Hipofiz “sella turcica” (Türk eyeri) içine yerleşmiş bir endokrin bezdir. Boyutları 15x10x6 mm olan bu bezin ağırlığı 500-900 mg kadardır. Hamilelikte ve hedef organ bezlerine ait yetersizliklerde ağırlığı bir kat kadarartabilir. Önde bulunan ve glandın 2/3 oluşturan kesim ön hipofiz, anteriorhipofiz, adenohipofiz; arka kesimde bulunan bezin 1/3’ünü teşkil eden kısımise arka hipofiz, posterior hipofiz, nörohipofiz adını alır. Bez, dura ile çevrilmiş olup dura üstte diafragma sella olarak uzanır. Bez, hipofiz sapı ile hipotalamus ve yukarı merkezlerle ilişkilidir. Adenohipofize, hipotalamik hormon ve faktörler kısa ve uzun portal damarlarla ulaşır. Adenohipofizin venöz drenajı, kavernöz sinüs ve superior ve inferior petrosal sinüsler aracılığı ile sistemik dolaşıma olur. Nörohipofiz hipotalamusun bir uzantısı olarak kabul edilebilir. Hipotalamohipofizer sinir lifleri ve uçlarından oluşan nöral bir kesimdir. Çok vasküler bir yapısı vardır. Hipofiz bezinin bu bölümünden hipotalamusta sentezlenen 9’ar aminoasitli iki peptid hormon, arginin vazopressin ve oksitosin salınır. Supraoptik ve paraventriküler nukleuslarda yapılan bu hormonlara spesifik iki protein sentezlenir. Bunlardan nörofizin 1 molekülü oksitosine, nörofizin 2 ise arginin vazopresine bağlanır. Bu bağlı hormonlar aksonlarca taşınıp, granüller halinde, sinir uçlarında depolanır. Buradan da sistemik sirkülasyona, çeşitli stimulusların etkisi ile salınırlar.

**Adenohipofizin Histolojik Yapısı**

Adenohipofizin hücreleri, asidofil, bazofil ve kromofob hücreler olarak ayrılırlar. İmmünohistokimyasal ve elektron mikroskobik değerlendirmede her bir hormon için ayrı hücre yapılarının bulunduğu tespit edilmiştir. Somatotrof hücreler anterior lobun lateral kesiminde yer alır ve somatotropin/Büyüme Hormonu (STH/BH) salgılarlar. Bunlar asidofil karakterde olup adenohipofiz hücrelerinin %50’sini oluşturur. Laktotrof hücreler seyrek veya sık (yoğun) granüllüdür ve prolaktin (PRL) salgılarlar. Adenohipofizer hücrelerin %10-25’ini teşkil eden bu hücreler bezin içine dağılmış olarak bulunurlar. Asidofilik karakterli bu hücreler gebelikte, östrojenin etkisi ile prolifere olurlar (büyürler). Tirotroflar Tiroid Stimülan Hormon (TSH) salarlar. Anteromedial ve anterolateral yerleşimli bu hücrelerin sayısı daha az olup, adenohipofizer hücrelerin %10’unu oluşturur. Bazofilik karakterdedirler. Primer hipotiroidide bu hücrelerde hiperplazi görülür. Kortikotroflar Adenokortikotropin (ACTH) ve ilişkili peptidleri salarlar. Bu hücreler insanda rudimenter kalan intermediyer lob orijinli olup anteromedial yerleşimlidirler. Total hücrelerin %15-20 teşkil ederler ve bazofilik karakterdedirler. Gonadotrof hücreler Lüteinleştiren (LH) ve Folikülü Stimüle eden Hormon (FSH) sentezler. Anterior lobda yerleşen bu hücreler adenohipofiz hücrelerinin %10-15 kadardır. Bazofil karakterde olup;

primer gonad yetersizliklerinde hiperplazi olurlar. Kromofob özellikte olan hücrelerin bir kısmında elektron mikroskopta granüller saptanmıştır.

**Adenohipofiz hormonları**

ACTH, BH, PRL, TSH, LH ve FSH adenohipofizde yapılan hormonlardır. Bu hormonlar yapısal özelliklerine göre 3 gruba ayrılır: Bunlar

1. Adrenokortikotropin ile ilişkili hormonlar ACTH, Lipotropin, Melanosit Stimüle eden hormon (MSH) ve Endorfinler;
2. Somatomammotropinler: STH ve PRL;
3. Glikoproteinler : TSH, LH ve FSH’dır.

**ACTH:** Kortikotroflar tarafından bir prekürsör olan proopiyomelanokortinden (POMC) yapılır. Bu molekülden aktif hormonlar ayrılır. 39 aminoasitli ACTH’nın, günlük salınım biçimi vardır. Gece yarısı en düşük ve sabah 08:00 ‘de en yüksek düzeyde bulunur. Biyolojik yarı ömrü 10 dakika kadardır. Sekresyonunu hipotalamik, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) kontrol eder. Fiziksel ve emosyonel stresler, ağrı, travma, hipoksi, akut hipoglisemi, soğuğa maruziyet, cerrahi girişim, depresyon, vazopressin salınımı ACTH salınımını arttırır.

**BH**: 191 aminoasitli bir polipeptittir. Somatotrof hücreler tarafından yapılır. En önemli görevi lineer büyümeyi kontrol etmektir. Etkisini karaciğerde sentezlenen somatomedinler aracılığı ile yapar. Yarı ömrü 20-50 dakika olup; erişkinde açlık düzeyi 5 ng/ml altındadır. Hipotalamik Growth Hormon-Releasing Hormon (GHRH) ve Growth Hormon İnhibiting Hormon (somatostatin) tarafından kontrol edilir. STH fazla miktarda salındığında karbonhidrat utilizasyonunu ve oksidasyonunu baskılayarak karaciğerden glukoz çıkışını arttırır. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına yol açabilir.

**PRL:** Laktotroflar tarafından yapılan bir polipeptid hormondur. En önemli etkisi laktasyon stimülasyonudur. Biyolojik yarı ömrü 50 dakika kadardır. Dopamin prolaktin sekresyonunu inhibe eden en önemli faktördür. Bu hormon düzeyini arttıran birçok ilaç, hormon, fizyolojik ve patolojik koşul bulunmaktadır. Bunlar prolaktinoma konusu içerisinde detaylandırılmıştır.

**TSH :** Glikoprotein yapısında olan tirotroflar tarafından salınan bir hormondur. TSH’nın alfa ve beta subünitleri bulunmaktadır. Alfa subünitler LH, FSH ve hCG (human koryonik gonadotropin) ile aynı

yapıda olup; beta subünitler farklılık gösterir. Tiroid bezini stimüle ederek tiroid hormonlarının hormon yapımını ve sekresyonunu sağlar. TSH’nın yarı ömrü 50-60 dakika kadardır. Tirotropin Releasing Hormon ve Somatostatin tarafından kontrol edilir. Sıcaklık değişiklikleri, emosyonel

stres, kortizol ve östrojenler TSH sekresyonunu etkilerler.

**FSH ve LH:** Bu hormonlar da glikoprotein yapısında olup; alfa ve beta subünitleri bulunmaktadır. Over ve testisleri etkileyerek hormonogenez ve gametogenezi sağlarlar. Bireyin yaşına, cinsine, menstruel siklusun dönemlerine göre düzeyleri değişir. Epizodik salınım biçimleri vardır. Yarı

ömrü 50-60 dakikadır. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) tarafından kontrol edilir.

**DİABETES İNSİPİDUS (Dİ)**

**Tanım**

Günde 3L’den fazla sıvı itrah etmek poliüri olarak adlandırılır. Bazı metabolik durumlar (hiperglisemi), elektrolit bozuklukları (hiperkalsemi, hipokalemi) ve ilaçlar (diüretikler) poliüriye sebep olabilirler. Başlıca poliüri nedenleri

1. Primer su alımına bağlı

Psikojenik polidipsi

            Hipotalamik susama merkezi harabiyeti

            İlaçlar (antikolinerjik yan etkisi olan ilaçlar)

1. Primer su atılımına bağlı

           Santral Dİ

           Nefrojenik Dİ

           Aşırı intravenöz hipotonik mayi tedavileri

1. Osmotik Diürez

           Diabetes Mellitus

           Post-renal obstrüksiyonun nekahat dönemi

1. Karışık nedenler

           Psikoz

           Endokrinolojik nedenler (hipotiroidi, glukokortikoid yetersizliği)

           Gestasyonel Dİ

Dİ ise aşırı susama hissi ile birlikte ADH’nın santral yetersiz salınımı veya nefrojenik düzeydeki yanıtsızlığı nedeniyle günlük ortalama 8-10L veya daha fazla idrar çıkarılması olarak ifade edilebilir.

**SANTRAL Dİ:**

**Tanım**

Hipotolamo-Hipofizer yolağın (özellikle median eminensin daha üst kısımları) çeşitli nedenlerle hasarlanıp ADH üretilememesi durumudur. Santral Dİ nedenleri

1. İdiyopatik
2. Hipotalomo-Hipofizer neoplastik hastalıklar

           Kraniofarengioma, Hamartoma, Germinoma, Pineolama

1. Hipotalomo-Hipofizer infiltratif ve infeksiyoz hastalıklar

           Histiositozis X, Sarkoidoz, Tüberküloz, Lösemi, Metastatik tümörler, Lenfositik tutulum

1. Travma (direkt ve künt)
2. Bazı kalıtsal hastalıklar

           DIDMOAD, Septo-optik displazi, Konjenital hipopituitarizm

**Sıklık**

Nadir görülen bir hastalıktır, sıklığı ile ilgili veri yoktur.

**Patogenez**

En sık neden idiyopatiktir (%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 salnımın (tip 4) olduğu tipleri vardır. Tip 1 dışında hastalarda hafif poliuri gözlenip asemptomatik kalabilirler.

**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.

Laboratuar incelemelerinde idrar dansitesi ve ozmolalite azalmıştır (ciddi vakalarda d<1005, osm<290 mmol/kg), sıvı açığını yerine koyamayan hastalarda ise ek olarak serum osmolaritesi (serum ozmolarite>290 mosm/kg) ve serum sodyumu da (Na>145 mEq/L)artmış olarak bulunur. Dİ 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 >10L 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 ozmolarite, 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 ozmolalite 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 osmolalitesi düşük seyretmeye devam eder. Hastanın idrar ozmolalitesi ve dansitesi son üç ölçümde stabilleşirse, veya serum sodyum değeri 145 mEq/L yi aşarsa ve serum ozmolaritesi 295-300 mosm/lt aşarsa hastaya nazal yoldan10mcg sentetik AVP (ArjininVazopressin, 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 ozmolalitesi ölçümüne devam edilir. Normal bireylerde AVP verildikten sonra idrar ozmolalitesi %9’dan fazla artmaz. Komplet santral Dİ’de idrar ozmolalite %100 artış, parsiyel santral Dİ’de %15-50 artış, nefrojenik Dİ de ise artış beklenmez.

**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.

**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 ozmolarite normal veya alt sınıra yakındır. Sıvı kısıtlama testinde hasta yakın gözlem altında tutularak tanı konulur.

**Diabetes İnsipidus’da 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 /140-1)* formülü ile hesaplanır.

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 10 μg ye eş AVP içerir), oral olarak melt şeklindeki tabletlerden 60-240 μg/gün olacak şekilde hastaya uygulanır. Santral Dİ’de Desmopressin ile tedavide amaç hastada düzenli uykunun sağlanabileceği nokturinin azaltılmasıdır. Tedavi dozları hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalı ve bireyselleştirilmelidir. Uygunsuz dozlarda kullanılan Desmopressinin hiponatremiye, duygu 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 50-100 mg/gün tiazid veya 50-150 mg/gün indometazin tedavide yeterli olabilmektedir. Primer polidipsi de hastanın su alımı kısıtlanınca problem ortadan kalkar. İlaç başlanan hastalarda doz ayarladıktan sonra ertesi gün mutlaka tekrar serum Na değeri görülmelidir.