






Diazoksit Tedavisine Bağlı Nadir Bir Yan Etki: Pulmoner Hipertansiyon

Alper Hazım Gürsu 
Emine Azak 
Eda Mengen 
Sevim Ünal 
İbrahim İlker Çetin 

A Rare Side Effect of Diazoxide Therapy: Pulmonary Hypertension

ÖZ

Beckwith-Wiedemann sendromu tanısı konulan, hipoglisemi saptanan ve bu nedenle başlanan diazoksit tedavisine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişmiş bir yenidoğan sunulmuştur.

Otuz dört haftalık doğan, solunum sıkıntısı, hipoglisemi ve sendromik görünümü olan kız bebekte karın duvarı defekti, makrosomi, makroglossi ve hipoglisemisi olması nedeni ile Beckwith-Wiedemann sendromu düşünüldü. Açlık kan şekeri: 1 mg/dL olarak ölçüldü. Ağızdan beslenmeye, glukoz infüzyonuna, prednizolon ve daha sonra diazoksit tedavisine başlandı. İlk geliş transtorasik ekokardiyografik incelemesinde, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt saptanan hastanın diazoksit tedavisi altında iken yapılan kontrol ekokardiyografisinde kalp boşluklarının sağda genişlediği, triküspit kapaktan ağır yetmezlik ve pulmoner hipertansiyon geliştiği görüldü. Pulmoner hipertansiyon gelişiminin diazoksit tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü. İzlemede hastanın normoglisemik olması üzerine diazoksit kesildi. Daha sonra yapılan ekokardiyografisinde sistolik pulmoner arter basıncının 20 mmHg'a gerilediği, kalp boşluklarının dengeli hale geldiği saptandı. İzlemede sorun olmayan hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

Bu olgu sunumu ile diazoksit tedavisine bağlı PH gelişebileceği, diazoksitin kesilmesi ile PH'nın gerileyeceği, diazoksit tedavisi verilen yenidoğanlarda PH gelişimi açısından transtorasik EKO incelemesi yapılması gerektiği anımsatılmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: diazoksit, pulmoner hipertansiyon, yenidoğan

ABSTRACT

We present a newborn diagnosed with Beckwith-Wiedemann syndrome and hypoglycemia, and developed pulmonary hypertension due to initiated diazoxide treatment because of these indications. Beckwith-Wiedemann syndrome was considered due to abdominal wall defect, macrosomia, macroglossia and hypoglycemia in a 34 week newborn with respiratory distress, hypoglycemia and syndromic appearance. Blood glucose level was measured as 1 mg/dL. Oral feeding, glucose infusion, prednisolone and then diazoxide treatment were started. At the first admission transthoracic echocardiographic examination, ventricular and atrial septal defects were detected. Control echocardiography performed under diazoxide treatment, showed development of enlarged right heart chambers, severe tricuspid regurgitation, and pulmonary hypertension. The development of pulmonary hypertension was thought to be related to diazoxide treatment. Diazoxide was discontinued after the patient became normoglycemic during follow-up period. Subsequently performed echocardiography revealed that the systolic pulmonary artery pressure regressed to 20 mmHg, and cardiac chambers returned to their physiologic balance. The patient without any problem during monitorization was discharged with the recommendation to attend further controls visits. In this case report, it was aimed to be reminded that pulmonary hypertension can develop due to diazoxide treatment, and it can regress with discontinuation of diazoxide. Besides, transthoracic ECHO should be performed to check for the development of pulmonary hypertension in newborns treated with diazoxide.

Keywords: diazoxide, pulmonary hypertension, newborn

Received/Geliş: 29.04.2019
Accepted/Kabul: 03.11.2019
Published Online: 22.12.2020

Alper Hazım Gürsu
SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji,
Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara - Türkiye
✉ hagursu@yahoo.com.tr
ORCID: 0000-0002-0707-2678

E. Azak 0000-0002-7841-1331
İ.İ. Çetin 0000-0001-9480-8278
SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji,
Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

E. Mengen 0000-0003-1597-8418
SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji,
Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye

S. Ünal 0000-0002-7863-1924
SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji,
Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği,
Ankara, Türkiye



GİRİŞ

Diazoksit, persistan hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde kullanılan ilk basamak ajandır. Pankreatik beta hücrelerinde sülfonilüre reseptör blokajı, potasyum kanallarının açılması ve insülin salınım inhibisyonu yolu ile bu etkisini gösterir ⁽¹⁾. Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, nadiren yaşamı tehdit eden ağır komplikasyonlara yol açabilir. Bu olgu sunumunda, Beckwith-Wiedemann sendromu tanısı konulan, hipoglisemi saptanan ve bu nedenle başlanan diazoksit tedavisine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişmiş bir yenidoğan sunulmuştur. Olgunun ailesinden imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 3. yaşayan olarak 34 haftalıkken preeklampsi sonucu sezaryen ile 2,410 g ağırlığında doğan kız bebek, antenatal dönemde polihidroamnios ve omfalosel nedeni ile takip edilmiş. Postnatal spontan solunumu olmadığı için entübe edilmiş, apgar skoru: 6/8 olarak değerlendirilmiş. İzleminde hipoglisemi saptanmış. Omfalosel nedeni ile ameliyat edilmek için hastanemiz çocuk cerrahi bölümüne sevk edilmiş. Ameliyat sonrası Yenidoğan Servisine devredilen ve solunum sıkıntısı, hipoglisemi ve sendromik görünümü olan hastanın fizik muayenesinde cildi soluk ve ödemli, yüz görünümü kaba, dili büyük ve takipneikti. Genetik değerlendirme sonucu karın duvarı defekti, makrosomi, makroglossi ve hipoglisemisi olması nedeni ile Beckwith-Wiedemann sendromu düşünüldü. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, arteryel

kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tiroid hormonları, tam idrar tahlili ve hipoglisemi nedenine yönelik gönderilen kan aminoasitleri, laktat, piruvat, yağ asitleri, insülin, kortizol düzeyleri ve "tandem mass spektrometri" normal olarak geldi. Açlık kan şekeri: 1 mg/dL olarak ölçülen hastaya, ağızdan beslenme ve 10 mg/kg/dk.'dan glukoz infüzyonu başlandı. Hipogliseminin devam etmesi üzerine tedaviye prednizolon eklendi. Düşük doz synacten® testi sonunda adrenal yetmezlik düşünülmüdü. Batın ultrasonografik (USG) incelemesinde her iki sürrenal bez doğal görünümde saptandı. Transfontanel USG'de periventriküler hafif ekojenite artışı ve kuşku tromboze alanlar görülmesi üzerine çekilen magnetik rezonans venografi sonucunda sol transvers sinüste kronik venöz trombus ile uyumlu görünüm olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Trombofili panelinde MTHFR homozigot mutant olarak geldi. Hipoglisemi anında bakılan insülin: 11.33 µIU/mL (1,9-23), kortizol: 1,54 µg/dL (6,7-22,6), adrenokortikotropin: 8 pg/mL (0-46) gelen hastaya endokrinoloji bölümünün önerisi ile diazoksit 10 mg/kg/g başlandı. Metilprednizolon tedavisi kademeli olarak azaltılıp kesildi ve diazoksit dozu 20 mg/kg/g'ye çıkıldı. Ekokardiyografik (EKO) incelemede küçük müsküler trabeküler VSD, küçük sekundum ASD saptandı. Beş gün sonra yapılan kontrol EKO'da; kalp boşluklarının sağda genişlediği, sol ventrikül duvar kalınlıklarının hafif arttığı, triküspit kapaktan ağır yetmezlik, ASD'den iki yönlü şant bulunduğu ve pulmoner hipertansiyon (PH) geliştiği görüldü (Tablo 1). Pulmoner hipertansiyon gelişiminin diazoksit tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü. Kaptopril 0,5 mg/kg/gün başlandı. Diazoksit önce 15, daha sonra 12 ve son olarak

Tablo 1. Olgunun ekokardiyografik bulgularının diazoksit tedavisine göre değişimleri.

Ekokardiyografik parametre	Diazoksit tedavisi başlanmadan önce	Diazoksit tedavisi başlandıktan sonra	Diazoksit tedavisi kesildikten sonra
Sağ ventrikül DŞÇ (mm)	16	16	16
Sol ventrikül DŞÇ (mm)	16	14	16
Triküspit yetmezliği derecesi	eser	ağır	eser
Triküspit yetmezlik jet akım hızı (m/sn)	2	4.4	2.3
Sistolik PAB (mmHg)	16	75-80	21

DŞÇ: Diastol sonu çapı, PAB: Pulmoner arter basıncı

6 mg/kg/g'ye düşüldü. Diazoksit sıvı tutulumuna yol açtığı için tedaviye hidroklorotiazid eklendi. İzlemede hastanın normoglisemik olması üzerine diazoksit ve hidroklorotiazid tedavileri kesildi. Daha sonra yapılan EKO'da triküspit yetmezliği ve PH'nın gerilediği, kalp boşluklarının dengeli hale geldiği saptandı (Tablo 1). İzlemede sorun olmayan hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Beckwith-Wiedemann sendromu 13,700 doğumda bir görülen aşırı büyüme sendromlarından biridir. Birçok anomalinin eşlik ettiği bu sendromda özellikle makroglossi, makrosomi, hemihipertrofi, karın duvarı defektleri, kulak memesinde pili oluşumu, adrenal sitomegali, pankreas hücre hiperplazisi, yenidoğan hipoglisemisi başlıca bulgulardır. Yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan takibinde prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir ^(1,2). Hipogliseminin nedeni çok belli olmamasına rağmen, hiperinsülineminin ana etken olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemik hipoglisemi sıklığı %30-50 arasındadır. Devamlı beslenmeden parsiyel pankreatektomiye kadar değişen tedavi yöntemleri vardır. Persistan hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde ilk seçenek pankreastan insülin salınımını inhibe eden diazoksiddir. Olgumuzda ise hipoglisemi anında bakılan insülin düzeyi normal olmasına rağmen, dirençli hipoglisemi nedeniyle tedaviye diazoksit eklenmiştir. Yan etkileri nadir olsa da pulmoner hipertansiyon (PH), kalp yetmezliği ve nötropeni gibi yaşamı tehdit edebilen yan etkiler görülebilir ⁽³⁻⁷⁾. 2015 yılında FDA, diazoksit tedavisi gören 11 bebekte pulmoner hipertansiyon bildirildiği ve PH'nın diazoksitin kesilmesi ile çözüldüğü konusunda bir ilaç güvenliği iletişim uyarısı yayınlamıştır. Diazokside bağlı PH oluşum mekanizmasının, diazoksitin ATP duyarlı K⁺ kanal agonizm etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu ilacın doğrudan toksik etkisinin bir sonucu olarak, sıvı tutulumu, kalp yetmezliği ve pulmoner düz kasların ve miyokardın hipertrofik değişiklikleri meydana gelebilir ve PH görülebilir ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Bu etkilerin diazoksitin kesilmesinden sonra kendiliğinden gerilediği bilinmektedir.

Bu olgu sunumu ile yenidoğan döneminde hipe-

rinsülinemi olmadan gelişen hipoglisemi tedavisinde de diazoksit kullanılabileceği, diazoksit tedavisine bağlı PH gelişebileceği, diazoksitin kesilmesi ile PH'nın gerileyeceği, diazoksit tedavisi verilen yenidoğanlarda PH gelişimi açısından EKO incelemesi yapılması gerektiği anımsatılmak istenmiştir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Hasta Onamı: Aileden bilgilendirilmiş hasta onamı alınmıştır.

Conflict of Interest: None.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the family.

KAYNAKLAR

- Demirel F, Unal S, Çetin I, Ilker, Esen I, Araslı A. Pulmonary hypertension and reopening of the ductus arteriosus in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocr Met.* 2011;24:603-5. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.238>
- Aka S, Derbent M, Sarıalioğlu F. Beckwith-wiedemann sendromu ve hepatoblastoma. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2010;19:359-63.
- Çakmak A, Karazeybek AH. Beckwith-wiedemann sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2007;16:58-61.
- Nebesio TD, Hoover WC, Caldwell RL, Nitu ME, Eugster EA. Development of pulmonary hypertension in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:939-44. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.8.939>
- Yıldızdas D, Erdem S, Küçükosmanoğlu O, Yılmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther.* 2008;25:51-9. <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0049-3>
- Silvani P, Camporesi A, Mandelli A, Wolfler A, Salvo I. A case of severe diazoxide toxicity. *Paediatr Anaesth.* 2004;14:607-9. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01276.x>
- Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of Pulmonary Hypertension During Treatment with Diazoxide: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Cardiol.* 2017;38:1247-50. <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1652-3>
- Abu-Osba YK, Manasra KB, Mathew PM. Complications of diazoxide treatment in persistent neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child.* 1989;64:1496-500. <https://doi.org/10.1136/ad.64.10.1496>
- Wang T, Zhang ZX, Xu YJ. Effect of mitochondrial KATP channel on voltage-gated K channel in 24 hour-hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Chin Med J.* 2005;118:12-9.
- Hu HL, Zhang ZX, Chen CS, Cai C, Zhao JP, Wang X. Effects of mitochondrial K channel and membrane potential on hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;42:661-6. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-00170C>