



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SANTRAL DİABETES İNSİPIDUSLU PEDİATRİK HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve TOPÇU

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2016



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SANTRAL DİABETES İNSİPIDUSLU PEDIATRİK HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve TOPÇU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil SAĞLAM

BURSA - 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA VE SONUÇ	39
KAYNAKLAR	42
EKLER	49
Ek-1: Kısaltmalar.....	49
Ek-2: Tablolar Dizini	50
Ek-3: Şekiller Dizini	51
TEŞEKKÜR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	53

ÖZET

Bu çalışmada, santral diabetes insipidus (SDİ) tanısı konulan çocuk yaş grubundaki hastaların klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve etyolojik nedenlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasında SDİ saptanan 48 hastaya ait veriler retrospektif olarak tarandı.

Cinsiyet dağılımına bakıldığında kız ve erkek hastaların oranı 1:1,4 olarak bulundu. Hastalığın başvuru şikayetlerine bakıldığında poliüri ve polidipsi en sık başvuru şikayetleri olarak saptandı. Bunun yanında enürezis noktürna, görme bozuklukları, baş ağrısı, büyüme gelişme geriliği diğer başvuru şikayetleri idi. Hastalığın etyolojik nedenlerine bakıldığında en sık neden kraniyofarenjiom(%29,2) olarak bulundu. İdiopatik grup (%20,8) ise ikinci en sık nedendi. Travma öyküsü, santral sinir sistem enfeksiyonları, konjenital malformasyonlar ve diğer tümoral nedenler de sebepler arasında bulundu. Hastaların tanılarında ve takiplerinde çekilmiş olan kranial MRI görüntüleri incelendi, %14,6 hastada posterior hipofiz parlak nokta kaybı, %10,4 hastada da infundibulumda kalınlaşma saptandı. Hastaların tanısına yönelik %35,4 hastaya su kısıtlama testi yapıldı ve kesin tanıları konuldu. Ayrıca %4,2 hastada aile öyküsü pozitif saptandı. Bu çalışmada SDİ olan hastalara eşlik eden hormon eksiklikleri araştırıldı. En sık eşlik eden hormon eksikliği hipotiroidi (%41,7) olarak saptandı. Bunu ACTH eksikliği (%33,3) ve sonrasında GH eksikliği (%12,5) takip etmekteydi. SDİ olan hastaların büyüme gelişmeleri retrospektif olarak değerlendirildi ve eşlik eden hormon eksikliği olan grupta boy uzamasının anlamlı olarak düşük bulunduğu saptandı.

Sonuç olarak çocukluk çağında çok su içme, idrara çıkma, altı kuru olan bir çocukta başlayan enürezis noktürna gibi şikayetler SDİ akla getirmelidir. Özellikle suya ulaşımı kısıtlı çocuklarda ciddi dehidratasyona ve elektrolit bozukluğuna yol açabileceği bilinmelidir. Uzun süreli izlemin ve

tedaviye uyumun önemli olduğu ailelere bildirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Santral diabetes insipidus, çocuk, vasopressin.



SUMMARY

THE RETROSPECTIVE REVIEW OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CENTRAL DIABETES INSIPIDUS

This study is aimed to determine etiology, investigate clinical and demographic characteristics of patients diagnosed with central diabetes insipidus (CDI) in pediatric age group.

Uludag University, Faculty of Medicine, Pediatric Endocrinology field identified 48 CDI patients data, between 2000-2016 years, it was retrospectively reviewed.

According to gender distribution, the rate of male to female patients has been found as 1:1,4. When we take a look at the complaints of patients polyuria and polydipsia are the leading complaints, besides nocturnal anuresis, defect of vision, headache, growth retardation were the other complaints. When we consider etiological reasons, the most frequent reason was craniopharyngioma (29,2%). idiopathic group (20,8%) was the second most frequent reason. Trauma, CNS infections, congenital malformations & other tumoral causes were among the reasons. Cranial MRI images that were taken during the diagnosis and follow up of the patients, has been examined. In 14,6% of the patients there is a loss of bright spot on posterior hypophysis, In 10,4% of the patients thickening in infundibulum is found. Patients intended for diagnosis 35,4% of them underwent water deprivation test & final diagnosis was made. Apart from that 4,2% of the patients were found to have positive family history. In this study hormonal deficiency in patients with CDI was researched. The most frequent hormone deficiency was found to be hypothyroid (41,7%). ACTH deficiency (33,3%) was the second and GH deficiency (12,5%) was the third. Growth of patients with CDI has been evaluated retrospectively and the group with accompanying hormone deficiency height growth was found to be

significantly low.

As a result, during childhood complains of drinking too much water, frequent urination and nocturnal enuresis should bring to mind CDI. It should be known it can lead to severe dehydration and electrolyte imbalance particularly to children who have limited access to water. It's important the families should be notified that CDI is compliance with long-term follow-up and treatment.

Key words: Central diabetes isipidus, child, vasopressin.



GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes insipidus (Dİ); vasopressin eksikliğinden (santral Dİ) veya renal düzeydeki vasopressin duyarsızlığından (nefrojenik DI) kaynaklanan su dengesinin düzenlenmesinde zorlukla seyreden, nadir ancak potansiyel zor bir hastalıktır. Hastaların çoğunda poliüri ve polidipsi temel şikâyetlerdir. Ancak hastalar çoğunlukla hipernatremik dehidratasyon tablosu ile tanı alırlar. Hastalarda bazen enürezis başlangıç semptomu olabilir. Erken tanı konulamadığı takdirde büyüme gelişme geriliği, mental fonksiyonlarda kayıp, davranış bozuklukları, hiperaktivite ve mesanede genişleme, hidroüreteroneroz gelişimi gibi sonuçlara yol açabileceğinden tanı ve tedavisi önemli bir hastalıktır. Santral diabetes insipidus (SDI) etiolojisinde; anatomik malformasyonlar, beyin tümörleri, Langerhans hücreli histiositoz gibi infiltratif durumlar, orta hat defektleri, sarkoidoz, tüberküloz, genetik veya familial nedenler, nonspesifik hipofizit durumlar neden olabilir. İdiopatik olarak tanımlanan vakalar da mevcuttur (1).

Nefrojenik diabetes insipidus (NDİ) ADH sentezinde ve sekresyonunda bir problem olmaksızın, ADH ve analoglarına renal yanıtın yetersiz olduğu, genellikle X'e bağlı, bazen de otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır.

Araştırmamızda; 2000-2016 yılları arasında Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda santral diabetes insipidus tanısı almış hastaların demografik özellikleri, yaş, cinsiyet, başvuru şikâyetleri, etiolojik faktörlerin dağılımı, tanı yöntemleri ve tedavileri incelendi. Nadir görülen ancak tanıda gecikme durumunda ciddi komplikasyonlara yol açabilecek bu hastalığın önemini vurgulamak amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Hipofiz Bezi Anatomisi

Hipofiz bezi beyin tabanında sfenoid kemiğin üst yüzeyindeki sella tursikada bulunur. Hipofiz bezi, hipofiz sapı ya da infundibulum olarak bilinen yapı ile hipotalamusta median eminense bağlıdır. Hipofiz bezi dura tabakasıyla örtülüdür ve sella tursikanın üst kısmında dura tabakası, hipofiz sapı için süngerimsi diyafragma sellayı oluşturur (2). Erişkinde hipofiz bezi ortalama 600 mg ağırlığında ve en uzun çapı 13 mm'dir ve oval şekillidir (3).

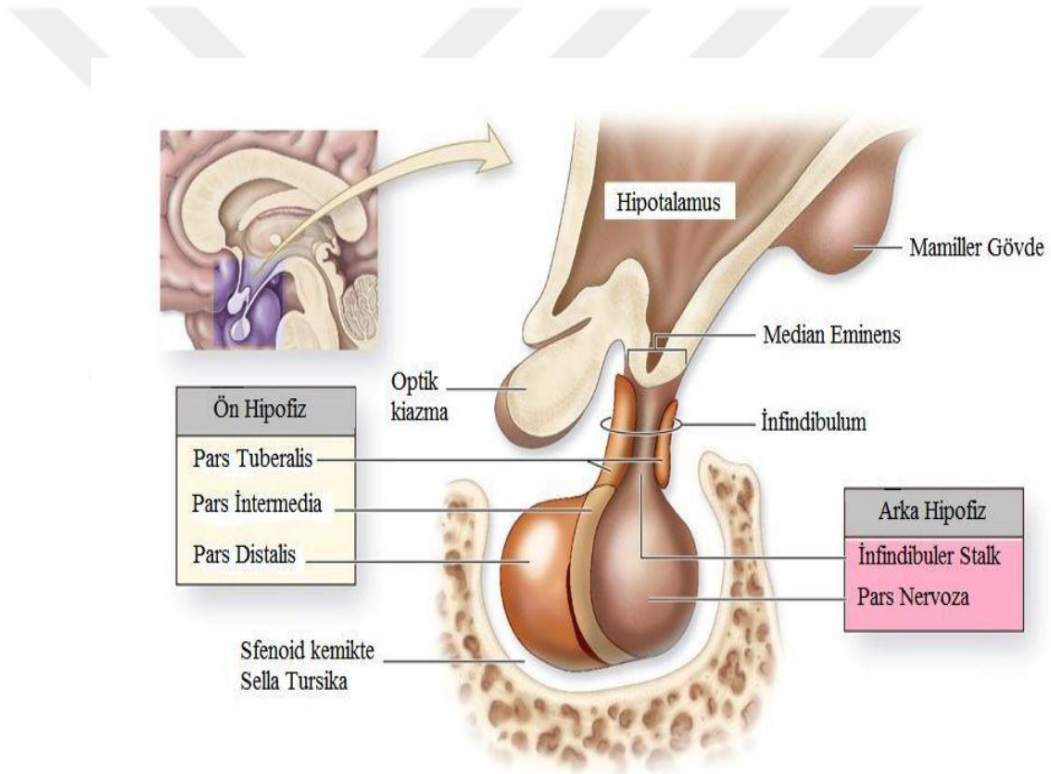
Hipofiz yoğun kanlanması olan bir bezdir. Hipofiz bezinin kanlanması süperior ve inferior hipofiz arterlerince sağlanır. İnförior hipofiz arterleri sağ ve sol olmak üzere her bir tarafta tektir ve internal karotid arterden direkt olarak ayrılır. Süperior hipofiz arterleri ise her iki tarafta çok sayıda bulunur; internal karotid arter, posterior serebral arter ve süperior serebral arterden ayrılır. İnförior hipofiz arterleri nörohipofiz çevresinde, süperior hipofiz arterleri ise infundibulumun çevresinde birer arter ağı meydana getirirler. Süperior hipofiz arterinin dalları genellikle eminentia mediana ve infundibulumun üst kısımlarındaki sinüzoidlerde, inferior hipofiz arterinin dalları ise genellikle infundibulumun alt kısmı ve nörohipofizdeki sinüzoidlerde sonlanır. İnfundibulumdaki sinüzoidler, hipofizial portal venler ve adenohipofizdeki sinüzoidlerin oluşturduğu bu sistem hipofizin portal sistemi olarak adlandırılır (2-4).

Hipotalamus ve hipofiz arasında kısa ve uzun olmak üzere iki tip portal dolaşım vardır. Portal dolaşım özellikle anterior hipofiz ve hipotalamus arasında yoğunlaşmıştır. Bu sayede hipotalamusta üretilen salgılatıcı ve inhibitör hormonlar sistemik dolaşıma katılmadan hipofiz bezine ulaştırılır. Hipofiz bezinden median eminense doğru retrograd akım da vardır. Bu sayede lokal geri besleme mekanizmalarının işlemesi sağlanır. Ayrıca superior hipofizial arterin stalk dallarından oluşan internal kapiller pleksusun kontraktıl özelliği de hipotalamus-hipofiz arasındaki lokal kontrole katkıda bulunur (5). Hipofiz bezi fonksiyon ve embriyolojik orijin açısından

birbirinden farklı olmak üzere adenohipofiz (ön lob) ve nörohipofiz (arka lob) olmak üzere iki loba ayrılır (6). Anterior lob; hipofizin %80'ini oluşturur ve gebelik sırasında iki katı kadar boyutlara ulaşabilir.

Adenohipofiz kendi içinde 3 kısma ayrılır. Bunlar; pars distalis, pars tuberalis ve pars intermediadır. Pars distalis bölümü, ön hipofiz bezinin büyük bir kısmını oluşturur ve ön hipofiz hormonlarının periferik dolaşıma salgılanmasından sorumludur. Pars intermedia, pars distalis ile posterior hipofiz arasında uzanır. Pars tuberalis bölümü ise infundibulumu sarar.

Nörohipofiz de kendi içinde 3 kısma ayrılır. Bunlar; pars nervosa, median eminens ve infundibulum olarak adlandırılır (3,4).



Şekil-1: Hipofiz Bezi Anatomisi

Fizyolojik açıdan hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılır; adenohipofiz (ön hipofiz) ve nörohipofiz (arka hipofiz). Ön hipofizde beş hücre tipi bulunur ve bunlar altı çeşit peptid hormonu üretir. Somatotroplar büyüme hormonu (GH), laktotroplar prolaktin (PRL), tirotroplar tiroid uyarıcı hormonu (TSH), kortikotroplar kortikotropin (adrenokortikotropik hormon (ACTH)) öncüleri

olan proopiomelanokortini, gonadotropolar hem luteinizan hormon (LH) hem de folikül stimulan hormonu (FSH) üretir. Arka lob, nörohipofiz olarak adlandırılan işlevsel bir birimdir ve hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdeklerinden; hipofiz sapını oluşturan nöronal aksonlardan ve median eminens veya arka loptaki nöronal uçlardan oluşur. Arjinin Vasopressin (AVP) ve oksitosinin salgılanmasından sorumludur (7).

Tablo-1: Hipofiz Hormonları

Ön hipofiz hormonları	Arka hipofiz hormonları
GH	ADH
TSH	Oksitosin
FSH	
LH	
ACTH	
Prolaktin	

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, **ADH:** Antidiüretik Hormon, **GH:** Büyüme Hormonu, **FSH:** Folikül Stimulan Hormonu, **LH:** Luteinizan Hormon, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormonu

Ön Hipofiz Hormonları

Ön hipofizden toplam 6 adet peptid hormon salgılanır.

Prolaktin

Laktotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %15-25'ini oluştururlar. Laktotrop hücre sayısı yaşla değişmemekle birlikte gebelik ve laktasyon sırasında hiperplazi olmaktadır ve doğum sonrası birkaç ay içinde normale dönmektedir (8). Meme bezlerinin gelişmesini ve süt üretimini de sağlar

Gonadotropinler

Gonadotropinleri yani FSH, LH'yı üreten gonadotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %10-15'ini oluştururlar. LH ve FSH overler ile testis üzerindeki reseptörlere bağlanarak seks steroidleri üretimini ve gametogenezi sağlayarak gonadal fonksiyonları düzenlerler.

Büyüme Hormonu

Somatotrop hücreler anterior hipofizin lateral kısımlarına yerleşmişlerdir ve hipofizer hücrelerin yaklaşık %35-45'ini oluştururlar. GH büyüme ve birçok metabolik olayda etkilidir.

Adrenokortikotropin Hormon (ACTH)

Kortikotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar ve fetal olarak en erken tespit edilebilen hipofiz hücre tipidir. Anterior hipofizden salgılanan ACTH adrenal korteksin zona fasikülata tabakasını uyararak kortizol salgılanmasına neden olur. Kortizol hayat için gerekli en önemli adrenal hormondur (9). Glukoz, protein ve yağ metabolizmasında etkilidir.

Tiroid Stimülan Hormon (TSH)

Tirotrop hücreler fonksiyonel anterior hipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar ve genellikle bezin anteriomedial kısmına yerleşirler. İyodun tiroid dokusu tarafından tutulmasını, plazmadan iyot klirensini, iyodotirozin ve iyodotironin oluşumunu, tiroglobulin proteolizi ve tiroid bezinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) salınımını uyarır (10). Genel olarak hipofiz hormon düzeyleri gün içinde dalgalanma gösterirler ve salgılanmaları hedef organdan salgılanan hormonların feedback inhibisyonuna bağlı olarak gerçekleşir ancak prolaktin salgılanması istisna olarak dopaminin sürekli tonik inhibisyonu altında düzenlenir.

Arka Hipofiz Hormonları

Arka hipofizden (nörohipofiz) peptid yapılı iki hormon sentezlenir. Bunlardan biri antidiüretik ve vazokonstriktör etkili vazopresin ya da antidiüretik hormon (ADH) ve diğeri de uterus düz kaslarında ve meme bezlerinde vazokonstriktör etkili oksitosindir. Depolandıkları veziküllerde vazopresin nörofizin II ve oksitosin de nörofizin I adı verilen spesifik proteinlerine bağlı olarak bulunur.

Arka hipofiz hormonları ön hipofiz hormonlarının tersine hipotalamik faktörlerin doğrudan kontrolü altında değildirler. Hipotalamusta paraventricüler ve supraoptik çekirdeklerin nöronlarında pre-hormon şeklinde sentezlendikten sonra, aksonik yolla (hipotalamikonörohipofizeal

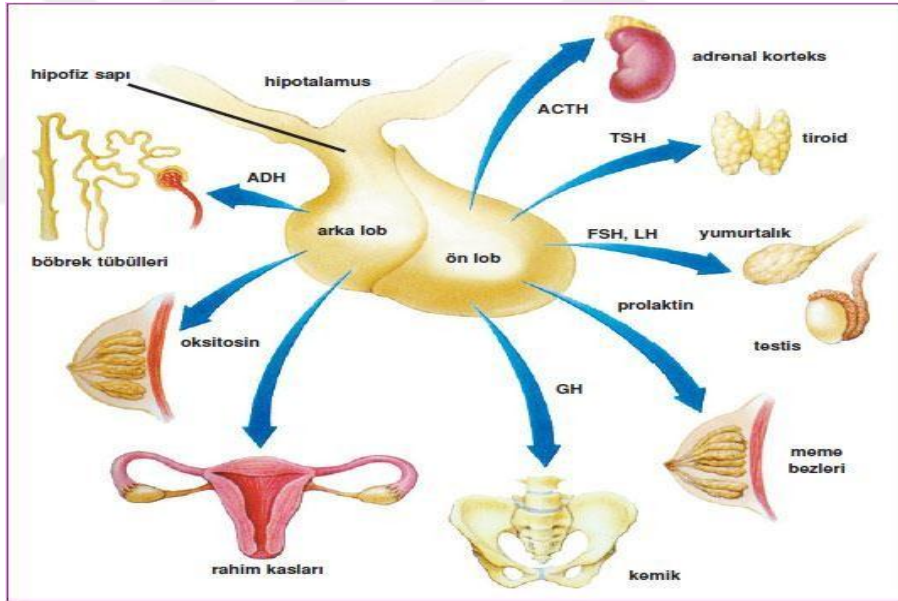
traktus) nörohipofize (arka hipofiz) taşınırlar. Burada kendilerine özgü nörofizin ile bağlanmış olarak depolanırlar.

Oksitosin

Oksitosin esas olarak hipotalamusun paraventricüler çekirdeğinde sentezlenen dokuz aminoasitten oluşan siklik bir peptiddir. Oksitosin, emme sırasında meme bezlerinden sütün çıkışına yardım eder, gebeliğin sonlarına doğru uterusu çok kuvvetli bir şekilde uyararak doğuma yardımcı olduğu düşünülmektedir.

ADH

Vasopressin ve AVP olarak da bilinen, insan dahil olmak üzere memelilerin büyük çoğunluğunda bulunan bir hormondur. ADH'nin birincil görevi, böbreklerden su geri emilimini arttırmaktır.



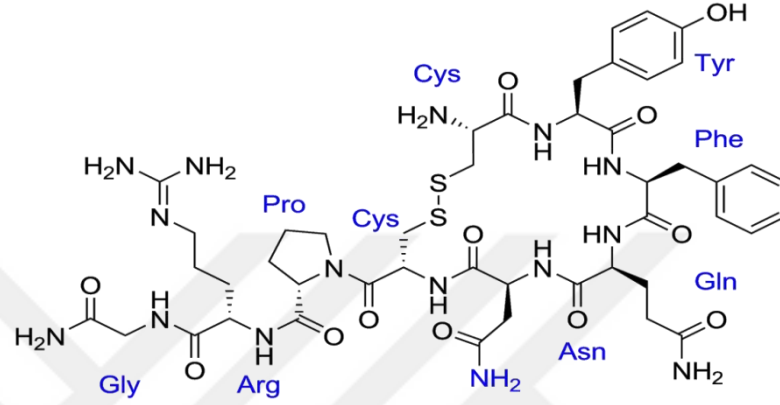
Şekil-2: Hipofizden Salınan Hormonlar.

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, **ADH:** Antidiüretik Hormon, **GH:** Büyüme Hormonu, **FSH:** Folikül Stimülan Hormonu, **LH:** Luteinizan Hormon, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormonu.

ADH Etki Mekanizması

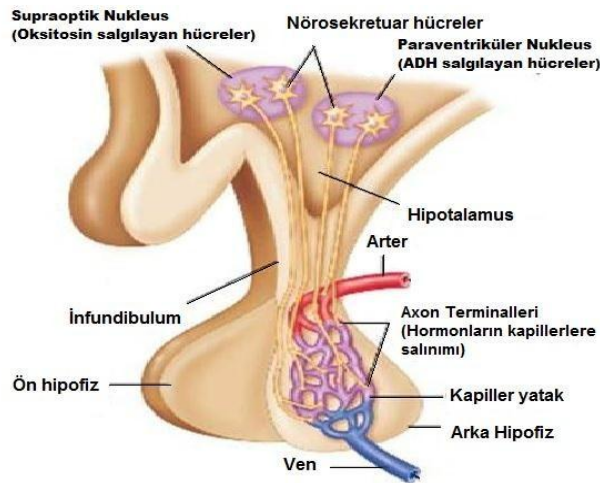
İnsan ADH'si olan AVP, yapısal olarak oksitosine benzeyen bir hormon olup, hipotalamusun supraoptik ile paraventricüler çekirdeklerdeki nöronların hücre gövdesinde sentezlenir ve arka hipofizde depo edilerek

kana salınır (11,12). ADH hipotalamusta supraoptik nükleus (SON) ve periventriküler nükleustaki (PVN) magnosellüler nöronlarda sentezlendikten sonra arka hipofize taşınarak depolanan ve gerektiğinde salgılanan, 9 amino asitten oluşan bir polipeptiddir (13). Nörofizin II adı verilen bir proteinle beraber sentezlenir. Aminoasit sıralanması şu şekildedir. ADH: Cys-Tyr-Phe- Gln-Asn- Cys-Pro-Arg-GlyNH₂.



Şekil-3: ADH Hormonunun Yapısı

ADH yarılanma ömrü çok kısa (10-25 dk) olan bir hormondur. Proteine bağlanma oranı çok düşüktür. %60-70'i böbrekte %20-30'u karaciğerde metabolize olur, geri kalanı ise idrarla aktif hormon olarak atılmaktadır (14).



Şekil-4: ADH Hormonunun Sentezi

Fizyolojik iki ana etkisi vardır;

➤ Toplayıcı nefron kanalının suya olan geçirgenliğini artırır buna hidro- osmotik etki denir.

➤ Arteriyolar vazokonstriksiyon ile kan basıncında artışa sebep olur ve buna da pressor etki denir.

ADH etkilerini; G-protein bağımlı membran reseptörleri olan 3 ana reseptör üzerinden gösterir. V1a, V1b ve V2 olmak üzere sınıflandırılan bu reseptörlerin lokalizasyonlarında ve sinyal ileti sistemlerinde farklılıklar vardır.

✓ **V1a reseptörleri;** vasküler düz kas hücrelerinde, kardiomyositlerde, trombositlerde, hepatositlerde, adrenal bezlerde, beyinde, böbrekte ve miyometriyumda bulunurlar. Bu reseptörler uyarılınca; vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon ve sistemik vasküler rezistansta artış olur. Ayrıca bu reseptörlerin uyarılması hepatositlerde glikojenoliz artışına, trombositlerde agregan etkiye ve miyometriyumda kontraksiyona neden olur. Ayrıca bu reseptörlerin uyarılması ile böbreklerden prostaglandin sentezi azalır, renal kan akımı düşer, glomerüler mezanjial hücrelerde kontraksiyon oluşur (15).

✓ **V1b reseptörleri;** ön hipofiz kortikotrop hücrelerde, pankreas Langerhans hücrelerinde, adrenal medullada, beyinde ve böbrek toplayıcı kanallarının medulla kısmında bulunur. Bu reseptörlerin uyarılması hipofizden ACTH salınımını ve pankreastan insülin ile glukagon salınımını sağlar (15).

✓ **V2 reseptörleri (V2-R);** ana olarak böbrek toplayıcı tübüllerinin bazolateral membranlarında bulunur. Ayrıca tip2 pnömositlerde, vasküler endotelial hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde de mevcuttur. AVP bu reseptörleri uyarması ile böbrekte antidiüretik etki yapar, vasküler endotelden von Willebrand faktör (VWF) ve faktör-8 (F8) salınımını sağlar. Ayrıca bu reseptörlerin uyarılması ile pnömositlerden sodyum Emilimi de uyarılır (15).

Arjinin vazopressin böbrek üzerinde etkisini akuaporinlere bağlanarak gösterir. Akuaporinlerin (AQP) 1, 2, 3, 4, 6 ve 7 olmak üzere 6 alt tipi

mevcuttur. Akuaporin 2 (AQP2) kanallar ise böbrek toplayıcı tübüllerde vazopressin/cAMP bağımlı olarak çalışmaktadır. Akuaporinler toplayıcı tübüllerin apikal ve bazolateral membranlarında yer alırlar (16). AVP böbrekte toplayıcı kanal epitelyum hücresindeki V2 reseptörlerine bağlanarak, G protein aracılığı ile adenilat siklazı aktive eder, cAMP artışına neden olur. cAMP akuaporin 2 (AQP2) adını alan ve toplayıcı kanal membranına bağlanan su kanallarının oluşmasına neden olur. Bu transmembran kanal çok dar olup, ozmotik gradient yolu ile suyun geri emilimini sağlar (14).

ADH Hormon Salgılanmasının Kontrolü

ADH arka hipofizde depolanır ve hormon içeren sinir liflerinin uyarılması ile kan dolaşımına salgılanır. Bu salgılanmanın düzenlenmesinde iki önemli kontrol mekanizması vardır.

ADH Hormon Salgılanmasının Ozmolar Kontrolü

ADH salınımı normal şartlarda hipotalamustaki osmoreseptörlerle kontrol edilir. Bu osmoreseptörler kan–beyin bariyerinin dışında, sirkumventriküler organlarda, özellikle de lamina terminalisin organum vaskulözünde yer alırlar. Plazma ozmolalitesindeki artışlar, lamina terminalisin organum vaskulözündeki osmoreseptörlerde algılanarak hipotalamusta SON ve PVN’de AVP gen transkripsiyonunun yanı sıra AVP salgısına yol açarlar. Ayrıca susama ile ilgili osmoreseptörlerin de aynı olduğu düşünülmektedir. Plazma ozmolalitesinin 285 mOsm/kg’nin üzerine çıkması ile nöronlardan vazopressin salınımı artar. Aksine plazma ozmolalitesinin normalin altında olması durumunda ise AVP salınımı azalır. Osmoreseptörlerde ozmotik değişimi sağlayan ekstraselüler sıvının konsantrasyonudur. Burada ozmotik ADH salınımının ana etkeni sodyum kloridin ekstraselüler sıvı konsantrasyonu (12) olup ozmotik düzenleme AVP salınımının düzenlenmesinde en önemli mekanizmadır.

ADH Hormon Salgılanmasının Ozmolar Olmayan Kontrolü

Ekstraselüler sıvı hacmi de ADH salgılanması ile ilgilidir. Hafif volüm kayıplarının ADH salınımı üzerine etkisi azken, %10 üzerindeki volüm kaybı ADH’yi önemli derecede artırır. Serum volümünde azalma sol atrium ve

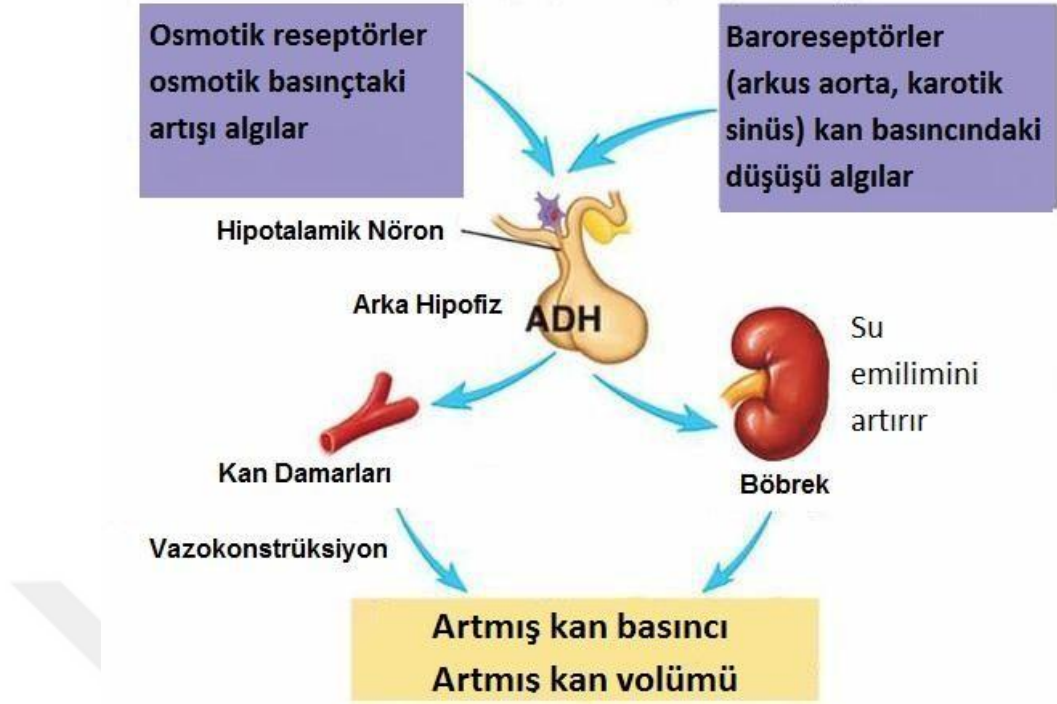
pulmoner venlerdeki gerilim reseptörlerinde uyarılmaya neden olarak AVP'nin salınımına yol acar. Kanama gibi bazı sebeplerle ortaya çıkan hipovolemi ve hipotansiyonda AVP salınımı büyük ölçüde artar (17).

Osmolalitedeki değişimlerden farklı olarak hafif elektrik şoku gibi uyarıların idrar akış oranını ve konsantrasyonunu değiştirebildiği ve stresin ADH salınımını etkileyen başka bir faktör olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Ozmolar ile Ozmolar Olmayan Antidiüretik Hormon Salgılanması Arasındaki Etkileşim

Dehidratasyon su dengesi bozukluğunun doğal ve en yaygın sebebidir. Hem hipernatremiye hem de hacim daralmasına neden olmakta; böylece ozmolar ve baroreseptörlerden gelen uyarılar paralel olarak faaliyet göstermektedir.

Benzer şekilde, su fazlalığı ADH salınımını hem ozmolar hem de baroreseptörler üzerinden sınırlayacaktır. Başka bir değişkende uyumlu bir değişiklik olmadan hacimde ya da osmolalitede bir değişiklik olduğunda veya her ikisi de zıt olarak değiştiğinde çelişkili sinyaller ortaya çıkabilir. İki feedback döngüsünün de farklı getirileri ve duyarlılıkları nedeniyle, hacim değişikliği göreceli olarak küçük olduğunda, ozmotik aracılı sinyal ağır basmaktadır, fakat hacim daralması belirgin olduğunda baroreseptör aracılı tepki ozmolar kontrol sistemini bastırmaktadır (12).



Şekil-5: ADH Hormonunun Sentezinin Kontrolü

Vazopressinin Etkileri

AVP insana çok küçük miktarlarda dahi enjekte edildiğinde antidiüze yol açar. ADH'nin yokluğunda ise, toplayıcı kanallar ve distal tübüller suya karşı hemen hemen geçirimsiz hale gelir ve bu durum da idrarla aşırı şekilde su kaybına neden olur. ADH'nin kanal geçirgenliği artırmadaki mekanizması ancak kısmen bilinmektedir. ADH hücreye etki ederken reseptörlerine bağlanınca cAMP oluşur ve oluşan cAMP aquaporinlerin fosforilasyonuna yol açar. Bu fosforilasyonla, aquaporinler membranla birleşir ve suya karşı geçirgenliği artar. Tüm bu olayların gerçekleşmesi 5-10 dakika içinde oluşur. Çok küçük miktarlardaki AVP'nin böbreklerde su tutulmasını artırıcı etkisinin yanında, yüksek konsantrasyonlardaki AVP'nin vücudun her yerindeki arteriyoller üzerine çok kuvvetli bir vazokonstriktör etkisi ve böylece arteriyel basınç üzerine de kan basıncını artırıcı etkisi vardır (18). Atriyumlardaki gerim reseptörlerinin ve arteriyel baroreseptörlerin uyarılması AVP'de inhibisyona yol açarken, arteriyel kemoreseptörlerin uyarılması ise AVP'de aktivasyona yol açar (13). Atriyumda tespit edilen plazma hacmindeki azalmalar, değişim

hacimlerindeki dalgalanmalar AVP salgısını ve bunun gen transkripsiyonunu artırır (13,19). Hemorajinin erken döneminde kan basıncı; kalp hızı, damar direnci ve renal sempatik sinir aktivitesinde oluşan refleks aracılığıyla korunmaktadır. Ancak kanama devam ettiği müddetçe, kalp hızı ve renal sempatik sinir aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak, kan basıncı hızlı bir şekilde düşer. Hemorajide AVP, damar düz kaslarında lokalize olan V1 reseptörleri aracılığıyla, kan basıncının normale dönmesinde etkili olmaktadır. Ayrıca V1 yanında V2 reseptörlerini de etkilediği düşünülerek, otonomik düzenlemeye katkıda bulunmaktadır (17). Ayrıca egzersizin de insanlarda plazma AVP düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (20,21).

Santral Diabetes İnsipidus

Santral (hipotalamik, nörojenik veya vazopressin sensitif) diabetes insipidus vazopressin gen defektleri, yaralanma veya cerrahi travmaya bağlı vazopressin üreten nöronların hasarı; hipotalamik veya pitüiter konjenital anatomik defektler, neoplazmlar, infiltratif, otoimmün, enfeksiyöz hastalıklara bağlı harabiyet veya hipofiz sap kesisi gibi durumlarda gelişebilir. Çocuk ve genç erişkin olguların %9-55'inde etiyolojik neden açıklanamamaktadır (22,23). Tanı anında etiyolojik nedenin saptanamadığı hastalarda uzun süreli izlemlerde altta yatan sebep saptanabilmektedir (24).

Genetik nedenler

Familiyal, otozomal dominant SDİ genellikle ilk 5 yılda ortaya çıkar (25). Vazopressin salgılanımı başta normaldir ve zamanla azalarak Dİ tablosu ortaya çıkar. Hastaların tedaviye yanıtı başarılıdır. Hastalığın penetransı yüksektir ancak aynı aile içindeki bireylerde şiddeti değişkenlik gösterebilir (26). Orta yaşlarda kendiliğinden iyileşebilir (26,27). Vazopressin salgılayan nöronlar magnosellüler paraventriküler alanda saptanamaz fakat parvosellüler alanlarda mevcuttur. Vazopressin geninde bugüne kadar 25'ten fazla mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu vazopressin öncülünün nörofizin kısmında tanımlanmış olup, bu durum vazopressinin salgı granülleri içinde paketlenmesinde nörofizinin önemli bir rol oynadığını gösterir. Vazopressin eksikliği ayrıca DİDMOAD sendromlu hastalarda tanımlanmıştır. Bu olgular diabetes insipidus; diabetes mellitus;

optik atrofi ve sağırlıkla birlikte (28,29). Bu sendrom aynı zamanda Wolfram sendromu olarak adlandırılmaktadır, 4p16'da kodlanmıştır. Wolfram sendrom geni (wfs1) 890 aminoasitten oluşan tetramerik bir transmembran proteini kodlar, bu protein öncelikle endoplazmik retikulum membranında yer alır, kalsiyum kanalı veya kalsiyum kanal düzenleyicisi olarak görev yaptığı düşünölmektedir (30,31).

Travma

Vazopressin salgılayan magnosellöler nöronların aksonları arka hipofize kadar yaklaşık 10 mm kesintisiz uzanır. Kafa travmalarına bağlı bu aksonlardaki hasarlanma geçici veya kalıcı Dİ'ye neden olabilir (32). Minör bir travma sonrası bile kalıcı Dİ gelişebilmektedir. Sella tursika kırığı olan olguların yaklaşık yarısında kalıcı Dİ gelişir (33). Nöronların retrograd dejenerasyonuna bağlı kalıcı Dİ gelişimi sella tursika kırığından bir ay sonra bile gelişebilmektedir (34). Septik çok (35) ve postpartum hemorajiye bağlı hipofizer hasar (Sheehan sendromu) (36,37) sonrası Dİ tablosu gelişebilir. Hipofiz hipotalamus bölgesinin ışınlanmasına bağlı ön hipofiz hormonlarında eksiklik görölebilsede; ışınlama sonrası Dİ tanımlanmamıştır. Radyoterapi portal hipofizyel dolaşımı bozarak hipotalamik hormon salınımını bozarken; vazopressin magnosellöler aksonal transportla arka hipofize doğrudan taşındığından radyoterapidenden etkilenmez.

Cerrahi Travma

Hipotalamik hipofizer cerrahiye takip eden vazopressin nöronlarının yıkımı santral Dİ'nin en sık rastlanılan nedenlerinden biridir. Cerrahi sırasında fazla sıvı alan olgularda; fazla sıvı alımına bağlı poliüri ile Dİ tablosunun ayırımı önemlidir. Her iki durumda da idrar dilüedir ve miktarı 200 ml/m²/saatten fazla olabilir. Bu durumda Dİ'li olgunun serum osmolaritesi yüksek, yüksek sıvı alımına bağlı poliürisi gelişen hastaların serum osmolaritesinin normal olması beklenir. Vazopressin taşıyan aksonlar hipotalamustan arka hipofize sap içinde taşınır ve farklı seviyelerde sonlanırlar. Hipotalamusa yakın hasarlanmalarda retrograd dejenerasyon ve kalıcı Dİ tablosunun daha şiddetli olması beklenir. Bu aşamada sıklıkla olgularda 3 farklı evre gözlenir (38). Cerrahiye takiben ilk 12 saat ile 2 gün

arasında geçici bir Dİ tablosu beklenir. Bu durumun vazopressin sekresyonu yapan alandaki ödeme bağı olduğu düşünülmektedir. Bu durumu takiben sıklıkla uygunsuz ADH sendromu (SIADH) kliniği gelişip 10 güne kadar devam edebilir. SIADH tablosu hasarlanan nöronlarda çok miktarda ADH'nin kana karışmasına bağlıdır. Eğer nöronların %90'dan fazlasında hasarlanma olmuşsa 3. Faz olan kalıcı Dİ gelişir. Hipofiz cerrahisi geçiren olgularda vazopressin eksikliğine kortizol eksikliği eşlik ediyorsa diyabet insipidus tablosu maskelenebilir. Kortizol eksikliği renal serbest sıvı klirensini bozmaktadır. Bu olgularda tek başına glukokortikoid tedavi poliüriyi arttırmaktadır.

Konjenital Anatomik Defektler

Beyin orta hat defektleri örneğin septooptik displazi, korpus kallozum agenezisi (39), Kabuki Sendromu (40), holoprozensefali (41), hipofiz sapı yokluğunun eşlik ettiği familyal pitüiter hipolazi santral diabetes insipidusun eşlik edebildiği anatomik defektlerdir. Olgularda dışarıdan görülebilen kraniofasial anomalilerin eşlik etme şartı aranmaz (41). Beyin orta hat anomalilerine sekonder santral Dİ'li olgularda sıklıkla susama merkezinde de bozukluk görülebilir. Bu durum vazopressin salınımı ve susama hissinin ortak bir ozmosensör tarafından kontrol edildiğini düşündürür.

Neoplazmlar

Hipotalamusta vazopressin salgılayan nöronlar oldukça geniş bir bölgeye yayılmış olduğundan hipotalamik tümörlerin Dİ tablosuna yol açabilmeleri için çok büyük veya infiltratif olması ya da hipotalamonörohipofizyel aksonal bölge gibi kritik bir alana yerleşmesi gerekir. Germinomlar ve pinealomlar tipik olarak hipotalamus bazalinde yerleşir. Bu bölge vazopressin taşıyan aksonların posterior hipofize uzanmadan önceki birleşim alanıdır. Bu nedenle germinomlar ve pinealomlar Dİ tablosuna yol açabilen en sık iki primer beyin tümörüdür. Dİ tablosuna yol açabilecek germinomlar oldukça küçük boyutta olabilir (42,43) ve hastalık ortaya çıktıktan sonra yıllarca MR ile gösterilemeyebilirler (44). Bu nedenle; germinomlar ve pinealomalar tarafından salgılanan human koryonik gonadotropinin (HCG) beta subünitinin kantitatif ölçümü ve

tekrarlanan MRI'ler, idiopatik veya açıklanamamış Dİ olgularında tanı koymada faydalı olabilir. Muhtemelen pitüiter enfarkta bağlı empty sella çocuklarda Dİ tablosuna yol açabilir (45). Kraniofarenjiom ve optik gliomlar çoğunlukla postoperatif dönemde tedaviye sekonder Dİ tablosuna yol açsa da çok büyük boyutlu tümörlerde cerrahi öncesi Dİ kliniği gelişebilir. Hematolojik malignitelerden akut miyelositer lösemi hipofiz sapı ve sellayı infiltre edip Dİ tablosuna yola açabilir (46) .

İnfiltratif, Otoimmün ve Enfeksiyöz Hastalıklar

Santral Dİ'ye neden olan en sık infiltratif hastalıklar Langerhans hücreli histiositoz ve lenfosittik hipofizittir. Histiositozu olan hastaların yaklaşık %10'unda Dİ tablosu görülür. Bu olgularda ön hipofiz hormon eksiklikleri Dİ'ye eşlik edebilir (47). Bu hastalarda karakteristik olarak MRI'de hipofiz sapı kalın görülür (48). Lenfositik hipofizit idiopatik santral Dİ'li olguların 1/3'ünden fazlasından sorumludur (49). Diğer otoimmün hastalıklara eşlik edebilir (50). Görüntüleme ile genişlemiş hipofiz ve kalınlaşmış hipofiz sapı, biyopsi ile arka hipofizde ve hipofiz sapında lenfosittik infiltrasyon görülür (51). Beyin sapını etkileyen enfeksiyonlardan meningokoklar (52), kriptokok, listerya (53) ve toxoplasma menenjit (54), konjenital CMV enfeksiyonu (55) ve beynin nonspesifik inflamatuvar hastalıkları (56) SDİ tablosuna yol açabilir. Bu durum genellikle geçici olup, nöron harabiyetinden çok enflamasyona bağlıdır.

Beyin Ölümü

SDİ hipoksik beyin ölümü durumunda ortaya çıkabilir (57). Çocuklarda bu durum çoğunlukla beyin ölümünü desteklese de (58), bazı çalışmalarda beyin ölümü gerçekleşen olguların sadece küçük bir kısmında ortaya çıktığı söylenmektedir (59). Beyin ölümü ve poliüresi olan olgularda yüksek plazma vazopressin konsantrasyonları çoğunlukla serebral tuz kaybına bağlıdır (60).

Artmış Vazopressin Metabolizması

Gebelikte plesantal vazopressinaz aktivitesine bağlı vazopressin klirensi 4 kat artar (61).

İlaçlar

Vazopressin salınımını inhibe edip, idrar konsantrasyon yeteneğini bozan maddeler içinde en iyi bilineni etanoldür (62). Fenitoin, opiat antagonistleri, halotan ve beta adrenerjik agonistler bozulmuş vazopressin salınımı ile ilişkilendirilmişlerdir (63).

Primer Enürezisli Çocuklar

Normal çocuklarda noktürnal plazma vazopressin artışı ile birlikte idrar konsantrasyonunda artış ve idrar miktarında azalma beklenen bir bulgudur. Primer enürezisli olgularda körelmiş veya kaybolmuş bir vazopressin salınımına bağlı idrar volümünde artış ve azalmış tonisite görülebilir (64,65). Bu olgularda dDAVP (v2 agonist) tedavisi yatak ıslatma epizotlarının tedavisinde oldukça etkili olmasına rağmen, tedavi sonlanmasında relaps oldukça sıktır (66–68). dDAVP alan olgularda su entoksikasyonunu önlemek için sıvı alımının kısıtlanması gerekebilir.

Tablo-2: Santral Diabetes İnsipidus Nedenleri

	SANTRAL DİABETES İNSİPİDUS ETİYOLOJİSİ
Familyal	Otozomal dominant Otozomal resesif X'e bağlı DİDMOAD sendromu (Wolfram sendromu) Bilinmeyen genler
Edinsel	İdiopatik İntrakraniyal tümörler Germinomlar Kraniofarenjiom Gliomlar Metastazlar Lösemi, Lenfoma Travma Langerhans Hücreli Histiositoz Enfeksiyonlar Otoimmün nedenler Sarkoidoz, Tüberküloz Hipoksik-İskemi
Beyin malformasyonları	Orta Hat Defektleri (Septooptik Displazi, Holoprozensefali...)

Tanı

Dİ tanısı, böbrek hastalığı yokluğunda hipernatremi ve serumda hipertonisiteye rağmen dilüe idrarın saptanmasıyla konulur. Vazopressin verilmesi sonrası semptomların düzelmesi santral Dİ lehine yorumlanırken, vazopressine yanıtızsızlık ise özellikle ADH düzeyinin yüksek bulunması halinde nefrojenik Dİ lehine yorumlanır.

Tanıda; ayrıntılı testlerden önce gece boyu susuzluktan sonra sabah ikinci idrar dansitesi ve serum sodyum değerleri bakılmalıdır. Standart idrar tetkikinin yanında ozmalarite, kreatinin ve sodyum ölçülmeli, idrar hacmi bakılmalıdır. Serumda ise ozmalarite, böbrek fonksiyon testleri, sodyum, kalsiyum, potasyum ve ADH düzeyi ölçülmelidir. Hastanın kan alınma sırasındaki kliniği, hidrasyon durumu ve tartısı not edilmelidir. Hasta hipernatremik olmasına rağmen idrar sürekli dilüe ise (<200 mosm/kg), hastanın ADH düzeyi hızlıca çalışılmalıdır. Eğer klinik tablo net değilse ve

tarama yöntemleri ile sonuca ulaşamıyorsa hastalara su kısıtlama testi yapılmalıdır.

Su kısıtlama testi sabah yapılmalıdır. Testin yapılması serum sodyum konsantrasyonu 143 mmol/L üzerinde veya plazma osmolaritesi >295 mosm/kg ise uygun değildir. Su kısıtlamasına hastanın poliüri ve polidipsi derecesine göre bir gece önceden akşam 18.00-24.00 saatleri arasında başlanır. Küçük çocuklarda ve ağır poliüri-polidipsi durumunda ise sabah 06.00-08.00 de başlamak daha uygun olabilir. Teste başlarken hastanın ağırlığı tartılmalı ve mesanesi boşaltılmalıdır. Test boyunca hastanın su içmemesi, sıvı gıdalar tüketmemesi sağlanmalı, yakın izlemle 1-4 saatlik aralıklarla hastanın ağırlığı, nabız ve kan basıncı ölçülmelidir. Eğer aşağıdaki durumlar gelişmişse teste son verilmelidir.

- ✓ Test süresi 14 saati geçmişse veya süt çocuklarında 6-8 saati geçmişse
- ✓ Ağırlık kaybının süt çocuklarında %5, çocuklarda %4, ergenlerde %3'ü olması durumunda
- ✓ Tansiyonun düşmesi ve/veya taşikardinin gelişmesi durumunda
- ✓ Hastanın dayanılmaz susuzluk hissi gelişmişse

Testin sonunda hastanın idrar örneği ile ozmolalite, serum sodyum düzeyi ve ADH düzeyi bakılmalıdır. Eğer idrar yoğunluğunda artış saptanmazsa; desmopressin testi yapılmalıdır.

Eğer test boyunca herhangi bir zamanda idrar ozmolalitesi 1000 mosm/kg'yi aşarsa ya da 1 saati aşkın süre 600 mosm/kg seyrederse hastada Dİ olmadığı kanıtlanır. Test boyunca herhangi bir anda serum ozmolalitesi 300 mosm/kg'yi aşarsa ve bu anda idrar ozmolalitesi 600 mOsm/kg'nin altındaysa hasta Dİ tanısı alır. Eğer serum osmolalitesi 300 mosm/kg'nin altındaysa ve idrar osmolalitesi 600 mosm/kg'nin altındaysa, hipovolemiyi gösteren vital bulgular açığa çıkıncaya kadar test devam edilmelidir. Eğer Dİ tanısı konulmuşsa aquoz vazopressin (pitressin 1U/m²) subkutan olarak verilmelidir. Eğer hastanın SDİ'si varsa; idrar miktarı azalmalı ve ozmolalitesi vazopressin tedavisine göre bir sonraki saat içinde en az iki kat artmalıdır. Eğer vazopressin tedavisinden sonra; idrar ozmolalitesinde iki kattan daha az artış varsa hasta muhtemelen nefrojenik diabetes insipidus tanısına sahiptir. Desmopressin ufak çocuklarda su intoksikasyonu ile ilişkili

olabileceğinden kullanılmamalıdır (69).

Tedavi

Sıvı Tedavisi

Tedavi edilmemiş Dİ'li çocuklar özellikle su ve soğuk içecekler için büyük bir istek duyarlar. Tam SDİ durumunda en yüksek idrar konsantrasyon kabiliyeti 100 mosm/kg'dir. Plazma tonisitesini normal sınırlarda tutmak için 5 litre idrarla yaklaşık 500 mosm/m² solüt atılması gerekir. Sağlam bir susama mekanizması ve sıvılara ulaşım serbestliği olan tam Dİ'li bir birey plazma osmolarite ve sodyum değerlerini normal sınırlarda tutabilir. Ancak uzun süreli yüksek sıvı alımı çocuklarda hidroüreter (70) ve hatta sıvıların klorlandığı toplumlarda hiperflorizise (71) sebep olabilir.

SDİ'de yüksek sıvı volümleri ile tedavisi gereken ve vazopressin verilmemesi gereken 2 durum vardır. Yüksek sıvı volümleri verilen hastalarda vazopressin kullanımı hiponatremiye sebep olacağından birlikte kullanılmamalıdır. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde beslenmenin çoğu sıvı formda olduğundan tedaviye vazopressin eklenmesi tehlikeli hiponatremiye yol açabilir (72). Süt çocuklarında intranasal veya oral formda desmopressin uygulanması kullanım güçlüğü yanında serum sodyum düzeylerinde dalgalanmalara da yol açabilmektedir. Bu nedenle yenidoğanlarda vazopressin verilmeden sadece sıvı tedavisi ile hastalık yönetimi daha uygundur. Aynı zamanda bu çocuklarda azalmış solüt yükü içeren beslenme sağlanmalıdır. Bunun için en uygun besin anne sütüdür (75 mosm/kg H₂O). İnek sütünün solüt yükü ise 230 mosm/kg H₂O olup bu çocuklarda beslenme idamesi açısından kötü bir seçenektir. Similac pm 60/40 mamada ise renal solüt yükü 60 mosm/kg H₂O'dur. Bununla birlikte Dİ'li çocuklarda beslenmenin yanında serbest su desteği gereklidir. Örneğin 120-160 ml formula mama için 20-30 ml serbest su verilmelidir. Ancak bu şekilde tedavi edilen hastalarda da kronik susama hissi olabilir, yüksek sıvı alımı, yüksek idrar miktarı ve yeterli kalori sağlanamazsa büyüme geriliği gelişebilir (73). Alternatif olarak tiazid (hidroklortiazid 5-10 mg/kg/doz, 2 veya 3 dozda) (74) veya amilorid diüretikler proksimal tübüler sodyum ve su reabsorpsiyonunu arttırarak oral sıvı alımını azalttıklarından kullanılabilir (75). Bu tedavinin komplikasyonu olarak da hafif bir dehidratasyon gelişebilir. Parenteral desmopressin (0,02-0,08 mcg/doz, günde bir ya da iki doz)

subkutan uygulanması süt çocuklarında daha iyi sonuç vermektedir ancak bu uygulanmanın FDA (Food and Drug Administration) onayı yoktur. Parenteral desmopressin 4 mcg/ml olarak formüle edilmiştir. Hemofili A ve von Willebrand hastalığında kanama diatezi tedavisinde 0,3 mcg/kg/doz kullanılır. Yenidoğanlarda Dİ tedavisinde çok daha düşük dozların kullanıldığı unutulmamalıdır. Daha büyük çocuklarda arjinin vazopressin (pitressin) veya lizin vazopressin (diapit) gibi kısa etkili vazopressin analoglarının kullanımı veya uzun etkili desmopressin kullanılması sıvı ihtiyacını azaltırken hiponatremi riskini de azaltmaktadır. Erken post operatif dönemde SDI tedavisinde vazopressin tedavisi başarıyla kullanılmakla birlikte verilen sıvı miktarı dikkatle ayarlanmalıdır. Yüksek sıvı volümü verilmesi durumunda hiponatremi gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Normal renal fonksiyonların sağlanması için 500 mosm/m² gün solut ekskresyonu gerekir. Böbrek dışı sıvı kayıplarının 500ml/m² /gün olduğu düşünülecek olursa bu olgularda 1 l/m²/gün gibi normalin altında sıvı verilmesi uygundur. Perioperatif dönemde Dİ tedavisine yönelik 3 farklı görüş bulunmaktadır. İlk görüş bu dönemde olguların sadece sıvı tedavisi ile yönetimini ve vazopressin kullanılmamasını destekler (76). Bu yöntemde sıvı alımı ve idrar miktarının 1-3 L/m²/gün (40-120 mL/m²/saat) arasında tutulması hedeflenmektedir. Sıvı içeriği %5 dekstroz ve ¼ saline (normal saline=%0,9 sodium chloride) 40ml/m²/saat dozda başlanıp idrar çıkışına göre arttırılabilir. Uzun süredir oral alımı olmayan hastalarda sıvıya potasyum klorid eklenmesi gerekebilir. Saatlik idrar çıkışı 40 ml/m²/saat altında olan hastalarda ekstra sıvı replasmanı yapılmaz, ancak idrar çıkışı 40 ml/m²/saatten fazla olan hastalarda çıkardığı fazla idrar miktarı sıvısına eklenmelidir. İdrar çıkışı 120 ml/m²/saat üzerinde olan olgularda total sıvı 120 ml/m²/saate kadar arttırılabilir. Bu tedavi ile Dİ'li hastanın serum sodyum konsantrasyonu 150 mEq/L civarında tutularak, susama ve normal vazopressin salınım mekanizmaları baskılanmamış olur. Ayrıca vazopressin kullanılmaması nedenli hiponatremi riskinden kaçınılmış olur.

Vazopressin ve Vazopressin Analogları

Çocuklarda perioperatif intravasküler sıvı kullanımının serum sodyum dalgalanmalarını azalttığı ve daha az sekele neden olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (77). SDI akut tedavisinde sentetik sıvı vazopressin

(pitressin) faydalı olduğu gösterilmiş olsa da serum sodyum düzeyini çok hızlı değiştirmesi nedeniyle bunun faydası tartişmalıdır. Eğer sürekli vazopressin uygulaması yapılırsa sıvı ihtiyacı 1 l/m² gün, ya da ihtiyacın 2/3'ü olacak şekilde kısıtlanmalıdır. Hipotalamik cerrahi transsfenoidal yapılmamışsa, daha yüksek başlangıç vazopressin konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır bu da hasarlanan nörohipotalamohipofizer sistemden salınan vazopressin normal vazopressin aktivitesine antagonist gibi davranmaktadır (78). Vazopressinin çok yüksek düzeylerinden kaçınılmalıdır (plazma düzeyi>1000 pg/ml,). Çok yüksek düzeylerde cilt nekrozu (79), rabdomiyoliz (80), kardiyak ritim (81) bozuklukları görülebilir. Bu tartişmalar ışığında perioperatif SDİ tedavisi için cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu algoritme göre idame sıvının 2/3'ü kadar ya da 1 l/m² gün kadar izotonik sıvı verilmelidir. İntraoperatif ya da post operatif dönemde geçici Dİ tanısı koymak için serum sodyumu 145 meq/l den yüksek olmalı, idrar çıkışı 4 ml/saatten fazla olmalıdır. Buna ek olarak plazma osmolaritesinin 300 mosm/kg H₂O'dan fazla olması ve plazmaya göre hipotonik idrar çıkışı destekleyici bulgular arasındadır. Eğer SDİ tanısı konulmuşsa intravenöz sıvı vazopressin tedavisi 0,5 mU/kg/sa hızla başlanır, verilen intravenöz sıvı miktarı değiştirilmez, sonrasında 10 dakikada bir 0,5 mU/kg/sa artışlarla idrar çıkışı 2 cc/saat altına düşünceye kadar doz arttırılır. Eğer kan kaybı varsa hemodinamik stabilizasyon için ekstra salin veya volüm genişletici sıvılar verilebilir. Post operatif dönemde bu tedavi yönetimi yoğun bakım ünitesinde yapılmalı, sık elektrolit takibi (mümkünse başlangıçta saatlik) yapılmalı, saatlik idrar çıkışı ve osmolaritesi ve vital bulgular takip edilmelidir. Bu tedavi planı aynı zamanda Dİ tanısına sahip olgularda cerrahi girişim yapılması durumunda da kullanılabilir. Cerrahi sonrası Dİ tedavisi için vazopressin verilen olgularda mümkün olan en kısa zamanda intravenöz sıvılardan oral sıvılara geçilmelidir. Çünkü susama mekanizması sağlamsa kan osmolaritesini ayarlama yardımcı olacaktır. İntravenöz desmopressin dDAVP akut post operatif SDİ tedavisinde kullanılmamalıdır. Vazopressine üstünlüğu yoktur ve vazopressine göre yarı ömrü daha uzundur (vazopressin yarı ömrü 5-10 dk iken, desmopressin yarı ömrü 8-12 saattir). Bu nedenle desmopressin tercih edildiğinde su intoksikasyon riski mevcuttur (69). Fazla oral sıvı alım ihtiyacı olan çocuklarda desmopressinin kanama zamanını kısaltmak amacıyla 0,3

mcg/kg, intravenöz uygulanması su intoksikasyonu ile ilişkilendirilmiştir (82). SDİ olan bir çocukta eşlik eden kanser kemoterapisi gibi nedenlerle yüksek sıvı ihtiyacı varsa durum daha komplikedir. Bu hastalarda aralıklı antidiüretik tedavi ve 3-5 L/m²/gün gibi yüksek sıvı verilmesi gerekebilir (hastayı hafif hipernatremik tutmak gerekir). Hastane dışında SDİ'li çocukların tedavisinde dDAVP (10 mcg/0,1 mL), intranazal olarak gece verilir. Doz yavaş yavaş artırılır. Doz efektif ancak etki süresi kısaysa doz artırılmalı veya ikinci doz olarak sabah dozu eklenmelidir. Hastalar ilk dozun antiüretik etkisinin sona erdiğini anlamak için, yeni dozdan önce en az bir saat fazla idrar çıkardığını gözlemelidir aksi halde su intoksikasyonu gelişebilir. Desmopressinin nazal spreyi 0,1 ml da 10 mcg etken madde içerir ve bu enürezis nokturnanın tedavisinde kullanılan standart dozdur. Oral desmopressin tabletlerin kullanımı oldukça yaygın hale gelmiş olup, intranazal tedavilerin yerini almıştır. Oral yol, intranazal yoldan 20 kat daha az potenttir. 25-300 mcg 8-12 saate bir uygulanmasının çocuklarda oldukça etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (83,84). Stres durumlarında yüksek dozlarda kortizol alımı su kanallarını inhibe edebilir. Bu durum SDİ'li olguların stres döneminde veya glukokortikoid tedavi aldığı anda neden tedaviye rezistans hale geldiğinin ve yüksek doz ilaca ihtiyaç duyduğunun nedenidir. Vazopressin analogları azalmış kemik mineral yoğunluğunu tek başına düzeltemez, kemik kaybını önlemek amacıyla bifosfanatlar ve diğer tedavileri kullanımı Dİ'li hastalarda uzun dönemde faydalı olabilir.

Melt (mcg)	Tablet (mcg)	Nazal sprey (mcg)	Enjeksiyon (mcg)
60	100	2.5	-
120	200	5	<0.5
240	400	10	<1

Şekil-6: Değişik Desmopressin Preparatlarının Doz Eşdeğerlilikleri

Nefrojenik Diabetes İnsipidus (NDİ)

NDİ, ADH sentez veya sekresyonunda herhangi bir problem olmamasına karşın, ADH ve analoglarına renal yanıtın yetersiz olduğu bir hastalıktır. Genetik veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Genetik

nedenler yetişkinlere göre çocuklarda daha sık görülmesine rağmen, kazanılmış nedenlere göre daha az yaygın ve daha ciddidir.

Genetik Nedenler

Konjenital X'e Bağlı Diabetes İnsipidus (V2 reseptör mutasyonları):

Vazopressin V2 reseptörlerindeki inaktive edici mutasyon nedenli meydana gelir. Transmisyonun moduna göre aslında erkeklerin hastalığıdır ancak X kromozomu inaktivasyonu sırasında aşırı iyonizasyona bağlı olarak bayanlarda etkilenebilir (85).

Konjenital Otozomal Nefrojenik Diabetes İnsipidus (Aquaporin 2 mutasyonları):

X'e bağlı nefrojenik Dİ'li hastaların ilk tanımlanmasından sonra (86), hastalığın otozomal resesif geçişi dışında aynı klinik bulgularla seyreden (87) veya böbrek dışında normal V2 reseptör fonksiyonları olan (88) birkaç hasta tanımlandı. Edinsel Nedenler

NDİ edinsel nedenleri genetik nedenlere göre daha yaygın ve daha az ciddidir. Lityum ve demoklosiklin gibi ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca hiperkalsemi, hipokalemi, konjenital CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan foskarnet (89,90) klozapin (90), amfoterisin (91) metisilin (92) ve rifampisin (93) NDİ'a neden olabilir.

Tedavi

Altta yatan hiperkalsemi, hipokalemi, ilaçlar veya üreteral obstrüksiyon gibi nedenler bulunabiliyorsa en önce bunlar tedavi edilmelidir. En önemli nokta hastanın büyümesi için yeterli kalori alımını sağlamak ve ciddi dehidratasyona girmesini önlemektir. Amilorid veya indometazinle tiazid diüretiklerinin kombinasyonu NDİ tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajanlardır.

Tablo-3: Nefrojenik Diabetes İnsipidus Nedenleri

İLACA BAĞLI	ELEKTROLİT İMBALANSLARI	SİSTEMİK HASTALIKLAR	NEOPLAZMLAR
Aminoglikozidler Amfoterisin B Sisplatin Kolşisin Demoklosiklin Foskarnet Furosemid Gentamisin Isofosfamid Lityum Metisilin Metoksifloran Nikotin Rifampin Vinblastin	Hipokalemi Hiperkalsemi Hiperkalsiüri	Amiloidoz Yaygın renal hastalık Fanconi sendromu Obstrüktif üropati Renal tübüler asidoz Sarkoidoz Orak hücreli anemi Sjögren sendromu	Sarkoma

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasında santral diabetes insipidus tanısı ile izlenen hastalardan hastane kayıtlarına ulaşılabilen 48 hastaya ait veriler çalışmaya alınarak değerlendirildi. Hastalara ait verilere ulaşabilmek için elektronik dosya kayıtları tarandı. Hastaların dosya kayıtları aşağıdaki özellikler açısından incelendi:

1. Tanı yaşı (ay olarak),
2. Cinsiyeti,
3. Başvuru şikâyeti,
4. Başvuru ve 1. yıl demografik özellikleri
5. Travma öyküsü
6. Aile öyküsü
7. Altta yatan etiyolojik neden
8. Kranial MRI bulguları
9. Su kısıtlama testi varlığı
10. Başvuru, 1. ve 6. ay serum sodyum, idrar dansitesi ve serum osmolarite değerleri
11. Eşlik eden hormon eksikliği

Verilerin toplanması için çalışma formu hazırlandı ve her hastanın dosya kayıtları incelenerek veriler kaydedildi.

Hastaların klinik ve demografik özellikleri, hastalığın etiyolojik nedenleri, travma ve aile öyküsü varlığı, eşlik eden hormon eksikliği varlığı, başvuru ve tedaviyi takiben laboratuvar değerleri ile ve başvuru ve tedavi sonrası ağırlık ve boy değerleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı incelendi.

Hastaların ağırlık ve boy SDS'leri Neyzi ve arkadaşlarının 1978 verilerine göre hesaplandı.

Eşlik eden hormon eksiklikleri; klinik, serum IGF-1 ve IGFBP3 düzeylerini de içeren laboratuvar testlerinin, GH eksikliği için provokasyon testlerinin, gonadotropin eksikliği için serum estradiol seviyelerinin, tiroid

hormon eksiklikleri için serum T4 ve TSH düzeylerinin ve ACTH eksikliği için sabah düşük serum kortizol düzeyleri ile kortizon stimülasyon testine cevabın kombinasyonu ile konulmuştur.

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 24.11.2015 tarih ve 2015- 20/35 sayılı başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın istatistiksel analizleri "SPSS 22.0 for Windows" istatistiksel analiz paket programında yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n, %); sürekli değer alan değişken veriler ise ortalama \pm standart sapma (ort. \pm SS) olarak sunuldu. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasında santral diabetes insipidus tanısı ile izlenen 50 hasta bu çalışmada incelendi. İntrakraniyal primitif nöroektodermal tümör tanısı ile takipli olan bir erkek hasta ve santral sinir sistem relapsı olan nöroblastom tanılı bir kız hasta yoğun bakımda yatarken beyin ölümünü takiben santral diabetes insipidus gelişmesi nedeniyle bu çalışmaya alınmadı. Kalan 48 hastanın verileri incelendi. Hastaların 20'si kız (%41,7), 28'i erkek (%58,3) olup ortalama yaşları $104,0 \pm 53,0$ (min:1,5, maks:208 medyan:92,5) aydı.

Tablo-4: Hastaların Genel Özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
Başvuru Yaşı (Ay)	1,5 - 208	92,5	$104,0 \pm 53,0$
Cinsiyet	Kız	20	41,7%
	Erkek	28	58,3%

Olguların ortalama başvuru boy SDS'si $-0,5$ ($-0,5 \pm 1,4$) olarak saptandı. Başvuru ağırlık SDS'si ise $-0,1$ ($-0,1 \pm 1,2$) olarak bulundu. Ortalama takip süresi $53,5$ ($57,4 \pm 39,4$) aydı. En kısa süreli hasta takibi 5 ay, en uzun süreli hasta takibi ise 160 aydı.

Tablo-5: Hastaların Başvuru Ağırlık ve Boy SDS'si ile Takip Süreleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
Başvuru Kilo	-2,9 - 2,1	-0,1	$-0,1 \pm 1,2$
Başvuru Boyu	-3,0 - 2,6	-0,5	$-0,5 \pm 1,4$
Takip Süresi (Ay)	5 - 160	53,5	$57,4 \pm 39,4$

Hastaların başvurusunda bakılan sodyum değerlerinin ortalaması 144 olarak bulundu. Başvuruda saptanan en düşük değer 140 iken, en yüksek değer 168 olarak bulundu. Hastaların başvurularında bakılan idrar dansitelerinin median değeri 1003 olup 1000 ile 1010 arasında olduğu saptandı. Başvurudaki serum osmolaritesinin ise median değeri 299 olarak bulundu.

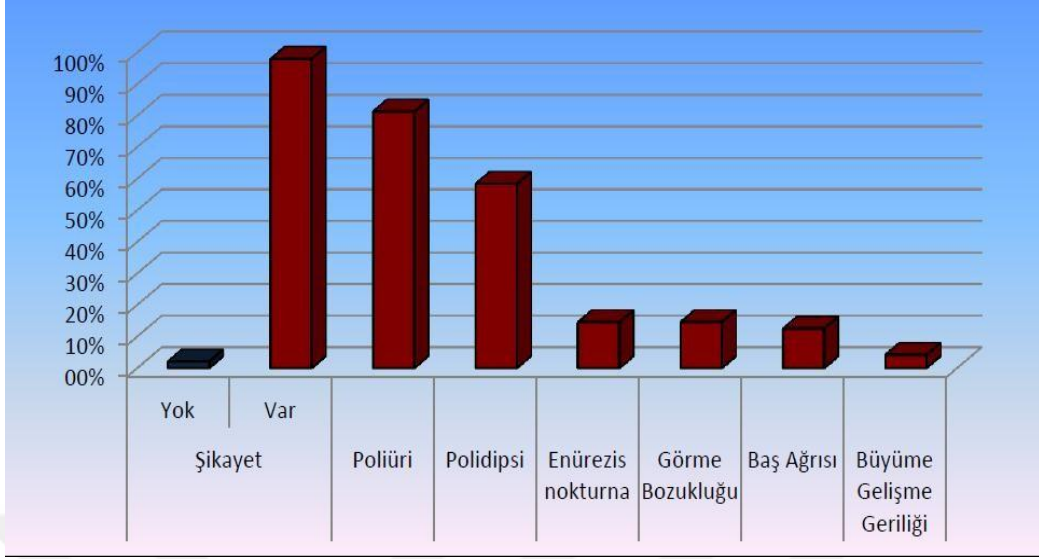
Tablo-6: Hastaların Başvuru Sodyum, İdrar Dansitesi ve Serum Osmolarite Değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
İlk Başvuru Na	140 - 168	144,0	146,2 ± 6,8
İlk Başvuru İdrar Dansitesi	1000 - 1010	1003,0	1003,4 ± 2,5
İlk Başvuru Serum Osmolaritesi	286 - 343	299,0	301,9 ± 13,1

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde poliüri ve polidipsinin en sık başvuru şikayeti olduğu görüldü. 39 hastanın (%81,3) poliüri şikayetinin olduğu, 28 hastanın (%58,3) polidipsi şikayetinin olduğu saptandı. Ayrıca 7 hastada (%14,6) enürezis nokturna, 7 hastada (%14,6) görme bozuklukları, 6 hastada (%12,5) baş ağrısı şikayeti, 2 hastada da (%4,2) büyüme gelişme geriliği saptandı. 1 hasta şikayeti yokken hipernatremisi saptanması üzerine araştırılmış ve diabetes insipidus tanısı almıştır.

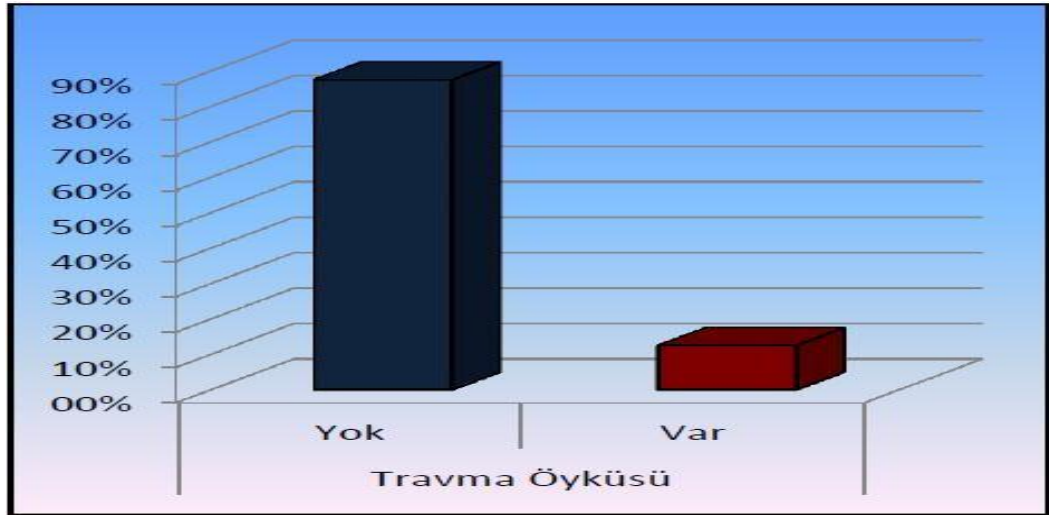
Tablo-7: Hastaların Başvuru Şikayetleri

		n	%
Şikayet	Yok	1	2,1%
	Var	47	97,9%
	<i>Poliüri</i>	39	81,3%
	<i>Polidipsi</i>	28	58,3%
	<i>Enürezis nokturna</i>	7	14,6%
	<i>Görme Bozukluğu</i>	7	14,6%
	<i>Baş Ağrısı</i>	6	12,5%
	<i>Büyüme Gelişme Geriliği</i>	2	4,2%



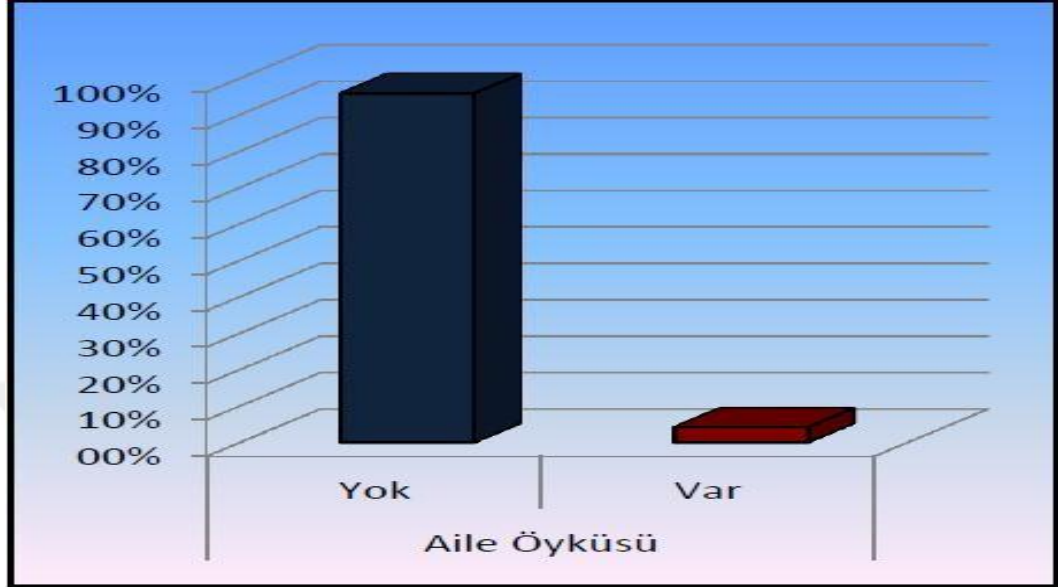
Şekil-7: Hastaların Başvuru Şikayetleri.

Hastaların 42 tanesinde (%87,5) travma öyküsü yokken, 6 hastada (%12,5) travma öyküsü mevcuttu. 2 hastada yüksekten düşme, 3 hastada araç içi trafik kazası ve 1 hastada araç dışı trafik kazası öyküsü mevcuttu.



Şekil-8: Hastaların Travma Öyküsü

Hastaların 46'sında (%95,8) aile öyküsü yokken, 2 hastada (%4,2) aile öyküsü mevcuttu. Bir hastanın dedesinin, diğer hastanın ise diabetes insipidus öyküsü mevcuttu.



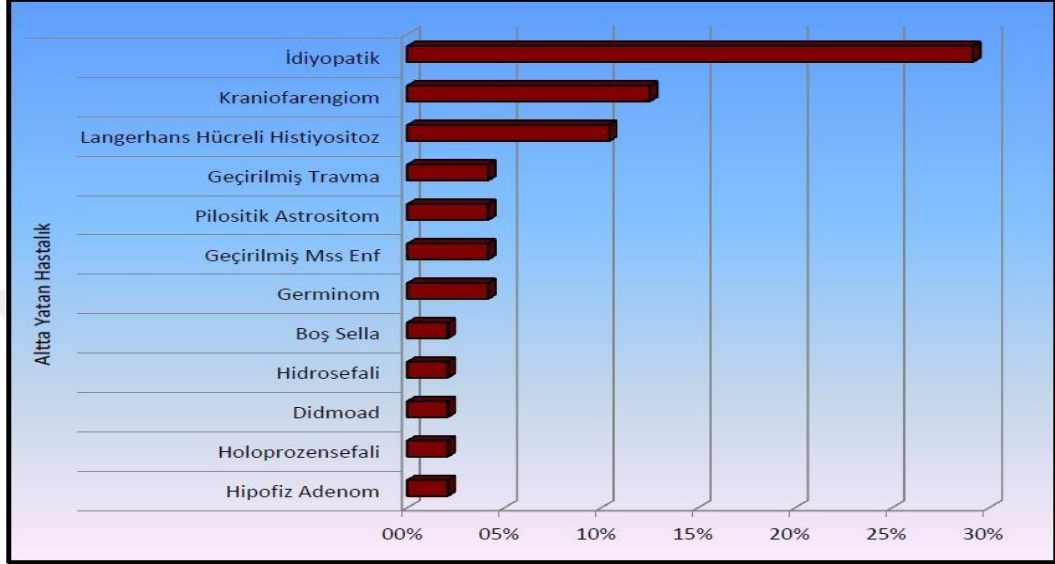
Şekil-9: Hastaların Aile Öyküsü

Tablo-8: Diabetes İnsipidus Etiyolojisi

	n	%
İdiyopatik	10	20,8%
Kraniofarengiom	14	29,2%
Langerhans Hücreli Histiyositoz	7	14,6%
Pilositik Astrositom	2	4,2%
Geçirilmiş Mss Enf	2	4,2%
Hidrocefali	1	2,1%
Didmoad	1	2,1%
Holoprozensefali	1	2,1%
Hipofiz Adenom	1	2,1%
Geçirilmiş Travma	5	10,4%
Germinom	2	4,2%
Boş Sella	2	4,2%

Santral diabetes insipidusa yol açan etiyolojik faktörler incelenecek olursa; vakaların 10'u (%20,8) idiyopatik olarak değerlendirildi. 14 hastada (%29,2) kraniofarenjiom, 7 hastada (%14,6) Langerhans hücreli histiyositoz, 1 hastada (%4,2) pilositik hücreli astrositom, 2 hastada

(%4,2) geçirilmiş MSS enfeksiyonları, 1 hastada(%2,1) hidrosefali, 1 hastada (%2,1) DİDMOAD sendromu, 1 hastada (%2,1) holoprozesafali, 1 hastada (%2,1) hipofiz adenomu, 5 hastada (%10,4) geçirilmiş kafa travması, 2 hastada (%4,2) germinom ve 2 hastada da (%4,2) boş sella saptandı.



Şekil-10: Diabetes İnsipidus Etiyolojik Nedenleri

Hastaların etiyolojik nedenini saptamaya yönelik yapılan kraniyal MRI incelemelerinde 37 hastada herhangi bir anlamlı bulgu saptanmadı. 7 hastanın (%14,6) yapılan MRI incelemesinde posterior hipofiz parlak noktasının kaybı saptandı. 5 hastada ise (%10,4) infundibulum sap kalınlığı artmış olarak bulundu. Posterior parlak noktasının kaybı olan 7 hastadan 5'inin sebebi idiyopatik iken, 1 hastanın sebebi Langerhans hücreli histiyositozdu. İfundibulum sap kalınlığı saptanmış olan 5 hastadan 2'sinde neden Langerhans hücreli histiyositoz, 1 hastada neden hipofizit, 1 hastada ise neden idiyopatik idi. Langerhans hücreli bir vakanın MRI'de ise hem posterior hipofizer parlak nokta kaybı, hem de infundibulum kalınlığında artış saptandı.

Tablo-9: Kraniyal MRI Bulguları

		n	%
Spesifik MR Bulgusu	Yok	37	77,1%
	Posterior hipofiz parlak nokta kaybı	7	14,6%
	İnfindibulum sap kalınlığı artmış	5	10,4%

İki hastada santral diabetes insipidus tanısı konulduğu esnada; etiyojolojiye yönelik yapılan incelemeler esnasında Langerhans hücreli histiyositoz tanısı almış ve tedaviye başlanmıştır. İdiopatik olarak izlenen hastaların izlemlerinde herhangi bir malignite gelişimi saptanmamıştır.

Tablo-10: Su Kısıtlama Testi Değerlendirmesi

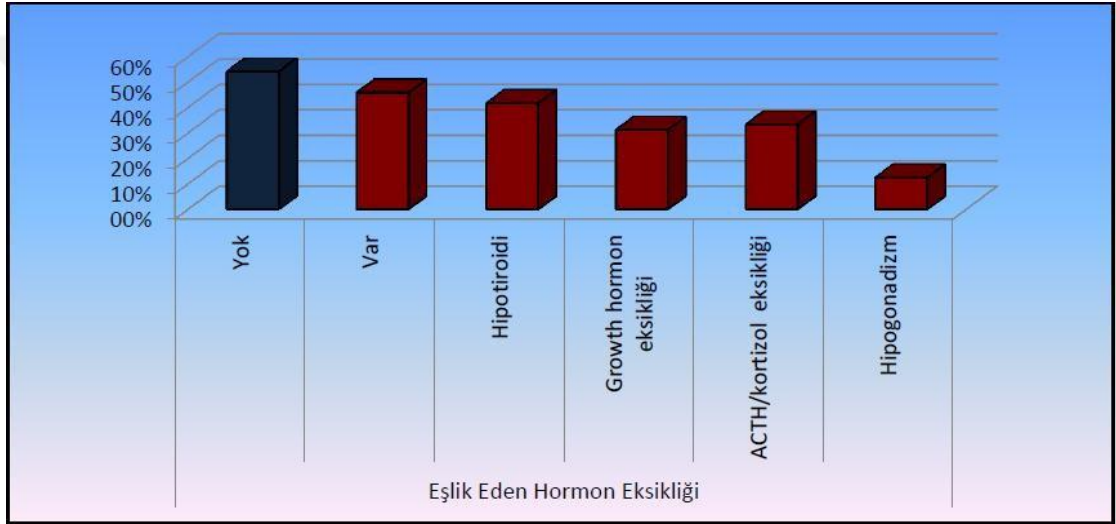
		n	%
Su KısıtlamaTESTİ	Yok	31	64,6%
	Var	17	35,4%

Hastaların %64,6'sına (31 hastaya) su kısıtlama testi yapılmamış olup, %35,4'üne (17 hastaya) su kısıtlama testi yapılarak, santral diabetes insipidus tanısı doğrulanmıştır.

Tablo-11: Santral Diabetes İnsipidusa Eşlik Eden Hormon Eksiklikleri

		n	%
Eşlik Eden Hormon Eksikliği	Yok	26	54.2%
	Var	22	45.8%
	<i>Hipotiroidi</i>	20	41.7%
	<i>Growth hormon eksikliği</i>	15	31.3%
	<i>ACTH/kortizol eksikliği</i>	16	33.3%
	<i>Hipogonadizm</i>	6	12.5%

İzole ADH eksikliği olan 26 hasta (%54,2) saptandı. 20 hastada (%41,7) hipotiroidi, 15 hastada (%31,3) büyüme hormonu eksikliği, 16 hastada (%33,3) ACTH/kortizol eksikliği ve 6 hastada (%12,5) hipogonadizm saptanmıştır. 6 hastada (%12,5) panhipopitüitarizm saptanmış olup bu 4 hormon eksikliği saptanmıştır. 5 hastada (%10,4) hastada hipotiroidi+GH eksikliği+ ACTH/kortizol eksikliği saptanmıştır. 5 hastada (%10,4) hipotiroidi+ ACTH/kortizol eksikliği, 2 hastada (%4,1) hipotiroidi+GH eksikliği, 2 hastada (%4,1) izole GH eksikliği ve 2 hastada da (%4,1) sadece hipotiroidi saptanmıştır. 1 hastada ise hiperprolaktinemi saptandı.



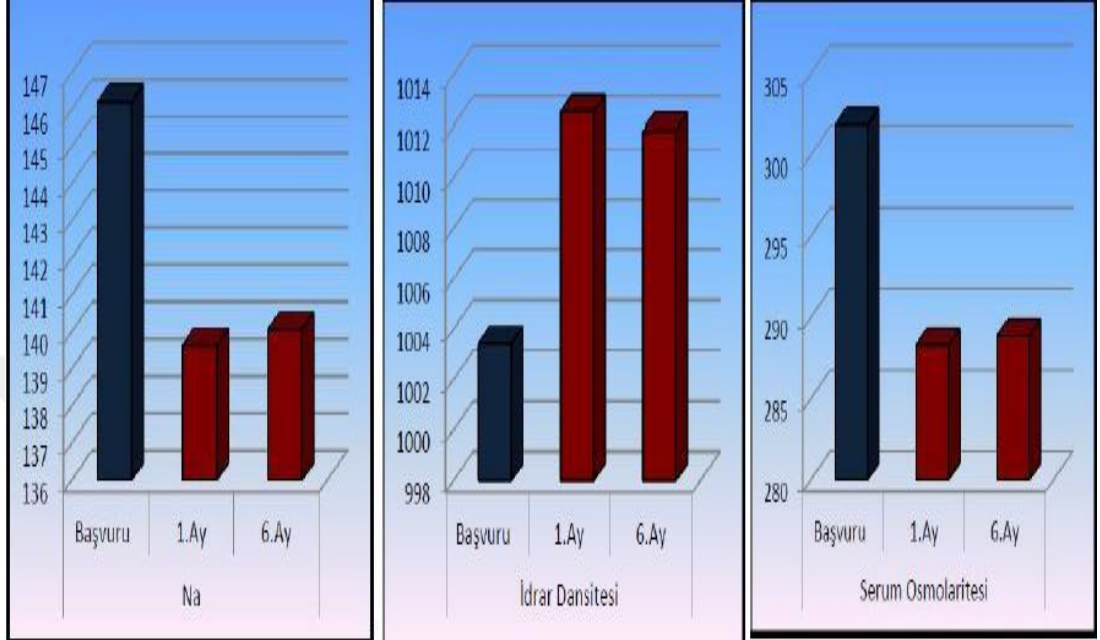
Şekil-11: Diabetes İnsipidusa Eşlik Eden Hormon Eksiklikleri

Tablo-12: Başvuru ve 1.Yıl Ağırlık ve Boy SDS Karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Ağırlık				
Başvuru	-2.9 - 2.1	-0.1	-0.1 ± 1.2	
1. Yıl	-3.1 - 3.7	0.3	0.0 ± 1.5	0.689 ^w
Boy				
Başvuru	-3.0 - 2.6	-0.5	-0.5 ± 1.4	
1.Yıl	-3.6 - 2.8	-0.9	-0.8 ± 1.4	0.007 ^w

^w Wilcoxon test

Hastaların 1.yılsonundaki ağırlık SDS'leri başvurularındaki değerlere göre ($p>0.05$) anlamlı bir değişim göstermemiştir. 1.yıl boy SDS'leri ise başvuru ile kıyaslandığında ($p>0.05$) anlamlı bir düşüş saptanmıştır.



Şekil-12: Hastaların Başvuru, 1. ve 6. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması
Başvuru dönemiyle karşılaştırıldığında 1.ay ve 6.ay serum sodyum (Na) değerleri anlamlı ($p<0,05$) düşüş göstermiştir. Yine 1.ay ve 6.ay idrar dansitesi başvuru dönemine göre anlamlı ($p<0,05$) artış göstermiştir. 1.ay ve 6.ay Na serum osmolaritesi başvuru dönemine göre anlamlı ($p<0,05$) düşüş göstermiştir.

Tablo-13: İdiyopatik ve Organik SDİ Karşılaştırılması

		İdiyopatik		Organik		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Başvuru Yaş (ay)		129.3 ± 47.9	126.0	97.4 ± 52.8	88.5	0.087 ^m
Cinsiyet	Kız	5	50.0%	15	39.5%	0.548 ^{x²}
	Erkek	5	50.0%	23	60.5%	
Başvuru Boy		-0.8 ± 1.4	-0.6	-0.5 ± 1.4	-0.5	0.576 ^m
1. Yıl Boy		-0.8 ± 1.3	-0.7	-0.7 ± 1.5	-0.9	0.955 ^m
Eşlik Eden Hormon Eksikliği	Yok	8	80.0%	18	47.4%	0.065 ^{x²}
	Var	2	20.0%	20	52.6%	
Hipotiroidi	Yok	9	90.0%	19	50.0%	0.022 ^{x²}
	Var	1	10.0%	19	50.0%	
Growth hormon eksikliği	Yok	9	90.0%	24	63.2%	0.103 ^{x²}
	Var	1	10.0%	14	36.8%	
ACTH/kortizol eksikliği	Yok	10	100.0%	22	57.9%	0.012 ^{x²}
	Var	0	0.0%	16	42.1%	
Hipogonadizm	Yok	10	100.0%	32	84.2%	0.320 ^{x²}
	Var	0	0.0%	6	15.8%	
Görme Bozukluğu	Yok	10	100.0%	31	81.6%	0.318 ^{x²}
	Var	0	0.0%	7	18.4%	
Baş Ağrısı	Yok	10	100.0%	32	84.2%	0.320 ^{x²}
	Var	0	0.0%	6	15.8%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

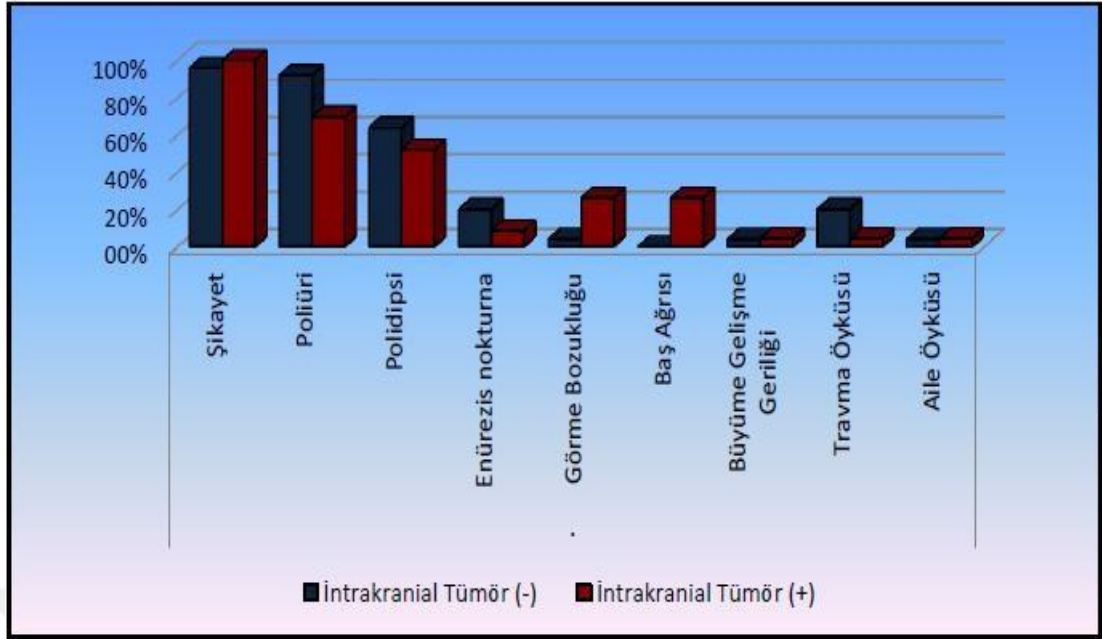
Beşi kız, 5'i erkek olan idiyopatik SDİ grubunda ortalama tanı başvuru yaşı 126 ay (129,3 ±47,9) olarak bulundu. Organik nedene bağlı SDİ grubunun (15'i kız, 23'ü erkek) ortalama tanı yaşı 88,5 ay (97,4±52,8) idi. İdiyopatik SDİ grubunun %80'inde eşlik eden hormon eksikliği yokken, organik grupta bu oran %47,4 idi. İdiyopatik ve organik olan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, başvuru ve 1. yıl boyları, herhangi bir eşlik eden hormon oranı, büyüme hormon eksikliği oranı, hipogonadizm oranı, görme bozukluğu oranı, baş ağrısı oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). İdiyopatik olan grupta hipotiroidi oranı organik olan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha düşük saptandı. İdiyopatik olan grupta ACTH/kortizol eksikliği oranı organik olan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha düşüktü. Baş ağrısı, görme bozuklukları idiyopatik grupta hiç gözlenmeyen başvuru şikayetleri idi.

Tablo-14: İntrakraniyal ve Non-İntrakraniyal Grup Karşılaştırması

		İntrakraniyal Tümör (-)		İntrakraniyal Tümör (+)		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Başvuru Yaş (ay)		129.3 ± 47.9	126.0	97.4 ± 52.8	88.5	0.749 ^m
Cinsiyet	Kız	13	52.0%	7	30.4%	0.130 ^{x²}
	Erkek	12	48.0%	16	69.6%	
Şikayet	Yok	1	4.0%	0	0.0%	1.000 ^{x²}
	Var	24	96.0%	23	100%	
Poliüri	Yok	2	8.0%	7	30.4%	0.047 ^{x²}
	Var	23	92.0%	16	69.6%	
Polidipsi	Yok	9	36.0%	11	47.8%	0.406 ^{x²}
	Var	16	64.0%	12	52.2%	
Enürezis nokturna	Yok	20	80.0%	21	91.3%	0.268 ^{x²}
	Var	5	20.0%	2	8.7%	
Görme Bozukluğu	Yok	24	96.0%	17	73.9%	0.030 ^{x²}
	Var	1	4.0%	6	26.1%	
Baş Ağrısı	Yok	25	100.0%	17	73.9%	0.006 ^{x²}
	Var	0	0.0%	6	26.1%	
Büyüme Gelişme Geriliği	Yok	24	96.0%	22	95.7%	1.000 ^{x²}
	Var	1	4.0%	1	4.3%	
Travma Öyküsü	Yok	20	80.0%	22	95.7%	0.101 ^{x²}
	Var	5	20.0%	1	4.3%	
Aile Öyküsü	Yok	24	96.0%	22	95.7%	1.000 ^{x²}
	Var	1	4.0%	1	4.3%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

İntrakraniyal grubun 7'si kız, 16'sı erkek iken, non-intrakraniyal grubun 13'ü kız,12'si erkek olarak saptandı. İntrakraniyal tümör olan ve olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, şikayet oranı, polidipsi oranı, enürezis nokturna oranı, büyüme gelişme geriliği oranı, travma öyküsü oranı, aile öyküsü oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. İntrakraniyal tümör olan grupta poliüri oranı intrakraniyal tümör olmayan gruptan anlamlı (p< 0,05) olarak daha düşüktü. İntrakraniyal tümör olan grupta görme bozukluğu oranı, baş ağrısı oranı intrakraniyal tümör olmayan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti. Travma öyküsü non-intrakraniyal grupta daha fazla iken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil-13: İntrakraniyal ve Non İntrakraniyal Grubun Karşılaştırılması

Tablo-15: İntrakraniyal ve Non-İntrakraniyal Grup Serum Sodyum ve Osmolarite Karşılaştırılması

	İntrakraniyal Tümör (-)		İntrakraniyal Tümör (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Na					
Başvuru	143.9 ± 4.5	142.5	146.8 ± 7.2	144.0	0.506 ^m
1.Ay	140.1 ± 4.2	139.0	139.5 ± 3.5	140.0	0.934 ^m
6.Ay	140.3 ± 3.0	140.0	140.0 ± 3.3	140.0	0.579 ^m
Serum Osmolaritesi					
Başvuru	296.6 ± 9.2	293.0	303.2 ± 13.7	299.0	0.420 ^m
1.Ay	288.3 ± 7.4	286.0	288.3 ± 6.7	288.5	0.828 ^m
6.Ay	288.6 ± 6.3	288.0	288.9 ± 6.3	289.0	0.921 ^m

^m Mann-whitney u test

İntrakraniyal tümör olmayan grupta başvuru sodyum ortalaması 142,5 (143,9±4,5) iken intrakraniyal grupta sodyum ortalaması 144 (146,8±7,2) olarak bulundu. İntrakraniyal tümör olan ve olmayan grupta başvuru döneminde, 1. ay, 6.ay Na değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. İntrakraniyal tümör olan ve olmayan grupta başvuru döneminde, 1. ay, 6.ay serum osmolaritesi anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir.

Tablo- 16: Eşlik Eden Hormon Eksikliği Olan ve Olmayan Grup Karşılaştırması

	Eşlik Eden Hormon Eksikliği (-)		Eşlik Eden Hormon Eksikliği(+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Başvuru Yaş (ay)	104.0 ± 52.7	109.0	104.0 ± 54.4	86.5	0.975 ^m
Cinsiyet	Kız	8 30.8%	12 54.5%		0.096 ^{x²}
	Erkek	18 14.3%	10 45.5%		
Başvuru Ağırlık	-0.2 ± 1.3	-0.2	-0.1 ± 1.1	-0.1	0.909 ^m
1. Yıl Ağırlık	-0.4 ± 1.4	-0.4	0.6 ± 1.4	0.8	0.026 ^m
Başvuru Boy	-0.1 ± 1.5	0.0	-1.0 ± 1.2	-1.0	0.017 ^m
1. Yıl Boy	-0.4 ± 1.4	-0.5	-1.2 ± 1.3	-1.0	0.047 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

Eşlik eden hormon eksikliği olmayan 8'i kız, 18'i erkek 26 hastanın ortalama başvuru yaşı 109 ay (104,0±52,7) iken, eşlik eden hormon eksikliği olan 12'si kız 10'u erkek 26 hastanın ortalama başvuru yaşı 86,5 (104,0±54,4) aydı. Eşlik eden hormon eksikliği olan ve olmayan grupta hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, başvuru ağırlık değeri anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. Eşlik eden hormon eksikliği olan grupta 1.yıl ağırlık eşlik eden hormon değişikliği olmayan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti. Eşlik eden hormon eksikliği olan grupta başvuru, 1.yıl boy eşlik eden hormon değişikliği olmayan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha düşük olarak saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Santral diabetes insipidus; farklı nedenlerle ortaya çıkan; poliüri, polidipsi, daha önceden tamamen kuru kalan çocuklarda enürezis gelişmesi, kilo alamama ve büyümede duraklama gibi semptomlarla seyreden bir hastalıktır. Bizim vakalarımızda da başvuru yakınmaları benzer olup en yaygın başvuru şikâyeti poliüri idi ve bu bulgu daha önceden yapılan çalışmalar ile benzerdi (94,95). Hastaların önemli bir kısmında (%79,2) altta yatan etiyolojik nedenlerin bulunabileceğini saptadık. Bu çalışmada intrakraniyal tümör insidansı %41,6 olarak bulundu. Bu da Çatlı ve arkadaşları (96) ile Magnie ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmalara benzerdi. Ancak Al Agha ve arkadaşlarının (98) yaptığı diğer bir çalışmaya göre (%8) yüksek saptandı. Bizim çalışmamızda SDİ en yaygın nedeni kraniofarenjiom olarak bulundu. Vakaların %20,8 ise idiopatik olarak değerlendirildi. Önceki çalışmalarda da idiopatik SDİ sıklığı %6-52 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (23,24,95,97-100). Benzer olarak biz de 57,4±39,4 ay takip periyodunda hastaların yaklaşık %20 kadarının etiyolojisini açıklayacak herhangi bir neden bulamadık. Ayrıca idiopatik olarak sınıflandırılan hastaların bir kısmının, genetik inceleme yapılması durumunda %7-8 oranında genetik bir tanı almalarının mümkün olabileceği unutulmamalıdır (1). Yedi hastada (%14,5) Langerhans hücreli histiyositoz saptandı, bu da Al Agha ve arkadaşları (98) ve Buyst ve arkadaşlarının (95) verilerine benzerdi. Bizim çalışmamızda SSS malformasyonları nedeniyle SDİ 4 hastada (%8,4) saptandı. Bu Santiprabhob ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara göre daha düşük olarak saptandı (1,101). Bunun nedeni son yıllarda beyin malformasyonlu çocukların daha yüksek sağ kalım oranları ve ek olarak geliştirilmiş çözünürlük teknikleri ile yeni MR çekimleri olabilir. Biz çalışmamızın 2000 yılından itibaren tanı alan hastaları içermekte olması nedeniyle SSS malformasyon oranını düşük saptamış olduğumuzu düşünüyoruz.

MRI'de posterior hipofizer parlak noktasının varlığı nörohipofizin fonksiyonunu gösteren önemli bir göstergedir. Bu sinyalin yokluğu SDİ

tanısında önemli ancak spesifik olmayan bir bulgudur (102,103). Kalınlaşmış infundibulum, hipofizer sap ya da her ikisinin varlığı infiltratif hastalıkların varlığını akla getirmelidir. Bu çalışmada 1 hastada tanıda hem posterior hipofizer parlak nokta kaybı, hem de infundibulum kalınlığında artış, etiyojisine yönelik testlerinde ise Langerhans hücreli histiositoz saptandı. Diğer bir hastada posterior parlak nokta kaybı tanısında bulunmuş olup etiyojide yine Langerhans hücreli histiositoz saptandı. Bu bilgi bize idiyomatik SDİ vakalarının tanısında ve takibinde MRI ile izlenilmesinin önemini vurgulamaktadır ve literatürde de tanıda ve takipte tanı alan intrakraniyal tümör tanılı hastalar mevcuttur (101,104).

Vakalarımızın yarıya yakın kısmında (%54,2) sadece AVP eksikliği görülürken, SDİ'ye eşlik eden ön hipofizer hormon eksikliği görülme oranı %45,8 olarak saptandı ve bu oran diğer çalışmalarla kıyaslanabilirdi. Çatlı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (96) bu oran %53, Magnie ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada ise %61 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda SDİ'ye en sık eşlik eden hormon eksikliği hipotiroidi iken 2. olarak sekonder adrenal yetmezlik, sonrasında da büyüme hormon eksikliği ve hipogonadotropik hipogonadizm saptandı. Bu literatürdeki çalışmalar ile benzer bir bulguydu (96,105). Ancak büyüme hormon eksikliğini en sık olarak bildiren çalışmalar da mevcuttur (94,104). SDİ tanılı tüm hastalarda hipotalamohipofizer sistemin özellikle TSH ve BH'nun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da çoğul hormon eksiklerinin organik nedenlerin olduğu grupta daha sık görüldüğü saptandı. Çoğul hormon eksikliği olan vakaların altında organik bir nedenin bulunmasının daha olası olduğu bildirilmiştir.

SDİ'li çocukların boy ve ağırlıklarının takibi önemlidir. Büyümede duraksama organik SDİ un önemli bir indikatörüdür. SDİ'li çocukların geliş ağırlık ve boylarına bakıldığında altta organik bir etioloji olan vakalarda ağırlık ve boyun daha geri olması genelde çoğul hormon eksikliğinin varlığına işaret eder (106). Ancak Magnie ve arkadaşları (97) organik ve idiyomatik SDİ da büyüme gecikmesi arasında ciddi bir fark saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da başvuru ve 1. yıl boy değerleri arasında idiyomatik ve organik grup arasında herhangi bir fark saptanmadı. Ayrıca eşlik eden

hormone eksikliği olan grupta 1. yıl ağırlık eşlik eden hormon değişikliği olmayan gruptan anlamlı olarak daha ylıksekti. Eşlik eden hormon eksikliği olan grupta başvuru, 1. yıl boy eşlik eden hormon değişikliği olmayan gruptan anlamlı olarak daha dlıkşuk olarak saptandı. Bu sonucun multifaktoryel bir olay olup, buna eşlik eden hormon eksiklikleri, intrakraniyal tlmrm tanısı ile takip edilen hastaların yeterince beslenememeleri, radyoterapi veya kemoterapi alması, erken puberteye girmeleri veya diğer endokrinopatiler ile de ilişkili olabileceğini dlicşundük.



KAYNAKLAR

1. Werny D, Elfers C, Perez FA, Pihoker C, Roth CL. Pediatric Central Diabetes Insipidus: Brain Malformations Are Common and Few Patients Have Idiopathic Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3074–80.
2. Tasçioğlu B. Sellar Bölge Anatomisi. *Türk Nöroşirürji Derg.* 2006;16:75–6.
3. Doğan Taner. Fonksiyonel nöroanatomi. 7. baskı. Taner D., editor. Ankara: Güneş Kitabevi; 2002. 194-8 p.
4. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 39.th ed. Standring S, editor. Edinburgh: Elsevier, Churchill-Livingstone; 2005. 381-3 p.
5. Stanfield JP. The Blood Supply Of The Human Pituitary Gland. *J Anat.* 1960;94:257–73.
6. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:278–84.
7. Guyton AC HJ. *Textbook of Medical Physiology.* IX. Ed. Guyton AC HJ, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2006. 918-28 p.
8. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, Young WF, Ryan N, Randall RV. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:461–74.
9. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen HMK. Anterior pituitary. In: *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2003. p. 177–279.
10. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM. The Thyrotropin (TSH)-Releasing Hormone Receptor: Interaction with TSH and Autoantibodies. *Endocr Rev.* Endocrine Society; 2011;19:673–716.
11. Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi. *Turk Neph Dial Transpl.* 2011;20:115–31.
12. Haycock GB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Pediatr Nephrol.* Springer-Verlag; 1995;9:375–81.
13. Kondo N, Arima H, Banno R, Kuwahara S, Sato I, Oiso Y. Osmoregulation of vasopressin release and gene transcription under acute and chronic hypovolemia in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286:337–46.
14. Darendeliler F. Hipofiz Bezi ve Hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T, editors. *Pediyatri.* 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. p. 1507–25.
15. Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, Sasamata M. Vasopressin receptor antagonists: potential indications and clinical results. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7:124–9.
16. Kantarcı G, Demiran G. Eski Hastalıklar İçin Yeni Fırsatlar: Aküretikler (Vazopresin Reseptör Antagonistleri). *Turk Neph Dial Transpl.* 2011;20:14–8.
17. Fujisawa Y, Miyatake A, Hayashida Y, et al. Role of vasopressin on

- cardiovascular changes during hemorrhage in conscious rats. *Am J Physiol.* 1994;267:1713–8.
18. Pullan PT, Johnston CI, Anderson WP, Korner PI. Plasma vasopressin in blood pressure homeostasis and in experimental renal hypertension. *Am J Physiol.* 1980;239:81–7.
 19. Garcia R, Cantin M, Thibault G. Role of right and left atria in natriuresis and atrial natriuretic factor release during blood volume changes in the conscious rat. *Circ Res.* 1987;61:99–106.
 20. Takamata A, Mack GW, Stachenfeld NS, Nadel ER. Body temperature modification of osmotically induced vasopressin secretion and thirst in humans. *Am J Physiol.* 1995 Oct;269:874–80.
 21. Takamata A, Mack GW, Gillen CM, Nadel ER. Sodium appetite, thirst, and body fluid regulation in humans during rehydration without sodium replacement. *Am J Physiol.* 1994;266:1493–502.
 22. Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW, Kirkland JL. Central diabetes insipidus. 22 years' experience. *Am J Dis Child.* 1986;140:551–4.
 23. Wang LC, Cohen ME, Duffner PK. Etiologies of central diabetes insipidus in children. *Pediatr Neurol.* 1994;11:273–7.
 24. Richards GE, Thomsett MJ, Boston BA, DiMeglio LA, Shulman DI, Draznin M. Natural History of Idiopathic Diabetes Insipidus. *J Pediatr.* 2011;159:566–70.
 25. Pedersen EB, Lamm LU, Albertsen K, et al. Familial cranial diabetes insipidus: a report of five families. Genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *Q J Med.* 1985;57:883–96.
 26. Os I, Aakesson I, Enger E. Plasma vasopressin in hereditary cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand.* 1985;217:429–34.
 27. Toth EL, Bowen PA, Crockford PM. Hereditary central diabetes insipidus: plasma levels of antidiuretic hormone in a family with a possible osmoreceptor defect. *Can Med Assoc J.* 1984;131:1237–41.
 28. Grosse Aldenhövel HB, Gallenkamp U, Sulemana CA. Juvenile onset diabetes mellitus, central diabetes insipidus and optic atrophy (Wolfram syndrome)--neurological findings and prognostic implications. *Neuropediatrics.* 1991;22:103–6.
 29. Thompson CJ, Charlton J, Walford S, Baird J, Hearnshaw J, McCulloch A, et al. Vasopressin secretion in the DIDMOAD (Wolfram) syndrome. *Q J Med.* 1989;71:333–45.
 30. Osman AA, Saito M, Makepeace C, Permutt MA, Schlesinger P, Mueckler M. Wolframin expression induces novel ion channel activity in endoplasmic reticulum membranes and increases intracellular calcium. *J Biol Chem.* 2003;278:52755–62.
 31. Riggs AC, Bernal-Mizrachi E, Ohsugi M, et al. Mice conditionally lacking the Wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Diabetologia.* 2005;48:2313–21.
 32. Labib M, McPhate G, Marks V. Post-traumatic diabetes insipidus combined with primary polydipsia. *Postgrad Med J.* 1987;63:33–5.
 33. Defoer F, Mahler C, Dua G, Appel B. Posttraumatic diabetes insipidus. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1987;38:397–9.
 34. Hadani M, Findler G, Shaked I, Sahar A. Unusual delayed onset of diabetes insipidus following closed head trauma. Case report. *J*

- Neurosurg. 1985;63:456–8.
35. Jenkins HR, Hughes IA, Gray OP. Cranial diabetes insipidus in early infancy. *Arch Dis Child*. 1988;63:434–5.
 36. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, et al. Neurohypophyseal function in postpartum hypopituitarism: impaired plasma vasopressin response to osmotic stimuli. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:560–5.
 37. Piech JJ, Thieblot P, Haberer JP, Delatour M, Moinade S, Gaillard G. Twin pregnancy with acute hepatic steatosis followed by antehypophyseal insufficiency and diabetes insipidus. *Press médicale (Paris, Fr)* 1983). 1985;14:1421–3.
 38. Seckl JR, Dunger DB, Lightman SL. Neurohypophyseal peptide function during early postoperative diabetes insipidus. *Brain*. 1987;110:737–46.
 39. Masera N, Grant DB, Stanhope R, Preece MA. Diabetes insipidus with impaired osmotic regulation in septo-optic dysplasia and agenesis of the corpus callosum. *Arch Dis Child* 1994;70:51–3.
 40. Tawa R, Kaino Y, Ito T, Goto Y, Kida K, Matsuda H. A case of Kabuki make-up syndrome with central diabetes insipidus and growth hormone neurosecretory dysfunction. *Acta Paediatr Jpn*. 1994;36:412–5.
 41. Van Gool S, de Zegher F, de Vries LS, et al. Alobar holoprosencephaly, diabetes insipidus and coloboma without craniofacial abnormalities: a case report. *Eur J Pediatr*. 1990;149:621–2.
 42. Ono N, Kakegawa T, Zama A, et al. Suprasellar germinomas; relationship between tumour size and diabetes insipidus. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;114:26–32.
 43. Tarng DC, Huang TP. Diabetes insipidus as an early sign of pineal tumor. *Am J Nephrol*. 1995;15:161–4.
 44. Appignani B, Landy H, Barnes P. MR in idiopathic central diabetes insipidus of childhood. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:1407–10.
 45. Hung W, Fitz CR. The primary empty-sella syndrome and diabetes insipidus in a child. *Acta Paediatr*. 1992;81:459–61.
 46. Foresti V, Casati O, Villa A, Lazzaro A, Confalonieri F. Central diabetes insipidus due to acute monocytic leukemia: case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 1992;15:127–30.
 47. Broadbent V, Dunger DB, Yeomans E, Kendall B. Anterior pituitary function and computed tomography/magnetic resonance imaging in patients with Langerhans cell histiocytosis and diabetes insipidus. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:649–54.
 48. Tien RD, Newton TH, Mcdermote MW, Dillon WP, Kucharczyk J. Thickened Pituitary Stalk on MR Images in Patients with Diabetes Insipidus and Langerhans Cell Histiocytosis. :703–8.
 49. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993;329:683–9.
 50. Paja M, Estrada J, Ojeda A, Ramón y Cajal S, García-Uría J, Lucas T. Lymphocytic hypophysitis causing hypopituitarism and diabetes insipidus, and associated with autoimmune thyroiditis, in a non-pregnant woman. *Postgrad Med J*. 1994;70:220–4.

51. Kojima H, Nojima T, Nagashima K, Ono Y, Kudo M, Ishikura M. Diabetes insipidus caused by lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:1399–401.
52. Christensen C, Bank A. Meningococcal meningitis and diabetes insipidus. *Scand J Infect Dis.* 1988;20:341–3.
53. Sloane AE. Transient diabetes insipidus following listeria meningitis. *Ir Med J.* 1989;82:132–4.
54. Brändle M, Vernazza PL, Oesterle M, Galeazzi RL. Cerebral toxoplasmosis with central diabetes insipidus and panhypopituitarism in a patient with AIDS. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:684–7.
55. Mena W, Royal S, Pass RF, Whitley RJ, Philips JB. Diabetes insipidus associated with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1993;122:911–3.
56. Watanabe A, Ishii R, Hirano K, et al. Central diabetes insipidus caused by nonspecific chronic inflammation of the hypothalamus: case report. *Surg Neurol.* 1994;42:70–3.
57. Arisaka O, Arisaka M, Ikebe A, et al. Central diabetes insipidus in hypoxic brain damage. *Childs Nerv Syst* 1992;8:81–2.
58. Outwater KM, Rockoff MA. Diabetes insipidus accompanying brain death in children. *Neurology.* 1984;34:1243–6.
59. Fiser DH, Jimenez JF, Wrape V, Woody R. Diabetes insipidus in children with brain death. *Crit Care Med.* 1987;15:551–3.
60. Hohenegger M, Vermes M, Mauritz W, Redl G, Sporn P, Eiselsberg P. Serum vasopressin (AVP) levels in polyuric brain-dead organ donors. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1990;239:267–9.
61. Davison JM, Sheills EA, Barron WM, Robinson AG, Lindheimer MD. Changes in the metabolic clearance of vasopressin and in plasma vasopressinase throughout human pregnancy. *J Clin Invest.* 1989;83:1313–8.
62. Kleeman CR, Rubini ME, Lamdin E, Epstein FH. Studies on alcohol diuresis. II. The evaluation of ethyl alcohol as an inhibitor of the neurohypophysis. *J Clin Invest.* 1955;34:448–55.
63. Tata PS, Buzalkov R. Vasopressin studies in the rat. 3. Inability of ethanol anesthesia to prevent ADH secretion due to pain and hemorrhage. *Pflügers Arch für die gesamte Physiol des Menschen und der Tiere.* 1966;290:294–7.
64. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol.* 1989;256:664–71.
65. Wille S, Aili M, Harris A, Aronson S. Plasma and urinary levels of vasopressin in enuretic and non-enuretic children. *Scand J Urol Nephrol.* 1994;28:119–22.
66. Terho P, Kekomäki M. Management of nocturnal enuresis with a vasopressin analogue. *J Urol.* 1984;131:925–7.
67. Evans JH, Meadow SR. Desmopressin for bed wetting: length of treatment, vasopressin secretion, and response. *Arch Dis Child.* 1992;67:184–8.
68. Steffens J, Netzer M, Isenberg E, Alloussi S, Ziegler M. Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis. Results of a controlled

- prospective study. *Eur Urol*. 1993;24:366–70.
69. Koskimies O, Pylkkänen J, Vilkska J. Water intoxication in infants caused by the urine concentration test with vasopressin analogue (DDAVP). *Acta Paediatr Scand*. 1984;73:131–2.
 70. Uribarri J, Kaskas M. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus and bilateral nonobstructive hydronephrosis. *Nephron* 1993;65(3):346–9.
 71. Seow WK, Thomsett MJ. Dental fluorosis as a complication of hereditary diabetes insipidus: studies of six affected patients. *Pediatr Dent*. 1994;16:128–32.
 72. Crigler JF. Commentary: On the use of pitressin in infants with neurogenic diabetes insipidus. *J Pediatr*. 1976;88:295–6.
 73. Davidson S, Frand M, Rotem Y. Primary polydipsia in infancy: a benign disorder simulating diabetes insipidus. *Clin Pediatr (Phila)*. 1978;17:419–20.
 74. Rivkees SA, Dunbar N, Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low renal solute load formula, thiazide diuretics. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:459–69.
 75. Jakobsson B, Berg U. Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr*. 1994;83:522–5.
 76. Muglia LJ, Majzoub JA. Diabetes Insipidus. In: F.Burg, J. Ingelfinger EW, editor. *Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy*. Vol. 14. Philadelphia: W. B. Saunders; 1993. p. 318–9.
 77. Wise-Faberowski L, Soriano SG, Ferrari L, McManus ML, Wolfsdorf JL, Majzoub J, et al. Perioperative management of diabetes insipidus in children. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004;16:220–5.
 78. Seckl JR, Dunger DB, Bevan JS, Nakasu Y, Chowdrey C, Burke CW, et al. Vasopressin antagonist in early postoperative diabetes insipidus. *Lancet (London, England)*. 1990;(8702):1353–6.
 79. Moreno-Sánchez D, Casis B, Martín A, Ortiz P, Castellano G, Muñoz MT, et al. Rhabdomyolysis and cutaneous necrosis following intravenous vasopressin infusion. *Gastroenterology*. 1991;101:529–32.
 80. Pierce ST, Nickl N. Rhabdomyolysis associated with the use of intravenous vasopressin. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:424–7.
 81. Mauro VF, Bingle JF, Ginn SM, Jafri FM. Torsade de pointes in a patient receiving intravenous vasopressin. *Crit Care Med*. 1988;16:200–1.
 82. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*. 1989;31:199–202.
 83. Bouley R, Breton S, Sun T, et al. Nitric oxide and atrial natriuretic factor stimulate cGMP-dependent membrane insertion of aquaporin 2 in renal epithelial cells. *J Clin Invest*. 2000;106:1115–26.
 84. Wallerath T, Witte K, Schäfer SC, et al. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:13357–62.

85. Moses AM, Sangani G, Miller JL. Proposed cause of marked vasopressin resistance in a female with an X-linked recessive V2 receptor abnormality. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1184–6.
86. Waring AJ, Kajdi LTV. A congenital defect of water metabolism. *Am J Dis Child* 1945;69:323–4.
87. Langley JM, Balfe JW, Selander T, Ray PN, Clarke JT. Autosomal recessive inheritance of vasopressin-resistant diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 1991;38:90–4.
88. Knoers N, Monnens LA. A variant of nephrogenic diabetes insipidus: V2 receptor abnormality restricted to the kidney. *Eur J Pediatr.* 1991;150:370–3.
89. Navarro JF, Quereda C, Quereda C, et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis* 1996;27:431–4.
90. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:449–56.
91. Höhler T, Teuber G, Wanitschke R, Meyer zum Büschenfeld KH. Indomethacin treatment in amphotericin B induced nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Investig* 1994;72:769–71.
92. Vigerat P, Kanfer A, Kenouch S, Blanchet F, Mougénot B, Méry JP. Nephrogenic diabetes insipidus and distal tubular acidosis in methicillin-induced interstitial nephritis. *Adv Exp Med Biol.* 1987;212:129–34.
93. Quinn BP, Wall BM. Nephrogenic diabetes insipidus and tubulointerstitial nephritis during continuous therapy with rifampin. *Am J Kidney Dis* 1989;14:217–20.
94. Liu S-Y, Tung Y-C, Lee C-T, et al. Clinical characteristics of central diabetes insipidus in Taiwanese children. *J Formos Med Assoc* 2013;112:616–20.
95. De Buyst J, Massa G, Christophe C, Tenoutasse S, Heinrichs C. Clinical, hormonal and imaging findings in 27 children with central diabetes insipidus. *Eur J Pediatr* 2007;166:43–9.
96. Catli G, Abaci A, Demir K, et al. Clinical profile and etiologies of children with central diabetes insipidus: a single-center experience from Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:499–502.
97. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343:998–1007.
98. Al-Agha AE, Thomsett MJ, Ratcliffe JF, Cotterill AM, Batch JA. Acquired central diabetes insipidus in children: a 12-year Brisbane experience. *J Paediatr Child Health* 2001;37:172–5.
99. Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW. Central Diabetes Insipidus. *Am J Dis Child* 1986;140:551.
100. Bajpai A, Kabra M, Menon PSN. Central diabetes insipidus: clinical profile and factors indicating organic etiology in children. *Indian Pediatr.* 2008;45:463–8.
101. Santiprabhob J, Likitmaskul S, Boonyasiri A, Boonsathorn S, Buddawong T. Etiologies of central diabetes insipidus in Thai children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:653–61.
102. Maghnie M, Sommaruga MG, Beluffi G, Severi F. Role of MR imaging in the evaluation of the functional status of the posterior pituitary

- gland: the view of a pediatric endocrinologist. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14:1443–5.
103. Maghnie M, Villa A, Arico M, et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:795–800.
 104. Ersoy M, Darendeliler F, Baş F, Bundak R, Saka N, Günöz H. Çocukluk Dönemi Santral Diyabetes İnsipidus Vakalarının Etiyolojik Değerlendirmesi. 2008;8:217–20.
 105. Kittayalaksakun S, Suttipong W, Srivuthana S. Children with clinical central diabetes insipidus at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 4:17–22.
 106. Yavuz TDF. Çocukluk döneminde santral diabetes insipidusun etiyolojik değerlendirilmesi. *Klin Gelişim.* 1999;12:803–7.



EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

Dİ:diabetes insipidus

SDİ: Santral diabetes insipidus

NDİ: Nefrojenik diabetes insipidus

ADH: Antidiüretik hormon

GH: Büyüme hormonu

TSH: Tiroid stimulan hormon

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

LH: Luteizan hormon

FSH: Folikül stimulan faktör

AVP: Arjinin vazopressin

T4: Tiroksin

T3: triiyodotironin

SON: Supraoptik nükleus

PVN: Paraventriküler nükleus

cAMP: siklik adenozin monofosfat

VWF: von Willebrand faktör

F-8: Faktör 8

dDAVP: desmopressin

SİADH: Uygunsuz ADH salınımı

ESS: Ekstrasellüler sıvı

AQP2:Akuaporin 2 kanalları

Cys: sistein

Tyr: tirozin

Phe: fenilalanin

Gln: glutamin

Asn: asparajin

Pro: prolin

Arg: arjinin

Ek-2: Tablolar Dizini

Tablo-1: Hipofiz Hormonları	4
Tablo-2: Santral Diabetes İnsipidus Nedenleri	17
Tablo-3: Nefrojenik Diabetes İnsipidus Nedenleri.....	24
Tablo-4: Hastaların Genel Özellikleri.....	27
Tablo-5: Hastaların Başvuru Ağırlık ve Boy SDS'si ile Takip Süreleri	28
Tablo-6: Hastaların Başvuru Sodyum, İdrar Dansitesi ve Serum Osmolarite Değerleri.....	28
Tablo-7: Hastaların Başvuru Şikayetleri	29
Tablo-8: Diabetes İnsipidus Etiyolojisi	31
Tablo-9: Kraniyal MRI Bulguları.....	32
Tablo-10: Su Kısıtlama Testi Değerlendirmesi	32
Tablo-11: Santral Diabetes İnsipidusa Eşlik Eden Hormon Eksiklikleri	33
Tablo-12: Başvuru ve 1.Yıl Ağırlık ve Boy SDS Karşılaştırılması	34
Tablo-13: İdiopatik ve Organik SDİ Karşılaştırılması	35
Tablo-14: İntrakraniyal ve Non-İntrakraniyal Grup Karşılaştırılması	36
Tablo-15: İntrakraniyalve Non-İntrakraniyal Grup Serum Sodyum ve Osmolarite Karşılaştırılması	37
Tablo-16: Eşlik Eden Hormon Eksikliği Olan ve Olmayan Grup Karşılaştırılması	38

Ek-3: Şekiller Dizini

Şekil-1: Hipofiz Bezi Anatomisi.....	3
Şekil- 2: Hipofizden Salınan Hormonlar.....	6
Şekil-3: ADH Hormonunun Yapısı	7
Şekil-4: ADH Hormonunun Sentezi	8
Şekil-5: ADH Hormonunun Sentezinin Kontrolü	11
Şekil-6: Değişik Desmopressin Preparatlarının Doz Eşdeğerlilikleri	23
Şekil-7: Hastaların Başvuru Şikayetleri.....	29
Şekil-8: Hastaların Travma Öyküsü.....	30
Şekil-9: Hastaların Aile Öyküsü	30
Şekil-10: Diabetes İnsipidus Etiyolojik Nedenleri.....	31
Şekil-11: Diabetes İnsipidusa Eşlik Eden Hormon Eksiklikleri	33
Şekil-12: Hastaların Başvuru, 1. ve 6. Ay Değerlerinin Karşılaştırılması	34
Şekil-13: İntrakraniyal ve Non İntrakraniyal Grubun Karşılaştırılması.....	37

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın planlama, y¼r¼tme ve değerlendirme safhalarında benden desteğini ve sabrını esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Halil Sağlam'a, eğitim s¼recimde emeiği geçen baőtta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baőtkanı sayın Prof. Dr. Bet¼l Berrin Sevinir olmak ¼zere t¼m değerli hocalarıma, değerli uzman ağabey ve ablalarıma, birlikte çok zorlu g¼nler ve geceler geçirdiğim t¼m asistan, hemőtire, sekreter ve personel arkadaőtlarıma teőtakk¼r ederim.

Ayrıca hayatımı varlıkları ile anlamlı kılan, sadece uzmanlık sınavı ve asistanlık s¼recinde değil, her zaman desteğini arkamda hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeőtlerime sonsuz sevgi ve ő¼kranlarımı sunarım.

Dr.Merve Topçu

ÖZGEÇMİŞ

01 Şubat 1984 tarihinde Afyonkarahisar'da doğdum. İlköğrenimimi 1991-1995 yılları arasında Afyon Oruçoğlu İlkokulu'nda, orta öğrenimi 1995-2002 yılları arasında Salihli Sekine Evren Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2002 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2008 yılında mezun oldum. Nisan 2011 TUS'unda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Eylül 2011 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.