

DOI: 10.4274/tpa.933



Hipofiz kanamasına ikincil merkezi diabetes insipidus gelişen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bir bebekte başarılı intranazal desmopresin asetat tedavisi

A very low birth weight premature infant developing santral diabetes insipidus secondary to pituitary hemorrhage and cured successfully with intranasal desmopressin acetate

Hasan Kahveci, Müge Payaslı*, Fuat Laloğlu, Halil Keskin, Başak Adaklı Aksoy, Zeynep Türkyılmaz

Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi, Erzurum, Türkiye

*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi, İstanbul, Türkiye

Özet

Merkezi diabetes insipidus polidipsi, poliüri, susuz kalma, huzursuzluk, yetersiz beslenme, yetersiz büyüme ve hipernatremi ile belirlenir. Bu hastalık antidiüretik hormonun yetersizliği sonucu oluşur. Burada yenidoğan döneminde hipofiz kanamasına ikincil merkezi diyabetes insipidus gelişen ve intranazal desmopresin asetat ile tedavi edilen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bir olgu sunuldu. Desmopresin asetatın çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde de etkin bir tedavi yöntemi olabileceği vurgulandı. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 241-3*)

Anahtar sözcükler: Desmopresin asetat, erken doğmuş bebek, merkezi diabetes insipidus

Summary

Central diabetes insipidus is characterized by polydipsia, polyuria, dehydration, irritability, poor feeding, failure to thrive and hypernatremia. This disease is caused by lack of antidiuretic hormone. Here, a very low birth weight premature infant who developed central diabetes insipidus secondary to pituitary hemorrhage in the newborn period and was treated successfully with intranasal desmopressin acetate was presented. It was emphasized that desmopressin acetate might be an effective method also in the treatment of very low birth weight premature infants. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 241-3*)

Key words: Central diabetes insipidus, desmopressin acetate, premature infant

Giriş

Merkezi diabetes insipidus (Dİ) polidipsi, poliüri, susuz kalma, huzursuzluk, yetersiz beslenme, yetersiz büyüme ve hipernatremiye yol açan, antidiüretik hormonun (ADH) yetersizliği sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur (1,2). Merkezi Dİ yenidoğan bebeklerde nadir olarak bildirilen bir bozukluktur (3,4). Literatürde yenidoğan bebeklerde elde edilen hipofiz kanamasına ikincil olarak gelişen santral Dİ ile ilgili olgular bildirilmemiştir. Bu hastaların tedavisinde desmopresin asetatın etkin bir tedavi yöntemi olabileceği

vurgulanarak klinisyenlerin bu konudaki farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Olgu

Eşi ile aralarında uzaktan akrabalık bulunan 18 yaşındaki annenin ikinci çocuğu olarak, erken membran rüptürü sonrası 27 haftalık olarak doğan erkek hasta, erken doğum ve solunum sıkıntısı nedeni ile Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'ne kabul edildi. APGAR skorlarının birinci, beşinci ve 10. dak sırası ile üç, altı ve sekiz olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde prematürite bulguları, sol

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hasan Kahveci, Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi, Erzurum, Türkiye

E-posta: drhasankahveci@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 15.10.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.10.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

ayağında pes ekinovarus deformitesi ve belirgin solunum güçlüğü vardı. Vücut ağırlığı 980 g (50-75. persantil), boy 38 cm (25-50. persantil), baş çevresi 28 cm (50-75. persantil) idi. Bebeğin doğum öncesi izlemleri düzenli idi ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Hasta ağır sıkıntılı solunum sendromu nedeni ile solunum desteği için mekanik ventilatör bakımına alındı. Ardından endotrakeal tüp yolu ile 100 mg/kg dozunda, intratrakeal olarak surfaktan (Survanta®, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) tedavisi uygulandı. Klinik tablosu pnömoniden ayrılamadığı için ampisilin ve sefotaksim tedavisi başlandı. İlk laboratuvar incelemesinde hemoglobin 16 mg/dL, beyaz küre sayısı 12 000/mm³, trombosit sayısı 315 000/mm³, protrombin zamanı 12,5 saniye, aktif parsiyel tromboplastin zamanı 38,5 saniye idi. Yatışının 10. günü mekanik ventilatörden ayrıldı. Kan ve beyin omurilik sıvısı kültürleri negatif bulundu. Ara ara görülen prematürite apneleri için solunumu uyarmak amacıyla yedi gün damar yolundan aminofilin uygulandı. Hayatının 24. ve 72. saatleri ile beşinci gününde yapılan kraniyal ultrasonografi incelemelerinin normal olduğu bildirildi.

Hayatının 18. günü, 180 mL/kg/gün olacak şekilde ağız yolundan anne sütü ile beslenirken, hastada akut olarak poliüri ve ciddi hipernatremi gelişti. Serum sodyumu 138 mEq/dL'den 155-168 mEq/dL'ye, idrar çıkışı saatlik 2,5-3 mL/kg/sa'den 4-10 mL/kg/sa'ye yükseldi. Aldığı anne sütünün sodyum düzeyi 4 mEq/dL (normali: 2-6 mEq/dL) idi. Serum kan üre nitrojen, kreatinin, potasyum, glukoz, adrenokortikotropik hormon, kortizol, büyüme hormonu, tiroid hormonları ve kan gazları incelemeleri normaldi. Hipernatremi saptandığında bakılan serum sodyumu 155 mEq/kg, serum ozmolaritesi 335 mOsm/L, idrar sodyumu 8 mEq/dL, idrar yoğunluğu 1008, idrar ozmolaritesi 177 mOsm/L ve plazma ADH düzeyi <0,5 pmol/L (erken doğmuş bebeklerde normal sınırlar: 2,5-13 pmol/L) bulundu. Üriner ultrasonografik incelemenin normal olduğu bildirildi. Olgunun yenidoğan bir bebek olması ve serum ozmolaritesinin 335 mOsm/L bulunması nedeni ile olguya "su kısıtlama testi" uygulanamadı. Bu bulgularla olguya merkezi Dİ tanısı konuldu. Ailede benzer öykü yoktu. Doğumsal TORCH-S enfeksiyonları için bakılan serolojik testler negatif idi. Yaygın damar içi pıhtılaşması için bakılan pıhtılaşma testleri normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olarak değerlendirildi. Hipofizin kontrastsız MRG'lerinde hipofiz bezi arka kesiminde, nörohipofize ait olduğu düşünülen yerde, T1A serilerde, subakut kanama ile uyumlu yoğunluk artışı saptandı (Şekil 1).

Olguya çocuk endokrin uzmanının önerisi ile burun yolundan, yoğunluğu 100 µg/10 mL olan desmopresin asetat solüsyonu, günde iki kez 0,25 µg şeklinde uygulanmaya başlandı. Desmopresin asetat dozu serum ve idrar ozmolaritesi normal sınırlara ulaşıncaya kadar kontrol edilerek günde iki defa 5 µg'a çıkarıldı. Bu tedavi ile serum sodyumu 138-145 mEq/dL, serum ozmolaritesi 290-297 mOsm/L, idrar çıkışı 3 mL/kg/sa'nin altında ve

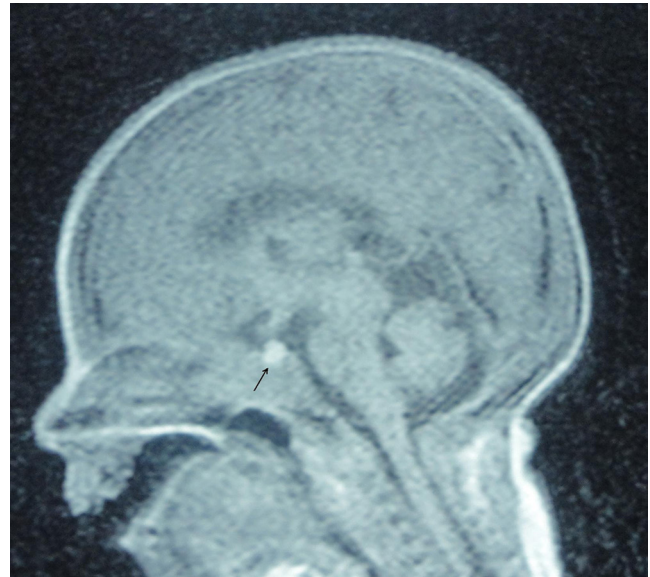
idrар ozmolaritesi 120 mOsm/L idi. Tedavi sırasında günlük 20-30 g ağırlık artışının olduğu, hayatının 56. gününden sonra kilo alımının arttığı ve oligüri geliştiği görüldü. Yapılan incelemede hayatının 60. gününde hiponatremide düzelme, idrar yoğunluğunda artma (sırası ile serum sodyumu: 130 mEq/L ve idrar yoğunluğu 1003), ve serum ozmolaritesinde azalma (serum ozmolaritesi 285 mOsm/L) saptandı. Uygulanan desmopresin asetat dozu %25 azaltıldı. İdrar çıkışında artma ve ağırlık kaybı oluştu ve hiponatremi düzeldi. Serum ve idrar ozmolaritesine göre desmopresin asetat dozu ayarlandı ve hayatının 70. günü kesildi. İzlemede serum ve idrar ozmolaritesinin normal sınırlarda seyrettiği görüldü. Bu dönemde yapılan hipofizin MRG'sinde kanama bulgularının tamamen kaybolduğu görüldü.

Olgu hayatının 85. günü sorunsuz bir şekilde sekelsiz olarak taburcu edildi. Düzenli olarak kontrollere çağrıldı ve gelişimi izlendi. Bir yaşındaki kontrolünde hastanın gelişimi normaldi ve sekel yoktu.

Tartışma

Zamanında doğan bebeklerdeki merkezi Dİ'nin etiolojisinde sitomegalovirus ve toksoplazma gibi doğumsal enfeksiyonlar, sepsis, asfiksi, yaygın damar içi pıhtılaşması, menenjit, beyin parankimine kanama, ödem, yaralanma, apse gibi olaylar; holoprozansefali gibi merkezi sinir sisteminin doğumsal orta hat anomalileri ve genetik geçişli nedenler yer alır (3-9). Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) erken doğmuş yenidoğanlarda merkezi Dİ çok nadir bildirilmektedir (3,10-12). Erken doğmuş yenidoğanlarda görülen merkezi Dİ'de ventriküler arası ve/veya beyin parankimine olan kanamalar ve idiyopatik nedenler ön plandadır (13).

Literatürde zamanında ve/veya erken doğan yenidoğanlarda oluşan hipofiz kanamasına ikincil



Şekil 1. Olgunun hipofiz MR'si: Ok arka hipofizdeki kanamayı göstermektedir

merkezi Dİ gelişen olgu sunumuna ait herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır. Hipofiz kanaması muhtemelen hayatının ilk beş günü içinde gelişen, kanaması ancak hipofiz MRG ile saptanan bu olguda merkezi Dİ'nin iki hafta sonra ortaya çıkması, arka hipofiz yetersizliğine ait bulguların geç dönemde de görülebileceğini düşündürmektedir.

Hücre dışı tonisitenin (ozmolaritenin) düzenlenmesi için vücudun gereksinimi olan suyun tutulmasında en önemli görevi üstlenen ADH, hipotalamusta supraoptik ve periventriküler çekirdeklerde sentezlenerek aksonal taşınma ile arka hipofize taşınır. Antidiüretik hormonun sentez, salınım ve taşınmasında sorumlu olan nörohipofizyal birimde herhangi bir lezyon merkezi Dİ ile sonuçlanabilir. Merkezi Dİ'e yol açan beyin lezyonlarında serum ADH düzeyi yetersizdir (4).

Atasay ve ark. (10) erken doğmuş bir yenidoğanda beyin parankimindeki kanamaya ikinci olarak gelişen bir merkezi Dİ olgusunu bildirmişlerdir. Çaksen ve ark. (1) 30 günlük iken K vitamini eksikliği nedeni ile beyin parankimine kanayan bir çocukta bu kanamaya ikincil gelişmiş olan merkezi Dİ olgusu sunmuşlardır. Praskahas ve ark. (11) erken doğmuş bir bebekte mekonyum peritonitine ikincil olarak gelişen fallop tüp torsiyonu ve geçici merkezi Dİ olgusu bildirmişlerdir.

Olgumuzdaki merkezi Dİ'nin, literatürde bildirilen yenidoğan olgularından farkı sadece hipofiz kanamasına ikincil gelişmiş olması ve bunun daha önce bildirilmemiş olmasıdır.

Beyin içine kanama olgularında gelişen merkezi Dİ'nin, kanamanın yaptığı basının ADH yollarına zarar vermesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (1). Olgumuzdaki merkezi Dİ'nin, muhtemelen arka hipofizdeki kanamanın anatomik basısına veya kanamanın enflamasyonuna bağlı olarak geliştiğini düşünüyoruz.

Merkezi Dİ'nin tedavisinde daha önceleri kullanılmış olan ve sentetik bir peptit olan yağlı pitresin tannatin kas içine uygulanması nedeni ile uzun süreli tedavide kullanılması uygun değildir. Diğer sentetik bir peptit olan lizin vazopresin hem damar içine, hem de kas içine uygulanabilmektedir. Fakat bu ilacın da günde 3-8 kez uygulanması gerekmektedir. Pitresin ve vazopresinin her ikisi de V1 ve V2 almaçları üzerinden etki eder. Her ikisi de ciddi basınç etkilidir ve her ikisinin de ciddi sindirim sistemi yan etki olasılığı vardır. Vazopresin benzeri olan desmopresin 1960'lı yıllarda geliştirilmiş, damar içi, kas içi ve ağızdan alınan şekilleri olması nedeni ile merkezi Dİ'li hastalarda tercih edilir duruma gelmiştir. Bu ilaç V1 almacı üzerinden etki eder ve basınç etkisi de azdır. Ayrıca desmopresin endojen ADH üretimini değiştirmez ve uzun süreli kullanımda nadiren tolerans gelişir (3). Çocuklarda kullanımı iyi ortaya konulmasına rağmen önceki yayınlarda desmopresin asetatın yenidoğanlardaki merkezi Dİ'nin uzun süreli tedavisi için iyi bir ilaç olup olmaması ile ilgili tartışmalar vardı (14,15). Son yıllarda, desmopresin asetat büyük çocuklarda, zamanında doğan bebeklerde, normal ağırlıklı erken doğmuş ve ÇDDA erken doğmuş

bebeklerde görülen geçici veya kalıcı merkezi Dİ'nin uzun süreli tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (1,3,6,10,12).

Uzun etkili olması nedeni ile günde iki kez burun yoluyla uygulanabilen desmopresin asetat, yenidoğanlardaki merkezi Dİ'nin uzun süreli tedavisi için iyi bir aday olarak gözükmektedir (2,11).

Sonuç olarak, poliüri ve hipernatremi gelişen ÇDDA erken doğmuş yenidoğanlarda merkezi diyabetes insipidus ihtimali düşünülmeli, bu durumun arka hipofizdeki kanamaya ikincil ve geçici olabileceği, tedavide intranasal desmopresin asetatın etkili olduğu akılda tutulmalıdır. Merkezi Dİ tanısı doğrulandıktan sonra, ciddi hastalığın önlenmesi için tedavi sırasında serum elektrolitleri ile serum ve idrar osmolariteleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Caksen H, Odabaş D, Kaya A, et al. Central diabetes insipidus following intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency in a neonate. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46(1): 42-5.
2. Dell KMC, Davis ID. Fluid, electrolyte, and acide - base homeostasis. In: Martin RJ, Fanafor AV, Walsh MC, (eds). *Fanoff and Martin's neonatal - perinatal medicine disease of the fetus and infant*. 8th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2006: 695-711.
3. Stapleton G, DiGeronimo RJ. Persistent central diabetes insipidus presenting in a very low birth weight infant successfully managed with intranasal dDAVP. *J Perinatol* 2000; 20(2): 132-4.
4. Breault DT, Majzoub JA. Diabetes insipidus. In: Kliegman RM, Berhman RE, Enson HB, Stanton BF, (eds). *Nelson textbook pediatrics*. 18 th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2007: 2299-301.
5. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(7): 631-45.
6. Lee YJ, Huang FY, Shen EY, et al. Neurogenic diabetes insipidus in children with hypoxic encephalopathy: six new cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1996; 155(3): 245-8.
7. Karadag A, Erdeve O, Atasay B, et al. Isolated central diabetes insipidus in a newborn with congenital toxoplasmosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(2): 173-5.
8. Wang LC, Cohen ME, Duffner PK. Etiologies of central diabetes insipidus in children. *Pediatr Neurol* 1994; 11(4): 273-7.
9. Malhotra A, Bajpai A, Hunt RW. Central diabetes insipidus in association with neonatal brain abscess. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(3): 235-6.
10. Atasay B, Berberoğlu M, Günlemez A, et al. Management of central diabetes insipidus with oral desmopressin in a premature neonate. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(2): 227-30.
11. Manikoth P, Vaishnav A, Zachariah N, Sajwani MJ, Nair AK, Pai MG. Meconium peritonitis secondary to torsion of fallopian tube cyst and transient central diabetes insipidus in a preterm infant. *J Perinat Med* 2005; 33(1): 76-8.
12. Quetin F, Garnier H, Brauner R, Vodovar M, Magny JF. Persistent central diabetes insipidus in a very low birth weight infant. *Arch Pediatr* 2007; 14(11): 1321-3.
13. Madan A, Hamrick SEC, Ferriero DM. Central nevrus system injury and neuroprotection: In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, (eds). *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005; 965-72.
14. Fjellestad-Paulsen A, Paulsen O, d'Agay-Abensour L, Lundin S, Czernichow P. Central diabetes insipidus: oral treatment with dDAVP. *Regul Pept* 1993; 45(1-2): 303-7.
15. Stick SM, Betts PR. Oral desmopressin in neonatal diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 1987; 62(11): 1177-8.