

KÖPEK ve KEDİLERDE DİABETES MELLİTUS Bölüm 1: Etiyoloji, Patogenez ve Sağaltım

Diabetes Mellitus in Dogs and Cats Part 1: Etiology, Pathogenesis and Treatment

Zafer OKUMUŞ*

ÖZET

Diabetes Mellitus insülinin tam ya da kısmen yokluğu ile gelişen karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluk ile sonuçlanan klinik tablodur. Klasik olarak hiperglisemi ve glukozüri ile karakterizedir. Bu derlemede diabetes mellitus'lu köpek ve kedilerde etiyojisi, patogenez ve sağaltım özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Diabetes Mellitus, Köpek, Kedi.

SUMMARY

Diabetes mellitus can be defined as absolute or relative deficiency of insulin, resulting in a disorder of carbohydrate, lipid and protein metabolism. It is classically characterised by hyperglycemia and glycosuria. It is summarized that article etiology, pathogenesis, and treatment of diabetes mellitus in dogs and cats.

Key Words: Diabetes Mellitus, Dog, Cat.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülinin tam ya da kısmen yokluğu ile gelişen ve karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasında bozukluk ile sonuçlanan klinik tablodur. Klasik olarak hiperglisemi ve glukozüri ile karakterizedir (1-6). 4-14 yaş arasındaki köpeklerde görülür en çok 7-9 yaşlarda rastlanır. Herediter olarak predispoze ırklar; kalın, kıvrıkcık tüye sahip olan (Keeshond) ırklardan Terrier, Pinscher, Schnauzer, Cocker spaniel, Dachund, Poodle ve Beagle ırklarıdır. Köpeklerde DM insidensi erişkin dişilerde erkeklerden iki kat daha fazla olmak üzere 1/200'dür (1,4,7,8). Kısırlaştırılmış erkeklerin 1.5 kez daha fazla risk taşıdığı kedilerde, diabet insidensi 1/800'dür. Kedilerde ırk predispozisyonu bildirilmemiş olup, obez (>6.8 kg) ve yaşlı (>10) kediler hastalıktan etkilenmeye daha çok eğilimlidir (4,8). Spontan diabet at, sığır, koyun, maymun, kanatlı, katır ve domuzlarda da rapor edilmiştir (3,9).

Sınıflandırma: Sınıflandırma sistemi 1979'da geliştirilmiş ve 1985'te revize edilmiştir (3). Son sınıflandırma sistemine göre, 4 tip diabet vardır. *Tip I (insuline bağımlı Diabetes Mellitus-1DDM):* Klinik bulgular aniden başlar, Langerhans adacıklarının boyutu ve sayısında düşme, β hücrelerinde hidropik dejenerasyon,

ketozis ve insülinopeni'ye sahip olgu, yaşamını devam ettirmek için insuline bağımlıdır. *Tip II (insuline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus-NIDDM):* Bu sendrom genetik, çevresel faktör ya da herhangi bir hastalık sonucu sekonder olarak gelişim göstermez. Olguların çoğunda diabet, pankreas adacıklarındaki β hücreleri disfonksiyonuna bağlı ve asemptomatik olarak gelişir. Bu hayvanlar yaşamlarını devam ettirmek ya da ketozisi önlemek için insuline bağımlı değillerdir. *Tip III Gestasyonel diabet (gebelik diabeti).* *Tip IV (Sekonder Diabetes Mellitus, Tip S):* Diabetik sendromların önemli bir kısmı diğer hastalıkların seyri sırasında sekonder olarak ortaya çıkar. Pankreatik hastalıklar veya pankreasın çıkarılması en önemli nedendir. Alloxan, streptozotosin gibi sitotoksik ilaçların kullanımı veya pankreasta hücre destrüksiyonuna yol açan akut-kronik tekrarlayan pankreatitis'den sonra da gelişebilir. Cushing sendromu, akromegali, glukagonoma, somatostatinoma, aldosteronizm gibi endokrin hastalıklar, diabetojenik ilaç, hormon veya glukokortikoid, megesterol asetat gibi kimyasal maddelerle sağaltım, reseptör sayısında azalma, reseptöre affinite azalma, reseptöre karşı antikor oluşumuna bağlı insülin reseptör rezistansı gibi bozukluklar Tip S diabete yolaçarlar (1,2,4,5,7,10,11).

ETİYOLOJİ

Köpekler: Dökümente edilmiş köpek diabet olgularının yarısından çoğu IDDM, büyük bir yüzdesi TipS ve kalanlar da NIDDM'dur (3). Bir yıldan daha kısa sürede gelişen tüm olgular IDDM'dur ve köpek diabetinin % 1.5'tan azını oluşturur (12). Genetik yatkınlık insanlarda önemli iken hayvanlarda ancak bazı köpek ırklarında görülmekte ve çok küçük rol oynamaktadır (3,12). NIDDM'li köpeklerin yarısından çoğu aşırı kiloludur. Obez'lerde dinlenme halindeki insülin seviyesi ve glukoz yüküne insülin cevabı daha yüksek olmaktadır. Bu artmış cevap kan glukozunu düşürmede etkili olamaz ve bozuk glukoz tolerasına yol açar. Asemptomatik obez köpeklerin yaklaşık 1/4'ünde glukoz intoleransı ve belirgin hiperinsulinemi bulunur (1,3,7,10). Köpeklerde sekonder DM'un en önemli nedenleri; pankreatik hasar, hiperadrenokortisizm, hipersomatotropizm'dir. Köpeklerde spontan ve iatrojenik hiperadrenokortisizm sıklıkla insuline duyarsızlığa (İnsensivite) yol açar. Cushing sendromlu köpeklerin %7'sinde klinik diabet gözlenir ve hiperadrenokortisizm olgularının ancak % 13'ünde normal kan şekeri ve insülin seviyesi bulunur. Diabetik durum genellikle hiperadrenokortisizmin sağaltımı ile tekrar ortaya çıkar (7,13). İnsülin antagonisti büyüme hormonunun aşırı veya uzun süre salınması da TipS diabete neden olur. Bu hormonun periferik etkileri, insülin reseptör sayısında azalma, hücreye glukoz transportunda azalma, hücre içinde glukozun fosforilasyonunda azalma ve kas dokusunda glikolizis'in inhibisyonudur. Azalmış periferik glukoz kullanımını (insülin rezistansı) ve karaciğerde glukoneogenezis, hiperglisemi ve insülinemi ile sonuçlanır. Köpek somatotropizm'inin en önemli nedeni sürekli progesteron etkisidir. Bu da özellikle kronik endojen progesteron sekresyonu (bazı yaşlı köpeklerde diöstrus) ve tekrarlayan sentetik progesteron uygulanması durumunda gözlenir (1,3).

Kediler: Kedilerde nadir olarak Langerhans adacıkları yıkımı sonunda gelişen TipS DM'a rastlanır. Tip S diabetine daha çok deri lezyonlu kedilerde sağaltım amacıyla uzun süre progesteron kullanımı yol açar. Mekanizma tam aydınlatılamamakla birlikte, gebelik diabetinde olduğu gibi, progesteronun büyüme hormonu salgısını stimüle ederek yiyecek ve su alımını

arttırması, buna bağlı olarak karbonhidrat metabolizmasını bozması sonucu gelişen hiperglisemi ve glukoz tolerans eğrisindeki değişikliklerle açıklanmaktadır. Progesteron aynı zamanda insuline antagonist bir hormondur ve periferik insülin rezistansı gelişimine de yol açar. TipS DM hiperadrenokortisizm, akut pankreatitis ve pankreas neoplazileri sonucu da gelişebilir (11). Nedeni ne olursa olsun kedi DM'unda başlıca patolojik değişiklik Amiloidosis ve hidropik dejenerasyonu gelişimidir. Gelişimin nedenleri hakkında şüpheler bulunmakla birlikte, pankreastan salındığı yeni tespit edilen ve Amilin olarak adlandırılan hormonun hipersekresyonu sonucu insülin sekresyonunun baskılandığı ve etkisinin azaldığı, bunun da pankreasta amiloid birikimine ve β hücreleri hidropik dejenerasyonuna yol açtığı düşünülmektedir. Kedilerde Amiloidosis'e rastlanma oranı yaş ve cinsiyete bağlı olarak % 50'dir. Amiloidosis ve hidropik dejenerasyon pankreasın sadece endokrin fonksiyonunu etkiler ve DM'un primer nedenini oluşturur. Böylece daha çok Tip2 DM'a benzeyen semptomlar gösteren ve ketozis gelişimi bulunan, ancak insuline bağımlı olan, sadece kedilere özgü bir diabet formu şekillenir (1-3,6-8,13-18).

PATOGENEZ

İnsülin, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında değişik etkiler gösteren peptid hormondur. İnsülinin efektör hücrelerin plazma membranında bulunan reseptörlerle birleşip hormon reseptör kompleks oluşturmasından sonra, hormona bağlı metabolik olaylar ortaya çıkar. Beslenmeden sonra salınan insülin glukoz, aminoasit ve yağın hücreye alınması, kullanılması ve depolanmasını kolaylaştırır. Bu olayların geliştiği 3 ana doku karaciğer, yağ ve kas dokusu'dur (Tablo 1).

İnsülin glukozun hücreye girmesini kolaylaştırır, noksanlığı hiperglisemi ve yetersiz intraselüler enerjiye neden olur. Enerji ihtiyacını karşılamada organizma yetersiz kalınca iştah artar (polifaji). Enerji ihtiyacını karşılamak için, insuline zıt etkili çalışan büyüme hormonu, adrenalin, glukagon, kortizol gibi hormonlar fonksiyon görmeye başlar. İnsülin anabolik etkilidir noksanlığı protein katabolizmasına yolaçar, klinik olarak kilo kaybı kas atrofisi ve yağ dokusu atonisi gözlenir (1-3,5-7,10,16).

Tablo 1. İnsülinin antikatabolik ve anabolik etkileri (↑:Arttırır, ↓:Düşürür) (1).**Table 1.** Anticatabolic and anabolic effects of insulin (↑: Increased, ↓: Decreased) (1).

Fonksiyon	Karaciğer	Yağ Doku	Kas
Antikatabolik etki	glukogenoliz ↓	lipoliz ↓	protein katabolizması ↓
	glukogenez ↓		aminoasit verimi ↓
	ketogenez ↓		
Anabolik etki	glikojen sentezi ↑	gliserol sentezi ↑	aminoasit alımı ↑
	yağasidi sentezi ↑	yağasidi sentezi ↑	protein sentezi ↑
			glikojen sentezi ↑

Hiperglisemi gelişiminin ana nedeni azalan hücre içine glukoz girişi ve karaciğerde glukoz üretiminin artmasıdır (glukoneogenezis). Renal eşiği aşan yüksek kan glukozu, büyük miktarlarda glukozun idrarla atılmasına yol açar (glukozüri). Glukoz bir ozmotik diüretiktir, yalnız suyun değil aynı zamanda Na, K, Cl kaybına da neden olur. Aşırı su ve elektrolit kaybına diabetik ketoasidozda sıklıkla ortaya çıkan, tekrarlayan kusma ve diyare de neden olarak eklenir. Bu sıvı kaybı fazla miktarda sıvının oral alınmasıyla karşılanmaya çalışılır (polidipsi).

Yağlı karaciğer, ketogenez ve lipoliz sonucunda hepatositlerde fazla miktarda yağ asidi oluşmasına bağlıdır. Bu durum hepatic keton cismi ve trigliserid sentezinde oluşan maddelerin dolaşıma katılmasında hızlanmaya yol açar. Özellikle kas ve yağ dokularında bu ürünlerin kullanımının azalması tablonun ağırlaşmasına neden olur ve çoğu asit olan keton cisimleri dolaşımında artar. Fazla keton asit üretildiğinde plazmada tamponlanır, idrarla atılır ya da solunumla ekspire edilir. Keton üretimi organizmanın tamponlama ya da diğer yollarla vücuttan uzaklaştırabileceği seviyenin üzerinde ketoasidoz oluşur (Ketoasidotik sendrom ya da komplike DM). Bunu sağlayan başlıca faktörler enfeksiyon, diabetojenik ilaç alımı, akut pankreatitis, dehidratasyon ve anoreksidir. Ketonemi nedeniyle oluşan asidoz yaşamı tehdit eder. Sinir sisteminde depresyon, kusma hipotansiyon, koma ve ölüme yol açabilir.

Ketotik sendromun tersine ketozis gelişmeden de kan ozmolaritesi oldukça yüksek

düzeyle ulaşabilir (Hiperozmolar non-ketotik sendrom ya da komplike olmayan DM). Kan glukozu yükselince ekstraselüler ozmolarite de yükselir ve sıvı çeker. Ekstraselüler sıvı miktarı kritik noktaya ulaştıkça sentral sinir sistemi fonksiyonları bozulur ve hayvan ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli sıvı alamaz. Bu durumda ekstraselüler aralık daralır. Doku ve böbrek perfüzyonu azalır (azotemi). Azotemi; glukoz birikimine ve kan ozmolaritesinde daha fazla yükselmeye neden olabilir. Lipolitik hormonlar (büyüme hormonu, glukagon, kortizol) hiperozmolar hastalarda azalır. Azalmanın şiddetini dehidratasyon ve hiperozmolarite artırır ve sonuçta yüksek keton üretimi olmadan yüksek hiperglisemi seviyesine ulaşılır (1-5,19-22).

Lens, insülinin etkisinden bağımsız olarak glukozu geçirendir. Glukoz lenste sorbitol ve fruktoza çevrilir. Hiperglisemi tablosunda lensde intraselüler glukoz, sorbitol ve fruktoz üretimi yükselir. Bu ürünler lensi serbestçe geçemezler ve ozmotik etkileri nedeniyle su ve sodyumun lense çekilmesine ve lensin şişmesine yol açarlar (Diabetik katarakt). Lensin opasitesi saydam lentiküler proteinlerin agregasyonu ile oluşur (1-4,23-25).

Diabetik hastalarda idrardaki glukoz nedeniyle üriner sistem enfeksiyonu oldukça yaygındır. En çok glukoz fermente eden organizmaların (Proteus, Aerobakter aerogenes, E. coli) sidik kesesi duvar ve lumeninde gaz oluşması nedeniyle amfizematöz tipteki sistitise rastlanır. Diabetik hastaların diğer organ enfeksiyonları (pyometra, pnömoni, prostatitis gibi) için de predispoze oldukları belirtilmektedir (6,22).

ANAMNEZ ve KLİNİK BULGULAR

Komplike olmayan ya da non ketotik DM polidipsi, poliüri, polifaji, progresif kilo kaybı (juvenil köpekte büyümeyi engeller), anoreksi, halsizlik, durgunluk, kusma ve topallık şikayeti ile kliniklere gelir. Bilateral katarakt nedeniyle körlük görülebilir. Karın palpasyonunda genellikle hepatomegali (köpeklerde %17, kedilerde %30) görülür. Sistitis ve diğer enfeksiyonlar da tabloya eklenebilir. Hastalık en çok 8-10 yaşlarında olmak üzere erişkin dişi köpeklerde görülür. Juvenil olgular 2-6 ay arasında başlar. Çoğunlukla 12 haftalıkken fark edilir (6,12).

Diabetin klasik bulgularına ek olarak kedilerde ekstemitelerin distalinde lokalize olan periferik polinöropati de görülür. Erkek ya da dişi erişkin kedilerde yavaş seyreden ve arka ayaklarında görülen topallık hikayesi vardır. Klinik muayenede duruş bozukluğu, azalmış patella refleksi ve arka ayaklarda zayıflık saptanır. Parestezi ve intermittans ağrı karakteristik bulgulardandır (1,6,14).

Hasta sahipleri hayvanlarının iyi bir iştaha sahip olmasına rağmen hızla zayıfladıkları şikayeti ile kliniklere başvururlar. Çoğu diabet olgusunda diabetin tanısından önceye ait şiddetli hastalık bulguları vardır. Dehidrasyon, taşipne, halsizlik, depresyon, kusma, anoreksi ve bazen diareyi, nöral fonksiyonlarda azalma, respiratuar gücün azalması ve diabetik koma gelişimi izler. Nefes aseton kokar ve protein katabolizması nedeniyle belirgin kas kaybı gözlenir. Kilo kaybı kedilerde (%62) köpeklerden (%44) daha yaygın olarak görülür. (1,7,13,19,22).

Hiperozmolar non-ketotik sendrom gelişimine nadiren rastlanır. Non-ketotik sendrom, DM bulgularına ek olarak bilinçte belirgin azalma, nörolojik ve gastrointestinal fonksiyonlarda bozulma ile karakterizedir. Serum ozmalaritesindeki yükselme huzursuzluğa neden olur. Bunu ataksi, nistagmus ve irregüler irkilmeler izler. Hasta konvülsiyon, hipotermi, solunum yetmezliği sonucu koma ve ölüme doğru ilerler. Bu bulgulara anoreksi, halsizlik ve kusma da eklenebilir (7,20,21).

Komplike ya da Ketoasidotik DM'ta semptomlar ve fiziksel muayene bulguları daha

çarpıcıdır. Anoreksi, halsizlik, uyuşukluk ve kusma en belirgin semptomlardır. Hayvanların genel durumu daha çok bir şok tablosuna benzer. Fiziksel muayene ile taşipne, dehidrasyon, solunumda yoğun bir aseton kokusu saptanır. Gastrointestinal bozuklukların en belirgin bulgusu kusmadır. Abdominal gerginlik, ağrı ve peritonitis saptanan diğer bulgulardandır. Özellikle kediler sürekli yatma eğilimin-dedirler (7).

TANI

Tanı; anamnez, klinik bulgular, açlık hiperglisemisi (>8.3 mmol/l) ve buna eşlik eden glukozürinin saptanması ile konulur. Glukokortikoid, ACTH, östrojen, feniloin gibi bazı ilaçlar hiperglisemiye neden olabilir. Sadece glukozürinin saptanması DM tanısında kullanılamaz. Çünkü, hiperglisemi olmaksızın sistitis, primer renal glukozüri ve primer renal lezyonlar gibi klinik durumlarda da glukozüri görülebilir (1-3, 6,8,17).

Tanı koymada bir şüphe varsa (kan glukozu 5.6-8.3 mmol/l) glukoz tolerans testi kullanılabilir. Bu test çok şiddetli derecede diabetik olan köpeklerde asla yapılmamalıdır. İntravenöz glukoz testi en iyi seçenek olarak düşünülebilir. Glukoz yüklendikten sonra metabolize edilemiyor ise, plazma glukozu-zaman eğrisinde anormal düz bir çizgi elde edilecektir (26,27)

Toraks ve abdomen radyografik olarak incelenmeli klinik diabet gelişimini hızlandıran nedenleri bulmak için genişletilmiş laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır. Sekonder diabet olgularında öncelikle diabetin tanısı konulmalı daha sonra ilk olayın saptanmasına geçilmelidir. Diabetin klasik bulguları arasında olan polidipsi, polifaji, poliüri ve kilo kaybı bulgularının pyometra, renal yetmezlik ve hipeadrenokortisizm bulgularından ayırt edilmesi gereklidir. DM'u başlatan neden için dikkatli bir araştırma yapılmalıdır. Birçok hayvan ketoasidoz ya da hiperozmolar sendrom gelişmeden hastalığı uzun süre tolere edebilir. Enfeksiyon, östrus ve gebelik döneminde insüline antagonist çalışan östrojen-progesteron, konjessif kalp yetmezliği, spontan hiperadrenokortisizm, dehidrasyon, anoreksi ve diabetojenik ilaç alımı komplike diabetin (ketoasidoz+hiperozmolar sendrom) başlamasına yol açan faktörlerdir (20-22).

DM olgularında diabetik hayvandaki değişikliklerin derecesini saptamak için yapılması gereken laboratuvar testleri; Kanda, hemogram, total plazma proteini, kan glukozu, plazma üre ve kreatinini, alkalın transaminaz, alkalin fosfataz, kolesterol, Na, K, keton miktarı, ozmolalite ve kan gazları-asit baz ölçümleri, idrarda sediment ve sitolojik incelemeyi içeren rutin idrar analizi ve gaitada tripsin aktivitesi testleridir. Kanda, plazma üre ve kreatinin ölçümü renal fonksiyonları değerlendirmek için yapılır. Lipemi ile beraber alanin transaminaz ve alanin fosfataz genellikle yüksek bulunur.

Plazma kolesterol konsantrasyonu yükselmiştir. Plazma Na'u düşüktür ve plazma K'u intraselüler aralıktan ekstraselüler alana göç nedeniyle yüksek görünmesine rağmen, vücuttaki K depoları azalmıştır (hipokalemi). Ketoasidozda kan ketonları yüksektir ve pH düşer.

Plazma ozmolalitesi (mOs/kg)=2Na+kan glukozu/20+BUN/3 formülüyle ya da osmometre kullanarak ölçülebilir. Ketoasidoz bulunsun ya da bulunmasın diabetik hastaların plazması hiperozmolar olabilir, 340mOsm/lt üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilir.

İdrar glukoz varlığı ve enfeksiyon açısından incelenir. Proteinüri, hipergliseminin glomerul bazal membranda oluşturduğu hasardan sonra sekonder olarak gelişir. Gaitada tripsin aktivitesi pankreatik ekzokrin yetmezliği ve akut pankreatitis açısından test edilir (1,2,27).

Glukozillenmiş hemoglobin (HbA₁) insanlarda diabetin uzun süreli kontrolü için kullanılan yararlı bir metottur. Bu metot köpek ve kedi diabetinde kanısında da kullanılmaktadır (7,28,29). HbA₁, glukoz ve hemoglobinin birleşmesi ile yavaş ve tamamen irreverzibl olarak şekillenir. Hiperglisemide HbA₁ miktarı yükselir ve bu değer kan glukoz değerinin zaman içindeki değişimini saptamak için kullanılır. Köpekler için normal HbA₁ %2.95±0.15, kediler için %3.0±0.8 dir (7,18,27-29). Serum fruktozamin albumin gibi serum proteinlerinin glikozilasyonu ile oluşur. Serum fruktozamin konsantrasyonu direkt olarak serum glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Hemoglobinle karşılaştırıldığında albuminin daha kısa süreli ömrü olmasına rağmen, HbA₁ ölçümlerine göre serum fruktozamin, serum

glukozundaki değişiklikleri daha uzun süre ile (1-3 hafta) yansıtır. Normal fruktozamin konsantrasyonu köpekte 2.54±0.42 mmol/lt, kedide 3.3-6.1 mmol/lt dir (7,27).

SAĞALTIM

Komplike olmayan DM: Sağaltımdaki ana prensip, insülin noksanlığı veya insülin antagonizması ile oluşan katabolik etkileri tersine çevirmek ve protein, yağ, karbonhidrat metabolizmasında normal hemostatik dengeyi yeniden kurmaktır. Komplike olmayan diabette bu amaçla günde bir veya iki kez 0.4-0.7 U/kg uzun yada orta etkili insülin kullanılmalıdır (1,30). Protamin-çinko insülin (PZI), isophane insülin (NPH) ve insülin-çinko suspansiyonu (lente insülin) gibi çeşitli insülin preparatları bulunmaktadır. İnsülinler, etkiye başlama zamanları, maksimum etkiye ulaştığı süre ve tüm etki süreleri açısından farklıdır (Tablo 2). İnsülinin absorpsiyon hızını ve etki süresini etkileyen diğer faktörler enjeksiyon uygulama yolu, fizik aktivite derecesi, verilen doz ve insülinin tipidir. Bireysel reaksiyon farklılıkları ve obesite de insülin etkisini farklılaştırabilir (10,15,18,26,30-32).

Genel olarak PZI ve NPH insülin günde bir kez uygulanır ve bu hayvanlara günde iki kez yiyecek verilir. İlk beslenme insülin verilmesinden 30 dakika sonra, ikinci beslenme insülinin maksimum hipoglisemik etki süresi sırasında yapılır. Uzun etkili PZI, yerini artık orta etkili NPH ve Lente insüline bırakmıştır.

Sağaltım hastane şartlarında stabilizasyon dönemi ile başlar. İnsülin ihtiyacını artırarak stabilizasyonu güçleştirecek olan klinik ya da subklinik enfeksiyon ile mücadele amacıyla hospitalizasyon döneminde 5-7 gün süre ile geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmalıdır (5). Eksojen insülin fizyolojik olarak endojen form gibi regüle edilemez. Tercihen gün boyu absorbe edilen bir veya iki subkutan doz halinde verilir. Hiperglisemi ve hipoglisemiden kaçınmak için beslenme saati ve miktarı belli olmalıdır. NPH insülinin başlangıç dozu köpekte 0.5 U/kg veya daha duyarlı olan kediler için 0.25-0.5 U/kg dır. Düşük dozda sağaltıma başlamak yüksek doz uygulaması oluşabilecek akut hipoglisemik krizi de önleyecektir. (30).

Tablo 2. İnsulin preparatları ve çeşitli insülin preparatlarının özellikleri (27,30).
Table 2. Insulin prepatations and characteristics of various insulin preparations (27,30).

Etki tipi	İnsulin tipi	Veriliş yolu	Etki başlangıcı	Pik etki süresi (saat)	Etki süresi (saat)
Kısa süreli	Düzenli (Humulin R)	İV,İM,SC	0-30 dakika	1.2-5	1-10
Orta süreli	NPH(NPH)	SC	1.2-3 saat	2-10	6-24
	Lente(Humulin L)	SC	0-60 dakika	2-10	8-24
Uzun süreli	Ultralente (Humulin U,PZI)	SC	2-8 saat	4-16	8-28

Hospitalizasyon döneminin başında insülin enjeksiyonundan sonra insüline bireysel cevabı ve maksimum etki zamanını saptamak için en az 12 saat süre ile 2-3 saatte bir kan glukozu ölçülür. Hayvan akşam beslenmesinden önce halsiz görülüyorsa (hipoglisemi) beslenme daha önceye alınabilir. Günde bir insülin enjeksiyonu hayvan sahipleri için en uygun olmasına ve birçok köpekte başarıya ulaşmasına rağmen, çok sayıda olguda etkisiz olduğu gösterilmiş tir (1). Sıklıkla karşılaşılan bir problem de PZI ve NPH insülinlerde maksimum etki zamanı ve etki süresinde belirgin değişkenliğin olmasıdır (1,30). NPH insülinin günde iki kez uygulanması ile başta kediler olmak üzere bazı köpek olgularında da sağaltım başarıya ulaşmıştır (30,31). Bu uygulamanın dezavantajı insülinin iki maksimum etkisi arasında beslenme saatinin belirlenememesi sonucu hayvanda hipoglisemi ve "Somogy etkisi"nin görülmesidir (18). Daha başarılı bir kontrol için, 24 saat boyunca normoglisemi sağlayan günde iki kez Lente insülin uygulaması önerilmektedir. Yaklaşık 12 saatte tekrarlayan uygulama nedeniyle, stabilizasyon periyodunda günde yalnızca bir kez idrar testi yapılması yeterlidir. Uygulama dozu diğer insülin çeşitlerinin başlangıç dozuna benzer dozda başlar, doz iki eşit parçaya bölünür ve hayvan günlük yiyeceğinin yarısını her insülin enjeksiyonundan 1-2 saat sonra alır. Dozun yeterli olup olmadığı insülin enjeksiyonundan 6 saat sonra kan glukozu ölçülerek değerlendirilebilir (18,30,32).

Diet: Tanı konulduğu andan itibaren hayvanın diyeti sabit tutulmalıdır. Kutulanmış yiyecekler protein, yağ, sindirilebilir karbonhidrat ve lif açısından sabit besin değerine sahiptir ve bu amaçla kullanılacak en kolay yöntemdir. Yiyeceklerin miktarı ve tipi insülin ihtiyacını

direkt olarak etkiler. Diet uygulanan bazı hastalar normal kilolarına indiklerinde insüline ihtiyaç göstermeyebilirler (1,33). Veteriner sahada yapılan araştırmalar, DM'lu köpek ve kedilerin yüksek karbonhidrat-ılımlı oranda lif içeren dietle beslenmelerini salık vermektedir. Kronik pankreatitis sonucu gelişen DM'ta tabloya ekzokrin pankreatik yetersizlik de eklenebilir. Bu durumdaki hastalara sindirilebilirliği yüksek, az lifli yüksek karbohidrat-düşük yağ ve yağda eriyen özellikle K vitamini içeren diet önerilir. Hiperlipidemi ve hipertansiyon, sağaltılmayan ya da kontrolü iyi yapılamayan DM'lularda görülen komplikasyonlardandır. Hiperlipidemi için düşük yağ-yüksek oranda lif içeren diet, hipertansiyon için kısıtlı Na ve yüksek karbohidrat-yüksek lif içeren diet düzenlenmesi yapılmalıdır (33).

Dişi köpekler: Östrus ve gebelik dönemi hormonları insüline antagonist etki yaparlar. Bu nedenle dişi köpeklerin gebe kalmaları mümkün olduğu kadar önlenmelidir. Östrus, gebelik, yalancı gebelik ile artan enerji ihtiyacı, hormonların antagonistik etkisi ve plesantanın salgıladığı insülinaz, ketoasidozin başlamasına yol açar. Bu problemlere sürekli yüksek kan glukozu nedeniyle, fetal büyüme hormonunun stimülasyonuna sekonder gelişen "fötüsün aşırı kilolu" olması hali de eklenebilir. Kronik hiperglisemi aynı zamanda fötüs pankreası β -hücrelerinde hiperplaziye yol açar ve yenidoğan yavru ya da yavrularda hipoglisemik kriz riski oluşur (1).

Komplike DM: Ketoasidozlu ve diabetik hiperozmolar non-ketotik hastada sağaltımın amacı; parenteral sıvılar ile dehidrasyonun düzeltilmesi, nötral insülinin dikkatli kullanımı ile hipergliseminin kademeli olarak düzeltilmesi

serum elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi, DM'a neden olan faktörlerin tanısının konması ve sağaltılmasıdır (13,19,22).

Diabetik Ketoasidoz

Dehidrasyon Sağaltımı: Ketoasidotik hastanın değişmeyen bir özelliği dehidre ve hipotansif olmasıdır. %0.9 NaCl rehidrasyon sağlanana kadar 20-40 ml/saat hızla verilmelidir. Kan pH'sı ve serum osmolalitesi yaklaşık normal sınırlarda olduğunda Ringer solusyonu gibi dengelenmiş elektrolitler de kullanılır. Bu uygulamayla sıvı açığı yerine koyulurken elektrolit konsantrasyonunda dilüsyona bağlı kayıp ta önlenir. Asidozu nötralize etmek için NaHCO₃ uygulanıldığında, yüksek kan glukozuna bağlı hiperozmolariteyi azaltmak ve sıvının osmolalitesini dilüe etmek amacıyla %0.45 NaCl kullanılır. NaHCO₃ izotonik serum fizyolojige eklenirse solusyon tehlikeli boyutta hiperozmolar olabilir. Glukoz 13.9 mmol/l'ten aşağı düştüğü zaman, sıvı sağaltımı %5 dekstrozu ve insulin kullanılarak yapılmalıdır (13).

İnsulin Sağaltımı: Ketoasidoz sağaltımında hastanın ihtiyacına göre günboyu dozu ayarlayabilme kolaylığı sağlayan, etkisi hızla başlayan ve kısa süren düzenli (Regüler) insulin kullanılır. Geleneksel insulin sağaltımı İV enjeksiyonuyla yapılır, doz köpeklerde 1-2 Ünite/kg, kedilerde 0.5 Ünite/kg'dır. Aynı dozlar, glukoz 13.9 mmol/l'ten altına düşünceye kadar 2-3 saatte bir tekrarlanır. Bu metodun avantajı glukoz değerinde hızlı azalma sağlamasıdır. Dezavantajları; hastanın özenle sık kan glukoz ölçümlerini gerektirmesi, hipoglisemi ve hipokalemi gelişimi açısından dikkat gerektirmesi, ancak hastanın özenle takibini ve daha sık kan glukoz ölçümlerini gerektirir. Hipoglisemi ve hipokalemi gelişimi açısından dikkat şarttır. Beyin ve serebrospinal sıvı arasında hızla gelişen ozmotik değer farkı nedeniyle beyin ödemi gelişme riskidir (18,30,31).

Düşük doz İM uygulama ise glukoz seviyesinde kademeli ve düzenli azalma sağlar, gerçek doz verilmiş olur ve hastayı izleme açısından minimum alet ve dikkat gerektirir. 10 kg'dan az olan hayvanlar için başlangıç dozu 2 Ünite, takiben 1 Ünite/her saat, 10 kg'dan yukarı olan hayvanlarda başlangıç dozu 0.25 U/kg, takiben 0.1 U/kg her saattir. Bu dozlarla kan glu-

kozunda ortalama 4.9 mmol/l'te azalma sağlanır. SC enjeksiyonda ise enjekte edilen insulinin depo birikimine bağlı geç hipoglisemi oluşumu gözlenmez (30,34).

Hidrasyon düzenlenmesiyle kan glukoz ve ketonları normal sınırlara ulaşıp hasta oral yolla beslenmeye başladığında, uzun süreli sağaltımda kullanılan orta etkili insulinlere geçilir (1,15,32).

Bikarbonat Sağaltımı: Alkali içeren sıvılar kullanılmaksızın yalnız insulin sağaltımıyla ketoasit oluşumu önemli ölçüde azalır serum bikarbonat konsantrasyonları normale dönebilir. Hayvanın serum bikarbonat düzeyi ya da total CO₂'i 12 mEq/l'ten fazla olduğu zaman, asidozu düzeltmek için alkaliye gerek yoktur. Birçok diabetik hasta ciddi derecede asidotiktir, bu olgulara ortalama 0.25-0.5 mEq/l'te bikarbonat 4-6 saat içerisinde İV infüzyon ile verilir. Bu uygulamanın tehlikeleri; tablonun metabolik alkalozla dönüşebilmesi ve alkalileşmeye bağlı olarak dokulara O₂ dağılımının kısıtlanmasıdır. Kan pH'sındaki hızlı yükselmeye beyin-omurilik sıvı pH'sında aşırı düşme ve sentral sinir sistemi fonksiyonunda bozukluk eşlik edebilir. pH daki bu paradoksal düşmenin nedeni; H⁺ ve HCO₃⁻ iyonu kan beyin bariyerini yavaşça geçerken, CO₂'in bariyeri daha hızlı geçmesidir. Eğer serum asidozu hızla düzeltilirse, serum CO₂'i yükselir. Yükselen CO₂'in büyük çoğunluğu solunumla atılırken, önemli bölümü de kan-beyin bariyerini geçer. Beyin-omurilik sıvısındaki H⁺ konsantrasyonu, Henderson-Hasselbach eşitliğine (H₂O+CO₂ ↔ H₂CO₃ ↔ H⁺ + HCO₃⁻), uygun olarak artar ve pH düşer. Bu nedenle şiddetli metabolik asidozu olan hayvanlarda paradoksal serabral asidozis riskinden dolayı bikarbonat sağaltımı ile asidoz yavaşça düzeltilmelidir (13,19,22).

Potasyum Sağaltımı: Vücut K⁺ depolarında sıklıkla 5-10 mEq/kg azalma olmasına rağmen diabetik hastalarda genellikle normal ya da artmış K⁺ seviyesi bulunur. Asidozun düzeltilmesi, insulinin glukozun hücre içine girmesini stimule etmesi ile K⁺ intrasellüler aralığa geçer ve serum K⁺ seviyesi düşer. Hayvanın idrar çıkarıp çıkarmadığından emin olmak ve başlangıçta bir hiperkalemi gelişmesinden kaçınmak için, diğer sağaltımlar başladıktan 3-4 saat

sonra K⁺ verilmelidir. Başlangıçta hastanın serum K⁺ seviyesi düşük ise, sağaltıma hemen başlanabilir. Önerilen K⁺ seviyesi 7 meqK⁺/250 ml IV sıvıdır. K⁺ seviyesi en iyi her 4 saatte serum K⁺ değeri ile izlenir. Bu mümkün değilse EKG kullanılabilir. Hipokaleminin en belirgin özelliği uzamış Q aralığıdır, hiperkalemide bu aralık kısalmıştır. Bu durumda uygulanacak en acil sağaltım diabetik dehidrasyonun düzeltilmesidir. Hastalığın gelişiminde kardiovasküler bir lezyon varsa veya beraberinde hipernatremi bulunuyorsa, hipotonik solusyonlar kullanılmalıdır. Diğer durumlarda seçilecek sıvı izotonik tuz çözeltisidir. Bu uygulamayla daha yavaş rehidrasyon sağlanır, serebral ödem ve su intoksikasyonu gelişme şansı da düşürülür (1,20,22).

KOMPLİKASYONLAR: Glukoz için kabul edilen renal eşik 9.71-12.49 mmol/l'tir ve insülin sağaltımı bu değerler dikkate alınarak yapılır. Arasına bu sınırların dışında renal eşik oluşabilir ve sağaltıma karşı karakteristik olmayan reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Renal eşik idrar ve kan glukozu arasındaki farkın ölçülmesiyle de belirlenebilir. Gerçek idrar glukoz değerinin saptanması için sidik kesesi boşaltılıp, 15-30 dk sonra örnek alınmalıdır (2,27).

Nadiren, yüksek insülin dozuna ve normal renal glukoz eşğine rağmen, her sabah glukozüri pozitif olabilir. İnsülin dozunda artış gerektiren diğer nedenler, hayvan sahibinin yanlış doz uygulaması, dozun tam karışmadan enjektöre çekilmesi, insülinin tarihi geçmiş veya uygunsuz depolama ile inaktive olması, insülinin organizmada çok çabuk metabolize olması ve insülin etkisi azaldığı için sabah hiperglisemi ve glukozürisi oluşması, Somogy etkisi, insülin bağlayan antikorlar nedeni ile gelişen insülin rezistansıdır. İnsülin hızlı metabolize oluyorsa günde 2 kez insülin enjeksiyonu gerekebilir ya da uzun etkili insülin ile başarılı sağaltım yapılabilir (2,15,17,18,30-32).

"Somogy etkisi" insülin dozunun belirgin hipoglisemi yaratacak doza çıkartıldığı zaman oluşur. Hipoglisemiye vücudun cevabı adrenal, glukokortikoid, glukagon, somatotropin gibi dengeleyici hormonları salgılamak ve kan glukoz seviyesinin çok yükselmesine yolaçmaktadır. Bu reaksiyon sabah idrarında glukozüri şeklinde gözlenir ve yanlışlıkla insülin dozunun artırılması gerektiği düşündürülebilir. Hasta sahibi ve Veteriner Hekimin yakın takibi bu durumu önler. Sağaltımda kan glukozu takip edilerek insülin dozu azaltılır (2,6,15,27).

İnsülin yabancı proteindir ve antikor üretimi- ne yol açar, ama nadiren sağaltımı etkileyecek miktara ulaşır. Antikor üretimi preparatın fiziksel hali ve saflığına değil, heterolog insülinlerde farklı aminoasit sıralanışına karşıdır. Domuz ve köpek insülini aynı aminoasit sıralanımı gösterir ve köpekte domuz insülini bu açıdan problem yaratmaz. Kedilerde, sığır ve domuzdan farklı aminoasit sıralanımı vardır ve bu türlerden elde edilen insüline karşı antikor üretimi nedeniyle insülin rezistansı gelişir (2,15,17).

İnsülinin aniden yüksek dozda verilmesi hipoglisemik dönemin gelişmesine yol açar. Bu halsizlik letarji, davranış değişikliği, bilinç kaybı ve konvülsion ile karakterizedir. Diabetik olarak bilinen bir hasta akut sentral sinir sistemi bulguları gösterdiği zaman kan glukozunu belirlemek için kan örneği alınmalıdır. Belirgin bir ketoasidoz yoksa derhal IV %50 deskroz (minimum 5-10 ml) uygulanmalıdır (1).

Uzun süreli yetersiz doz insülin verilmesi polidipsi, poliüri, polifaji, kilo kaybının geri dönmesiyle sonuçlanan metabolik değişikliklere ve ketoasidoza yol açar. Orta derecede yetersiz doz uygulamasında ve iyi kontrol edilmeyen diabetiklerde genellikle katarakt gözlenmektedir (1,2,4-6,23-25).

Köpek ve kedilerde deneysel olarak oluşturulan DM'un geç dönem komplikasyonları retinopati, nefropati ve nöropatidir (25,35-37). İnsanlarda görülen birçok diabetik komplikasyon hayvanlarda gözlenmez, çünkü hayvanlar bu komplikasyonların gelişimine yetecek sürede yaşamaz. Köpeklerde diabet tanısı konduktan sonraki yaşam süresi 2-5 yıldır (1,12, 35). Juvenil olgularda insülin sağaltımının doğru yapılmasının önemi daha büyüktür, çünkü genç vakalarda büyüme geriliği ve dejeneratif sekel gelişmesi için yeterli zaman vardır. Juvenil köpek diabetinde rapor edilen komplikasyonlar: Katarakt, karaciğer yağlanması, glomeruler mezenşimal kalınlaşma, deri ve üriner sistem enjeksiyonu, ketoasidoz, insülin sağaltımına bağlı sekonder hipoglisemi gelişimidir (12,18,35).

DM'ta yaşlılık, mizaç gibi faktörler ve beraberinde bulunan kanser gibi hastalıklar sağaltım ya da ötenazi yapılacağını belirler. Başarılı sağaltım için düzenli olarak günlük

işlemlerin yapılması, öğretim, hayvan sahibinin anlayışı rol oynar. Bu nedenle mümkün olduğunca sağaltım basit olmalıdır. Hayvan sahipleri düzenli şekilde beslenme, günlük enjeksiyonları yapma sorumluluğunu kabul etmelidir. Hayvan sahibine her gün insülin dozunu, enjeksiyon yerini, sabah idrar analizinin sonuçlarını, hayvanın yeme alışkanlıklarını not etmesi söylenmeli, ideal sağaltım ve sonuçları, diabetik sekel'lerin belirtileri, hipogliseminin nasıl tanınacağı ve sağaltımı öğretilmelidir (1,38).

SONUÇ: DM, ciddi bir hastalıktır ve sağaltımı sabırlı ve istekli hayvan sahibi gerektirir. Son 30 yılda gerek etiyoloji, patogeneze gerekse sağaltımda büyük aşamalar kaydedilmesine karşın, hastalığın ancak geç dönem bulgularıyla saptanması nedeniyle, gelecekte yapılacak ve hastalığın erken dönemde tanısı konularak buna yönelik sağaltımların geliştirilmesi yönünde daha birçok araştırmaya gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Lilley R: Diabetes mellitus in small animals. Aust Vet Pract, 18(1): 22-30, 1988.
- Feldman EC: Diabetes mellitus, in Kirk RW(Ed): Current Vet Therapy VII, Philadelphia, WB Saunders Co, 1011-1015, 1980.
- Stogdale L: Definition of diabetes mellitus. Cornell Vet, 76: 156-174, 1986.
- Wood PA: Metabolic complications of diabetes mellitus. Compend. Contin Educ Pract Vet, 3(3):218-222, 1981.
- Veitch ER: The management of diabetes mellitus in cats and dogs. J Small Anim Pract, 13: 629-633, 1972.
- Catcott EJ(Ed): Diabetes mellitus. Canine Medicine, 2, 1187-1197, 1979.
- Hoening M: Pathophysiology of Canine Diabetes. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3):533-552, 1995.
- Plotnick AN, Greco DS: Diagnosis of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats: Contrasts and Comparisons. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 2(3): 563-570, 1995.
- Altman RB, Kirkmayer AH: Diabetes mellitus in the avian species. J Am Anim Hosp Assoc, 12, 531-537, 1976.
- Mattheeuws D, Rottiers MD: Diabetes mellitus in dogs: Relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response. Am Vet Research, 45(1): 98-103, 1984.
- Kwochka KW: Cutaneous xanthomosis and diabetes mellitus following long-term therapy with megestrol acetate in a cat. Compend Contin Educ Pract Vet, 6(3): 185-192, 1984.
- Atkins CE: Disorders of glucose homeostasis in neonatal and juvenile dogs: Hyperglycemia. Compend Contin Educ Pract Vet 5(10): 851-858, 1983.
- Chastain CB: Intensive care of dogs and cats with diabetic ketoacidosis. JAVMA, 179(10): 972-978, 1980.
- Kramek BA, Moise SN: Neuropathy associated with diabetes mellitus in the cat. JAVMA, 184(1): 42-45, 1984.
- Neubauer HP, Schone HH: The immunogenicity of different insulins in several animal species. Diabetes, 27(1): 8-15, 1978.
- Lutz TA, Rand JS: Pathogenesis of Feline Diabetes Mellitus. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 527-532, 1995.
- Peterson ME: Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 691-713, 1995.
- Schaer M: Insulin treatment for the diabetic dog and cat. Compend Contin Educ Pract Vet, 5(7): 579-588, 1983.
- Feldman EC: Diabetic ketoacidosis in dogs. Compend Contin Educ Pract Vet 11(6): 456-462, 1980.
- Schaer M: Diabetic hyperosmolar nonketotic syndrome in a cat. J Am Anim Hosp Assoc, 11(1): 42-46, 1975.
- Schaer M: Hyperosmolar syndrome in the non-ketoacidotic diabetic dog. JAVMA, 10(4): 357-361, 1974.
- Nichols R, Crenshaw KL: Complications and concurrent disease associated with diabetic ketoacidosis and other severe forms of diabetes mellitus. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 617-624, 1995.
- Basher AWP, Roberts SM: Ocular manifestations of diabetes mellitus: Cataracts in dogs. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 661-676, 1995.
- Davidson MG, Nelms SR: Cataracts associated with systemic disease. In: Gellatt KN (Ed) Veterinary ophthalmology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 810-811, 1999.
- Martin CL: Metabolic Disease: Diabetes Mellitus. In: Gellatt KN (Ed) Veterinary ophthalmology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1422-1424, 1999.
- Church DB: Canine diabetes mellitus some therapeutic considerations. Vet Annual, 22, 235-240, 1982.
- Miller E: Long-term monitoring of the diabetic dog and cat: Clinical signs, serial blood glucose determinations, urine glucose, and glycated blood proteins. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 571-584, 1995.
- Wood PA, Smith JE: Glicosylated haemoglobin and canine diabetes mellitus. JAVMA 176, 1267-1268, 1980.
- Mahafey EA, Cornelius LM: Glicosylated haemoglobin in diabetic and non diabetic dogs. JAVMA, 180, 635-637, 1982.
- Greco DS, Broussard JD, Peterson ME: Insulin Therapy. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 677-690, 1995.
- Moise SM, Reimers TJ: Insulin therapy in cats with diabetes mellitus. JAVMA, 182(2): 158-164, 1983.
- Church DB: The blood glucose response to three prolonged duration insulins in canine Diabetes mellitus. J Small Anim Pract, 22, 301-310, 1981.
- Ihle SL: Nutritional therapy for diabetes mellitus. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 585-594, 1995.
- Chastain CB, Nichols CB: Low-dose intramuscular insulin therapy for diabetic ketoacidosis in dogs. JAVMA, 178(6): 561-564, 1981.
- Munana KR: Long term complications of diabetes mellitus part I: Retinopathy, Nephropathy, neuropathy. Vet Clin Of North Am Small Anim Pract, 25(3): 715-730, 1995.
- Glaze MB, Gellatt KN: Feline ophthalmology: Diabetic retinopathy In: Gellatt KN(Ed) Veterinary ophthalmology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 1042, 1999.
- Narfström K, Eksten B: Disease of the canine ocular fundus: Diabetic retinopathy In: Gellatt KN(Ed) Veterinary ophthalmology. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins, 923, 1999.
- Plotnick AN, Greco DS: Home management of cats and dogs with diabetes mellitus: Common questions asked by veterinarians and clients. Vet Clin of North Am Small Anim Pract, 25(3): 753-760, 1995.