

Güncel Gelişmeler Işığında Hiponatremi ve Yönetimi

Recent Developments in Hyponatremia and Its Management

ÖZ

En sık izlenen elektrolit bozukluğu olan hiponatremi, sodyum ve su arasındaki mükemmel dengenin birçok farklı nedene bağlı olarak bozulması sonucu gelişebilmektedir. Hiponatremi tanısı ve tedavisinde bu faktörlerin tespiti önemlidir. Hiponatremi ile ilişkili belirtiler çoğunlukla hiponatreminin gelişme hızı ve derinliğine bağlıdır. Akut hiponatremiye bağlı gelişen beyin ödemi ve kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesine bağlı gelişen osmotik demiyelinasyon artmış ölüm riskine neden olmaktadır. Bu nedenle uygun olmayan tedavi yaklaşımları morbidite ve mortalitede artışa yol açabilir. Yakın zamanda hiponatremi tanısı ve tedavisi ile ilgili yeni kılavuz ve uzman görüşleri yayınlanmıştır. Ancak önerilerle ilgili tartışmalar hala sürmektedir. Biz bu derlemede, hiponatremi ile ilgili güncel gelişmeleri özetledik ve hiponatremi yönetimindeki farklı yaklaşımları tartıştık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hiponatremi, Kılavuzlar, Sodyum

ABSTRACT

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder and can develop due to many different reasons disrupting the perfect balance of sodium and water. Determination of these factors is important in the diagnosis and treatment of hyponatremia. Symptoms of hyponatremia depend mostly on the rate of development. Brain edema due to acute hyponatremia and osmotic demyelination due to rapid correction of chronic hyponatremia can cause an increased risk of death. Inappropriate therapeutic approaches can therefore lead to an increase in morbidity and mortality. New guidelines about the diagnosis and treatment of hyponatremia have been published recently. However, there is controversy regarding some of these recommendations. In this review, we summarize the current literature on hyponatremia and discuss the different approaches in hyponatremia management.

KEY WORDS: Hyponatremia, Guidelines, Sodium

SODYUM ve SU DENGESİ

Organizmada; su, arter kan basıncı, osmolarite ve pH gibi birçok kritik yapıyı sürekli olarak kontrol eden; algılayıcılar (afferent yapı), algılayıcılarla elde edilen bilgiyi değerlendiren bir merkez ve merkezin oluşturduğu yanıtı icra eden molekül ve dokular (efferent yapı) vardır. Su ve sodyum (Na⁺) dengesi için; algılayıcılar kardiyovasküler sistemde bulunurken (baroreseptör vb.), merkez beyin (hipotalamus) ve beyin sapıdır. En önemli efferent organ ise böbreklerdir. Ek olarak, bu sistemin trafiğini kusursuz hale getiren birçok molekül (antidiüretik hormon

[ADH], katekolaminler, anjiyotensin II vb.) bulunmaktadır (1). Bu sayede, serum Na⁺ konsantrasyonu; çok değişken sıvı alımı, katı gıda tüketimi ve idrar dışı sıvı kayıplarına rağmen çok dar bir aralıkta (135-145 mmol/l) tutulur.

Su ve Na⁺ değerinin dengede tutulmasının temel amaçları; damar yatağındaki hacmin kontrolü, doku kan dolaşımının istenilen düzeyde kalmasının sağlanması için gereken arteriyel basınç kontrolü ve hücre içi ve dışı parçacık yoğunluğunun (tonisite) devamıdır (2). Dolayısıyla böbrek; su, Na⁺, osmolarite ve basınç kontrolünün tamamında anahtar rol oynayan icracı bir organdır.

Simge BARDAK
Kenan TURGUTALP
Serap DEMİR
Ahmet KIYKIM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı,
Mersin, Türkiye



Geliş Tarihi : 08.11.2014

Kabul Tarihi : 27.01.2015

Yazışma Adresi:

Simge BARDAK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
Tel : +90 324 241 00 00

E-posta : bardaksimge@gmail.com

Osmolarite bir madde değil, belirli bir sıvı hacmindeki dengeli parçacık oranının ifadesidir ve çok dar bir aralıkta tutulur (285-295 mOsm/l). Organizmada hücre dışı sıvı osmolaritesinin %90'lık kısmı Na^+ ve eşdeğer anyonlarca karşılanır. Bu nedenle osmolarite hesaplanırken $2x[\text{Na}^+]$ ifadesi kullanılır. Na^+ dengesi su dengesini, su dengesi de basınç dengesini beraberinde getirir. Bu nedenle organizma, su ve Na^+ değerini birbirinden bağımsız sistemlerle değil, osmolariteyi hedefleyerek dengeler.

Böbrekler sistemden atmak zorunda olduğu Na^+ miktarını ölçemez. Dolaylı bilgilerle bu düzenlemeyi yapar. Yukarıda anlatıldığı üzere, sistemik basınç ve böbrek dokusu içindeki damar basıncı bu konuda en önemli uyarıcılardandır. Böbreklerden Na^+ atılımı iki değişkenin kontrolü altındadır; glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve tübüler Na^+ geri emilim kapasitesi. Tübüllerden Na^+ geri emilimi; renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS), renal sempatik sinirler, arteriyel kan basıncının böbrekler üzerine etkisi (basınç natriürezisi) (3) ve atrial natriüretik peptid (ANP) (4) tarafından kontrol edilir. Basınç diürezisi ve natriürezisi hücre dışı sıvı durumuna ve renal arter basıncına bağlıdır. Buna karşın Na^+ dengesinin bağımsız kontrolünün çoğu, distal nefronda gerçekleşir. GFH ne kadar yüksekse distal nefrona gelen Na^+ miktarı o kadar fazladır. Na^+ atılımının ince ayarı nefronun bu kısmında olur (5). Uzun dönem Na^+ kontrolünde, aldosteron etkisiyle distal nefronun Na^+ geri alımı önemli rol üstlenir. Tüm filtre edilen Na^+ miktarının sadece %2'si aldosteron kontrolü altındadır (522 mmol/gün [~ 30 gr tuz]) (6).

Benzer şekilde Na^+ atılımında olduğu gibi su atılımında da kavramsal 2 bileşen vardır; suyun izotonik bir sıvı olarak Na^+ ile birlikte emildiği bir proksimal nefron segmenti ve suyun sodyum Na^+ değerinden bağımsız olarak geri emilebildiği distal nefron segmenti. Distal nefrondaki su geri emilim hızı asıl olarak toplayıcı kanallardaki etkisi ile ADH tarafından belirlenir (7). Hücre dışı hacimde azalma (ishal, kusma vb.) refleks olarak RAAS aktivasyonunun yanı sıra ADH'nın hipofizden serbestleşmesine de neden olur. Tersine artmış damar içi basınç ADH reseptörlerinin inhibisyonuna neden olarak ADH salgılanmasını azaltır.

YAŞLANMA ve SODYUM DENGESİ

Yaşlanma ile serum elektrolit düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, organizmanın sıvı veya diyet değişikliklerine uyumunun zayıfladığı görülür. Yaşlılarda bu uyumu zayıflatan en önemli etmenler; GFH'nın azalması, yaşlanma ile böbrek tübüllerinde Na^+ emiliminde ve atılımında görülen değişiklikler, böbrek konsantrasyon (en yüksek 800 mOsm/l) ve dilüsyon (en fazla 100 mOsm/l) kapasitesinde azalma (8), ADH'ya karşı tübüler yanıtın azalması, susama eşiğinin yükselmesi, RAAS etkinliğinde azalma, su ve tuz metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımında artış ve eşlik eden klinik sorunların artmasıdır (9). Sonuçta; bu yaş grubunda Na^+ ve su dengesinde sapmaların daha yüksek oranda ortaya çıkması öngörülebilir.

Turgutalp ve ark., yaşlı ve çok yaşlı kişilerin; oral alımlarının yetersiz olmasının, RAAS'ı bloke eden ajanlar ve diüretik ilaç almalarının toplumda kazanılmış hiponatremi gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (10). Öte yandan, tiyazid grubu diüretiklerin düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlılarda gençlere oranla daha sık (10-16 kat) ve ölümcül seyreden hiponatremi gelişebilmektedir (11, 12). Bu nedenle yaşlılarda RAAS blokerleri yanında tiyazid grubu diüretik kullanılırsa hiponatremi riski açısından dikkatli olunmalıdır.

HİPONATREMİ TANISI

Hiponatremi; serum sodyumunun <135 mmol/l olmasıdır (13).

EPİDEMİYOLOJİ

Hiponatremi en sık izlenen elektrolit bozukluğudur (13, 14). Acil servise başvuran hastaların %15-20'sinde (15), hastanede yatan hastaların ise %30'a varan kısmında gözlenmektedir (14). Hastanede yatanlarda tesbit edilen hiponatreminin %40-75 kadarının ise iyatrojenik olması düşündürücüdür (16). Bu durum, hekimlerin hasta izlem stratejilerini gözden geçirmelerini gerektirmektedir. Hiponatremi, akut konjestif kalp yetersizliği tablosundaki hastaların %27'sinde (17), sirozlu hastaların ise %50 kadarında (18) görülebilmektedir. İlerleyen yaş hiponatremi için bir risk faktörüdür (19).

SINIFLAMA

Hiponatremik hastada, altta yatan etiyolojik faktör(ler) hemen ortaya konmadığı için sıvı durumu değerlendirmesi ve idrar elektrolit ölçümleri ile hasta konumlandırılmaya ve tedavisi başlatılmaya çalışılır. Dolayısıyla hiponatremi sınıflaması; organizmanın volüm durumuna, tonisiteye, etiyolojik faktörlere, serum Na^+ düzeyine ya da belirtilere göre yapılabilir. Bu sınıflama çabalarından hiçbiri; kesinlikle uyulması gereken, tartışmasız veya eksiksiz değildir.

Serum Sodyum Düzeyine Göre Sınıflama

İyon-spesifik elektrotlarla yapılan ölçümlerde serum Na^+ 130-135 mmol/l arasında ise hafif, 125-129 mmol/l ise orta, <125 mmol/l ise derin hiponatremi olarak adlandırılır (15).

Hiponatremi Gelişim Süresine Göre Sınıflama

Hiponatremi, 48 saatten daha kısa sürede meydana geldiği kesirse akut, 48 saatten daha uzun sürede meydana gelmişse kronik hiponatremi olarak sınıflandırılır. Eğer hiponatreminin ne kadar sürede geliştiği bilinmiyorsa kronik hiponatremi olarak değerlendirilmelidir (15). Ameliyat sonrası dönemde, prostat rezeksiyonu veya endoskopik uterin rezeksiyon sonrası, polidipsi, egzersiz, tiyazid diüretik kullanımı, 3,4-Methylenedioxymetamfetamin kullanımı, kolonoskopi hazırlığı, oksitosin, yeni başlanan desmopressin tedavisi sonrası akut hiponatremi gelişebilir (20).

Klinik Belirtilere Göre Sınıflama

Hiponatreminin biyokimyasal değerine bakılmaksızın hastanın klinik belirtilerine göre yapılan sınıflamadır. Sadece bulantı, konfüzyon, baş ağrısı varsa; hafif hiponatremi, kusma, kardiyö-respiratuar baskılanma, derin somnolans, bayılma, Glaskow koma skalasının ≤ 8 olması ise derin hiponatremi olarak sınıflandırılır (15). Ancak bu belirtilerin hiponatremi dışı nedenlerden kaynaklanmadığının da ispatlanması gerekmektedir.

Plazma Osmolaritesine Göre Sınıflama

Hiponatremi, ölçülen plazma osmolaritesine göre izotonik, hipertonic (>295 mOsm/kg) ve hipotonik (<275 mOsm/kg) olarak sınıflandırılabilir. İzotonik hiponatremi, sıklıkla psödohiponatremide izlenmekte, hipertonic hiponatremi ise hiperglisemi, glisin, mannitol veya sorbitol içeren irrigasyon solüsyonlarının sistemik emilimine bağlı gelişebilmektedir (15, 21).

“Ölçülen” serum osmolaritesinin <275 mOsm/kg olması her zaman hipotonik hiponatremiye işaret ederken, “hesaplanan” osmolaritenin <275 mOsm/kg olması durumunda hiponatremi; hipotonik, izotonik veya hipertonic olabilir (14). Hesaplanan osmolarite şu formülle elde edilir: $2x[Na^+]_{\text{serum}} + [Kan \text{üre azotu}]_{\text{serum}}/2.8 + [Glukoz]_{\text{serum}}/18$.

Hipotonik hiponatremi hastanın volüm durumuna göre; hipovolemik, hipervolemik veya övolemik olarak üçe ayrılır (21). Hipovolemik hiponatremide hem su hem Na^+ kaybı vardır, ancak Na^+ kaybı su kaybına göre daha fazladır. Hasta klinik olarak hipovolemiktir. Hipovolemik hiponatremi böbrek ve böbrek dışı kayıplara bağlı gelişir. Diüretik kullanımı, mineralokortikoid eksikliği, tuz kaybettiren nefropati, renal tübüler asidoz ve metabolik alkaloz, ketonüri, osmotik diürez ve serebral tuz kaybı hipovolemik hiponatremiye yol açan renal nedenler arasında yer alır (21).

Serebral tuz kaybı, kafa travması ve subaraknoid kanama gibi kafa içi sorunlarda izlenmekte, patogenezinde “brain natriuretic peptide” (BNP) artışına bağlı Na^+ ve Cl^- kaybı olması (22) ve buna bağlı baroreseptör aracılı ADH salınımı ile su tutulması yer almaktadır. Hipovolemi dışında uygunsuz natriüzeze yol açması nedeniyle uygunsuz ADH salınımı sendromunun (UADHS) benzeridir. Tedavisinde sıvı kısıtlamasının aksine sıvı verilmesi esastır (15). Kemoterapi sonrası gelişen tübülopati, analjezik nefropatisi, medüller kistik böbrek hastalığı ve böbreğin Na^+ geri emilimini bozan bazı ilaçlar da böbrekten Na^+ kaybına neden olmaktadır (23). Hipovolemik hiponatremiye yol açan, etkin dolaşan kan hacmini azaltan böbrek dışı nedenler arasında; kusma, diyare, aşırı terleme, pankreatit, yanık ve travmaya bağlı üçüncü boşluğa kayıplar sayılabilir (21).

Övolemik hiponatremi ADH'nın uygunsuz salınımı veya az miktarda solüt alımına bağlı olarak fazla sıvı alımı ve bozulmuş sıvı atılımı ile vücut suyunda net artış sonucu gelişir (15). Övolemik hiponatremi; glukokortikoid eksikliği, hipotiroidi,

stres, ilaçlar ve UADHS'ye bağlı gelişebilir (21). En önemli nedeni UADHS'dir (13). UADHS'de ADH salınımı etkin serum osmolaritesi veya dolaşan hacimden bağımsız olarak gerçekleşir (15). UADHS tanısında düşük plazma osmolaritesi (<275 mOsm/kg) ve uygunsuz idrar konsantrasyonu (idrara osmolaritesi >100 mOsm/kg) tanısal değere sahiptir (14). Diyetle normal su ve tuz alımı olan, diüretik kullanmayan bir kişide idrarla Na^+ kaybının >30 mmol/l olması, adrenal, tiroid, hipofiz veya böbrek yetmezliğinin olmaması tanıda gereklidir (15, 24). Serum ürik asit düzeyinin <4 mg/dl, serum üre değerinin <26.6 mg/dl olması, %0.9 salin infüzyonu ile hiponatreminin düzelmemesi, fraksiyone Na^+ atılımının >0.5 , fraksiyone üre atılımının >55 , fraksiyone ürik asit atılımının >12 olması, sıvı kısıtlaması ile hiponatreminin düzelmesi destekleyici kriterler arasında yer alır (15). Maligniteler (en sık küçük hücreli akciğer kanseri), pulmoner hastalıklar (pnömoni, tüberküloz, astım vb), santral sinir sistemi hastalıkları (tümör, subaraknoid kanama, ensefalit, menenjit vb), ilaçlar (SSRI [en sık], ekstazi vb.) UADHS'ye yol açan nedenler arasındadır. Hastanede yatan hastalarda; genel anestezi, bulantı, ağrı, stres ve birçok ilaç osmotik olmayan ADH salınımı için uyarıcı olabilmektedir (15).

Hipervolemik hiponatremide organizmada su ve Na^+ artışı görülür. Ancak su artışı Na^+ artışından fazladır. Bu durum, akut veya kronik böbrek hasarı, konjestif kalp yetersizliği, nefrotik sendrom ve sirozlu hastalarda izlenebilmektedir (22). Periton diyalizi olan hastalarda, ikodekstrin bazlı periton diyaliz solüsyonlarının kullanımı ile de hiponatremi gelişebilmektedir (25).

PSÖDOHİPONATREMİ

Serum lipid ve proteinlerinin yüksek olması durumunda laboratuvarında serum Na^+ değeri yanlış olarak düşük bulunur. Psödohiponatremi iyon-selektif elektrod yöntemine göre flame fotometrik ölçümlerde daha sık görülür. Çünkü bu yöntemle serum seyreltilmemektedir (26).

KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Hiponatremide görülen belirtiler, Na^+ molekülüne özgü değil tonisite değişimine bağlıdır. Tonisite değişikliği yoksa belirti de yoktur. Belirtiler büyük oranda, tonisite değişikliğine yol açan hiponatreminin gelişme hızına bağlıdır. Hafif-orta düzeyde hiponatremi, hızlı gelişmediği takdirde genelde belirti vermez. Hızlı geliştiğinde veya derin olduğunda, bulantı, başağrısı gibi belirtiler gelişebilmekte ve klinik tablo; uykuya eğilim, psikoz, nöbet, koma, solunum durması, beyin sapı herniasyonu ve ölüme sonuçlanabilmektedir (27). Yaşlı hastalarda hafif hiponatremi, sık düşme ve dikkat eksikliği, kognitif fonksiyon bozukluğunun önemli bir nedeni olabilir (28). Kronik belirtisiz hiponatremisi olan yaşlı hastalarda kırık riskinin (29) ve osteoporoz sıklığının artmış olduğu saptanmıştır (30). Ayrıca, hiponatremili hastalarda görülen nörolojik sorunların bir kısmı da tedavi aşamasındaki hatalı yaklaşımlardan kaynaklanmaktadır.

Hangi Özellikler Belirti ve Bulguların Daha Şiddetli Olmasını Belirler?

Hiponatremik ensefalopati gelişiminde serum Na⁺ düzeyi dışında yaş, cinsiyet, hipoksi gibi faktörler de rol oynar (31). Hipoksik olay geçiren, altta yatan ciddi karaciğer hastalığı olan kişilerde ve premenapozal kadınlarda hiponatremik ensefalopati daha sıklıkla gelişmektedir (32). Hipoksi, beynin hiponatremiye uyumunu engellemekte, hiponatremik ensefalopatiyi kötüleştirir. Hiponatreminin kendisi de beyin kan akımını ve arteriyel oksijen içeriğini azaltır (31). Ameliyat sonrası dönemde gelişen hiponatremik ensefalopatide ve premenapozal kadınlarda ölüm ve kalıcı beyin hasarı gelişme riski daha yüksek tespit edilmiştir (33). Kadınlarda seks steroidleri (östrojenler), beyin uyumunu engellemekte, ADH düzeyini artırmakta, serebral vazokonstriksiyon ile beyin dokusu dolaşımını bozmaktadır (31).

Hiponatremide Beyin Dokusunda Görülen Değişiklikler

Na⁺ ile su dengesinin yakın ilişkisi ve santral sinir sisteminin bu konuda katı sınırlarının olması nedeniyle Na⁺-su dengesizliğinde nörolojik belirtiler sık izlenmektedir (34). Beyin ve plazma arasındaki osmotik fark nedeniyle su ilk 30 dakika içerisinde beyin hücresi içerisine kaymakta ve beyin ödemi ile sonuçlanmaktadır. Beyin dokusundaki bu geçişten aquaporin-4 sorumlu tutulmaktadır. Bu tablo genellikle hızlı gelişen hiponatremilerde, beynin uyum için yeterli süresi olmadığında izlenir (27). Hiponatremi, kafa içi kitle veya hepatik ensefalopati gibi başka nedenlere bağlı gelişen beyin ödemi tablosunu da kötüleştirir (35).

Kronik yavaş gelişen hiponatremide plazma tonisitesindeki değişikliklere, beyin uyum sağladığı için genellikle hastaların yakınması yoktur (27). Kronik hiponatremide beyin hücrelerinden osmotik aktif maddeler (Na⁺, potasyum, taurin, betain, miyoinozitol, glutamat, glutamin gibi organik osmolitler) ve su kaybı gerçekleşmektedir. Bu beyin ödemi gelişimine karşı koruyucu bir mekanizmadır (36). Hiponatremiye beynin uyumu 24 saatte belirginleşir ve 2-3 gün içinde en üst düzeye ulaşır (35). Ancak beyin ödemi riskini azaltmak için gösterdiği uyum çabası, kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesinde beyni hasarlanmaya duyarlı hale getirir (37).

Osmotik Demiyelinasyon (Miyelinolizis)

Hiponatremi düzeltilmeye başladığında organik solütler aynı hızda değişmemekte ve bu beyinde, özellikle ponsta, miyelinolizis (demiyelinasyon) gelişimine neden olabilmektedir (35). Santral pontin demiyelinasyonda (SPD); dizartri, disfaji, quadriparezi, pupiller-okulomotor anormallikler, bilinç durumunda değişiklikler gelişebilmektedir (37). SPD'nin klinik belirtileri, hızlı düzeltmeyi takiben birkaç gün sonra gelişmeye başlar. Klasik olarak psödobulber paralizi ve spastik quadriparezi izlenir. Kesin tanıda MRI kullanılmakla beraber, radyolojik bulguların 3-4 hafta sonrasında gelişebilmesi nedeniyle negatif MRI sonuçları SPD'yi dışlamamaktadır (35).

Demiyelinasyon Sadece Pons'a mı Özgü?

Demiyelinasyon beyinde simetrik olarak gelişir. Organik osmolit kaybının en fazla olduğu yerler, hızlı düzeltilmeden en fazla etkilenecek alanlardır (38). Pons dışında; subkortikal alan, bazal gangliyonlar ve beyincik bu konuda en hassas alanlardır (37). Etkilenen diğer bölgelere göre belirti ve bulgular değişebilir. Pons dışı demiyelinizan lezyonlar varlığında psikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile mutizm, parkinsonizm, distoni ve katatoni gibi hareket bozuklukları da izlenebilir (37).

Demiyelinasyonda Etken Hiponatremi mi, Tedavi mi, Başka Faktörler Var mı?

Demiyelinasyon gelişiminde; başlangıçtaki serum Na⁺ değeri, hiponatreminin süresi ve düzelme hızı gibi risk faktörleri tanımlanmıştır. Osmotik demiyelinasyona yatkınlığı artıran faktörler ise; alkolizm, malnütrisyon, karaciğer hastalığı, hipokalemi ve kalsinörin inhibitörü kullanımınıdır (37). Ancak bu etkenlerin hiçbirinin etkinliği deneysel modellerde doğrulanmamıştır. Hipoksi, hiponatremi ile ilişkili beyin hasarında olduğu gibi demiyelinizan beyin lezyonlarının patogenezinde rol almaktadır (32). Uzun süreli diüretik kullanımı, psikojenik polidipsi, yanık, karaciğer nakli, hipofiz cerrahisi, ürolojik ve jinekolojik cerrahi sonrası durumlar (özellikle glisin infüzyonu verilmişse) SPD ve pons dışı demiyelinasyon ile ilişkilidir (37).

Demiyelinasyon Tedavi Edilebilir mi?

Santral demiyelinasyon geliştikten sonra etkin bir tedavisi yoktur. Bu nedenle primer koruma esastır. Kesin olarak önerilen tek tedavi destek tedavisidir (37). Santral demiyelinasyon tanısından hemen sonra agresiv plazmaferez yapılabilir (39). Öngörülen düzeltme hızı aşılmışsa, osmotik demiyelinasyon gelişen olgularda desmopressin, hipotonik sıvı infüzyonu gibi yaklaşımlar denenebilir (40).

Demiyelinasyonun Klinik Sonuçları Nelerdir?

Santral miyelinolizisin iyileşmesi değişkendir. Birçok nörolojik belirti ve bulgu kalıcı olabilir (27). Klinik veya radyolojik bulgular öngördürücü değildir. Klinik sonuç; ölüm, kalıcı hasar veya tam iyileşme olabilir (37). Osmotik demiyelinasyon diyaliz hastalarında pek izlenmemektedir. Altta yatan mekanizma tam bilinmemekle beraber ürenin inefektif bir solüt olarak kolayca hücre membranından geçmesi ve hemodiyaliz sırasında Na⁺ hızı hızlı geçişinden korunması ile açıklanmaya çalışılmıştır (37).

MORTALİTE ÖNGÖRDÜRÜCÜSÜ OLARAK HİPONATREMİ

Hiponatremi doğrudan ya da dolaylı olarak artmış ölüm riski ile ilişkilidir (41). Akut hiponatremide gelişebilen beyin ödemi ve kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesine bağlı gelişen osmotik demiyelinasyon ölümle sonuçlanabilmektedir. Kronik hafif düzeyde hiponatreminin de mortaliteyle ilişkili

olduğu tespit edilmiştir (42). Yaşlılarda hiponatremi nedeniyle hastaneye tekrarlayan yatışların sık olduğu ve bunun da bir yıllık mortalitede artış ile gittiği gösterilmiştir (43). İleri kalp yetersizliği veya karaciğer sirozu gibi durumlarda da hiponatremi alta yatan hastalığın ciddiyetini göstermekte, mortalitede artışla seyretmektedir (42).

ETİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hiponatremik hastalarda, hiponatremiye yol açan alta yatan nedenin araştırılması gerekmektedir. Eşlik eden hastalıklar, ilaçlar, sıvı alım miktarı, idrar miktarı, böbrek dışı kayıplar anamnezde sorgulanmalı, fizik muayenede hastanın sıvı durumu ve nörolojik muayenesi değerlendirilmelidir (44). Ancak hiponatremik hastalarda sıvı durumunun tek başına klinik değerlendirilmesi düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir, hiponatreminin yanlış sınıflanmasına neden olabilir (45). İdrar osmolaritesi ve idrar Na⁺ konsantrasyonu bu konuda yardımcı olabilir. Hipotonik hiponatremide idrar osmolaritesi ≤100 mOsm/kg ise, fazla su alımı reset osmostat veya düşük solüt alımı düşünülmelidir. Hipovolemik hiponatremik hastalarda dilüe idrarın bir nedeni de izotonik sıvı tedavisidir (46). İdrar osmolaritesi >100 mOsm/kg ise, idrar Na⁺ konsantrasyonu değerlendirilmeli; idrar Na⁺ konsantrasyonu ≤30 mmol/l ise, neden etkin arteriyel volüm azalması iken, >30 mmol/l ise hücre dışı sıvı değerlendirmesi yapılmalı, diüretik kullanımı sorgulanmalıdır (15).

Sodyum Dengesini Etkileyen İlaçlar

İlaçlar ADH salınımını artırarak veya toplayıcı kanallarda ADH etkisini artırarak UADHS'ye neden olabilmektedir (15). Antipsikotikler, antidepresanlar (trisiklik, selektif serotonin geri alım inhibitörleri), narkotikler, halüsinojenikler (N-methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine[ecstasy]), antikonvülzanlar (karbamazepin), anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, antineoplastik ajanlar (vinkristin, vinblastin, siklofosfamid), oksitosin, ADH analogları (desmopressin), sülfanilüre (klorpropamid) ve klofibrat UADHS'ye neden olabilir (44). Bazı antibiyotikler (penisilinler, amfoterisin B, demeklosiklin vb.) de aynı tabloya neden olabilir (47).

Diüretiklerden özellikle tiyazid içeren kombinasyonlarda ciddi hiponatremi gelişebilmektedir (48). Tiyazidlerin hiponatremi yapıcı etkisi hem böbrekten Na⁺ ve sıvı kaybını artırarak hem de direkt etkiyle ADH salınımına neden olması ve toplayıcı kanalların ADH'ya cevabını artırması ile açıklanmaktadır (15). Diüretiklere bağlı potasyum kaybı da hiponatremiye neden olabilmektedir (49). Klortalidon ve hidroklorotiyazidin eşit dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, klortalidon ile artmış hiponatremi riski saptanmış, ancak benzer kan basıncı düşüşü sağlayabilmek için hidroklorotiyazide göre daha düşük doz klortalidon kullanılması, eşit dozlarında izlenen artmış hiponatremi riskini kompanse edebilmektedir (50). İdrarla Na⁺ atılımının artmasına rağmen, loop diüretiklere bağlı hiponatremi nadiren gelişebilmektedir. Loop diüretikler renal

medülladaki osmolaliteyi azaltmakta ve böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğini sınırlandırmaktadır (51). Spironolaktin gibi mineralokortikoid reseptör blokerleri de hiponatremiye katkıda bulunabilir (52). Tüm diüretikler hiponatremi ile ilişkili olabilmekle beraber, hiponatremi en sık tiyazidlere bağlı gelişmektedir (41). Ancak diüretik kullanımı diğer hiponatremi nedenlerini dışlamaz. Özellikle diüretik kesildikten sonra da devam eden hiponatremilerde diğer nedenler mutlaka gözden geçirilmelidir (15).

KANSER ve HİPONATREMİ

Hiponatremi, kanser hastalarının takibi sırasında en sık karşımıza çıkan elektrolit bozukluğudur ve çoğunlukla küçük hücreli akciğer kanserine eşlik eder. Ancak diğer solid tümörler ve hematolojik malignansilerde de görülebilir. Hiponatremi sıklığı kanser türüne göre farklılık göstermekte olup, küçük hücreli akciğer kanserinde referans alınan Na⁺ değerine göre değişmek üzere %15-44 arasında bildirilmektedir (53).

Toplumda hiponatreminin yüksek ölüm riski için bağımsız bir belirleyici olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (54-56). Hiponatreminin varlığı ve/veya düzeltilememesi kanser hastasında da prognoz için kötü bir belirteçtir. Hastanede yatış süresini uzatmakta, yatış maliyetini ve mortalite riskini artırmaktadır (57-61). Hiponatreminin kanser tedavisine cevabı etkileyebileceği, remisyon süresini kısaltabileceği de öne sürülmüştür (59). Ayrıca hiponatremi, fazla hidrasyon gerektiren kemoterapi seçeneklerinin kullanımını kısıtlayabilir (66). Ancak, hiponatreminin tüm sayılan bu olumsuz sonuçların bağımsız nedenlerinden biri mi yoksa sadece hastalığın şiddetinin bir göstergesi mi olduğu tartışmalıdır (62).

Kanser hastasında hiponatremi nedenlerinin başında UADHS yer almaktadır. UADHS en sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülmekte olup sıklığı %11-15 arasındadır. Baş-boyun kanserlerinde %3 sıklıkta görülmekteyken, diğer solid ve hematolojik tümörlerde ise nadir olgu bildirimleri vardır (63). Sebebi paraneoplastik olabileceği gibi kullanılan ilaçlar ve kemoterapötik ajanlar da olabilir. Ancak ayırıcı tanı yaparken kanser hastasında hipotiroidi, adrenal yetmezlik, ağrı ve emosyonel stres ve ilaçlar da (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, selektif serotonin re-uptake inhibitörleri) hatırlanmalıdır.

Kanser olgularında hiponatreminin diğer daha nadir görülen sebepleri ise, serebral tuz kaybı, mineralokortikoid eksikliği, kusma ve diyare ile gastrointestinal kayıp, ilaçlar (sisplatin, diüretikler, karboplatin, siklofosfamid, narkotikler vb.), primer polidipsi, barsak obstrüksiyonu, pankreatit, kas travması veya yanıklar gibi üçüncü boşluğa kayıplar, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ile akut ve kronik böbrek yetmezliği sayılabilir (62).

Bir kanser hastasında hiponatremi yönünden dikkat edilmesi gereken 2 husus vardır. Birincisi, hiponatremi belirti ve bulguları, özgün olmadığı için söz konusu hastalığa veya

hastalık için kullanılan kemoterapötik ajanlara bağlanabilir ve hiponatreminin gözden kaçmasına, tedavinin gecikmesine yol açabilir. O nedenle ilgili belirti ve bulgular olduğunda derhal serum Na⁺ düzeyinin bakılması hatırlanmalıdır. İkincisi ise, tedavi yaklaşımları farklı olduğu için hiponatremi etiyojisinin net olarak ortaya konması gerekir. Örneğin, UADHS'de sıvı kısıtlaması yapılması ve %3 lük NaCl solüsyonu verilmesi veya gereğinde aquaretiklerin kullanılması gerekirken (64), dehidratasyona bağlı hiponatremide %0,9 NaCl vermemiz uygun olacaktır. Pankreatit nedeni ile ise sıvı replasmanın yanı sıra uygun antibiyotik tedavisi vermek gerekecektir. Eğer durum bir ilaç kullanımına ikincil ise bu ilacın kesilmesi yeterli olabilecektir (62).

EGZERSİZ İLİŞKİLİ HİPONATREMİ (EİH)

Maraton koşuları gibi; uzun, aralıksız ve zorlayıcı egzersizler (maraton: 40 km, 3-6 saat koşu ve triatlon: 3.8 km yüzme, 180 km bisiklet ve 40 km koşu vb.) sonrası ortaya çıkan bazan fatal seyirli olan, yeni tanımlanmış bir klinik sorundur (65). Genellikle egzersiz sırasında ya da sonraki 24 saat içinde serum Na⁺ değerinin <135 mmol/l olmasıyla tanı konur (66).

EİH'li sporcuların çoğunda yakınma yoktur. Belirtisiz EİH sıklığı %30-51 arasında iken belirtili olguların sıklığı <%1'dir (67). Bununla birlikte son yıllarda belirtileri olan EİH sıklığının arttığı gözlenmektedir.

EİH patogenezindeki en önemli etkenler, aşırı sıvı alımı ve osmotik olmayan ADH salınımındaki sürekliliğe (aşırı egzersiz, hipoglisemi, kas ağrıları ve heyecan vb.) bağlı idrar çıkımının az olmasıdır. Katedilen mesafe ve sürenin fazla oluşu (>4 saat), egzersiz öncesi ve sırasında aşırı sıvı alımı, çok düşük veya yüksek beden kitle indeksi, non-steroid antiinflamatuvar ve serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanılmış olması, aşırı sıcak ve nemli hava, EİH riskini artıran etkenlerdir (67).

Belirtiler hafiften ağıra değişebilir ve özel bir klinik görüntü yoktur. EİH'lı hasta belirtilerinin, sporun yapıldığı alana göre; sıcak çarpması, yüksek irtifa beyin ödemi, akut dağ hastalığı, yüksek irtifa akciğer ödemi gibi sorunlarla karışabileceği unutulmamalıdır (68).

EİH'nın önlenmesinde temel stratejiler; aşırı sıvı tüketiminden kaçınılması, sabit bir sıvı dozu kullanılmaması, susadıkça sıvı alınması ve alınan sıvının aynı zamanda kalori ve elektrolit içeren sıvılardan seçilmesi ile sporcuların bu konuda eğitilmesini içerir. Sporcuların; yarışma öncesi, sırası ve sonrasında kilo alıp almadığı sıkı izlenmelidir. Sporcuların %2-4 kilo vermesi sağlıklıdır. Daha fazla kilo vermeleri ya da kilo almaları EİH ve diğer sorunlar açısından risk oluşturur. Öte yandan bazı klinisyenler aşırı ve uzun egzersiz boyunca sadece su içmek yerine beslenme öğelerinin de alınmasının EİH gelişmesini önleyebileceğini düşünmektedir (67).

Aktivite sonrası, şüpheli sporcularda serum Na⁺ değerinin çalşıılması önemlidir. Bu yapılmadan doğrudan izotonik ya

da hipotonik sıvı verilmesi EİH'yı daha da kötüleştirir (69). Nörolojik belirtileri gözlenen EİH şüpheli sporculara, i.v. 100 ml. %3'lük NaCl bolus olarak verilebilir ve gerekirse bu doz 10 dakika sonra tekrarlanabilir (67). Öte yandan bu hastaların, bu ilk tedavi girişimleri uygulanırken diğer yandan da hızlıca hastaneye ulaştırılmaları gerekir. Akciğer ödemi kliniği olan ya da hipoksik bulunan sporculara oksijen saturasyonu >%95 olacak şekilde mümkün olan en düşük dozda oksijen verilmelidir. Bu uygulama beyin ödemi bulunan EİH'lı hastanın tablosunun daha da kötüleşmesini engelleyecektir.

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Tedavi Yaklaşımında Genel Prensipler

Öncelikle hiponatreminin laboratuvar hatası olmadığını doğrulamak gerekmektedir. Hiponatremi tedavisinde altta yatan neden mümkünse ortadan kaldırılmalıdır (24). Hiponatremiye neden olabilecek ilaç ve uygulamalar varsa hemen durdurulmalıdır. Altta yatan nedenin çözülmesi ile genellikle Na⁺ düzeyi normale dönebilmektedir. Serum ve idrar elektrolitleri, osmolariteleri ve sıvı durumu değerlendirilmesi hiponatremi yönetimine yardımcıdır (34).

Ciddi belirti ve bulgu olmadığında, intravenöz sıvı veya ilaçlarla tedaviye gerek kalmadan hiponatreminin düzeltilmesi, aynı zamanda hastayı hızlı düzelmeye doğuracağı risklerden de koruyacaktır (46). Ciddi nörolojik belirti ve bulgusu olan kişilerde hastanın sıvı durumundan, hiponatremi sebebinden veya başlangıç süresinden bağımsız serum Na⁺ düzeyi acilen güvenilir aralığa çekilmelidir. Nörolojik belirtileri kontrol altına alacak kadar Na⁺ düzeyi yükselen hastalarda tedavinin devamı hiponatreminin gelişme süresine, altta yatan nedene ve hastanın sıvı durumuna göre planlanmalıdır (46).

Hiponatremide tedavi yaklaşımı, hiponatreminin akut veya kronik süreçte gelişmesi ile değişmektedir. Düzeltme hızı; hiponatreminin gelişme süresi, derecesi ve eşlik eden belirtilere bağlıdır (27). Akut hiponatremide beyin uyumunun tamamlanması için yeterli süre olmadığından, hızlı düzeltme osmotik demiyelinasyona neden olmamaktadır. Hiponatreminin gelişme süresi bilinmiyor veya >48 saat ise osmotik demiyelinasyon riski nedeniyle hızlı düzeltmeden kaçınılmalıdır (46).

Şiddetli Belirtileri Olan Hiponatremi Tedavisi

Ciddi nörolojik belirti ve bulgusu olan kişilerde hastanın sıvı durumundan, hiponatremi sebebinden veya başlangıç süresinden bağımsız serum Na⁺ düzeyinin acilen güvenilir aralığa çekilmesi gerektiğini savunan görüşler vardır (46). 2014 yılında Hiponatremi Kılavuz Geliştirme Grubu tarafından önerilen Hiponatremi Kılavuzu'nda; şiddetli belirtileri olan hiponatremik hastalara 150 ml %3 hipertonic salin infüzyonunun 20 dakikada verilmesi, 20 dakika sonra serum Na⁺ düzeyinin ölçülmesi, bu arada 150 ml %3 NaCl infüzyonun tekrarlanması önerilmiştir. Bu ardışık işlem 2 kez veya serum Na⁺ düzeyinde

5 mmol/l artış sağlanana kadar tekrarlanabilir olduğu da belirtilmiştir. İlk saatte serum Na⁺ konsantrasyonunda 5 mmol/l artış olması durumunda, hipertonic salin infüzyonun durdurulup nedene yönelik tetkiklerin başlanması, ilk 1 saatte 5 mmol/l artış sağlanamamışsa, iv %3 hipertonic salin infüzyonun Na⁺ konsantrasyonunda saatte 1 mmol/l artış olacak şekilde verilmesi önerilmektedir (15). Bu uygulama oldukça yakın biyokimyasal ve klinik izleme gerçekleştirilmelidir. Sadece klinik belirtilere bakarak hiponatremiyi hızlı düzeltmenin çeşitli sakıncaları olabilir. Hiponatremi belirtileri sadece hiponatremiye spesifik olmayıp aynı belirtiler başka hastalık ve bozukluklarda da görülebilir. Bu nedenle yakın biyokimyasal takip şarttır. Klinik uygulamada yakın sodyum takibinde gelişebilecek aksamalar hedeflediğimizden daha hızlı sodyum artışına neden olabilir ve hastaları hiponatreminin hızlı düzeltilmesinin getirebileceği bazı riskler altında bırakılabilir. Bu açıdan da klinisyenin dikkatli olması gerekmektedir. Günümüzde halen, şiddetli belirtileri olan hiponatremik hastada serum Na⁺ değerinin hızlı ve hedeflenenden fazla düzeltilmesi nedeniyle (17 mmol/l ilk 24 saat) osmotik demiyelinasyon gelişen olgular olduğu literatürde yer almaktadır (70).

Hiponatremi kılavuz geliştirme grubu kılavuzunda, orta-ciddi belirtili hiponatreminin düzeltme stratejisi ile ilgili henüz yeterli veri (randomize kontrollü çalışmalar) olmadığı da vurgulanmaktadır. Buna karşılık ilgili kılavuzda ciddi belirtili hiponatremide yavaş yükseltmeye bağlı gelişebilecek olan beyin herniasyonunun hızlı yükseltmeden dolayı olabilecek osmotik demiyelinizasyondan daha riskli olduğu ileri sürülmüştür.

Hiponatreminin gelişme hızına bakılmaksızın sadece belirtilerin ciddiyetine bakarak hastayı tedavi etmek ciddi bir hata olabilir. Çünkü hastanın belirtileri ciddi olup buna karşılık hiponatreminin kronik süreçte gelişmiş olması durumunda, serum Na⁺ düzeyinin hızlı yükseltilmesi ile osmotik demiyelinizasyon riski söz konusu olabilir.

Bütün bunlara karşılık şiddetli belirti gösteren hiponatremik hastaya daha sakin yaklaşılması gerektiğini bildiren görüşler de vardır. Bu hastalarda ilk 6 saatte serum Na⁺ değerinin 6 mmol/l yükseltilmesinin yeterli olacağı belirtilmektedir (71).

Şiddetli Belirtileri Olmayan Hiponatremi Tedavisi

Bu hasta grubunun medikal acil tedaviye ihtiyacı yoktur. Serum Na⁺ düzeyi her 4-6 saatte bir kontrol edilmeli. 24 saatte serum Na⁺ düzeyi ortalama 6-8 mmol/l yükseltilmelidir (71). İlgili kılavuzda, ilk 24 saatte 10 mmol/l diğer günlerde ise günde 8 mmol/l'den fazla Na⁺ artışından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Nihai hedef yine 130 mmol/l'dir (15).

Hiponatremi Gelişim Sürecine Göre Tedavi Yaklaşımı

Akut Hiponatremi Tedavisi

Eğer hastanın hiponatremisinin 48 saatten daha kısa sürede meydana geldiği kesin biliniyor ise yukarıda bahsedildiği gibi hipertonic salin infüzyonuyla acil ve hızlı düzeltme gerekir (14).

Kronik Hiponatremi Tedavisi

İlk 24 saatte serum Na⁺ düzeyi 10-12 mmol/l'den fazla, ilk 48 saatte ise 18 mmol/l'den fazla yükseltilmemeli, kronik hiponatremi ve serebral ödem bulgusu olan hastalarda serum Na⁺ yükselişi daha da yavaş olmalı, ilk 24 saatte 10 mmol/l'yi geçmemelidir (45). Kronik hiponatremi ve belirtileri olan hastalarda saatte 0.5 mmol/l hızda düzeltme hedeflenmesi (27) gerektiği şeklinde öneriler olmakla beraber yukarıda bahsedildiği gibi nörolojik belirtinin hızla kontrolünü hedefleyen daha yoğun tedavi yaklaşımları da gündeme gelmiştir (15).

Kronik belirtisiz hiponatremi tedavisinde ise (hipovolemik hastalar dışında) sıvı kısıtlaması ve/veya demeklosiklin/lityum/furosemid ve tuz desteği uygulanabilir (14, 27). Solüt alımı serbest su atılımının belirleyicisidir. Solüt atılımı ne kadar serbest su atılacağını ayarlar. Solüt alımında kısıtlama hiponatremi riskini artırırken, hiponatremi tedavisinde solüt alımında artış terapötik yaklaşımlardan bir tanesidir (72).

Volüm Durumuna Göre Tedavi Yaklaşımı

Hipervolemik Hiponatremi Tedavisi

Hipervolemik hastalarda hem Na⁺ hem sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Loop diüretikleri Na⁺ ve su atılımını artırmak için verilebilir (46). Hem kalp yetersizliğinde hem de sirozda potasyum tutucu bir diüretik kullanımı hipokalemi gelişimini engelleyecek ve ödemi ve asiti azaltacaktır (24). Vazopressin reseptör antagonistleri ve demeklosiklin bu tedavide önerilmemektedir (15).

Hipovolemik Hiponatremi Tedavisi

Sıvı açığının %0.9'lük izotonik NaCl ile 0.5-1.0 ml/kg/saat olacak şekilde yerine konması önerilmektedir (15, 16). Bu sıvı dozunun, aralıklı serum Na⁺ düzeyi bakılarak ayarlanması gerekir.

Övolemik Hiponatremi Tedavisi

Geleneksel tedavi yaklaşımı, sıvı kısıtlaması veya hipertonic solüsyon infüzyonu, serum Na⁺ değerinin düzelmesine ve belirtilerin iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Demeklosiklin ve lityum böbrek kollektör tübüllerinin vazopressine olan cevabını inhibe eder. Lityum nefrotoksik olması ve SSS yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. Demeklosiklin (2x300-600 mg/g) serbest su atılımını artırır ve etkisinin başlaması 1-2 haftayı bulur. Demeklosikline bağlı fotosensitivite, çocuklarda ve gebelerde diş ve kemik oluşumunda anormallikler bildirilmiştir (46).

ADH reseptör antagonistleri olan aquaretiklerse hedefe yönelik tedavide karşımıza çıkmaktadır (44). Vazopressin antagonistleri, hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisinde kullanılmaktadır (73). Lixivaptan (oral), tolvaptan (oral), satavaptan (oral, intravenöz) gibi V₂ reseptör antagonistleri ve V₂+V_{1A} reseptör antagonisti conivaptan (intravenöz olarak, 4 gün ile kısıtlıdır), elektrolitleri koruyarak su atılımına neden

olurlar (13, 45). Tolvaptan konjestif kalp yetersizliğinde, sirozda ve UADHS'de gelişen kronik hiponatremilerde kullanılmaktadır (74). Amerika Birleşik devletleri'nde, hepatotoksik yan etkisinden dolayı, tolvaptanın 30 günden fazla ve siroz gibi ciddi karaciğer hastalıklarında kullanılmamasını önerilmektedir (75).

Vazopressin antagonistleri akut hiponatremilerde ve hipovolemik hiponatremili hastalarda kullanılmamalıdır. V1A blokajı hipotansiyona, V2 blokajı ise su atılımını artırarak sıvı açığının derinleşmesine neden olacaktır (46).

Hiponatremi yönetiminde, kılavuzlar ya da uzman görüşlerinden faydalınırken hastanın klinik değerlendirilmesi esas alınmalıdır (76). Hiponatremi düzelmeyorsa, hiponatremiye yol açtığını düşündüğümüz neden yanlış olabilir veya nedenlerden sadece biridir. Tekrar tanısal değerlendirme gereklidir (15).

SONUÇ

Sonuç olarak hiponatremi; halen karmaşık olan, birçok açıdan mortalite ve morbiditeye neden olabilen ve belirtileri birçok sorunun belirtileri ile karıştırılabilecek oldukça yaygın bir klinik sendromdur. Özellikle ciddi klinik belirtileri olan hiponatremili olguların tedavisinde ve kronik hiponatremi üzerine eklenen akut hiponatremi olasılıklı hastalar konusunda değerli kanıtlar henüz oldukça yetersizdir. Son yıllarda akuaretiklerin de klinik kullanıma girmesiyle önemli bir tedavi enstrümanına sahip olan hekimlerin, bu etkili ve pahalı ajanların kullanımında seçici davranmaları ve dikkatli olmaları gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Despopoulos A, Silbernagl S: Color atlas of physiology. Kidney, Salt and Water Balance, 5th ed. Stuttgart: Thieme, 2003;168-171
2. Eaton DC, Pooler JP: Vander's Renal Physiology (7th ed). New York: McGraw Hill Medical, 2009; 103-104
3. Ivy JR, Bailey MA: Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. J Physiol 2014;592:3955-3967
4. Choi MR, Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Kravetz MC, Fernández BE: Atrial natriuretic peptide and renal dopaminergic system: A positive friendly relationship? Biomed Res Int 2014;2014:710781
5. Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis. Curr Hypertens Rep 2002;4(2):152-159
6. Ren Y, D'Ambrosio MA, Garvin JL, Leung P, Kutskill K, Wang H, Peterson EL, Carretero OA: Aldosterone sensitizes connecting tubule glomerular feedback via the aldosterone receptor GPR30. Am J Physiol Renal Physiol 2014;307(4):F427-434
7. Danziger J, Zeidel ML: Osmotic homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2014. pii: CJN.10741013. [Epub ahead of print]
8. Luckey AE, Parsa CJ: Fluid and electrolytes in the aged. Arch Surg 2003;138:1055-1060
9. Kugler JP, Husted T: Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. Am Fam Physician 2000;61:3623-3630
10. Turgutalp K, Ozhan O, Oguz EG, Horoz M, Camsari A, Yilmaz A, Kiykim A, Arici M: Clinical features, outcome and cost of hyponatremia associated admission and hospitalization in elderly and very elderly patients: A single-center experience in Turkey. Int Urol Nephrol 2013;45:265-273
11. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH, Visser LE: Thiazide-associated hyponatremia: A population-based study. Am J Kidney Dis 2013;62(1):67-72
12. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, Grossman E: Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens 2002;16(9):631-635
13. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE: Epidemiology of hyponatremia. Semin Nephrol 2009;29(3):227-238
14. Laczi F: Etiology, diagnostics and therapy of hyponatremias. Orv Hetil 2008;149(29):1347-1354
15. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant 2014;29 Suppl 2: 1-39
16. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. Am J Med 2013;126(10 Suppl 1):S1-42
17. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, Wojdyla DM, Metra M, Felker GM, O'Connor CM: Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure-an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. J Card Fail 2012;18(1):74-81
18. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P; CAPPS Investigators: Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. Hepatology 2006;44(6):1535-1542
19. Hawkins RC: Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. Clin Chim Acta 2003;337:169-172
20. Decaux G, Soupart A: Treatment of symptomatic hyponatremia. Am J Med Sci 2003;326(1):25-30
21. Floege J, Johnson RJ, Feehally J: Comprehensive Clinical Nephrology (4th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010; 100-117
22. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K, Scherer R: Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet 1997;349(9047):245-249
23. Hamdi T, Latta S, Jallad B, Kheir F, Alhosaini MN, Patel A: Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. South Med J 2010;103(8):793-799
24. Yeates KE, Singer M, Morton AR: Salt and water: A simple approach to hyponatremia. CMAJ 2004; 170(3):365-369
25. Gradden CW, Ahmad R, Bell GM: Peritoneal dialysis: New developments and new problems. Diabet Med 2001;18(5):360-363

26. Turchin A, Seifter JL, Seely EW: Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* 2003;349:1465-1469
27. Reddy P, Mooradian AD: Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009;63(10):1494-1508
28. Ahamed S, Anpalahan M, Savvas S, Gibson S, Torres J, Janus E: Hyponatraemia in older medical patients: Implications for falls and adverse outcomes of hospitalisation. *Intern Med J* 2014;44(10):991-997
29. Gankam Kengne F1, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G: Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-588
30. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, Resnick HE: Hyponatremia-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25(3):554-563
31. Moritz ML, Ayus JC: The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: An update. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2486-2491
32. Arieff AI: Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 2006;119(7 Suppl 1):S59-64
33. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI: Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992;117(11):891-897
34. Haring TR, Deal NS, Kuo DC: Disorders of sodium and water balance. *Emerg Med Clin N Am* 2014;32:379-401
35. Widdess-Walsh P, Sabharwal V, Demirjian S, DeGeorgia M: Neurologic effects of hyponatremia and its treatment. *Cleve Clin J Med* 2007;74(5):377-383
36. Lien YH, Shapiro JI, Chan L: Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991;88: 303-309
37. Martin RJ: Central pontine and extrapontine myelinolysis: The osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(III):iii22-28
38. Sterns RH, Silver SM: Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006;119(7 Suppl 1):S12-16
39. Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling G, Brock H, Köstler G: Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 1999;353:1155
40. Sterns RH, Hix JK: Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency. *Kidney Int* 2009;76:587-589
41. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ: Electrolyte disorders in community subjects: Prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126:256-263
42. Hoorn EJ, Zietse R: Hyponatremia and mortality: Moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013;62(1):139-149
43. Gefen S, Joffe E, Mayana H, Justo D: Recurrent hospitalizations with moderate to severe hyponatremia in older adults and its associated mortality. *Eur J Intern Med* 2014;25(7):624-628
44. Miller M: Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: Mechanisms, clinical consequences, and management. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(2):345-353
45. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R: Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: Traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005;98:529-540
46. Vaidya C, Warren HO, Freda BJ: Management of hyponatremia: Providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med* 2010;77:715-726
47. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ: Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(4):193-202
48. Fadel S, Karmali R, Cogan E: Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2009;20(1):30-34
49. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N: Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1971;75(6):853-863
50. van Blijderveen JC, Straus SM, Rodenburg EM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM: Risk of hyponatremia with diuretics: Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. *Am J Med* 2014;127(8):763-771
51. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ: Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993;103(2):601-606
52. Goland S, Naugolny V, Korbut Z, Rozen I, Caspi A, Malnick S: Appropriateness and complications of the use of spironolactone in patients treated in a heart failure clinic. *Eur J Intern Med* 2011;22:424-427
53. Castillo J, Vincent M, Justice E: Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist* 2012;17:756-765
54. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ: Electrolyte disorders in community subjects: Prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126(3):256-263
55. Gefen S, Joffe E, Mayan H, Justo D: Recurrent hospitalizations with moderate to severe hyponatremia in older adults and its associated mortality. *Eur J Intern Med* 2014;25:624-628
56. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J: Prevalence of hyponatremia and association with mortality: Results from NHANES. *Am J Med* 2013;126(12):1127-1137
57. Moritz ML, Ayus JC: Management of hyponatremia in various clinical situations. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(9):310
58. Vasudev NS, Brown JE, Brown SR, Rafiq R, Morgan R, Patel PM, O'Donnell D, Harnden P, Rogers M, Cocks K, Anderson K, Paul A, Eardley I, Selby PJ, Banks RE: Prognostic factors in renal cell carcinoma: Association of preoperative sodium concentration with survival. *Clin Cancer Res* 2008;14(6):1775-1781
59. Dhaliwal HS, Rohatiner AZS, Gregory W, Richards MA, Johnson PWM, Whelan JS, Gallagher CJ, Matthews J, Ganesan TS, Barnett MJ, Waxman JH, Stansfeld AG, Wrigley PFM, Slevin ML, Malpas JS, Lister TA: Combination chemotherapy for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1993;68(4):767-774

60. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC: Mortality after hospitalization with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122(9):857-865
61. Hermes A, Waschki B, Reck M: Hyponatremia as prognostic factor in small cell lung cancer-a retrospective single institution analysis. *Respir Med* 2012;106(6):900-904
62. Rosner MH, Dalkin AC: Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):7-17
63. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with head and neck cancers: Review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:878-883
64. Raftopoulos H: Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:1341-1347
65. Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL, Branken T, Taylor RK: Water intoxication: A possible complication during endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:370-375
66. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, Page AJ, Reid SA, Rehrer NJ, Roberts WO, Rogers IR, Rosner MH, Siegel AJ, Speedy DB, Stuempfle KJ, Verbalis JG, Weschler LB, Wharam P: Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med* 2008;18:111-121
67. Bennett BL, Hew-Butler T, Hoffman MD, Rogers IR, Rosner MH; Wilderness Medical Society: Wilderness Medical Society practice guidelines for treatment of exercise-associated hyponatremia. *Wilderness Environ Med* 2013;24(3):228-240
68. Ayus JC, Moritz ML: Exercise-associated hyponatremia masquerading as acute mountain sickness: Are we missing the diagnosis? *Clin J Sport Med* 2008;18:383-386
69. Davis DP, Videen JS, Marino A, Vilke GM, Dunford JV, Van Camp SP, Maharam LG. Exercise-associated hyponatremia in marathon runners: A two-year experience. *J Emerg Med* 2001;21:47-57
70. Corona G, Simonetti L, Giuliani C, Sforza A, Peri A: A case of osmotic demyelination syndrome occurred after the correction of severe hyponatraemia in hyperemesis gravidarum. *BMC Endocr Disord* 2014;14:34
71. Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH: Hyponatremia: Pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2153-2165
72. Berl T: Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1076-1078
73. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafer U: Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):325-337
74. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2099-2112
75. Samsca (Tolvaptan): Drug Safety Communication - FDA limits duration and usage due to possible liver injury leading to organ transplant or death. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350062.htm>. Accessed April 30, 2013
76. Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I: Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2014;30(7):1201-1207