haris MI ve Flegal KM. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21:518-524.
- 22) Bağrıaçık N. Diabetes mellitus etyopatogenezi ve diabet kliniği. Ed.Bağrıaçık N. Diabet ve Metabolizma Hastalıkları, İstanbul, Kardeşler Matbası, 2.Baskı, 2000:59-74 .
- 23) Clark CM ve ark. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. N Engl J of Med 1995; 332 :1210-1217.
- 24) Hiller T ve Pedula K. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 2499-3005.
- 25) Kamel N. Diabetes Mellitus etyopatogenezi, diabetes mellitusta eğitim, diet, egzersiz ve oral antidiabetik. Ed. Erdoğan G. Klinik Endokrinoloji 2. Baskı. Ankara, Öncü Basımevi, 2000: 148-180.
- 26) American Diabetes Association: Thirdparty reimbursement for diabetes care, self management education and supplies. Diabetes Care 2002; 25: 134-135.

- 27) Tüzün M. Tip 2 diabetes mellitus. Ed. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, Endokrinoloji El Kitabı. 2. Baskı. İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 594-606.
- 28) The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the management of Diabetes Mellitus. Endoc Prac 2000;6: 43-84.
- 29) Franz MJ, Reader D. Implementing group and individual medical nutrition therapy for diabetes, ADA 2002; 25:148-198
- 30) Thomas H, Michael E. Diet and lifestyle modification in the management of non-insulin dependent diabetes mellitus. Textbook of Diabetes. Ed. John Pickup and Gareth Williams 1997; 1:37-118.
- 31) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001; 285:2486-2497.
- 32) American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. Diabetes Care 2004;27:9-36.
- 33) Edward S. Horton. Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. Clin North Am 2001; 30:883-907
- 34) Chipkin SR. Exercise and diabetes. Cardiol Clin 2001; 19:489-505.
- 35) American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. Diabetes Care 2004; 27:58-62.
- 36) Kayaalp O, insülin, oral ve diğer antidiabetik ilaçlar ve glukagon. Ed. Kayaalp O. Klinik Farmakoloji 9. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık 2000: 1252-1293.
- 37) Inzucchi SE ve ark. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus, N Engl J Med 1998; 338: 867-872.
- 38) Hundal RS ve ark. Mechanism by which metformin reduces glucose production type 2 diabetes. Diabetes 2000; 49: 2063-2069.
- 39) Stumvoll M ve ark. Metabolic effects of metformin in noninsulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 333:550-554.

- 40) Group LC, DeFronzo RA. Sulfonyleureas. ed. DeFronzo RA, Current Therapy of Diabetes Mellitus. St. Louis, Missouri Mosby. 1998; 96-1011.
- 41) Lebovitz HE, Melander A. Sulfonyleureas: Basic aspect and clinical uses in Ed: Alberti KG, DeFronzo RA, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus Chichester England John Wiley 1997; 802-817.
- 42) Simonson DC ve ark. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. Diabetes 1994; 33:838-45.
- 43) Turner RC ve ark. Glycemic control with diet, sulfonyleurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) JAMA 1999; 281:2005-2012.
- 44) Çorakcı A. Sulfonilüreler ve glinidler Ed: Tüzün M, Klinik Endokrinoloji Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları Cilt:7 2003; 63-74.
- 45) Cheng AYY, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Can Med Assoc J 2005; 172:213-226.
- 46) Natrass M, Bailey CJ: New agent for type 2 diabetes. Baillieres Best Pract Res Clin Endoc Metab 1999; 13:329-335.
- 47) Bailey CJ: New pharmacological approaches to glycaemic control. Diabetes 1999; 7: 94-113.
- 48) Owens E. Repaglinide: A new Short acting insulinotropic agent in the treatment of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest 1999; 29: 30-37.
- 49) Jovanovic L ve ark. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24 week fixed-dose efficacy and safety study. J Clin Pharmacol. 2000; 40:49-57.
- 50) Whitelaw DC ve ark. Effects of the new oral hypoglycaemic agent nateglinide on insulin secretion in type II diabetes mellitus. Diabet Med 2000; 17:225-229.
- 51) Weaver ML ve ark. Pharmacokinetics and metabolism of nateglinide in humans. Drug Metab and Pharmacol 2001; 29:415-421.
- 52) Levien TL, Baker DE. Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2001; 35:1426-1434.

- 53) Chiasson JL ve ark. STOP-NIDDM Trial research group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002; 359:2072-77.
- 54) Perry C, Petrie J. Insulin- sensitizing agents . *Emerging Drugs* 1998; 3:247-260.
- 55) Scheen AJ. Hepatotoxicity with thiazolidinediones. Is it a class effect? *Drug Safety* 2001; 24: 873-88.
- 56) Nass CM, Blumenthal RS. Glitazones and the potential improvement of lipid profiles in diabetes patients at high risk for cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2000; 6: 1247-1256.
- 57) Gegick CG, Alheimer MD. Thiazolidinediones: comparison of long-term effects on glycemic control and cardiovascular risk factors. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 (6) : 919-3
- 58) Ovalle F, Berli DSH. Differing effects of thiazolidinediones on HDL subfractions and Lp (a). *Diabetes* 2001; 50: 461-462.
- 59) Wagstaff AJ, Goa KL. Rosiglitazone a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus, *Adis Drug Eva Drugs* 2002; 62: 1805-1837.
- 60) Leonard TB ve ark. Rosiglitazone may reduce insulin resistance related cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 25:441.
- 61) Miyazaki Y ve ark. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44: 2210-2219.
- 62) Lawrence S. Grunberger G, ve ark. Once and twice – daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:308-315.
- 63) Lefevre C. Heart, diabetes and glitazones. *Ann Endoc* 2004; 65:26-35.
- 64) Stumvoll M. Thiazolidinediones-some recent developments. *Expert Opin Invest Drugs* 2003; 12:1179-87.
- 65) Plank J ve ark. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 2002;25; 2053-2057.

- 66) Murpy NP ve ark. Randomized cross-over trial of insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 26: 799-804, 2003.
- 67) Marks V, Teale JD: Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:555.
- 68) Herings RMC ve ark: Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995;345:1195-1198
- 69) Karam John H. Hipoglisemic Disorder. Grenspan FS, Gardner DG(ED). *Basic&Clinical Endocrinology*. Sixth edition. Lange Medical books/Mc Graw Hill;2001: 699-715.
- 70) Diyabetes mellitus ve gebelik. *Diabetes Mellitus*, Editörler: Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş İstanbul 2000:77-182.
- 71) Tuğrul A. Diyabetes mellitus ve gebelik. *Diabet Bilimi*. 2004; 2:262-268.
- 72) Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: Implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 989-993.
- 73) Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21: 79- 84.
- 74) Carpenter MW ve ark. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation. *Diabetes Care* 2001;24: 1259-1263.
- 75) Palardy J ve ark: Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med* 1989;321:1421-1425
- 76) Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003;361: 1881-1893.
- 77) Stewart PM. The adrenal cortex. in: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed., Philadelphia, W.B. Saunders. 2003: 331-347.
- 78) Kelestimur F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. *J Endocrinol Invest* 2004;27: 380-386.

- 79) Aron DC ve ark. Glucocorticoids & adrenal androgens. in: Greenspan FS, Gardner DG (Eds). Basic & Clinical Endocrinology, 7th ed., NewYork, McGraw Hill Company. 2004: 1362-1413.
- 80) Annane D ve ark. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348: 2157-2159.
- 81) Keleştimur F. Sheehan's syndrome. Pituitary 2003;6:181-188.
- 82) Samuels MH. Sheehan's syndrome. The Endocrinologist 2004;14: 25-30,.
- 83) Ünlühızarıcı K ve ark. Case Seminar: Distinct radiological and clinical appearance of lymphocytic hypophysitis. J Clin Endocrinol Metab 2001;86: 1861-1864.
- 84) Keleştimur F. Sheehan's syndrome. KIMS 10 Years Book.2004:51-67
- 85) Redmon JB, Nuttal FQ: Autoimmune hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:603-618
- 86) Le Roith D: Tumor-induced hypoglycemia. N Engl J Med 1999;341:757-758
- 87) Grunberger G ve ark: Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin: Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. Ann Intern Med 1988;108:252-257
- 88) Keleştimur F ve ark. Evaluation of patients admitted with hypoglycemia to a teaching hospital in Central Anatolia. Postgrad. Med. J. 2000;76;150-152
- 89) Kagansky N ve ark. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. Arch Intern Med. 2003 Aug 11-25;163:1825-9.
- 90) Ben-Ami H ve ark. Drug-İnduced Hypoglycemic Coma in 102 Diabetic Patients. Arch Intern Med. 1999 Feb 8;159:281- 284.
- 91) The Diyabetes Control and Complications Trial resaarch group. Hipoglicemia in the Diyabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1997;46:271-286
- 92) Marry F.Carrol ve ark. Severe Hypoglycemia in Adults. Reviews in Endocrine& Metabolic Disorders 2003;4:149-157
- 93) Fischer KF ve ark. Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcomes. The New England Journal of Medicine Nov 13,1986 315:1245-1250
- 94) Özkan Y, Colak R. Sheehan Syndrome: clinical and laboratory evaluation of 20 cases. Neuro Endokrinol Lett. 2005;26:257-260.

- 95) Sas AM ve ark. Irreversible coma following hypoglycemia in Sheehan Syndrome with adrenocortical insufficiency Ned Tijdschr Geneesk. 2003; 23;147:1650-1653.
- 96) Daniş R ve ark. A Case of Sheehan's Syndrome Admitting With Severe Hyponatremia Türk Nefroloji Diyaliz ve Trasplantasyon Dergisi 2005;14: 208-210
- 97) Gonçaves CS ve ark. Hepatocellular carcinoma HBsAg positive in pregnancy. 1984 Apr-Jun;21:75-77
- 98) Ronald C.W.Ma ve ark. Recurrent Hypoglicemia in a patient with metastatic pankreatic carsinoma. PloS Medicine; 2006;3:331-335
- 99) Huic M ve ark. Advers drug reactions resulting in hospital admission. İnt J Clin Pharmacol Ther 1994;32:675-682.
- 100) Ginde AA ve ark. Hospitalizasyon and discharge education of emergency department patients with hypoglycemia. Diabetes Educ.2008 Jul-Aug; 34: 683-91.
- 101) The UKPDS Research Group: Overview of 6 years of therapy of type 2 diabetes: A progressive disease. Diabetes 1995;44:1249-1258.