

STEROİDE BAĞLI DİYABETİK KETOZİS GELİŞEN FOKAL SEGMENTAL GLOMERULOSKLEROZ OLGUSU

DIABETIC KETOSIS DUE TO STEROID USE IN A CASE OF FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

Ediz YEŞİLKAYA¹, Aysel ÜNLÜSOY¹, Kibriya FİDAN², Tekin AKSU¹, Necla BUYAN², Peyami CİNAZ¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
A.B.D. Endokrinoloji Bilim Dalı,
ANKARA

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
A.B.D. Nefroloji Bilim Dalı,
ANKARA

Yazışma Adresi:
Ediz YEŞİLKAYA
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
ANKARA
E-posta: eyesilkaya@yahoo.co.uk

ÖZET

Kortikosteroidler, glomerüler nefropatilerde ve böbrek transplantasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Steroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak ciddi yan etkiler görülmektedir. Diyabetik ketoasidoz tablosu nadiren bildirilmektedir. Burada, Fokal Segmental Glomeruloskleroz nedeniyle yüksek doz steroid kullanırken diyabetik ketoasidozis gelişen ve steroid dozu azaltıldığında kan şekeri düzelen hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Kortikosteroid, fokal segmental glomeruloskleroz, diyabetik ketozis.

ABSTRACT

Corticosteroids are commonly used drugs in the treatment of glomerular diseases and renal post-transplantation management. However, long-term use of systemic corticosteroids have substantial side effects. The association of diabetic ketoacidosis with the use of systemic corticosteroids is infrequently reported. We report a complication of diabetic ketoacidosis, associated with the use of high dose corticosteroid for the treatment of focal segmental glomerulosclerosis; which improved after the cessation of steroid therapy.

Key Words: Corticosteroid, focal segmental glomerulosclerosis, diabetic ketoacidosis.

GİRİŞ

Glukokortikoid ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) gibi immün sistemi baskılayan ilaçlar, glomerüler nefropatilerde ve transplantasyon sonrasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde; böbrek ve karaciğer transplantasyonu sonrası steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin yüksek dozda ve özellikle uzun süreli kullanımına bağlı olarak ciddi yan etkilerin görüldüğü vurgulanmaktadır. Ancak, bu hastalarda akut başlangıçlı diyabetik ketozis tablosu nadiren bildirilmektedir (1-4). Burada, Fokal Segmental Glomeruloskleroz (FSGS) nedeniyle yüksek doz steroid kullanan ve tedavi sırasında diyabetik ketozis gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Beş aydır FSGS bağlı nefrotik sendrom tanısıyla takip edilen 15 yaşındaki kız hasta, başlangıçta 3 gün süreyle 15 mg/kg/gün (pulse steroid tedavisi) ve ardından 1 ay süreyle de 60 mg/gün metil prednizolon kullanmış. Son iki aydır sadece 45 mg/gün metil prednizolon (= 106 mg/m²/gün hidrokortizon) kullanan hasta son 1 haftadır bulantı, halsizlik, çok su içme, çok idrar yapma ve öksürük şikayetleri ile çocuk acil polikliniğimize başvurdu. Hastanın acile başvurusundan 15 gün önce yapılan göz kontrolünde glokom tespit edildiği; sadece babaannesinde tip 2 DM mevcut olduğu öğrenildi.

Hastanın vücut ağırlığı 63 kg (% 90-97), boy 156 cm (% 25-50), boy SDS - 0.92, vücut kitle indeksi 25.8 kg/m² (% 85-90) ve vücut kitle indeksi SDS' si + 1.34 olarak tespit edildi. Bilinci açık, kan basıncı 90/60 mmHg, nabızı 100/dakika, solunum sayısı 20/dakika olarak saptandı ve asidotik solunumun olmadığı gözlemlendi. Fizik incelemesinde; oral kandidiazis, postnazal pürülan akıntı, aydede yüzü, ciltte yaygın strialar ve kuşingoid görünümü vardı.

Laboratuvar incelemelerinde; kan şekeri 1020 mg/dl ve kan ketonu ölçüm yapılamayacak kadar yüksek, kan gazında pH 7.38, HCO₃ 15.9 mEq/L, anyon gap 21 mEq/L (8-16), baz açığı -12.4meq/l, sodyum 119 mEq/L

idi; (düzeltilmiş sodyum 133 mEq/L), potasyum 4.1mEq/l, klor 99mEq/l, Kol:308mg/dl, HDL:54 mg/dl, Trigliserit:796 mg/dL, BUN:47mg/dl Cr:1.47mg/dl ve ürik asidi 12.4 mg/dl (2-6) olarak saptandı. Hastanın idrar dansitesi 1030 ve idrar pH 5.5 olarak tespit edildi. Hastanın insülin 1.2 µU/ml (2-5), C-peptid 4.9 ng/ml (0.5-3.2), fruktozamin 307 mmol/L (205-285) ve HbA1C %15.3 (%0-6.5), otoantikörler negatif (glutamik asit dekarboksilaz antikörleri (-), insülin antikörleri (-), protein tirozin fosforaz antikörleri (-), adacık hücre antikoru (-)). ACTH (sabah) 11.9 pg/ml (6-57), kortizol (sabah) 15.8 µg/dl (4.5-24) idi. Fizik muayenede akciğer dinleme bulgusu olmayan ancak öksürük, halsizlik, subfebril ateşi olması beyaz küresinin 14100/mm³, C-reaktif proteinin 266mg/dl (0-6), akciğer grafisinde bilateral perihiler infiltrasyonu olması nedeniyle hastaya atipik pnömoni tanısı konularak klaritromisin tedavisi başlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile hastaya diyabetik ketozis tanısı kondu. Orta derece dehidrate olması, kan şekeri 1020 mg/dl ve kan ketonu ölçüm yapılamayacak kadar yüksek olması nedeniyle hastaya 20 cc/kg serum fizyolojik yüklemesi yapıldı. Yüklemeyi takiben sıvı tedavisi ve insülin infüzyonu uygulandı. Hiperürisemi nedeniyle de, allopürinol başlandı. Kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra, cilt altı kristalize insülin (1 ünite/kg/gün) tedavisine geçildi. 24 saatlik idrar tahlilinde mikroalbuminuri 296 mg (0-30), proteinüri 38mg/m²/st, kreatin klirensi 58.7ml/dk olan hastanın izleminde, steroid dozu azaltıldı. Bu nedenle, tedaviye immün baskılayıcı olarak mikofenolat mofetil (MMF) eklendi. Kısa ve uzun etkili insülin karışımı (insülin-lispro ve glarjin-insülin) ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hastanın, 8. gününden itibaren insülin gereksinimi azaldı ve 1 ay sonra insülin ihtiyacı kayboldu. İzlem sırasında hastanın cilt altı insülin tedavisi kesilmesine rağmen kan şekeri normal sınırlarda seyretti.

TARTIŞMA

Glomerüler nefropatilerde ve transplantasyon sonrası steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak, ciddi yan etkiler görülmektedir.

İmmun baskılayıcı ilaçlara bağlı olarak; karbonhidrat tolerans bozukluğu, hiperglisemi, diyabetes mellitus, hirsutizm, jinekomasti, hiperprolaktinemi, menstrüel bozukluklar gibi endokrinolojik yan etkiler görülebilmektedir (5).

Steroide bağlı en sık görülen yan etkiler ise tedaviye ikincil gelişen; Cushing sendromu, osteoporoz, peptik ülser, enfeksiyona yatkınlık, ruhsal bozukluklar, hiperglisemi-diabet oluşumu, myopati, büyümenin baskılanması, glokom, beyin ödemi, hipokalemi (6). Glukokortikoidler; protein yıkımını ve lipolizi aktive eder, karaciğerde gliserol ve aminoasitlerden glukoz yapımını uyarır, periferde glukoz kullanımını azaltır ve sonuçta kan şekeri seviyesini artırır (7). Kan şekeri yüksekliği ve buna bağlı olarak dehidratasyon hem insülinin dokudaki etkinliğini azaltır hem de katekolaminlerin sentezini artırır. Artmış katekolaminlerde lipolizi artırarak ketosis gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi kontrol altına alınmaz ise ketotik olmayan hiperozmolar koma, nadiren de insülino-

peniye bağlı olarak yağ asidi oksidasyonu bozularak diyabetik ketoasidoz gelişebilmektedir (1-4,8). Çocukluklarda da steroid tedavisine bağlı hiperglisemi ile non ketotik hiperozmolar koma görülebilir (9,10).

Steroide bağlı gelişen hiperglisemilerde, ilacın dozlarının azaltılması halinde, genellikle hiperglisemi kontrol altına alınmaktadır (4,11-15). Bu makalede steroide bağlı nadir görülen, diyabetik ketozis tablosu ile başvuran ve insülin infüzyonu ile tedavi edilen ve diyabetik ketozis düzeldikten sonra steroid dozu azaltılınca insülin gereksinimi kalmayan nefrotik sendromlu hasta sunulmuştur.

Sonuç olarak; glomerüler nefropatili veya transplantasyon yapılan hastalarda kullanılan immün baskılayıcı ilaçlara bağlı olarak, acil bir klinik tablo olan diyabetik ketozisin gelişebileceği akılda tutulmalı ve hastalar bu acıdan takip edilmelidir. Aynı zamanda bu hastalarda ortaya çıkan hipergliseminin sadece ilaç dozlarının azaltılması ile bile tedavi edilebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yoshida EM, Buczkowski AK, Sirrs SM, Elliott TG, Scudamore CH, Levin A, Tildesley HD, Landsberg DN. Post-transplant diabetic ketoacidosis—a possible consequence of immunosuppression with calcineurin inhibiting agents. *Transpl Int* 2000; 13: 69-72.
2. Keshavarz R, Mousavi M, Hassan C. Diabetic ketoacidosis in a child on FK506 immunosuppression after a liver transplant. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 22-24.
3. Ersoy A, Ersoy C, Tekce H, Yavascaoglu I, Dilek K. Diabetic ketoacidosis following development of de novo diabetes in renal transplant recipient associated with tacrolimus. *Transplant Proc* 2004; 36: 1407-1410.
4. Toyonaga T, Kondo T, Miyamura N, Sekigami T, Sonoda K, Kodama S, Shirakami A, Shirohani T, Araki E. Sudden onset of diabetes with ketoacidosis in a patient treated with FK506/tacrolimus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 13-18.
5. www.mdconsult.com (Cyclosporine, tacrolimus adverse reactions. MD Consult, Drugs).
6. Oğuz Kayaalp. Tıbbi Farmakoloji Rasyonel Tedavi Yönünden. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 11. Baskı, 2005: 1000-1100.
7. Bernard Schimmer BP, Parker KL. Adenocorticotrophic hormone. In: Pharmacologic basis of therapeutic. Hardman JG, Limited LE, 9th. ed. New York, Mc Graw Hill Inc, 1996; 1459-1486.
8. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, Agena F, Sato MY, Coccuza C, Pereira LM, de Castro MC, Lando VS, Nahas WC, Ianhez LE. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 2007; 84: 50-55.
9. Dundar B, Eren E, Oktem F, Dundar N, Tunc B, Canatan D. Hyperosmolar non-ketotic syndrome in a child associated with l-asparaginase and prednisolone. *Pediatr Int* 2007; 49: 256-257.
10. Yang JY, Cui XL, He XJ. Non-ketotic hyperosmolar coma complicating steroid treatment in childhood nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 621-622.
11. Yoshioka K, Sato T, Okada N, Ishii T, Imanishi M, Tanaka S, Kim T, Sugimoto T, Fujii S. Post-transplant diabetes with anti-glutamic acid decarboxylase antibody during tacrolimus therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 85-89.
12. Agarwall DK, Jeloka T, Sharma AP, Sharma RK. Steroid induced

diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis. *Indian J. Nephrol* 2002; 12: 122-123.

13. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 508-514.
14. Banac S, Persić M, Cvijović K. Steroid diabetes in children with Crohn disease. *Acta Med Croatica* 2002; 56: 35-38.
15. Spear ML, Reeves G, Pearlman SA. Diabetic ketoacidosis after steroid administration for bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 1993; 13: 232-234.