

Çocuklarda "Uygun Olmayan Antidiüretik Hormon Salgılanması" sendromu

Ülker DOĞRU*

Uygun olmayan ya da aşırı antidiüretik hormon salgılanması sendromu' (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion - SIADH) antidiüretik hormon salgılanmasındaki bozuklukların en sık görülen şeklidir (1). Pediatrie sık karşılaşılan birçok hastalığın, örneğin; menenjit, ensefalit, kafa travmaları ve tümörler gibi santral sinir sistemi hastalıklarının ve tüberküloz gibi akciğer hastalıklarının ve bazı neoplazik hastalıkların komplikasyonu olarak oluşmakta, prematüre ve yenidoğanları da içine almak üzere her yaş grubunda görülebilmektedir (1, 2, 3, 4).

Sendrom, kan osmolalitesine göre salgılanmakta olan antidiüretik hormonun osmolaliteye uyum göstermeyecek derecede aşırı salgılanması ve salgılanmanın vücut sıvılarının daha fazla dilue olması ile baskılanamamasıyla karakterizedir (1, 5, 6).

Konunun ayrıntılarına girmeden önce antidiüretik hormonun salgılanma mekanizmaları ve fizyolojik etkilerini kısaca gözden geçirmek yararlı olacaktır.

Antidiüretik hormon vücutta normal sıvı dengesinin korunmasında en önemli rolü oynamaktadır. Su ve solut alınmasındaki değişikliklere rağmen vücut sıvısının osmolalitesi ve vücut sıvısındaki solütlerin konsantrasyonu antidiüretik hormon salgılanması ve susama mekanizması arasındaki ilişki ile kontrol edilmektedir. Böbrekten suyun atılmasının başlıca kontrolü de nörohipofizeal-renal refleks mekanizması ile olmaktadır ki, bu mekanizmanın da humoral komponenti antidiüretik hormondur (1, 5, 6, 7).

Antidiüretik hormon (arginin vasopressin) hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde oluşmakta, hipotalamik nöronların aksonlarıyla nörofizin olarak isimlendirilen taşıyıcı bir proteinle hipofize taşınmaktadır (1, 5, 6, 7).

Antidiüretik hormonun salgılanması osmotik ve nonosmotik mekanizmalarla oluşmaktadır. Plazma osmolalitesindeki en küçük bir yükselme (% 1-2)

intrakranial osmoreseptör hücreleri uyararak antidiüretik hormon salgısında değişikliğe sebep olmaktadır. Bunun aksine fazla su alınması antidiüretik hormon salgısının azalmasına sebep olmaktadır. Yani vücut sıvısındaki artış normalde antidiüretik hormon salgısına negatif feed-back etkisi yapmaktadır (1,5,6, 7).

Antidiüretik hormon salgılanmasının nonosmotik yoldan etkilenmesi ise ekstrasellüler volüm azalması ve hipotansiyon durumlarında oluşmaktadır. Volüm değişikliklerine duyarlı olan reseptörler sol atrium dolma değişikliklerine cevap veren sol atrium gerilme reseptörleri ve arteriyel basınç değişikliklerine cevap veren karotid sinüs reseptörleridir. Sol atrium başındaki 1 cm H₂O dolayındaki yükselme dolaşımdaki antidiüretik hormon düzeyini anlamlı olarak azaltmaktadır. Aynı şekilde karotid sinüs reseptörlerini kanlandıran nabiz basıncı azaldığında dolaşımdaki antidiüretik hormon miktarı artmaktadır (7).

Total kan volümünde değişiklik olmadan kanın vasküler yataktaki dağılımını değiştiren faktörler sol atrial dolmayı da değiştirerek hormon salgılanmasına sebep olabilir, örneğin ayakta durma sol atrium basıncını azaltmakla antidiüretik hormon salgılanmasına yol açar. Soğuğa maruz kalma deride vaso konstriksiyonla kanın dağılımında değişikliğe ve sol atrium basıncında artmaya sebep olmakla antidiüretik hormon salgısını inhibe eder (7).

Ağrı, korku, sıkıntı gibi sempatik stimuluslar adrenal yetersizlik, kalp yetmezliği ve hipoksi nonosmotik diğer sebepleri oluşturur. Asetilkolin ve prostaglandin E antidiüretik hormon sekresyonuna yol açar (6, 7).

Antidiüretik hormonun majör etkisi böbreğin toplayıcı kanalları üzerinedir ve bunların suya olan permeabilitesini artırmaktır. Bu etki hücre içi cAMP düzeyindeki artış ile olmaktadır. Ayrıca antidiüretik hormon üreye karşı permeabiliteyi de artırır ve distal tubuler sodyum reabsorbsiyonunu stimule edebilir (7). ADH etkisi ile maksimal konsantrasyonu

*A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İğretim Üyesi)

**A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

1000-1200 mosm/kg H₉₀ olan idrar oluşur (1, 5, 6, 7).

Su alımındaki bozukluğun antidiüretik hormona bağımlı sebepleri primer ve sekonder defektler olarak ayrılabilir. Fizyolojik stimulan olarak bilinen yukarıda belirttiğimiz hipotansiyon hipovolemi ve hiper osmolalite sonucu sekresyonun artması sekonder defektler!, bu faktörlere bağılı olmadan sekresyonda artmaya sebep olan durumlar da primer defektleri oluşturmaktadır (2). Antidiüretik hormon salgılanmasındaki primer defektler genellikle "uygun olmayan diüretik hormon salgılanması" sendromu olarak bilinmektedir (2, 6).

Bu sendromda esas defekt plazma osmolalitesi normalin altına indiğinde antidiüretik hormon salgılanmasının baskı altına alınmamasıdır (2). Yani vücut sıvılarının hipotonisitesine rağmen ADH ya da ADH'a benzer peptidlerin yapımının sürmesidir (6).

Sendromu kardinal belirtileri şunlardır (2, 4, 8):

1. Serum ve ekstrasellüler sıvının hipo osmolalitesi ile birlikte hiponatremi,
2. Hipotonisite ve hiponatremi derecesine uyumsuzluk gösteren biçimde yükselmiş idrar osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonu (Na⁺ > 20 mmol/L, osmolalite > 200 mosm/kg),
3. Sıvı volümü azlığının klinik bulgularının olmaması,
4. Normal böbrek fonksiyonu,
5. Normal adrenal fonksiyon,
6. Normal tiroid fonksiyonu (2),
7. ADH kontrolü dışında normal hipofiz fonksiyonu (9),
8. Sıvı kısıtlamasına klinik ve biyokimyasal cevabın alınması.

Bu bulgulara hastanın herhangi bir ilaç tedavisi altında (özellikle diüretik) bulunmaması (4) ve serum ürik asit düzeyinin düşük olması (2, 6) da eklenebilir.

Sendrom ilk kez 1957'de Schvarts ve arkadaşları tarafından erişkinlerde tanımlanmıştır (2, 10). Daha sonra prematürel ve yenidoğan bebekleri de içine alan her yaş grubunda ve çok çeşitli klinik durumlarla birlikte bildirilmiştir (2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 12, 13).

Sendromun akut şekilleri çocuklarda daha sık olmakla birlikte, kronik seyreden şekiller de bildirilmiştir (2).

Uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyonu sebeplerinin çoğu akciğer hastalıklarına ya da santral sinir sisteminin vasküler, infeksiyöz ve neoplastik lezyonlarına bağlıdır (1, 6, 9, 13). Uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanmasına yol açan majör sebepler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Türkiye Klinikleri Cilt: 6, Sayı: 1, 1986

Viral ya da bakteriyel ansefalitler, viral, bakteriyel ya da tüberküloz menejitler, serebral tromboz ve hemorajiler, beyin tümörleri, beyin apseleri, subdural ya da subaraknoid, hematoma ya da hemorajiler, kafatası kırıkları, Guillain-Barre sendromu, hidrosefalus, porfiria sendroma sebep olan sinir sistemi hastalıklarını oluşturur (1, 2, 6, 7).

Santral sinir sisteminin tutan bazı konnektif doku hastalıkları, örneğin sistemik lupus eritematosus antidiüretik hormon fazlalığı ve hiponatremiye sebep olabilmektedir (7).

Şizofreni gibi akut psikoz durumlarında, sendrom gelişebilir (11).

Santral sinir sisteminin konjenital anomalilerinde ve kraniofasial anomali sendromlarıyla birlikte bildirilen vakalar da bulunmaktadır (2, 13).

Santral sinir sistemi hastalıklarında antidiüretik hormonun salgılanmasındaki düzensizliğin sebebi tüm anlaşılacakla birlikte supra optik ve paraventriküler çekirdeklerin, hipofiz yolunun ya da her ikisinin direkt irritasyonu ya da bu alanlara olan nöronal akımın engellenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir (1, 3). Komanın da klinik tabloya eklendiği santral sinir sistemi hastalıklarında ayrıca kanın periferde göllenmesi sonucu rejional hipovolemiye sekonder olarak antidiüretik hormonun salgılanmasının artması da klinik tablonun ağırlaşmasına katkıda bulunmaktadır (7).

"UYGUN OLMAYAN ADH SEKRESYONUNA YOL AÇAN MAJOR SEBEPLER"

Tablo - 1

Malign Neoplaziler

Kanserler: Bronş, duodenum, pankreas, uretra, prostat, mesane kanserleri

**Lenfoma ve Lösemi
Timoma ve mesotelioma**

Santral Sinir Sistemi Hastalıkları

**Travma
İnfeksiyon
Tümörler
Porfiria**

Akciğer Hastalıkları

**Tüberküloz
Pnomöni
Pozitif basınçlı ventilasyon**

İdiopatik

Antidiüretik hormon salgılanmasını düzenleyen inhibe ve eksite edici stimuluslar arasındaki dengenin bozulması da antidiüretik hormonun uygun olmayan şekilde salgılanmasına sebep olmaktadır. Hipotalamusun inhibe edici uyanlara yetersiz yanıt vermesinin bu duruma sebep olduğu varsayılmaktadır. Midfasial hipoplazili bir hastada tanımlanan aşırı ADH salgılanmasında bu mekanizmanın rolü düşünülmüştür (7,13).

Akciğerlerle ilgili sebepler arasında viral ve bakterial pnömoniler, akciğer apseleri, tübörküloz ve aspergilloz sayılmaktadır (1, 6).

Akciğer hastalıklarında ADH salgılanmasındaki düzensizliğin mekanizması sol atrial baro reseptörlerden vagal akımın engellenmesi olabilir (17). Ayrıca tübörkülozlu akciğer dokusunun da antidiüretik hormon salgıladığı gösterilmiştir (7).

Bazı infeksiyon hastalıklarında örneğin pnömoni ile komplike olmayan infeksiyöz mononükleozlu bir hastada da sendrom tanımlanmıştır (12).

Bazı tümörler antidiüretik hormon sentez ve sekrete etmekle sendroma sebep olmaktadır. Yani aberan antidiüretik hormon sekresyonu söz konusudur. Bunlar arasında akciğer karsinomu, pankreas, duodenum, timus malign tümörleri, Evving tümörü sayılabilir (1, 6, 7, 9, 15). Abdominal adenokarsinomalar ve lenfomalar da vazopressin fazlalığına sebep olabilirler (7).

Yukarda belirtilen sebeplerin hiçbirinin tesbit edilemediği durumlarda idiopatik uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması sendromundan bahsedilmektedir (1, 10, 15). Shovvsky ve arkadaşları üç aylık bir bebekte, sendromun intermittant ve idiopatik şeklini tanımlamıştır (10). Bu vakada hipotalamik disfonksiyonun epizodik niteliğinin sebebi açıklanamamıştır.

Sendromun bebeklik döneminde görülen şekilleri menenjit, yenidoğanın asfiksisi, ön hipofizin hipoplazisi, pnömoni, pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması, diffuz serebral hasar gibi sebeplere bağlı olarak görülmektedir (3,4).

Bazı ilaçlar antidiüretik hormon etkisini artırmakla, bazıları ise antidiüretik hormon salgılanmasını artırmakla uygun olmayan ADH sendromuna benzer klinik tablo oluşturabilmektedir (1, 6, 7, 9). Bunlar arasında klorpropamid, asetaminofen, barbituratlar karbamazepin, siklofosfamid, indometasin, isoproterenol, morfin, nikotin, tiazidler, vinkristin, vinblastin gibi ilaçlar sayılabilir (1, 7, 9). Klorpropamid ve indometasin hormonun etkisini arttırmakta diğerleri ise salgılanmayı arttırmaktadır (1, 6, 7).

Klinik bulgular: Sendrom çoğunlukla latent ve asemptomatiktir. Serum sodyum düzeyi 120 mEq/L. altına düşmedikçe semptom görülmez.

Pnömoni, menenjit ve tübörküloz gibi serüromun görülebileceği durumlarda sıvı tedavisi yapılırken, dikkatli davranılması ve sıvı yüklemesinden kaçınılması semptomların ortaya çıkmaması için yeterli olmaktadır.

Klinik bulguların geliştiği durumlarda, vücut sıvılarının hipotonisitesinde görülen bulgular belirgin olur. Bunlar iştahsızlık, bulantı, kusma, irritabilite, konfüzyon gibi belirtilerdir (1) Vücut ağırlığında % 5-10 dolayında artış genellikle görülmektedir (6).,-

Bazı hastalarda akut hiponatremi gelişebilir. Serum Sodyum miktarının 120 mEq/L. altına inmesi halinde stupor, koma, konvülsiyon gibi yaşamı tehlikeye düşüren tablolar ortaya çıkar. Bu semptomlar beyin ödemeine bağlıdır. Herniasyona, hatta ölüme sebep olabilir (6, 7).

Ayırıcı tanı: Uygun olmayan ADH salgılanması sendromunun ayırıcı tanısında diğer hiponatremi yapan sebepler düşünülmelidir.

Kalp yetmezliği, hepatik siroz, fazla intravenöz sıvı verilmesi, aşırı sıvı ve antidiüretik hormon salgılanmasını stimüle eden ilaçların alınması, miksodem ve adrenal yetmezlik gibi hiponatremiye yol açan durumlar anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularıyla kolaylıkla ayırt edilir.

Hiponatremik durumlar arasında orta derecede volüm kontraksiyonu gösterenlerle uygun olmayan ADH salgılanması sendromunun ayırıcı tanısı güç olabilir. Her iki durumda da serum sodyumu ve osmolalitesi azalmıştır. İdrar osmolalitesi, azalmış serum osmolalitesine göre uyumsuz şekilde yüksektir, idrar osmolalitesi 120-150 mosm/kg H₂O'dan fazladır.

Volüm kontraksiyonu olanlar kusma, ishal, diüretik alınması anamnezi verirler ve ekstrasellüler sıvı volümü azalması belirtileri gösterebilirler. Volüm kaybı ekstrarenal sebeplerle olmuşsa idrar sodyum konsantrasyonu 10-15 mEq/L.'den azdır. Hiperurisemi ve azotemi ekstrasellüler volüm kontraksiyonunu göstermede yardımcıdır (14). Bunun aksine uygun olmayan ADH salgılanması sendromu gösteren hastalar genellikle normovolemiktir ya da hafif volüm fazlalığı gösterebilir, dolayısıyla volüm azlığı belirtileri görülmez. Kan üre nitrojeni ve serum kreatinin düzeyleri normaldir ve serum ürik asidi genellikle düşüktür (2,6). İdrar sodyum konsantrasyonu 30 mEq/L.'yi geçer. Bununla beraber eğer ekstrasellüler volüm azalması renal tuz kaybına bağlı ise idrarla sodyum kaybı genellikle volüm kontraksiyonu belirgin olana kadar devam eder. Bu durumda hastanın su kısıtlamasına cevabı ayırıcı tanıya yol gösterir. Su alımı kısıldığında uygun olmayan ADH salgılanması sendromu olan hastalar karakteristik cevap örneği gösterir. Hiponatreminin düzelmesi ve tuz kaybının azalması ile birlikte ağırlık kaybı 2-3 günlük süre içinde gözlenir. Eğer ağırlık kaybı hiponatremiyi ve idrarla sodyum

kaybını düzeltmezse "uygun olmayan ADH sendromu" tanısı kuşkuludur (6). Hastalarda deri turgoru ve kan basıncı normaldir.

TEDAVİ

öncelikle sendroma yol açabilecek olan menenjit, pnömoni gibi altta yatan akut hastalık tedavi edilmelidir. Sebebe yönelik tedavinin uygulanması ile tablo spontan remisyon göstermekte ve klinik bulgular ortaya çıkmamaktadır (1, 3). Aynı şekilde sendromun görülebileceği ve hafif hiponatreminin tesbit edildiği hastalığın akut dönemi süresince aşırı sıvı yüklemesinden kaçınmak yani sıvı kısıtlaması seçilen tedavi yöntemidir (1, 2, 5, 6, 7). Bu amaçla hastanın sıvı alımı, idrar atımının yarısı ya da üçte ikisi ve insensibl kaybın toplamına eşit tutulmalıdır. Negatif bir sıvı dengesi sağlanması, progressif su intoksikasyonunu önlemekte ve serum sodyumunun normal değerler içinde tutulmasını sağlamaktadır (2,3).

Bazı durumlarda hiponatremi santral sinir sistemi belirtileri örneğin koma ya da konvulsiyonlar oluşturacak kadar şiddetli olabilir ve hızlı gelişebilir. Bu durumda serum sodyumu 120 mEq/L. altındadır. Volüm genişlemesi ile birlikte belirgin hiponatreminin bulunduğu böyle durumlarda hipertonic şalin solüsyonun verilmesi (% 1.5'lük NaCl'den 300 ml/m²) gerekir (1, 7). Hipertonik şalin beyin hücrelerinden ekstrasellüler sıvıya su geçişini hızla arttırdığından aşırı volüm genişlemesine sebep olabilir (6). Bu sebeple hipertonic şalin solüsyonları furosemid gibi loop diüretik ile kombine olarak kullanılmalıdır (1, 6, 7). Diüretik idrarla tuz kaybına sebep olmakla ekstrasellüler volüm genişlemesi riskini azaltmaktadır. Ayrıca furosemidin yaptığı diürez plazmadan daha düşük osmolaliteli idrarın atılması ile karakterizedir (6). Sonuç olarak uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması sendromunda serum sodyumunu yükseltmede normal ya da hipertonic şalin solüsyonunun intravenöz verilmesine ek olarak plazmaya göre dilue diürez sağlayan furosemidin verilmesi etkili yöntemdir (6, 7).

Kronik uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması durumlarında en yeterli ve etkili tedavi yöntemi sıvı kısıtlamasıdır. Tümörden ADH sekresyonunu

ya da nörohipofizden ADH salgılanmasını baskılayan etkili tedavi yoktur (2,7).

Sendromun bu şekli çocuklarda nadir görülmekte ise de uzun süreli sıvı kısıtlamasının uygulanması çocuklarda güçtür (2).

Böyle durumlarda alternatif olarak birkaç ilaç önerilmektedir. Lityum tuzları ve demeklosiklin gibi ilaçlar ADH'nin renal tubuler etkilerini engellemekte etkili olmaktadır (6,7).

Lityumu alman klinik cevaplar değişiktir ve birçok yan etkisi bildirilmiştir. Bunlar renal tubuler asidoz, kardiyotoksikite ve tiroid disfonksiyonudur (6, 7). Çocuklarda fazla denenmemiştir.

Demeklosiklin (demetilklortetrasiklin) son organ cevabını bloke etmekle nefrojenik diabetes insipidus oluşturmakta ve sendromun kronik şeklinde etkili olmaktadır (1, 2, 5, 6, 7). İlaç karaciğer hastalığı olan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır (6). Ayrıca bir tetrasiklin derivativesi olduğundan gelişmekte olan kemikler üzerindeki yan etkileri sebebiyle çocuk hastalarda uzun süre kullanılması sakıncalı görülmektedir.

Bazı araştırmacılar osmotik diürez oluşturacak düzeyde oral urea vermekle böbrek konsantrasyon yeteneğini azaltmanın etkili olacağını ileri sürmektedir (16).

Kronik SIADH sendromunun tedavisinde günde tek doz furosemid (40 mg/gün) tedavisini erişkinlerde ve çocuklarda yararlı olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (2). Furosemid henlenin assenden kolunda sodyum ve klorür rezorbsiyonunu inhibe etmekle diürez oluşturmaktadır. Bu durum distal tüplerde ve toplayıcı kanallarda kalsiyum açığa çıkmasını artırmakta kalsiyum da tubuler düzeyde ADH etkisini antogonize etmekle sendromda normal sıvı dengesinin düzeltilmesine yardımcı olmaktadır (2). Uzun süreli tedavide, günde tek doz furosemidin yan etkileri azdır. Nadiren potasyum ve sodyum ilavesi gerekebilir. Sadece sıvı kısıtlaması ile kontrol altına alınamayan kronik vakalar için önerilmektedir (2).

Ayrıca eğer kullanım alanına girerse renal tubuler reseptörlere bağlanan vasopressinin kompetisyon yapan antagonistlerinin akut su intoksikasyonu tablosunda yararlı olacağı bildirilmektedir (6).

KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Vaughan VC: Nelson Textbook Pediatrics. WB Saunders Company. Philadelphia 1983, p. 208.
2. Sklar C, Fertig A, David R: Chronic syndrome inappropriate secretion of antidiuretic hormone in childhood. Amer. J. Dis. Child. 139 : 733-735, 1985.
3. Reynolds DW, Dweck HS and Cassady G: Inappropriate antidiuretic hormone secretion in a neonate with meningitis. Amer. J. Dis. Child 123 : 251-253, 1972.
4. Weinberg JA, Weitzman RE, Zakauddin and Leake RD: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a premature infant. Jour. Pediatr. 90 : 111-114, 1977.
5. Hatemi SG: Pediatrik endokronoloji Matematik Araştırma Merkezi Baskı Atölyesi, İstanbul 1983, 158.
6. Wilson JO, Foster DW: Williams Textbook of Endocrinology WB Saunders Company Philadelphia. 7th ed. '985, p. 645.

7. Friedman AL, Segar WE: Antidiuretic hormone excess Journ. Pediatr. 94 : 521-526, 1979.
8. Walmsley RN, White GH: Hyponatremia: A Diagnostik Problem. Clin. Chem. 30 : 326-328, 1984.
9. Gruskin AB, Baluarte 11J: Serum sodium abnormalities in children. Ped. Clin. North Amer. 29 : 907-931, 1982.
10. Skowsky WR, Fisher DI: Intermittent idiopathic, inappropriate vasopressin secretion in a child. J. Pediatr. 83 :62-68, 1973.
11. Khamnei AK: Psychosis, Inappropriate Antidiuretic hormone Secretion, and Water Intoxication. Lancet 28 :963, 1984.
12. Mouallem M, Friedman E, Rubinstein E: Inappropriate Antidiuretic hormone secretion with Infectious Mononucleosis. New, Eng. J. Med. 26 : 262, 1984.
13. Friedman AL, Chesney RW, Bargman GJ and Segar WE: Lack of inhibition of vasopressin release in mid facial hypoplasia. J. Pediatr. 94 : 591-594, 1979.
14. Adler R, Robinson R, Pazdral P, Grushkin C: Hyperuricemia in diarrhealdehydration. Am. J. Dis. Child. 136 : 211-213, 1982.
15. Levin ML: Hyponatremic Syndromes. Ped. Clin. North Amer. 62 : 1257-1271, 1978.
16. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, et al.: Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. Am. J. Med. 69 : 99-106, 1980.
17. Olson DR, Buchan GC, Porter GA: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Ann. Intern. Med. 124 : 741, 1969.