

NÖROHİPOFİZ HASTALIKLARI

Dr. Mustafa Şahin, Dr. Murat Cinel

Hipotalamus embriyolojik olarak nöroektodermden köken alır ve anatomik olarak 3. ventrikül ile optik kiazma arasında yerleşmiştir. Hipotalamus korteksten, otonomik sinir sistemi ve organizma dışından gelen sinirsel iletiler doğrultusunda uyarıcı hormonlar salgılayarak hipofiz bezi aracılığı ile endokrin sistemi kontrol eder.

Hipofiz bezi ise anterior ve nöro (posterior) hipofiz olarak iki kısımdan oluşur. Embriyolojik olarak anterior hipofiz ektoderm kaynaklı Rathke poşundan köken alırken nörohipofiz ise hipotalamusun uzantısıdır [1] .

Vazopressin (Anti-diüretik Hormon; ADH) ve oksitosin hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda bulunan farklı gangliyonlarda (magnaselüler nöronlar) pro-hormon olarak yapılırlar. Bu çekirdeklerin afferent lifleri organizmadaki osmoreseptör ve baroreseptörlerden köken alır. Tüm memelilerde bulunurlar ve genleri 20. kromozom üzerindedir. Hipotalamustan orijin alan aksonlar aracılığıyla hipofiz sapı içerisinde veziküller ile yol alarak nörohipofize ulaşırlar ve burada depolanırlar. Veziküller içerisindeki bu yolculukta pro-hormondan, aktif hormona dönüşürler [1]. Vazopressin temel olarak vücudumuzun su dengesini sağlarken, oksitosin doğum esnasında uterus kaslarının kasılmasından sorumludur [2]. Oksitosinin ayrıca yüksek duygusal-dürtüsel (empati, vicdan, merhamet vb) davranışlar üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir [3, 4] .

Vazopressin (ADH):

ADH hipotalamusda magnaselüler nöronlarda sentezlenir ve nörofizin adlı taşıyıcı protein aracılığı ile veziküller içerisinde nörohipofize taşınarak burada depolanır. 9 aminoasitlik peptid yapılı bir pro-hormondur. Oksitosin ile sadece 3. ve 8. aminoasit dizilerindeki değişiklik ile ayrılır.

ADH vücudumuzun su dengesinden sorumludur. Kanda en yüksek seviyesine sabah erken saatlerde ulaşmakla birlikte belirli bir salınım paterni yoktur, serum osmolarite değişikliklerine cevaben salınımı değişkenlik gösterir. Kan konsantrasyonu 1.3-6 ng/L arasındadır. Maksimum uyarı halinde 5-10 gün, bazal sekresyon halinde ise 30-50 gün yetecek kadar depo halinde bulunur [1].

Normal plazma osmolaritesi 275-290 mosm/kg aralığındadır. Serum osmolaritesindeki %1'lik artış ADH salınımını uyarmak için yeterlidir [2]. Bununla birlikte volüm kayıpları, hipotansiyon da ADH salınımını uyurabilir. Ancak bu uyarıların eşik değerleri osmolarite değişikliklerindeki kadar hassas değildir, hafif volüm kayıplarında ADH üretimi artabilmekle birlikte asıl etki %10 üzerindeki volüm kayıplarında görülmektedir. Hipotansiyonda ise yüksek basınç baroreseptörleri (aorta ve karotid sinüs) ve düşük basınç baroresöptörleri (sağ atriyum, pulmoner venler) uyarımı aracılığı ile ADH salınımını uyurabilmektedir. Ayrıca hipotansiyona cevaben aktive olan Renin-Anjiyotensin-Aldosteron yolağı sonucunda oluşan Anjiyotensin II'de ADH uyarımını arttırabilmektedir [5]. Tüm bunların yanı sıra ağrı, bulantı-kusma, stres, cerrahi, anestezi gibi uygulamalarda da ADH üretimi artabilmekte ve bu etkinin genel olarak beyinin daha yüksek merkezlerindeki uyarım sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir [6]. Gebelikte ise 5. haftadan itibaren artan volüm yüküne yanıt olarak oluşan reset-osmostat nedeniyle ADH'nın uyarıldığı eşik değerlerde değişiklik olur ve gebelerde hipervolemik

durum korunur. Ayrıca gebeliğin 20. haftasından sonra plasentadan salınan oksitosinaz enzimi nedeniyle ADH'nın da yıkımı artıp gestasyonel diabetes insipidus görülebilir [7] .

Vücudumuzda ADH için belli başlı üç reseptör bulunmaktadır (V_1 , V_2 , V_3). V_2 reseptörleri ADH'nın asıl etkisinden sorumlu olan reseptördür. Böbrek toplayıcı kanallarında bazolateral bölümde, endotel ve düz kaslarda bulunurlar. Böbrek toplayıcı kanallarında bulunan V_2 reseptörleri c-AMP aracılı sistem ile akuaporin-2 kanallarının apikal yüzeye göçünü sağlar ve lümen içi suyun geri emilmesi sağlanır. Endotel yüzeyinde bulunan V_2 reseptörleri ise vWw salınımını uyarırlar. V_1 reseptörleri ise belli başlı olarak düz kas hücrelerinde bulunmaktadır ve G-protein aracılı sistem ile düz kaslarda kasılmayı sağlamaktadır. Hipotansiyon ve volüm azalmasına bağlı olarak tansiyonu dengede tutmayı sağlayan ADH aracılı bu mekanizmadan V_1 reseptörleri sorumludur. V_3 reseptörleri ise hipofizde bulunurlar ve ACTH salınımını uyarırlar [8] .

DIABETES İNSİPIDUS (Dİ)

Tanım

Günde 3L'den fazla sıvı itraht etmek poliüri olarak adlandırılır. Bazı metabolik durumlar (hiperglisemi), elektrolit bozuklukları (hiperkalsemi, hipokalemi) ve ilaçlar (diüretikler) poliüriye sebep olabilirler (Bkz. Tablo 1). Dİ ise aşırı susama hissi ile birlikte ADH'nın santral yetersiz salınımı veya nefrojenik düzeydeki yanıtızsızlığı nedeniyle günlük ortalama 8-10L veya daha fazla idrar çıkarılması olarak ifade edilebilir. Latince kökenli "musluk, akıtmak" anlamına gelen "diabetes" ve "tatsız" anlamına gelen "insipidus" kelimelerinden türetilmiştir.

Tablo 1: Başlıca poliüri nedenleri

- 1- Primer su alımına bağlı
 - Psikojenik polidipsi
 - Hipotalamik susama merkezi harabiyeti
 - İlaçlar (antikolinergik yan etkisi olan ilaçlar)
- 2- Primer su atılımına bağlı
 - Santral Dİ
 - Nefrojenik Dİ
 - Aşırı intravenöz hipotonik mayi tedavileri
- 3- Osmotik Diürez
 - Diabetes Mellitus
 - Post-renal obstrüksiyonun nekahat dönemi
- 4- Karışık nedenler
 - Psikoz
 - Endokrinolojik nedenler (hipotiroidi, glukokortikoid yetersizliği)
 - Gestasyonel Dİ

Diabetes İnsipidus; Santral Dİ ve Nefrojenik Dİ olarak iki alt başlıkta incelenir.

1- SANTRAL Dİ:

Tanım

Hipotalamo-Hipofizer yolağın (özellikle median eminensin daha üst kısımları) çeşitli nedenlerle (Bkz. Tablo 2) hasarlanıp ADH üretilmemesi durumudur.

Sıklık

Nadir görülen bir hastalıktır, sıklığı ile ilgili veri yoktur.

Patogenez

En sık neden idiyopattır (%30-50). ADH salınımının hiç olmadığı (tip 1), osmoreseptör düzeyinde defektler nedeniyle sadece ciddi dehidratasyonda salınımın olduğu (tip 2), osmotik eşiğin yükseldiği ve kısmi ADH'nın salındığı (tip 3), veya normal plazma ozmolalitesinde kısmi salınımın (tip 4) olduğu tipleri vardır. Tip 1 dışında hastalarda hafif poliüri gözlenip asemptomatik kalabilirler.

Tablo 2: Santral Dİ nedenleri

- 1- İdiyopatik
- 2- Hipotalamo-Hipofizer neoplastik hastalıklar
 - Kraniofarengioma, Hamartoma, Germinoma, Pineoloma
- 3- Hipotalamo-Hipofizer infiltratif ve infeksiyöz hastalıklar
 - Histiositozis X, Sarkoidoz, Tüberküloz, Lösemi, Metastatik tümörler, Lenfositik tutulum
- 4- Travma (direkt ve küt)
- 5- Bazı kalıtsal hastalıklar
 - DIDMOAD, Septo-optik displazi, Konjenital hipopituitarizm

2- NEFROJENİK Dİ:

Tanım

ADH'ya renal düzeyde cevap yoktur. Uç organ cevapsızlığı nedeniyle poliüri görülür.

Sıklık

Nadir görülmesi nedeniyle sıklığı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Patogenez

Böbreğin özellikle medulla ve toplayıcı kanallarını tutan hastalıklar ve bu bölgeleri etkileyen ilaçlar (Bkz Tablo 3) nefrojenik Dİ'ye neden olabilirler

Tablo 3: Nefrojenik Dİ nedenleri

- 1- Medulla ve Toplayıcı kanalı tutan hastalıklar
 - Multiple Myeloma, Amiloidoz, Orak hücreli anemi, Sjögren sendromu, Obstruktif üropati
- 2- İlaçlar
 - Lityum, Demoklosiklin, Metoksifluran, Siklofosamid, Foskarnet, Didanozin, Kortikosteroidler
- 3- Elektrolit bozuklukları
 - Hiperkalsemi, Hipokalemi
- 4- Metabolik nedenler
 - Hiperglisemi
- 5- Kalıtsal nedenler
 - V₂ ve Akuaporin gen mutasyonları
- 6- Gestasyonel Di
- 7- Akut tubüler nekrozun poliürik fazı

Tanı

Dİ'de poliüri ve polidipsi vardır. Hastaların şikayetleri ani başlangıçlıdır. Tablo oldukça değişkendir. Bilinci açık ve oral alımı yeterli olan hastalar sadece poliüri ve polidipsi şikayeti ile gelirken idrar miktarını oral alımla karşılayamayan hastalar ciddi elektrolit bozuklukları ile hastaneye başvurabilirler. Hastalarda tipik olarak soğuk su içme isteği ön plandadır.

Labaratuvar incelemelerinde idrar dansitesi ve osmolaritesi azalmıştır (ciddi vakalarda $d < 1005$, $osm < 290 \text{ mmol/kg}$), sıvı açığını yerine koyamayan hastalarda ise ek olarak serum osmolaritesi (serum osmolaritesi $> 290 \text{ mosm/kg}$) ve serum sodyumu da ($Na > 145 \text{ mEq/L}$) artmış olarak bulunur. Di şüphenilen hastalarda serum ADH ölçümü rutin olarak önerilmez. Tanı için klinik olarak şüphenilen hastalara sıvı kısıtlama testi yapılır. Ailesel olgularda veya infiltratif hastalıklardan şüphenilen durumlarda hipofiz MRG'si çekilebilir. Dİ'de tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde nörohipofize ait parlak görüntünün olmadığı gözlenir.

Sıvı Kısıtlama Testi:

Test esnasında dikkat edilecek hususlar;

- 1- İdrar çıkımı $> 10 \text{ L}$ olan ağır hastalar için teste sabah başlanır, daha hafif vakalarda gece de başlanabilir.
- 2- Hastaların test öncesinde sıvı alımına izin verilir ancak test esnasında sadece kuru yiyeceklere izin verilir.
- 3- Primer polidipsiden ayırımını yapabilmek için hastanın dışardan sıvı alıp almadığını kontrol edebilmek amacıyla hasta yakın takip edilmelidir.
- 4- Ağır dehidratasyona sebep olmamak için hasta yakın gözlem altında tutulmalı ve test boyunca %3'den fazla ağırlık kaybına izin verilmemelidir

Test:

- 1- Hastanın kilosu, vital bulguları, serum osmolaritesi, serum sodyumu, idrar dansitesi, idrar sodyumu test başında not edilir.
- 2- Hastanın kilosu, vital bulguları ve idrar miktarı saatlik olarak not edilir.
- 3- İdrar dansitesi ve osmolaritesi saatlik olarak ölçülür.
- 4- Plazma osmolaritesi ve serum sodyumu iki saatte bir ölçülür.

Normal kişilerde test süresince idrar miktarında azalma ve konsantrasyonunda artma olurken, Dİ'li bireylerde idrar dansitesi ve osmolaritesi düşük seyretmeye devam eder. Hastanın idrar osmolaritesi ve dansitesi son üç ölçümde stabilleşirse, veya serum sodyum değeri 145 mEq/L yi aşarsa ve serum osmolaritesi 295-300 mosmol/kg'ı aşarsa hastaya nazal yoldan 10mcg sentetik AVP (Arjinin Vazopressin, Desmoprsssin) verilerek test sonlandırılır (gerekirse ADH ölçümü için de kan alınabilir). Test sonlandırıldıktan sonra hastanın sıvı alımına izin verilir periyodik olarak idrar volümü, dansitesi ve osmolaritesi ölçümüne devam edilir. Normal bireylerde AVP verildikten sonra idrar osmolaritesi %9'dan fazla artmaz. Komplet santral Dİ'de idrar osmolaritesinde %100 artış, parsiyel santral Dİ'de %15-50 artış, nefrojenik Dİ de ise artış beklenmez [9, 10].

Ayırıcı Tanı

Poliüri düşünülen hastalarda öncelikli olarak Dİ varlığı araştırılmalı şayet Dİ tanısı konulursa santral/nefrojenik Dİ ayırımı yapılmalıdır. Dİ ayırıcı tanısında ise en önemli ayırım primer polidipsi ile olmalıdır. Tüm bu hastalık ayırımları su kısıtlama testi ile yapılabilir.

	Santral Dİ	Nefrojenik Dİ	Primer Polidipsi
Plazma osmolalitesi	↑	↑	↓
İdrar osmolalitesi	↓	↓	↓
Serum AVP düzeyi	↓	N, ↑	↓
Susuzluk testinde idrar osmolalitesi	Değişmez	Değişmez	↑
AVP verildikten sonra idrar osmolalitesi	↑	Değişmez	↑

PRİMER POLİDİPSİ:

Psikojenik nedenler, santral etkili bazı ilaçlara bağlı oluşan yan etkiler (anti-kolinerjikler gibi) veya susama merkezi harabiyeti sonucunda aşırı sıvı tüketimine bağlı olarak gelişir. Günlük 5L'den fazla sıvı alımı vardır. Sıvı alımı Dİ'de ki kadar ağır değildir ve Dİ'de hastalar genelde soğuk su tercih ederler. Yine aynı nedenle serum osmolaritesi normal veya alt sınıra yakındır. Sıvı kısıtlama testinde hasta yakın gözlem altında tutularak tanı konulur.

Diabetes İnsipidusdae Tedavi

Ciddi hipernatremik ve genel durumu iyi olmayan hastalarda akut durumlarda tedavi için hastaların sıvı açığı hesaplanarak IV hipotonik mayiler kullanılır.

Sıvı açığı = cinsiyet sabiti x vücut ağırlığı x (Na_m/140-1) formülü ile hesaplanır.

Na_m: ölçülen Na seviyesi

Açık %5 Dextroz ile kapatılır. Beyin ödemi oluşumunu engellemek için açık hızlı kapatılmamalıdır. Kronik hipernatremilerde günde 12 mEq/L'den fazla düzeltme önerilmemektedir, akut hipernatremide daha liberal davranılabilir.

İdame tedavilerde ise santral Dİ'de hastaya sentetik ADP (AVP) verilir. Nazal/Oral/IV formları mevcuttur. İdame dozu hastanın ihtiyacına göre bireyselleştirilir. Dozlar bölünerek verilir. Nazal AVP ile günlük 2-3 kez 1-2 puff (her puff 10mcg ye eş AVP içerir), oral olarak melt şeklindeki tabletlerden 60-240mcg/gün olacak şekilde hastaya uygulanır. Santral Dİ'de Desmopressin ile tedavide amaç hastada düzenli uykunun sağlanabileceği noktunun azaltılmasıdır. Tedavi dozları hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalı ve bireyselleştirilmelidir. Uygunsuz dozlarda kullanılan Desmopressinin hiponatremiye, duyu durum bozukluğununa neden olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Nefrojenik Dİ'de ise hastanın sodyum kaybını proksimal tübülde arttırıp distal tübülden su emilimini arttıran ajanlar tercih edilir. Bu amaçla NSAİD'ler ve tiazid grubu diüretikler kullanılabilir. Genelde 50-100mg/gün tiazid veya 50-150mg/gün indometazin tedavide yeterli olabilmektedir.

Primer polidipsi de hastanın su alımı kısıtlanınca problem ortadan kalkar.

İlaç başlanan hastalarda doz ayarladıktan sonra ertesı gün mutlaka tekrar serum Na değeri görülmelidir.

UYGUNSUZ ADH SALINIM SENDROMU (SIADH)

Tanım

Çeşitli klinik durumlara bağlı olarak (Bkz. Tablo 4) fazla/uygunsuz ADH salınımı nedeniyle vücutta aşırı su tutulması ve hiponatremi gelişmesi durumudur.

Sıklık

Toplum sıklığına dair veri veri yoktur, ancak hiponatremi (serum Na<135 mEq/L) baz olarak alındığında akut veya kronik durumlara bağlı hastanede yatan tüm hastalar içerisinde en sık (%15-30) gözlenen elektrolit bozukluğudur.

Patogenez

Nörohipofizden aşırı ve uygunsuz ADH salınımı (reset osmostat vb nedenlerle) veya tümoral dokulardan paraneoplastik olarak salgılanan ADH hastalığının gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Klinik

Klinik hiç bulgu vermeyen sadece rutin labaratuvar verilerinde tespit edilen hiponatremiden, ciddi hiponatremiye bağlı olarak değişen merkezi sinir sistemi bulgularına kadar değişkenlik gösterir.

Tanı

SIADH tanısı için gerekli olan klinik kriterler; hipoosmolairite (serum osm<275 mOsm/kg), serum osmolaritesi ile uyumsuz artmış idrar osmolaritesi, övolemi, artmış idrara Na atılımı (>40 mEq/L) ve diğer altta yatan nedenlerin ekartasyonudur (hipotiroidizm, adrenal yetmezlik gibi) [11].

SIADH bir çok nedene bağlı olarak gelişebilse de en sık altta yatan nedenler malignansilerdir (Bkz. Tablo 4).

Tablo 4: SIADH nedenleri

- 1- Tümörler (özellikle Akciğer, Baş-Boyun kanserleri)
- 2- Merkezi Sinir Sistemi Hastalıkları (Tümörler, beyin apsesi, hematom, subaraknoid kanama)
- 3- İlaçlar (Trisiklik anti-depresanlar, SSRI, Karbamazepin, Siklofosfamid, Nicotin, Extacy)
- 4- Akciğer kaynaklı olaylar (Pnömoni, ARDS, KOAH)
- 5- Diğer (AIDS, aşırı egzersiz gibi)

Tedavi

SIADH' de tedavi yaklaşımı hastanın genel durumu, semptomların ortaya çıkış süresi, akut-kronik hiponatremi varlığı ve serum sodyum düzeyi ile altta yatan hastalık göz önüne alınarak yapılır. Hiponatremi serum Na<135 mEq/L olarak tanımlansa da genelde organizmada semptomların ortaya çıktığı eşik değer Na<125 mEq/L dir. Ciddi olmayan ve kronik seyirli hiponatremilerde hastada alınan küçük önlemlerle (sıvı kısıtlaması, oral tuz tatbiki, SIADH'ye neden olan ilacın kesilmesi gibi) serum sodyum seviyesi tolere edilebilen seviyelere çekilebilir. Ancak akut ve semptomatik durumlarda hastaya intravenöz hipertonic mayilerle tedavi vermek gerekebilir. Burada hastanın Na ihtiyacı;

Total vücut ağırlı x (istenilen Na seviyesi-hastanın sodyum seviyesi) x cinsiyet değişkeni ile hesaplanabilir.

Tedavi amacı ile kullanılacak sıvı → 0.9 NaCl ise 1 litrede 153 mEq/L sodyum

→%3 NaCl ise 1 litrede 512 mEq/L sodyum içerdiği unutulmamalı ve infüzyon hızı ona göre hesaplanmalıdır.

Bu hesaplama yapılırken yalancı hiponatremiye neden olabilecek (hiperglisemi gibi) altta yatan metabolik durumlar mutlaka göz önüne alınmalıdır. Hızlı düzeltmeler geri dönüşümsüz(santral pontin myelinosis) hadiselerine neden olabileceğinden saatte 1mEq/L üzerinde değişime izin verilmemelidir. Kronik durumlarda ise vazopressin reseptör antagonistleri ile tedavi düşünülebilir.

Özellikle V₂ reseptörleri üzerinden etki gösteren vaptan grubu ilaçlar (tolvaptan, konivaptan gibi) bu amaçla kullanılabilir [12].

1. Melmed, P., *Posterior Pituitary*, in *William Textbook of Endocrinology*. 2011. p. 291-327.
2. PH, B., *Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans*. *Am J Physiol*, 1987.
3. Campbell, A., *Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior*. *Biol Psychol*, 2008. **77**(1): p. 1-10.
4. Marazziti, D. and M. Catena Dell'osso, *The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders*. *Curr Med Chem*, 2008. **15**(7): p. 698-704.
5. Thrasher, T.N., *Baroreceptor regulation of vasopressin and renin secretion: low-pressure versus high-pressure receptors*. *Front Neuroendocrinol*, 1994. **15**(2): p. 157-96.
6. GL, R., *Physiology of ADH secretion*. *Kidney Int Suppl*, 1987.
7. Lindheimer, M.D. and J.M. Davison, *Osmoregulation, the secretion of arginine vasopressin and its metabolism during pregnancy*. *Eur J Endocrinol*, 1995. **132**(2): p. 133-43.
8. Yamamoto, T. and S. Sasaki, *Aquaporins in the kidney: emerging new aspects*. *Kidney Int*, 1998. **54**(4): p. 1041-51.
9. Miller, M., et al., *Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion*. *Ann Intern Med*, 1970. **73**(5): p. 721-9.
10. Baylis, P.H. and T. Cheetham, *Diabetes insipidus*. *Arch Dis Child*, 1998. **79**(1): p. 84-9.
11. Bartter, F.C. and W.B. Schwartz, *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*. *Am J Med*, 1967. **42**(5): p. 790-806.
12. Greenberg, A. and J.G. Verbalis, *Vasopressin receptor antagonists*. *Kidney Int*, 2006. **69**(12): p. 2124-30.