

Sentetik kannabinoid kullanımına eşlik eden diyabetik ketoasidoz olgusu

A case of diabetic ketoacidosis associated with synthetic cannabinoid use

Semahat Gürlek, Harun Akar, Hamiyet Yılmaz Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Diyabetik ketoasidoz (DKA) tedavi edilmediği takdirde hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Diyabetik ketoasidoz, kontrolsüz hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonüri ile karakterize edilir. Sentetik kannabinoidlerin (SK) kimyasal yapısı doğal kannabisten oldukça farklıdır. Sentetik kannabinoid içeren maddeler genel olarak yurt dışında "Spice" ve "K2" olarak, Türkiye'de ise "Bonzai" ya da "Jamaika/GOLD" olarak adlandırılmaktadır. Klinik etkileri doğal marihuana zehirlenmesine benzeyebilir fakat aynı zamanda daha ciddi hayatı tehdit eden belirtilerle de sonuçlanabilir. Bu yazıda, öyküsünde bir yıldır SK kullanımı olan ve bulantı, kusma, halsizlik, çok su içme ve çok idrara çıkma yakınmaları ile acil servise başvurduğunda, metabolik asidoz ve ketonüri tablosuyla DKA tanısı konulan 24 yaşında bir erkek olgu bildirildi.

Anahtar sözcükler: Kannabinoidler; diyabetik ketoasidoz; sentetik kannabinoidler.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a life threatening emergency if not treated. Diabetic ketoacidosis is characterized by uncontrolled hyperglycemia, metabolic acidosis and ketonuria. The chemical structure of synthetic cannabinoids (SC) is quite different than that of the natural cannabis. The substances containing synthetic cannabinoid are generally referred to as "Spice" and "K2" in foreign countries and "Bonzai" or "Jamaika/GOLD" in Turkey. Its clinical effects may resemble natural marijuana intoxication, but it may also result in more serious life threatening symptoms. In this article, we report a 24-year-old male patient, who was diagnosed with DKA for metabolic acidosis and ketonuria, with the story of SC usage for a year and was admitted to the emergency service with the complaints of nausea, throwing up, fatigue, drinking too much water and excessive urination.

Keywords: Cannabinoids; diabetic ketoacidosis; synthetic cannabinoids.

Diyabetik ketoasidoz diyabetin hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. Diyabetik ketoasidoz ciddi insülin yetmezliğinden ileri gelir. Diyabetik ketoasidoz bazen henüz tanı konmamış hastalarda hastaneye ilk başvuru nedeni olabilir. Sıklıkla diyabetes mellitus olduğu bilinen hastalarda enfeksiyon, miyokard enfarktüsü, inme, pankreatit, travma veya tedaviye uyumsuzluk sonucu olarak karşımıza çıkar. Bulantı, kusma, derin soluma, karın ağrısı, susama, sık idrara çıkma ve güçsüzlük tipik belirtilerdir.^[1] Hastalar bilinç değişikliği, konfüzyon veya koma tablosu ile de başvurabilir.^[1] Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonüri birlikteliği ile

tanı alır. Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association; ADA) erişkinlerde diyabetik ketoasidozu üç bölümde incelemiştir (Tablo 1).^[1,2] Tedavi dehidratasyonu, hiperglisemiyi ve elektrolit bozukluğunu eş zamanlı düzeltmeyi amaçlar.^[1]

Birçok ülkede yasadışı yollarla satın alınabilir olması bu maddelerin popüleritesine katkı sağlamaktadır.^[3,4] Sentetik kannabinoid (SK) içeren maddeler genel olarak yurt dışında "Spice" ve "K2" olarak, Türkiye'de ise "Bonzai" ya da "Jamaika/GOLD" olarak adlandırılmaktadır. Sentetik kannabinoid başlığı altında birçok ürün bulunmaktadır. Bu ürünlerin çoğu aktif madde

Geliş tarihi: 06 Mart 2017 **Kabul tarihi:** 13 Temmuz 2017

İletişim adresi: Dr. Semahat Gürlek, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, 35120 Yenişehir, Konak, İzmir, Türkiye.
Tel: 0544 - 358 35 53 e-posta: semahatgurlek@hotmail.com

Tablo 1. Diyabetik ketoasidoz kriterleri^[2]

	İlımlı DKA (plazma glukoz düzeyi >250 mg/dL)	Orta DKA (plazma glukoz düzeyi >250 mg/dL)	Ciddi DKA (plazma glukoz düzeyi >250 mg/dL)
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00
Serum bikarbonat düzeyi (mEq/L)	15-18	10-15	<10
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Serum osmolaritesi	Değişken	Değişken	Değişken
Anyon açığı	>10	>12	>12
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor/koma

DKA: Diyabetik ketoasidoz.

olarak JWH018 içermesine rağmen, kannabinomimetik maddelerin pek çok farklı karışımı halen tespit edilmeye devam etmektedir. Sentetik kannabinoidler, kannabinoid 1 ve 2 reseptörleri üzerinden etkilidir ve etkileri marihuanaya benzer.^[5] Kannabinoid tip 1 (CB-1) reseptörleri, merkezi sinir sisteminde, hipokampus, bazal ganglionlar, korteks, amigdala ve serebellumda bulunur. Bu reseptörler davranış değişikliklerinde aktif rol oynar.^[6] Kannabinoid tip 2 (CB-2) reseptör, daha çok immün sistemde bulunur. Sentetik kannabinoidler tipik olarak CB1 reseptörleri üzerine tam agonist etki yaparlar, böylece düşük dozlarda dahi maksimum etkiye yol açarlar.^[7]

Sentetik kannabinoidlerin kötüye kullanımı; marijuananın öforik ve psikoaktif etkilerine ek olarak terleme, asidoz, ajitasyon ve huzursuzluk gibi etkiler de gösterir.^[8] Son zamanlarda SK kullanımından sonra rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, solunum depresyonu gibi çeşitli olgular bildirilmiştir.^[9] Marihuanaya benzer olmasına karşın SK'ler delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) için yapılan toksikolojik incelemelerde pozitif sonuç vermezler. Sentetik kannabinoidlere bağlı toksisitesinin teşhis edilmesi için, semptom ve bulguların iyi tanımlanması ve şüphelenilmesi gerekmektedir.^[8,10] Türkiye'de SK (JWH-018) ilk kez Mayıs 2010'da yakalanmıştır.^[11,12] Öyküsünde bir yıldır SK kullanımını olan ve bulantı, kusma, halsizlik, çok su içme, çok idrara çıkma yakınmaları ile acil servise başvurduğunda, hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketonüri tablosuyla diyabetik ketoasidoz (DKA) tanısı konulan olgumuzu paylaşmak istedik.

OLGU SUNUMU

Bilinen kronik bir hastalığı olmayan ve iki aydır çok su içme ve çok idrara çıkma yakınması olan

24 yaşında erkek hasta acil servise bulantı ve kusma yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, Nabız: 100 atım/dk, Kan basıncı: 130/85 mmHg, Vücut sıcaklığı: 36°C, oda havasında oksijen saturasyonu %99 saptandı. Cilt kuru idi ve vücudunun çeşitli yerlerinde tattoo ve eski skar izleri vardı. Nörolojik defisit saptanmadı. Solunum ve karın muayenesi normal idi. Acil serviste yapılan batın ultrasonografisinde ve akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Elektrokardiyografi (EKG)'de sinüs taşikardisi saptandı. Laboratuvar incelemelerinde; venöz kan gazında pH: 7.31, HCO₃: 18 mmol/L, laktat: 1.6, kan şekeri: 347 mg/dL, +2 ketonüri saptandı. Kreatinin kinaz: 372 U/L, Total bilirubin: 2.3 mg/dL, Direkt bilirubin: 0.3, aspartat aminotransferaz (AST): 27 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 18 U/L, Kreatinin: 1.2 mg/dL, Na:128 mmol/lt, K: 4.2 mmol/lt, INR: 1.2, WBC: 14.6 mm³/lt, Hemogloblin: 17.3 gr/dL, Trombosit: 311 mm³/lt, ANTi-GAD negatif olarak saptandı (<5 IU/mL). İlımlı diyabetik ketoasidoz olarak değerlendirilen hasta servise yatırıldı. İntravenöz (IV) hidrasyon tedavisi, insülin ve potasyum replasmanı yapıldı. Ailede diyabet öyküsü saptanmadı. Hastadan alınan bilgiye göre yaklaşık bir yıldır bonzai kullandığı ve bu nedenle AMATEM'de yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Ancak taburculuk sonrası tekrar SK kullanmaya başladığı ve en son dört gün önce tütün olarak kullandığı öğrenildi. Laboratuvarımızda kannabinoid metabolitleri için idrar ve kanda analiz yapılamadı ve SK alımı laboratuvar incelemeleri ile doğrulanamadı. Takiplerde hastanın kan şekeri düzeyi 200 mg/dL altında olacak şekilde insülin tedavisi düzenlendi. Alınan kontrol venöz kan gazında metabolik asidoz geriledi. Tam idrar incelemelerinde ketonüri kayboldu. Glisemik kontrol sağlandıktan sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Verilerin, ülkemizde SK kullanımının yaygınlaştığını göstermesi; SK'lerin arz ve talebinin önlenmesine yönelik çalışmalara daha fazla ağırlık verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Sentetik kannabinoid kullanımı sonrası hastalar genellikle en sık olarak acil servislere görülmektedir. Olguların kullandıkları ürünün etken maddesi ve miktarına bağlı olarak klinik özellikleri oldukça farklılık göstermektedir. Sentetik kannabinoidlerin tüketimi ciddi ve hayatı tehdit eden semptomlara neden olabilir.^[4] Sıklıkla başvuru; algı bozuklukları, sedasyon, anksiyete, paranoya, halüsinasyon, psikoz ve nöbetler şeklindedir.^[13] Muayenede terleme, bulantı-kusma, titreme, midriyazis, taşikardi ve hipertansiyon görülebilmektedir.^[14] Laboratuvar incelemelerinde; orta düzeyde hiperglisemi, hafif lökositoz, hafif trombositoz, hipopotasemi, kreatin kinaz yüksekliği görülebileceği bildirilmiştir.^[15,16] Bu ajanların kullanımında görülen derin ajitasyonlar, anksiyete, epileptik nöbetler ve konvülsiyonun nedeni olarak, agonist aktivite ile GABA enzim inhibisyonu olduğu belirtilmiştir.^[17] Sentetik kannabinoid kullanımı ile birlikte, akut böbrek yetmezliği, akut görme kaybı, Wernicke sendromu, aritmiler ve kalp krizi olguları bildirilmiştir.^[18] Mir ve ark.^[19] 16 yaşındaki üç olguda SK kullanımından 24-72 saat sonra miyokard enfarktüsü geliştiğini bildirmişlerdir. Sentetik kannabinoidlerin karaciğer ve renal fonksiyonlar üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. Buser ve ark.^[20] çalışmalarında 15-27 yaş aralığındaki dokuz olguda gelişen böbrek yetmezliğini, SK kullanımı ile ilişkilendirmiştir.

Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Kurumu (The American Association of Poison Control Centers; AAPCC) SK maruziyeti sayısının 2009 yılında 53 iken, 2011 yılında 13.000 olduğunu bildirmiştir. Türkiye'de 2012 yılında 3.401 SK maruziyeti bildirilmiştir. 2012 yılında olay sayısında bir önceki yıla kıyasla yaklaşık 19 kat, şüpheli sayısında ise yaklaşık 57 kat artış gerçekleşmiştir.^[21]

Bizim hastamızda hiperglisemi ve taşikardi dışında bu semptom ve bulgulara rastlanmadı. Hermanns-Clausen ve ark.^[22] SK alımı sonrası akut intoksikasyon gelişen dört hasta bildirmişlerdir. Araştırmacılar taşikardi, hipokalemi ve hiperglisemi gibi çok geniş spektrumlu semptomlar gözlemlemişlerdir. İdrar laboratuvar analizlerinde

SK metabolitleri olan JWH-018 ve JWH-073 saptamışlardır. İdrar ve kanda konvansiyonel yöntemlerle SK metabolitleri tespit edilmesi güçtür. Biz de olgumuzda bu metabolitleri tespit edemedik.

Demirci ve ark.,^[23] bir hafta marihuana kullanımı ve acil servise getirildiği gün bonzai kullanımı ile birlikte DKA'lı bir olgu bildirmişlerdir. Demirci ve ark.nın^[23] olgusunda hipokalemiye eğilim, ısrarlı taşikardi ve bronkoskopik bulgular olduğu için atipik bir diyabetik ketoasidoz olgusu olarak değerlendirilmiştir. Demirci ve ark.nın^[23] bildirdikleri olgu 17 yaşında, bizim olgumuz ise 24 yaşında olup bizim olgumuzda anti-GAD negatif saptandı. Hess ve ark.,^[24] muhtemelen SK'lerin tüketilmesinin ardından DKA gelişen bir olgu bildirmişlerdir. Hess ve ark.^[24] olgularında ölüm nedenini DKA olarak saptamışlardır. Hiperglisemi nedeniyle ölüme, intoksikasyon halinden dolayı insülin dozlarının atlanması veya kendilerinin hiperglisemi oluşturabileceği tarif edilen kannabinoidlerin yol açabileceği ileri sürülmüştür.^[24]

Hennessy,^[25] ketonüri ile başvuran, asidozu olmayan marihuana kullanan beş olgunun verilerini irdelemiş ve marihuana kullanan diyabetik ketoz ile gelenlerin, kullanmayanlar ile karşılaştırıldığında farklı ve kafa karıştırıcı bir asit baz profili sergilediklerini, bu durumun risk altındaki bu hastalarda yoğun bakım gereksinimi için kafa karıştırıcı olduğunu bildirmiştir. Hennessy, tip 1 diyabetiklerde, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, pankreatit, glukokortikoidler, tiyazid diüretikleri, sempatomimetikler, ikinci-jenerasyon antipsikotikler ve kokain kullanımı gibi DKA için çok sayıda risk faktörü olduğunu; marihuana kullanımının, ketonemiye olası katkıda bulunan diğer bir faktör olduğunu bildirmiştir. Hennessy, asit baz dengesi açısından marihuananın bilinen baskın etkisinin, solunum hızı ve oksijen yoğunluğunda bir değişiklik ile birlikte solunum sistemi üzerinde olduğunu, pH'yi etkilemediği, bu diyabetik marihuana kullanıcılarındaki normale yakın veya yüksek pH'nın, akut veya kronik bir alkalemiyi düşündürdüğünü bildirmiştir. Kusma ile birlikte olan bir klinik tablo birleşik bir asit baz bozukluğu olasılığını (bir metabolik alkaloz bileşeni ile birlikte) düşündürülebilir. Ketoz, sıvı replasmanı olduğu kadar intravenöz insülin infüzyonu gerektirir. Diyabetik ketoz veya ketoasidozda, açıklanamayan veya olağan dışı asit baz dengesi olan hastaların, özellikle marihuana olmak üzere yasadışı

uyuşturucu kullanımı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.^[25] Isidro ve Jorge,^[26] geriye dönük çalışmalarında İspanya’da bir eğitim hastanesine, 2005-2009 yılları arasında diyabetik ketoz ve DKA ile başvuran hastalarda epizodların %20.6’sının madde kötüye kullanımı ile birlikte olduğunu; en sıklıkla kullanılan maddelerin kokain, ardından marihuana ve alkol olduğunu bildirmişlerdir.

Uzamış metabolik asidozu olan ve hipokalemiye eğilimli DKA’lı hastalarda SK’lerin alımının akla gelmesi ve öyküde sorgulanması önerilmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-43.
- Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği); 2016.
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011;5:60.
- Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH. Marijuana-based drugs: innovative therapeutics or designer drugs of abuse? *Mol Interv* 2011;11:36-51.
- Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol* 2010;160:585-93.
- Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol* 2005;168:299-325.
- Bretteville-Jensen AL, Tuv SS, Bilgri OR, Fjeld B, Bachs L. Synthetic Cannabinoids and Cathinones: Prevalence and Markets. *Forensic Sci Rev* 2013;25:7-26.
- Cohen J, Morrison S, Greenberg J, Saidinejad M. Clinical presentation of intoxication due to synthetic cannabinoids. *Pediatrics* 2012;129:1064-7.
- Brents LK, Prather PL. The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab Rev* 2014;46:72-85.
- Gregori A, Damiano F, Bonavia M, Mileo V, Varani F, Monfreda M. Identification of two cannabimimetic compounds WIN48098 and AM679 in illegal products. *Sci Justice* 2013;53:286-92.
- Akgül A, Aşıcıoğlu F. Uyuşturucu maddelerde yeni trendler ve erken uyarı sistemi. Editörler: Demir OÖ, Sever M. *Örgütlü Suçlar ve Yeni Trendler*. Ankara: Polis Akademisi Yayınları; 2011. p. 29-56.
- 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu. Erişim: http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/2013_TURKIYE_UYUSTURUCU_RAPORU.pdf. [Erişim tarihi: 07.03.2014]
- Schneir AB, Cullen J, Ly BT. "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 2011;40:296-9.
- Zimmermann US, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:464-7.
- Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 2013;108:534-44.
- Alhadi S, Tiwari A, Vohra R, Gerona R, Acharya J, Bilello K. High times, low sats: diffuse pulmonary infiltrates associated with chronic synthetic cannabinoid use. *J Med Toxicol* 2013;9:199-206.
- Harris CR, Brown A. Synthetic cannabinoid intoxication: a case series and review. *J Emerg Med* 2013;44:360-6.
- Arnold C. The new danger of synthetic drugs. *Lancet* 2013;382:15-6.
- Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 2011;128:1622-7.
- Buser GL, Gerona RR, Horowitz BZ, Vian KP, Troxell ML, Hendrickson RG, et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:664-73.
- 2013 Türkiye Uyuşturucu Raporu. (Erişim:http://www.kom.gov.tr/Tr/Dosyalar/2013_TURKIYE_UYUSTURUCU_RAPORU.pdf). [Erişim tarihi: 07.03.2014]
- Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Hutter M, Szabo B, Auwärter V. Acute intoxication by synthetic cannabinoids-four case reports. *Drug Test Anal* 2013;5:790-4.
- Demirci H, Coşar R, Çiftçi Ö, Sarı İK. Atypical diabetic ketoacidosis: case report. *Balkan Med J* 2015;32:124-6.
- Hess C, Stockhausen S, Kernbach-Wighton G, Madea B. Death due to diabetic ketoacidosis: Induction by the consumption of synthetic cannabinoids? *Forensic Sci Int* 2015;257:6-11.
- Hennessy A. Cannabis masks diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep* 2011;2011.
- Isidro ML, Jorge S. Recreational drug abuse in patients hospitalized for diabetic ketosis or diabetic ketoacidosis. *Acta Diabetol* 2013;50:183-7.