TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ

SANTRAL DİYABETES İNSİPİT TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ETYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elnara GASIMOVA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ankara
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ

SANTRAL DİYABETES İNSİPİT TANISI İLE İZLENEN ÇOCUK VE ADOLESANLARDA ETYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Elnara GASIMOVA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep ŞIKLAR

Ankara
2020

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr Elnare Gasimova	**Sınav tarihi:** 22/05/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zeynep Şıklar	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Santral Diyabetes İnsipit Tanısı ile İzlenen Çocuk ve Adolesanlarda Etyolojik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi			
Tezin Niteliği:	☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☑ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zeynep Şıklar
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Merih Berberoğlu
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Şenay Savaş Erdeve
Dr. Sami Ulus Çocuk Eğitim Araştırma Hastanesi
Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndakı tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan, tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadar bilimsel desteğini sunan, bu zorlu dönemde bana her zaman sabır ve anlayışla yaklaşan tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Zeynep Şıklar'a,

4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman hissettiren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, hekimlik mesleğine yaklaşımlarıyla örnek olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Eğitim süresince birlikte çalıştığım başta dönem arkadaşlarım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli uzmanlarımıza ve beraber çalıştığım anabilim dalı hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personellerimize,

Memleketimden uzak kaldığım bu sürecde benden uzakta olsalar da her zaman beni hatırlayan, desteklerini esirgemeyen çok sevdiğim ve değer verdiğim doktor arkadaşlarım Yegana Bashirova, Konul Hamidova ve Yegana Mammadova'ya,

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan, bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, uzakta olmalarına rağmen her zaman varlıkları ve desteklerini yanımda hissettiğim sevgili aileme, desteği ve sevgisi için eşime ve çok çalışmam gerektiğini anlayışla karşılayan, hatta tezimde küçücük emekleri olan canımdan çok sevdiğim çocuklarım Fidan ve Ravan'a sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Elnara GASIMOVA

Mayıs 2020 / Ankara

KISALTMALAR

Sayfa No

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
KISALTMALAR iii
KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
GRAFİKLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. DİYABETES İNSİPİT 3
2.1.1. Tanım 3
2.2. SANTRAL DİYABETES İNSİPİT 3
2.2.1. Tanım 3
2.2.2. Epidemioloji 4
2.2.3. Patofizyoloji 4
2.2.4. Etyoloji 7
2.2.4.1. Doğumsal SDİ 8
2.2.4.2. Kazanılmış SDİ 9
2.2.5. SDİ Tanısı 12
2.2.5.1. Klinik Bulgular 12
2.2.5.2. Laboratuar Çalışmalar 14
2.2.5.2.1. Poliürinin Doğrulaması 15
2.2.5.2.2. Poliüri-Polidipsi Sendromu Tipinin Belirlenmesi 16
2.2.5.2.3. Altta Yatan Etyolojinin Tanımlanması 21
2.2.6. Tedavi 25
2.2.7. Takip ve Uzun Dönem Sonuçlar 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN ÖZELLİKLERİ 30

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA VE ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ 33
3.2.1. Dahil Olma Kriterleri 33
3.2.2. Dışlanma Kriterleri 33
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 34
4. BULGULAR 35
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇLAR 68
ÖZET 73
SUMMARY 75
KAYNAKLAR 77

KISALTMALAR

ACTH	:	Adrenokortikotropin hormon
ADH	:	Antidiüretik Hormon
AFP	:	Alfa-fetoprotein
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
AÜTF	:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
AVP	:	Arjinin-Vazopressin
AVP-NP II	:	Arjinin-Vazopressin Nörofizin II
AVPh-Ak	:	Arjinin-Vazopressin salgılayan hücre antikorları
AQP2	:	Aquaporin 2
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
BUN	:	Kan Üre Azotu
DDAVP	:	1-deamino-8-D-Arjinin Vazopressin
Dİ	:	Diyabetes İnsipit
DM	:	Diyabetes Mellitus
18F-FDG PET	:	Flor 18 işaretli Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
GHT	:	Germ Hücreli Tümör
HCG	:	Human Koryonik Gonadotropin
İM	:	İntramusküler
İosm	:	İdrar osmolalitesi
İV	:	İntravenoz
LHH	:	Langerhans Hücreli Histiyositoz
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
NDİ	:	Nefrojenik Diyabetes İnsipit
NGGHT	:	Non Germinomatoz Germ Hücreli Tümör
OD	:	Otozomal Dominant
OR	:	Otozomal Resesif
PNET	:	Primitif Nöroektodermal Tümör
SDİ	:	Santral Diyabetes İnsipit
SD (SS)	:	Standart Deviasyon (standart sapma)
SK	:	Subkutan

Sosm	:	Serum osmolalitesi
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TSH	:	Tiroid Stimule edici Hormon
VA	:	Vücut Ağırlığı
VKİ	:	Vücut Kütle İndeksi
V2R	:	Vazopressin-2 Reseptör

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. SDİ Etyolojisi 7

Tablo 2.2. Susuzluk Testi ve DDAVP Testinin Yorumu 18

Tablo 2.3. DDAVP Testinin Yorumu 19

Tablo 2.4. Farklı Desmopressin Formülasyonlarının Doz Karşılaştırması 27

Tablo 3.1. Hasta Kayıt Formu 32

Tablo 4.1. Tüm Olguların Başvuru Özellikleri 35

Tablo 4.2. Tüm Olguların Başvuruda Antropometrik Özellikleri 36

Tablo 4.3. Tüm Olguların Başvurudaki Yakınmalarını 36

Tablo 4.4. Olguların Başvurudaki Laboratuvar Değerleri 37

Tablo 4.5. Tüm Olguların Tanı Anında Hipofiz Fonksiyon Değerlendirilmesi 37

Tablo 4.6. Susuzluk Testi Yapılan Hastalar ve Susuzluk Testi Yapılamama Nedenleri 38

Tablo 4.7. Susuzluk Testi Sonuçları (n:21) 38

Tablo 4.8. DDAVP Test Sonuçları (n:31) 39

Tablo 4.9. Tüm Olguların Eyolojik Olarak Dağılımı 41

Tablo 4.10. Gruplar Arası Başvuru Özelliklerinin Karşılaştırılması 42

Tablo 4.11. Gruplar Arası Başvuru Semptomlarının Karşılaştırılması 43

Tablo 4.12. Gruplar Arası Başvuru Anında Ön Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması 44

Tablo 4.13. İntrakraniyal Patolojisi Olan Olguların Ameliyat Sonrası Trifazik Dönem Evreleri ve Özellikleri 45

Tablo 4.14. Tüm Olguların Tanı Anında ve İzlemde Antropometri ve Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması. 46

Tablo 4.15. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Hipofiz Fonksiyonları (N:32) 47

Tablo 4.16. Grup 1 ile Grup 2'deki Olguların Kendi İçlerinde Tanı Anında ve İzlemdeki Bulguların Karşılaştırılması. 49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Hipofiz Bezi ve Hipotalamus Anatomisi 5
Şekil 2.2. Arjinin Vazopressin Sistemi 6
Şekil 2.3. Hipofiz Cerrahisi Sonrası Trifazik Dönem Gelişimi 14
Şekil 2.4. Susuzluk Testi ve DDAVP Testinin Grafik Görünümü. 19
Şekil 2.5. Normal Hipofiz Bezinin Kontrastsız T1 MR Götrüntüsü. 22
Şekil 2.6. Sellanın Sagittal T1 MRG'si. 23
Şekil 3.1. Polüri-Polidipsi Tanı Akış Şeması 31

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 4.1. Olguların Gruplara Göre Dağılımı 40
Grafik 4.2. Gruplar Arası Başvuru Anında Ön Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması 44
Grafik 4.3. Tüm Olguların Tanı Anında ve İzlemde Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması. 47
Grafik 4.4. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Hipofiz Fonksiyonları 48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes insipit (Dİ) Antidiüretik hormon (ADH) eksikliği veya ADH'ya yanıtsızlık nedeniyle idrarı konsantre edememe sonucu poliüri ve polidipsi ile giden bir klinik tablo olup, bebeklerde ve çocuklarda çok özenli ve dinamik yönetim gerektiren bir sorundur [1]. SDİ hipotalamo-hipofizer sistemi etkileyerek ADH eksikliğine neden olan bir dizi durumdan kaynaklanır [2]. ADH, hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerindeki magnoselüler nöronlarında üretilir; aksonları aracılığıyla arka hipofize taşınır. Arka hipofizden de gereğinde dolaşıma salınır [3]. SDİ'de bu nöronlarda ADH üretimi veya salgılanması bozulmuştur. Genellikle poliüri ve polidipsi gelişmeden önce, hipotalamustaki magnoselüler nöronların % 80-90'nı bozulmuş olmalıdır [4].

Kalıtsal veya edinsel pek çok sorun SDİ'ye yol açar. SDİ'nin kalıtsal sorunları arasında konjenital anomaliler (hipofizer hipoplazi, holoprosensefali, septo optik displazi), genetik nedenlerden Arjinin-vazopressin (AVP) gen mutasyonları ve Wolfram sendromu (Dİ, Diyabetes Mellitus (DM), optik atrofi ve işitme kaybı: DİDMOAD) gibi sorunlar bulunmaktadır [5]. Edinsel nedenler ise intrakranyal tümör, travma ile mekanik hasar, vasküler sorun nedeniyle hipoksik hasar, hipofiz bezi infiltrasyonu, inflamasyonu veya enfeksiyonunu içerir. Bazı formlar geçici olabilirken, bazıları kalıcı olabilir [5].

SDİ tanı ve tedavide bir çok zorluklar sunar. Tanı gecikirse ciddi hipernatremi, dehidratasyon, genel durum bozukluğu ve nöbetlere neden olabilir. Polidipsi ve poliürnin etyolojik değerlendirilmesi sırasında sıklıkla susuzluk testi gerektirir. Susuzluk testi Dİ tanısını doğrulamak için kullanılır ve her zaman yakından takip edilebilecek hastane ortamında yapılmalıdır. Testin amacı, hastanın idrarı konsantre etme yeteneğini gözlemlemek ve vazopressine cevabı değerlendirmektir [1]. SDİ tanısı doğrulandıktan sonra, SDİ etiyolojisini belirlemek ve ek hipofiz hormon eksikliklerini değerlendirmek için ileri araştırmalara gereksinim vardır [6]. Bununla birlikte, hangi laboratuvar tetkiklerinin ve görüntülemelerin yapılacağı ve bu tetiklerin hangi zaman aralıklarında tekrarlanacağı konusunda kılavuzlarda net veri bulunmamaktadır.

Tedavide desmopressin kullanılır [7]. Hasta ve ailesinin eğitimi, araya giren sorunlarda yapılması gerekenler, ilaç doz değişiklikleri, tedavi ile hiponatremi ve su intoksikasyonu açısından riski minimuma indirmek izleyen hekimlerin başlıca tedavi hedefleridir.

SDİ ile ilişkili tanı ve tedavi zorlukları göz önüne alındığında, deneyimimizi tanımlamak ve SDİ tanı ve yönetimi hakkında genel bilgilere daha fazla katkıda bulunmak için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen çocuk ve adolesan yaş grubunda SDİ tanısı alan olguların klinik ve etyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES İNSİPİT

2.1.1. Tanım

Dİ poliüri ve polidipsi ile seyreden bir hastalık olup, çeşitli kalıtsal veya edinsel hastalıkların bir parçasıdır [8]. Dİ kelimesindeki "insipit" tatsız anlamını ifade eder [9]. Dİ, ADH eksikliği, ADH direnci veya aşırı su alımı nedeniyle yüksek miktarda dilüe idrar atılımı ile giden bir sorundur [10]. ADH'nın yetersiz sentezi veya sekresyonu SDİ, ADH'ya renal tubuler cevabın olmaması nefrojenik Dİ (NDİ), kompulsif olarak çok miktarda su alımı (psikojenik) ve susuzluk mekanizminin bozulması (dipsojenik) primer polidipsi olarak adlandırılır [11].

2.2. SANTRAL DİYABETES İNSİPİT

2.2.1. Tanım

SDİ, AVP'nin komplet veya parsiyal eksikliğinin sonucu olarak poliüri, polidipsi ve idrarın konsantre edilememesi ile karakterize bir hastalıktır [2]. Vücudun idrarı konsantre edememesi su kaybına; zamanında tanınmaz ve tedavi edilmezse hayatı tehdit edebilecek metabolik anormalliklere yol açar [4]

SDİ hipotalamik-hipofizer sistemi ve su dengesini etkileyen kompleks ve heterojen klinik sendromdur [12]. Hipotalamik-hipofizer sistemi etkileyen bir dizi farklı hastalığın sonucu olarak ortaya çıkar. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden kaynaklanan nöronların hasarlanması, dejenerasyonu hastalığa neden olur. Bu lezyonların bilinen nedenleri arasında germinom, kraniyofarenjiom, Langerhans Hücreli Histiyositoz (LHH), lokal enflamatuar, otoimmün veya vasküler hastalıklar, ameliyat veya kaza sonucu oluşan travma, orta hattaki serebral ve kraniyal malformasyonlardır. Nadir durumlarda, AVP sentezinde otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) veya X'e bağlı kalıtsal genetik bozukluklar sonucu ADH sentezinin bozulması hastalık nedenidir [13].

2.2.2. Epidemioloji

Dİ nadir görülen hastalık olup, 1/25.000 olarak tahmin edilen bir prevalansa sahiptir. Vakaların % 10'undan azı kalıtsaldır. SDİ, Dİ vakalarının % 90'ından fazlasını oluşturur. NDİ, SDİ'dan daha az sıklıkta görülür. SDİ nedenlerine bağlı olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Ayrı ayrı formlar için cinsiyet farkı bildirilmemiş; kalıtsal nedenleri için bir prevalans tespit edilmemiştir [1]. DİDMOAD, diğer adıyla Wolfram sendromunun prevalansı 1-9/1.000.000 olarak bildirilmiş olsa da, OD SDİ sıklığı halen bilinmemektedir [10].

Hipofiz ve suprasellar beyin tümörü olan hastaların % 12'sinde başvuruda SDİ bulunur [14]. Kraniyofarenjiyomu olan hastaların % 8-35'inde ameliyat öncesi, % 70-90'ında ameliyat sonrası SDİ bildirilmiştir [15]. SDİ ayrıca LHH'nin en sık görülen merkezi sinir sistemi bulgusudur ve tüm hastaların % 10-50' sinde görülür [16]. İntrakraniyal germ hücreli tümörlerde (GHT) SDİ ile birliktelik oranı ise % 82 olarak belirtilmiştir [17].

2.2.3. Patofizyoloji

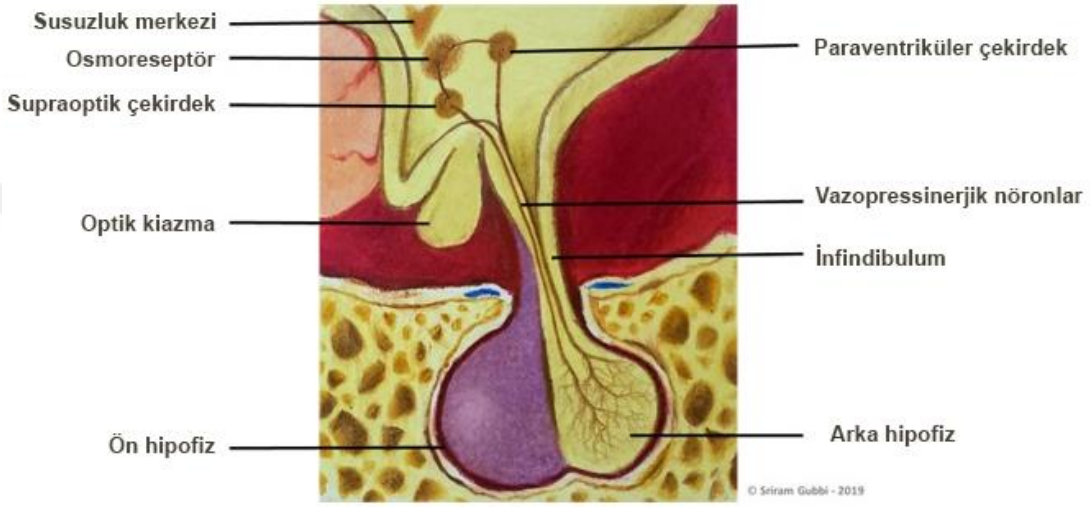
❖ **Hipofiz Bezi ve Hipotalamus Anatomisi**

Hipofiz bezi anatomik ve fizyolojik olarak, Rathke kleftinden köken alan ön hipofiz (adenohipofiz) ve arka hipofiz (nörohipofiz) olmak üzere iki farklı lobdan oluşmuştur. Arka hipofiz, hipofiz sapı yoluyla hipotalamusa bağlanır. Vazopressinerjik nöronlar hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde bulunmaktadır [18].

AVP hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinin magnoselüler nöronlarında sentezlenen bir nonapeptittir. Bu nöronlardan çıkan aksonal yollar hipofiz bezinin arka lobunda sonlanan hipotalamo-hipofizer yolu oluşturur (Şekil 2.1). ADH olarak da bilinen AVP, anterograd yolla nörosekretör granüller içinde nörohipofize taşınır ve burada depolanır [3]. Gerektiğinde artmış plazma ozmolalitesi (osmoregülasyon) veya azalmış arteriyel kan basıncına (baroregülasyon) cevap olarak fizyolojik olarak kan dolaşımına salınır [19] Bu

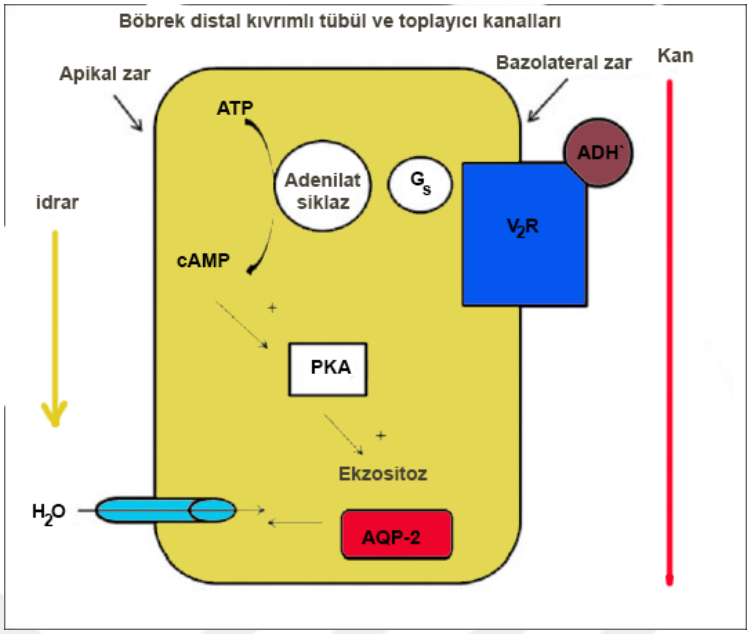
aksonlar, bazal salımı 30-50 gün boyunca sürdürecek miktarda veya 5-10 gün boyunca maksimum antidiürez sağlamaya izin verecek kadar ADH depolayabilir [20].

AVP, nörofizin II (NPII) ve kopeptin glikopeptidleri kompleks prekürsör olarak sentezlenir ve arka hipofizdeki nöronlardan kalsiyum bağımlı ekzositoz yolu ile salınır. AVP-nörofizin II geni (AVP - NPII) AVP'yi kodlar [10].



Şekil 2.1. Hipofiz Bezi ve Hipotalamus Anatomisi [6]

AVP sistemi, vazopressin-2 reseptör (V2R) aracılığıyla vücut sıvı dengesini ve ozmotik homeostazı düzenler (Şekil 2.2) [21]. AVP, distal kıvrımlı tübül ve böbrek toplayıcı kanalların prinsipal hücrelerinin bazolateral membranındaki V2R'yi, bu da hücre içi veziküllerde aquaporin 2 (AQP2) su kanallarını fosforile eden protein kinaz A'yı aktive eder. Daha sonra AQP2 vezikülleri hücre zarına ekzositik yerleşir ve toplayıcı kanallar su geçirgen hale gelir. Sonuçta idrar konsantre edilir [10, 22].



Şekil 2.2. Arjinin Vazopressin Sistemi [8]

cAMP: Siklik adenozin monofosfat, V2R: Vazopressin-2-reseptörü, ADH: Antidiuretik hormon, AVP: Arginine vasopressin, Gs: G protein, PKA: Protein kinaz A

SDİ hastalarında AVP eksikliği sonucu, böbrekte V2R üzerinde AVP etkisinin olmaması nedeniyle, hipotonik poliüri ve polidipsi görülür. Sağlıklı bireyler serum Na düzeyi 145 mEq/L'yi aştığında susama hissi ortaya çıkar. AVP salımı için serum Na düzeyinin eşiği yaklaşık 140 mEq/L'dir. SDİ hastalarında AVP etkisinin olmaması nedeniyle serum Na düzeyleri 145 mEq/L'yi aştığı için, susuzluk hissi sona erene kadar su tüketilir. Ancak hipotalamustaki osmoreseptörlerin işlevi de kaybolursa, serum Na seviyeleri 145 mEq/L'yi aşsa bile hastalar susuzluk hissetmezler. Başka bir deyişle, adipsiktirler ve ciddi hipernatremi gösterebilirler [23].

AVP'nin yetersiz sentezi/salınımı, sıklıkla cerrahi sonrası veya kafa travması sonucu hipotalamus veya arka hipofiz bezinin travmatik yaralanmalarına, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeğindeki nöronların yıkımına ve dejenerasyonuna ikincil gelişir. Genellikle poliüri ve polidipsi gelişmeden önce, hipotalamustaki magnoselüler nöronların % 80-90'ı bozulmuş olmalıdır [4]. Hipotalamo-nörohipofizyal bölgenin proksimal kısmının hasarı, distal bölgenin hasarına kıyasla daha fazladır. Ancak, proksimal hasarlar posttravmatik ve

postoperatif SDİ'nin % 30-40'ını oluştururken, distal hasarlar vakaların % 50-60'ını oluşturur [24].

2.2.4. Etyoloji

SDİ hipotalamo-hipofizer sistemi etkileyerek ADH eksikliğine neden olan bir dizi durumdan kaynaklanır. Doğumsal ve kazanılmış pek çok neden SDİ'e yol açar [8]. Sıklıkla, nörohipofizin hasarı sonucu, dolaşımdaki AVP'nin tamamen veya parsiyel yokluğu SDİ'e neden olur [25]. Bu lezyonların bilinen nedenleri arasında germinom, kraniofarenjiom; LHH; lokal enflamatuar, otoimmün veya vasküler hastalıklar; ameliyat veya kaza sonucu oluşan travma; nadir durumlarda AVP sentezinde OD, OR veya X'e bağlı resesif kalıtsal genetik bozukluklar vardır. Orta hat defektleri, serebral ve kraniyal malformasyonlar SDİ'nin başka olası nedenleridir [5, 11]. SDİ'li pediatrik vakaların % 12.2'sinde, erişkin vakaların % 25-50'sinde altta yatan bir neden belirlenemez [26, 27].

SDİ etyolojisi Tablo-2.1'de özetlemiştir.

Tablo 2.1. SDİ Etyolojisi [5, 11]

Kazanılmış SDİ	**Doğumsal SDİ**
• **Hipofiz cerrahisi ve travma** • **Tümörler:** kraniyofarenjioma, germinom, hipofiz adenomu, optik gliom • **Otoimmun ve ya inflamatuar hastalıklar:** lenfositik hipofizit • **Granulomatoz hastalıklar:** histiyositoz, granulomatozlar • **Enfeksiyonlar:** toksoplazmoz, HİV, menenjit, ensefalit • **Hipofiz sapı kalınlaşması** • **Vaskuler:** iskemi, hemoraji (Sheehan sendromu), tromboz • **İdiyopatik**	• **Genetik (ailesel):** ➢ AVP prekursor gen mutasyonları ➢ Wolfram sendromu (DİDMOAD): Dİ, DM, Optik atrofi, ve işitme kaybı • **Anatomik defektler:** ➢ Santral sinir sistemi malformasyonları: hidrosefali, ventriküler, suprasellar kist, Rathke kleft kisti ➢ Septo-optik displazi ➢ Holoprosensefali ➢ Korpus kallozum agenezisi ➢ Ailesel hipofiz hipoplazisi ➢ İnfindubuler defekt

2.2.4.1. Doğumsal SDİ

Doğumsal SDİ'nin SDİ etiyolojisindeki rolü azdır.

- **Genetik, ailesel SDİ:**

Ailesel SDİ tüm SDİ vakalarının %5'ni oluşturur [28]. Ailesel SDİ 20. kromozomun kısa kolunda 13. bölgesinde yer alan AVP–NPII geninde olan mutasyonlardan kaynaklanır [29]. AVP‑NPII geninin (çoğu NPII geninde görülen) 60'tan fazla gen mutasyonu tanımlanmıştır [30]. Bu mutasyonlar OD, OR ve X kromozom aracılı kalıtılır. Olguların çoğu OD kalıtılmakta olup, şimdiye kadar OR tipte 4 aile bildirilmiştir [9]. Willcutts ve ark. akraba evliliği olan, Filistinli bir ailenin üç çocuğunda OR kalıtımlı SDİ'den bahsetmiştir. Ebeveynler heterozigot olup, çocuklarında AVP proteininin, P7L gen mutasyonu için homozigottur. Poliüri ve polidipsi, etkilenen çocuklarda 15-24 aylıkta görülmüştür [31]. Aynı resesif AVP mutasyonu Libdeh ve ark. tarafından başka bir Filistinli İsrailli ailede de tanımlanmıştır. İlk ailedeki çocukların aksine, etkilenen bu çocukta Dİ bulguları yenidoğan döneminde başlamıştır [32]. Bir diğer OR Dİ'li olgu bir Pakistan kökenli İngiliz ailede Christensen ve ark. tarafından bildirilmiştir [33]. Son yıllarda Bourdet ve ark. tarafından yaşamın ilk aylarında SDİ tanısı alan bir çocukta P7L gen mutasyonu olduğu bulunmuştur [34]. X'e bağlı kalıtımla uyumlu sadece bir aile tanımlanmıştır [9, 35].

Ailesel SDİ'de tipik olarak, poliüri ve polidipsi yaşamın ilk aylarında ve yıllarında ortaya çıkar. Vazopressin eksikliği giderek şiddetlenir [36]. Hastalığın başlangıç yaşı ve poliüri şiddeti, farklı aileler arasında ve hatta aynı mutasyonu taşıyan kardeşler arasında önemli ölçüde değişebilir [37]. Bunun nedeni bilinmemektedir. Açıklanamayan bir diğer özellik, yaşlandıkca polidipsi ve poliürinin azalmasıdır [38, 39].

- **Wolfram (DİDMOAD) sendromu:**

Bu sendrom AVP'ye duyarlı Dİ, insüline bağımlı erken yaşlarda başlayan DM, optik atrofi ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterize, OR geçişli nadir bir hastalıktır.

DM ve optik atrofi, Wolfram sendromunun ayırt edici ve tanımlayıcı özellikleridir. Dİ hastaların ~%70'inde, sağırlık %60'ında, dört bileşen ise ~% 50'sinde görülür. DM'nin ortalama 6 yaşında ortaya çıkan ilk semptom olduğu ve bunu takiben ortalama 11 yaşında optik atrofi geliştiği bildirilmiştir [40]. Çoğu hastada Dİ, DM ve optik atrofiden sonra, ikinci ve ya üçüncü dekadda ortaya çıkar. Renal sistem anormallikleri ve nörolojik patolojiler (ataksi, arefleksi, miyoklonus, mental retardasyon, periferik nöropati) gibi ek bulgular hastaların % 50'sinde mevcuttur [9].

Etkilenen bireyler 4. kromozom kısa kolu üzerinde bulunan, beyin ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilen *WFS1* genindeki mutasyonlar için homozigot veya heterozigottur [41]. Wolfram sendromu neonatal dönemde gelişen SDİ'nin ayırıcı tanısında da dikkate alınmalıdır [42].

2.2.4.2. Kazanılmış SDİ

SDİ hipofiz cerrahisini takiben görülen yaygın bir komplikasyondur. Geçici veya kalıcı olabilir. AVP üreten ve taşıyan hipotalamo-hipofizer ekseni oluşturan hipotalamustaki magnoselüler nöronların hasarlanmasından sonra ortaya çıkar. Ameliyat sonrası SDİ insidansı %1-67 arasında değişmektedir. Bu geniş aralık literatürdeki çalışmaların, Dİ'nin tanımındaki tutarsızlıkları yansıtmaktadır. Dİ oranını etkileyen faktörler hipofiz tümör boyutu, çevre yapılara invazyonu, uygulanan cerrahi yöntem ve hipofiz lezyonunun histopatolojisini içerir. Postoperatif Dİ olasılığı, hipotalamus, infundibulum ve nörohipofizin nörovasküler yapılarının dikkatli bir şekilde korunmasıyla azaltılabilir [4].

Tümörler:

- **Kraniyofarenjiyom**

Kraniyofarenjiyom, primitif Rathke kesesinden köken alan benign bir tümördür. Çocuklarda tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık % 6-9'unu oluşturmakta olup, pediatrik popülasyonda, vakaların % 54'ü ile en sık görülen suprasellar neoplazmdır [43]. Klasik başvuru semptomları vakaların % 60-75'inde kiazmal kompresyon ile bilateral optik atrofiye bağlı görme bozukluğunu ve kafa içi basınç

artışına bağlı sistemik semptomları içerir. SDİ ve çoklu hipofiz hormon eksikliği çocukluk çağı kraniofaringiomlarının sık görülen komplikasyonlarıdır. Cerrahi öncesi SDİ sıklığı % 16-55 arasında değişmekte iken, cerrahi sonrası ve kalıcı SDİ, vakaların % 80'ini oluşturmaktadır. Etkilenen vakaların % 13'ünde geçici SDİ bildirilmiştir [15].

- **Germ hücreli tümörler (GHT):**

İntrakraniyal GHT'ler primer pediatrik beyin tümörlerinin % 3-15'ini oluşturur[17]. Hastaların % 90'ı 20 yaşın altında bulgu verir [44]. Pik görülme yaşı 11-12 yaşlardır [45]. Esasen suprasellar ve pineal bölgede yerleşir [46]. GHT'ler germinom ve non germinomatoz GHT (NGGHT) olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. Germinomlar da human koryonik gonadotropin (hCG) salgılayanlar ve saf germinomlar (tümör belirteçleri salgılamayan) olarak ikiye ayrılır [44]. GHT'lerin en sık görülen alt tipi saf germinomdur. Bu tip tüm olguların % 60'ını oluşturur [47]. NGGHT'ler embriyonel karsinom, endodermal sinus tümörü, teratom ve mikst GHT'lere ayrılır.

İlk semptomların ortaya çıkması, tümörün lokalizasyonu ve ölçüsüne bağlıdır. Pineal bölgedeki lezyonlar sıklıkla serebral aquaduktusu tıkar ve obstrüktif hidrosefaliye neden olur. Hidrosefali sonucu baş ağrısı, kusma ve diplopi gibi kafa içi basınç artışı semptomları gelişebilir. Pineal GHT ile bağlantılı olarak somnolans, ataksi, nöbetler ve davranış değişiklikleri de görülebilir [17].

Suprasellar bölge GHT'i olan hastalar tipik olarak endokrinopatiler ve görme bozuklukları ile başvururlar. Hipotalamik hipofizer aksın disfonksiyonu Dİ, büyüme geriliği, pubertal bozukluklar (erken puberte ve pubertal dönemdeki kızlarda adet düzensizlikleri gibi) semptomlara yol açar. Erkeklerde puberte prekoksa yol açan artmış hCG'ye bağlı olarak yüksek testosteron seviyesi görülebilir. Puberte prekoks erkeklerde kızlardan daha sıktır. Endokrin anormallikler sıklıkla klinik nörolojik bulgulardan veya radyolojik belirtilerden önce görülür. SDİ genellikle ilk ortaya çıkan semptomdur, ancak bazı durumlarda hastalık sırasında gelişir [17].

Bu nedenle belirsiz SDİ ve diğer endokrinopatileri olan olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması zorunludur [48]. Hipofiz sapı kalınlaşması başvuru sırasında vakaların % 78-100'ünde saptanabilir ve başvuru sırasında küçük

germinomlarda tek bulgu olabilir [49]. Hipofiz sapı biyopsisi, lezyonun >6.5-7 mm progresif kalınlaşması ve/veya ön hipofizin büyümesi durumunda gereklidir [10].

Ayrıca tümör belirteçlerinin ölçümü düzenli aralıklarla yapılmalıdır [50]. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hCG'nin negatif olması germinom tanısını dışlamaz [27]. Bu hastalarda tedaviden önce dolaşımdaki AVP salgılayan hücre antikorları (AVP-Ak) varlığı germinoma tanısını maskeleyebilir ve bu nedenle daha fazla tetkik gerektirebilir [51].

- **Langerhans Hücreli Histiyositoz:**

SDİ, LHH'nin en sık görülen ve en iyi bilinen SSS bulgusu olup, tüm hastaların %10-50'sinde görülür [16]. Ayrıca ek endokrinopatiler de gelişebilir. Büyüme hormonu eksikliği ve SDİ LHH'li vakaların % 42'sinde olmak üzere en sık görülen ek hormon eksiklikleridir [52, 53]

LHH hastalarında dolaşımdaki AVP-Ak'nın belirlenmesi, bu otoantikorların LHH ile ilişkili bir immün epifenomenon olabileceğini düşündürmektedir [51]. Hipofiz sapı kalınlaşması, başvuru veya takipte LHH'li hastaların yaklaşık % 50-70'inde, hatta SDİ başlamadan bile önce saptanabilir [27, 54]. Hipofiz sapı kalınlaşması olan ve LHH düşünülen hastalarda ekstrakraniyal lezyonların (dermatolojik ve kemik araştırması, göğüs X-ray, kulak, burun ve boğaz muayenesi) araştırılması önerilmektedir [10].

İdiyopatik SDİ:

SDİ'li pediatrik vakaların % 12.2'sinde altta yatan bir neden saptanamaz [26]. Yetişkin vakaların % 25-50'sinde hiçbir neden belirlenemez. İdiyopatik SDİ bir dışlama tanısıdır ve ancak kapsamlı bir araştırmadan sonra ve seri MRG bir neden gösteremediğinde konulabilir. MRG tipik olarak arka hipofiz parlak noktasının olmadığını ve değişken derecede hipofiz infundibulum kalınlaşmasını gösterebilir. Hipofiz sapı kalınlaşması idyopatik SDİ için spesifik olmayabilir. İdiyopatik SDİ'nin otoimmün bir sürece ikincil olduğu düşünülmektedir [55].

2.2.5. SDİ Tanısı

Hastalığın hem güvenli hem de etkin bir şekilde yönetimi için ayırıcı tanının doğru yapılması şarttır. Uygun etiyolojik tanı bir dizi adımla gerçekleştirilir. Öykü ve klinik değerlendirme ile başlayıp, gerektiğinde ileri ve ek yöntemlerle tanıya kadar ilerlemek gerekir [13].

SDİ, susuzluk hissi bozulmadığı durumda polidipsi eşliğinde hipotonik poliüri ile karakterizedir. Öyküde her gün ne kadar su tüketildiği belirlenmelidir. Tahmin edilebilen günlük su alımı, günlük idrar hacimlerine neredeyse eşittir. Aynı zamanda hastalara geceleri ne sıklıkta su içtiklerini ve idrar yaptıklarını da sormak önemlidir. Sadece gündüz polidipsi ve poliüri olması, SDİ tanısını değil, daha çok psikolojik polidipsiyi destekler. Bu nedenle hastalardan tam öykü alımı SDİ taraması için önemlidir [23].

2.2.5.1. Klinik Bulgular

Fizik muayenede tanı için gerekli ipuçları sağlayan bulgular saptanabilir. Semptomların geliştiği yaş hastanın sıvı alım paterni birlikte değerlendirilmelidir. Hastalar değişik bulgularla gelebilirler [10]. Hastalığın temel semptomları sebat eden poliüri ve polidipsidir. Hastalar yoğun su arama davranışları ile aşırı susuzluk sergilerler ve soğuk suyu şiddetle tercih ederler. Dİ olmayan dehidrate, hiperosmolar hastalarda buzlu su verilmesi ile vazopressinin baskılanmasını inceleyen küçük bir çalışmada, alınan sıvının soğukluk derecesinin susuzluğun giderilmesinde rol oynayabileceği ve vazopresini baskıladığı gösterilmiştir [56].

Küçük yaş grubunda genellikle ağır dehidratasyon, kusma, kabızlık, ateş, huzursuzluk, uyku bozukluğu, büyüme ve gelişme geriliği görülebilir. Nokturi çocuklarda enurezis olarak görülür. Erkek çocuklarda erken başlangıçta ağır dehidratasyonun olması daha çok NDİ'yi destekler [10].

Farklı etyolojiye sahip SDİ hastalarını kapsayan büyük bir kohort çalışmasında hastaların % 40'ında, başlangıçta, poliuri ve polidipsi dışında başka semptomlara da sahip olduğu görülmüştür. Başağrısı ayırıcı tanı bulgularından biri olmasa da, görme bozuklukları intrakraniyal tümörü desteklemektedir. İntrakraniyal tümörü olan

hastalar 5 yaşından büyük olup, büyüme geriliği yaygın bulunmamıştır. İntrakraniyal kitlesi olmayan hastaların ise daha küçük yaşta olduğu görülmüştür [27]. LHH'de çoklu organ tutulum bulguları görülebilir. Tekrarlayan otitis media, cilt lezyonları, kolanjit, kemik lezyonları ve kemik ağrıları gibi bulgular da dikkate alınmalıdır [12].

SDİ hastaları, sıklıkla ön hipofiz fonksiyon bozukluğuna sahiptir. Tek başına büyüme hormonu eksikliği veya çoklu hipofiz hormonu eksiklikleri ile birlikte komplike olabilir, bu da çocuklarda büyümeyi olumsuz etkileyebilir [57].

Özellikle, intrakraniyal patolojilerde (beyin ve hipofiz tümörleri, kraniofaringioma, infiltratif hastalıklar, optik ve hipotalamik gliomlar, intrakraniyal GHT ve LHH gibi) nörolojik semptomların gelişmesinden önce hastalar anormal endokrin bulgular ile başvurabilirler. Endokrin sorunlar, hem SDİ'in teşhisinden önce erken etkiler, hem de hastalık tedavi edildikten ve ameliyatlardan sonraki geç etkiler olarak sıklıkla görülebilir [58].

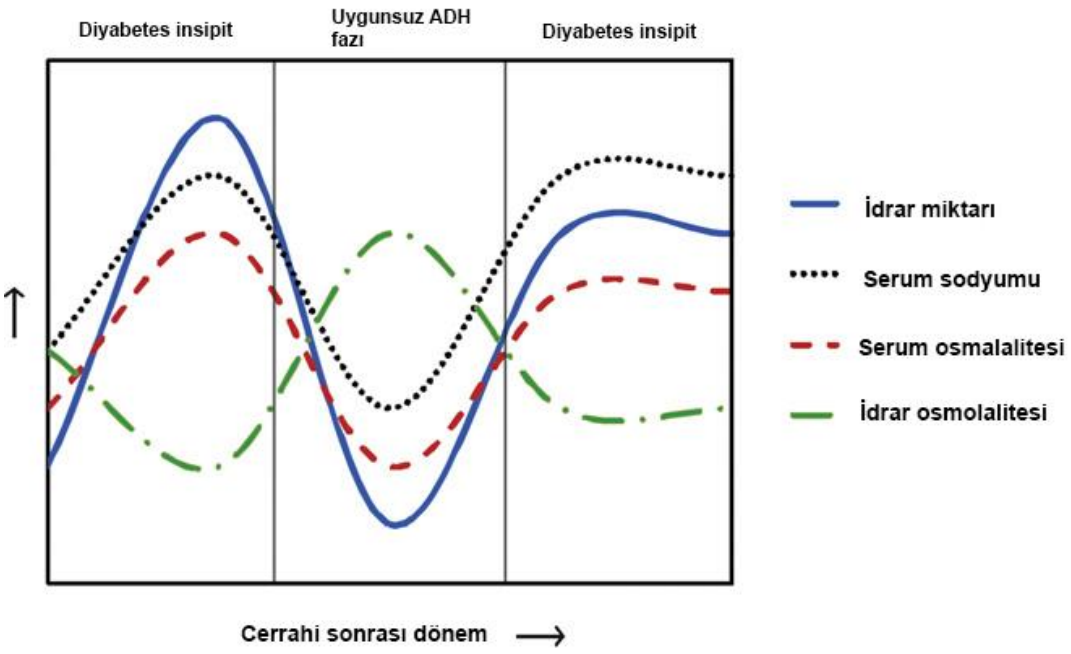
İntrakraniyal kitleli hastaların çoğunda post operatif olarak sıvı ve elektrolit bozuklukları görülür ve genellikle geçicidir. Rudolf ve ark. tarafından yapılan çalışmada transsfenoidal hipofiz adenomu ameliyatı sonrasında 57 hastanın % 75.4'ünde sıvı-elektrolit bozukluğu meydana gelmiştir. Bu bozukluklar olguların % 38.5'inde izole SDİ; % 21'inde izole hiponatremi; ve % 15.7'de kombine SDİ-hiponatremi olarak görülmüştür [59].

- **Hipofiz Cerrahisi Sonrası SDİ:**

Postoperatif SDİ gelişimi üç faklı şekilde olabilir: transient-geçici SDİ, permanent-kalıcı SDİ ve trifazik dönem. Geçici SDİ, ameliyattan sonra 24-48 saat içinde ani gelişen poliüri ile başlar ve 3-5 gün içinde yavaş yavaş düzelir [60, 61]. Kalıcı Dİ, hipotalamus veya proksimal infundibulumun zarar gördüğü hastalarda görülebilir [61]. Üçüncü olası durum ise, trifazik dönem olup (Şekil 2.3), ilk olarak Fisher ve Ingram tarafından tanımlanmıştır [62].

Trifazik dönem, ilk faz "geçici SDİ", ikinci faz "oligürik dönem (uygunsuz ADH sekresyonu fazı)" ve ardından üçüncü " kalıcı SDİ" dönemi olmak üzere gelişir [63]. Klinik olarak ilk faz, ameliyattan 24 saat sonra başlar ve tipik olarak 4-5 gün

sürer. Bu, ADH sentezleyen nöronların travmaya sekonder ödemi veya hipotalamik nöronal şok sonucu AVP sentezinin yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar. Bu ilk yanıtı takiben, ameliyattan sonra yaklaşık 1 hafta içinde başlayan ve yaklaşık 1 hafta süren bir ara dönem- uygunsuz ADH sekresyon fazı gelişir. Hasar görmüş magnoselüler nöronlar dejenere olduklarında, kalan AVP depolarını serbest bırakırlar, bu da su tutulmasına ve idrar çıkışının azalmasına neden olur. Bazı hastalarda hiponatremi ve/veya hipoosmolalite gelişebilir. Ara dönemin ardından, supraoptik ve paraventriküler hipotalamik çekirdeklerde nöronların tamamen dejenerasyonu nedeniyle kalıcı SDİ'nin meydana geldiği son faz gelişir [60-62, 64]. Genel olarak, hipofiz cerrahisi uygulanan hastaların sadece % 1-3'ünde ortaya çıkan, trifazik yanıt nispeten nadirdir [65]. Kalıcı Dİ, hipotalamik magnoselüler nöronların % 85'i veya daha fazlası kaybı olduğunda ortaya çıkar. Cerrahi hasar hipotalamusa ne kadar yakın olursa, nöronal dejenerasyon ve hücre ölümü o kadar olasıdır [4].



Şekil 2.3. Hipofiz Cerrahisi Sonrası Trifazik Dönem Gelişimi [4].

2.2.5.2. Laboratuar Çalışmalar

Dİ şüphesi olan bir bireyi teşhis etmek için temel algoritmik yaklaşım aşağıdaki adımları içerir:

- Poliürinin doğrulaması
- Poliüri-polidipsi sendromu tipinin belirlenmesi
- Altta yatan etyolojinin tanımlanması [6].

Uygun biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerini seçilerek, tanısal testlerin bu sırayla yapılması doğru teşhisin yapılmasında yardımcı olur.

2.2.5.2.1. Poliürinin Doğrulaması

Laboratuar çalışmalarında ilk adım poliüri varlığını tespit etmektir.

Poliüri 2 litre/m2/24 saatden fazla veya doğumda yaklaşık 150 ml/kg/24 saat (>6ml/kg/saat), 2 yaşına kadar 100-110 ml/kg /24 saat (>4ml/kg/saat) ve daha büyük çocuk ve erişkinlerde 40-50 ml/kg /24 saat idrar hacmi ile karakterize edilir. Günlük alınan sıvı miktarı ve çıkarılan idrar miktarı değerlendirilidir [66].

Günlük idrar hacminin belirlenmesi ve poliürinin doğrulanması sonrasında, laboratuvar değerlendirmelerinde: serum osmolalitesi (Sosm), serum sodyum, potasyum, glukoz, kalsiyum, kan üre azotu (BUN), idrar osmolalitesi (İosm), idrar dansitesi ve idrar glukozu gibi bir dizi temel araştırma doğru tanıya yardımcı olabilir [10]. Poliüri nedenleri olarak, normal açlık kan şekeri (AKŞ) DM'u, normal kalsiyum düzeyi hiperkalsemiyi, normal serum potasyumu hipokalemiye bağlı NDİ'yi dışlar. Normal BUN ve kreatinin böbrek hastalığını daha az olası hale getirir.

İosm <300 mOsm /kg ve aynı anda Sosm >300 mOsm/kg olması Dİ'nin göstergesidir [1]. Aksine, İosm > 600 mOsm / kg ise hastanın Dİ olması olası değildir. Eğer değerler İosm <600 ve Sosm <300 gibi belirsiz aralıkta ise ve klinik olarak Dİ şüphesi varsa daha ileri değerlendirme gereklidir [1]

Bebeklerde veya küçük çocuklarda gece su alımının kesilmesinden sonra rastgele sabah bakılan yüksek Sosm (>295 mOsm/kg) veya İosm'nin düşük olması (<300 mOsm/kg veya İosm/Sosm oranı <1) ve yüksek serum sodyumu (>143-145 mEq/L) komplet veya parsiyel SDİ için tanı koydurucudur. Parsiyel SDİ'da İosm 300-500 mOsm/kg arasındadır [12].

Osmometre olmadığında, Sosm'nin iyi bir ölçümü, glukoz ve BUN'un 18 ve 2,8 mg/dl olarak moleküler ağırlıkları ile ifade edildiği aşağıdaki formül ile elde

edilebilir. Sonuç doğrudan osmometre tarafından belirlenen değerlerler ile % 1-3 arası farklılıkla doğrudur.

Sosm= 2 [Na+] + glükoz (mg/dl)/18+ BUN (mg/dl)/2.8

Aslında, ekstraselüler ve Sosm'nin sodyum tuzlarına karşılık geldiği düşünülebilir. Böylece Sosm, 2 X serum sodyum konsantrasyonu ile iyi bir şekilde tahmin edilir. Bununla birlikte, diğer iki çözünen glukoz ve ürenin katkıları, Sosm'ni daha yakından belirlemek için hesaplamaya dahil edilmelidir. Glükozun moleküler ağırlığı 180, üre içerisindeki iki azotunki 28'tir. Her ikisinin de plazma içeriği genellikle mg/dl olarak ifade edilir. Bu nedenle moleküler ağırlıkların 10'a bölünmesi gerekir. Böylece glükoz, plazma glükoz içeriği (mg/dl)/18 ile tahmin edilebilir ve üre BUN (mg/dl)/2,8 ile tahmin edilebilir [67].

2.2.5.2.2. Poliüri-Polidipsi Sendromu Tipinin Belirlenmesi

Poliürinin AVP'den bağımsız nedenlerinin (hiperglisemi ve hiperkalsemi gibi) dışlanmasından sonra, bir sonraki adım hipotonik poliüri ayırıcı tanısında SDİ, NDİ ve primer polidipsinin ayırımını içerir [68]. Nörohipofizyel sisteminin AVP sentezleme durumu ve böbreğin AVP'ye yanıtı susuzluk testi ve desmopresin (DDAVP) testi ile desteklenir [69]

On yıllardan beri SDİ, NDİ ve primer polidipsi ayırıcı tanısı için altın standart, bazı sınırlamaları olan ve sadece % 70 civarında bir tanısal doğruluğa sahip olan klasik susuzluk testidir [68].

Susuzluk testi:

Susuzluk testi yakın takipin yapılabileceği hastane ortamında yapılmalıdır. Testin amacı hastanın idrarı konsantre etme yeteneğini gözlemlemek ve vasopressine yanıtı değerlendirmektir [1]. Susuzluk testine 7 saate kadar (veya daha az süre) devam edilmesi tanı için yeterlidir. Bazen daha uzun bir dehidrasyon süresi gerekebilir (primer polidipsi vakalarında 12-14 saate kadar uzatılabilir) [10]. Test genellikle gece başlanır ve tüm sıvılar kesilir. Başlangıç vücut ağırlığı, nabız ve kan basıncı elde edilir ve saatlik olarak izleme devam edilir. Serum sodyum, Sosm, İosm, idrar dansitesi,

idrar hacmi de saatlik olarak bakılır. Serum BUN ve plazma vazopressin başlangıçta bazal değer olarak ve testin sonunda bakılabilir [70-72]. Serum sodyum <143-145 mEq/l ve ya Sosm <295-300 mOsm/kg ise teste başlanabilir [1, 12].

Susuzluk testi aşağıdaki durumlarda durdurulmalı ve desmopressin (1-deamino-8-D-arjinin vazopressin, DDAVP) testine geçilmelidir.

- Hasta başlangıç ağırlığının % 5'inden fazla kilo kaybederse veya test sırasında herhangi bir zamanda klinik olarak hipovolemi belirtileri gelişirse.
- Plazma sodyumu >143-145 mEq / L ve/veya Sosm >295-300 mosm /kg ve/veya İosm <600 mOsm/kg ise teste son verilmelidir. Hastada Dİ varsa ayırım için vazopressin verilmelidir.
- İosm bir kez >1000 mOsm/kg veya arka arkaya iki ölçümde >600 mOsm/kg (30 mOsm/kg fark ile) stabilse, hastanın Dİ olmadığı düşünülür ve teste devam edilmez [1, 10, 12].

DDAVP testi:

Susuzluk testi sonunda hastayı hidrate etmeden DDAVP uygulanır. DDAVP uygulaması SDİ ve NDİ arasında ayırıcı tanıya yardımcı olacaktır [10].

- DDAVP 10 mcg nazal yolla (< 2 yaş 5mcg) veya 2,0 mcg intramuskuler (im) (<2yaş 1,0 mcg) ve ya 0,5 mcg/m2 intravenoz (iv) veya subkutan (sk) uygulanır.
- 4 saat süre ile saatlik idrar miktarı ve İosm ölçülür.
- Hasta test sırasında zorunlu ise hafif beslenebilir.
- 4 saat sonra serum sodyum, Sosm ve İosm bakılır [12]

Test sonunda SDİ'li bir hastada idrar miktarı hızlı bir şekilde azalmalı ve İosm yükselmeli, tipik olarak iki katına çıkmalıdır. NDİ olan bir hastada idrar miktarı, İosm ve Sosm değişmez [1].

Susuzluk testinin standartlaştırılmış bir protokolünü ilk kez 1970 yılının başında tanımlayan Miller olmuştur. Test sonuçlarının yorumlanması Miller ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmaya (11'i parsiyel 29 SDİ hastası, iki NDİ hastası ve beş primer polidipsi hastasını içeren) dayanmaktadır [73]. Bu çalışmada susuzluk testi

sırasında İosm <300 mosm/kg olan hastalar, intravenoz AVP enjeksiyonundan sonra İosm >% 50 artarsa komplet SDİ olarak sınıflandırılmıştır. Susuzluk testi sırasında ve AVP enjeksiyonu sonrası İosm <300 mosm/kg altında kalan hastalara NDİ tanısı konulmuştur. Parsiyel Dİ ve primer polidipsi hastalarının susuzluktan sonra idrar osmolalitesi 300-800 mosm/kg arasında seyretmiştir. AVP uygulamasından sonra idrar osmolalitesi sonuçlarına göre parsiyel SDİ ve primer polidipsi ayırımı yapıldığında, parsiyel SDİ hastalarında idrar osmolalitesinde >% 9 artış görülürken, primer polidipsi hastalarında % 9'un altında kalmıştır [68, 73].

Miller ve ark. tarafından yapılan çalışmada normal nörohipofiz fonksiyonu olanlarda ve primer polidipsili hastalarda, susuzluk testi sonunda idrar osmolalitesi plazma osmolalitesinden daha fazla değerlere ulaşmış, 5 ünite vazopressin enjeksiyonundan sonra % 5'ten fazla artma göstermemiştir. Ağır ADH eksikliği olan hastalarda, ADH öncesi idrar osmolalitesi plazma osmolalitesinden çok daha az olup, ADH enjeksiyonundan sonra % 50'den fazla artma göstermiştir. Su kısıtlamadan sonra İosm, Sosm'den daha büyük olan ve ADH enjeksiyonundan sonra % 9 ila % 67 oranında artan 11 hastanın kısmi ADH eksikliğine sahip olduğu düşünülmüştür [68, 73].

Susuzluk testi ve DDAVP test yorumları Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'de, grafik görünümü Şekil 2.4'de gösterilmiştir.

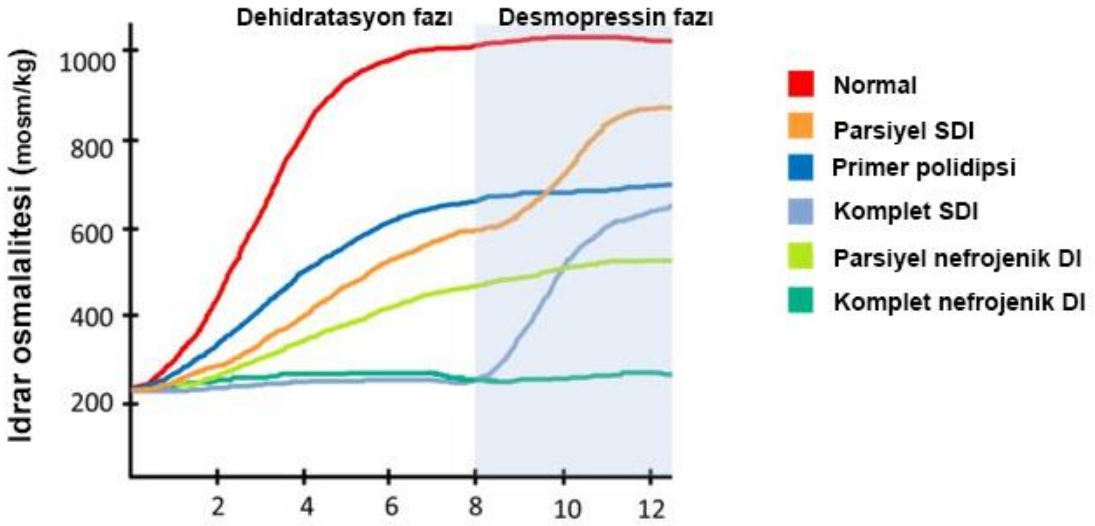
Tablo 2.2. Susuzluk Testi ve DDAVP Testinin Yorumu [10]

Susuzluk testi sonrası	DDAVP testi sonrası	Tanı
İdrar osmolalitesi (mosm/kg)		
>600-750	>600-750	Normal
<300	>600-750	Komplet SDİ
<300	<300	Nefrojenik Dİ
300-750	<600-750	Parsiyel SDİ ve ya psikojenik polidipsi

Tablo 2.3. DDAVP Testinin Yorumu

DDAVP testi sonrası	**Tanı**
İdrar osm artış <=%5	Psikojenik polidipsi
İdrar osm artış %10-50	Parsiyel SDİ
İdrar osm artış >=%50	Komplet SDİ
İdrar osm artış <%50	Nefrojenik Dİ

Sonuç olarak SDİ tanısı, plazma hiperosmolalitesi (>300 mosm/kg), idrar hipoosmolalitesi (<300 mosm/kg veya İosm/Sosm oranı < 1) ve poliürinin gösterilmesine dayanır [10]. ACTH eksikliği varsa SDİ bulgularını maskeleyebilir ve kortikosteroid replasman tedavisinden sonra poliüri ortaya çıkabilir [15].



Şekil 2.4. Susuzluk Testi ve DDAVP Testinin Grafik Görünümü [6].

AVP ölçümü:

Klasik susuzluk testinin tanısal değerini artırmak için 1980'lerin başında, doğrudan AVP ölçümü önerilmiştir. Zerbe ve ark. susuzluk testine eklenen AVP ölçümlerinin poliüri-polidipsi sendromunun ayırıcı tanısına yardımcı olup olmadığını araştırmıştır [74]. Sadece susuzluk testi, özellikle parsiyel SDİ ve primer polidipsiyi ayırt etmek için yeterli olmayabilir. Bu çalışmada susuzluk testi sonucuna göre parsiyel SDİ düşünülen altı hastanın ikisinin normal vazopressin sekresyonuna sahip

olduğunu gösterilmiş; bunlardan birinde primer polidipsi ve diğerinde NDİ olduğu bulunmuştur. Ayrıca, susuzluk testi ile primer polidipsi tanısı konan 10 hastanın 3'ünde kısmi vazopressin eksikliğinin açık kanıtı saptanmıştır [5, 74].

AVP konsantrasyonları için belirli bir serum osmolalitesine uygun net olarak tanımlanmış normal veri aralıkları yoktur. AVP artmış serum osmolalitesi ile yükselir[75]. Bununla birlikte, sağlıklı gönüllülerden oluşan geniş bir kohorttaki veriler, AVP ve Sosm arasındaki ilişkinin daha az yakın olduğunu ve doğrusal olmadığını göstermiştir [76]. Sonuç olarak, bütün bu sonuçlar AVP konsantrasyonlarının yorumlanmasının tanı için güvenilirliği konusunda bazı endişeler doğurur.

Ayrıca AVP, yarılanma ömrü 6 dakika olan ve çoğunlukla trombosit ile bağlı olan labil bir peptiddir [77]. AVP ölçümünde hatalı düşük sonuçları önlemek için örnekler buz ile gönderilmeli ve hızla çalışılmalıdır. Trombositden zengin plazma örnekleri hatalı yüksek AVP değerlerine neden olur [78]. Bu teknik zorluklar nedeniyle, AVP ölçümü, poliüri-polidipsi sendromunun ayırıcı tanısı için rutin olarak kullanılan bir parametre olarak uygun olmadığı da belirtilmektedir [5].

Sonuç olarak, on yıllardan beri ayırıcı tanı için altın standart, sınırlamaları olan ve sadece % 70 civarında bir tanısal doğruluğa sahip olan susuzluk testidir. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, ozmotik stimulasyon sonrası AVP ölçüm testi önerilmiştir. Bununla birlikte, ilk umut verici sonuçlara rağmen, bu test esas olarak AVP tahlilinin teknik sınırlamaları nedeniyle klinik rutine girmemiştir.

Kopeptin düzeyinin değerlendirilmesi ise poliüri-polidipsi sendromunun ayırıcı tanısında daha yeni bir yöntemdir. Kopeptin, 1972'de domuzların arka hipofizinde tespit edilen [79], AVP ve nörofizin II ile birlikte prekursor protein pre-vazopressinden kaynaklanan bir peptttir [80]. Kopeptin, AVP'ye eşit molar miktarda salgılanır ve immünassay yöntemi ile kolayca ölçülebilir. Kopeptin dolaşımdaki AVP miktarını yansıtır ve Dİ'nin ayırıcı tanısına doğrudan yardımcı olur. Poliüri ve polidipsili bir hastada susuzluk olmadan bakılan bazal kopeptinin NDİ hastalarını kesin olarak tanımladığı gösterilmiştir. Aksine, SDİ ve primer polidipsi ayırımında, %3 NaCL infüzyonu ile osmotik stimulasyon sonrası bakılan kopeptin seviyesinin yüksek tanısal doğruluğu vardır ve susuzluk testinden daha üstündür. Test sırasında

yakın sodyum izlemi ön koşuldur. Son zamanlarda yeni test yöntemleri değerlendirilmektedir ve kopeptin ölçümü gelecekte daha basit bir ayırıcı tanı yöntemi sağlayabilir [81].

2.2.5.2.3. Altta Yatan Etyolojinin Tanımlanması

SDİ tanısı konduktan sonra, etiolojiye yönelik olarak tümör belirteçleri, iskelet sisteminin değerlendirilmesi (LHH'de kafa kemiklerinin etkilenmesi vakaların % 85' inde görülür) ve özellikle beyin görüntülemesini içeren diğer araştırmaları yapmak gereklidir [13].

Nörolojik görüntüleme:

Hipotalamo-hipofizer eksen patolojilerinin değerlendirilmesi için tercih edilen yöntem MRG'dir.

Normal Hipofiz MRG bulguları:

Hipofiz ve sellar bölgenin MRG incelemesi hipofiz bezinin ön ve arka lobları, infundibulum, kavernöz sinüsler, sfenoid sinüs, suprasellar sisternler ve optik kiazma dahil parasellar yapıların görüntülenmesini sağlar [82]. Bezin ön lobu T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde izointensdir. Arka lob, T1 hiperintens olarak görülür, aynı zamanda arka hipofiz 'parlak nokta' olarak da bilinir. Bu bulgu, AVP ve oksitosini depolayan fosfolipit açısından zengin granüllerin varlığı nedeniyle oluşur [83].



Şekil 2.5. Normal Hipofiz Bezinin Kontrastsız T1 MR Götrüntüsü.

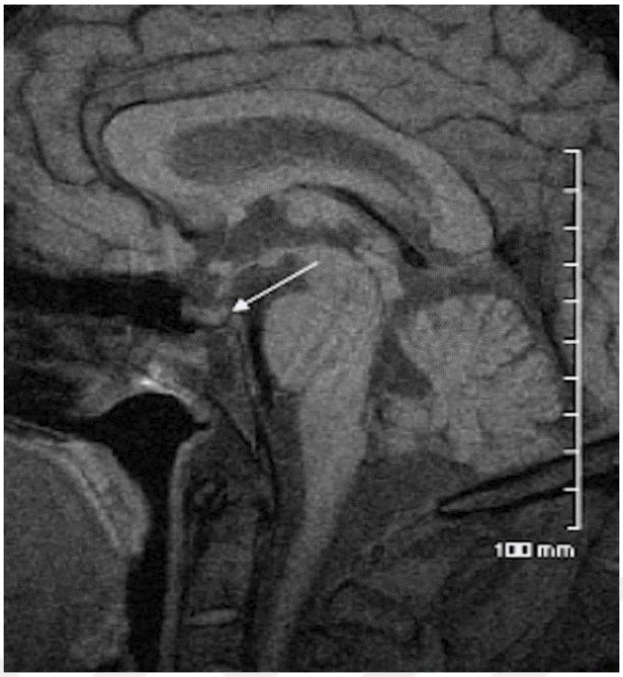
(Okla gösterilen beyaz görüntü arka hipofizde görülen ‘parlak noktayı’ göstermektedir [6])

Hipofiz bezi, yaşam boyunca boyut ve şekil olarak değişir. Bez boyutları özellikle yükseklik olarak değişkendir. Beklenen yükseklik bebekler için 6 mm'ye kadardır. Çocukluk boyunca, her iki cinste de her yönde 2-6 mm kadar, hafif bir büyüme görülür. Pubertal dönemde, bezin boyutu ve şeklinde en yüksek değişiklik görülür. Kızlarda 10 mm ve erkeklerde 7-8 mm yüksekliğe ulaşır [84]. Puberteden orta yaşa kadar, her iki cinsde de hipofiz bezi boyut olarak stabildir. Normal hipofiz sapı yukarıdan aşağıya doğru daralır. Optik kiazm seviyesinde 3.25 ± 0.56 mm ve hipofiz bezine birleşen yerde 1.91 ± 0.40 mm'ye kadar daralmaktadır [85].

SDİ'de MRG bulguları:

Genel olarak etyolojiden bağımsız olarak, SDİ ile ilişkili anahtar MRG bulguları:

- T1 hiperintens arka hipofiz: parlak noktanın yokluğu
- Hipofiz sapı veya infundibulum kalınlaşması



Şekil 2.6. Sellanın Sagittal T1 MRG'si.

(SDİ'de karakteristik bir bulgu olan arka hipofiz parlak noktasının olmadığı beyaz okla gösterilmiştir [55]).

Özgün olmasa da arka hipofiz hiperintensitesinin yokluğu, hipotalamik-hipofizer fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Hipotalamik-arka hipofiz hastalıklarının belirtecidir ve lokal tümörlerin erken evresini gösterebilir [86]. Parlak nokta SDİ hastalarında yoktur, ancak psikojenik polidipsi hastalarında vardır [87]. Tersine, bazen parlak nokta SDİ'de görülebilir ve muhtemelen hastalığın erken bir aşamasını gösterir. Ayrıca normal erişkinlerin % 20-30'una kadarında yaşa bağlı olarak parlak nokta yoktur [88]. Bazı çalışmalarda normal hipotalamik-hipofizyel fonksiyona sahip genç bireylerin küçük bir kısmında (% 7 oranında) parlak noktanın olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, parlak noktanın yokluğu doğru klinik ortamda SDİ tanısını desteklemektedir, ancak tanısal değildir [87].

İnfundibuler kalınlaşma, altta yatan nedenin olup olmamasına bakılmaksızın SDİ'da yaygın olarak görülen bulgudur. SDİ'li çocukların yaklaşık üçte birinde görülür ve 3 mm'i aşması kalınlaşma olarak tanımlanır [27, 89]. Tien ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada. 26 SDİ hastasında arka hipofiz parlak nokta görülmemiş ve çoğu hastada infundibululer kalınlaşma saptanmıştır [90].

Sistemik görüntülemeler:

SDİ hastalarında LHH'yi düşündüren olgularda ekstra kraniyal lezyonların araştırılması zorunludur ve intrakraniyal biyopsi ihtiyacını önemli ölçüde azaltabilir.

Tüm vücut MRG ve Flor 18 işaretli florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18F-FDG PET) gibi görüntüleme yöntemleri direk radyografi ve kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek doğrulukla tanı konulmasına neden olur. Tüm vücut MRG, direk radyografi ve kemik sintigrafisinden daha fazla iskelet lezyonu saptamış ve ayrıca iskelet dışı lezyonları da saptayabilmiştir [91]. 18F-FDG PET taramaları, direk filmlere veya beyin tomografisi (BT) taramalarına göre % 35 daha fazla lezyon saptamış, tedaviye yanıtı değerlendirmek için en iyi yöntemlerden biri olarak belirtilmiştir [92].

Tümör belirteçleri:

SDİ'nin klinik, biyokimyasal ve görüntüleme çalışmaları yapıldıktan sonra, tümör belirteçleri de dahil olmak üzere başka araştırmalar zorunludur. Serum ve beyin omurilik sıvısında hCG, plasental alkalen fosfataz ve alfa-fetoprotein (AFP) GHT belirteçleri olup, hipofiz sapı tutulumu olan hastalarda başvuru anında negatif olabilir. Ancak zamanla bu tür belirteçler pozitifleşebilir [93].

Vazopressin salgılayan hücre antikorları (AVPh-Ak):

AVPh-Ak tanımlanması, SDİ'nın patogenezine ışık tutsa da, tanısal rolü şüpheli kalmaktadır [51, 94, 95]. İdiyopatik SDİ'da dolaşan AVPh-Ak, nörohipofiz sisteminin otoimmün tutulumunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, hem idiyopatik SDİ hem de LHH veya germinoma sahip olabilecek kişilerde AVPh-Ak'in tanımlanması, otoimmün SDİ'nin tamamen güvenilir bir belirteci olarak kabul edilemeyeceğini gösterir. Bu nedenle, AVPh-Ak germinom veya LHH'yi maskeleyebileceğinden kesin bir etiyolojik tanı sağlamak için yakın klinik ve MRG takibine ihtiyaç vardır [51].

Genetik testler: AVP gen mutasyon çalışmaları yapılabilir [9].

Dinamik-kontrast MRG:

SDİ vasküler beyin hasarından kaynaklanabilir, ancak böyle bir mekanizmanın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. İdiyopatik SDİ, normal ön hipofiz fonksiyonu ve normal hipofiz sapı boyutu olan bir grup hastada, kontrast madde verildikten sonra yapılan dinamik MRG çalışmalarında, arka hipofiz lobunda artış olmadığını göstermiştir. Arka lobda kontrast tutulumunun olmaması, alt hipofiz arterlerinde vasküler bir hasarın SDİ ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir [96]. Arka hipofiz kan akımını etkileyen mekanizma tanımlanmamıştır. Ancak arka hipofiz vasküler sisteminin konjenital yokluğu, zayıf gelişimi veya ikincil değişiklikleri lokal enflamatuar bir süreç (vaskülit?) gibi nedenler göz ardı edilemez. Dinamik MRG, artık günlük pratikte kullanılmasa da, arka hipofize anormal kan akımına neden olabilecek SDİ vakalarının belirlenmesine yardımcı olabilir [96, 97].

2.2.6. Tedavi

SDİ tedavisinde hedefler öncelikle poliüriyi ve susuzluğu azaltarak çocuğun normal yaşam tarzını koruyabilmek ve çocuğun büyüme ve gelişmesine destek olmaktır. Bebeklerde ve küçük çocuklarda SDİ'nin tedavisi, diyetinin genelde sıvıdan zengin olması nedeniyle biraz zordur. Hiponatremiyi önlemek için daha fazla idrar çıkışına izin vermek gerekebilir. Bebeklerde veya küçük çocuklarda doğru ölçmek neredeyse imkansız olduğundan, tedavi idrar hacmine göre değil, aldığı sıvı miktarı veya serum sodyum düzeyine göre düzenlenir [7].

Tedavide tercih edilen ilaç, endojen hormon AVP'nin sentetik analoğu olan desmopressindir. Sentetik DDAVP uzun süreli antidiüretik etkiye sahiptir, vazopresör etkisi 2000 ila 3000 kat daha düşüktür. DDAVP oral, intranazal veya parenteral olarak uygulanabilir. Nazal veya oral yoldan verildiğinde maksimum plazma konsantrasyonlarına 40-55 dakikada ulaşılır. İlacın yarılanma ömrü 3.5 saattir. Genellikle, idrar çıkışı uygulamadan 1 veya 2 saat sonra azalır ve etki süresi 6-24 saat arasında değişir [98].

Her uygulama yolunun kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. Desmopressin tablet intranazal formülasyona kıyasla daha az hiponatremi ile ilişkili ve daha güvenlidir [7, 99]. SDİ'li hastalarda intranazal ve iv desmopresine yanıtı

karşılaştıran çalışmalarda, nazal mukozadan emilim oranının % 10-20 olduğu gösterilmiştir [100].

İlaç dozlarında kullanma şekline göre değişiklikler vardır. İntranazal dozun 10-20 katı kadar oral desmopressin uygulaması poliüriyi kontrol etmek için yeterli kan desmopressin seviyesini sağlar [101, 102]. Oral preparatlar için günlük dozajlar 100-1200 μg (günde üç kez), nazal preparat için yaklaşık 2–40 μg (günde bir- iki kez) ve parenteral için 0.1–1 μg arasında değişir. Başlangıçta düşük bir doz kullanılmalı ve gerekirse artırılmalıdır.

Erken bebeklik döneminde tek başına sıvılar bir tedavi stratejisi olabilir. Bebekler DDAVP ile tedavi edildiğinde sıklıkla oral ve düşük dozlarda, dilüe edilmiş preparat kullanılabilir [103]. DDAVP stabilitesi seyreltme ile azaldığından, bu preparatlar bir haftadan fazla kullanılmamalıdır.

Daha büyük çocuklarda hem intranazal hem de oral formlar, SDİ için tercih edilen mevcut formlardır (sprey dozu günde bir veya iki kez 2.5-10 μg). Oral desmopresinin çocuklukta özellikle yararlı olduğu gösterilmiştir. Olumlu özellikleri olan daha iyi emilime sahip oluşu, daha etkin olması, daha az komplikasyon gelişmesi ve uygulama yolu nedeniyle çocuklar ve adolesanlar arasında kolaylıkla kullanılır. Oral liyofilizat desmopresin tablet formundan % 60 daha yüksek biyoyararlanımı olmasına rağmen, doz ayarlaması tablet formülasyonuna kıyasla sınırlıdır [99, 104, 105].

Desmopresin tehlikeli olabilen yan etkisi, uzun süre boyunca aşırı miktarda uygulanırsa semptomatik dilüsyonel hiponatremi gelişmesidir. Hiponatremi semptomları arasında baş ağrısı, bulantı, kusma ve konvulziyon bulunur. Tedavi edilmezse komaya ve ölüme kadar gidebilir. Bununla birlikte, asemptomatik hiponatremi de ortaya çıkabilir. Ekstrapontin miyelinoliz riski nedeniyle çoklu ilaç tedavisi alanlarda özellikle dikkat edilmelidir [106].

İntranazal DDAVP uygulamasıyla nadir görülen yan etkiler arasında göz tahrişi, baş ağrısı, baş dönmesi, rinit, burun kanaması, öksürük, flashing, bulantı, kusma, karın ağrısı, göğüs ağrısı, çarpıntı yer alır [107].

Tablo 2.4. Farklı Desmopressin Formülasyonlarının Doz Karşılaştırması [7].

	Melt	Tablet	Sprey	Damla	Enjeksiyon solusyonu
Tedaviye giriş yılı	2005	1987	1986	1972	1977
Biyoyararlanımı	%0,25	%0.16 ±0.17	%6.00 ±2.29	Sprey ile benzer	Bilinmiyor
Dozlar	60 µg	100 µg	2,5 µg	2,5 µg	
	120 µg	200 µg	5 µg	5 µg	<0,5 µg
	240 µg	400 µg	10 µg	10 µg	<1 µg

SDİ tedavisinde dikkat edilecek önemli özellikler:

- SDİ'li çocukların suya serbest erişimi sağlanmalıdır.
- Başlangıçta düşük doz DDAVP kullanılmalı ve gerektiğinde arttırılmalıdır.
- Erken bebeklik döneminde burun içi preparatlar şeklinde, nazal solusyon (doz aralığı 1-10 µg) veya ölçülü doz spreyi (2.5-10 µg) uygulanabilir. Bebekler DDAVP ile tedavi edildiğinde, genellikle doz ayarlanması için nazal solusyonlarının seyreltilmiş preparatları kullanılır. Ancak DDAVP stabilitesi seyreltme ile azaldığından, bu preparatlar bir haftadan fazla kullanılmamalıdır.
- Oral desmopresinin çocukluk döneminde özellikle yararlı olduğu gösterilmiştir. Olumlu özellikleri daha iyi emilim, daha az komplikasyon ve kolay uygulama yolu nedeniyle, çocuklar ve adolesanlar arasında yaygın kullanılır (200 µg tablet, 10-20 ml % 0.9 serum fizyolojik veya suda çözülebilerek, yaşa göre dozu ayarlanabilir) [12].
- Mümkünse oral liyofilizat desmopressin düşünülmelidir [104].
- Bebeklerde oral liyofilizat desmopressin formunun efektif olması, kolay kullanımı ve iyi tolere edilmesi nedeniyle tercih edililebilir (60 µg tablet 3-5 ml % 0.9 salin içinde sulandırılarak, 2-5 µg /kg/gün iki dozda başlanılır).
- Yenidoğanlarda 2-3 µg/kg/gün 2 doz olarak kullanılır [12].

Postoperatif SDİ gelişen hastaların tedavisinde dikkat edilecek özellikler:

- Aldığı sıvı miktarı, idrar miktarı, serum sodyumu, Sosm, İosm ve idrar spesifik dansitesi monitorize edilmeli; hastanın sıvı ihtiyacı serum sodyum düzeylerine, aynı zamanda İosm ve Sosm değerlerine göre hesaplanmalıdır.
- Hastanın bilinci açık ise ve normal bir susuzluk mekanizmasına sahipse, hastanın kendi susuzluk hissine göre verilecek sıvı miktarı belirlenir. Hastanın susuzluğuna göre su içmesine izin verilmeli ("ad libitum") [60].
- Hastanın hala iv sıvı ihtiyacı varsa sadece ihtiyacın 2/3 kadarını verilebilir ve idrar çıkışı > 2 ml/kg/saat olduğunda replase edilmelidir.
- DDAVP SDİ'nin kalıcı olduğu belirlenene kadar düzenli olarak verilmemelidir.
- DDAVP, idrar osmolalitesi <200 mOsm/L ve ≥2 saat sürede idrar çıkışı > 2.5 ml/kg/saat olduğunda uygulanabilir [12].
- Opere hastalar ACTH eksikliği açısından risklidirler. Tedavisi başlanmayan ACTH eksikliği SDİ'yi maskeleyebilir. Kortikosteroid replasman tedavisinden sonra poliüri ortaya çıkabilir [15].

Kemoterapi ve bu nedenle aşırı hidrasyon alması gereken hastalarda SDİ tedavisinde dikkat edilecek özellikler:

- 3-5 l/m2/gün arasında hidrasyon alan hastalarda DDAVP uygulamasından kaçınılmalıdır. Daha iyi osmolariteyi sağlamak, hiponatremiyi önlemek ve böbreği korumak için infüzyon <3 L/m2/gün olduğunda DDAVP düşük doz ile başlayarak doz ayarlanabilir. Aşırı hidrasyon, böbreğin konsantrasyon yeteneğini azaltabilir.
- Mukozit, malabsorpsiyon veya nefrotoksisite durumunda 0.08-0.1 mU/kg/saat dozunda DDAVP infüzyonu uygulanabilir.

Adipsik hastalarda SDİ tedavisinde dikkat edilecek özellikler:

- Adipsi veya hipodipsinin varlığı Dİ yönetiminde zorluk oluşturur ve başlangıçta hastane ortamında DDAVP dozu ve sıvı alımı ayarlanarak yönetilir.

- Adipsik hastalarda, hastaya sürekli DDAVP kullanımı ve periyodik su alımınının düzenli yapması gerektiği anlatılmalıdır. Günlük vücut ağırlığı takipi yapılmalı ve hastanın belirli sodyum değerini koruması için vücut ağırlığına uygun sabit günlük sıvı alımı sağlanmalıdır.
- Serum sodyum seviyelerinin düzenli kontrol edilmesi zorunludur. Hasta oral sıvı alamadığı durumlarda iv hidrasyon veya nazal kateter ile sıvı verilmelidir [108].

2.2.7. Takip ve Uzun Dönem Sonuçlar

İzlem sırasında klinik, radyolojik ve endokrin çalışmalara ihtiyaç vardır. MRG'de kitle veya lezyonun görülmediği kazanılmış SDİ vakalarında, mevcut öneriler MRG ile taramaya en az 3 yıl devam etmektir. Tarama sıklığı klinik şüphe ile belirlenebilir. Sıklıkla takip tanıdan sonra, 3-6 ayda bir yapılır. Önemli bir değişiklik saptanmazsa, MRG 6 aylık aralıklarla tekrarlanır [27].

Özellikle, hipofiz sapı kalınlaşması olan tüm hastalar için MRG takibi (3-6 ayda bir) önerilir ve MR'da hipofiz sapı lezyonunun > 6.5 mm çıkarsa, ön hipofiz boyutunın artarsa veya üçüncü ventrikül tutulumu ortaya çıkarsa hipofiz sapı biyopsisi önerilir [10, 89].

Organik lezyonları olan hastalarda endokrinopatiler, hem hastalık teşhisi öncesinde erken etkiler, hem de hastalık tedavi edildikten ve ameliyatlardan sonraki geç etkiler olarak sıklıkla görülebilir. Erken endokrin etkileri arasında boy kısalığı, obezite ve erken veya gecikmiş puberte sayılabilir. Kemoterapötik ajanlar ve radyasyon tedavisi, büyüme, tiroid, gonadal ve adrenal fonksiyonları etkileyebilir. Ek olarak, obezite ve metabolik değişiklikler sık görülen geç belirtilerdir. Hem erken hem de geç endokrin belirtilerin teşhis ve tedavisi, çocukluk çağında hastaların büyümesini, refahını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir [58]. Ameliyat geçirmiş hastaların yönetimi ise çok disiplinli olmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında yürütüldü. Çalışmaya başlamadan önce 25 temmuz 2018 tarihinde AÜTF Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'ndan 11-728-18 sayılı karar ile Etik Kurul onayı alındı.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalında Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında SDİ tanısı ile izlenen, tanı yaşı 0-18 yaş arasında olan hastalar alındı. İzole SDİ varlığı veya çoklu hipofiz hormon eksikliği ile birlikte SDİ tanısı alan tüm olgular değerlendirmeye dahil edildi. Çalışma kriterlerine uygun 56 hastanın verilerine ulaşıldı.

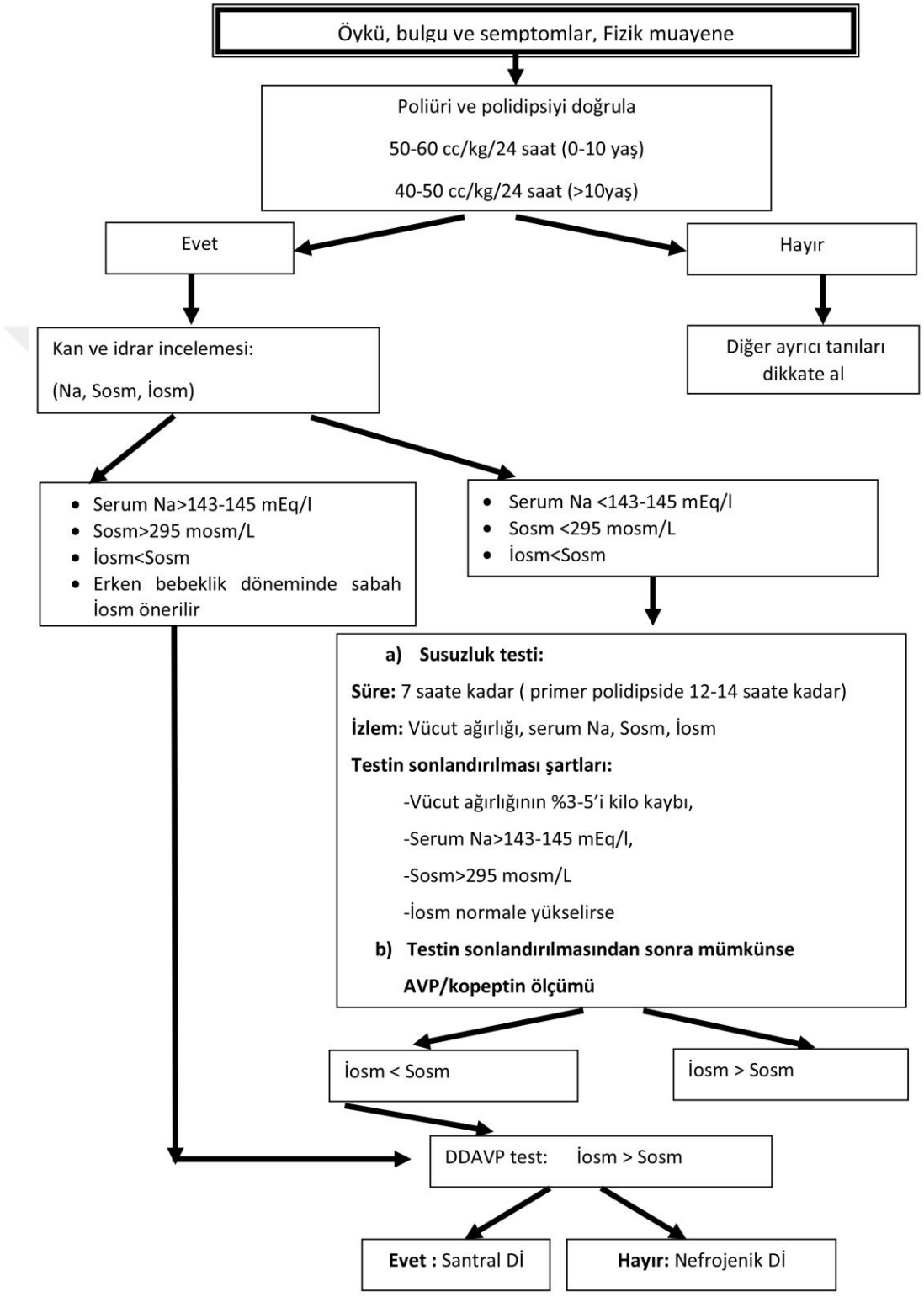
Hasta dosyaları taranarak geriye dönük olarak incelendi ve elde edilen verilerle hastaların başvuru özellikleri, tanı bulguları, tanıya yönelik yapılan testler ve görüntüleme sonuçları, tedavi ve izlemdeki bulguları değerlendirildi. Hastaların başvuru bulgularından tanıdaki yaşı, cinsiyeti, tanı öncesi bulguların süresi, aile öyküsü, sistem muayene bulguları, hipofiz hormonlarının değerlendirmesi, görüntüleme bulguları kaydedildi. Ayrıca uygulanan tedavi ve izlemde gelişen ek sorunlar da değerlendirildi.

Olgular etyolojik olarak Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1'e santral sinir sisteminde (SSS) yapısal sorun, tümör ve travma gibi organik nedenler saptananlar, Grup 2'ye etyolojide SSS'de her hangi organik neden saptanmayan Wolfram sendromu, ailesel SDİ ve idiyopatik SDİ olguları dahil edildi. Her grubun tüm özellikleri ayrı ayrı değerlendirildirildikten sonra iki grup arasında özellikler karşılaştırıldı.

Olgulara tanıya yönelik susuzluk ve DDAVP testleri yapılmıştı.

Susuzluk tesi yapılışı: Test başlandığında ve sonrasında saatlik olarak kan basıncı, nabız, VA, İosm ve idrar dansitesi ölçüldü. Testin başlangıcında ve sonunda ayı zamanda serum sodyum ve Sosm ölçümü yapıldı.

DDAVP testi yapılışı: Olgularımıza susuzluk testinden sonra uygulanmıştı. Saatlik İosm ve idrar dansite ölçümleri ve test uygulandıktan 4 saat sonra serum sodyum, Sosm ölçüldü.



Şekil 3.1. Polüri-Polidipsi Tanı Akış Şeması [10].

Tablo 3.1. Hasta Kayıt Formu

ADI SOYADI: Başvuru tarihi: Doğum Tarihi: Protokol no: Takvim yaşı: KY: Puberte: Boy: VA: VKİ: BSDS: %VKİ:
YAKINMA: POLİÜRİ: HİPODİPSİ: ENÜREZİS: POLİDİPSİ: KİLO KAYBI: İRRİTABİLİTE:

BAŞLAMA ZAMANI:	
PERİNATAL ÖYKÜ:	AİLE ÖYKÜSÜ:
SSS ENFEKSİYONU:	İLAÇ KULLANIMI:
KAFA TRAVMASI:	KRANİYAL CERRAHİ:
NÖROLOJİK SEMPTOM:	SİSTEMİK HASTALIK:
DİĞER:	
FİZİK İNCELEME	

LABORATUVAR

Aldığı:			
Çıkardığı:			
BUN: Kreatinin: AKŞ:	Na: K: Ca:	sT4: TSH:	İdrar dansitesi: İdrar Ph:
Serum osm:		İdrar osm/serum osm:	
İdrar osm:			
Kan gazı:			
Eşlik eden endokrin patoloji:			

Susuzluk testi

	TEST ÖNCESİ	**TEST SONRASI**
İDRAR OSM:		
SERUM OSM:		
SERUM NA:		
İDRAR DANSİTESİ:		
İDRAR NA:		
İdrar/Serum Osm:		

DDAVP testi:

DOZ:	0.SAAT	1.SAAT	2.SAAT	3.SAAT	4.SAAT
İDRAR OSM:					
İDRAR DANSİTESİ:					
SERUM OSM:					
SERUM NA:					
İDRAR NA:					
İDRAR MİKTARI:					
TANSİYON:					
TEST SONRASI İDRAR MİKTARI:	1.GÜN: 2.GÜN: 3.GÜN:				

KRANYAL/HİPOFİZ MRI:	Hipofiz boyutu: Parlak nokta varlığı: İnfidibuler kalınlaşma:
RENAL USG (Gerekirse):	
TANI:	
İZLEM PLANI:	
TEDAVİ:	

Çalışmada her hangi bütçe gereksinimi olmadı.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA VE ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

3.2.1. Dahil Olma Kriterleri

1. 0-18 yaş arası tanı almış olgular
2. İzole ADH eksikliği olanlar
3. Çoklu hipofiz hormon eksikliği ile birlikte ADH eksikliği olan olgular

3.2.2. Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş üstü olgular
2. ADH eksikliği olmayan hipofiz bezi yetmezliği olan olgular
3. Nefrojenik Dİ olguları
4. Primer polidipsi olguları

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin analizi SPSS 25 (Statistical Package For Social Sciences) programı ile yapıldı ve %95 güven düzeyi ile çalışıldı.

Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama (X), standart sapma (SS), minimum ve maksimum istatistikleri verildi. Grup frekanslarından en az birinin düşük olması nedeniyle (30 örneklemden az) analizlerde parametrik olmayan yöntemler kullanıldı.

Çalışmada grup ile değişkenlerin ilişkisi Ki-kare testi ile, ölçümlerin gruba göre farklılık göstermesi Mann Whitney testi ile analiz edildi. Çalışmada test tekniklerinden Mann Whitney, Ki-kare testi kullanıldı. Ki-kare testi; bağımsız iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde; Mann Whitney testi bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanıldı. Bağımlı iki ölçüm arasındaki farkın belirlenmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

AÜTF Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında izlenen toplam 56 olgu değerlendirmeye alındı. Yaş aralığı 0,03 ile 17 yıl arasında olup, yaş ortalaması 7,92±5,11 yıl olan olguların %32,1'ni kızlar, %67,9'nu erkekler oluşturmaktaydı. Başvuru anında olguların %73,2'si prepubertal, %26,8'i pubertal dönemdeydi. Ortalama semptom süresi 8,65±21,3 ay, medyan 1,00 ay (0,03-132 ay) bulundu (Tablo-4.1).

Tüm olguların özgeçmişine bakıldığında olguların %92,5'inin term, % 7.5'inin preterm doğum öyküsü vardı. Soygeçmişine bakıldığında %7,1 olgunun ailede SDİ öyküsü, %14,3 olgunun kafa travması öyküsü ve %1,8 olgunun SSS enfeksiyon öyküsü vardı.

Tablo 4.1. Tüm Olguların Başvuru Özellikleri

		n (%) - Ort.±SS.	**Medyan**	**Min.-Maks.**
Cinsiyet	Kız	18 (32,1)		
	Erkek	38 (67,9)		
Puberte	Prepupertal	41 (73,2)		
	Pubertal	15 (26,8)		
SDİ tanı yaşı/yıl (n=56)		7,92±5,11	7,63	0,03-17
Semptom süresi/ay(n=56)		8,65±21,3	1,00	0,03-132

Olguların başvuruda antropometrik özellikleri Boy, VA, Boy SDS, VKİ ve % VKİ Ortalama.±Standart Sapma (Ort.±SS) ve minimum-maksimum (min-maks) olarak verilmiştir (Tablo-4.2). Boy SDS'ni değerlendirdiğimizde ortalama -0.97 SD olmasına karşın, minimum -4,6 SD ve maximum 1,8 SD olduğu görüldü. Başvuru anında olguların %19,6'sı (n:11) <-2SD altındaydı Olgularımızda VKİ ve %VKİ incelendiğinde, tüm olguların %VKİ'nin >%80 olduğu, % 26,7 (n:15) olgunun ise %VKİ'nin %120'nin üzerinde olduğu belirlendi.

Tablo 4.2. Tüm Olguların Başvuruda Antropometrik Özellikleri

	Ort.±SS.	**Min.-Maks.**
Boy (cm)	118,27±32,16	51-161
VA (kg)	29,86±17,99	4,2-51
Boy SDS	-0,97±1,34	-4,6-1,8
VKİ (kg/m2)	19±4,39	14-22,45
% VKİ	109,36±29,76	80-134

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde, hastalığın temel semptomları olan poliüri olguların hepsinde, polidipsi %83,9'da vardı. Yirmidokuz olguda (%51) başvuru anında poliüri ve polidipsi dışında başka semptomlar da görüldü. Bu semptomlar içerisinde intrakraniyal patolojileri destekleyen başağrısı %33,9, görme bozukluğu %23,2, kusma %17,9, yürüme bozukluğu %3,6 ve konvulziyon %3,6 oranında bulunmaktaydı (Tablo-4.3).

Tablo 4.3. Tüm Olguların Başvurudaki Yakınmalarını

	n (%)
Poliuri	56 (100)
Polidipsi	47 (83,9)
Enurezis	12 (21,4)
Kilo kaybı	7 (12,5)
Baş ağrısı	19 (33,9)
Kusma	10 (17,9)
Görme bozukluğu	13 (23,2)
Yürüme bozukluğu	2 (3,6)
Uyku hali	2 (3,6)
Konvulziyon	2 (3,6)

Olguların başvuru anında laboratuvar değerleri Tablo-4.4'de gösterilmiştir.

Hastaların böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde BUN ortalamasının 9,65±3,81 mg/dl, kreatinin ortalamasının 0,46±0,18 mg/dl ile tüm olgularda normal aralıklar içinde olduğu görüldü. AKŞ ortalaması 89,44±22,08 mg/dl olarak bulunmuştu. Elektrolitlerin değerlendirilmesinde hipokalemi ve hiperkalsemi

görülmemişti. İdrar dansitesi 1003,58±2,03, İosm 102,48±52,06 mosm/kg ile düşüktü, Sosm 294,53±21,47 mosm/kg ve İosm/Sosm 0,4±0,29 olarak ölçülmüştü.

Tablo 4.4. Olguların Başvurudaki Laboratuvar Değerleri

	Ort±SS	**Min.-Maks.**
BUN (mg/dl)	9,65±3,81	2-19
Kreatinin (mg/dl)	0,46±0,18	0,07-1,02
AKŞ (mg/dl)	89,44±22,08	63-163
Na (mmol/l)	143,62±7,32	137-164
K (mmol/l)	4,3±0,58	3,2-6,3
Ca (mg/dl)	9,4±0,62	8,1-11
İdrar dansitesi	1003,58±2,03	1000-1009
Idrar pH	6,31±0,92	5-8,5
Sosm (mosm/kg)	294,88±21,15	270-362
İosm (mosm/kg)	102,48±52,06	40-309
İosm/Sosm	0,4±0,29	0,13-1,5

Başvuru zamanında olguların % 60,7'sinde SDİ dışında, en az bir ön hipofiz hormon eksikliği saptandı. En sık TSH eksikliği %44,6 (n:25), ikinci sıklıkla ACTH eksikliği %42,9 (n:24), üçüncü sıklıkta BH eksikliği %16,1 (n:9) görülmüştü. En az gonadotropin eksikliği ve prolaktin yüksekliği sadece iki olguda %3,6 görülmüştü. Başvuru anında olguların %39,3'ünde herhangi ön hipofiz hormon eksikliği görülmedi. DİDMOAD tanılı 3 olguda Tip1 DM, SDİ'den önce gelişmişti.

Tablo 4.5. Tüm Olguların Tanı Anında Hipofiz Fonksiyon Değerlendirilmesi

	Tanı n (%)
TSH eksikliği	25 (44,6)
ACTH eksikliği	24 (42,9)
BH eksikliği	9 (16,1)
Gonadotropin eksikliği	2 (3,6)
Prolaktin yüksekliği	2 (3,6)
Ön hipofiz hormon eksikliği olmayanlar	22 (39,3)

Olgulara tanısal olarak susuzluk ve DDAVP testleri uygulanmıştı. Kraniyal cerrahi sonrası SDİ gelişen (n:23), başvuruda susuzluk testi gerektirmeyen kriterleri bulunan (hipernatremi vb) (n:6) ve tanı almış olarak izleme alınan (n:6) toplam 35 olgu dışındaki olgulara (n:21) susuzluk testi yapılmıştı. Farklı bir merkezde tedavi almaktayken kliniğimizde izleme alınan olgular içerisinde iki olguda kesin tanıya ulaşılmıştı: bir olgu SDİ tanısından 2 yıl sonra hipofiz adenomu, diğer olgu 5 ay sonra kraniyofarenjiom tanısı alarak ameliyat sonrası takipimize alınmıştı.

Tablo 4.6. Susuzluk Testi Yapılan Hastalar ve Susuzluk Testi Yapılamama Nedenleri

		n (%) - Ort.±SS.	**Min.-Maks.**
Susuzluk testi	Yapılmayanlar	35 (62,5)	
	Yapılanlar	21 (37,5)	
Susuzluk testi yapılmama nedenleri	Tanı almış olarak izleme alınanlar	6 (17,1)	
	Postoperatif SDİ gelişen,etyolojisi belli olanlar	23 (65,7)	
	Hipernatremi vb susuzluk testi gerektirmeyen kriterleri olanlar	6 (16,2)	
Susuzluk testi süresi (saat)		5,5±2,9	1,5-11

Susuzluk testi ortalama 5,5±2,9 saat uygulanmıştı. Üç olguda test sırasında %5 kilo kaybı ve 1 olguda hipernatremi gelişmesi üzerine teste son verilmişti. Olguların test sonrasında İosm ortalaması 196.6±132.37 mosm/kg olarak bulunmuştu. Onsekiz olgunun İosm <300 mosm/kg ve 3 olgunun İosm 300-750 mosm/kg arasındaydı.

Tablo 4.7. Susuzluk Testi Sonuçları (n:21)

	Test öncesi Ort.±SS	**Min.-Maks.**	**Test sonrası Ort.±SS.**	**Min.-Maks.**	**P**
İosm (mosm/kg)	96,92±35,21	60-192	196,6±132,37	60-510	**0,001***
Sosm (mosm/kg)	290,91±6,88	282-309,7	297,92±6,5	281-308	**0,001***
Serum Na	139,71±2,63	136-143	143,62±3,63	135-149	**0,000***
İdrar dansitesi	1003,48±1,81	1000-1007	1006,81±3,60	1001-1012	**0,001***
İdrar Na	15,2±8,91	5-37	38,6±49,21	5-184	**0,015***
İosm/Sosm	0,31±0,98	0,19-0,58	0,61±0,43	0,20-1,85	**0,001***

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Wilcoxon testi

Susuzluk testi sonrasında tüm olgularda serum ADH düzeyi bakılamamıştı. Sadece 9 hastanın serum ADH ölçüm sonuçlarına ulaşıldı. Bir olguda 3.2 pmol/L, bir diğerinde 1.6 pmol/L iken, diğer 7 olguda sonuç < 0,5 pmol/l olarak sonuçlanmıştı (Normal değer: 0,9-4,6 pmol/l).

Susuzluk testi yapılan veya susuzluk yapılmasına gerek olmadan tanısal değerlere sahip olgulara Dİ ayırımı yapılması için DDAVP testi uygulanmıştı (n: 31). Ortalama İosm test sonunda 528,77±126.69 mosm/kg (316-874 mosm/kg) bulunmuştu. Bunların arasında 8 olguda İosm >600-<750 mosm/kg arası, geri kalan olgularda İosm <600 mosm/kg idi. Test sonrası İosm'deki artışa bakıldığında olguların %87,1'de (n:27) İosm'de %50 artış görülmesi nedeniyle komplet SDİ, %12.9'da (n:4) %10-50 arası artış görülmesi nedeniyle parsiyel SDİ olarak tanımlanmıştı. Susuzluk testinde idrar osmolaritesi <300 mosm/kg olan olguların tümünde, DDAVP testinde artış >%50 olarak bulunmuş; susuzluk testinde idrar osm 300-600 arasında cevap alınan 3 olguda ise artış %27, %41, %47 olarak bulunmuştu. Kliniğimizde uygulanan testlerin hiçbirinde komplikasyon gelişmemişti.

Tablo 4.8. DDAVP Test Sonuçları (n:31)

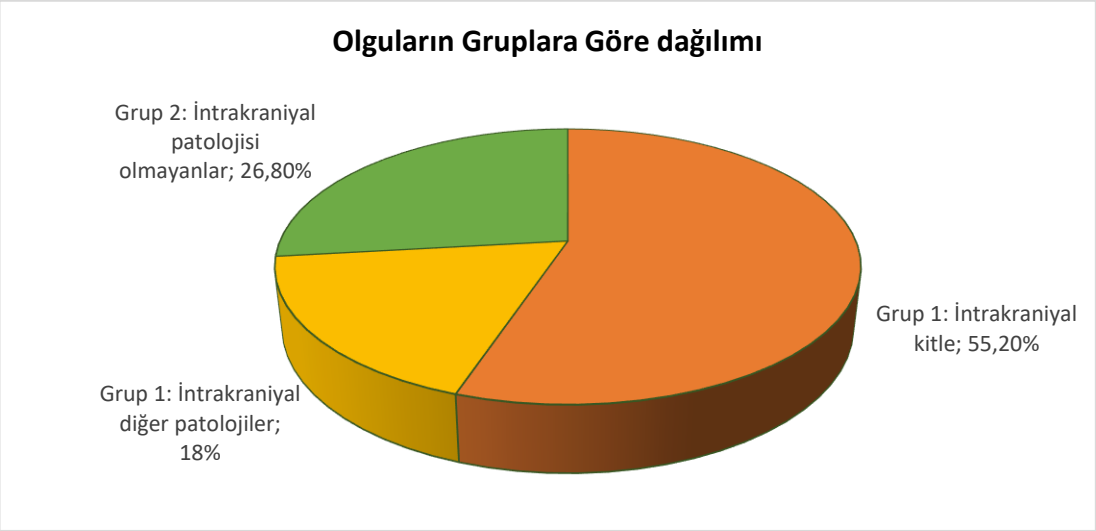
	Bazal değer Ort.±SS.	**Min.-Maks.**	**Pik değer Ort.±SS.**	**Min.-Maks.**	**P**
İosm (mosm/kg)	160,7±116,92	40-521	528,77±126.69	316-874	**0,000***
İdrar dansitesi	1005,96±3,50	1001-1012	1017,44±4,11	1011-1027	**0,000***
Sosm (mosm/kg)	304,92±22,30	278-362	290,58±13,95	268-330,5	**0,005***
Serum Na	146,56±8,38	132-164	141,93±6,12	134-158	**0,003***
İdrar Na	36,75±44,79	5-184	86,31±52,53	35-222	**0,001***
İosm/Sosm	0,52±0,39	0,13-1,85	1,55±0,52	0,62-2,57	**0,000***

***p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Wilcoxon testi**

SDİ tanılı hastalarda etiolojiye yönelik olarak, organik lezyonları belirlemek amacıyla MR görüntülemesi 52 olguda yapılmıştı. SDİ ile ilişkili anahtar MRG bulguları olan parlak nokta yokluğu olguların %38,5'inde (n:20) ve infindibuler kalınlaşma %11,5'inde (n:6) görüldü. İnfindibuler kalınlaşması olan olgular idiyopatik (n:2), LHH (n:2), trafik kazası (n:1) ve hipofizit (n:1) olan olgulardı. Olguların

%9,6'da (n:5) hipofiz MRG normal olarak raporlanmıştı (parlak nokta var ve infindibuler kalınlaşma yok). Başlangıçta idiyopatik SDİ olarak izlenen 1 olguda 1 yıl sonra MRG'de germinom saptandı. Bir diğer olgu ise SDİ tanısından 5 yıl sonra LHH tanısı aldı. Hipofiz sapında kalınlaşma (4 ve 5 mm) ile izlenen ve idyopatik grupta değerlendirilen diğer 2 olguda ise izlemde hipofiz sapının kalınlaşmasının azaldığı (2,4 ve 2,5 mm) görülmüştü.

Olgular etyolojik olarak Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Grup 1'e intrakraniyal yapısal sorun, tümör ve travma gibi organik nedenleri saptanan 41 olgu (%73,2, bunlardan %55,2 intrakraniyal kitle, %18 intrakraniyal diğer patolojiler olmak üzere), Grup 2'ye intrakraniyal her hangi organik neden saptanmayan DİDMOAD sendromu, ailesel SDİ ve idiyopatik SDİ tanılı toplam 15 olgu (%26,8) dahil edildi.



Grafik 4.1. Olguların Gruplara Göre Dağılımı

Grup 1'de intrakraniyal patolojisi olan 41 olgu arasında 31'inde tümör mevcuttu. İntrakraniyal tümörlerden en sık kraniyofarenjiom (n:17), hipofiz adenomu (n:3), LHH (n:4), germinom (n:2), teratom (n:1), nörositom (n:1), astrositom (n:1), PNET (n:1), pineal kist (n:1) görüldü. İntrakraniyal diğer patolojiler arasında 1 olguda hipofizit, 3 olguda travma sonrası, 2 olguda yenidoğan döneminde intrakraniyal kanama, 1 olguda intrakraniyal enfeksiyon sonrası SDİ gelişmişti. Ayrıca 2 olguda

holoprosensefali, 1 olguda septooptik displazi görüldü. Grup 2'yi oluşturan intrakraniyal patolojisi olmayan 15 olgunun 3'ünde DİDMOAD sendromu, 3'ünde Ailesel SDİ saptandı. Tüm olgular içinde İdiyopatik SDİ sıklığı ise %16.1 (n:9) olarak bulundu (Tablo-4.9). DİDMOAD tanısı alan olgularda ilk DM ortaya çıkmış, Dİ olguların birinde 16 yaşta, diğer iki olguda ise 8 yaşında gelişmişti. Ailesel SDİ tanısı bir ailede (baba ve üç çocuğunda) görüldü. Ailesel olgular 2, 4 ve 5 yaşda tanı almışlar, ancak şikayetlerinin 1 yaşından beri başladığı belirtilmişti.

Tablo 4.9. Tüm Olguların Eyolojik Olarak Dağılımı

		n (%)
Grup 1-İntrakraniyal kitle (%55,2)	Kraniyofarenjiom	17 (30,4)
	LHH	4 (7,2)
	Hipofiz adenomu	3 (5,4)
	Germinom	2 (3,6)
	Teratom	1 (1,8)
	Nörositom	1 (1,8)
	Astrositom	1 (1,8)
	PNET	1 (1,8)
	Pineal kist	1 (1,8)
Grup1-İntrakraniyal diğer patolojiler (%18)	Travma	3 (5,4)
	İntrakraniyal kanama	2 (3,6)
	Hipofizit	1 (1,8)
	Holoprosensefali	2 (3,6)
	İntrakraniyal enfeksiyon	1 (1,8)
	Septooptik displazi	1 (1,8)
Grup 2-İntrakraniyal patolojisi olmayanlar (%26,8)	DİDMOAD	3 (5,4)
	Ailesel SDİ	3 (5,4)
	İdiyopatik SDİ	9 (16,1)

Etyolojik olarak ayrılan Grup1 ve Grup 2'nin özellikleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak her iki grupda erkekler çoğunluğu oluşturmaktaydı. Grup 1'de olguların % 65,9'u, Grup

2'de ise %73,3'ü erkekdi. Grup 1'deki olguların ortalama tanı yaşı 8,9±4,85 yıl, Grup 2'deki olguların ortalama tanı yaşı 6,42±5 yıl idi. Grup 1'deki olgular, Grup 2'ye göre daha büyük yaşlarda tanı almışlardı (p:0.04).

En sık görülen tümör olan kraniofaringiomalı olguların yaş ortalaması 9,1 yıl, GHT'li olguların yaş ortalaması ise 12,7 yıl olarak bulundu.

Semptom süresi Grup 1'de ortalama 4,99±11,76 ay, Grup 2'de ortalama 18,67±35,23 ay olarak bulundu. Grup 1'deki olguların semptom süresi daha kısa olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p:0.001).

Boy, VA, Boy SDS, VKİ, %VKİ gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemekteydi (p>0,05) (Tablo-4.10). Ortalama Boy SDS'si Grup 1'de -1±1,26, Grup 2'de -0,88±1,58 idi. Her iki grupda da başvuru anında Boy SDS <-2 SD olan olgular vardı. Grup 1'de Boy SDS <-2 SD olan 9 olgu (%21), Grup 2'de ise 2 olgu (%13) vardı. Grup 1 olguların %VKİ ortalama 112,9±32,68, Grup 2 olguların %VKİ ortalama 99,5±16,69 olarak benzer bulundu. %VKİ >120 üzerinde olan olgulara bakıldığında Grup 1'de 41 olgunun 13'ünde (%31), Grup 2'de 15 olgunun 2'sinde (%13) %VKİ'nin >120 üzerinde olduğu görüldü (p>0.05).

Tablo 4.10. Gruplar Arası Başvuru Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Grup1- İntrakraniyal patolojisi olan hastalar **(n=41)**		**Grup2-** İntrakraniyal patolojisi olmayan hastalar **(n=15)**		**P**
		n (%) - Ort.±SS.	**Min.-Maks.**	**n (%) - Ort.±SS.**	**Min.-Maks.**	
Cinsiyet	Kız	14 (34,1)		4 (26,7)		**0,751**
	Erkek	27 (65,9)		11 (73,3)		
SDİ tanı yaşı/yıl		8,9±4,85	0,03-17	6,42±5	0,10-16,05	**0,04***
Semptom süresi/ay		4,99±11,76	0,03-60	18,67±35,23	0,33-132	**0,001***
Boy (cm)		120,26±33,61	42-176	112,83±28,14	51-161	**0,267**
VA (kg)		32,16±19,02	1,7-76,3	23,59±13,41	4,2-51	**0,122**
Boy SDS		-1±1,26	-4,6-1,35	-0,88±1,58	-3,2-1,8	**0,480**
VKİ (kg/m2)		19,68±4,73	13,44-33,1	17,1±2,55	14-22,45	**0,073**
%VKİ		112,9±32,68	66,06-237	99,5±16,69	80-134	**0,135**

***p<0,05 anlamlı ilişki/fark var, p>0,05 anlamlı ilişki/fark yok; Kikare/Mann Whitney**

Başağrısı, kusma ve görme bozukluğu gibi yakınmalar özellikle Grup 1'de daha sık bulunmaktaydı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo-4.11).

Tablo 4.11. Gruplar Arası Başvuru Semptomlarının Karşılaştırılması

	Grup1-İntrakraniyal patolojisi olan hastalar (n=41)	**Grup2-** İntrakraniyal patolojisi olmayan hastalar (n=15)	**P**
	n (%).	**n (%)**	
Baş ağrısı	19 (46,3)	0 (0)	**0,003***
Kusma	10 (24,4)	0 (0)	**0,048***
Görme bozukluğu	12 (29,3)	1 (6,7)	**0,015***
Yurume bozuklugu	2 (4,9)	0 (0)	**0,999**
Uyku hali	2 (4,9)	0 (0)	**0,999**
Konvulziyon	2 (4,9)	0 (0)	**0,999**

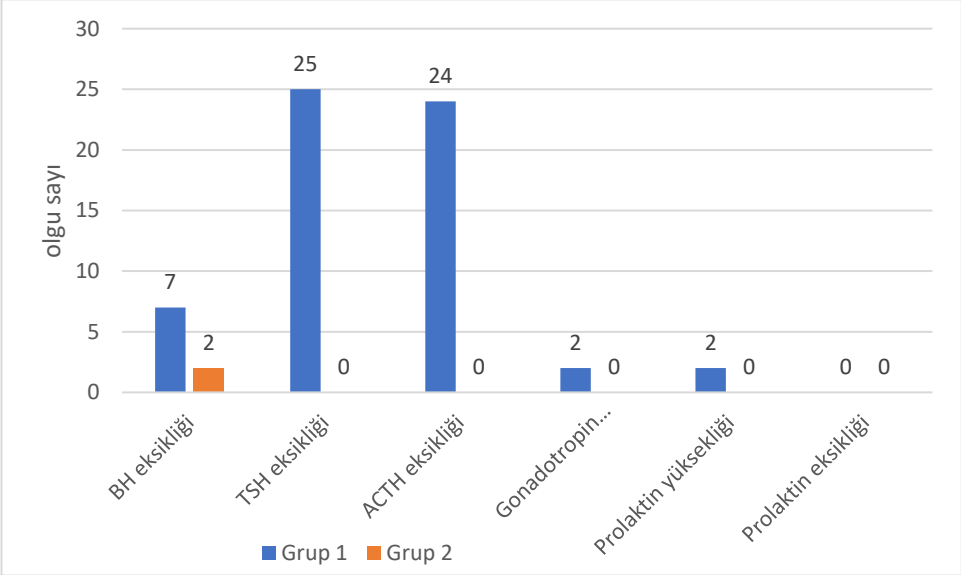
***p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare**

Gruplar arası başvuru anında hipofiz fonksiyonları karşılaştırıldığında, BH eksikliği, gonadotropin eksikliği ve prolaktin yüksekliğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı (p>0,05). TSH eksikliği ile ACTH eksikliği açısından ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı (p<0,05). Grup1 olgularında TSH eksikliği %60,9 oranıyla Grup 2'den (%0) daha çok görüldü (p:0,000). Aynı zamanda Grup1 olgularında ACTH eksikliği de daha fazla görülmüştü (Grup1'de %58,5, Grup 2'de %0). ACTH eksikliği açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktaydı (p:0,000). Diğer hipofizer hormon disfonksiyonu da (gonadotropin eksikliği, prolaktin yüksekliği) intrakraniyal patolojileri olan grupta görülmüştü (Tablo-4.12).

Tablo 4.12. Gruplar Arası Başvuru Anında Ön Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

Tanı	**Grup1**-İntrakraniyal patolojisi olan hastalar (n=41)	**Grup 2**-İntrakraniyal patolojisi olmayan hastalar (n=15)	**P**
	n (%).	**n (%)**	
BH eksikliği	7 (17)	2 (13,3)	**0,688**
TSH eksikliği	25 (60,9)	0 (0)	**0,000***
ACTH eksikliği	24 (58,5)	0 (0)	**0,000***
Gonadotropin eksikliği	2 (4,9)	0 (0)	**0,999**
Prolaktin yüksekliği	2 (4,9)	0 (0)	**0,999**
Prolaktin eksikliği	0 (0)	0 (0)	

***p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare**



Grafik 4.2. Gruplar Arası Başvuru Anında Ön Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

Grup 1'de yer alan intrakraniyal patolojisi olan 41 olgunun 32'si ameliyat olmuştu ve bunların 29'unda (%90,6) postoperatif dönemde kalıcı SDİ gelişmişti. Ameliyat olanlardan 3 olguda (%9,4) SDİ ameliyat öncesi gelişmişti (1 olgu kraniyofarenjiom, 1 olgu hipofiz adenom nedeniyle ameliyattan önce SDİ tanısı almış,

konjenital toksoplazmozu olan bir bebek SDİ tanısı sonrası hidrosefali nedeniyle ameliyat olmuştu).

İntrakraniyal patolojisi olup başvuruda SDİ olan 9 olgu hiç ameliyat olmayanlardı (4 LHH, 1 pineal kist, 1 holoprosensefali, 1 trafik kazası, 1 SOD, 1 hipofizit). İntrakraniyal patolojili tüm olgular arasında toplam 12 olgunun ameliyattan bağımsız olarak başvuruda SDİ olduğu görülmüştü.

Postoperatif SDİ gelişen olguların 11'i (%34,4) trifazik dönemden geçti. Ameliyat sonrası ortalama 3,45±1,69 günde "uygunsuz ADH fazı" gelişti ve ortalama 4,09±2,34 gün devam etti. Ameliyat olan tüm olgularda kalıcı SDİ ortalama 13,48±18,15 günde gelişti (Tablo-4.13).

Tablo 4.13. İntrakraniyal Patolojisi Olan Olguların Ameliyat Sonrası Trifazik Dönem Evreleri ve Özellikleri

		n (%)	**Min.-Maks.**
Ameliyat durumu	Ameliyat olan	32 (78)	
	Ameliyat olmayan	9 (22)	
Ameliyat olan olgularda SDİ gelişimi	Postop gelişen	29 (90,6)	
	Preop gelişmiş olan	3 (9,4)	
Ameliyat sonrası trifazik donem gelişen hastalar		11 (34,4)	
Ameliyat sonrası Uygunsuz ADH fazının geliştiği gün (n=11)		3,45±1,69	2-7
Uygunsuz ADH fazının devam etme süresi/gün (n=11)		4,09±2,34	1-7
Kalıcı SDİ geliştiği gün (n=29)		13,48±18,15	1-60

Tanı doğrulandıktan sonra hastalara DDAVP tedavisi başlandı. Tedavi dozları düzenlenene kadar hastalar yatırılarak izlendiler. Yaşlara göre tedavi değişik dozlarda uygulandı. Günlük DDAVP intranasal 5-30mcg (medyan: 20) ve oral 30-120mcg (medyan: 90) verildi. Dozlar tek seferde veya 2-3'e bölünerek uygulandı. Tüm olgular replasman tedavisine iyi yanıt verdi.

Olguların ortalama izlem süresi 58,73±56,30 (min: 1,0 ve maks: 238, median: 39,5) aydı.

Olguların izlemde 1 yıl sonraki verileri değerlendirildi. Olguların büyümesi ve izlemde ek hormon bozukluğu gelişmesini değerlendirmek için olguların tanı anında ve izlemde antropometrik ve hormonal değerleri karşılaştırıldı.

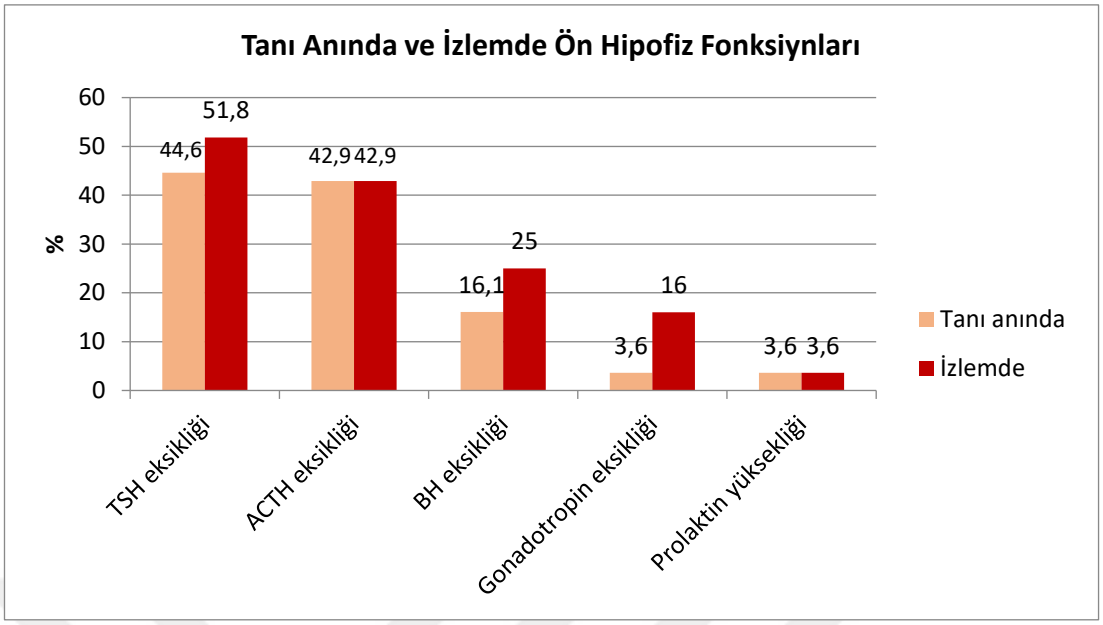
Tanı anında Boy SDS, %VKİ ölçümü ile izlemde Boy SDS ve %VKİ arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı (p>0,05). Tanı anında ortalama Boy SDS -0,86±1,35 olmasına rağmen bunların arasında %22,9'u (n:11) boy kısalığı olan olgulardı (Boy SDS<-2SD). İzlemde ise boy kısalığı olan olguların sayı %18,7 (n:9), tanı anı ile benzer şekilde bulundu. %VKİ incelendiğinde tanıda % 31,2 (n:15) olgunun %VKİ'nin %120'nin üzerinde olduğu belirlenmişti. İzlemde ise %VKİ >%120 olan olgular %27 (n:13) idi (p>0.05).

İzlemde olgularda yeni hormon eksiklikleri geliştiği görüldü. Tanı anında görülen ön hipofiz hormon eksikliklerine ek olarak izlemde 7 olguda gonadotropin eksikliği, 5 olguda BH eksikliği ve 4 olguda TSH eksikliği gelişti. Tanı anında TSH eksikliği %44,6, ACTH eksikliği %42,9, BH eksikliği %16,1, gonadotropin eksikliği %3,6, prolaktin yüksekliği %3,6 olarak; sırasıyla izlemde TSH, ACTH, BH ve gonadotropin eksikliği %51.8; %42.9, % 25 ve % 16 olarak artış göstermişti. (Tablo-4.14).

Tablo 4.14. Tüm Olguların Tanı Anında ve İzlemde Antropometri ve Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması (N:48).

	Tanı anında		**İzlemde**		**P**
	Ort.±SS	**Min.-Maks.**	**Ort.±SS**	**Min.-Maks.**	
Boy SDS	-0,86±1,35	-4,6-1,8	-0,99±1,43	-4-1,86	**0,168**
%VKİ	109,44±25,11	75,47-210	114,08±36,35	78,07-282,89	**0,505**
Hormonal değerlendirmeler	**n (%)**		**n (%)**		
TSH eksikliği	25 (44,6)		29 (51,8)		
ACTH eksikliği	24 (42,9)		24 (42,9)		
BH eksikliği	9 (16,1)		14 (25)		
Gonadotropin eksikliği	2 (3,6)		9 (16,0)		
Prolaktin yüksekliği	2 (3,6)		2 (3,6)		
Prolaktin eksikliği	0 (0)		0 (0)		

***p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Mann Whitney**

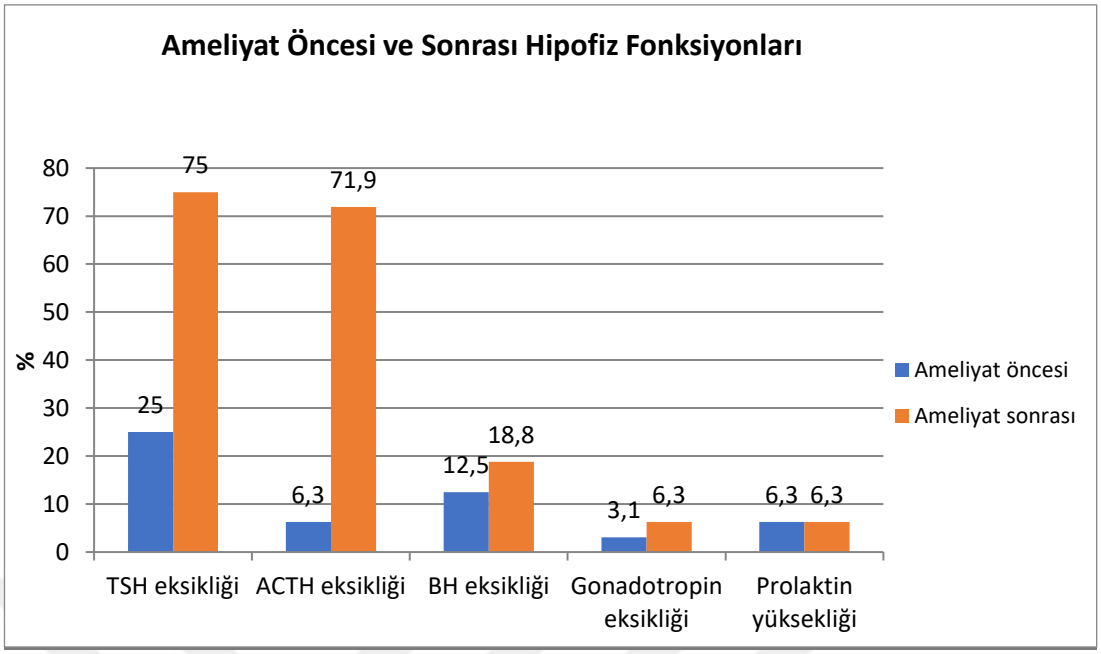


Grafik 4.3. Tüm Olguların Tanı Anında ve İzlemde Hipofiz Fonksiyonlarının Karşılaştırılması.

Ameliyat öncesi TSH eksikliği %25 (8 olgu), ameliyat sonrası %75 (24 olgu); ACTH eksikliği ameliyat öncesi %6.3 (2 olgu), ameliyat sonrası %71.9 (23 olgu); BH eksikliği ameliyat öncesi %12.5 (4 olgu), ameliyat sonrası %18.8 (6 olgu); gonadotropin eksikliği ameliyat öncesi %3,1 (1 olgu), ameliyat sonrası ise %6,3 (2 olgu) olarak görüldü. Prolaktin yüksekliği ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası aynı oranda % 6,3 (2 olgu) görüldü (Tablo-4.15).

Tablo 4.15. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Hipofiz Fonksiyonları (N:32)

	Preoperatif n (%)	**Postoperatif n (%)**
TSH eksikliği	8 (25)	24 (75,0)
ACTH eksikliği	2 (6,3)	23 (71,9)
BH eksikliği	4 (12,5)	6 (18,8)
Gonadotropin eksikliği	1 (3,1)	2 (6,3)
Prolaktin yüksekliği	2 (6,3)	2 (6,3)



Grafik 4.4. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Hipofiz Fonksiyonları

Gruplar kendi içlerinde de tanı ve izlem bulguları açısından karşılaştırıldı. İzlemi yapılan Grup 1 olgularında (n:36) tanı anında ve izlemde Boy SDS ölçümü arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Tanı anında Boy SDS ortalama -0,86±1,22, izlemde ortalama -1,19±1,41 hesaplandı. İzlemde olguların Boy SDS'sinin daha düşük (-1,19) olduğu görüldü. %VKİ için tanı anı ve izlemde anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Grup 1 olgularında izlemde ek olarak en sık gonadotropin eksikliği, ikinci sıklıkta BH eksikliği ve üçüncü sıklıkta TSH eksikliği gelişti. İzlemde ACTH eksikliği ek olarak gelişmedi (Tablo-4.16).

İzlemi yapılabilen Grup 2 olgularında (n: 12) tanı anında ve izlemde Boy SDS ve %VKİ arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Grup 2 olgularında tanı anında 2 olguda BH eksikliği vardı. İzlemde ek olarak tek bir olguda santral hipotiroidi gelişti.

Tablo 4.16. Grup 1 ile Grup 2'deki Olguların Kendi İçlerinde Tanı Anında ve İzlemdeki Bulguların Karşılaştırılması.

	Grup1-İntrakraniyal patolojisi olan hastalar (n=36)			**Grup 2-İntrakraniyal patolojisi olmayan hastalar (n=12)**		
	Tanı anında Ort.±SS* n (%)	**İzlemde Ort.±SS* n (%)**	**p**	**Tanı anında Ort.±SS* n (%)**	**İzlemde Ort.±SS* n (%)**	**P**
Boy SDS*	-0,86±1,22	-1,19±1,41	**0,048**	-0,88±1,64	-0,68±1,45	**0,701**
%VKİ*	114,07±27,02	121,52±40,76	**0,425**	99,46±17,38	100,19±19,31	**0,807**
TSH eksikliği	24 (58,5)	27 (65,8)	**0,059**	0 (0)	1 (8,3)	**0,999**
ACTH eksikliği	24 (58,5)	24 (58,5)	**0,999**	0 (0)	0 (0)	**X**
BH eksikliği	6 (14,6)	11 (26,8)	**0,226**	2 (16)	2 (16,0)	**0,999**
Gonadotropin eksikliği	2 (4,9)	9 (21,9)	**0,042***	0 (0)	0 (0)	**X**
Prolaktin yüksekliği	2 (4,9)	2 (4,9)	**0,999**	0 (0)	0 (0)	**X**

p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare (x:Test yapılamaz)

Olguların izleminde gelişen ek hipofiz hormon eksiklikleri uygun şekilde tedavi edildi. Çalışmamızda 17 kraniyofarenjiomlu olgunun 5'de izlemde nüks nedeniyle tekrar ameliyat gerekmişti. Germinom tanısı alan ve uygun tedaviye rağmen tümörü kontrol altına alınamayan iki olgu ise izlemde kaybedildi.

5. TARTIŞMA

SDİ, ADH eksikliği sonucu poliüri ve polidipsi ile seyreden bir hastalık olup, çeşitli kalıtsal veya edinsel hastalıklar nedeniyle oluşur. Nadir görülen hastalıktır. Yetişkinlere kıyasla bebeklerde ve çocuklarda farklı belirtilere ve farklı yönetim özelliklerine sahiptir. Tanı ve tedavi gecikirse özellikle gelişmekte olan çocuk yaş grubunda geri dönüşümü olmayan sekeller burakarak çocuğun yaşam kalitesini etkileyebilir. SDİ' nadir bir hastalık olması nedeniyle sonuçları etkili bir şekilde incelemek için büyük bir pediatrik kohort oluşturmak zordur.

SDİ hastaları ve onların tanı ve yönetimi hakkında genel bilgilere daha fazla katkıda bulunmak için kliniğimizde SDİ tanısı ile izlenen hastaların özelliklerini inceledik. Olguların tanı anında ve 1 yıllık izlem sırasında klinik, hormonal ve radyolojik özelliklerini değerlendirdik.

Çalışmamıza 38'i erkek (% 67,9) ve 18'i kız (% 32,1) olmak üzere toplam 56 SDİ olgusu alındı. Olguların pubertal durumunu incelediğimizde başvuru anında %73,2'si prepubertal, %26,8'i pubertal dönemdeydi. Çocukluk yaş grubunda yapılan SDİ ile ilgili çalışmalarda erkek/kız oranının erkekler lehine olduğu görülmektedir. Liu W. ve ark. nın 79 olguyu içeren çalışmasında erkek/kız oranının 53/26 olduğu bildirilmiştir [57]. Hunter J. ve ark. ise 34 SDİ olgusunun 21'inin erkek olduğunu bildirmişlerdir [2]. Bizim araştırmamızda da erkek/kız oranı 38/18 ile benzerdir. Erkek cinsiyetinde neden daha fazla görüldüğü konusunda herhangi bir görüş ileri sürülmemiştir. Etyolojik nedenlere özgü cinsiyet farklılığı bir neden olabilir.

Olguların tanı anında ortalama yaşları 7,92±5,11 yıl olup, yaş aralığı 0,03 ile 17 yıl arasında değişmekteydi. Olgularımızın yaş dağılımı, SDİ'in yenidoğan döneminden itibaren görülebilen, her yaşta akılda tutulması gereken bir sorun olduğunu göstermektedir. Tanı yaşı ortalamaları çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Liu W. ve ark. nın çalışmasında yaş ortalaması, çalışmamıza benzer şekilde 7.6 yıl iken; Hunter J. ve ark. nın çalışmasında 4.8 yıl olarak bulunmuştur [2, 57]. Maghnie M. ve ark. tarafından yapılan, hem çocukların, hem de genç yetişkinlerin incelendiği çalışmada 79 SDİ tanılı olgu araştırılmıştır. Çalışmamıza

benzer şekilde bu çalışmadaki olguların da ortalama yaşları 7,0 yaş (0,1-24,8 arası) bulunmuştur [27].

Olgularımızda ilk başvurularında, tanı öncesi ortalama semptom süresi 8,65±21,3 ay olup, bu sürenin oldukça değişken olduğu görülmüştür. Hastalıkların etyolojisine göre semptom süresi en az 0,03 aydan 132 aya kadar değişmekteydi. Hunter J. ve ark. tarafından yapılan, 35 olgudan oluşan ve çoğunu intrakraniyal patolojilerin oluşturduğu çalışmada olguların ortalama semptom süresi 6,4 ay olarak bulunmuştur (0,03-36 ay arası) [2]. Liu W. ve ark. tarafından yapılan, toplam 43 olguyu içeren çalışmada ise olgular hipofiz sapı kalınlaşması olan ve olmayanlar şeklide gruplara ayrılmıştır. Yirmiyedi olgunun hipofiz sapı kalınlaşması olduğu çalışmada, olguların ortalama semptom süresi 22,29 ay (2-108 ay arası) olarak bildirilmiştir [109]. Çalışmamız ve literatürdeki veriler, SDİ olgularının tanı almadan uzun süre semptom verebildiğini göstermektedir. Bu da SDİ ile ilgili semptomların iyi sorgulanması, olgularda tanının erken düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

SDİ tanısına yaklaşımda öz ve soygeçmiş irdelenmelidir. Çalışmamızda olguların %92,5'inin term, % 7.5'inin preterm doğum öyküsü; %7.1 olguda ailede SDİ öyküsü vardı. Yine %14.3 olgunun kafa travması öyküsü ve %1.8 olgunun SSS enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünde SDİ olması, doğum travması, kafa travması ve intrakranial enfeksiyonlar gibi SDİ açısından risk faktörlerinin sorgulanması tanı açısından ipucu sağlayabilecektir. Doğum travmalarında da hipofiz hasarı riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Olguların başvuruda antropometrik özellikleri Boy, VA, Boy SDS, VKİ ve %VKİ değerlendirildi. Boy SDS'ni değerlendirdiğimizde ortalama -0.97 SD olmasına karşın, minimum -4,6 SD ve maximum 1,8 SD olduğu görüldü. Başvuru anında boy kısalığı olan (boy SDS <-2SD) olguların oranı %19,6 (n:11) olarak bulunmuştu. Boy kısalığı ve büyüme geriliği klasik olarak SDİ'li çocuklarda görülebilen bir bulgudur. Çocukların besin yerine suyu tercih etmeleri, kalorili besinlerin alımında kısıtlılık, eşlik edebilen büyüme hormonu ve/veya TSH eksikliği büyümenin yetersiz olması ile sonuçlanır [1]. Kilo alım azlığı da büyüme geriliğine eşlik edebilen bir bulgudur. Olgularımızda VKİ ve %VKİ incelendiğinde,

ilginç olarak tüm olguların %VKİ'nin >%80 olduğu, % 26,7 (n:15) olgunun ise %VKİ'nin %120'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir.

Bunun nedenleri, olası eşlik eden BH ve TSH eksikliği ile büyümenin daha da kısıtlanmış olması, yüksek kalorili içecekler ile su açığının desteklenmiş olabileceği veya henüz belirgin ağırlık kaybı olmadan olguların tanı alması olarak ileri sürülebilir.

Hastalığın temel semptomları sebat eden poliüri ve polidipsidir. Ancak hastalar değişik bulgularla da gelebilirler. Farklı etyolojili SDİ tanılı hastaları kapsayan büyük bir kohort çalışmasında hastaların % 40'ında başlangıçda poliuri ve polidipsi dışında başka semptomların da olduğu görülmüştür. Başağrısı ayırıcı tanı bulgularından biri olmasa da, görme bozuklukları intrakraniyal tümörü desteklemektedir [27].

Bizim çalışmamızda olguların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, olguların hepsinde hastalığın temel semptomu olan poliürinin olduğu, polidipsinin olguların %83,9'da saptandığı belirlendi. Yukarıdaki çalışmadakine benzer şekilde olguların %51'inde (29 olgu) başvuru anında poliüri ve polidipsi dışında başka semptomlar da görüldü. Bu semptomlar arasında başağrısı, görme bozukluğu, kusma, yürüme bozukluğu ve konvulziyon bulunmaktaydı. SDİ etyolojisine bağlı olarak, özellikle intrakraniyal patolojileri olan olguların, çeşitli santral sinir sistemine özgü semptomları barındırması beklenen bir bulgudur.

Semptomlar arasında çocuklarda en ciddi bulgu görme bozukluğu olup, başvuru anında tüm olgular arasında %23,2 oranda görülmüştür. Çalışmamızda görme bozukluğu olanlar genelde kraniyofarenjiom tanılı hastalardır. Karavitaki N. ve ark.tarafından yapılan, ortalama yaşı 10 yıl, kraniofarenjiom tanılı, 35'i çocuk olan, 121 olgudan ibaret çalışmada çocuk olguların % 54'ünde önemli derecede görme alanı kusurları bulunmuştur [110]. Görme ve görme alanı bozukluğu uzun dönemde SDİ'li hastaların yaklaşık %50-80'inde görülür. Çocuklarda 10 yaşın altında kraniyofarenjiyom tanısı alan hastalarda görsel problemler daha yaygın görülmektedir [111]. Bizim çalışmamızda da kraniyofarenjiom tanılı olgularımız genelde 11 yaş altındaydı. Görme bozukluğu olan sadece 2 olgu 14 ve 16 yaşlarındaydı. Bu bulgular SDİ'li olguların özellikle görme sorunu açısından

dikkatle sorgulanması gerektiğini desteklemektedir. Tanı geciktiği takdirde görme kaydı ile sonuçlanabilecek ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecektir.

Tüm olgularda uygun etiyolojik tanı bir dizi adımla gerçekleştirilmişti. Poliüri ve polidipsi ile başvuran olgularda önce başka nedenleri dışlamak için bir sıra biyokimyasal tetkikler yapılmıştı. Poliüri ve polidipsiye en sık neden olabilecek Diyabetes Mellitusu dışlamak için açlık kan şekeri bakıldı. Tüm olgularda AKŞ ortalaması 89,44±22,08 mg/dl olarak, normal değerlerde bulunmuştu. BUN ve kreatinin de tüm olgularda normal olarak değerlendirilmişi. Bazı elektrolit bozuklukları da poliüriye neden olabilir. Elektrolitlerin değerlendirilmesinde hipokalemi ve hiperkalsemi görülmemişti.

Olgularda Dİ'yi doğrulamak için Sosm, serum Na, İosm ve idrar dansitesi bakılmıştı. Bebeklerde veya küçük çocuklarda gece su alımının kesilmesinden sonra rastgele sabah bakılan yüksek Sosm: >295 mOsm/kg veya yüksek serum Na >143-145 mEq/l ve idrar hipoosmolaritesi komplet (İosm <300 mOsm/kg veya İosm/Sosm oranı:<1) veya parsiyel SDİ için (İosm 300-500 mOsm/L arasında) tanı koydurucudur [12]. Çalışmamızı oluşturan tüm olguların idrar dansitesi ortalama 1003,58±2,0 ve İosm 102,48±52,06 mosm/kg (<300 mOsm/kg) ile düşüktü, Sosm ortalama 294,53±21,47 mosm/kg olup, İosm/Sosm 0,4±0,29 ile <1, serum Na 143,62±7,32 mmol/l olarak ölçülmüştü.

Dİ tanısı doğruladıktan sonra SDİ, nefrojenik Dİ veya primer polidipsinin ayırımı önemlidir. Aksi halde uygun olmayan tedavi akut komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Dİ ayırıcı tanısı için tanısal değerlere sahip olmayanlarda susuzluk testi ve sonrasında DDAVP testi uygulanmıştı. Kraniyal cerrahi sonrası SDİ gelişen, etiyolojisi belli olan, başvuruda hipernatremisi olan ve başka merkezde tanı almış olarak izleme alınan olgular dışındaki 21 olguya susuzluk testi yapılmıştı. Susuzluk testi ortalama 5,5±2,9 saat uygulanmıştı. Test başlandığında ve sonrasında saatlik olarak kan basıncı, nabız ve VA ölçümü yapılmış, ayrıca İosm ve idrar dansitesi ölçümü için idrar örnekleri saatlik olarak toplanmıştı. Testin başlangıcında ve sonunda serum sodyum ve Sosm'nin ölçümü için kan örnekleri alınmıştı.

Dİ tanısında kullanılan susuzluk testi ilk kez Miller tarafından 1970. yılda tanımlanmıştır. Miller'in makalesinde vazopressin intravenöz formu kullanılmıştır. Ülkemizin de dahil olduğu pek çok ülkede ise iv vasopressin temininde sorunlar vardır. Susuzluk testi sonrası iv vasopressin yerine intranasal desmopressin kullanımı, Miller tarafından önerilen tanısal değerlerin (idrar osm artışı, yüzdesi vb) sorgulanmasına neden olmuştur.

Miller ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmada susuzluk testi sırasında İosm <300 mosm/kg olan hastalar, iv vazopressin enjeksiyonundan sonra İosm >%50 artarsa komplet SDİ olarak sınıflandırılmıştır. Susuzluk testinden sonra idrar osmolalitesine 300-800 mosm/kg arasında olanlar parsiyel Dİ ve primer polidipsi olarak ayrılmış; vazopressin uygulamasından sonra İosm sonuçlarına göre parsiyel SDİ ve primer polidipsi ayırımı yapıldığında, İosm >% 9 artış görülenler parsiyel SDİ, İosm <% 9'un altında artış olanlar primer polidipsi olarak tanımlanmıştı. Su kısıtlamadan sonra İosm Sosm'den daha büyük olan ve vazopressin enjeksiyonundan sonra % 9 ila % 67 oranında artan hastaların kısmi ADH eksikliğine sahip olduğu düşünülmüştü [68] [73].

Olgularımıza susuzluk testinden sonra hasta hidrate edilmeden 10 mcg nazal yolla DDAVP uygulanmıştı. DDAVP uygulaması ile SDİ ve NDİ arasında ayırım yapılır. İosm ve idrar dansite ölçümleri için saatlik idrar toplanmıştı. DDAVP uygulandıktan 4 saat sonra serum sodyum, Sosm ölçülmüştü.

Susuzluk testinden sonra İosm <300 mOsm/kg ve DDAVP sonrası İosm >600-750 mOsm/kg ve/veya İosm'de DDAVP'ye yanıt olarak >% 50 artış olması komplet SDİ olarak ve susuzluk testi sırasında İosm 300-750 mOsm/kg arasında olup ve DDAVP sonrası İosm <600-750 mOsm/kg olması Parsiyel SDİ ve ya psikojenik polidipsi olarak tanımlanır. DDAVP'ye yanıt olarak %10-50 artış görülmesi parsiyel SDİ olarak ve <%5 artış görülmesi psikojenik polidipsi olarak tanımlanır [10] [69].

Çalışmamızda olguların susuzluk testi sonrasında İosm ortalaması 196.6±132.37 mosm/kg (60-510) bulunmuştu. Onsekiz olgunun İosm <300 mosm/kg ve 3 olgunun İosm 300-750 mosm/kg arasındaydı. DDAVP test sonuçları değerlendirildiğinde test sonunda ortalama İosm 528,77±126,69 mosm/kg (316-874 mosm/kg) bulunmuşu. Bunların arasında 8 olguda İosm >600-<750 mosm/kg arası, geri kalan olgularda İosm <600 mosm/kg idi. Susuzluk testi yapılan olgularımızda

sonrasında uygulanan Desmopressin intranazal formdaydı. İv yerine intranazal DDAVP uygulaması ile olgularımızdaki idrar osmolarite artışının daha ılımlı olduğu görülmüştür. İv vasopressin kullanılamadığı durumda idrar/serum osmolaritesinin ve/veya % artışının kullanılması daha uygulanabilir gözükmektedir.

Susuzluk testi yapılan 21 olgunun 18'i idrar osm <300 mosm/kg ile komplet SDİ ile uyumluydu. 300-600 arası olan 3 olgu ise parsiyel SDİ ile uyumluylu. DDAVP testi yapılan 31 olguda test sonrası İosm'deki artışa bakıldığında olguların %87,1'de (27 olgu) İosm'de >%50 artış görülmesi nedeniyle komplet SDİ, %12.9'da (4 olgu) %10-50 arası artış görülmesi nedeniyle parsiyel SDİ olarak tanımlanmıştı. Sonuçta çalışmamızdaki olguların çoğunda SDİ'in komplet formda olduğu bulunmuştu.

Çalışmamıza benzer şekilde Liu W. ve ark. tarafından yapılan toplam 43 SDİ tanılı çocuğun dahil edildiği çalışmada olguların sadece birinde DDAVP testi sonrası İosm'de %39 artış görülmüş ve parsiyel SDİ olarak tanımlanmıştı, geri kalan olgular komplet SDİ olarak belirlenmişti [109].

Susuzluk testi sonrasında ancak 9 hastanın serum ADH sonuçlarına ulaşmak mümkün olmuştu. Bu olguların 7'sinde değerler <0.5 pmol/L ile SDİ ile uyumluydu. Diğer 2 olgunun değerleri (3.6 ve 1.6 pmol/L ile) artış göstermemişti. AVP konsantrasyonları için belirli bir serum osmolalitesine uygun net olarak tanımlanmış normal veri aralıkları yoktur. AVP artmış serum osmolalitesi ile yükselir [75]. Bununla birlikte, Fenske W. ve ark. tarafından bildirilen, sağlıklı gönüllülerden oluşan geniş bir kohorttaki veriler, AVP ve Sosm arasındaki ilişkinin tam uyumlu olmadığını ve doğrusal özellik göstermediğini vurgulamaktadır [76]. Sonuç olarak, bütün bu sonuçlar AVP konsantrasyonlarının yorumlanmasının tanı için güvenilirliği konusunda bazı endişeler doğurur. Aynı zamanda teknik zorluklar nedeniyle, AVP ölçümünün, poliüri-polidipsi sendromunun ayırıcı tanısı için rutin olarak kullanılan bir parametre olarak uygun olmadığı da belirtilmektedir [5]. Klinik ve laboratuar bulgularıyla kesin SDİ düşünülen olgularda ADH bakılmasına gerek görülmemekte olup, tanısı kesinleşmeyen ve NDİ düşünülen olgularda ayırıcı tanı için ADH bakılması yararlı olabilmektedir.

Etyolojik nedenlere bakıldığında, doğumsal ve kazanılmış bir çok sorunun SDİ'e yol açtığı bilinmektedir. Kazanılmış nedenler arasında ameliyat veya kaza sonucu oluşan hipofiz travması; tümörler: kraniofarenjiom, germinom, hipofiz adenomu; LHH; lokal enflamatuar, otoimmün veya vasküler hastalıklar bulunmaktadır. AVP sentezinde genetik bozukluklar nadir görülen nedenler arasındadır ve OD, OR veya X'e bağlı resesif kalıtılır. Aynı zamanda orta hat defektleri, serebral ve kraniyal malformasyonlar gibi anatomik defektler de SDİ'nin başka olası nedenleridir [5] [11].

Çalışmamızda olgular etyolojik özelliklerine göre iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Grup 1'e intrakraniyal yapısal sorun, tümör ve travma gibi organik nedenleri olan toplam 41 olgu (%73,2, bunlardan %55,2 intrakraniyal kitle, %18 intrakraniyal diğer patolojiler olmak üzere), Grup 2'ye intrakraniyal her hangi organik neden saptanmayan DİDMOAD sendromu, ailesel SDİ ve idiyopatik SDİ tanılı toplam 15 olgu (%26,8) dahil edilmişti. Her iki grup cinsiyet olarak benzerdi ve her iki grupda da erkekler çoğunluğu oluşturmaktaydı. Grup 1'de olguların % 65,9'u, Grup 2'de ise %73,3'ü erkekdi.

Grup 1'deki olgular, Grup 2'ye göre daha büyük yaşlarda tanı almışlardı (p:0.04). Çalışmamızda Grup 1'deki olguların ortalama tanı yaşı 8,9±4,85 yıl, Grup 2'deki olguların ortalama tanı yaşı 6,42±5 yıl idi. Maghnie M. ve ark.nın yaptığı çalışmada benzer şekilde intrakraniyal tümörü olmayan olgular tanı anında daha küçük yaşlarda olanlardı [27].

Ayrı ayrı intrakraniyal patolojilerin sık görülme yaşlarına bakacak olursak, kraniyofarenjiomlar en sık 5-14 yaş arası ve GHT'ler ise en sık 11-12 yaşlarda görülür [45] [112]. Çalışmamızda da benzer şekilde kraniofaringiomalı olguların yaş ortalaması 9,1 yıl, GHT'li olguların yaş ortalaması ise 12,7 yıl idi.

Semptom süresi açısından da gruplar arasında belirgin fark görüldü. Semptom süresi Grup 1'de ortalama 4,99±11,76 ay, Grup 2'de ise ortalama 18,67±35,23 ay olup, Grup 1'deki olguların semptom süresi daha kısaydı. Bunun nedenlerinden biri Grup 1'deki hastalarda SDİ'nin genellikle intrakraniyal kitlelere bağlı ameliyat sonrasında gelişmesi ile hemen tanı almalarıydı. Aynı zamanda ameliyat öncesi SDİ gelişen olguların ise poliüri ve polidipsi dışında başağrı,

kusma, görme bozukluğu, nöbet gibi tanıyı düşündürecek daha spesifik yakınmalarının olmasıydı.

Antropometrik özelliklere baktığımızda, Boy, VA, Boy SDS, VKİ, %VKİ gruplar arasında benzerdi. Ortalama Boy SDS'si Grup 1'de -1±1,26, Grup 2'de -0,88±1,58 idi. Her iki grupda da başvuru anında Boy SDS <-2 SD olan olgular vardı. Grup 1'de Boy SDS <-2 SD olan 9 olgu (%21), Grup 2'de ise 2 olgu (%13) vardı. Grup 1 olguların %VKİ ortalama 112,9±32,68, Grup 2 olguların %VKİ ortalama 99,5±16,69 olarak benzer bulundu. %VKİ >120 üzerinde olan olgulara bakıldığında Grup 1'de 41 olgunun 13'ünde (%31), Grup 2'de 15 olgunun 2'sinde (%13) %VKİ'nin >120 üzerinde olduğu görüldü. İntrakraniyal patoloileri olan olgularda SDİ'e eşlik eden TSH ve BH eksikliklerinin daha fazla olması, kraniofaringioma gibi tümörlerde hipotalamik obezite olma riskinin daha fazla olması ile bu farklılık açıklanabilir.

Çocuk ve adolesanlarda kraniyofarenjiyomun uzun dönem komplikasyonlarına bakıldığında hipotalamik disfonksiyonun yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli komplikasyon olduğu kaydedilmişdir. Obezite, yorgunluk ve uyku bozuklukları en belirgin belirtilerdir ve tedavisi son derece zordur. Son yıllardaki yönetim değişiklikleri olan daha az agresif cerrahi tedavi ve artan adjuvan tedavi kullanımı komplikasyon oranlarında azalma olduğunu göstermektedir [113].

Taylor M. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada intrakraniyal lezyonları olan 122 hastanın % 66'sında anormal VKİ saptanmıştır. Bunlar arasında 41 hastanın tanıdan önce obez olduğu ve 35 hastanın obezite başlangıcında normal büyüme hızına sahip olduğu bildirilmiştir [14].

Gruplar arası başvuru semptomlarının karşılaştırıldığında başağrısı, kusma ve görme bozukluğu gibi yakınmalar özellikle Grup 1'de daha sık bulunmaktaydı. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştu ($p<0,05$).

Çalışmamızda SDİ'ye neden olan sebepleri irdelediğimizde, 41 olguda intrakraniyal patoloji saptandığı görüldü. Bu olguların 30'unda tümör mevcuttu. İntrakraniyal tümörlerden en sık kraniyofarenjiom 17 olguda (%30,4) saptanırken; sırasıyla 4 olguda LHH, 3 olguda hipofiz adenomu, 2 olguda GHT, 1 olguda

teratom, 1 olguda nörositom, 1 olguda astrositom, 1 olguda PNET, 1 olguda pineal kist bulunmaktaydı. Werny D. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde olguların en çoğu %25,2'si kraniyofarenjiom olmakla birlikte bunu sırasıyla LHH ve GHT izlemiştir [26].

Pediatrik popülasyonda en sık görülen suprasellar neoplazm kraniyofarenjiomdur ve vakaların % 54'ünde görülebilir. Kraniyofarenjiyom, primitif Rathke kesesinden köken alan benign bir tümördür. Çocuklarda tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık % 6-9'unu oluşturur [43]. Başvuru semptomları vakaların % 60-75'inde bilateral optik atrofiye bağlı görme bozukluğunu ve kafa içi basınç artışına bağlı sistemik semptomları içerir [15]. Çalışmamızda da benzer şekilde en sık %30,4 kraniyofarenjiom görüldü.

Çalışmamızda intrakraniyal diğer patolojiler arasında 1 olguda hipofizit, 3 olguda travma sonrası, 2 olguda yenidoğan döneminde intrakraniyal kanama, 1 olguda intrakraniyal enfeksiyon sonrası SDİ gelişmişti. Ayrıca anatomik defektlerden 2 olguda holoprosensefali, 1 olguda septooptik displazi görüldü.

Grup 1'de yer alan intrakraniyal patolojisi olan 41 olgunun 32'si ameliyat olmuştu ve bunların 29'unda (%90,6) postoperatif dönemde kalıcı SDİ gelişmişti. Ameliyat olanlardan 3 olguda (%9,4) SDİ ameliyat öncesi gelişmişti (1 olgu kraniyofarenjiom, 1 olgu hipofiz adenom nedeniyle ameliyattan önce SDİ tanısı almış, konjenital toksoplazmozu olan bir bebek SDİ tanısı sonrası hidrosefali nedeniyle ameliyat olmuştu). İntrakraniyal patolojisi olup başvuruda SDİ olan 9 olgu hiç ameliyat olmayanlardı (4 LHH, 1 pineal kist, 1 holoprosensefali, 1 trafik kazası, 1 SOD, 1 hipofizit). İntrakraniyal patolojili tüm olgular arasında toplam 12 olgunun ameliyattan bağımsız olarak başvuruda SDİ bulgularının olduğu görülmüştü.

Kraniyofarenjiom tanısı alan hastaların değerlendirildiği farklı çalışmalarda preoperatif SDİ gelişme oranı %8-35, postoperatif ve kalıcı SDİ %75-80 olarak gösterilmiştir. Olguların sadece %13'de geçici SDİ görülmüştür [15]. Nemergut E. ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada farklı intrakraniyal tümörü olan hastalar değerlendirilmiş, çalışmada 857 hastanın %18,3'de postoperatif SDİ gelişmiştir. Bu hastalarda SDİ'e neden olabilecek hastalık ve cerrahi nedenlerin ilişkisi araştırılmıştır

ve SDİ gelişen hastaların çoğunun kraniyofarenjioma, Rathke kleft kistli ve BOS kaçağı nedeniyle tekrar ameliyat geçiren olgular olduğu bildirilmiştir [114].

Yamada S. ve ark. tarafından yapılan çalışmada postoperatif SDİ opere kraniyofarenjiomlu 67 hastanın 35'inde (% 52.2) gelişmiştir [115]. Çalışmamızda da benzer şekilde operasyon geçiren olgularımızın çoğunun kraniyofarenjioma tanısı alanlar olduğu ve aynı zamanda SDİ olarak izlenen olguların çalışmaya alınması nedeniyle postoperatif SDİ görülme oranı yüksek (%90.6) bulunmuştur.

Postoperatif SDİ gelişimi üç faklı şekilde olabilir: geçici SDİ, kalıcı SDİ ve trifazik dönem. Trifazik dönem ilk olarak Fisher ve İngram tarafından tanımlanmıştır [62]. Trifazik dönem, ilk fazı SDİ, ikinci fazı oligürik dönem-uygunsuz ADH sekresyonu dönemi ve ardından üçüncü fazı kalıcı SDİ olmak üzere 3 fazda gelişir [63]. İlk faz ameliyattan 24 saat sonra başlar ve tipik olarak 4-5 gün sürer. Bu durum, ADH sentezleyen nöronların travmaya sekonder ödemi veya hipotalamik nöronal şok sonucu AVP sentezinin yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar. Bu ilk fazı takiben, ameliyattan sonra yaklaşık 1 hafta içinde başlayan ve yaklaşık 1 hafta süren ara dönem- uygunsuz ADH sekresyon fazı gelişir. Hasar görmüş magnoselüler nöronlar dejenere olduklarında kalan AVP depolarını serbest bırakırlar, bu da su tutulmasına ve idrar çıkışının azalmasına neden olur. Bazı hastalarda hiponatremi ve/veya hipoosmolalite gelişebilir. Ara dönemin ardından, supraoptik ve paraventriküler hipotalamik çekirdeklerde nöronların tamamen dejenerasyonu nedeniyle kalıcı SDİ'nin meydana geldiği son faz gelişir [64].

Çalışmamızda postoperatif SDİ gelişen olguların 11'i (% 34,4) trifazik dönemden geçmişti. Ameliyat sonrası ortalama 3,45±1,69 günde "uygunsuz ADH fazı" gelişmiş ve ortalama 4,09±2,34 gün devam etmişti. Bu dönemde hastalarda belirgin hiponatremi görülmüştü. Tedavi olarak hastalara sıvı kısıtlaması yapılmıştı. Ameliyat olan olgularda ortalama 13,48±18,15 günde kalıcı SDİ gelişmişti. Bunları göz önüne alarak hipofiz cerrahisi sonrası hastaların sıvı elektrolit bozukluğu açısından yakından takip edilmesi, günlük aldığı sıvı miktarı, çıkardığı idrar miktarı, Na değerlerinin dikkatle ölçülmesi gerektiğini vurgulamaktayız. Hiponatremi veya hipernatremiden kaçınılmalı, uygun tedavi zamanında verilmelidir.

Finken M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada 21 kraniyofarenjiomlu çocuk hastanın ameliyat sonrasında altısında (% 29) trifazik yanıt gelişmiştir. Ameliyat sonrasında ne kadar olgunun trifazik dönemden geçeceği ve hangi faktörlerin buna neden olabilecağı net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada ameliyatın daha uzun sürmesi ile trifazik dönem gelişmesi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Olgu sayının az olması nedeniyle başka nedenler araştırılamamıştır [116].

Erişkin çalışmalarda trifazik dönem gelişme oranı çocuklardan farklı olarak düşük bulunmuştur. Hipofiz adenom cerrahisi sonrası değerlendirilen hastalarda iki farklı çalışmada trifazik dönem %1,1 ila %15,7 oranda görülmüştür [65] [59]. Çocuklarda trifazik dönemin daha sık olma sebeplerinden biri kraniyofarenjiomların sık görülmesi ve ameliyat sonrası hasarın daha fazla olması olabilir. Erişkinlerde ise hipofiz adenomlar fazla görülmekte ve ameliyat sırasında daha az hasar oluşmaktadır.

Grup 2'yi oluşturan ve intrakraniyal patolojisi olmayan 15 olgunun 3'ünde DİDMOAD sendromu, 3'ünde Ailesel SDİ saptandı. SDİ'e neden olabilecek bir sorun bulunmayan ve "idyopatik SDİ" olarak tanımladığımız olguların tüm olgular içinde sıklığı ise %16.1 (n:9) olarak bulundu. Bu olgular ileri genetik çalışmalara adaydır. Henüz bildirilmemiş farklı genetik sorunlardan kaynaklanabilir.

Werny D. ve ark.tarafından yapılan çalışmada SDİ'li 147 pediatrik vakanın % 12.2'sinde altta yatan bir neden saptanmamıştır. Ancak izlemde bu olguların dördüne altta yatan bir hastalık tanısı konulmuştur. Hipofiz sapı kalınlaşması olan 4 olgunun 3'ü ortalama 0,5-2,3 yıl sonra LHH ve 1'i 1,8 yıl sonra germinom tanısı almıştır. İdiyopatik SDİ tanılı hastalarda, özellikle MRG'de hipofiz sap kalınlaşması olanlarda, altta yatan hastalık olması daha olasıdır [26].

DİDMOAD sendromu OR geçişli nadir bir hastalıktır. Bu sendrom Dİ, DM, optik atrofi ve sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir. Çoğu hastada Dİ, DM ve optik atrofiden sonra ikinci ve ya üçüncü dekatda ortaya çıkar [9]. Bizim olgularda da benzer şekilde ilk DM gelişmiş, Dİ olguların birinde 16 yaşta, diğer iki olguda ise daha erken 8 yaşta gelişmişti.

Ailesel SDİ tüm SDİ vakalarının %5'ni oluşturur [28]. Ailesel SDİ 20p13 kromozomunda yer alan AVP–NPII genindeki mutasyonlardan kaynaklanabilir [29]. Poliüri ve polidipsi tipik olarak yaşamın ilk aylarında ve yıllarında ortaya çıkar [36].

Hastalığın başlangıç yaşı ve poliüri şiddeti, farklı aileler arasında ve hatta aynı mutasyonu taşıyan kardeşler arasında farklılık gösterebilir. Bunun nedeni bilinmemektedir [37].

Çalışmamızda yer alan olgular arasında babanın SDİ tanısı aldığı bir ailenin üç çocuğunda ailesel SDİ görüldü. Bu da tüm olgularımızın %5,4'nü oluşturmaktaydı. Olgularımız da benzer şekilde küçük yaşlarda: 2, 4 ve 5 yaşda tanı almışlardı. Ancak hastaların şikayetlerinin 1 yaşından beri başladığı belirtilmişti. Bu bilgilere dayanarak yenidoğan döneminde ve erken yaşlarda gelişen poliüri, dehidratasyon şikayeti ile başvuran olgularda ailesel SDİ olasılığı da dikkate alınmalıdır.

SDİ hastaları, sıklıkla ön hipofiz fonksiyon bozukluğuna sahiptir. Bu da tek başına büyüme hormonu eksikliği veya çoklu hipofiz hormonu eksiklikleri ile birlikte çocuklarda büyümeyi olumsuz etkileyebilir [57]. Özellikle intrakraniyal patolojilerde nörolojik semptomların gelişmesinden önce hastalar anormal endokrin bulgular ile başvurabilirler. Aynı zamanda bu hastalarda endokrin sorunlar ameliyatlardan sonraki geç etkiler olarak da sıklıkla görülebilir. Hem erken hem de geç endokrin belirtilerin teşhis ve tedavisi, çocuklukların büyüme ve gelişmesini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir [58].

Bu nedenle çalışmamızda tüm olgular başvuru anında ve opere olacak hastalar ise hem ameliyat öncesinde, hem de ameliyat sonrasında ön hipofiz hormon bozukluğu açısından değerlendirilmişti. Başvuru zamanında olguların % 60,7'sinde SDİ dışında, en az bir ön hipofiz hormon eksikliği saptandı. En sık TSH eksikliği %44,6 (n:25), ikinci sıklıkla ACTH eksikliği %42,9 (n:24), üçüncü sıklıkta BH eksikliği %16,1 (n:9) görülmüştü. En az gonadotropin eksikliği ve prolaktin yüksekliği sadece iki olguda %3,6 görülmüştü. Gonadotropin eksikliğinin az görülme nedeni olguların çoğunun prepubertal dönemde olmalarına bağlı olduğu, izlemde sıklığın daha net ortaya çıkacağını düşündürdü.

Lui W. ve ark. tarafından yapılan 43 olgudan oluşan çalışmada da benzer şekilde olguların %53,5'de ön hipofiz hormon eksikliği görülmüştür. Ancak burada çalışmamızdan farklı olarak en sık görülen eksiklik BH eksikliğidir [109].

Werny D. ve ark. tarafından yapılan çalışmada ön hipofiz hormonu eksiklikleri sırasıyla Tüm SDİ hastalarının % 60'ında BH eksikliği, % 59'unda TSH

eksikliği ve % 57'sinde ACTH eksikliği vardı. Burada da Wendong ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde BH eksikliği en sık görülmüştü [26].

Catli G. ve ark. tarafından yapılan, 34 SDİ olgusunu kapsayan çalışmada benzer şekilde %53 olguda ön hipofiz hormon eksikliği görülmüş ve bunların çoğunun intrakraniyal organik patolojileri olan olgular olduğu saptanmıştır [117].

Çalışmamızda gruplar karşılaştırıldığında çoklu ön hipofiz hormon bozukluklarının intrakraniyal organik patolojileri olan grupta daha çok olduğu görülmüştü: TSH eksikliği Grup 1'de % 60,9 iken, Grup 2'de %0, ACTH eksikliği Grup 1'de %58,5 iken, Grup 2'de %0 olarak saptanmıştı. Diğer gonadotropin eksikliği, prolaktin yüksekliği gibi hormon eksiklikleri de yalnız intrakraniyal patolojileri olan grupta görülmüştü. Benzer şekilde Werny D. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ön hipofiz hormonu eksiklikleri intrakraniyal patolojileri olan grupda % 72-%85 oranda daha sık görülmüştür. İdiyopatik grupta ise ön hipofiz hormonu eksiklikleri %39 sıklıkta olup daha az bulunmuş, kalıtsal/ailesel SDİ'lilerde ise hiç görülmemiştir [26].

İntrakraniyal patolojilerde hastalar bazen başka semptomlar gelişmeden önce anormal endokrin bulgular ile başvurabilirler. Buna benzer şekilde bizim çalışmamızda boy kısalığı nedeniyle tetkik edilirken kraniyofarenjiom, hipofiz adenom tanısı olan olgularımız olmuştu. Bu olgularda nörolojik bulgular daha gelişmemişti. Bu durum erken tanı koyabilmek için boy kısalığı başta olmak üzere, endokrin bozukluğu olan çocukların ayrıntılı tetkik edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

İntrakranyal patolojileri olan olguların SDİ yanında, diğer hipofiz hormonlarında eksikliğe yol açmaları beklenen bir durumdur. Ayrıca tümör saptanan ve operasyon geçiren olgularda hipofizin zedelenmesi ile bu durum daha belirgin hale gelmektedir. Özellikli olarak çocuklarda kraniofarenjiyomlarda hipotalamik yapılara penetrasyonu genellikle radikal rezeksiyonu zorlaştırır. Kraniyofarenjiomun tamamen rezeksiyonu genellikle kalıcı çoklu hipofiz hormonu eksikliğine neden olur [118].

Bu nedenle çalışmamızda ameliyat geçiren intrakranyal patolojileri olan grubun olguları aynı zamanda ameliyat öncesi ve sonrası hormon bozuklukları artışı

açısından değerlendirilmişti. Ameliyat sonrasında hormon bozukluğu olan olguların sayı belirgin artmıştı. Ameliyat öncesi ve sonrasında TSH eksikliği en sık bulguydu. Ameliyat öncesi TSH eksikliği %25 iken, ameliyat sonrası %75, ACTH eksikliği ameliyat öncesi %6.3, ameliyat sonrası %71.9, BH eksikliği ameliyat öncesi %12.5, ameliyat sonrası %18.8, gonadotropin eksikliği ameliyat öncesi %3.1, ameliyat sonrası % 6.3 olarak görüldü. Prolaktin yüksekliği ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası aynı % 6,3 oranda saptandı.

Yamada S. ve ark. tarafından yapılan çalışmada kraniyofarenjiomlu 70 hasta değerlendirilmiştir. Bu olgulardan ameliyat öncesi normal hipofiz fonksiyonu veya kısmi ön hipofiz fonksiyon kaybı olan 47 hastanın 31'inde (% 66) postoperatif dönemde ön hipofiz disfonksiyonu görülmüştür [115].

SDİ tanılı hastalarda etiolojiye yönelik olarak ve organik lezyonları belirlemek amacıyla MRG yapılması zorunludur. Etyolojiden bağımsız olarak, SDİ ile ilişkili anahtar MRG bulguları: parlak noktanın (arka hipofiz hiperintensitesi) yokluğu ve infundibulum kalınlaşmasıdır. Her zaman özgün olmasa da arka hipofiz hiperintensitesinin yokluğu, hipotalamik-hipofizer fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Bazen SDİ'de parlak nokta görülebilir ve muhtemelen hastalığın erken bir aşamasını gösterir. Bazı çalışmalarda normal hipotalamik-hipofizyel fonksiyona sahip genç bireylerin küçük bir kısmında % 7 oranında parlak noktanın olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, parlak noktanın yokluğu doğru klinik ortamda SDİ tanısını desteklemektedir, ancak tanısal değildir [87]. Bizim çalışmamızda SDİ ile ilişkili anahtar MRG bulguları olan parlak nokta yokluğu olguların %38,5'inde (n:20) görülmüştü.

İnfundibuler kalınlaşma, altta yatan nedenin olup olmamasına bakılmaksızın SDİ'da yaygın olarak görülen bulgudur. SDİ'li çocukların yaklaşık üçte birinde görülür ve 3 mm'i aşması kalınlaşma olarak tanımlanır [27] [89]. İnfindibuler kalınlaşma bizim çalışmamızda olguların %11,5'inde (n:6) görülmüştü.

Liu W. ve ark.tarafından yapılan çalışmaya 43 kraniyofarenjiom, LHH, germinom ve idiyopatik SDİ tanılı çocuk olgu dahil edilmiş ve olgular infindibulum kalınlaşması olan (>3 mm) ve olmayanlar (<3 mm) olarak iki gruba ayrılmışlardı. Olguların çoğunda (%62'si, 27 olguda) infindibular kalınlaşma izlenmişti ve olguların tümünde parlak nokta görülmemişti. Aynı zamanda bu çalışmada ifindibuler

kalınlaşma ile çoklu hipofiz hormon bozuklukları arasında ilişki olduğu gösterilmiş, idiyopatik SDİ'li olgularının düzenli şekilde MRG ve hipofiz hormon değerlendirilmelerinin gerekliliği vurgulanmıştır [109].

Maghnie M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hem çocuklar, hem de genç yetişkinlerden oluşan 79 SDİ olgusu incelenmiştir. Bu çalışmadaki olguların %37'de infindibuler kalınlaşma saptanmıştır. Bunlar idiyopatik SDİ, LHH, germinom tanılı hastalardır [27]. Bizim çalışmamızda benzer şekilde infindibuler kalınlaşması olan olgular idiyopatik (n:2), LHH (n:2), trafik kazası (n:1) ve hipofizit (n:1) olan olgulardı. Aslında idyopatik olarak tanımlanan, altta bir neden bulunmayan olgularda hipofiz sapı kalınlaşması bulunması, bu olguların aslında organik bir sorun nedeniyle ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda olguların % 9,6'da (n:5) ise hipofiz MRG normal olarak raporlanmıştı, parlak nokta vardı ve infindibuler kalınlaşma görülmemişti. Benzer şekilde Werny D. ve ark. tarafından yapılan hem intrakraniyal patolojileri olan hem de idiyopatik SDİ'li 147 olgudan ibaret çalışmada hastaların % 13'ünde SDİ tanısına rağmen normal bir parlak nokta izlenmiştir [26]. MRG incelemenin SDİ tanısını destekleyen önemli bir tetkik olduğu, ancak normal bulunmasının tanıyı ekarte ettirmeyeceğini unutmamamız gerekmektedir.

SDİ tedavisinde hedefimiz öncelikle poliüriyi ve polidipsiyi azaltmaktır. Tedavide tercih edilen ilaç, endojen hormon AVP'nin sentetik analoğu olan desmopressindir. DDAVP oral, intranazal veya parenteral olarak uygulanabilir. İlac dozları alınan sıvı miktarı, 24 saatde çıkardığı idrar miktarı veya serum sodyum düzeyine göre düzenlenir [7]**.**

Çalışmamızda tanı doğrulandıktan sonra hastalara DDAVP tedavisi başlandı. Tedavi dozları düzenlenene kadar hastanede izlendiler. Yaşlara göre tedavi değişik dozlarda uygulandı. Günlük DDAVP intranasal 5-30mcg (medyan: 20) ve oral 30-120mcg (medyan: 90) verildi. Dozlar tek seferde ve ya 2 ve 3'e bölünerek uygulandı. Tüm olgular replasman tedavisine iyi yanıt verdi.

Olgularımız ortalama 58,73±56,30 ay (min: 1,0 ve maks: 238, median: 39,5 ay) izlenmişti. Çalışmamızda olguların tanı ve birinci yıl bulguları değerlendirildi. Tanı

anında ve izlemde Boy SDS ve %VKİ'leri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştı (p>0,05).

Tanı anında ortalama Boy SDS -0,86±1,35 olmasına rağmen bunların arasında %22,9'u (n:11) boy kısalığı olan olgulardı (Boy SDS<-2SD). İzlemde ise boy kısalığı olan olguların sayı %18,7 (n:9), tanı anı ile benzer şekilde bulundu. %VKİ incelendiğinde tanıda %31,2 (n:15) olgunun %VKİ'nin %120'nin üzerinde olduğu belirlenmişti. İzlemde ise %VKİ >%120 olan olgular %27 (n:13) idi.

Olguların aynı zamanda izlemde hipofizer hormon değerlendirmeleri de yapıldı. İzlemde olgularda yeni hormon eksiklikleri geliştiği görüldü. Tanı anında görülen ön hipofiz hormon eksikliklerine ek olarak izlemde 7 olguda gonadotropin eksikliği, 5 olguda BH eksikliği ve 4 olguda TSH eksikliği gelişti. Tanı anında TSH eksikliği %44,6, ACTH eksikliği %42,9, BH eksikliği %16,1, gonadotropin eksikliği %3,6, prolaktin yüksekliği %3,6 olarak; sırasıyla izlemde TSH, ACTH, BH ve gonadotropin eksikliği %51.8; %42.9, % 25 ve % 16 olarak artış göstermişti. Buna göre ilerleyen dönemlerde de hormon bozukluklarının gelişebileceğini göz önüne alarak takipte hipofiz fonksiyonlarının değerlendirmesi uygun görünmektedir.

Hunter J. ve ark. tarafından yapılan hepsinde intrakraniyal patolojilerin olduğu 35 olgunun incelendiği çalışmada hastalarda BH, TSH, ACTH ve gonadotropin eksiklikleri tanıda % 34, %23, %23 ve %6 iken, takip sırasında sırasıyla %23, %40, %37 ve % 14 olarak görülmüştür. Çalışmamız ile benzer şekilde burada da izlemde hormon eksikliğinde artış saptanmıştır [2].

İzlemde aynı zamanda hipofizer hormon eksiklikleri açısından gruplar kendi içlerinde de tanı ve izlemde karşılaştırıldı. Tanı anında olduğu gibi izlemde de yine ek hormon eksiklikleri daha fazla gelişen olgular intrakraniyal organik patolojileri olan grup idi. İntrakraniyal organik patolojisi olmayan grupta idiyopatik SDİ olarak izlenen sadece 1 olgumuzda TSH eksikliği gelişmişti.

İzlemde 3-6 aylık aralıklarla olgulara MRG kontrolü yapılmıştı. İdiyopatik SDİ olarak izlenen bir olgumuzda izlemde 1 yıl sonra MRG'de germinom saptanmıştı. Ancak bu olgunun tanı anında hipofiz sapı kalınlaşması bulgusu yoktu. Bir diğer olgu 5 yıl sonra LHH tanısı aldı. Hipofiz sapında kalınlaşma ile izlenen 2 diğer olguda ise izlemde hipofiz sapının kalınlaşmasının azaldığı görülmüştü.

Czernichow P. ve ark. tarafından yapılan çalışmada hipofiz sapı kalınlaşması olan idiyopatik SDİ olarak izlenen 16 olgunun 6'sında ortalama 1,8 yıl sonra çekilen MRG'de hipofiz sapı kalınlığında artış izlenmiştir. Bunlardan 4'ü germinom tanısı almış, 2'si idiyopatik olarak izlenmiştir. Diğer 10 hastada ise ortalama 2±1,9 yıllık MRG takibinden sonra hipofiz sapı kalınlaşması azalmış, 5 hastada normale dönüş olmuştur [119]. De Buyst J. ve ark. tarafından yapılan, 27 olgudan oluşan bir diğer çalışmada, idiyopatik SDİ tanısı alan 7 hastanın üçte birinde başlangıçta hipofiz sapı kalınlaşması olduğu belirtilmiş; bunlardan birinde hipofiz sapı 4.3 yıl sonra normalleşmiştir. Bir hastada 7 aylık takip sonrası LHH teşhis edilirken, bir başka hastada 2.4 yıllık takipten sonra malign teratom saptanmıştır [120].

Görüldüğü gibi SDİ gelişmekte olan yeni bir serebral patolojinin erken belirtisi olabilir. Bu nedenle mevcut öneriler MRG'de kitle ve ya lezyonun görülmediği idiyopatik olarak izlenen SDİ vakalarında, MRG ile taramaya en az 3 yıl devam etmesi gerektiği yönündedir. Tanı konulduktan sonra hastalığın kliniğine göre 3-6 ayda bir takip yapılabilir. Önemli bir değişiklik saptanmazsa, MRG 6 aylık aralıklarla tekrarlanabilir [27].

Çalışmamızda 17 kraniyofarenjiomlu olgunun 5'de izlemde nüks nedeniyle tekrar ameliyat gerekmişti. Lena G. ve ark. tarafından yapılan çalışmada gros total rezeksiyon yapılan 27 çocuktan 7'sinde, subtotal rezeksiyon yapılan 14 çocuktan 9'unda (klinik semptomları olan veya olmayan) rezidü tümör görülmüştü. Çocuklarda kraniyofarenjiyom zorlu bir tümör olmaya devam etmektedir ve yönetiminde gelişmeler ne olursa olsun, nüks insidansı hala yüksektir ve şiddetli sekeller görülebilir [121].

Germinom tanısı alan, uygun tedaviye rağmen tümörü kontrol altına alınamayan iki olgu ise izlemde kaybedildi. GHT'ler daha kötü prognozlu olup hastalık giderek ilerleyebilir. İntrakraniyal germinomlarda 5 yıllık sağkalım oranı % 90'ın üzerinde olup, radyoterapi ile potansiyel olarak tedavi edilebilir. NGGHT'ler daha az radyosensitiftir ve bildirilen 5 yıllık sağkalım % 30 -50 oranında yüksek nüks insidansı ile daha kötü bir prognoza sahiptirler [17].

Sonuç olarak; SDİ çocukluk yaş grubunda farklı sorunlar sonucu ortaya çıkan, intrakranial patolojilerin önemli bir yer tuttuğu, tanı ve izlem açısından dikkatli

değerlendirme gerektiren bir hastalıktır. Çalışma grubumuzda idyopatik olguların hala % 16,1 gibi bir orana sahip olduğu görülmüştür. Eşlik eden hipofizer disfonksiyonlar açısından dikkatli değerlendirilmelidir. SDİ aynı zamanda gelişen yeni bir serebral sürecin erken belirtisi olabilir. Poliüri-polidipsi birlikteliği, tam bir endokrin değerlendirmesini ve hipotalamo-hipofiz bölgesinin MRG değerlendirmesini gerektirmektedir. Gelişmekte olan bozuklukları zamanında saptamak için ayrıntılı ve düzenli klinik, laboratuvar ve nöroradyolojik takip zorunludur.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaş ortalaması 7,92±5,11 yıl, yaş aralığı 0,03 ile 17 yıl arasında olan toplam 56 olgu alındı.
2. Olguların, olguların %32,1'ni kızlar, %67,9'nu erkekler oluşturmaktaydı. Başvuru anında olguların %73,2'si prepubertal, %26,8'i pubertal dönemdeydi.
3. Ortalama semptom süresi 8,65±21,3 ay, medyan 1,00 ay (0,03-132 ay) bulundu.
4. Olguların %92,5'inin term, % 7.5'inin preterm doğum öyküsü var idi. Soygeçmişine bakıldığında %7.1 olgunun ailede SDİ öyküsü vardı, %14.3 olgunun kafa travması öyküsü ve %1.8 olgunun SSS enfeksiyon öyküsü var idi.
5. Olguların başvuruda antropometrik özellikleri Boy, VA, Boy SDS, VKİ ve %VKİ değerlendirildi. Boy SDS ortalama -0.97 SD olmasına karşın, minimum -4,6 SD ve maximum 1,8 SD olduğu görüldü. Başvuru anında boy kısalığı olan (boy SDS <-2SD) olguların %19,6'sı (n:11) -2SD altındaydı. Tüm olguların %VKİ'nin >%80 olduğu, % 26,7 (n:15) olgunun ise %VKİ'nin >%120 olduğu belirlendi.
6. Hastalığın temel semptomları olan poliüri olguların hepsinde ve polidipsi %83,9'da var idi. 29 olguda (%51) başvuru anında poliüri ve polidipsi dışında başka semptomlar da görüldü. Bu semptomlar içerisinde intrakraniyal patolojileri destekleyen başağrısı %33,9, görme bozukluğu %23,2, kusma %17,9, yürüme bozukluğu %3,6 ve konvulziyon %3,6 olarak görüldü.
7. Olguların başvuru anında laboratuvar değerleri: BUN ortalaması 9,65±3,81 mg/dl, kreatinin ortalaması 0,46±0,18 mg/dl görüldü. BUN ve kreatinin değerleri tüm olgularda normal aralıklar içindeydi. AKŞ ortalaması 89,44±22,08 mg/dl olarak bulundu. Elektrolitlerin değerlendirilmesinde hipokalemi ve hiperkalsemi görülmedi. İdrar dansitesi 1003,58±2,03, İosm 102,48±52,06 mosm/kg, Sosm 294,53±21,47 mosm/kg ve İosm/Sosm 0,4±0,29 olarak ölçüldü.

8. Başvuru zamanında olguların % 60,7'sinde SDİ dışında, en az bir ön hipofiz hormon eksikliği saptandı. En sık TSH eksikliği %44,6 (n:25), ikinci sıklıkla ACTH eksikliği %42,9 (n:24), üçüncü sıklıkta BH eksikliği %16,1 (n:9) görülmüştü. En az gonadotropin eksikliği ve prolaktin yüksekliği sadece iki olguda %3,6 görülmüştü. Başvuru anında olguların %39,3'ünde herhangi ön hipofiz hormon eksikliği görülmedi. DİDMOAD tanılı 3 olguda Tip1 DM, SDİ'den önce gelişmişti.
9. Kraniyal cerrahi sonrası SDİ gelişen (n:23), başvuruda hipernatremisi olan (n:6) ve tanı almış olarak izleme alınan (n:6) toplam 35 olgu dışındaki olgulara (n:21) susuzluk testi yapıldı.
10. Susuzluk testi ortalama 5,5±2,9 saat uygulandı. Olguların test sonrasında İosm ortalaması 196.6±132.37 mosm/kg bulundu. Onsekiz olgunun İosm <300 mosm/kg ve 3 olgunun İosm 300-750 mosm/kg arasındaydı.
11. Susuzluk testi sonrasında sadece 9 hastanın serum ADH ölçüm sonuçlarına ulaşıldı. Bir olguda 3.2 pmol/L, bir diğerinde 1.6 pmol/L iken, diğer 7 olguda sonuç < 0,5 pmol/l olarak sonuçlanmıştı (Normal değer: 0,9-4,6 pmol/l).
12. Susuzluk testi sonrası Dİ ayırımı yapılması için olgulara dDAVP testi uygulandı. Ortalama İosm test sonunda 528,77±126.69 mosm/kg (316-874 mosm/kg) bulundu. Bunların arasında 8 olguda İosm >600-750 mosm/kg arası, geri kalan olgularda İosm <600 mosm/kg idi. Test sonrası İosm'deki artışa bakıldığında olguların %87,1'de (n:27) İosm'de %50 artış görülmesi nedeniyle komplet SDİ, %12.9'da (n:4) %10-50 arası artış görülmesi nedeniyle parsiyel SDİ olarak tanımlandı.
13. MR görüntülemesi 52 olguda yapılmıştı. Parlak nokta yokluğu olguların %38,5'inde (n:20) ve infindibuler kalınlaşma %11,5'inde (n:6) görüldü. Olguların %9,6'da (n:5) hipofiz MRG normal olarak raporlanmıştı (parlak nokta var ve infindibuler kalınlaşma yok). İdiyopatik SDİ olarak izlenen bir olguda izlemde 1 yıl sonra MRG'de germinom saptandı. 1 olgu 5 yıl sonra LHH tanısı aldı. Hipofiz sapında kalınlaşma ile izlenen 2 diğer olguda ise izlemde hipofiz sapının kalınlaşmasının azaldığı görülmüştü.

14. Olgular etyolojik olarak Grup 1 ve Grup 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1'e intrakraniyal yapısal sorun, tümör ve travma gibi organik nedenleri saptanan 41 olgu (%73,2 bunlardan %55,2 intrakraniyal kitle, %18 intrakraniyal diğer patolojiler olmak üzere), Grup 2'ye intrakraniyal her hangi organik neden saptanmayan DİDMOAD sendromu, ailesel SDİ ve idiyopatik SDİ tanılı toplam 15 olgu (%26,8) dahil edildi.
15. Grup 1'de intrakraniyal tümörlerden: kraniyofarenjiom (n:17), hipofiz adenomu (n:3), LHH (n:4), germinom (n:2), teratom (n:1), nörositom (n:1), astrositom (n:1), PNET (n:1), pineal kist (n:1) görüldü. İntrakraniyal diğer patolojiler arasında 1 olguda hipofizit, 3 olguda travma sonrası, 2 olguda yenidoğan döneminde intrakraniyal kanama, 1 olguda intrakraniyal enfeksiyon sonrası SDİ gelişmişti. Ayrıca 2 olguda holoprosensefali, 1 olguda septooptik displazi görüldü.
16. Grup 2'yi oluşturan intrakraniyal patolojisi olmayan 15 olgunun 3'ünde DİDMOAD sendromu, 3'ünde Ailesel SDİ saptandı. Tüm olgular içinde İdiyopatik SDİ sıklığı ise %16.1 (n:9) olarak bulundu.
17. Her iki grup cinsiyet olarak benzerdi ve her iki grupda da erkekler çoğunluğu oluşturmaktaydı. Grup 1'de olguların % 65,9'u, Grup 2'de ise %73,3'ü erkekdi.
18. Grup 1'deki olguların ortalama tanı yaşı 8,9±4,85 yıl, Grup 2'deki olguların ortalama tanı yaşı 6,42±5 yıldır. Grup 1'deki olgular, Grup 2'ye göre daha büyük yaşlarda tanı almışlardı. (p:0,04)
19. Semptom süresi Grup 1'de ortalama 4,99±11,76 ay, Grup 2'de ortalama 18,67±35,23 ay olarak bulundu. Semptom süresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p:0.001).
20. Boy, VA, Boy SDS, VKİ, %VKİ gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemekteydi (p>0,05). Ancak Grup 1'de hem boy kısalığı olan, hem de obez olgular Grup 2'den fazla idi.
21. Başağrısı, kusma ve görme bozukluğu gibi semptomlar özellikle Grup 1 olgularda görülmüştür. İki grup arasında statistiksel anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

22. Gruplar arası başvuru anında hipofiz hormon değerlendirmelerinin karşılaştırılması yapıldığında, TSH eksikliği ile ACTH eksikliğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup1 olgularında TSH eksikliği %60,9, ACTH eksikliği %58,5 olarak görülmüştür. BH eksikliği, gonadotropin eksikliği, ve prolaktin yüksekliğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).
23. Grup 1'de yer alan intrakraniyal patolojisi olan 41 olgunun 32'si ameliyat olmuştu ve bunların 29'unda (%90,6) postoperatif dönemde kalıcı SDİ gelişmişti. Ameliyat olanlardan 3 olguda (%9,4) SDİ ameliyat öncesi gelişmişti (1 olgu kraniyofarenjiom, 1 olgu hipofiz adenom nedeniyle ameliyatdan önce SDİ tanısı almış, konjenital toksoplazmozu olan bir bebek SDİ tanısı sonrası hidrosefali nedeniyle ameliyat olmuştu). İntrakraniyal patolojisi olup başvuruda SDİ olan 9 olgu hiç ameliyat olmayanlardı (4 LHH, 1 pineal kist, 1 holoprosensefali, 1 trafik kazası, 1 SOD, 1 hipofizit). İntrakraniyal patolojili tüm olgular arasında toplam 12 olgunun ameliyattan bağımsız olarak başvuruda Dİ olduğu görülmüştü.
24. Postoperatif SDİ gelişen olguların 11'i (% 34,4) trifazik dönemden geçti. Ameliyat sonrası ortalama 3,45±1,69 günde "uygunsuz ADH fazı" gelişti ve ortalama 4,09±2,34 gün devam etti. Ameliyat olan tüm olgularda kalıcı SDİ ortalama 13,48±18,15 günde gelişti.
25. Tanı doğrulandıktan sonra hastalara dDAVP tedavisi başlandı. Günlük dDAVP dozları ortalama 70,4±83,25 mcg verildi.
26. Olgular ortalama 58,73±56,30 ay izlendi. Tanı anında ve izlemde Boy SDS ve %VKİ arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$).
27. Olguların aynı zamanda izlemde hormon değerlendirmeleri de yapıldı. Tanı anında görülen ön hipofiz hormon eksikliklerine ek olarak izlemde 7 olguda gonadotropin eksikliği, 5 olguda BH eksikliği ve 4 olguda TSH eksikliği gelişti, sırasıyla izlemde TSH, ACTH, BH ve gonadotropin eksikliği %51.8; %42.9, % 25 ve % 16 olarak artış göstermişti.
28. Ameliyat sonrasında hormon bozukluğu olan olguların sayı belirgin artmıştı. Ameliyat öncesi TSH, ACTH, BH, gonadotropin eksikliği %25,

%6.3, %12.5, %3.1 iken, ameliyat sonrası sırasıyla %75, %71.9, %18.8, % 6.3 olarak artış görüldü. Prolaktin yüksekliği ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası aynı % 6,3 oranda saptandı.

29. Gruplar kendi içlerinde de tanı ve izlemde karşılaştırıldı. Tanı anında olduğu gibi izlemde de yine ek hormon eksiklikleri daha fazla gelişen olgular intrakraniyal organik patolojileri olan grup idi. İntrakraniyal organik patolojisi olmayan grupda idiyopatik SDİ olarak izlenen sadece 1 olgumuzda TSH eksikliği gelişmişti.
30. Germinom tanısı alan, uygun tedaviye rağmen tümörü kontrol altına alınamayan iki olgu izlemde kaybedildi. Çalışmamızda 17 kraniyofarenjiomlu olgunun 5'de izlemde nüks nedeniyle tekrar ameliyat gerekmişti.

ÖZET

Santral Diyabetes İnsipit Tanısı ile İzlenen Çocuk ve Adolesanlarda Etyolojik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Giriş ve amaç: SDİ nadir görülen, poliüri ve polidipsi ile seyreden ve farklı patolojilerden kaynaklanan, önemli bir sorundur. Tanısal testlerin, etyolojik değerlendirmelerin yapılması ve izlem kriterlerinin belirlenmesi ile ilgili zaman zaman güçlüklerle karşılaşılmaktadır.

SDİ olgularında tanısal güçlüklerin belirlenmesi, bunların yönetiminde ve izlemde optimum yaklaşım sağlanması açısından yardımcı olacaktır. Bu araştırmada, SDİ tanısı alan olguların klinik ve etyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır

Metod: Çalışmada 2010-2019 yılları arasında Çocuk Endokrinoloji BD'nda takip edilen, 0-18 yaş arasında, izole veya çoklu hipofiz hormon eksikliği ile birlikte SDİ tanısı alan ve bilgilerine ulaşılabilen hastaların özellikleri (başvuru özellikleri: tanıdaki yaşı, cinsiyeti, semptomların süresi, aile öyküsü, sistem muayene bulguları, etyoloji, hipofiz hormonlarının değerlendirmesi, görüntüleme bulguları, izlemde özellikli bulgular) değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmada 56 olgunun (18 kız, 38 erkek) verileri değerlendirilmiştir. Olguların ortalama tanı yaşı 7,92±5,11 yıl, semptom süresi 8,65±21,3 ay olup, başvuruda baş ağrısı, görme azalması, büyüme geriliği vb ek bulguların varlığı %51 olarak belirlenmiştir. Etyolojik olarak olgular SSS'de yapısal sorun, tümör, travma gibi organik nedenler saptananlar (Grup 1) ve diğerleri (Grup 2) olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Grup 1'de 31 olguda intrakranial tümör (Kraniofaringiom, germinom, hamartom, LHH, hipofiz adenomu vd), 1 olguda hipofizit, 2 olguda yenidoğan döneminde intrakranial kanama, 1 olguda intrakraniyal enfeksiyon, 3 olguda travma sonrası SDİ gelişmiş; 2 olguda ise holoprozensefali ve 1 olguya SOD tanısı konulmuştur. İntrakranial tümörü olan olguların 32'si ameliyat olmuş ve bunların % 90,6'sında SDİ postoperatif dönemde gelişmiştir. Grup 2'yi oluşturan, SSS'de organik neden saptanmayan 15 olgunun 3'ünde DİDMOAD sendromu, 3'ünde ailesel SDİ saptanmıştır. Tüm olgular içinde idyopatik SDİ sıklığı ise %16 (n:9) olarak bulunmuştur.

Kraniyal cerrahi sonrası SDİ gelişen (n:23), başvuruda hipernatremisi olan (n:6), ve tanı almış olarak izleme alınan (n:6) toplam 35 olgu dışındaki 21 olguya tanısal susuzluk testi ve 31 olguya DDAVP testleri uygulanmıştır.

Olguların %60,7'sinde, SDİ dışında, en az bir hipofiz hormon eksikliği saptanmış; en sık TSH eksikliği (N: 25), ikinci sıklıkla ACTH eksikliği (N: 24), üçüncü sıklıkta BH eksikliği (N:9) tanıya eşlik etmiştir. Grup 1' deki olguların Grup 2'ye göre daha büyük yaşlarda tanı aldığı, semptom süresinin daha kısa olduğu ve diğer hipofiz hormon eksikliklerinin daha sık saptandığı belirlenmiştir.

Germinom tanısı alan bir olgu ve LHH tanısı alan bir diğer olguda SDİ bulgusunun ortaya çıkmasından sonra sırasıyla 1 ve 5 yıl sonra tanı almışlardır.

Tüm olgular replasman tedavilerine iyi yanıt vermiş; ancak germinom tanısı alan, uygun tedaviye rağmen tümörü kontrol altına alınamayan iki olgu izlemde kaybedilmiştir.

Yorum:

Çocuk ve adolesan yaş grubunda görülen SDİ etyolojisinde intrakranial organik patolojiler önemli bir yer tutmaktadır. Küçük yaşta başvuran, semptom süresi uzun olan ve diğer hipofiz hormon eksikliği saptanmayan olguların organik SDİ olma olasılığı düşüktür. İdyopatik grup halen tüm SDİ'in %16'sında rastlanmakta olup, etyolojik açıdan ileri değerlendirmelere adaydır.

Organik nedene bağlı SDİ olgularında semptom süresi kısa olsa da, bulguların başlaması ile tanı alma zamanı arasında, germinoma ve LHH'deki gibi, uzun bir süre olabilir. İdyopatik SDİ tanısı alan olguların tekrarlayan kraniyal görüntülemelerin yapılması önemlidir.

Özellikle organik nedenli SDİ olgularında ek hipofiz hormon eksikliklerinin ortaya çıkarılması, tedavi ve izlemin optimal şekilde sürdürülmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çoçukluk çağı, SDİ, ADH, etyoloji

SUMMARY

Evaluation of Etiological and Clinical Features in Children and Adolescents with Central Diabetes Insipidus:

Introduction: Central Diabetes Insipidus (CDI) is a rare, and important problem progressing with polyuria and polydipsia and caused by different pathologies. Difficulties are encountered from time to time regarding diagnostic tests, etiological evaluations and determination of follow-up criteria.

Identifying diagnostic difficulties in CDI cases will be helpful in managing them and providing an optimum approach in follow-up. In this study, we aimed to determine the clinical and etiological characteristics of patients with CDI.

Method: In this study, we evaluated the characteristics of patients who were followed up in the Pediatric Endocrinology Department between the years 2010-2019, who were diagnosed as CDI with the isolated or multiple pituitary hormone deficiency between the ages of 0-18 and whose data could be held (age at diagnosis, gender, duration of symptoms, family history, physical examination results, etiology, evaluation of pituitary hormones, imaging findings, specific findings in the follow-up).

Results: The study included 56 patients (18 female and 38 male). The median age of the patients was 7.92 ± 5.11 years at diagnosis. The duration of the symptoms was 8.65 ± 21.3 months, and the presence of additional findings such as headache, visual impairment, growth retardation, were present in 51% of patients. Etiologically, the cases were evaluated in two groups, related to organic causes such as structural problems, tumors, trauma (Group 1) and the others (Group 2). In Group 1, 31 patients had intracranial tumors (Craniopharyngioma, germinoma, hamartoma, LCH, pituitary adenoma etc.), 1 patients had hypophysitis, 2 patients had neonatal intracranial hemorrhage, 1 patient had intracranial infection, 3 patients developed post-traumatic CDI. Holoprosencephaly was diagnosed in 2 cases and SOD in 1 case. 32 of the patients with intracranial tumors had underwent surgery, and in 90.6% of them, CDI was developed in the postoperative period. In Group 2 patients (N: 15) there was no organic cause in CNS, DIDMOAD syndrome was found in 3, and familial CDI in 3 cases. The frequency of idiopathic CDI among all cases was 16% (n:9).

Diagnostic thirst test was performed in 21 patients except 35 patients who developed CDI after cranial surgery (n: 23), who had hypernatremia (n: 6), and who were diagnosed in another center (n: 6), and DDAVP tests were performed in 31 patients.

At least one pituitary hormone deficiency was detected in 60.7% of the cases, other than CDI. TSH deficiency was the most common hypophyseal hormone deficiency at presentation in patients with CDI and occurred in 25 patients (44,6%). ACTH, GH and gonadotropin deficiencies were present at the time of diagnosis in 42,9%, 16,1 %, and 3,6% of patients, respectively. It was determined that, At diagnosis, the cases in Group 1 were older ages, the symptom duration was shorter, and other pituitary hormone deficiencies were detected more frequently when compared to Group 2.

One patient with germinoma, and another case with LCH were diagnosed after one and five years later begining of the CDI symptoms.

All cases responded well to replacement therapies; however, two cases diagnosed with germinom and whose tumor could not be controlled died in the follow-up.

Conclusions:

Intracranial organic pathologies have an important place in the etiology of CDİ in childhood and adolescents. Patients presenting at a young age, with a long duration of symptoms and no other pituitary hormone deficiency are unlikely have organic CDI. Idiopathic CDI is still 16% and its required further etiological evaluations.

Although the duration of symptoms in the CDİ cases due to organic cause is short, it may be a long between the onset of findings and the time of diagnosis, as in germinoma and LCH. Control cranial imaging of patients diagnosed with idiopathic CDI is important.

Especially in organic CDI cases, detection of additional pituitary hormone deficiencies will ensure optimal treatment and follow-up of patients.

Keywords: Childhood, SDI, ADH, etiology

KAYNAKLAR

1. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. *Diabetes insipidus in infants and children.* Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **30**(2): p. 317-328.
2. Hunter JD, Calikoglu AS. *Etiological and clinical characteristics of central diabetes insipidus in children: a single center experience.* International journal of pediatric endocrinology, 2016. **2016**(1): p. 3.
3. Zimmerman EA, Robinson AG. *Hypothalamic neurons secreting vasopressin and neurophysin.* Kidney International, 1976. **10**(1): p. 12-24.
4. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. *Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors.* Clinical neurology and neurosurgery, 2013. **115**(2): p. 121-126.
5. Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. *Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge.* Internal medicine journal, 2018. **48**(3): p. 244-253.
6. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, and Verbalis JG. *Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus*, in *Endotext [Internet]*. 2019, MDText. com, Inc.
7. Oiso Y, Robertson GL, Norgaard JP, Juul KV. *Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(10): p. 3958-3967.
8. Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, Thomas N, Unnikrishnan AG, Thakkar PB, Malve H. *Diabetes insipidus: The other diabetes.* Indian journal of endocrinology and metabolism, 2016. **20**(1): p. 9.
9. Rutishauser J, Spiess M, Kopp P. *Genetic forms of neurohypophyseal diabetes insipidus.* Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **30**(2): p. 249-262.
10. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, Rossi A, Maghnie M.*Diabetes insipidus–diagnosis and management.* Hormone research in paediatrics, 2012. **77**(2): p. 69-84.

11. Mishra G, Chandrashekhar SR. *Management of diabetes insipidus in children.* Indian journal of endocrinology and metabolism, 2011. **15**(Suppl3): p. S180.

12. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M. *Management of diabetes insipidus and adipsia in the child.* Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **29**(3): p. 415-436.

13. Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. *The diagnosis of children with central diabetes insipidus.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2007. **20**(3): p. 359-376.

14. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, Valteau-Couanet D, Doz F, Chalumeau M, Brauner R. *Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms.* The Journal of pediatrics, 2012. **161**(5): p. 855-863. e3.

15. Ghirardello S, Hopper N, Albanese A, Maghnie M, *Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2006. **19**: p. 413.

16. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, Rey G, McClain KL, Janka-Schaub G, Egeler RM. *Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society—Late Effects Study Group.* Pediatric blood & cancer, 2004. **42**(5): p. 438-444.

17. Jorsal T, Rorth M. *Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations.* Acta oncologica, 2012. **51**(1): p. 3-9.

18. Dorton A. *The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology.* Neonatal Network, 2000. **19**(2): p. 9-17.

19. Cristina Capatina, Alessandro Paluzzi, Rosalid Mitchell, and Niki Karavitaki, *Diabetes insipidus after traumatic brain injury.* Journal of clinical medicine, 2015. **4**(7): p. 1448-1462.

20. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 2015: Elsevier Health Sciences.

21. Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP. *The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors.* American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2014. **306**(9): p. F931-F940.

22. García Castano A, Pérez de Nanclares G, Madariaga L, Aguirre M, Chocron S, Madrid A, Lafita Tejedor FJ, Gil Campos M, Sánchez Del Pozo J, Ruiz Cano R, Espino M, Gomez Vida JM, Santos F, García Nieto VM, Loza R, Rodríguez LM, Hidalgo Barquero E, Printza N, Camacho JA, Castano L, Ariceta G. *Novel mutations associated with nephrogenic diabetes insipidus.* European Journal of Pediatrics, 2015. **174**(IKEEXREF-293848): p. 1373-1385.

23. Hiroshi Arima, Yoshinori Azuma, Yoshiaki Morishita, Daisuke Hagiwara, *Central diabetes insipidus.* Nagoya journal of medical science, 2016. **78**(4): p. 349.

24. Makaryus AN, McFarlane SI, *Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease.* Cleveland Clinic journal of medicine, 2006. **73**(1): p. 65.

25. Lu HAJ. *Diabetes insipidus,* in *Aquaporins*. 2017, Springer. p. 213-225.

26. Werny D, Elfers C, Perez FA, Pihoker C, Roth CL, *Pediatric central diabetes insipidus: brain malformations are common and few patients have idiopathic disease.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(8): p. 3074-3080.

27. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Gallucci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Aricò M. *Central diabetes insipidus in children and young adults.* New England Journal of Medicine, 2000. **343**(14): p. 998-1007.

28. Baylis, PH, Cheetham T. *Diabetes insipidus.* Archives of Disease in Childhood, 1998. **79**(1): p. 84-89.

29. Riddell DC, Mallonee R, Phillips JA, Parks JS, Sexton LA, Hamerton JL, *Chromosomal assignment of human sequences encoding arginine vasopressin-neurophysin II and growth hormone releasing factor.* Somatic cell and molecular genetics, 1985. **11**(2): p. 189-195.

30. de Fost M, van Trotsenburg AS, van Santen HM, Endert E, van den Elzen C, Kamsteeg EJ, Swaab DF, Fliers E. *Familial neurohypophyseal diabetes insipidus due to a novel mutation in the arginine vasopressin-neurophysin II gene.* European journal of endocrinology, 2011. **165**(1): p. 161.

31. Willcutts M.D, Felner E, White PC. *Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus with continued secretion of mutant weakly active vasopressin.* Human molecular genetics, 1999. **8**(7): p. 1303-1307.

32. Abu Libdeh A, Levy-Khademi F, Abdulhadi-Atwan M, Bosin E, Korner M, White PC, Zangen DH. *Autosomal recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus: onset in early infancy.* Eur J Endocrinol, 2010. **162**(162): p. 221-226.

33. Christensen JH, Kvistgaard H, Knudsen J, Shaikh G, Tolmie J, Cooke S, Pedersen S, Corydon TJ, Gregersen N, Rittig S. *A novel deletion partly removing the AVP gene causes autosomal recessive inheritance of early-onset neurohypophyseal diabetes insipidus.* Clinical genetics, 2013. **83**(1): p. 44-52.

34. Bourdet K, Vallette S, Deladoëy J, Van Vliet G. *Early-onset central diabetes insipidus due to compound heterozygosity for AVP mutations.* Hormone research in paediatrics, 2016. **85**(4): p. 283-287.

35. Habiby RL, Robertson GL, Kaplowitz PB, Rittig S. *A Novel X-linked Form of Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus.• 386.* Pediatric Research, 1997. **41**(4): p. 67-67.

36. Babey M, Kopp P, Robertson GL. *Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics.* Nature Reviews Endocrinology, 2011. **7**(12): p. 701.

37. Repaske DR, Medlej R, Gültekin EK, Krishnamani MRS, Halaby G, Findling JW, PhillipS JA. *Heterogeneity in clinical manifestation of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus caused by a mutation encoding Ala− 1→ Val in the signal peptide of the arginine vasopressin/neurophysin II/copeptin precursor.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(1): p. 51-56.

38. Rutishauser J, Böni-Schnetzler M, Böni J, Wichmann W, Huisman T, Vallotton MB, Froesch ER. *A novel point mutation in the translation initiation codon of the pre-pro-vasopressin-neurophysin II gene: cosegregation with morphological abnormalities and clinical symptoms in autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(1): p. 192-198.

39. Christensen JH, Rittig S. *Familial neurohypophyseal diabetes insipidus—an update*. in *Seminars in nephrology*. 2006. Elsevier.

40. Barrett TG, Bundey SE, Macleod AF. *Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome.* The Lancet, 1995. **346**(8988): p. 1458-1463.

41. Cano A, Rouzier C, Monnot S, Chabrol B, Conrath J, Lecomte P, Delobel B, Boileau P, Valero R, Procaccio V, Paquis-Flucklinger V. *Identification of novel mutations in WFS1 and genotype–phenotype correlation in Wolfram syndrome.* American journal of medical genetics Part A, 2007. **143**(14): p. 1605-1612.

42. Ghirardello S, Dusi E, Castiglione B, Fumagalli M, Mosca F. *Congenital central diabetes insipidus and optic atrophy in a Wolfram newborn: is there a role for WFS1 gene in neurodevelopment?* Italian journal of pediatrics, 2014. **40**(1): p. 76.

43. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. *Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2005. **18**(7): p. 631-646.

44. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. *Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review.* Oncologist, 2008. **13**(6): p. 690.

45. Ho C.L, Deruytter MJ. *Dual occurrence of pineal germinoma and testicular seminoma.* Pediatric neurosurgery, 2006. **42**(1): p. 38-44.

46. Kakani AB**,** Karmarkar VS**,** Deopujari CE**,** Shah RM**,** Bharucha NE**,** Muzumdar G. *Germinoma of fourth ventricle: A case report and review of literature.* Journal of Pediatric Neurosciences, 2006. **1**(1): p. 33.

47. Reisch N, Kühne-Eversmann L, Franke D, Beuschlein F, Mueller-Lisse UG, Reincke M, Seissler J. *Intracranial germinoma as a very rare cause of panhypopituitarism in a 23-year old man.* Experimental and clinical endocrinology & diabetes, 2009. **117**(07): p. 320-323.

48. SAEKI N, Uchida D, Tatsuno I, Saito Y, Yamaura A, *MRI detection of suprasellar germinoma causing central diabetes insipidus.* Endocrine journal, 1999. **46**(2): p. 263-267.

49. Sudha L. Mootha, Anthony J. Barkovich, Melvin M. Grumbach, Michael S. Edwards, Stephen E. Gitelman, Selna L. Kaplan, Felix A. Conte. *Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(5): p. 1362-1367.

50. Pomarede R, Czernichow P, Finidori J, Pfister A, Roger M, Kalifa C,M.Zucker J, Pierre-Kahn A, Rappaport R. *Endocrine aspects and tumoral markers in intracranial germinoma: an attempt to delineate the diagnostic procedure in 14 patients.* The journal of pediatrics, 1982. **101**(3): p. 374-378.

51. Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, di Iorgi N, Ambrosini L, Secco A, De Amici M, Tinelli C, Bellastella A, Lorini R. *Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity.* Clinical endocrinology, 2006. **65**(4): p. 470-478.

52. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF, Frappaz D, David M, Brauner R, Genereau T, Debray D, Cabrol S, Barthez MA, Hoang-Xuan K, Polak M. *Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study.* The Journal of pediatrics, 2004. **144**(3): p. 344-350.

53. Donadieu J, Rolon MA, Pion I, Thomas C, Doz F, Barkaoui M, Robert A, Deville A, Mazingue F, David M, Brauner R, Cabrol S, Garel C, Polak M. *Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(2): p. 604-609.

54. Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G, Genovese E, Severi F. *Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **74**(4): p. 795-800.

55. Adams NC, Farrell TP, O'Shea A, O'Hare A, Thornton J, Power S, Brennan P, Looby S. *Neuroimaging of central diabetes insipidus—when, how and findings.* Neuroradiology, 2018. **60**(10): p. 995-1012.

56. Salata RA, Verbalis JG, Robinson AG. *Cold water stimulation of oropharyngeal receptors in man inhibits release of vasopressin.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1987. **65**(3): p. 561-567.

57. Liu W, Hou J, Liu X, Wang L, Li G. *Causes and Follow-Up of Central Diabetes Insipidus in Children.* International journal of endocrinology, 2019. **2019**.

58. Aslan IR, Cheung CC. *Early and late endocrine effects in pediatric central nervous system diseases.* Journal of pediatric rehabilitation medicine, 2014. **7**(4): p. 281-294.

59. Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmüller D. *Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study.* Journal of neurosurgery, 2009. **111**(3): p. 555-562.

60. Dumont AS, Nemergut EC, Jane JA, Laws ER. *Postoperative care following pituitary surgery.* Journal of intensive care Medicine, 2005. **20**(3): p. 127-140.

61. Seckl J, Dunger D. *Postoperative diabetes insipidus.* BMJ: British Medical Journal, 1989. **298**(6665): p. 2.

62. Fisher C, Ingram WR. *The effect of interruption of the supraopticohypophyseal tracts on the antidiuretic, pressor and oxytocic activity of the posterior lobe of the hypophysis.* Endocrinology, 1936. **20**(6): p. 762-768.

63. Hoorn EJ, Zietse R. *Water balance disorders after neurosurgery: the triphasic response revisited.* NDT plus, 2010. **3**(1): p. 42-44.

64. Adams JR, Blevins LS Jr, Allen GS, Verity DK, Devin JK. *Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: a single institution's experience.* Pituitary, 2006. **9**(2): p. 93-99.

65. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. *Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas.* Clinical endocrinology, 1999. **50**(4): p. 431-439.

66. Edate S, Albanese A. *Management of electrolyte and fluid disorders after brain surgery for pituitary/suprasellar tumours.* Hormone research in paediatrics, 2015. **83**(5): p. 293-301.

67. Robertson GL. *Antidiuretic hormone. Normal and disordered function.* Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2001. **30**(3): p. 671-94, vii.

68. Christ-Crain M. *EJE Prize 2019-New diagnostic approaches for patients with polyuria-polydipsia syndrome.* European journal of endocrinology, 2019. **1**(aop).

69. Cheetham T, Baylis PH. *Diabetes insipidus in children.* Pediatric Drugs, 2002. **4**(12): p. 785-796.

70. Sperling MA. *Pediatric Endocrinology E-Book.* 2014: Elsevier Health Sciences.

71. Frasier SD, Kutnik LA, Schmidt RT, Smith FG. *A water deprivation test for the diagnosis of diabetes insipidus in children.* American Journal of Diseases of Children, 1967. **114**(2): p. 157-160.

72. Richman RA, Post EM, Notman DD, Hochberg Z, Moses AM. *Simplifying the diagnosis of diabetes insipidus in children.* American Journal of Diseases of Children, 1981. **135**(9): p. 839-841.

73. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. *Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion.* Annals of internal medicine, 1970. **73**(5): p. 721-729.

74. Zerbe RL, Robertson GL. *A comparison of plasma vasopressin measurements with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria.* New England Journal of Medicine, 1981. **305**(26): p. 1539-1546.

75. Baylis P, Robertson G. *Plasma vasopressin response to hypertonic saline infusion to assess posterior pituitary function.* Journal of the Royal Society of Medicine, 1980. **73**(4): p. 255-260.

76. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, Pfeiffer AFH, Fassnacht M, Störk S, Allolio B. *Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—revisiting the direct and indirect water deprivation tests.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(5): p. 1506-1515.

77. Fabian M, Forsling ML, Jones JJ, JS. *The clearance and antidiuretic potency of neurohypophysial hormones in man, and their plasma binding and stability.* The Journal of physiology, 1969. **204**(3): p. 653-668.

78. Leng G, Sabatier N. *Measuring oxytocin and vasopressin: bioassays, immunoassays and random numbers.* Journal of neuroendocrinology, 2016. **28**(10).

79. Holwerda DA. *A Glycopeptide from the Posterior Lobe of Pig Pituitaries: 1. Isolation and Characterization.* European journal of biochemistry, 1972. **28**(3): p. 334-339.

80. Levy B, Chauvet MT, Chauvet J, Acher R. *Ontogeny of bovine neurohypophysial hormone precursors: II. Foetal copeptin, the third domain of the vasopressin precursor.* International journal of peptide and protein research, 1986. **27**(3): p. 320-324.

81. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Drescher T, Bilz S, Vogt DR, Malzahn U, Kroiss M, Christ E, Henzen C, Fischli S, Tönjes A, Mueller B, Schopohl J, Flitsch J, Brabant G, Fassnacht M, Christ-Crain M. *A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus.* New England Journal of Medicine, 2018. **379**(5): p. 428-439.

82. Bladowska J, Sasiadek M. *Diagnostic imaging of the pituitary and parasellar region.* Pituitary adenomas. Rijeka, Croatia: InTech Europe, 2012: p. 13-32.

83. Shin JH, Lee HK, Choi CG, Suh DC, Kim CJ, Hong SK, Na DG. *MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay.* Korean journal of radiology, 2001. **2**(4): p. 222-230.

84. Elster AD. *Modern imaging of the pituitary.* Radiology, 1993. **187**(1): p. 1-14.

85. Hamilton BE, Salzman KL, Osborn AG. *Anatomic and pathologic spectrum of pituitary infundibulum lesions.* American Journal of Roentgenology, 2007. **188**(3): p. W223-W232.

86. Maghnie M. *Lymphocytic hypophysitis and central diabetes insipidus during adolescence: what are the criteria for diagnosis?* European journal of pediatrics, 1998. **157**(8): p. A693.

87. Ma L, Gao Y, Cai Y, Li T, Liang Y. *MR evaluation of the brain in central diabetes insipidus.* Chinese medical journal, 1996. **109**(9): p. 724-729.

88. Brooks BS, el Gammal T, Allison JD, Hoffman WH. *Frequency and variation of the posterior pituitary bright signal on MR images.* American Journal of Roentgenology, 1989. **153**(5): p. 1033-1038.

89. Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. *Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(6): p. 1954-1960.

90. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. *MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus.* American journal of neuroradiology, 1991. **12**(3): p. 533-542.

91. Goo HW, Yang DH, Ra YS, Song JS, Im HJ, Seo JJ, Ghim T, Moon HN. *Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy.* Pediatric radiology, 2006. **36**(10): p. 1019-1031.

92. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. *Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis.* Pediatric blood & cancer, 2009. **52**(1): p. 97-101.

93. Sethi RV, Marino R, Niemierko A, Tarbell NJ, Yock TI, MacDonald SM. *Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors.* The Journal of pediatrics, 2013. **163**(5): p. 1448-1453.

94. Ricciuti A, De Remigis A, Landek-Salgado MA, De Vincentiis L, Guaraldi F, Lupi I, Iwama S, Wand GS, Salvatori R, Caturegli P. *Detection of pituitary antibodies by immunofluorescence: approach and results in patients with pituitary diseases.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(5): p. 1758-1766.

95. Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. *Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis.* Autoimmunity Reviews, 2014. **13**(4-5): p. 412-416.

96. Maghnie M, Altobelli M, Di Iorgi N, Genovese E, Meloni G, Manca-Bitti ML, Cohen A, Bernasconi S. *Idiopathic central diabetes insipidus is associated with abnormal blood supply to the posterior pituitary gland caused by vascular impairment of the inferior hypophyseal artery system.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(4): p. 1891-1896.

97. Maghnie M, Genovese E, Aricò M, Villa A, Beluffi G, Campani R, Severi F. *Evolving pituitary hormone deficiency is associated with pituitary vasculopathy: dynamic MR study in children with hypopituitarism, diabetes insipidus, and Langerhans cell histiocytosis.* Radiology, 1994. **193**(2): p. 493-499.

98. Richardson DW, Robinson AG. *Drugs five years later: desmopressin.* Annals of internal medicine, 1985. **103**(2): p. 228-239.

99. Robson W, Leung A, Norgaard JP. *The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis.* The Journal of urology, 2007. **178**(1): p. 24-30.

100. Andersson KE, Arner B. *Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin, in patients with cranial diabetes insipidus.* Acta Medica Scandinavica, 1972. **192**(1-6): p. 21-27.

101. Westgren U, Wittström C, Harris A. *Oral desmopressin in central diabetes insipidus.* Archives of disease in childhood, 1986. **61**(3): p. 247-250.

102. Fjellestad A, Czernichow P. *Central Diabetes Insipidus in Children: V. Oral Treatment with a Vasopressin Hormone Analogue (DDAVP).* Acta Pædiatrica, 1986. **75**(4): p. 605-610.

103. Ooi HL, Maguire AM, Ambler GR. *Desmopressin administration in children with central diabetes insipidus: a retrospective review.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2013. **26**(11-12): p. 1047-1052.

104. Korkmaz HA, Demir K, Kılıç FK, Terek D, Arslanoğlu S, Dizdarer C, Özkan B. *Management of central diabetes insipidus with oral desmopressin lyophilisate in infants.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2014. **27**(9-10): p. 923-927.

105. Arima H, Oiso Y, Juul KV, Nørgaard JP. *Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study.* Endocrine journal, 2013: p. EJ13-0165.

106. Maghnie M, Genovese E, Lundin S, Bonetti F, Arico M. *Hyatrogenic extrapontine myelinolysis in central diabetes insipidus: Are cyclosporine and 1-desamino-8-D-arginine vasopressin harmful in association?* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1997. **82**(6): p. 1749-1751.

107. Vande Walle J, Stockner M, Raes A, Nørgaard JP. *Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review.* Current drug safety, 2007. **2**(3): p. 232-238.

108. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, Smith D, Thompson CJ. *Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series.* Clinical endocrinology, 2007. **66**(4): p. 475-482.

109. Liu W, Wang L, Liu M, **Li G**. *Pituitary morphology and function in 43 children with central diabetes insipidus.* International journal of endocrinology, 2016. **2016**.

110. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JA. *Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up.* Clinical endocrinology, 2005. **62**(4): p. 397-409.

111. Steinbok P. *Craniopharyngioma in children: long-term outcomes.* Neurologia medico-chirurgica, 2015: p. ra. 2015-0099.

112. Visser J, Hukin J, Sargent M, Steinbok P, Goddard K, Fryer C. *Late mortality in pediatric patients with craniopharyngioma.* Journal of neuro-oncology, 2010. **100**(1): p. 105-111.

113. Cohen M, Guger SL, Hamilton J. *Long term sequelae of pediatric craniopharyngioma–literature review and 20 years of experience.* Frontiers in endocrinology, 2011. **2**: p. 81.

114. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. *Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients.* Journal of neurosurgery, 2005. **103**(3): p. 448-454.

115. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y, Ito J, Inoshita N. *Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery.* World neurosurgery, 2010. **74**(2-3): p. 320-330.

116. Finken MJ, Zwaveling-Soonawala N, Walenkamp MJ, Vulsma T, van Trotsenburg AS, Rotteveel J. *Frequent occurrence of the triphasic response (diabetes insipidus/hyponatremia/diabetes insipidus) after surgery for craniopharyngioma in childhood.* Hormone research in paediatrics, 2011. **76**(1): p. 22-26.

117. Catli G, Abaci A, Demir K, Ulusoy E, Altincik A, Buyukgebiz A, Bober E. *Clinical profile and etiologies of children with central diabetes insipidus: a single-center experience from Turkey.* Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2012. **25**(5-6): p. 499-502.

118. Li GM, Sun XJ, Shao P. *Postoperative pituitary hormonal disturbances and hormone replacement therapy time and dosage in children with craniopharyngiomas.* Chinese medical journal, 2008. **121**(20): p. 2077-2082.

119. Czernichow P, Garel C, Léger J. *Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus.* Hormone Research in Pædiatrics, 2000. **53**(Suppl. 3): p. 61-64.

120. De Buyst J, Massa G, Christophe C, Tenoutasse S, Heinrichs C. *Clinical, hormonal and imaging findings in 27 children with central diabetes insipidus.* European journal of pediatrics, 2007. **166**(1): p. 43-49.

121. Lena G, Paz Paredes A, Scavarda D, Giusiano B. *Craniopharyngioma in children: Marseille experience.* Child's Nervous System, 2005. **21**(8-9): p. 778-784.