

T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI/ENDOKRİNOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**PARSİYEL SANTRAL DİABETES İNSİPIDUS'DA  
İNDAPAMİD'İN  
ANTİDİÜRETİK ETKİSİ**



**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Mustafa KOÇAK

Dr. Tamer TETİKER

ADANA - 1997

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
1.0. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.0. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Etyoloji.....	2
2.2. Fizyopatoloji.....	4
2.3. Klinik Bulgular.....	5
2.4. Laboratuvar Bulguları.....	5
2.5. Teşhis.....	6
2.6. Tedavi.....	8
3.0. MATERYAL ve METOD.....	12
4.0. SONUÇLAR.....	14
5.0. TARTIŞMA.....	28
6.0. KAYNAKLAR.....	33

## ÖZET

Bu çalışmada parsiyel santral diabetes insipidus'u olan 20 hastada indapamid ve klorpropamid'in antidiüretik etkileri ve yan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Hastaların tamamında indapamid kullanımı sonrasında tedavinin 3-5. günlerinden başlayarak 24 saatlik idrar volümlerinde %40 civarında azalma gözlemlendi. İlacın kullanımı sırasında herhangi bir yan etki tesbit edilemedi. Daha sonra indapamid kesilerek klorpropamid başlanan 11 hastada ise yine tedavinin 3-5. günlerinde başlayan 24 saatlik idrar volümlerinde azalma indapamid'den biraz daha belirgin(%48.5)olmasına rağmen 2 hastada hipoglisemi gözlemlendiği için tedavi sonlandırıldı.

Sonuç olarak parsiyel SDİ'u olan hastalarda alternatif tedavide indapamid'in iyi bir seçenek olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:Santral diabetes insipidus, İndapamid,  
Klorpropamid.**

## ABSTRACT

In this study, the antidiuretic efficiencies on partially central diabetes insipidus(DI) and side effects of both indapamide and chlorpropamide were investigated including 20 patients with partially central DI.

All subjects receiving indapamide showed a decrease in approximately 40% of total 24-hour-urinary volume on 3<sup>rd</sup>-5<sup>th</sup> days of treatment. Any significant side effects was seen with indapamide. Following days, 11 patients, who indapamide were discontinued and chlorpropamide were started in place of indapamide, showed a reduction in 48.5% of total 24-hour-urinary volume on 3<sup>rd</sup>-5<sup>th</sup> days of treatment. The treatment with chlorpropamide was found slightly more effective than indapamide. But, chlorpropamide was stopped in 2 patients because of the hypoglycemic side effect of this drug.

In conclusion, in patients with partially central DI, indapamide is proposed as a good alternative drug which has negligible side effect.

**Key words:** Central diabetes insipidus, Indapamide,  
Chlorpropamide.

## 1.0-GİRİŞ VE AMAÇ

Santral diabetes insipidus(SDİ) antidiüretik hormonun(ADH) kısmi yada total eksikliğine bağlı olarak meydana gelen geçici veya kalıcı bir nörohipofizer sistem hastalığıdır. Başlıca semptomlar ani başlayan poliüri ve polidipsidir. Günlük idrar volümü birkaç litre ile maksimum 18-20 litre arasında değişir. Herhangi bir nedenle(bilinç bozukluğu, bulantı-kusma gibi) ağızdan yeterli sıvı alamayan hastalarda hipovolemi, dehidratasyon, şok ve santral sinir sistemi depresyonu bulguları klinik tabloya eşlik edebilir. Hastalık etiyolojik nedenlere göre primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. En sık görülen neden idiyopatik bozukluklardır. Etiyolojik nedene bakılmaksızın SDİ'lu hastaların tedavisinde kullanılan primer ajan sentetik-uzun etkili bir vazopressin analogu olan desmopressin'dir. Parenteral,nazal inhalasyon veya oral yol ile kullanılabilir.Bununla birlikte özellikle parsiyel SDİ'lu hastalarda tiazid grubu diüretikler(1), karbamazepin(2), klofibrat(3) ve klorpropamid(4) gibi bazı oral ajanlarında antidiürezis amacı ile alternatif tedavi olarak kullanıldıkları bilinmektedir. Bu oral ajanların SDİ'ta hipotalamustan ADH sekresyonunu stimüle ederek veya ADH'nın böbrekler üzerindeki etkisini güçlendirerek etkili oldukları düşünülmektedir.

Daha önce kliniğimizde parsiyel SDİ ve hipertansiyon tanısı ile izlenen ve SDİ için herhangi bir ilaç almayan bir hastada, kan basıncı kontrolü için verilen İndapamid'in antidiüretik etkisinin gözlenmesi üzerine bu konuyu araştır- mayı düşündük ve prospektif olarak kliniğimizde SDİ tanısı ile izlediğimiz 20 hastada bir antihipertansif-diüretik ajan olan indapamid kullanımının idrar volümü üzerindeki etkilerini ve olası yan etkilerini araştırmayı amaçladık. Ayrıca hastaların bir kısmında daha sonra indapamid kesilerek klorpropamid verildiğinde oluşan antidiüretik etki sonuçlarını indapamid sonrası sonuçlar ile karşılaştırdık.

## 2.0-GENEL BİLGİLER

Santral diabetes insipidus(SDİ) vücutta su dengesinin sağlanmasında önemli olan antidiüretik hormonun(ADH) parsiyel veya total eksikliği sonucu ortaya çıkan bir poliüri sendromudur. Hastalık aynı zamanda nörojenik, kraniyal yada hipotalamik diabetes insipidus olarak da adlandırılır.

Hastaların çoğunda plazma ADH konsantrasyonları düşük olmakla birlikte tayin edilebilir düzeylerde dir.SDİ nadir bir hastalık olup prevalansı 1/25000 dir. Her iki cinste görülme sıklığı eşittir.Hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkması için ADH sentez eden hipotalamik nöronların %80 yada fazlasının harabiyeti gerekir.

### 2.1-Etiyoloji:

SDİ'un başlıca nedenleri tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: SDİ nedenleri.

- 
- Primer SDİ : -İdiopatik nedenler.  
-Hereditör etiyoloji(otoz.dominant veya resesif)  
-DIDMOAD(Wolfram)sendromu.  
-Otoimmün bozukluklar.
- Sekonder SDİ:-Kafa travmaları.  
-Post-kraniyal cerrahi.  
-Neoplastik hastalıklar(kraniyofarenjioma, lenfoma,meningioma,pinealoma,disgerminoma, hipofizer makroadenomlar, hipotalamik metastazlar).  
-Granülomatöz hastalıklar(sarkoidoz, histiositoz).  
-Enfeksiyonlar(menenjit,ensefalit).  
-İskemik veya hipoksik durumlar(Sheehan sendromu, şok,anevrizmalar,kardiyo-pulmoner arrest,beyin ölümü,aorto-koroner bypass,orak hücreli anemi).  
-Gebelik(artmış vazopressinaz enzim aktivitesi).

SDİ'un en sık etiyolojik nedeni idiyomatik bozukluklardır. Blotner'in 1958 yılında yayınladığı bir çalışmada(5) idiyomatik etiyoloji tüm nedenlerin %45'ini oluştururken daha sonraki bir başka çalışmada(6) idiyomatik nedenler %30, beyin yada pituiter fossanın benign veya malign tümörleri %25, kafa travmaları %16 ve kraniyal cerrahi sonrası SDİ ise %20 sıklıkta bildirilmiştir.

Primer intrakraniyal tümörlerden en sık diabetes insipidus yapanı kraniofarengioma, metastatik olanlardan ise meme ve akciğer kanserleridir. Diabetes insipidusa yol açan lokal bir hipotalamik lezyonun teşhis edilebilecek hale gelmesi hastalığın başlamasından sonra 10 yıl kadar gecikebilir(7,8). Bu nedenle başlangıçta idiyomatik SDİ olarak düşünülen hastaların, gecikmiş bir primer intrakraniyal lezyon tanısı için periyodik olarak CT veya MRI ile incelenmeleri önerilmektedir.

Hastaların bir kısmında serumda hipotalamik ADH sentez eden nöronlara karşı antikörlerin tespit edilmesi(9) ve ön hipofizin otoimmün bir hastalığı olan lenfositik hipofizit'li hastaların bir kısmında SDİ'un görülmesi(10) etiyolojide otoimmüniteninde sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Hipofiz veya hipotalamus cerrahisini takiben ortaya çıkan Dİ üç şekilde görülebilir(11).

1-Geçici Dİ: Poliüri ilk 24 saatte başlar ve birkaç günde düzelir. Özellikle intrasellar cerrahi sonrası görülür.

2-Uzamış veya kalıcı Dİ: Başlangıç erken ve hızlıdır. Birkaç haftada düzelir yada kalıcı olabilir. Bu klinik gidiş daha çok proksimal nörohipofizeal sap yada hipotalamus hasarlarında görülür.

3-Üç fazlı Dİ: Erken başlayan Dİ'u takiben birkaç gün süren bir iyileşme dönemi ve sonrasında kalıcı Dİ görülür.

Hipofiz tümörleri posterior hipofize bası yada infiltrasyon yolu ile nadiren Dİ'a neden olurlar. Aynı şekilde

hipotalamik metastaz yapan meme ve akciğer kanserleri(12,13) ile hematolojik malignensilerin(özellikle akut lösemiler) seyri sırasında da sık olmayarak SDİ gelişebilir(14). Yine çok nadiren, gebelerde plasental orijinli bir aminopeptidaz olan vazopressinaz enzim aktivitesinin artmasına bağlı SDİ gelişebilir(15). Bu durum geçici olup gebeliğin sonlanması ile birlikte düzelir.

Hereditör form SDİ otozomal dominant geçişli olup, her iki cinsten eşit sıklıkta görülür. Bir diğer hereditör SDİ formu; diabetes mellitus, optik atrofi, sinirsel tipte işitme kaybı ve renal traktus anormallikleri ile birlikte görülebilen DIDMOAD sendromudur (16,17).

## 2.2-Fizyopatoloji:

Nörohipofizer sistem hasarlarının takiben diabetes insipidus gelişmesinde iki özellik önemlidir. Bunlardan birincisi hasarın yeri ve derecesi, ikincisi ise nörohipofizer fonksiyonun hasara karakteristik trifazik cevabıdır. Posterior hipofizin cerrahi olarak çıkarılması mutlaka diabetes insipidus gelişmesini gerektirmez(18). Kalıcı poliüri oluşması için supraoptikohipofizer traktusun, supraoptik ve paraventriküler nükleusları içine alacak şekilde yaygın hasar görmesi gerekir. Heinbecker ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada(19), supraoptik ve paraventriküler nükleuslardan %15'inin sağlam olması poliüriyi tam olarak önlerken, intakt nükleus sayısı %6-8'e düştüğünde diabetes insipidus geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmalardan başka anterior hipofiz tümörlerinin posterior hipofize basıllarında ve Sheehan sendromunda (anterior hipofizin hemorajik infarktı) nadiren Dİ görülmesi, posterior hipofiz hasarlarında geçici Dİ gelişebileceğini, kalıcı Dİ oluşması için ise yüksek hipofiz sapında hasara bağlı nörohipofizer zedelenmenin gerektiğini düşündürmektedir.



### 2.3-Klinik Bulgular:

SDİ'ta primer semptomlar kalıcı poliüri ile birlikte susama hissinde artma ve polidipsidir.Günlük idrar volümü birkaç litre(parsiyel SDİ'lu hastalarda) ile 18-20 litre (total SDİ'lu hastalarda) arasında değişir. Renal toplayıcı tübüllere gelen glomeruler filtrat volümü ortalama 18-20 lt/gün olup,ADH'nın total eksikliğinde bunun tamamı itrah edilir.

Hastaların tamamında değişen derecelerde olmakla birlikte nokturi mevcuttur.Oysa SDİ ile sık karışan primer polidipsili hastalarda nokturi nadir görülen bir bulgudur.

Poliüri ve polidipsi semptomları ani başlar. İntrakraniyal cerrahiyi takiben gelişen SDİ'ta en sık trifazik patern görülür ve kalıcı poliüri cerrahiden 10-14 gün sonra yerleşir.Hastalarda özellikle soğuk ve buzlu içeceklere karşı istek artmıştır.Şuuru açık ve yeterli oral beslenen hastalarda poliüriye bağlı kayıplar polidipsi ile karşılandığından volüm kaybı semptomları görülmez. Ancak herhangi bir nedenle oral beslenemeyen hastalarda(bulantı, bilinç kaybı vb.) idrarla kaybedilen volüm parenteral yol ile yerine konamaz ise kısa sürede hipovolemi,dehidratasyon,şok ve santral sinir sistemi bulguları gelişebilir.

Sekonder tipte SDİ'ta(hipofiz adenomu,kraniofarengioma, meme veya akciğer kanseri gibi) poliüri ve polidipsiye ilave olarak primer rahatsızlığa bağlı semptom ve bulgular klinik tabloya eşlik eder.

### 2.4-Laboratuar Bulguları:

Hastalarda kalıcı hipositenüri ile birlikte idrar dansitesinin 1005 yada altında ve idrar osmolaritesinin 200 mOsm/kg'ın altında olması Dİ'un karakteristik bulgularıdır (20,21). Yine hastalarda serum osmolarite değerleri genellikle 287 mOsm/kg'ın üzerindedir (22). Serum sodyum konsantrasyonları

plazma osmolaritesindeki artışı izah edecek şekilde yüksektir.Oysa primer polidipsili hastalarda sıklıkla dilüsyonel hiponatremi görülür.

Eğer hastalık çocukluk döneminde başlamışsa uzun süren poliüriye bağlı mesane, ureterler ve renal pelvisteki dilatasyon kalıcı renal hasara yol açabilir(23,24).

## 2.5-Teşhis:

SDİ'un ayırıcı tanısında; osmotik diürez nedenleri,renal konsantrasyon yeteneği bozuklukları, nefrojenik diabetes insipidus gibi diğer poliüri nedenleri düşünülmelidir.İdrar ve serumda glukoz,üre,mannitol gibi maddelerin ölçülmesi ile osmotik diürez nedenleri ekarte edilebilir.Yine serum kreatinin ve elektrolit değerleri ölçülerek GFR'de azalma, hipokalemi, hiperkalsemi gibi renal konsantrasyon yeteneğinin bozulmasına yol açan durumlar gösterilebilir.Poliürisi olan bir hastada kafa travması yada intrakraniyal cerrahi anamnezi olması veya muayenesinde nörolojik defisit (bitemporal hemianopsi gibi) bulunması SDİ tanısını düşündürmelidir.

Ayırıcı tanıda en büyük problem SDİ ile primer polidipsinin ayrımıdır(25).Bazı bulgular bu konuda yardımcı olabilir.Örneğin 24 saatlik idrar volümünün 18 lt'nin üzerinde olması, rastgele ölçülen serum osmolaritesinin 285 mOsm/kg'ın altında olması veya epizodik poliüri öyküsünün bulunması primer polidipsi tanısını düşündürmelidir. Bunun yanında kafa travması yada neoplazi anamnezi,ani başlayan poliüri öyküsü ve rastgele ölçülen serum osmolaritesinin 290 mOsm/kg'ın üzerinde olması ise diabetes insipidus tanısına yönlendirmelidir.

Osmotik stimülasyon sonrası serum ADH düzeyinin ölçülmesi ile SDİ tanısı konulabilir, fakat bugünkü bilgilere göre ADH ölçümleri özellikle parsiyel SDİ tanısında hala çok güvenilir değildir.Yapılan bir çalışmada indirekt test ile total SDİ

tanısı konulan hastaların tamamında bazal serum ADH düzeyleri çok düşük yada kaydedilemez bulunurken,parsiyel SDİ'lu hastalarda bazal serum ADH düzeyleri düşük ile normal değerler arasında geniş bir range göstermiştir.Bu nedenle diabetes insipidus tanısı ve ayırıcı tanısında su kısıtlama-ADH testi bugün hala önemini korumaktadır (26,27).

Su kısıtlama-ADH testi: Özellikle belirgin poliürisi olan hastalarda ciddi dehidratasyon ve elektrolit anormallikleri gelişebileceği için test mutlaka klinik gözlem altında yapılmalıdır.Test öncesi gece yarısından itibaren ve test süresince çay,kahve,alkol,sigara gibi ADH sekresyonunu etkileyebilecek şeyler yasaklanır.Hasta sabah hafif bir kahvaltı yaptıktan sonra mesanesini boşaltır.Daha sonra vücut ağırlığı, kan basıncı,nabız değerleri kaydedilir.Bir intravenöz kanül konulur.Su kısıtlama döneminde saat başı kan basıncı,nabız, vücut ağırlığı, saatlik idrar volümü, idrar osmolaritesi ve serum osmolaritesi ölçümleri yapılır. Hasta bazal vücut ağırlığınının %3-5'ini kaybettiğinde yada peşpeşe alınan iki idrar osmolaritesi arasındaki fark 30 mOsm/kg'ın altına indiğinde 5 U aquaous vazopressin (desmopressin) subkütan olarak uygulanır. Daha sonra hastanın sıvı alımına izin verilir.Enjeksiyonu takiben 2'ser saat ara ile 2 kez idrar ve serum osmolaritesi tayini yapılır.

Normal kişilerde su kısıtlama periodunda idrar miktarı 0.5 ml/dk'nın altına iner,idrar osmolaritesi serum osmolaritesinin 2-4 katı kadar artar ve vazopressin enjeksiyonu sonrası idrar osmolaritesindeki artış,enjeksiyon öncesine göre %9'dan azdır. Primer polidipsili hastalarda uzun süreli su diürezisi nedeniyle medüller interstisyel tonisite azalabilir ve bunlarda su kısıtlama periodunda idrar osmolaritesinde artma belirgin olmayabilir. Primer polidipsili hastalarda da vazopressin enjeksiyonu sonrası idrar osmolaritesindeki artış %9'un

altındadır. Komplet SDİ'lu hastalarda su kısıtlama döneminde bakılan idrar osmolaritesi değerleri hiçbir zaman plazma osmolaritesini geçmez ve vazopressin enjeksiyonu sonrası idrar osmolaritesindeki artış %50'nin üzerindedir (28). Parsiyel SDİ'lu hastalarda su kısıtlama döneminde idrar osmolaritesi zaman zaman serum osmolaritesini geçebilir ve vazopressin enjeksiyonu sonrası idrar osmolaritesindeki artış enaz %50'dir. Nefrojenik Dİ'lu hastalarda ise ne su kısıtlama periodunda, nede vazopressin enjeksiyonu sonrası idrar osmolaritesinde herhangi bir değişiklik olmaz.

ADH sekresyonu için diğer bir test hipertonic salin infüzyon testidir. Hastaya serum sodyum konsantrasyonu 145-150 mmol/lit olacak şekilde hipertonic salin infüzyonunu takiben serum osmolarite ve ADH ölçümü için birkaç kan örneği alınır. Primer polidipsili veya nefrojenik Dİ'lu hastalarda normal stimülasyon ADH cevabı alınır. SDİ'lu hastalarda ise plazma osmolaritesinde artış çok az yada hiç yoktur. Ancak bu test sınırlı kardiyak rezervi olan hastalarda kalp yetmezliğini açığa çıkarabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

SDİ tanısı konulan hastalarda nörohipofizyal sistem yada hipotalamustaki bir neoplaziyi ayırt etmek için mutlaka CT yada MRI tetkikleri yapılmalıdır.

## 2.6-Tedavi:

Akut tedavi: Belirgin poliüri ve yetersiz sıvı alımına bağlı hipertonic ensefalopati gelişen Dİ'lu (santral yada nefrojenik) hastalar acil ve etkili tedaviye ihtiyaç gösterirler. Tedavinin amacı hipotonik volüm replasmanı yapılarak hipernatremi ve hiperosmolariteye bağlı serebral hasar oluşmasını önlemek, hipovolemi ve elektrolit bozukluklarını düzeltmektir. Ancak verilen hipotonik sıvılar ile hipernatreminin çok kısa sürede düzeltilmeside hastalarda beyin ödemi gibi çok ciddi nörolojik

komplifikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle hastalarda serum sodyum konsantrasyonu 0.5 mmol/saatte düşecek şekilde hipotonik mayi (%5 dektroz, hipotonik NaCl) replasmanı yapılmalıdır.Total su açığı hesaplanır iken şu formülden yararlanılır.

Su eksikliği(lt):  $0.6 \times \text{Vücut ağırlığı} (1-140 / \text{serum sodyumu})$ .

Kronik tedavi:Tedavinin amacı günlük idrar volümünü kabul edilebilir düzeylere indirmektir.Günlük idrar miktarı 2-6 lt kadar olan parsiyel SDİ'lu hastaların belirgin bir yakınmalara yok ise(noktüri,polidipsi gibi) tedavi gerekemeyebilir.

SDİ'un spesifik tedavisinde bugüne kadar çeşitli vazopressin preparatları kullanılmıştır. Bu grubun ilk ilacı hayvanların arka hipofizlerinden elde edilmiş ve toz şeklinde buruna çekilerek kullanılmıştır.Ancak biyolojik yarı ömrünün kısa olması,kronik rinit'e neden olması ve nadiren pulmoner hipersensitivite reaksiyonları oluşturması nedeni ile rutin kullanım için uygun olmadığı düşünülmüştür(20). Nazal yol ile kullanılan aqueous vazopressin preparatlarının(21) kullanımı etki süresinin birkaç saat ile sınırlı olması ve nokturiye engel olamaması nedeni ile sınırlı kalmıştır. Vazopressin tannate'in yağda çözünen preparatları geçmişte yaygın olarak kullanılmıştır(2). İntramuskuler olarak uygulanan bu ilaç 1.5 U (0.3 ml)kadar küçük dozlarda bile 24-48 saat süre ile etki göstermektedir. Ancak ampul şeklindeki bu ilacın kullanım sırasında enjeksiyon yerinde ağrı,steril apse formasyonu,sık ve tekrarlayan karın ağrıları oluşabilir.Bugün,SDİ tedavisinde en yaygın kullanılan preparat sentetik-uzun etkili bir vazopressin analogu olan desmopressindir(29).Antidiüretik etkisi vazopressin'den daha güçlü,vazokonstriktör etkisi ise daha düşüktür.İlacın anti-diüretik etkisi 8-20 saat kadar sürer.Gece yatarken nokturiyi önleyecek minimal dozda(5-10

mikrogram) başlanır.Günde 2 kez yada sabah tek doz halindedeki kullanılabilir.Sıklıkla ölçülü doz intra-nazal spray(günlük doz 5-40 mikrogram'dır) şeklinde yada parenteral olarak kullanılır(29).Ayrıca ilacın peroral kullanımında mümkündür.Yapılan çalışmalarda 100-600 mikrogram/gün (2-3 kerede) oral yol ile verilen tabletlerin hiçbir yan etki olmaksızın etkili olduğu gösterilmiştir(30,31). Desmopressin kullanan hastalarda potansiyel komplikasyon olan dilüsyonel hiponatreminin önlenmesi için düzenli aralıklar ile hasta poliürik oluncaya kadar ilaç kesilip,gerekirse tekrar başlanmalıdır. Desmopressin'in yüksek dozlarda kullanımı sırasında baş ağrısı, bulantı,karın ağrısı gibi yan etkiler seyrek olarak görülebilir, ancak doz azaltılması ile düzelir(29). İlaç gerekirse gebelerde major bir fetal risk olmaksızın kullanılabilir(32).

Bir miktar residüel ADH sekresyonu bulunan parsiyel SDİ'li hastalarda kullanılan bazı oral ajanlar poliürinin azalmasında etkili olmaktadır.Bir oral hipoglisemik ajan olan klorpropamid bu amaçla en sık kullanılan ve en etkili olan ilaçtır(33).Etki mekanizması çok iyi bilinmemekle birlikte, bir çalışmada klorpropamid verilen insanlarda ve farelerde spesifik RİA ölçümleri ile ADH düzeylerinde artma olmamasından dolayı ilacın hipotalamik nöronlardan ADH sentezini etkilemediği fakat,ortamda az miktarda bulunan ADH'nın renal tübüller üzerindeki etkisini potansiyelize ederek antidiürezis oluşturduğu düşünülmektedir (34). Günlük dozu 250-750 mg arasında olup, idrar volümünü %50 kadar azalttığı gösterilmiştir.Hipoglisemi ve hiponatremi ilaç kullanımını kısıtlayabilecek ciddi yan etkilerdendir(33).

Bir oral hipolipidemik ajan olan klofibrat parsiyel SDİ'li hastalarda etkili olan bir diğer ilaçtır(3).Hipotalamik nöronlardan ADH sekresyonunu stimüle ederek etkili olduğu

düşünülmektedir.Kullanımı sırasında hastaların bir kısmında ciddi myopati bulguları gelişebilir(35). Karbamazepin bir antikonvülsan olup 200-600 mg/gün dozlarında benzer şekilde antidiüretik etkisi gözlenmiştir.Hipotalamik ADH sekresyonunu stimüle ederek ve/veya ADH'nın renal tübüller üzerindeki etkisini potansiyelize ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli kullanımı sırasında hiponatremi ve antidiüretik cevapta azalma görülebilir(2,36).

Tiazid grubu diüretikler nefrojenik tipte Dİ'un bilinen en etkili ilacıdır. Santral tipte Dİ'ta ise antidiüretik etkileri daha düşüktür. Bu ilaçlar üriner sodyum atılımını artırmakta, buna sekonder olarak proksimal tübüllerden izotonik sıvı reabsorpsiyonu artarak toplayıcı tübüllere gelen sıvı volümü ve dolayısı ile de idrar volümü azalmaktadır.Doz 50-100 mg/gün olup beraberinde diyetle tuz kısıtlamasının,hatta sürekli diüretik uygulanmasının etkisini artırdığı düşünülmektedir(1).Bu grup ilaçların uzun süreli kullanımı sırasında hiperglisemi, hiperkalsemi,hiperürisemi, hiperlipidemi,hiponatremi,hipopotasemi ve metabolik alkaloz gibi ciddi yan etkiler nadir olmakla birlikte görülebilir.

Yukarıda bahsedilen oral ajanların birbirleri ile yada vazopressin ile kombine kullanımlarının antidiüretik etkiyi güçlendirebileceği ve yan etkileri azaltabileceği düşünülmektedir (37).

### 3.0-MATERYEL VE METOD

1990-1997 yılları arasında Endokrinoloji kliniğinde su kısıtlama-ADH testi(27) ile parsiyel SDİ tanısı konulan 20 hasta (6 E,14 K) çalışmaya alındı. Hipofiz cerrahisi sonrası poliürisi gelişen 6 hasta çalışma sırasında replasman tedavisi(tiroid ve sürrenal hormon) alıyor idi.Tamamına çalışma konusunda bilgi verildi.

Hastalarda öykü ve fizik inceleme bulguları sonrasında ortalama arteryel basınç[Diast.KB+(Sist.KB-Diast.KB/3)], mmHg nabız(/dk) ölçümleri yapıldı.Ortalama arteryel kan basıncı 105 mmHg ve üzeri hipertansif,71-104 mmHg arası normotansif, 70 mmHg ve altında olanlar ise hipotansif;dakikadaki nabız sayısı 90 ve üzeri taşikardi,60-90 arası normokardi,60'ın altı ise bradikardi olarak kabul edildi.Ayrıca hastalarda 24 saatlik idrar volümleri(ml/gün),idrar osmolaritesi(Normal:400 -600 mOsm/kg) ve serum osmolaritesi(Normal:285-287 mOsm/kg) değerleri,serum üre(mg/dl), kreatinin(mg/dl), elektrolitler, kalsiyum(mg/dl),ürik asit (mg/dl), t.lipid (mg/dl),kolesterol (mg/dl),trigliserid(mg/dl),açlık plazma glukoz düzeyi(mg/dl) değerleri kaydedildi. Düz akciğer grafisi, intravenöz pyelografi (İVP), abdominal USG, hipofizer ve/veya kraniyal CT/MR tetkikleri yapıldı. Klinik gözlem altında su kısıtlama-ADH testi yapılarak parsiyel SDİ tanısı konulan hastalara 2.5 mg/gün İndapamid tablet başlandı ve takip süresince ortalama arteryel kan basıncı,nabız, 24 saatlik idrar volümü, idrar ve serum osmolaritesi,açlık plazma glukoz düzeyi,serum sodyum (meq/lt),potasyum(meq/lt), kalsiyum, ürik asit, t.lipid, kolesterol,trigliserid değerleri kaydedildi. 11 hastada 10 gün sonra indapamid kesildi ve 5 günlük bir ilaç temizlenme periodu sonrasında 250 mg/gün klorpropamid başlandı.Bu hastalardada takip süresince 24 saatlik idrar volümü, idrar ve serum



osmolaritesi, açlık plazma glukoz değerleri kaydedildi. Sonuçlar indapamid kullanımını sonrası sonuçlar ile karşılaştırıldı.

Elde edilen verilerin istatistikî analizi student t testi ile yapıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistikî olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4.0-SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 20 hastanın 6'sı erkek(ort.yaş:28.0±5.6 yıl, Range:26-36 yaş),14'ü kadın(ort.yaş:32.7±9.9 yıl, Range: 16-55 yaş)idi. Hastalar etiyolojik nedenler için tetkik edildiğinde tamamında akciğer grafileri,intravenöz pyelografiler ve abdominal ultrasoundları normal sınırlarda bulundu (Tablo II).

Tablo II:Hastaların karakteristik özellikleri ve radyolojik tetkikleri. (PTD: Post-travmatik değişiklikler, POD:Post-operatif değişiklikler).

Hasta No	Yaş/Cins	Hast.süre	Hipofiz CT/MR	Abd.USG	İVP
1	35/K	1 ay	Normal	Normal	Normal
2	32/K	8 ay	"	"	"
3	46/K	96 ay	"	"	"
4	33/E	12 ay	"	"	"
5	43/K	3 ay	"	"	"
6	28/E	3 ay	PTD	"	"
7	34/K	3 ay	Normal	"	"
8	36/E	2 ay	"	"	"
9	21/E	3 ay	"	"	"
10	26/K	3 ay	POD	"	"
11	26/K	12 ay	Normal	"	"
12	24/E	20 ay	PTD	"	"
13	55/K	2 ay	POD	"	"
14	24/K	180 ay	Normal	"	"
15	16/K	4 ay	POD	"	"
16	28/K	36 ay	Normal	"	"
17	31/K	4 ay	POD	"	"
18	28/K	2 ay	POD	"	"
19	35/K	3 ay	Normal	"	"
20	26/E	3 ay	POD	"	"

Hipofiz ve/veya kraniyal CT/MR'da ise 6 hastada(%30) post-operatif değişiklikler, 2 hastada(%10)ise post-travmatik değişiklikler tesbit edildi. Diğer 12 hastada(%60) bulgular normal idi.

Tablo III: Hastaların tedavi öncesi idrar volümleri, idrar ve serum osmolarite değerleri, KB ve nabız ölçümleri, su kısıtlama-ADH testi sonuçları.

Hasta No	İdr.Vol. (ml/gün)	İdr.Osm. (mOsm/kg)	Ser.Osm. (mOsm/kg)	Ort.Kan Bas. (mmHg)	Nabız (/dk)	Test
1	10500±129	121±25	304±19	88.3	78.5	SDİ
2	5650±129	167±23	295±15	105.0	84.5	"
3	7160±1141	155±41	329±4	88.5	76.5	"
4	11300±210	170±18	312±4	82.6	82.0	"
5	10460±152	146±44	307±10	80.5	84.1	"
6	6470±25	164±22	300±17	88.5	76.5	"
7	7900±208	136±9	324±4	78.8	78.6	"
8	12700±1190	162±8	321±14	78.9	77.7	"
9	15900±1340	163±16	310±10	82.5	82.0	"
10	4700±195	115±57	313±9	84.6	83.3	"
11	11875±298	107±16	292±11	80.5	83.3	"
12	4900±451	303±129	343±20	78.9	77.4	"
13	8900±106	157±29	312±34	85.0	83.3	"
14	5300±907	168±28	304±22	78.9	77.4	"
15	4850±295	177±24	331±15	82.5	81.5	"
16	2500±1370	83±24	310±43	85.5	85.3	"
17	5000±110	146±56	323±45	87.3	82.0	"
18	5400±674	134±26	300±18	78.9	77.4	"
19	10900±530	120±73	325±16	85.0	83.3	"
20	6000±500	136±11.2	342±3	80.5	83.3	"

Poliüri ve polidipsi yakınmalarının başlangıcından itibaren geçen süre idiopatik SDİ'lu hastalarda(12 hasta) 1-180 ay arasında, sekonder SDİ'lu hastalarda ise(8 hasta) 2-20 ay arasında idi. Hipofiz cerrahisi sonrası Dİ gelişen 6 hasta çalışma sırasında tiroid ve steroid hormon replasman tedavisi almakta idi.

Hastaların tamamında değişen derecelerde poliüri(4700-15900 ml/gün arasında), idrar osmolaritesinde azalma(83-303 mOsm/kg arasında, ort.151.5 mOsm/kg), serum osmolaritesinde artma(292-342 mOsm/kg arasında, ort.314.8 mOsm/kg) bulguları mevcut idi. Tedavi öncesi hastaların ortalama arteriyel kan basıncı değerleri bir hasta(hasta no:2 hipertansif) dışında normal sınırlarda bulundu.Dakika nabız sayıları normal idi. Tüm hastalarda su kısıtlama-ADH testi sonuçları parsiyel santral diabetes insipidus ile uyumlu bulundu(Tablo III).

Hastalarda indapamid kullanımını öncesi ve sonrası bakılan biyokimyasal parametreler (serum elektrolitler, ürik asit, glukoz, kalsiyum,t.lipid,kolesterol,trigliserid) arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(Tablo IV).

Yine hastaların tedavi öncesi ortalama arteriyel kan basıncı ve nabız/dakika değerleri ile indapamid kullanımını takiben bakılan ortalama arteriyel kan basıncı ve nabız/dakika değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (her ikisi içinde  $p>0.05$ ,Tablo V).

Tablo IV: Hastalarda indopamid kullanımı öncesi ve sonrası bakılan biyokimyasal parametreler (Ö=Önce, S=Sonra)

Hasta	Glukoz (mg/dl)		Sodyum (mmol/L)		Potasyum (meq/L)		Kalsiyum (mg/dl)		T.Lipid (mg/dl)		Kolesterol (mg/dl)		Trigliserid (mg/dl)		Ürik asit (mg/dl)	
	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
Hasta	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
83	148	145	4.5	4.2	8.3	8.5	572	185	215	135	142	4.3	5.2			
84	146	142	4.3	4.0	9.2	9.0	540	210	205	128	175	5.0	5.0			
92	144	143	3.8	4.0	8.9	9.0	745	780	265	215	166	170	4.2	4.3		
68	142	142	4.0	4.1	9.5	9.8	775	750	156	162	175	180	4.0	3.9		
70	145	143	4.0	4.0	9.9	9.2	580	600	195	200	220	272	4.1	4.3		
92	144	141	3.7	4.0	9.0	9.2	620	635	185	165	218	215	4.6	4.2		
88	143	142	4.6	4.0	8.7	9.1	585	600	280	260	196	195	5.1	5.0		
82	146	144	4.8	4.7	9.0	9.0	780	760	250	248	170	175	3.8	4.0		
75	148	145	4.7	4.6	9.6	9.4	850	820	146	160	149	172	5.2	5.3		
82	147	145	4.3	4.3	9.3	9.0	880	820	225	232	198	195	4.9	8.8		
75	146	145	3.9	4.2	9.2	9.0	680	720	748	735	235	220	5.0	4.9		
78	145	143	4.0	4.0	8.9	9.2	850	800	234	230	252	248	4.6	4.3		
84	146	142	3.9	3.8	9.2	8.8	760	790	196	200	234	270	5.0	5.0		
82	145	141	4.2	4.3	8.8	8.6	815	800	216	200	219	278	4.2	4.3		
85	144	140	4.4	4.3	9.3	9.0	820	800	272	256	195	200	4.4	4.5		
88	148	142	4.0	4.3	9.2	9.0	715	720	255	242	218	199	5.1	5.0		
89	149	143	4.0	4.6	8.8	8.6	880	895	224	225	276	232	3.2	3.4		
82	150	141	4.3	4.0	8.5	8.7	650	670	195	180	159	162	4.1	4.2		
80	147	140	4.6	4.3	8.9	9.2	770	710	186	199	165	163	3.8	3.7		
85	145	143	4.3	4.2	9.1	9.0	765	735	220	224	198	188	4.0	3.8		

Tablo V:Hastalarda indapamid tedavisi öncesi ve sonrasında bakılan ortalama arteriyel kan basıncı ve nabız değerleri.

Hasta	İndapamid Öncesi		İndapamid Sonrası	
	Ort.KB(mm/Hg)	Nabız(/dak)	Ort.KB(mm/Hg)	Nabız(/dak)
1	88.3	78.5	88.5	76.5
2	105.0	84.5	100.0	84.1
3	88.5	76.5	88.5	77.4
4	82.6	82.0	80.5	84.1
5	80.5	84.1	78.8	86.2
6	88.5	76.5	86.2	77.4
7	78.8	78.6	78.6	77.4
8	78.9	77.7	76.2	80.0
9	82.5	82.0	82.0	82.6
10	84.6	83.3	82.2	82.5
11	80.5	83.3	78.6	85.0
12	78.9	77.4	76.6	77.4
13	85.0	83.3	83.0	82.0
14	78.9	77.4	80.5	78.5
15	82.5	81.5	83.6	85.6
16	85.5	82.0	85.0	84.1
17	87.3	82.0	85.2	84.0
18	78.9	77.4	76.2	78.6
19	85.0	83.3	83.0	84.6
20	80.5	83.3	80.2	84.6

2.5 mg/gün indapamid başlanan hastalarda tedavinin 10. gününde 24 saatlik idrar volümlerinde ortalama %40 civarında(%19.6-%55.0) arasında azalma gözlemlendi. Bu azalma her hasta için istatistiksel olarak anlamlı idi(Tablo VI). Hastalarda ilaca bağlı herhangi bir yan etki tespit edilmedi.

Tablo VI:Hastalarda indapamid öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar volümleri.

Hasta No	İdrar Volümü(ml/gün)		Azalma(%)	P
	İndapamid öncesi	İndapamid sonrası		
1	10500±129	6200±115	40.9	<0.001
2	5650±129	3000±158	46.9	<0.001
3	7160±141	3116±318	56.4	<0.001
4	11300±210	6600±860	41.2	<0.001
5	10460±152	6380±140	39.0	<0.001
6	6470±25	3160±27	51.1	<0.001
7	7900±208	4300±35	45.3	<0.001
8	12700±1190	8100±298	36.6	<0.001
9	15900±1340	11800±1800	25.5	<0.02
10	4700±195	3700±742	31.9	<0.005
11	11875±298	7500±920	36.8	<0.001
12	4900±451	3940±424	19.6	<0.005
13	8900±106	4400±545	50.5	<0.001
14	5300±907	3300±708	37.7	<0.01
15	4850±295	3500±438	27.8	<0.01
16	12500±1370	6800±486	45.6	<0.001
17	5000±110	3200±290	35.1	<0.001
18	5400±674	2800±706	48.1	<0.001
19	10900±530	6500±1370	40.3	<0.001
20	6000±500	2700±1107	55.0	<0.001

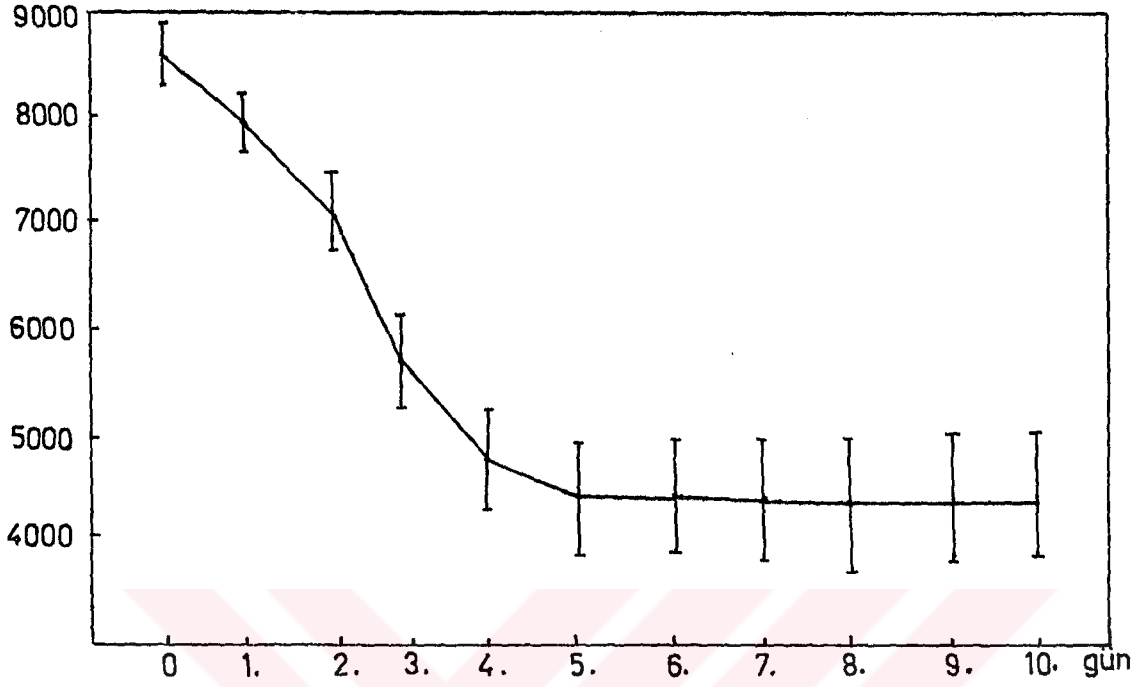
Hastalarda indapamidin maksimum antidiüretik etkisinin ortaya çıkması için geçmesi gereken süre 3-5 gün arasında idi(Tablo VII ve Şekil 1).

**Tablo VII: İndapamid kullanan hastaların takip dönemindeki 24 saatlik idrar volümleri (ml/24 saat)**

Günler	0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10
Hasta											
1	10500	8500	7000	6500	6200	6300	6000	6100	6050	6100	6000
2	5650	5400	3800	3000	3100	3000	3000	3000	3050	3000	3000
3	7160	6800	5000	4500	4000	3100	3000	3050	3100	3000	3050
4	11300	9800	8000	7500	6600	6500	6400	6500	6450	6500	6400
5	10460	9000	7200	6380	6400	6500	6400	6300	6350	6300	6300
6	6470	5000	4300	3160	3200	3100	3100	3150	3100	3100	3150
7	7900	7000	6200	5500	4300	4300	4250	4300	4300	4350	4300
8	12700	11000	9500	8100	8000	8150	8100	8100	8050	8100	8000
9	15900	14000	13200	12000	11800	12000	11500	11600	11500	11600	11500
10	4700	4000	3800	3600	3200	3250	3100	3150	3100	3150	3100
11	11875	10000	9200	7500	7500	7600	7400	7500	7550	7450	7500
12	4900	4600	4200	3940	3800	3900	3950	3900	3900	3950	3900
13	8900	8000	7200	6800	4400	4350	4450	4400	4400	4350	4350
14	5300	5000	4200	3800	3500	3300	3350	3250	3300	3350	3300
15	4850	4200	3800	3700	3500	3450	3500	3550	3500	3500	3500
16	12500	11000	10200	9500	9000	6800	6850	6800	6750	6800	6800
17	5000	4600	4500	3200	3250	3200	3200	3100	3200	3200	3200
18	5400	8000	4300	2800	2800	2750	2800	2750	2800	2750	2800
19	10900	10000	9200	8800	6500	6400	6500	6500	6500	6450	6500
20	6000	5500	5000	4300	2700	2600	2650	2700	2750	2650	2600



İdrar volümü  
(ml / 24 saat)



Şekil 1: Hastalarda indapamid kullanımı ile antidiüretik etki oluşma zamanı arasındaki ilişki.

Yine indapamid tedavisi öncesi ve sonrası bakılan idrar osmolaritesi değerleri karşılaştırıldığında 9 hastada(%45) istatistik olarak anlamlı olmak üzere idrar osmolaritesi değerleri yükselmiş olarak bulundu(Tablo VIII).

Tablo VIII:Hastalarda indapamid öncesi ve sonrası idrar osmolarite değerleri(ÖD:Önemli değil).

Hasta No	İdrar Osmolaritesi(mOsm/kg)		P
	İndapamid Öncesi	İndapamid Sonrası	
1	121.0±25.3	180.3±37.9	ÖD
2	167.7±23.8	208.0±13.8	<0.05
3	155.5±41.7	261.3±97.5	ÖD
4	170.2±18.2	210.0±15.2	<0.02
5	146.3±44.6	167.2±12.5	ÖD
6	164.4±22.0	198.0±9.9	<0.02
7	136.0±9.0	162.0±21	ÖD
8	162.3±8.0	194.3±86	<0.05
9	163.0±16.5	196.0±8.5	<0.02
10	115.2±56.7	130.8±56	ÖD
11	107.7±16.4	134.7±58.4	ÖD
12	303.0±129	407.0±32.5	ÖD
13	157.0±29	171.0±62	ÖD
14	168.0±28	206.0±95	ÖD
15	177.0±24	179.0±9.7	ÖD
16	83.7±24.5	101.5±26.6	ÖD
17	146.0±56	184.0±128	<0.05
18	134.0±26	310.0±55	<0.02
19	120.0±7.3	190.3±18.7	<0.05
20	136.0±11.2	331.0±56	<0.05

İndapamid kullanımı öncesi ve sonrası serum osmolaritesi değerleri karşılaştırıldığında 15 hastada indapamid tedavisi sonrasında serum osmolarite değerlerinde azalma gözlemlendi. Bu azalma 4 hastada istatistiki olarak anlamlı idi (Tablo IX).

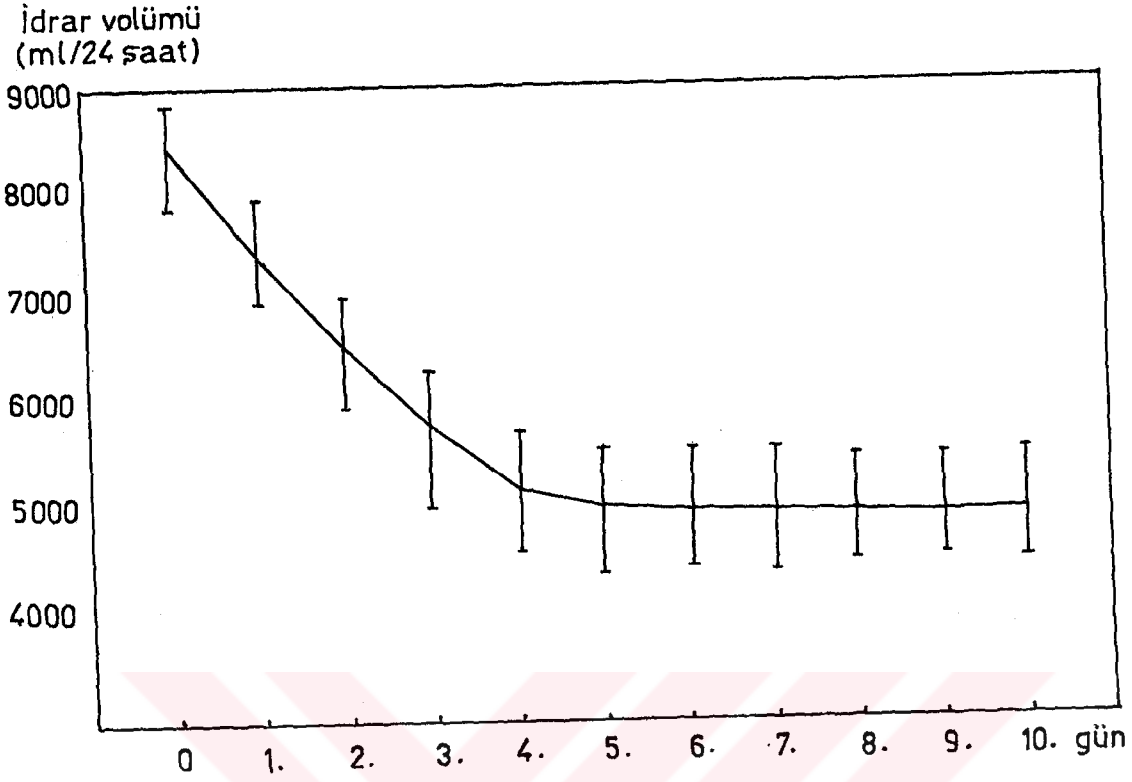
Tablo IX:İndapamid öncesi ve sonrası serum osmolarite değerleri(ÖD:Önemli değil).

Hasta No	Serum osmolaritesi(mOsm/kg)		P
	İndapamid öncesi	İndapamid sonrası	
1	304.5±19.4	298.7±9.4	ÖD
2	295.7±15.4	285.7±10.9	ÖD
3	329.0±4.2	309.0±11.5	<0.05
4	300.6±17.1	299.2±15.5	ÖD
5	312.0±3.8	313.5±11.5	ÖD
6	307.6±10.7	297.1±9.9	ÖD
7	324.0±3.5	325.0±4.0	ÖD
8	321.3±14.7	318.0±3.5	ÖD
9	310.2±10.7	308.3±3.5	ÖD
10	313.7±9.9	274.0±14.0	<0.001
11	292.6±11.3	264.4±21.3	<0.05
12	343.0±20.5	338.0±9.8	ÖD
13	312.0±34.0	286.0±9.5	ÖD
14	304.0±22.0	283.0±17.0	ÖD
15	331.0±15.0	325.0±4.0	ÖD
16	310.0±43.0	292.0±11.1	ÖD
17	323.0±4.5	334.0±30.5	ÖD
18	300.0±28.0	305.0±22.0	ÖD
19	325.0±16.0	332.0±3.0	ÖD
20	342.0±3.0	300.0±31.0	<0.05

İndapamid'in antidiüretik etkisi gözlenen 20 hastanın 11 tanesinde ilaç kesildi. 5 günlük bir ilaç temizlenme periodu sonrasında 250 mg/gün dozunda klorpropamid başlandı. Klorpropamid kullanan hastalarda maksimum antidiüretik etki 3-5.günlerde görüldü(Tablo X ve Şekil 2).

Tablo X:Klorpropamid kullanan hastaların takip dönemindeki 24 saatlik idrar volümleri (ml/24 saat).

Günler	0	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10
Hasta											
3	7160	6800	5500	2600	2700	2650	2600	2500	2600	2600	2600
4	11300	10500	9500	8000	5700	5700	5750	56.50	5600	5600	5600
5	10460	9500	8000	5300	5400	5300	5350	5300	5400	5300	5400
7	7900	7000	6600	6000	4200	4250	4300	4200	4100	4150	4200
10	4700	4000	3600	3500	3000	2800	2800	2700	2750	2750	2800
11	11875	11000	9800	9600	6800	6700	6500	6600	6700	6700	6700
13	8900	8000	7200	6500	5000	2500	2500	2450	2400	2500	2500
14	5300	5000	4500	4200	3400	3500	3400	3450	3500	3500	3500
16	12500	11000	9800	6500	6400	6500	6600	6400	6500	6500	6500
17	5000	4500	4000	2500	2600	2550	2500	2400	2500	2500	2500
19	10900	10000	9200	8800	6700	6600	6700	6500	6600	6600	6550



Şekil 2:Klorpropamid kullanımını ile maksimum antidiüretik etki oluşma zamanı arasındaki ilişki.

Tedavinin 10.gününde klorpropamid kullanan hastaların tamamında 24 saatlik idrar volümlerinde ortalama %48.5 (%35.8- %71.7 arasında) kadar azalma gözlemlendi.Ancak 2 hastada(hasta no 14 ve 16) klorpropamid tedavisini takiben kan şekeri düzeylerinin düşük seyretmesi nedeni ile tedavi sonlandırıldı (Tablo XI).Diğer 9 hastada kan şekeri düzeyleri normal seyretti.

Tablo XI: Klorpropamid öncesi ve sonrası 24 saatlik idrar volümü değerleri(AKŞ:Açlık kan şekeri).

Klorpropamid kullanımı					
Hasta No	Öncesi idr. vol(ml/gün)	Sonrası idr. vol(ml/gün)	AKŞ (mg/dl)	İdr.Vol. azalma(%)	P
3	7160±141	2600±595	95.8±5.9	63.6	<0.001
4	11300±210	5700±460	90.4±6.3	49.2	<0.001
5	10460±152	5300±590	87.8±11.3	49.5	<0.001
7	7900±208	4200±225	85.0±8.4	46.8	<0.001
10	4700±195	2800±253	83.0±7.6	40.4	<0.001
11	11875±298	6800±163	80.6±6.2	42.3	<0.001
13	8900±106	2500±356	74.0±8.4	71.7	<0.001
14	5300±907	3400±806	65.0±5.7	35.8	<0.01
16	12500±1370	6500±573	58.0±8.8	48.0	<0.001
17	5000±110	2500±125	73.0±7.2	49.1	<0.001
19	10900±530	6740±527	84.0±12	38.1	<0.001

Klorpropamid kullanımını takiben hastaların tamamında idrar osmolaritesinde artma (7 hastada istatistiki olarak anlamlı) ve 7 hastada serum osmolarite değerlerinde azalma(2 hastada istatistiki olarak anlamlı) gözlemlendi(Tablo XII ve XIII).

Tablo XII:Klorpropamid öncesi ve sonrası idrar osmolaritesi değerleri(ÖD:Önemli değil)

Hasta No	İdrar Osmolaritesi(mOsm/kg)		P
	Klorpropamid öncesi	Klorpropamid sonrası	
3	155.5±41.7	261.3±97.5	<0.05
4	170.2±18.2	214.0±18.3	<0.02
5	146.3±44.6	125.6±40.7	ÖD
7	136.0±9.0	145.0±18.6	ÖD
10	115.2±56.7	189.2±20.5	<0.05
11	107.7±16.4	161.0±24.5	<0.02
13	157.0±29.0	260.0±10.3	<0.01
14	168.0±28.0	171.0±12.0	ÖD
16	83.7±24.5	121.0±5.6	<0.05
17	146.0±56.0	184.0±12.4	<0.05
19	120.0±7.3	144.0±17.0	ÖD

Tablo XIII:Klorpropamid öncesi ve sonrası serum osmolarite değerleri(ÖD:Önemli değil).

Hasta No	Serum Osmolaritesi(mOsm/kg)		P
	Klorpropamid öncesi	Klorpropamid sonrası	
3	329.0±4.2	290.3±3.2	<0.001
4	312.0±3.8	300.5±19.4	ÖD
5	307.6±10.7	312.7±7.8	ÖD
7	324.0±3.5	312.0±3.8	<0.001
10	313.7±9.9	289.0±21.0	ÖD
11	292.6±11.3	295.6±20.3	ÖD
13	312.0±34.0	302.0±32.0	ÖD
14	304.2±22.0	306.0±3.2	ÖD
16	310.0±43.0	287.0±12.0	ÖD
17	323.0±4.5	297.0±15.6	ÖD
19	325.0±16.0	328.0±8.5	ÖD

## 5.0-TARTIŞMA

Santral diabetes insipidus herhangi bir nedenle antidiüretik hormonun kısmi yada total eksikliği sonucu ortaya çıkan geçici veya kronik bir poliüri sendromudur. Hastaların çoğunda etiyolojik neden idiyopatik bozukluklardır. Coculescu ve arkadaşlarının(38) 164 SDİ'lu hastayı kapsayan etiyoloji çalışmalarında olguların %66.9'unda(109 hasta) idiyopatik bozukluklar, %33.1'inde ise (55 hasta) sekonder nedenler tespit edilmiştir.Sekonder nedenler arasındada travmatik(cerrahi veya kafa travması) nedenler diğerlerine göre daha sık görülmüştür. Blotner(5) ile Moses ve arkadaşlarının çalışmalarındada idiyopatik bozukluklar hastaların yaklaşık %40'ında sorumlu tutulmuşlardır.

Benzer şekilde bizim çalışmamızdada etiyolojik nedenler olarak olguların %60'ında(12 hasta) idiyopatik bozukluklar, %30'unda (6 hasta)hipofiz cerrahisi, %10'unda(2 hasta) ise kafa travması tespit edildi.

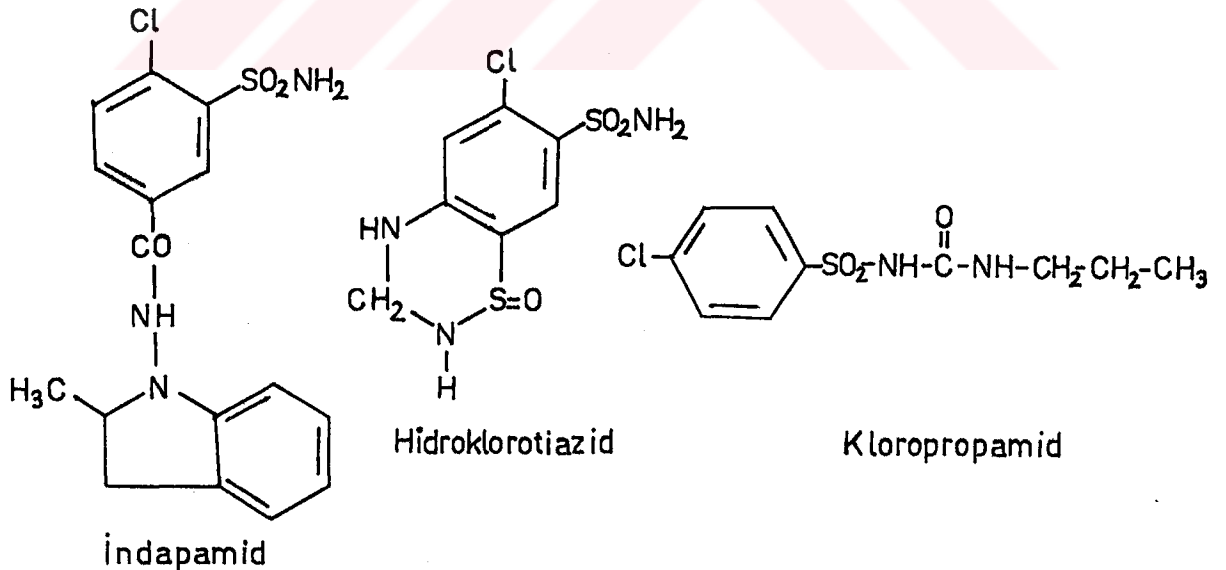
Son zamanlarda santral diabetes insipidus tanısında dinamik hipofiz MRI tetkikinun tek başına yeterli olabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir. Sato ve arkadaşları(39) ile Tien ve arkadaşları(40) yaptıkları çalışmalarda dinamik hipofiz MRI tetkikinun yapıldığı kişilerde posterior hipofizin T1 ağırlıklı kesitlerinde normalde görülen karakteristik yüksek yoğunluk bulgusunun(high intensity signal) SDİ'lu hastalarda görülmediğine dikkat çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda dinamik hipofiz MRI tetkiki kullanılmadı, yapılan klasik MRI/CT ile hipofizer veya hipotalamik yer kaplayan lezyonlar araştırıldı.Hastalarımızda SDİ tanısı klasik yöntem olan su kısıtlama-ADH testi ile konuldu.

Santral diabetes insipidus tedavisinde başlıca kullanılan ajan vazopressin(ADH) içeren preperatlardır(29). Ancak bir miktar residüel ADH sekresyonu bulunan parsiyel SDİ'lu hastalarda kullanılan bazı oral ajanların,günlük idrar



miktarının azaltılmasında etkili olduğu bilinmektedir. Literatürde bu amaç ile kullanılan ilaçlar olan tiazid grubu diüretikler(1), karbamazepin(2),klofibrat(3) ve klorpropamid (4) ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur.Hipotalamustan ADH sekresyonunu stimüle ederek veya residüel ADH'nın böbrekler üzerindeki etkisini potansiyelize ederek etki gösterdiği düşünülen bu ilaçların kullanımı sırasında hipoglisemi, hiponatremi,myopati gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız İndapamid aslında bir antihipertansif-diüretik ajandır. Yapıca tiazid'lere ve klortalidon'a kısmen benzer,onlar gibi molekülünde sulfonamid grubu içerir, fakat onlardan farklı olarak bir metilindolin halkasına sahiptir(41). Antidiüretik etkisi önceden bilinen klorpropamid ve hidroklorotiazid ile indapamid'in kimyasal yapıları karşılaştırıldığında her üç ilacında ortak bir chlorosulfamoyl benzamide halkasına sahip oldukları dikkati çekmektedir(Şekil 3).



Şekil 3:Klorpropamid,hidroklorotiazid ve indapamid'in kimyasal yapıları.

İndapamid, kullanımını sırasında tiazid grubu ilaçlara nazaran daha seyrek ve daha hafif derecede hipokalemi, hiperglisemi ve hiperürisemiye neden olabilir. Plazma lipid düzeylerini etkilemez. Dozunun artırılması tiazidlerinkine benzeyen metabolik yan tesirleri belirginleştirir. Bizim çalışmamızda başvuru sırasında ve indapamid kullanımını takiben bakılan serum sodyum, potasyum, ürik asit, glukoz ve lipid düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlenmedi (Tablo IV). Yine aslında bir antihipertansif olan ve kan basıncı kontrolü için 2.5-10 mg/gün dozlarda kullanılan indapamidin hastalarımızda kullanımını sırasında hipotansiyon yada taşikardi gibi bir yan etki gözlenmedi. İlaça bağlı metabolik ve klinik yan etki görülmemesini indapamidin düşük dozda kullanımını (2.5 mg/gün) ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. İndapamid fazla lipofilik bir madde olduğundan mide-barsak kanalından hızla emilir ve tam olarak absorbe edilir. Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilmek sureti ile yavaş olarak elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü 16-18 saattir.

Çalışmamızda hastalarda kullandığımız 2.5 mg/gün dozunda indapamid ile 24 saatlik idrar volümlerinde %40 kadar azalma olduğunu gözlemledik. İlacın maksimum antidiüretik etkisi 3-5. günlerde başladı ve sonraki günlerde değişmeden devam etti. İndapamid'i akşam saatlerinde kullanan hastalarda nokturinin gündüz ilaç kullananlara göre daha az olması dikkat çekici idi. Hastanemizin laboratuvarında serum ADH düzeylerine bakılmadığı için, indapamid kullanımını ile serum ADH düzeyi arasındaki ilişki konusunda bir yorum yapmadık. Ancak olgularımızda indapamid kullanımını takiben idrar osmolaritesi değerlerinde yükselmenin, serum osmolaritesi değerlerindeki azalmadan istatistikî olarak daha belirgin olması, ilacın hipotalamik ADH sekresyonunu stimüle etmekten çok, renal tübüller ve toplayıcı kanallarda residüel ADH'ya duyarlılığı artırarak etkili olduğunu düşündürmektedir.

Aynı mekanizma ile antidiürezis oluşturduğu bilinen klorpropamid(34) ile benzer chlorosulfamoyl benzamide halkasına

sahip olması bizim düşüncemizi desteklemekle birlikte, kimyasal yapı olarak tiazid grubuna benzerliği dolayısı ile de renal proksimal su geri emilimini artırarak etkili olabileceği de düşünülebilir.

Çalışmamızda antidiüretik etkinlik için klorpropamid başlanan parsiyel SDİ'lu 11 hastada 24 saatlik idrar volümlerinde biraz daha belirgin azalma gözlemlendi (İndapamid kullananlarda %40, klorpropamid kullananlarda %48.5). Klorpropamid, parsiyel SDİ tedavisinde bilinen en etkili ve en sık kullanılan alternatif ilaç olmakla birlikte uzun süreli kullanımı sırasında hipoglisemi, hiponatremi gibi hastaların yaşamını tehdit edebilecek ciddi yan etkiler görülebilir (33). Bizim çalışmamızda da başlangıçta ve indapamid kullanımı sırasında normoglisemik olan hastalardan 2'sinde klorpropamid kullanımını takiben plazma glukoz düzeylerinin düşük seyretmesi üzerine tedavi sonlandırılmıştır. Klorpropamidin antidiüretik etkisinin residüel ADH'ya renal duyarlılığın artırılması ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34,42). Klorpropamid kullanan hastalarımızın tamamında idrar osmolarite değerlerinde artma olmasında bu düşüncüyü desteklemektedir.

SDİ tedavisinde kullanılması gereken primer ilaç, sentetik bir vazopressin analogu olan desmopressin'dir. Ancak bu ilacın ülkemize yurt dışından ithal edilmesi ve maliyetinin yüksek olması nedeni ile özellikle sosyal güvencesi olmayan hastalarda sürekli kullanımı konusunda güçlükler görülebilmektedir. Bundan dolayı da parsiyel SDİ'lu hastalarda poliüri ve özellikle nokturiyi azaltarak hastanın rahatlamasını sağlayan, yan etkisi olmayan, ekonomik yönden uygun ve temininde güçlük olmayan alternatif antidiüretik etkili ilaçlar önem kazanmaktadır. Biz çalışmamızda indapamid kullandığımız hastalarda metabolik yada klinik herhangi bir yan etki gözlemedik. Antidiüretik etki ve yan etkiler açısından indapamid'i, klorpropamid ile karşılaştırdığımızda, klorpropamid'in antidiüretik etkisinin biraz daha belirgin olmasına rağmen literatürde belirtilen ve bizim de gözlediğimiz

ciddi yan etkilere neden olabilmesinden dolayı klorpropamid kullanımının riskli olabileceğini düşünürüz.

Sonuç olarak, antidiüretik etkisi daha önceden bilinmeyen indapamid'in oral kullanılması, kullanılan dozlarda herhangi bir yan etkisinin gözlenmemesi, maliyetinin düşük ve temininin kolay olması nedeni ile parsiyel SDİ'un alternatif tedavisinde ilk sırada kullanılabileceğini düşünürüz.



## KAYNAKLAR

- 1-Crawford JD, Kennedy GC. Clinical results of diabetes insipidus with drugs of the chlorothiazide series. N Engl J Med 1960;262:732-742.
- 2-Kimura T, Matsui K, Sato Y, Yoshinaga K. Mechanism of carbamazepine-induced antidiuresis:evidence for release of antidiuretic hormon and impaired excretion of a water load. J Clin Endocrinol Metab 1974;38:356-362.
- 3-Moses AM, Howanitz J, Van Gemert M. Clofibrate induced anti-diuresis. J Clin Invest 1973;52:535-542.
- 4-Miller M, Moses AM. Mechanism of chlorpropamide action in diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 1970;30:488,
- 5-Blotner H. Primary or idiopathic diabetes insipidus: A system disease. Metabolism 1958;7:191-206.
- 6-Moses AM, Notmann DD. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion(SIADH). Adv Intern Med 1982;27:73-110.
- 7-Randall RV, Clark EC, Bahn RC. Classification of the causes of diabetes insipidus. Mayo Clin Proc 1959;34:299-302.
- 8-Sherwood MC, Stanhope R, Preece MA. Diabetes insipidus and occult intracranial tumours. Arch Dis Child 1986;61:1222-1224.
- 9-Scherbaum WA, Botazzo GF. Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: Evidence for an autoimmune variant. Lancet 1983;1:897-901.
- 10-Koshiyama H, Sato H, Yorita S, Koh T, Karatsuma T, Nishimura K, Hayakawa K, Takahashi S, Hashimoto N. Lymphocytic hypophysitis presenting with diabetes insipidus:case report and literature review. Endocr J 1944 Feb;41(1):93-97.

- 11-Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. In: Diabetes insipidus in man. Frontiers of Hormone Research, Volume 13, Edited by P. Czernichow and AG Robinson, 1985. Basel and London; S. Karger, pp. 247-265.
- 12-Carty NJ, Foggitt A, Hamilton CR, Royle GT, Taylor I. Patterns of clinical metastasis in breast cancer: an analysis of 100 patients. Eur J Surg Oncol 1995 Dec;21(6):607-608.
- 13-Matsuda R, Chiba E, Kawana I, Kihara M, Tomiyama M, Ebara H, Ikegami T, Kitamura H. Central diabetes insipidus caused by pituitary metastasis of lung cancer. Intern Med 1995, Sep;34(9):913-918.
- 14-Pagano L, Voso MT, Sica S, Leone G. Recovery from diabetes insipidus associated with AML after a BMT conditioning regimen including busulfan. Bone Marrow Transplant 1993, Feb;11(2):175-176.
- 15-Baylis PH, Thompson CJ, Burd JM. Recurrent pregnancy-induced polyuria and thirst due to hypothalamic diabetes insipidus: An investigation into possible mechanism responsible for polyuria. Clin Endocrinol 1986;24:459-466.
- 16-Cremers CWRJ, Wijdeveld PGAB, Pinckers AJLG. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder and other abnormalities (Wolfram Syndrome). Acta Paediatr Scand(Suppl) 1977;264:1-16.
- 17-Blasi C, Pierelli F, Rispoli E. Wolfram's syndrome: a clinical, diagnostic and interpretative contribution. Diabetes Care 1986;9:521-528
- 18-Zimmerman EA, Robinson AG. Hypothalamic neurons secreting vasopressin and neurophysin. Kidney Int 1976;10:12-24.
- 19-Heinbecker P, White HL. Hypothalamico-hypophysial system and its relation to water balance in the dog. Am J Physiol 1944;133:582-593.

- 20-Moses AM, Notman DD. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion(SIADH).  
Adv Int Med 1973;27:73-100.
- 21-Weitzman RE, Kleeman CR. The clinical physiology of water metabolism.Part II:renal mechanisms for urinary concentration:diabetes insipidus.  
West J Med 1979;131:486-515.
- 22-Barlow E, de Wardener HE. Compulsive water drinking.  
Q J Med 1959;28:235-258.
- 23-Manson AD, Yalowitz PA, Randall RV. Dilatation of the urinary tract associated with pituitary and nephrogenic diabetes insipidus.  
J Urol 1970;103:327-331.
- 24-Streitz JM, Streitz JM Jr. polyuric urinary tract dilatation with renal damage.  
J Urol 1988;139:784-785.
- 25-Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurement with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria.  
N Engl J Med 1981;305:1539-1546.
- 26-Sanmarti A, Galard R, Catalan R, Foz M, Castellano SJM. Plasmatic arginine vasopressin levels in total and partial diabetes insipidus.  
J Endocrinol Invest 1985 Apr;8(2):127-130.
- 27-Streeten DHP, Moses AM, Miller M. Disorders of neurohypophysiology.In:Isselbacher KJ,Adams RD,Braunwald E,Petersdorf RG,Wilson JD,eds.Harrison's principles of internal medicine. 9th ed.New York:McGraw-Hill, 1980:1684-1694.
- 28-Miller M, Dalakos T, Moses AM. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion.  
Ann Intern Med 1970;73:721-729.
- 29-Marek J, Loutocky A, Pacovsky V. Ten year experience with dDAVP in treatment of diabetes insipidus.  
Endokrinologie 1978;72:188-194.

- 30-Carraro A, Fano M, Cuttica M, Bernareggi V, Giusti M, Giordano G. Long-term treatment of central diabetes insipidus with oral DDAVP. *Minerva Endocrinol* 1992 Oct-Dec;17(4):189-193.
- 31-Westgren U, Wittstrom C, Harris AS. Oral desmopressin in central diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 1986 Mar;61(3):247-250.
- 32-Kallen BA, Carlsson SS, Bengtsson BK. Diabetes insipidus and use of desmopressin during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1995 Feb;132(2):144-146.
- 33-Moses AM, Numann P, Miller M. Mechanism of chlorpropamide-induced antidiuresis in man: evidence for release of ADH and enhancement of peripheral action. *Metab Clin Exp* 1973;22:59-66.
- 34-Robertson GL, Harris A. Clinical use of vasopressin analogues. *Hosp Pract* 1989;24:114-139.
- 35-Matsukura S, Matsumoto J, Chihara K, Yoshimoto Y, Fujita T. Clofibrate-induced myopathy in patients with diabetes insipidus. *Endocrinol Jpn* 1980 Jun;27(3):401-403.
- 36-Gold PW, Robertson GL, Ballenger JC, Kaye W, Chen J, Rubinow DR, Goodwin FK, Post RM. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:952-957.
- 37-Laycock JF, Lewis AF. Potentiation of the response to vasopressin (pitressin) by treatment with a combination of chlorpropamide and chlorothiazide in brattleboro rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus. *Br J Pharmac* 1977;59:11-16.
- 38-Coculescu M, Dumitrescu C. Etiology of cranial diabetes insipidus in 164 adults. *Endocrinologie* 1984 Apr-Jun;22(2):135-139.
- 39-Sato N, Ishizaka H, Yagi H, Matsumoto M, Endo K. Posterior lobe of pituitary in diabetes insipidus: dynamic MR imaging. *Radiology* 1993, Feb;186(2):357-360.



- 40-Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus.  
Am J Neuroradiol 1991,May-Jun;12(3):533-542.
- 41-Kayaalp Oğuz: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. İkinci baskı, 1983;2:823-824.
- 42-Kaplowitz PB, D'Ercole AJ, Robertson GJ. Radioimmünoassay of vazopressin in familial central diabetes insipidus.  
The Journal of Pediatrics 1982, 100(1):76-81.

