

Diyabetik ketoasidozlu olgularda hematolojik bulgular Hematological Findings in Patients with diabetic ketoacidosis

Erdal Eren¹, Yeşim Oymak², Taner Özgür¹, Halil Sağlam³, Ömer Tarım⁴

¹ Uzm.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

² Uzm.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³ Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴ Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Diyabetik ketoasidoz (DKA) tip 1 diabetes mellituslu (T1DM) çocuklarda mortalite ve morbiditeye neden olan ciddi bir durumdur. Yeni T1DM tanılı hastaların yaklaşık %25'i DKA ile hastaneye başvururlar. DKA hematolojik parametreleri etkileyebilir. Bu çalışmada DKA ile başvuran hastalardaki hematolojik parametre düzeyleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2003 ile Ekim 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yatan 490 T1DM'li olgudan DKA tanılı 163 hastanın 190 atağı incelendi. Olgular 0-4,99 yaş, 5-9,99 yaş, 10-14,99 yaş, 15-18 yaş olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kan gazı pH düzeylerine göre DKA derecesi (pH 7,3-7,2 arası hafif, pH 7,2-7,1 arası orta, pH <7,1 ise ağır) belirlendi. Hematolojik parametrelerden hemoglobin (Hb), lökosit ve trombosit sayılarına bakıldı.

Bulgular: T1DM ile kliniğimize yatırılan olguların %33,2'si DKA ile başvurdu. Olguların yaş ortalaması 11,02±4,57 yıl idi. Ortalama lökosit sayısı 15.663±9.787 hücre/mm³ (3.340-48.700), Hb miktarı 13,35±1,74 g/dl (8,9-17,5), trombosit sayısı 373.312±139.928 hücre/mm³ (88.000-970.000) olarak saptandı. pH azaldıkça lökosit ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu saptandı. Hb düzeyleriyle DKA derecesi arasında ilişki yoktu.

Sonuç: Lökosit ve trombosit değerlerindeki yüksekliğin hemokonsantrasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ketoasidoz, hematoloji, lökosit

Abstract

Objective: Diabetic ketoacidosis (DKA) is a serious condition with the highest rates of morbidity and mortality in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). About 25% of children with newly diagnosed T1DM hospitalized with DKA. In this study, it is aimed to evaluate hematologic findings of children admitted with DKA.

Material and Method: Records of 490 children admitted to Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Child Health with T1DM between January 2003 and October 2008 were retrospectively reviewed and clinical and hematologic data of 163 children with the diagnosis of DKA was investigated. Patients were divided into four subgroups according to their ages (0-4.99 years, 5-9.99 years, 10-14.99 years, 15-18 years). The severity of DKA is determined primarily by the pH level (mild; pH 7.2-7.3, moderate pH 7.1-7.2, severe pH<7.1). Leukocyte and thrombocyte counts and hemoglobin (Hb) levels were measured.

Results: Of 490 children with T1DM, 163 (33.2%) had the diagnosis of DKA and total number of DKA episodes was 190. The mean age was 11.02±4.57 years. The mean leukocyte count was 15,663±9,787 cells/mm³ (3,340-48,700), Hb level was 13.35±1.74 g/dl (8.9-17.5), and thrombocyte count was 373,312±139,928 cells/mm³ (88,000-970,000). The total leukocyte and thrombocyte counts were increased significantly with decreasing pH.

Conclusion: We believed that increased thrombocyte and leukocyte counts may result from hemoconcentration.

Key words: Diabetic ketoacidosis, hematology, leukocyte

Kabul tarihi: 12 Mayıs 2012

Giriş

Diyabetik ketoasidoz (DKA) tip 1 diabetes mellituslu (T1DM) çocuklarda insülin eksikliğinin sonucu gelişen mortalite ve morbiditeye neden olan bir tablodur (1). Enfeksiyonlar, insülin tedavisinin kesilmesi, yetersiz insülin dozu, yeni tanılı T1DM'da DKA'a neden olabilir. Çocuklarda DKA nedeniyle hastaneye yatış, tüm yatışla-

rın %2-8'ini oluşturur; son yıllarda T1DM insidansında belirgin bir artış dikkati çekmektedir, buna rağmen tanının erken konulması nedeniyle DKA ile başvurularda azalma saptanmıştır (2). Poliüri, polidipsi, kilo kaybı T1DM'un bilinen semptomlarıdır. Yeni diyabet tanılı hastaların ortalama %25'i (%15-70) DKA ile başvururlar (3). Diyabetik ketoasidozlu hastalar, tipik olan poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybına ek olarak letarji, dehidratasyon, hiperpne (Kussmaul solunumu), nefeste

aseton kokusuyla başvururlar (4). Küçük çocuklarda DKA tanısını koymak daha zordur. Çocuklar, pnömoni, astım, bronşiolit, idrar yolu enfeksiyonu gibi yanlış tanıları alabilirler. Yanlış tanıda lökosit sayısının yüksek saptanması da önemli bir etkindir. Yine DKA'lu olgularda trombotik yatkınlığın arttığı bildirilmiştir (5,6).

Bu çalışmanın amacı 2003-2008 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izlenen DKA tanılı olguların klinik sonuçları ile hematolojik verilerini sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Tip 1 diabetes mellitus tanısıyla 2003-2008 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na yatırılan 490 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi ve DKA tanısı alan hastaların verileri ayrıntılı olarak kaydedildi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Tanı, Avrupa Pediatrik Endokrin Derneği ve Lawson-Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği ölçütlerine göre kondu (1,7). Hastalar yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi. DKA hastaları kan gazındaki pH değerine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. pH 7,0'den küçük olgular ağır asidoz, pH 7,1-7,2 olanlar orta derece asidoz, 7,2-7,3 olanlar hafif asidoz olarak kabul edildi. Yaş ve cinsiyet ile asidoz arasındaki ilişki değerlendirildi. Diyabetik ketoasidoz'un hematolojik parametrelere etkisini incelemek amacıyla hemoglobin

(Hb) değeri, lökosit ve trombosit sayıları kaydedildi. Tüm hastaların ölçümleri aynı otomatik tam kan sayım cihazında (Cell-Dyn 3700) gerçekleştirilmiş; tüm olgulara kliniğimizde uygulanan DKA protokolü uygulanmıştı (8).

İstatistiksel analiz Windows tabanlı kullanılan SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.00 programıyla yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare (chi-square) testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki ortalamalar student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. İki den fazla grupların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı.

Bulgular

Tip 1 diabetes mellitus tanılı 490 olgunun 163'ü (%33,2) DKA tanısı ile hastaneye başvurmuştu. Toplam atak sayısı 190'dı. Olguların 102'si kız (%53,7), 88'i erkek (%46,3) olup yaş ortalamaları $11,10 \pm 4,45$ (1,2-18) yıl olarak hesaplandı. Diyabetik ketoasidoz'un en sık görüldüğü yaşlar 10-15 (%39,5) ve 5-10 (%24,7) yaş gruplarıydı (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların yaş aralıklarına ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş Aralığı (yıl)	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam (n)	Yüzde (%)
0-4.99	14	8	22	11,6
5-9.99	24	23	47	24,7
10-14.99	31	44	75	39,5
15-18	19	27	46	24,2
Toplam	88 (%46,3)	102 (%53,7)	190	100,0

Yaş gruplarına göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,12$). Olguların %44,3'ünün hafif, %29,5'inin orta ve %26,3'ünün ağır DKA olduğu saptandı. Ağır DKA ile başvuru 0-5 yaş grubunda daha yüksekti (%54,6) (Tablo 2). Ortalama kan şekeri değeri $473,09 \pm 141,07$ mg/dl, lökosit sayısı $15,542 \pm 9,403/\text{mm}^3$, Hb düzeyi $13,45 \pm 1,71$ g/dl, trombosit sayısı $384,730 \pm 145,325/\text{mm}^3$ idi (Tablo 3). Yaş arttıkça Hb sayısındaki artış belirgindi (Tablo 4).

Yaş ile lökosit ve trombosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. pH ile lökosit sayısı arasında negatif korelasyon saptandı ($p:0,012$, $r:-0,192$). Hafif asidozdan ağır asidoza doğru lökosit sayısında belirgin artış vardı. Trombosit sayısı ağır asidoz grubunda hafif asidoz grubuna göre belirgin yüksekti (Tablo 5).

Tablo 2. Asidoz düzeyi ile yaş grubu dağılımı

Yaş grubu	DKA düzeyi			Toplam (n, %)
	Hafif (n, %)	Orta (n, %)	Ağır (n, %)	
0-4.99	5 (%22,7)	5 (%22,7)	12 (54,6)	22 (100)
5-9.99	19 (%40,4)	20 (%42,6)	8 (17,0)	47 (100)
10-14.99	38 (%50,6)	17 (%22,7)	20 (26,7)	75 (100)
15-18	22 (%47,8)	14 (%30,4)	10 (21,8)	46 (100)
Toplam	84 (%44,3)	56 (%29,5)	50 (%26,3)	190 (100)

Tablo 3. DKA ile başvuran hastaların başvuru laboratuvar bulguları

	Ortalama±standart sapma	En düşük-en yüksek
Glikoz (mg/dl)	473,09±141,07	212-1.000
HbA1c (%)	12,04±2,42	6,70-18,00
pH	7,14±0,13	6,80-7,38
pCO2	25,86±8,33	8,6-58
pHCO3	10,43±5,08	2,1-25
BE	-13,75±7,30	(-2.8) - (0,1)
Lökosit (sayı/mm ³)	15.542±9.408	3.340-46.000
Hemoglobin (g/dl)	13,45±1,71	8,9-17,5
Trombosit (sayı/mm ³)	384.730±145.325	109.000-970.000

Tablo 4. Yaş gruplarına göre hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları

Gruplar	Hemoglobin (g/dl)	Lökosit (hücre/mm ³)	Trombosit (hücre/mm ³)
0-4,99 yaş (n=21)	12,04±1,40 (8,9-15)	17757±13532 (3600-48700)	382619±150262 88000-740000
5- 9,99 yaş (n=39)	13,08±1,70* (9,6-16)	15849±8434 (3.760-36.000)	391025±146559 (120000-747000)
10-14,99 yaş (n=64)	13,56±1,51** (9,5-17)	14913±9838 (4400-43000)	350609±121743 (139000-675000)
15-18 yaş (n=39)	14,00±1,92*** (9-17,5)	15581±8775 (3340-40500)	387846±155186 (170000-970000)

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar arası değerlendirilmede Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

* p=0,009 (grup 1 ile grup 2 arasında)

** p<0,001 (grup 1 ile grup 3 arasında)

*** p=0,016 (grup 2 ve grup 4 arasında)

Tablo 5. Asidoz derecesine göre hemogloblin, lökosit ve trombosit sayılar

Gruplar	Hemogloblin (g/dl)	Lökosit (hücre/mm ³)	Trombosit (hücre/mm ³)
Hafif (n=73)	13,40±1,65 (8,9-17,5)	11179±6299* (3340-38800)	337520±115055 [†] (88000-626000)
Orta (n=49)	13,20±1,78 (9-17)	15989±7117** (4400-33000)	395081±148708 (12000-970000)
Ağır (n=41)	13,46±1,88 (9,9-17)	23258±12642*** (3600-48700)	411,024±156710 ^{††} (210000-740000)

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar arası değerlendirmede Mann Whitney U Testi kullanılmıştır.

* $p < 0,001$ (hafif grup ile ağır grup arasında)

** $p < 0,001$ (hafif grup ile orta grup arasında)

*** $p = 0,01$ (orta grup ile ağır grup arasında)

[†] $p = 0,019$ (hafif grup ile orta grup arasında)

^{††} $p = 0,029$ (hafif grup ile ağır grup arasında)

Tartışma

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tanı sırasında karşılaşılan DKA'lu hasta sayısı azalmasında karşın, beş yaş altında, özellikle iki yaş altında tanıda DKA'da artış olduğu saptanmıştır (2). Avrupa'da 11 farklı bölgede yapılan bir çalışmada DKA ile başvurma oranları %26-67 arasında değişmektedir (9). Pediatrik kohort çalışmalarında DKA oranı %23,3 olarak saptanırken, beş yaşın altında DKA oranı %36, 14 yaşını geçmiş adölesanda %16 bulunmuştur (10).

Literatürde DKA ve periferik kan parametreleri ile ilişkili bir olgu sunumu bulunmaktadır (11). Çalışmaya 190 DKA atağı alınmış olup ortalama lökosit sayıları $15,542 \pm 9,403/\text{mm}^3$ bulunmuştur. Yapılmış olan yayınlarda lökositozun nedenleri içerisinde DKA tanımlanmıştır (12). Diyabetik ketoasidoz sırasında oluşan lökositozun mekanizmalarından biri dehidratasyon olmakla birlikte sadece bununla açıklanamayacağını belirten çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle enfeksiyonun eşlik etmediği vakalar değerlendirilmiş ve lökosit sayısındaki artışın DKA sırasında artan sitokinlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Lökositozu periferik kan yaymasında genç myeloid elemanların eşlik ettiği lökomoid reaksiyon bile tanımlanmıştır (11,13).

Trombosit sayısı açısından asidoz derecesi ile ilişki saptanmazken gruplar arasında ağır asidozu olan hastaların trombosit sayısının daha yüksek olması DKA'da trombopoetik etkenlerin de araştırılmasını gerektirmektedir. Yapılan çalışmalarda trombosit sayısının arttığı ve DKA'nın tedavisi ile gerilediği gösterilmiştir. Otuz altı DKA olgusunun değerlendirildiği aynı çalışmada tanı sırasında artan trombosit sayısı, faktör VIII düzeyi ve azalan protein C düzeyinin trombotik yatkınlık oluşturabileceği belirtilmiştir (5).

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda %9 oranda üst gastrointestinal kanamanın saptandığı bir çalışmada ise tanı sırasında hemogloblin ve trombosit sayısının normal olduğu saptanmıştır (14). Diyabetik ketoasidoz'un başlangıç evresinde koagülasyon sistemin aktive olduğu, endotel fibrinolitik kapasitesinin düşük olduğu saptanmıştır (6). Diyabetik ketoasidoz olgularında trombotik olaylara yatkınlığı değerlendirmek üzere yapılan farklı bir çalışmada trombosit fonksiyon testlerinde agregasyonunun arttığı ancak adenozin difosfat duyarlılığının azaldığı; asidozun düzelmesiyle bu fonksiyonun normale döndüğü tespit edilmiştir (15).

Tip 1 diabetes mellitus tanılı olgularda DKA halen ciddi bir sorundur. Bu hastalarda enfeksiyon bulguları olmasa bile tam kan sayımında lökosit yüksekliğinin olabileceği düşünülmelidir. Asidozun düzelmesi ile lökositoz gerilemektedir. Ayrıca DKA'da trombosit sayısının artışı ve asidozun derecesinden etkilenmesi bu çalışmada dikkat çeken bir bulgudur. Bu alanda son döneme ait çalışmalar vaka bazında olup patogenezi aydınlatmaya yönelik kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113(2):e133-140.
2. Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland: temporal changes over 20 years. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 861-866.
3. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29(5):1150-1159.

4. Orłowski JP, Cramer CL, Fiallos MR. Diabetic Ketoacidosis in the pediatric ICU. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(3): 577-587.
5. Bilici M, Tavil B, Dogru O, Davutoglu M, Bosnak M. Diabetic ketoacidosis is associated with prothrombotic tendency in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28(5):418-424.
6. Ileri NS, Büyükaşık Y, Karaahmetoğlu S, Ozatlı D, Sayinalp N, Özcebe OI, ve ark. Evaluation of the haemostatic system during ketoacidotic deterioration of diabetes mellitus. *Haemostasis* 1999; 29(6):318-325.
7. Hatun Ş, Çizmeçioğlu F, Çalıkoğlu AS. Çocukluk çağında diyabetik ketoasidoz ve tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49:50-59.
8. Sağlam H. Çocuklarda Endokrinolojik Aciller Serisi (1) Diyabetik Ketoasidoz. *Güncel Pediatri* 2005; 3:100-106.
9. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A; EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of presentation of type 1 diabetes in children. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B75-80.
10. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1):A63.
11. Obi N, Katabami T, Asai S, Saito N, Tanaka Y. Fulminant type 1 diabetes complicated by leukemoid reaction. *Intern Med* 2008; 47(9):847-851.
12. Bagby GC Jr. Leukocytosis and leukemoid reactions, in: *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed, Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC, Eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992:914.
13. Kayashima T, Yamaguchi K, Akiyoshi T, Nanimatsu H, Aragaki S, Hosokawa T. Leukemoid reaction associated with diabetic ketoacidosis with measurement of plasma levels of granulocyte colony-stimulating factor. *Intern Med* 1993; 32(11):869-871.
14. Faigel DO, Metz DC. Prevalence, etiology, and prognostic significance of upper gastrointestinal hemorrhage in diabetic ketoacidosis. *Dig Dis Sci* 1996; 41(1):1-8.
15. Campbell RR, Foster KJ, Stirling C, Mundy D, Reckless JP. Paradoxical platelet behaviour in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 1986; 3(2):161-164.

İletişim:

Uzm.Dr. Erdal Eren
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yenişehir Kampüsü – Şanlıurfa
Tel: +90.505.7686947
e-mail: erderen@yahoo.com