

SANTRAL DİABET İNSİPİTLİ (ADH EKSİKLİĞİ) OLAN VAK'ALARDA  
CHLORPROPAMİDE (DİABİNESE), CARBAMAZEPİNE  
(TEGRETOL) VE CLOFİBRATE (ATROMİD-S)İN  
ANTİDİÜRETİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI (\*)

Mehmet YILMAZ (\*\*)

Nihat BİLGİNTURAN (\*\*\*)

İbrahim ERKUL (\*\*\*\*)

Ö Z E T

Santral diabetes insipit (ADH eksikliği) tanısı alan 12 vak'ada chlorpropamide (diabinese), clofibrate (atromid-S) ve carbamazepine (tegretol)'ün antidiüretik etkileri mukayese edildi. Bu amaçla tedaviden önce ve her bir ilaçla 10 günlük tedaviden sonra plazma ve idrar osmolalite ile 24 saatlik idrar volümleri tayin edildi.

Sonuçların değerlendirilmesinde :

1 — Her üç ilacın da gerek plazma ve idrar osmolalitesi, gerekse 24 saatlik idrar volümü üzerinde etkili olduğunu gördük.

2 — Pratik bakımdan ve hastaların semptomlarının düzelmesi bakımından en mühimi idrar volümündeki azalmadır. Böyle bir azalmayı en fazla sağlayan ilaç carbamazepine gibi görülmektedir.

3 — Her ne kadar bu çalışma esnasında ilaçların toksik tesirlerine ait bulgulara rastlanılmamış ise de ilaçların kullanma süresi 10 gün ile kısıtlı olduğu için bu hususta bir yorumda bulunmak mümkün olmamaktadır.

Effect of Chlorpropamide, Carbamazepine and clofibrate in patients with cranial diabetes insipidus :

S U M M A R Y

In 12 central diabetes insipitus patient, we compare antidiuretic ef-

(\*) H.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çalışmalarından

(\*\*) H.Ü' Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Eski Uzmanı

(\*\*\*) H.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

(\*\*\*\*) S.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

fect of chlorpropamide (diabinese), clofibrate (atromid-s) and carbamazepine (tegretol). For this purpose, before treatment and after 10 days of treatment, we measure plasma and urine osmolalites in 24 hours.

Santral diabet insipit veya ADH (antidiüretik hormon) eksikliği tedavisinde kullanılan ideal ilaçların vazopressin ve 1. Deamine 8. D arginine vazopressin (DDAVP) 1, 2, 3 olmasına rağmen bu maddelerin gerek pahalı olması, gerekse memleketimizde bulunmaması nedeniyle hastaların tedavisi büyük problem arz etmektedir.

Yukarıdaki ilaçları tedarik edemiyen hastalarda halen chlorpropamide (Diabinese) kullanılmaktadır. Bu şekilde tedavi ile hastaların günlük aldıkları mayi ve çıkardıkları idrar miktarı ortalama % 30 ile % 50 arasında azalma göstermektedir. Chlorpropamide'nin santral diabet insipitte nispeten efektif tesirine karşılık hipoglisemi ve karaciğere toksik etkilerinin olduğunu hatırla tutmak icabetmektedir.

Bu çalışmada daha az toksik ve daha efektif tedavi imkanlarını araştırmak gayesiyle ADH eksikliği olan hastaların her birinde ayrı ayrı zamanlarda chlorpropamide (Diabinese), clofibrate (Atromid-s), carbamazepine (Tegretol) kullanarak tedavi neticelerini karşılaştırıp en uygun ilacı bulmayı amaçladık.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Endokrinoloji Bölümünde 1971-1978 yılları arasında santral diabet insipit tanısı almış 12 hasta üzerinde yapılmıştır. Vakaların en büyüğü 20, en küçüğü 5 yaşında olup ortalama 11.3 yaşadıkları ve 4'ü kız, 8'i erkektir. Hastaların ikisinde kafa travması, birinde postoperatif (kraniofarenjoma ameliyatını müteakip), dokuzunda idiopatik diabet insipit tanısı konulmuştur. Dördünün bir senedir, üçünün iki senedir, ikisinin üç senedir, ikisinin beş senedir, bir tanesinin de yedi senedir santral diabet insipit tanısı aldığı tesbit edildi. Bu hastalardan yedi tanesi henüz hiç bir tedavi almamış, iki tanesi chlorpropamide (diabinese), üç tanesi de vazopressin (pitressin tannate in oil) ile tedavi altında idiler.

Araştırmaya tabi tutulan hastaların;

- 1 — Poliüri ve polidispi ile ilgili gayet teferruatlı hikayesi alındı,
- 2 — Rutin fizik muayene yanında hastalıkla ilgili özel muayeneler yapıldı.
- 3 — Hastalığın tanısı ve etyolojik değerlendirme için aşağıdaki laboratuvar tetkikleri yapıldı.

a — Rutin idrar tetkik ve özellikle idrar dansitesinin sıhhatli muayenesi. Bu amaç için hastalardan mümkün olduğu nispette bir periodu müteakip sabah ilk idrarı getirmeleri istendi. Bu idrarda çocuk hastanesi poliklinik laboratuvarında rutin tetkikler ve tarafımdan pH ve refractometer<sup>1</sup> ile dansite kontrolü yapıldı.

b — Bütün hastalarda 24 saatlik aldığı mayi miktarı ve çıkardığı idrar volümü hesap edildi. Bu değerlendirmeler bizim tarafımızdan ailelere üzerinde muhtelif hacimleri gösteren işaretli şişeler verilmek sureti ile gerçekleştirildi.

c — Her hastada sabahleyin aç karnına olmak üzere 10 ml kan alınarak BUN, sodyum, potasyum, klorür, karbondioksit içeriği, kalsiyum, fosfor tayin edildi. Bunlar hastanemiz biyokimya laboratuvarında uygulanan şu rutin metotlara göre bakıldı.

- BUN : Genzkow (Normal değer : 10-20 mg/dl)<sup>20</sup>
- Na : Flame fotometresi (Normal değer : 130-145 mEq/Lt)<sup>20</sup>
- K : Flame fotometresi (Normal değer : 3.5-5.5 mEq/Lt)<sup>20</sup>
- Cl : Faulkner'in titrimetrik metodu (Normal değer : 95-105 mEq/Lt)<sup>21</sup>
- CO<sub>2</sub> : Von Slyke (Normal değer : 20-30 mEq/Lt)<sup>5</sup>
- Ca : Haury'nin hazır kitleri (Normal değer : 9-11.5 mg/dl)<sup>20</sup>
- P : Haury'nin hazır kitleri (Normal değer : 3.5-6 mg/dl)<sup>20</sup>

d — Bütün hastalarda hipovolemi husule getirerek eğer varsa ADH stimülasyonu sağlamak gayesi ile su kısıtlama testi yapıldı. Normal bir hidrasyonu müteakip hastalar tartıldıktan, 5 ml venöz kan ve idrar numunesi alındıktan sonra ortalama 6 saat süre ile susuz bırakıldılar. Su kısıtlama esnasında her saat ağırlıkları kontrol edildi ve imkan dahilinde her saat sonunda yaptıkları idrar miktarı ölçüldü. Ortalama 6 saatlik susuzluk periodu sonunda tekrar 5 ml venöz kan ve idrar numunesi alındıktan sonra teste son verildi.

Alınan kan örneklerinde serum sodyum seviyesi ve plazma osmolalitesi,<sup>2</sup> idrar numunesinde miktar, dansite ve osmolalite<sup>3</sup> tayinleri yapıldı. Su kısıtlama testi esnasında şayet hastalarda huzursuzlukla beraber giden

(1) Refractomer AO T/c. AO Instrument Company Scientific Instrument Division, Buffalo, N. Y. 14215

(2) Halbmikro-Osmometre.

K.G. Dr. Ing. Herbert Knauer, Co GMBH

(3) Parke, Davis. Company München.

aşırı bir susama mevcut ise veya ağırlıklarının % 5 veya daha fazlasını kaybetmiş ise teste 6 saat dolmadan son verildi.

e — Çalışmaya tabi tutulan hastaların hepsine sabahleyin saat 08.00 - 10.00 arasında intramüsküler olarak uzun tesirli vazopressin (pitressin tannate in oil) verildi. Ortalama doz 10 yaşından büyüklere 1 ml (5 EÜ), 10 yaşından küçüklere 0.5 ml (2.5 EÜ) olarak enjekte edildi. Pitressin enjeksiyonunu müteakip 12-36 saat süresinde hastanın 24 saatlik aldığı mayi ve çıkardığı idrar miktarı hesaplandı, idrarlarda dansite kontrolleri ile birlikte idrar ve plazma osmolalitesi ölçüldü.

f — ADH eksikliğine bağlı santral diyabet insipit teşhisi konulan hastaların hepsinde hastalığın etyolojisini ortaya koymak amacı ile göz dibi ve görme alanı muayenesi, iki yönlü kafa, el ve el bilek grafisi, EEG (elektroensefalografi) hatta gerekli görülen vakalarda BBT (Bilgisayarlı beyin tomografisi) yapılmıştır.

Yukarıda bahsedilen tetkikler yeni hastalarda yapıldığı gibi eskiden ADH eksikliğine bağlı diyabet insipit tanısı almış hastalarda da aynen tekrar edildi.

Tetkikler sonucu ADH yetmezliğine bağlı diyabet insipit tanısı alan eski ve yeni hastaların hepsinde (total 12 vaka) ayrı ayrı aşağıdaki ilaçlar kullanıldı.

1 — Chlorpropamide (Diabinese)<sup>4</sup> : Ortalama olarak 150 mg/m<sup>2</sup>/ günde tek dozda oral yolla verilmek sureti ile takriben 10 gün tedavi edildi.

2 — Carbamazepine (tegretol)<sup>5</sup> : Ortalama 6 mg/kg/ günde ve iki dozda oral yolla verilmek sureti ile 10 gün tedavi edildi.

3 — Clofibrate (atromid-S)<sup>6</sup> : Ortalama 45 mg/kg günde ve tek dozda oral yolla verilmek sureti ile 10 gün tedavi edildi.

Yukarıdaki tatbik edilen tedavi periodları arasında ortalama 6 günlük bir ilaçsız süre bırakılmış olup her grupta,

a — Tedaviye başlamadan önce plazma osmolalitesi ve serum sodyum seviyesi, idrar osmolalite ve dansite tayini yapıldı.

b — 10 günlük tedaviyi müteakip aynı tetkikler tekrarlandı.

Yukarıda bahsedilen farklı ilaçların kullanılması esnasında mühim toksik tesirlerinin olup olmadığını kontrol etmek bakımından chlorpropamide ile tedaviden önce ve sonra kan şekeri, SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase), SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase), CCF (cephalin cholesterol flacculation) timol bulanıklık testi, bilirubin

(4) Pfizer İlaçları Anonim Şirketi.

(5) CIBA. Geigy, İlaç Sanayii A.Ş.

(6) Doğu İlaç Fab. Anonim Şti.

ölçüldü. Carbamazepine (tegretol) ile tedaviden önce ve sonra da BK (beyaz küre) ölçüldü.

- Kan şekeri : Somogy-Nelson (Normal değer 70-100 mg/dl)<sup>22</sup>
- SGOT : (Normal değer : 8-40 Ü)<sup>23</sup>
- SGPT : (Normal değer : 5-35 Ü)<sup>23</sup>
- Timol : (Normal değer : 1-4 Ü)<sup>24</sup>
- Bilirubin : (Normal değer : 0.4 - 1 mg %)<sup>25</sup>
- CCF : (Normal değer : +)<sup>23</sup>

### B U L G U L A R

Araştırmaya tabi tutulan ADH eksikliğine bağlı diabetes insipidus olan 12 hastada yaş, cins, şikayetleri, başlama zamanı, etyolojik tanı, daha önce aldığı tedavi, 24 saatlik zaman süresinde aldığı mayi ve çıkardığı idrar miktarı, su kısıtlamaya alınan cevap (idrar volümündeki azalma ve dansitedeki artma) ve eksojen olarak verilen vazopressine hastanın verdiği cevaplar (+ işareti ile ifade edilmiştir) tablo 1'de gösterilmiştir.

Tetkike tabi tutulan 12 santral diabetes insipidus vakada rutin idrar tetkik neticeleri, kan elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, BUN ve kreatinin değerleri Tablo 2'de toplu halde verilmiştir.

Vazopressin (pitressin), chlorpropamide (diabinese), clofibrate (atromid-S) ve carbamazepine (tegretol) ile ayrı, ayrı tedaviye tabi tutulan 12 santral diabetes insipidus vakada tedaviden önce ve tedaviden sonra olmak üzere;

- a — 24 saatlik alınan mayi ve çıkardığı idrar miktarı,
- b — Sabah ilk idrardaki dansite ve osmolalite,
- c — Plazma osmolalitesi,

d — 24 saatlik çıkarılan idrar miktarındaki % azalma oranı Tablo 3, 4, 5, 6 da gösterilmektedir.

Tetkike tabi tutulan ADH eksikliğine bağlı santral diabetes insipidus 12 vakada tedaviden önceki idrar, plazma osmolaliteleri ve 24 saatlik idrar volümleri ortalamaları ile muhtelif ilaçlarla tedaviyi müteakip aynı değerlerin ortalamaları ve P değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Son olarak 12 santral diabetes insipidus hastada muhtelif antidiüretik ilaçlarla tedaviyi müteakip plazma ve idrar osmolaliteleri ile 24 saatlik idrar volümündeki % değişme oranlarının ortalama değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Adı, Soyadı, Yaş, Cins	Şikayetlerin başlama zamanı	Etyoloji	Daha önce aldığı tedavi	24 saatlik aldığı mayı (ml)	24 saatlik idrar volümü (ml)	Su kısıtla maya cevap	Pitressine cevap
F.K., 10 y, K	1 sene	Kafa travma.	—	7000	6500	—	+
İ.D., 7 y, E	1 ay	İdiopatik	—	3705	3450	—	+
D.A., 13 y, E	5 sene	Postoperatif kraniofareng.	Diabinese	2345	2550	—	+
N.A., 13 y, K	2 sene	İdiopatik	Pitressin	9600	8600	—	+
M.B., 20 y, E	7 sene	Kafa travma	Diabinese	9800	8850	—	+
A.K., 14 y, E	3 sene	İdiopatik	Pitressin	2275	1000	—	+
A.K., 13 y, K	2 sene	»	»	2200	8100	—	+
T.K., 15 y, E	3 sene	»	»	4400	4170	—	+
S.A.K., 10 y, E	1 sene	»	—	7400	7200	—	+
S.K., 5 y, K	1 sene	»	—	7500	6395	—	+
H.Y., 7 y, E	2 sene	»	—	5500	4900	—	+
M.A., 8.5 y, E	5 sene	»	Pitressin	8500	7600	—	+

TABLO — 1.

Adı	Na	K	Cl	CO <sub>2</sub>	BUN	Kreatinin	pH	Şeker	Renk	Mikroskop	Dansite	Ca	P
Soyadı	(mEq/lt)	(mEq/lt)	(mEq/lt)	(mEq/lt)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)		Açık	N	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
F.K.	135	4	100	23	17	0.9	5	—	Açık	N	1002	11.2	4.6
İ.D.	145	4.4	115	29	15	0.8	6	—	»	»	1002	10.8	4.7
D.A.	140	4	111	30	11	0.8	6	—	»	»	1004	8.8	4.9
N.A.	132	3.7	101	30	10	0.2	6.8	—	»	»	1003	10.8	5
M.B.	139	4.2	101	33.3	11	0.6	6	—	»	»	1003	9.1	4.7
A.K.	145	4.3	111	30	13	0.8	6	—	»	»	1003	10.5	6.2
A.K.	133	4.3	111	21	10	0.2	6	—	»	»	1003	9	4.7
T.K.	135	4.4	97.2	30	17	0.8	6	—	»	»	1003	10.9	4.4
S.A.K.	144	5	111	24	10	0.6	6.8	—	»	»	1000	8.8	4.7
S.K.	148	4.3	115	30	14	0.4	6.5	—	»	»	1003	11.2	4.7
H.Y.	136	4	106	23	10	0.5	6.5	—	»	»	1000	11.2	3.5
M.A.	138	4.8	101	18	17	0.8	6.5	—	»	»	1003	9.4	4.5

TABLO - 2.



## T E D A V İ D E N Ö N Ç E

## T E D A V İ D E N S O N R A

Adı	Plazma Osmalalite	İ D R A R		Plazma Osmalalite (mOsm/lt)	İ D R A R		Plazma Osmalalite (mOsm/lt)	İ D R A R		24 saatlik idrar miktarında % azalma	
		Osmalalite (mOsm/lt)	Dansite		Osmalalite (mOsm/lt)	Dansite		Osmalalite (mOsm/lt)	Dansite		
F.K.	285	110	1002	7000	6500	256	198	1009	3800	3400	47.6
İ.D.	280	120	1002	3705	3450	245	182	1010	2900	3100	10.1
D.A.	269	100	1004	2345	2550	280	282	1006	1800	1750	31.3
N.A.	275	90	1003	9600	8600	264	250	1012	1600	1250	85.4
M.B.	260	120	1003	9800	8850	250	192	1008	8100	7800	11.8
A.K.	280	87	1003	2275	1000	262	200	1009	650	500	50.0
A.K.	318	120	1003	7200	8100	199	148	1008	5200	4800	40.7
T.K.	280	100	1003	4400	4170	289	200	1008	2700	2500	40.0
S.A.K.	290	90	1000	7400	7200	290	196	1004	5500	4200	41.6
S.K.	300	89	1003	7500	6395	300	210	1008	3700	3500	45.2
H.Y.	250	87	1000	5500	4900	210	129	1009	4000	3800	22.4
M.A.	270	90	1003	8500	7600	290	182	1010	3500	3350	56

TABLO - 4 : CHLORPROPAMİDE (Diabinese).

## TEDAVİDEN SONRA

## TEDAVİDEN ÖNCE

Adı	Plazma Osmalalite	TEDAVİDEN ÖNCE		TEDAVİDEN SONRA		Plazma Osmalalite (mOsm/lt)	İ D R A R Osmalalite Dansite (mOsm/lt)	24 saatlik aldığı mayı (ml)	24 saatlik çıkardığı idrar (ml)	24 saatlik idrar miktarında % azalma	
		İ D R A R Osmalalite Dansite (mOsm/lt)	24 saatlik aldığı mayı (ml)	İ D R A R Osmalalite Dansite (mOsm/lt)	24 saatlik aldığı mayı (ml)						
Soyadı	(mOsm/lt)	(mOsm/lt)	(ml)	(ml)	(ml)						
F.K.	285	110	1002	7000	6500	250	186	1006	4700	3600	44.6
İ.D.	280	120	1002	3705	3450	274	174	1005	3135	3000	13.10
D.A.	269	100	1004	2345	2550	280	194	1010	1500	1400	45.0
N.A.	275	90	1003	9600	8600	277	190	1008	4600	3700	56.9
M.B.	260	120	1003	9800	8850	279	219	1006	5500	4800	45.7
A.K.	280	87	1003	2275	1000	251	78	1008	1050	650	35.0
A.K.	318	120	1003	7200	8100	250	150	1007	7000	6700	17.2
T.K.	280	100	1003	4400	4170	279	156	1009	1900	1500	67.0
S.A.K.	290	90	1000	7400	7200	289	200	1011	3000	2900	59.7
S.K.	300	89	1003	7500	6395	219	189	1010	3500	3000	53.0
H.Y.	250	87	1000	5500	4900	234	192	1009	2100	1900	61.2
M.A.	270	90	1003	8500	7600	290	174	1010	2000	1800	76.4

TABLO - 5 : Carbamazepine (Tegretol).

T E D A V İ D E N Ö N Ç E

T E D A V İ D E N S O N R A

Adı	Plazma Osmalalite	T E D A V İ D E N Ö N Ç E			T E D A V İ D E N S O N R A			24 saatlik idrar miktarında % azalma									
		Soyadı (mOsm/lt)	Osmalalite (mOsm/lt)	24 saatlik aldığı mayı (ml)	24 saatlik 24 saatlik 24 saatlik	Osmalalite (mOsm/lt)	Dansite		24 saatlik aldığı mayı (ml)	24 saatlik 24 saatlik 24 saatlik							
				aldığı mayı (ml)	çıkardığı idrar (ml)	Plazma Osmalalite (mOsm/lt)		aldığı mayı (ml)	çıkardığı idrar (ml)	aldığı mayı (ml)	çıkardığı idrar (ml)	aldığı mayı (ml)	çıkardığı idrar (ml)	aldığı mayı (ml)	çıkardığı idrar (ml)	aldığı mayı (ml)	çıkardığı idrar (ml)
F.K.	285	110	1002	7000	6500	190	126	1004	3300	3000	53.8						
İ.D.	280	120	1002	3705	3450	198	134	1007	2000	1900	44.9						
D.A.	269	100	1004	2345	2550	277	170	1005	1760	1450	43.1						
N.A.	275	90	1003	9600	8600	200	164	1012	2000	1400	83.7						
M.B.	260	120	1003	9800	8850	249	160	1004	9680	10150	-22.6						
A.K.	280	87	1003	2275	1000	274	142	1003	675	625	37.5						
A.K.	318	120	1003	7200	8100	251	165	1006	7000	6800	16						
T.K.	280	100	1003	4400	4170	251	112	1004	4000	3800	8.8						
S.A.K.	290	90	1000	7400	7200	200	100	1005	4700	5500	23.6						
S.K.	300	89	1003	7500	6395	210	124	1006	4200	4000	37.4						
H.Y.	250	87	1000	5500	4900	205	106	1005	5100	3800	22.4						
M.A.	270	90	1003	8500	7600	200	110	1007	4000	3500	54						

TABLO - 6 : Clofibrate (Atromit-S).

## TEDAVİDEN SONRAKİ DEĞERLER

Yapılan Ölçümler	Tedaviden önceki değerler	Vasopressin (Pitressin)	Chlorpropamide Diabinese	Carbamazepine (tegretol)	Clofibrate (Atromid-S)
Plazma osmolalite ortalaması (mOsm/lt)	279.75 ± 17.87	279.16 ± 9.17.87 P > 0.100	254.58 ± 49.57 P > 0.001	264.33 ± 22.88 P > 0.001	225.41 ± 32.31 P > 0.800
İdrar osmolalite ortalaması (mOsm/lt)	100.25 ± 13.6	142.00 ± 7.51 P < 0.001	197.41 ± 40 P < 0.001	175.16 ± 35.86 P < 0.001	134.41 ± 25.33 P < 0.001
24 saatlik idrar volümü ortalaması (ml)	5776.25 ± 2541.68	1890.41 ± 974.03 P < 0.001	3329.16 ± 1876.34 P < 0.001	2912.50 ± 1670.07 P < 0.001	3827.08 ± 2661.96 P < 0.001

TABLO — 7.

Kullanılan İlaçlar	Plazta osmolalitesinde % düşme	İdrar osmolalitesindeki % artma	24 saatlik idrar volümündeki % düşme
Chlorpropamide (Diabinese)	8.40 ± 18.4	100.67 ± 50	40.17 ± 20.40
Clofibrate (Atromid-S)	19.42 ± 23.03	34.9 ± 24	33.55 ± 26.78
Carbamazepine (Tegretol)	5.06 ± 10.90	76.74 ± 41.35	47.8 ± 18.95
Vazopressin (Pitressin)	0.24 ± 5.9	41.86 ± 20.54	62.56 ± 16.30

TABLO — 8.

## T A R T I Ş M A

Bilindiği gibi santral diabetes insipit veya ADH (antidiüretik hormon) eksikliğinde en uygun tedavi yöntemi, eksik olan maddeyi vermekten ibarettir. Bugün için tercih edilen tedavi şekilleri antidiüretik hormonun kendisi (vazopressin) veya bir sentetik analogu olan DDAVP vermekle yapılmaktadır 1, 2, 3. Bu iki tedavi edici maddeden DDAVP'nin kullanım şeklinin kolay olması, enjeksiyona lüzum göstermemesi bakımından daha da büyük avantajı vardır 1, 2, 4, 5, 6. Yukarıda bahsedilen ilaçların gerek memleketimizde bulunmaması, gerekse dışardan temin edildiği takdirde oldukça pahalı olması dolayısı ile hastaların tedavisi büyük problem teşkil etmekte idi. Karşılaştığımız bu güçlüklerden dolayı 1971'den 26 bu yana santral diabetes insipitli hastaların tedavisinde sülfonilüre grubundan bir oral antidiabetik olan chlorpropamide (diabinese) kullanmakta idik. Böyle bir tedavi yöntemi ile hastaların 24 saatlik aldıkları mayi ve çıkardıkları idrar miktarı ortalama % 30-50 arasında bir azalma göstermekte idi. Tıp literatüründe neşredilen yazılara göre böyle bir tedavi ağır hipoglisemi 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 su zehirlenmesi 8, 9, 10 ve akciğer üzerine toksik tesirler gibi yan etkileri beraberinde getirmektedir. Biz son 6-7 senelik tecrübelerimiz esnasında yukarıda bahsedilen chlorpropamide ait ciddi yan tesirlerden hiç birini görmemekle beraber daha az toksik olan bazı diğer ilaçların kullanılmalarını arzu etmekte idik. Geçen süre içerisinde zaman zaman clofibrate (atromid-s) 14, 15, 16, 17, Carbamazepin (tegretol)'in 10, 16, 18, 19, 27, 28, 29, 30 ADH eksikliğine bağlı diabetes insipit vakalarında iyi tesir ettiklerine ait yayınlara rastlandı.

Bu yayınlar çok kere az bir vaka gurubuna inhisar etmekte olup şimdiye kadar chlorpropamide (diabinese), clofibrate (atromid-S), carbamazepin'in (tegretol) fazla sayıda hasta gurubunda ve ayrı ayrı kullanılarak elde edilen tesirlerine ait doyurucu bir yayına rastlayamadık. Bu amaçla antiüretik etkisi bilinen chlorpropamide, clofibrate ve carbamazepine gibi ilaçları ADH eksikliği saptanan 12 vakada ayrı, ayrı kullanmak sureti ile tedaviden önce ve 10 günlük tedaviyi müteakip plazma ve idrar osmolalite-leri ile 24 saatlik idrar volümleri ölçüldü. Tedaviye alınan cevapları her ilaç için ayrı ayrı şöylece özetleyebiliriz.

1 — Chlorpropamide ile tedavi sonucu 12 ADH eksikliği olan hastada;

a — Plazma osmolalitesi ortalama olarak  $297 \pm 17$  mOsm/l'ten  $254 \pm 49$  mOsm/l'te düşmüştür. Bu düşmenin P değeri 0.1'den büyük olup istatistiki bakımdan değersizdir. Diğer taraftan plazma osmolalite-sindeki ortalama düşme oranı %  $8.4 \pm 18.4$  bulunmuştur.

b — İdrar osmolalitesi ortalama olarak  $100 \pm 13$  mOsm/l'ten  $197 \pm 4$  mOsm/l'te yükselmiştir. Bu yükselmenin P değeri 0.001'den kü-çük olup istatistiki bakımdan değerlidir. İdrar osmolalitesindeki ortalama yükselme oranı %  $100.67 \pm 50$  bulunmuştur.

c — 24 saatlik çıkardığı idrar volümü ortalama  $5776 \pm 2541$  ml/24 saatten  $3329 \pm 1876$  ml/saat'e düşmüştür. Bu düşmenin P değeri 0.001'den küçük olup istatistiki bakımdan değerlidir. Ayrıca 24 saatlik çıkardığı id-rar miktarındaki ortalama düşme oranı %  $40.17 \pm 20.40$  bulunmuştur.

2 — Clofibrate ile tedavi sonucu 12 ADH eksikliği olan hastada;

a — Plazma osmolalitesi ortalama olarak  $279 \pm 17$  mOsm/l'ten  $225 \pm 32$  mOsm/l'te düşmüştür. Bu düşmenin P değeri 0.001'den küçük olup istatistiki bakımdan önemlidir. Diğer taraftan plazma osmolalitesin-deki ortalama düşme oranı %  $19.42 \pm 13.03$ 'tür.

b — İdrar osmolalitesi ortalama olarak  $100 \pm 13$  mOsm/l'ten  $134 \pm 25$  mOsm/l'te yükselmiştir. Bu yükselmenin P değeri 0.001'den kü-çük olup istatistiki bakımdan önemlidir. İdrar osmolalitesindeki ortalama yükselme oranı %  $34.9 \pm 24$ 'tür.

c — 24 saatlik çıkardığı idrar volümü ortalama  $5776 \pm 2541$  ml'den  $2912 \pm 1670$  ml'ye düşmüştür. Bu düşüşün P değeri 0.001'den küçük olup istatistiki bakımdan önemlidir. Diğer taraftan 24 saatlik çıkardığı idrar volümündeki ortalama düşme oranı %  $33.55 \pm 26.78$ 'dir.

3 — Carbamazepine ile tedavi sonucu 12 ADH eksikliği olan hastada;

a — Plazma osmolalitesi ortalama olarak  $297 \pm 17$  mOsm/l'ten

267  $\pm$  22 mOsm/l't'e düşmüştür. Bu düşmenin P değeri 0.001'den küçük olup istatistiki yönden önemlidir. Plazma osmolalitesindeki ortalama düşme oranı % 5.06  $\pm$  10.9'dur.

b — İdrar osmolalitesi ortalama olarak 100  $\pm$  13 mOsm/l't'den 175  $\pm$  35 mOsm/l't'ye yükselmiştir. Bu yükselmenin P değeri 0.001'den küçük olup istatistiki bakımdan önemlidir. İdrar osmolalitesindeki ortalama yükselme oranı % 76.74  $\pm$  41.35'tir.

c — 24 saatlik çıkardığı idrar volümü ortalama 5776  $\pm$  2541 ml'den 2912  $\pm$  1670 ml'ye düşmüştür. Bu düşüşün P değeri 0.001'den küçük olup istatistiki yönden önemlidir. Ayrıca 24 saatlik çıkardığı idrar volümündeki ortalama düşme oranı % 47.8  $\pm$  18.95'tir.

Her üç antidiüretik ilacın plazma ve serum osmolaliteleri ile 24 saatlik çıkardığı idrar volümü üzerine etkisi Tablo 7)'de özetlenmiştir. Bu tablonun tetkikinden görüleceği üzere muhtelif oral antidiüretik ilaçların tedavideki etkinliğini şöylece özetleyebiliriz.

1 — Plazma osmolalitelerinin ortalama değerlerindeki azalma chlorpropamide için istatistiki bakımdan önemsiz (P 0.1) olduğu halde clofibrate ve carbamazepine için önemli (P 0.001) olarak görünmektedir.

2 — İdrar osmolalitelerinin ortalama değerlerindeki artma her üç ilaç içinde istatistiki bakımdan önemlidir. (P 0.001).

3 — 24 saatlik idrar volümündeki ortalama azalma her üç ilaç içinde istatistiki bakımdan önemlidir. (P 0.001).

Diğer taraftan tedavide kullandığımız antidiüretik etkiye sahip üç ayrı ilacın plazma ve idrar osmolaliteleri ile 24 saatlik idrar volümündeki ortalama % değişme oranları Tablo 8'de gösterilmiştir. Bu tablonun tetkikinden görüleceği üzere plazma osmolalitesindeki en fazla ortalama düşme yüzde (% 19.42  $\pm$  13.03) clofibrate, idrar osmolalitesindeki en fazla ortalama artma yüzdesi (% 100.67  $\pm$  50) chlorpropamide ve 24 saatlik idrar volümündeki en fazla ortalama düşme yüzdesi (% 47.8  $\pm$  18.95) carbamazepine ile elde edilmiştir.

Sonuçların analizi her üç ilacın da gerek plazma ve idrar osmolaliteleri, gerekse 24 saatlik idrar volümü üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Bununla beraber farklı ilaçların plazma osmolalitesini düşürme, idrar osmolalitesini yükseltme ve 24 saatlik idrar volümünü azaltma etkisi her ilaç için ayrıdır. Diğer bir deyimle ilaçlardan bir tanesi daha çok plazma osmolalitesi, ikincisi idrar osmolalitesi, bir üçüncüsü de 24 saatlik idrar volümü üzerine daha fazla etkili görünmektedir. Burada seçilecek bir ilacın her üç etkisinin de maksimal derecede olması tercih edilir bir

durumdur. Sonuçların analizinde böyle bir şey söz konusu olmadığına göre pratik olarak ve hastanın semptomlarının azalması bakımından idrar volümündeki azaltmayı tercih sebebi olarak kabul etmek en makul yol olarak düşünülmektedir. Kullandığımız oral antidiüretik etkiye sahip üç ayrı ilaçtan hastaların semptomlarını azaltması bakımından en etkiliisi carbamazepine olarak görülmektedir.

Diğer taraftan bu çalışmada ilaçların 10 gün gibi kısa bir süre tatbik edilmiş olması nedeniyle toksik tesirlerine ait bir yorumda bulunmak mümkün olmamaktadır.

Gerek etkinlik, gerekse toksik tesirleri bakımından daha geçerli bir yorumda bulunabilmek için nisbeten uzunca bir süre kullanmak icab etmektedir.

#### R E F E R A N S L A R

1. Robinson, A. G. : DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. *N. Engl. J. Med.*, 294 : 507, 1976.
2. Edwards, Ü. R. W., Kitau, M. J., Chard, T., Besser, G. M. : Vazopressin analogue DDAVP in diabetes insipidus : Clinical and laboratory studies. *Br. Med. J.*, 3 : 375, 1973.
3. Andersson, K. E., Arner, B. : Effects of DDAVP, a synthetic analogue of Vazopressin, in patients with cranial diabetes insipidus. *Acta Med. Scand.*, 192 : 21, 1972.
4. Richard, M. Hays : Antidiüretic hormone. *N. Eng. J. Med.*, 295 : 659, 1976.
5. Crowford, J. D., and Bode, H. H. : Disorders of the posterior pituitary in children P. 130. *Endocrine and genetic diseases of children and adolescence. Second edition Edited by Gardner LYTT. M. D. W. B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, 1975.*
6. Leaf, A., and Coggins, C. H. : The neurohypophysis. P. 80. *Text Book of Endocrinology fifth edition. Edited by Williams R.H. M.D. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1974.*
7. Özer, A., and Sharp. G. W. G. : Modulation of adenyl cyclase action in toad bladder by chlorpropamide antagonism to prostoglandin *E. Europ. J. Pharmacol.*, 22 : 277, 1973.
8. Digeorge, M. A. : Disorders of the hypothalamus and pituitary gland. P : 1288. *Nelson Textbook of Pediatrics. Tenth edition. Edited by Vaughan, V. C., Mckay, R. J., Nelson W. E. W. B. Saunders Company Philadelphia, London Toronto, 1975.*

9. Arduino, et al.: Antidiüretic action of chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus. *J. Clin. Endocr.*, 26 : 1325, 1966.
10. Rado, J. P.: Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treatment of «Hyporesponder» pituitary diabetes insipidus. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 38 : 1, 1974.
11. Ingelfinger, J. R., Hays, R. M.: Evidence that chlorpropamide and vasopressin share a common site of action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29 : 738, 1969.
12. Kunstadter et al.: Treatment of vasopressin-sensitive diabetes insipidus with Chlorpropamide. *Ame. J. Dis. Child.*, 117 : 436, 1969.
13. Miller, M. and Moses, A. M.: Mechanism of chlorpropamide action in diabetes insipidus. *J. Clin. Endocr.*, 30 : 488, 1970.
14. Thompson, P., Jr., Earll, M. J. and Schaaf, M.: Comparison of clofibrate and chlorpropamide in vasopressin-responsive diabetes insipidus. *Metabolism*, 26 : 249, 1977.
15. Moses, M. A. et al.: Clofibrate induced antidiuresis. *J. Clin. Invest.*, 52 : 535, 1973.
16. Muhlendahl, K. E. and Manz, F.: Treatment of pitressin sensitive diabetes insipidus in children with clofibrate and, carbamazepine. *Z. Kinderheilkd.* 115 : 83, 1973.
17. Gennes, J. L. et al.: Antidiüretic effect of clofibrate in therapy of diabetes insipidus. *Hormon. Metab. Res.*, 5 : 461, 1973.
18. Meinders, A. E., Cejka, V., Robertson, G. L.: The antidiüretic action of carbamazepine in man. *Clinical science and moleciler medicine*, 47 : 289, 1974.
19. Kimura, T., et al.: Mechanism of carbamazepine (Tegretol) induced antidiuresis: Evidence for release of antidiüretic hormone and impaired excretion of a water load. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38 : 356, 1974.
20. Kural, G., Günalp, A: Hacettepe Üniversitesi Pediatrik bio-kimya metodları el kitabı, Ankara, 1971.
21. Meites and Faulkner : Manuel of practical micro and general procedures. *İN. Clonical Chemistry*, 36 : 43, 1962.
22. Frankel, and Reitman : Gradwohl's Clinical Lab. Methods and diagnosis, 65 : 82, 1963.
23. Gülbahar, Kural ve Günalp, Ayfer : Pediatrik Biyokimya Metodları el kitabı, Sayfa 70, Ankara 1971.
24. Aras, K. : Klinik Biyokimya, s. 183, 1964.
25. Meites and Faulkner : Manuel of practical micro and general procedures in clinical chemistry 71, 1962.

26. Bode, H. H., Harley, B. M., Spiegel, A. M., and Crawford, J. D.: Sulfonyleureas amplify cyclic 3'-5' AMP mediated hormone action. *Ped' Res.*, 4: 458, 1970.
27. Livingston Samuel: *Comprehensive management of epilepsy in infancy childhood and adolescence.* p: 284, 1972.
28. Cereghino, J. J.: Serum carbamazepine concentration and clinical control. *Adv. Neurol.* 11: 309, 1975.
29. Cereghino, J. J., Brock, J. T., Van Meter, J. C., et al.: Carbamazepine for epilepsy. A controlled prospective evaluation. *Neurology*, 24: 401, 1974.
30. Gamstrop, I.: Treatment with carbamazepine: Children. *Adv. Neurol.*, 11: 237, 1975.