

Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Hiponatremik Hastaya Yaklaşım: Geleneksel Derleme

Approach to the Hyponatremic Patient with Current Guidelines: Traditional Review

Ethem Turgay CERİT^a, İlhan YETKİN^b

^aMemorial Ankara Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

^bGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Hiponatremi, klinik pratikte en sık görülen sıvı elektrolit bozukluğudur. Hastanede yatış süresini artırmakta ve hastalıkların seyri sırasında mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında olması, hiponatremi olarak tanımlanır. Hiponatremiler, serum ozmolalitesine göre 3'e ayrılır. Gerçek hiponatremi, serum ozmolalitesinin 275 mOsm/kg H₂O'dan düşük olduğu hipotonik hiponatremilerdir. Normal serum ozmolaliteli ya da 295 mOsm/kg H₂O'dan yüksek serum ozmolaliteli hiponatremiler de olabilir ve bunlar gerçek olmayan yani nonhipotonik hiponatremilerdir. Nonhipotonik hiponatremiler, beyin ödemeine yol açmazken, hipotonik hiponatremiler beyin ödemeine yol açabilirler. Hipotonik hiponatremide klinik bulgulara neden olan asıl faktör, serum ozmolalitesindeki azalma ve buna bağlı gelişen beyin ödemedir. Beyin ödemi ve hayatı tehdit eden klinik bulguların gelişmesini belirleyen temel faktörler, hiponatreminin gelişme süresi ve derinliğidir. Beynin hipotonik ortama uyum sağlaması için gereken minimum süre 48 saattir. Kırk sekiz saatten kısa sürede gelişen hiponatremiler akut, 48 saatten uzun sürede gelişenler ise kronik hiponatremi olarak tanımlanmaktadır. Baş ağrısı ve bulantı, beyin ödeminin uyarıcı işaretleridir. Klinik tablo ilerledikçe kusma, nöbet ve sonunda beyin sapı herniasyonu ve solunum durması gelişecektir. Kronik hiponatremilerde ise beyin hücreleri adaptasyon için yeterli zamana sahiptir ve beyin ödemi riski azalır. Baş ağrısı, bulantı ve konfüzyon orta-ciddi semptomlar olarak değerlendirilirken; kusma, somnolans, nöbet, kardiyopulmoner sıkıntı ve koma ciddi semptomlar olarak değerlendirilmelidir. Ciddi semptomların mortalitesi yüksektir ve daha agresif tedavi gerektirmektedir. Bu derlemede, hiponatremi gelişiminde rol oynayan etiyolojik faktörler, tanı ve tedavi yaklaşımları güncel kılavuzlar ışığında özetlenecektir.

ABSTRACT Hyponatremia is the most common fluid electrolyte disorder in clinical practice. It prolongs hospital stay and it is considered as an independent risk factor for mortality. A serum sodium concentration below 135 mEq/L is defined as hyponatremia. There is an excess of water compared to sodium and can be dilutional or depletional. Hyponatremia can be divided into 3 groups according to serum osmolality. True hyponatremia is hypotonic hyponatremia in which serum osmolality is below 275 mOsm/kg H₂O. Hyponatremias with normal serum osmolality or serum osmolality higher than 295 mOsm/kg H₂O are called as non-hypotonic hyponatremias. Non-hypotonic hyponatremias do not cause brain edema, whereas hypotonic hyponatremia can cause. The depth of hyponatremia and time to occurrence of hyponatremia are the factors that determine brain edema and life threatening clinical findings. Hyponatremia that develops in less than 48 hours is defined as acute and more than 48 hours is defined as chronic. Headache and nausea are the warning signs of brain edema. As this clinical condition progresses, vomiting, convulsions, brainstem herniation and respiratory arrest will develop. In chronic hyponatremia, the brain cells gain enough time for adaptation and reduces the risk of brain edema. Headache, nausea and confusion are moderate to severe symptoms and vomiting, somnolence, cardiopulmonary distress should be considered as severe symptoms. Serious symptoms have higher mortality and require more aggressive treatment. In this review, etiological factors, diagnosis and treatment approaches of hyponatremia will be summarized in the light of current guidelines.

Anahtar Kelimeler: Sodyum; hiponatremi; beyin ödemi; ozmotik demiyelinizasyon sendromu

Keywords: Sodium; hyponatremia; brain edema; osmotic demyelination syndrome

Normal serum sodyum (Na⁺) konsantrasyonu 135-145 mEq/L'dir (mmol/L). Serum Na⁺ konsantrasyonunun 135 mEq/L altında olması, hiponatremi olarak tanımlanır. Serum Na⁺ konsantrasyonu 130-135 mEq/L arasında olduğunda hafif, 125-129 mEq/L arasında olduğunda orta ve 125 mEq/L'nin altında oldu-

ğunda ise derin hiponatremiden bahsedilir. Hiponatremi, serum Na⁺ miktarının azalması değil, serum Na⁺ konsantrasyonunun azalmasıdır. Na⁺ dengesi bozukluğundan ziyade bir su dengesi bozukluğudur. Hücre dışı ortamda Na⁺ya oranla su fazlalığı durumu söz konusudur ve dilüsyonel veya deplezyonel olabilir.¹

Correspondence: Ethem Turgay CERİT

Memorial Ankara Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: ceritturgay1@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.

Received: 24 Dec 2020

Received in revised form: 05 Feb 2021

Accepted: 13 Feb 2021

Available online: 01 Mar 2021

2458-8733 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

İLK DEĞERLENDİRME

Tıbbın bütün alanlarında olduğu gibi hiponatremi ile başvuran hastada da ayırıcı tanı için detaylı bir anamnez alınması çok önemlidir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalıkları (malignansi, diyabet, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, karaciğer hastalığı, nörolojik veya psikiyatrik hastalık), geçirmiş olduğu operasyonlar (özellikle transüretal prostat rezeksiyon operasyonları, beyin operasyonları), yakın dönemde yapılan aşırı fizik aktivite, uzun süre sauna veya hamamda kalma, polidipsi, aşırı bira tüketimi, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kolonoskopi hazırlığı öyküsü, yeni ilaç başlanması [(tiazidler, antidepressanlar, antibiyotikler, analjezikler, dezmpressin, radyokontrastlar, kemoterapötikler, immün checkpoint inhibitörleri [immune checkpoint inhibitors (ICPI)] veya doz değişikliği ve madde kullanımı mutlaka ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Hiponatremik hastanın fizik muayenesinde ilk değerlendirilmesi gereken, hastanın nörolojik durumudur. Baş ağrısının varlığı, bulantı ve kusmanın eşlik etmesi hiponatremiye bağlı beyin ödemi geliştiğinin işaretleri olarak değerlendirilmeli ve buna göre ilk müdahale planı yapılmalıdır. İlk değerlendirme sonrasında ayırıcı tanı açısından dehidratasyon belirti ve bulguları (mukozalarda kuruluk, kan basıncı düşüklüğü, taşikardi) ile volüm yükü belirti ve bulguları (kan basıncı yüksekliği, ödem, jugular venöz dolgunluk, S3 gallop, ral, asit) açısından inceleme yapılmalıdır.

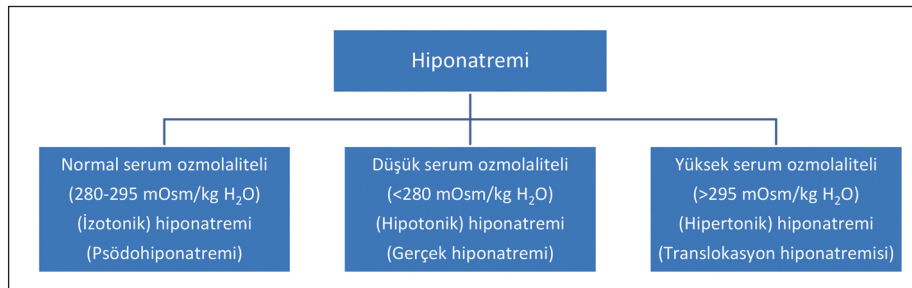
Laboratuvar değerlendirmesi için istenebilecek testler ise serum elektrolitleri (Na^+ , K^+), serum oz-

molalitesi, glukoz, BUN, kreatinin, serum protein ve lipidleri, spot idrar Na^+ ve idrar ozmolalitesi, tiroid, adrenal, hipofiz ve karaciğer fonksiyon testleri ve gereken durumlarda istenebilecek radyolojik incelemeler (akciğer ve santral sinir sistemi görüntülemesi), ekokardiyografi ve abdominal ultrasonografi şeklinde sıralanabilir. Serum ve idrar ozmolarite ve Na^+ düzeylerine eş zamanlı bakılmalıdır.

AYIRICI TANI

Hiponatremide ayırıcı tanıda ilk yapılması gereken, serum ozmolalitesinin hesaplanmasıdır. Serum ozmolalitesini belirleyen temel faktör, serum Na^+ konsantrasyonudur. Normal serum ozmolalitesi 275-295 mOsm/kg H_2O 'dur. Serum ozmolalitesi direkt olarak ozmometre ile ölçülebileceği gibi formül [$\text{Serum ozmolalitesi} = (2 \times \text{Na}^+) + (\text{BUN}/2,8) + (\text{glukoz}/18)$] ile de hesaplanabilir. Ozmometreyle ölçülen ozmolalite formülle hesaplanan ozmolalite arasındaki farka ozmolal gap (ozmolal açık) denir ve bu 10 mOsm/kg'dan az olmalıdır. Ozmolal açığın hesaplanması, intoksikasyonların ayırıcı tanısında önemlidir. Ozmolal gap 10 mOsm/kg'dan fazla ise ozmolaliteye katkıda bulunan ek bir madde (etilen glikol, metanol vs.) akla gelmelidir.²

Hiponatremiler, serum ozmolalitesine göre 3'e ayrılır (Şekil 1). Gerçek hiponatremi, serum ozmolalitesinin düşük (275 mOsm/kg H_2O 'dan düşük) olduğu hipotonik hiponatremilerdir. Ancak hiponatremi ile başvuran hastalarda, her zaman serum ozmolalitesi düşük olmayabilir. Normal serum ozmolaliteli (275-295 mOsm/kg H_2O) (psödohiponatremi) ya da yüksek (295 mOsm/kg H_2O 'dan yüksek) serum oz-



ŞEKİL 1: Serum ozmolalitesine göre hiponatremi sınıflaması.

molaliteli (translokasyon hiponatremisi) hiponatremiler de olabilir ve bunlar gerçek olmayan yani non-hipotonik hiponatremilerdir.

Gerçek hiponatremilerin nonhipotonik hiponatremilerden ayrımı önemlidir, çünkü nonhipotonik hiponatremiler beyin ödemeine yol açmazken, hipotonik hiponatremiler beyin ödemeine yol açabilirler. Bu nedenle hiponatremi ayırıcı tanısında ilk yapılması gereken, nonhipotonik hiponatremileri gerçek hiponatremilerden ayırt etmektir.³

İZOTONİK HİPONATREMİ

Hiponatremik bir hastada serum ozmolaritesi 275-295 mOsm/kg H₂O ise bu duruma izotonik hiponatremi ya da psödohiponatremi denmektedir. Serum Na⁺ ölçüm yöntemiyle ilgili bir laboratuvar artefaktıdır. Eskiden serum Na⁺ düzeyi flame fotometri yöntemiyle lipid ve proteinler dâhil tüm serumda ölçülüyordu. Günümüzde ise iyon selektif elektrot yöntemiyle serumun %93'lük su kısmında ölçülmektedir. Yüksek miktarda lipid veya protein varlığında flame fotometri yönteminde sodyum ölçümünde yanlış düşük sonuçlar elde edilebilmekteydi. Güncel ölçüm yöntemlerinde ise yüksek lipid ve protein varlığında kanın dilüe edilerek (seyreltilerek) ölçüm yapılmasından ötürü benzer bir artefakt görülebilmektedir. Serum trigliserid düzeyindeki her 500 mg/dL artış, serum Na⁺ düzeyinde yaklaşık 1 mEq/L düşüşe yol açar. Bunu familyal hipertrigliseridemi hastalarında olduğu gibi çok yüksek trigliserid düzeyleri olan hastalarda görebiliriz. Serum protein düzeyindeki her 0,25 gr/dL artış, serum Na⁺ düzeyinde yaklaşık 1 mEq/L düşüşe yol açar. Multipl miyelom gibi monoklonal gammopatilerde ve intravenöz immünglobulin tedavisi alan hastalarda bu durumla karşılaşılabılır.³

HİPERTONİK HİPONATREMİ

Hiponatremik bir hastada serum ozmolaritesi 295 mOsm/kg H₂O'dan yüksek ise bu duruma hipertonic hiponatremi ya da translokasyon hiponatremisi denz içinden H₂O çekmesi sonucu görülen bir translokasyon hiponatremisi tablosudur. Kontrolsüz diyabette, antiödem amacıyla mannitol kullanımı sonrası, ürolojide transüretal rezeksiyon operasyonlarında irigasyon solüsyonu olarak glisin kullanıldığında ve

radyokontrast ajanların kullanımı sonrası hipertonic hiponatremi görülebilir. Klinik pratikte en sık hiperlisemiye bağlı hipertonic hiponatremi ile karşılaşılmaktadır. Plazma glukoz düzeyi 100 mg/dL'nin üzerinde olduğunda formül ile (*düzeltilmiş Na⁺=ölçülen Na⁺+2,4x[(ölçülen glukoz-100)/100]*) düzeltilmiş Na⁺ düzeyi hesaplanmalıdır.⁴

HİPOTONİK HİPONATREMİ

Hiponatremi ile başvuran bir hastada, serum ozmolalitesi 275 mOsm/kg H₂O'dan düşük ise bu durumda hipotonik yani gerçek hiponatremiden bahsedilir (**Şekil 1**). Güncel kılavuzlarda karşılaştığımız hiponatreminin hipotonik bir hiponatremi olduğuna karar verdikten sonra ilk olarak idrar ozmolaritesi ve idrar Na⁺ya bakarak, ayırıcı tanıya gitmenin daha duyarlı olduğu ifade edilmektedir.³ İdrar ozmolalitesine göre hiponatreminin, antidiüretik hormon (ADH) bağımlı bir hiponatremi olup olmadığını tahmin edebiliriz (**Şekil 2**).

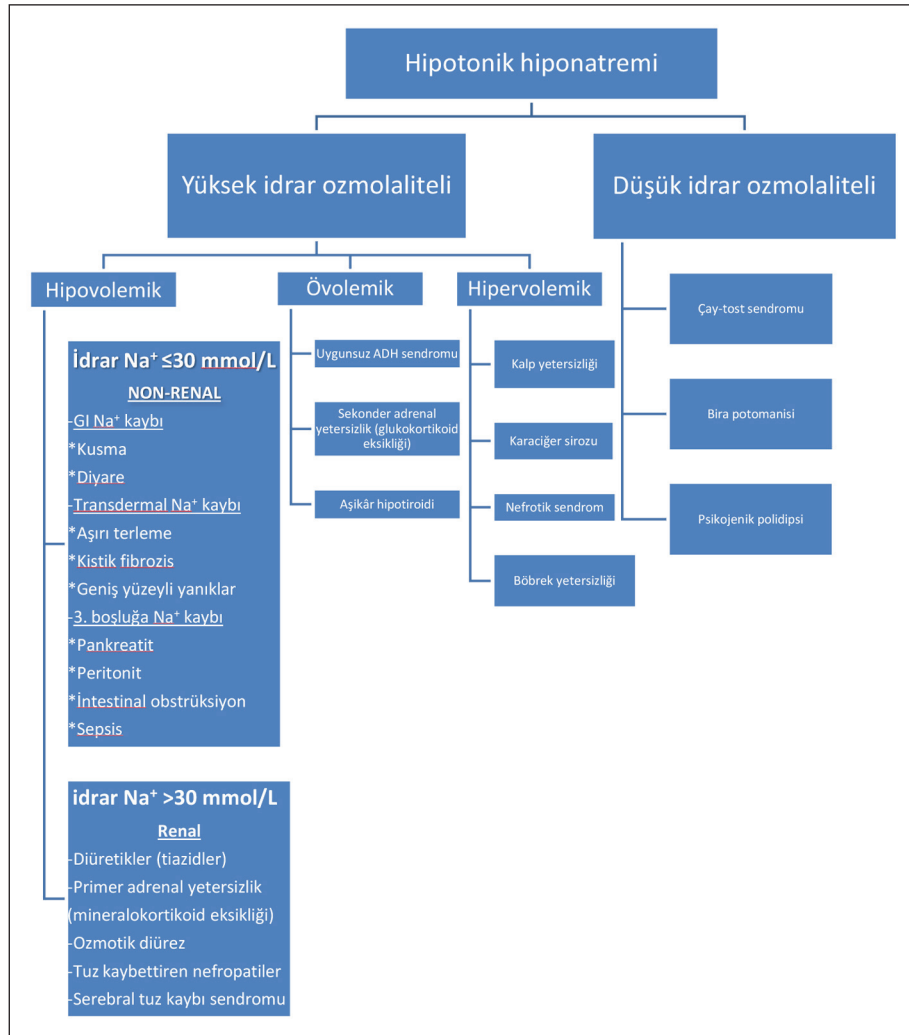
HİPOTONİK HİPONATREMİ (GERÇEK HİPONATREMİ)

DÜŞÜK İDRAR OZMOLALİTELİ

İdrar ozmolalitesinin 100 mOsm/kg'dan düşük olduğu durumlar, ADH'den bağımsız olup fazla su ve düşük solüt alımıyla giden tablolarıdır (**Şekil 2**). Bu durumdaki hastalar övolemiktir ve ayırıcı tanıda çay-tost sendromu, bira potomanisi ve psikojenik polidipsi olmak üzere 3 tablo düşünülmelidir. Çay-tost sendromu, daha ziyade yaşlılarda görülen ve kötü beslenme nedeniyle düşük solid alımı sonucu oluşan övolemik bir hiponatremi tablosudur. Bira potomanisinde aşırı bira tüketimi sonucu alınan sıvı yeteri kadar uzaklaştırılmayıp, idrar ozmolalitesi düşük övolemik bir hiponatremi gelişir. Psikojenik polidipsili hastalarda böbrekleri elimine edeceğinden, fazla su içildiği için düşük idrar ozmolaliteli övolemik bir hiponatremi tablosu gelişir.³

YÜKSEK İDRAR OZMOLALİTELİ

Bakılan idrar ozmolalitesi 100 mOsm/kg H₂O'dan yüksek olduğu durumlar ADH bağımlıdır ve bundan sonra hastanın volüm durumuna bakılarak, hipovolemik, övolemik veya hipervolemik olmasına göre ayırıcı tanıyı 3 başlık altında değerlendirebiliriz (**Şekil 2**).



ŞEKİL 2: Hipotonik hiponatremilerin ayırıcı tanısı.

ADH: Antidiüretik hormon.

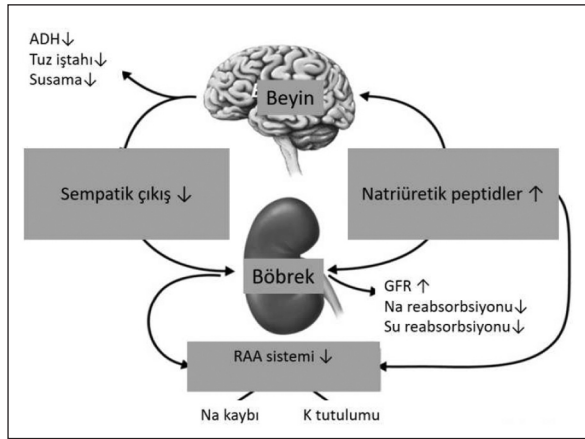
Hipovolemik

Bu hastalarda hem Na⁺ hem de su kaybı vardır, ancak Na⁺ kaybı su kaybından daha fazladır ve hipovolemik bir hiponatremi tablosu gelişir. Böyle bir hastayla karşılaşıldığında idrar Na⁺ düzeyine bakarak, hipovolemiye yol açan sebebin böbreğe ya da böbrek dışı bir nedene bağlı olduğunu ayırt edebiliriz.

İdrar Na⁺ 30 mmol/L'nin üzerinde ise renal sebepler düşünülmelidir. Bunlardan ilki diüretiklerdir. Hiponatremi açısından en riskli diüretikler, ön planda Na⁺ atılımına yol açan tiazid grubu diüretiklerdir. Furosemid gibi loop diüretiklerin hiponatremi yapıcı etkisi azdır, zira bunlar Na⁺ atılımı yaparken fazlaca serbest su atılımına da neden olurlar. Diüretikler dı-

şında primer adrenal yetersizlik (mineralokortikoid eksikliğine bağlı), ozmotik diürez, tuz kaybettiren nefropatiler ve serebral tuz kaybı sendromu da burada akla gelmesi gereken sebepler arasındadır.

Serebral tuz kaybı sendromunda, hasarlı beyinden salgılanan natriüretik peptidler doğrudan böbrek üzerine etki ederek, natriürezise yol açar. Ayrıca beyin hasarı sonucu sempatik çıkış azalır, renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızı artar. Renal Na⁺ ve su reabsorpsiyonu azalarak, natriürezis ve poliüri olur. Serebral tuz kaybı sendromu, böbrek fonksiyonları normal olan ciddi nörolojik hasarı bulunan hastalarda görülen Na⁺ ve su kaybıyla giden bir tablodur. İntrakraniyal hastalıklarda sık (en sık anevriz-



ŞEKİL 3: Serebral tuz kaybı sendromu patogenezi.
ADH: Antidiüretik hormon.

mal subaraknoid kanama) görülür. Hiponatremi, hipovolemi ve natriürezisle karakterizedir (Şekil 3). Benzer durumlarda görülebilmelerine rağmen tedavileri tamamen farklı olduğu için serebral tuz kaybı sendromu ile uygunsuz ADH sendromunu ayırt etmek, son derece önemlidir. En başta, serebral tuz kaybı sendromunun hipovolemik bir tablo olduğu ve idrar miktarının arttığı, uygunsuz ADH sendromunun ise övolemik bir tablo olduğu ve idrar volümünün normal ya da azalmış olduğu hatırlanmalıdır (Tablo 1).

İdrar Na^+ 30 mmol/L'nin altında ise böbrek dışı hipovolemi yapan sebepler düşünülmelidir. Kusma, ishal gibi gastrointestinal Na^+ kaybı yapan durumlar; aşırı terleme, kistik fibrozis, geniş yüzeyle yanıklar gibi transdermal Na^+ kaybı yapan durumlar; pankreatit, peritonit, intestinal obstrüksiyon ve sepsis gibi 3. boşluğa Na^+ kaybı yapan durumlar ayırıcı tanıda akla gelmelidir.³

Övolemik

Bu hastalarda hafif bir su artışı vardır, ancak Na^+ artmadığı için ödem yoktur ve klinik olarak bu su artışı tespit edilemez yani klinik olarak övolemiktirler. Yatan hastalarda en sık karşılaşılan hiponatremidir. İdrar ozmolaritesi 100 mOsm/kg H_2O üzerinde ve idrar Na^+ 30 mmol/L'nin üzerindedir. Ayırıcı tanıda uygunsuz ADH sendromu, sekonder adrenal yetersizlik (glukokortikoid eksikliğine bağlı) ve aşikâr hipotiroidi akla gelmelidir (Şekil 2).

Uygunsuz ADH sendromu, bir dışlama tanısıdır. Uygunsuz ADH sendromu tanısı koymak için öncelikle hastanın tiroid, adrenal, hipofiz ve böbrek fonksiyonlarının normal olduğundan ve yakın zamanda diüretik kullanımının olmadığından emin olmak gereklidir. Tablo 2'de, uygunsuz ADH sendromu tanı kriterleri görülmektedir.⁵ Uygunsuz ADH sendromunun etiolojisinde küçük hücreli akciğer kanseri, pnömoniler ve subaraknoid kanamalar başta olmak üzere birçok pulmoner ve nörolojik hastalıkla ilaçlar yer alabilmektedir (Tablo 3).

Gebelikte, normal fizyolojik değişiklikler arasında hafif hiponatremi görülebilir. Bazı preeklampsi vakalarında, daha derin hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu ve hipervolemik hiponatremi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir sistematik derlemede derin hiponatremi, sıklıkla şiddetli preeklampsi ile birlikte ve sıklıkla 34. hafta civarında görülmüştür. Konvansiyonel tedavilere yanıtız hiponatremilerin doğum sonrası 48 saat içinde düzeldiği gözlenmiştir. Preeklampsi hastalarda derin hiponatremilerin gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve hastalar, bu açıdan da takip edilmelidir.⁶

TABLO 1: Serebral tuz kaybı sendromu ile uygunsuz antidiüretik hormon sendromu ayrımı.

	Serebral tuz kaybı sendromu	Uygunsuz ADH sendromu
Volüm durumu	Hipovolemik	Övolemik
Serum üre konsantrasyonu	Normal-yüksek	Normal-düşük
Serum ürik asit konsantrasyonu	Düşük	Düşük
İdrar volümü	Yüksek	Normal-düşük
İdrar Na^+ konsantrasyonu	>>30 mmol/L	>30 mmol/L
Kan basıncı	Normal-ortostatik hipotansiyon	Normal
Santral venöz basınç	Düşük	Normal

ADH: Antidiüretik hormon; Na^+ : Sodyum.

TABLO 2: Uygunsuz antiüretik hormon sendromu tanı kriterleri.

Esansiyel kriterler
• Efektif serum ozmolalitesi <280 mOsm/kg H ₂ O
• İdrar ozmolalitesi >100 mOsm/kg H ₂ O
• İdrar Na ⁺ konsantrasyonu >30 mmol/L (diyetle normal tuz ve su alımı ile)
• Klinik övolem
• Adrenal, tiroid, hipofiz ve böbrek yetersizliği bulunmaması
• Yakın zamanda diüretik kullanılmaması
Ek kriterler
• Serum ürik asit <4 mg/dL
• Serum üre <21,6 mg/dL
• %0,9 salin infüzyonundan sonra hiponatreminin düzelmemesi
• Fraksiyone Na ⁺ ekskresyonu >%0,5
• Fraksiyone üre ekskresyonu >%55
• Fraksiyone ürik asit ekskresyonu >%12
• Sıvı kısıtlamasıyla hiponatreminin düzelmesi

Na⁺: Sodyum.

Onkoloji hastalarında son dönemde sıklıkla kullanılan ICPI ile yapılan bir metaanalizde konvansiyonel kemoterapiye kıyasla hiponatremi gelişme riskinin 1,8 kat arttığı gösterilmiştir.⁷ Bu tablonun, ICPI ilişkili hipofizit sonucu gelişen hipokortizolemiye bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle ICPI tedavisi alan kanser hastalarında hiponatremi geliştiğinde, uygunsuz ADH sendromu dışında, ICPI ilişkili hiponatremi ihtimali de akılda tutulmalıdır.

HİPERVOLEMİK

Bu hastalarda, hem Na⁺ hem de su artışı vardır ve su artışı daha fazla olduğu için klinik olarak volüm artışı bulguları ve ödem saptanır. İdrar ozmolalitesi 100 mOsm/kg H₂O'nun üzerinde, ancak İdrar Na⁺ 30 mmol/L'den düşük veya eşittir. Ayırıcı tanıda kalp yetersizliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği düşünülmelidir (Şekil 2). "New York Heart Association III-IV" kalp yetersizliğinde %20-30 oranında görülmektedir. Hiponatremi kalp yetersizliğinde ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür. Karaciğer sirozunda da hiponatremi kötü sağkalımla ilişkilidir.

Egzersiz İlişkili Hiponatremi

İlk kez 1980'li yıllarda ultramaraton koşucularında tanımlanmış bir tablodur, ancak sonra başka fizik ak-

tivitelerde de egzersiz ilişkili hiponatremiler ve buna bağlı ölümler bildirilmiştir.⁸ Egzersizin indüklediği nonozmotik ADH sekresyonu, terlemeyle Na⁺ kaybı ve hipotonik sıvı alımları gibi mekanizmalar, izole veya birlikte patogeneze rol alabilmektedirler. Egzersiz ilişkili hiponatremi, uygunsuz ADH sendromundaki gibi övolemik olabileceği gibi sıcak iklimlerde aşırı terleme ve volüm depleksiyonuna bağlı hipovolemik veya terlemenin az olduğu soğuk iklimlerde aşırı hipotonik sıvıların alınmasına bağlı hipervolemik bir tabloda da görülebilmektedir. Sporcuların ve antrenörlerin bu konuda eğitilmeleri egzersizle ilişkili hiponatremilerden korunmada ve erken tanınarak, olası komplikasyonların önlenmesinde son derece önemlidir.⁹

KLİNİK BULGULAR

Hipotonik hiponatremide klinik bulgulara neden olan asıl faktör, serum ozmolalitesindeki azalma ve buna bağlı gelişen beyin ödemi. Beyin ödemi ve hayatı tehdit eden klinik bulguların gelişip gelişmemesini belirleyen temel faktörler, hiponatreminin gelişme süresi ve derinliğidir. Beynin hipotonik çevreye adaptasyonu için gereken minimum süre 48 saattir. Kırk sekiz saatten kısa sürede gelişen hiponatremiler akut hiponatremi, 48 saatten uzun sürede gelişen hiponatremiler ise kronik hiponatremi olarak tanımlanmaktadır.

Akut hiponatremide, serum Na⁺ konsantrasyonu hızla düşer ve gelişen hipoozmolarite nedeniyle hücre dışındaki su beyin hücreleri içine girerek, serebral ödeme yol açar. Bu, klinikte baş ağrısı ve bulantı ile karşımıza gelir. Tablo ilerlediğinde kusma, konvülsanlar ve nihayetinde beyin sapı herniasyonu, yaşamsal beyin yapılarının mekanik kompresyonu, solunum arresti, koma ve ölüm gelişir. Oysaki hiponatremi 48 saatten daha uzun sürede gelişirse serum Na⁺ konsantrasyonu yavaş bir şekilde düştüğü için beyin hücreleri adaptasyon için yeterli zamanı kazanmış olur ve öncelikle içerdikleri elektrolitleri ve sonra da organik ozmolitleri hücre dışı ortama vererek, hücre içi ile dışı arasındaki ozmol gradienti azaltıp, beyin ödemi riskini azaltmış olur.¹⁰ Kronik hiponatremisi olan hastalarda yorgunluk, letarji, kişilik değişiklikleri, ataksi, azalmış refleksler, kas krampları, düşme ve artmış kırık riski görülmektedir.

TABLO 3: Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu sebepleri.

TABLO 3: Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu sebepleri.	
Malign hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Akciğer karsinomları • Gastrointestinal sistem karsinomları (orofarinks, gastrointestinal trakt, mide, duodenum, pankreas) • Genitoüriner sistem karsinomları (üreter, mesane, prostat, endometriyum) • Endokrin timoma • Lenfomalar • Sarkomlar (Ewing's sarkomu) • Olfaktör nöroblastom
Pulmoner hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyonlar (bakteriyel/viral pnömoni, pulmoner apse, tüberküloz, aspergilloz) • Astım • Kistik fibrozis • Solunum yetersizliği
Nörolojik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Enfeksiyonlar (ensefalit, menenjit, beyin apsisi, kayalık dağlar benekli ateşi, AIDS, malaria) • Vasküler kitleler • Subdural hematom • Subaraknoid kanama • Stroke • Beyin tümörleri • Kafa travması • Diğer (hidrosefali, kavernöz sinüs trombozu, multipl skleroz, Guillain-Barre sendromu, Shy-Drager sendromu, deliryum tremens, akut intermitan porfiria)
İlaçlar	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresanlar (selektif serotonin reuptake inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri) • Venlefaresin • Antikonvülzanlar (karbamazepin, okskarbazepin) • Sodyum valproat • Lamotrijin • Antipsikotikler (fenotiazinler, butirofenonlar) • Antikanser ilaçlar (vinka alkaloidleri, platinyum bileşikler, ifosfamid, melfalan, siklofosfamid, metotreksat, pentostatin) • Antidiyabetik ilaçlar (klorpropamid, tolbutamid) • Diğer (opiatlar, MDMA (XTC), levamizol, interferon, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, klofibrat, nikotin, amiodaron, proton pompa inhibitörleri) • Vazopressin analogları (dezmozpressin, oksitosin, terlipressin, vazopressin)
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditör (vazopressin V2 reseptörlerinde fonksiyon kazanma mutasyonları) • İdiyopatik • Genel anestezi • Bulantı • Ağrı • Stres

MDMA (XTC): 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (ekstazi).

Yatan hastalarda, akut-kronik ayrımı kolay olsa da acil serviste karşılaşılan hiponatremilerde bu ayrımı yapmak kolay olmayabilir. Klinik pratikte kronik hiponatremiyle daha sık karşılaşılr. Akut-kronik ayrımı yapılamayan hiponatremiler, kronik hiponatremi olarak kabul edilmeli ve ona göre müdahale edilmelidir.³

TEDAVİ

Hiponatremide tedavi stratejisi, hastanın semptomlarının ciddiyet derecesine göre belirlenmeli ve bulgular, hiponatreminin biyokimyasal derecesiyle uyumlu değilse bu bulgulara yol açabilecek hiponatremi dışı sebeplerin olup olmadığı mutlaka gözden geçirilmelidir.

Genel olarak hiponatremi semptomlarını orta-ciddi semptomlar ve ciddi semptomlar olarak sınıflayabiliriz. Baş ağrısı, bulantı (kusmanın eşlik etmediği) ve konfüzyon orta-ciddi semptomlar olarak değerlendirilirken; kusma, anormal ve derin somnolans, nöbet, kardiyopulmoner sıkıntı ve koma ciddi semptomlar olarak değerlendirilmelidir. Burada unutulmaması gereken önemli bir nokta, orta-ciddi semptomların çok kısa sürede ciddi yani hayatı tehdit edebilecek semptomlara evrilme potansiyelinin olduğudur. Ciddi semptomların mortalitesi yüksektir ve daha agresif tedavi gerektirmektedir.

CİDDİ SEMPTOMLARIN VARLIĞINDA TEDAVİ

Ciddi semptomlarla gelen hiponatremik bir hastada, ayırıcı tanı için zaman kaybetmeden hemen hiponatreminin neden olduğu beyin ödemi acilen giderilmelidir. Hedef, ilk 1 saatte Na^+ konsantrasyonunu 5 mmol/L artırmak olmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için önerilen 150 mL %3 NaCl'den 2 kez art arda yirmişer dk'lık infüzyon yapılması veya 100 mL %3 NaCl'den 3 kez art arda onar dk'lık infüzyon yapılmasıdır.^{3,11} Yapılan çalışmalar, çok yavaş (4-6 saat gibi) infüzyonla Na^+ konsantrasyonunu artırılmasının bu düzelmeyi sağlamakta gecikip, beyin ödemeine bağlı kalıcı beyin hasarı, herniasyon ve hatta ölüme yol açabileceğini göstermiştir. İlk 1 saatte 5 mmol/L artış sağlandıktan sonra semptomlar gerilemediyse nedene yönelik tedavi başlatılana kadar damar yolu %0,9 NaCl ile açık tutulmalıdır. Serum Na^+ konsantrasyonunda ilk 24 saatte 10 mmol/L, sonraki her gün için 24 saatte 8 mmol/L'den fazla artış önerilmemektedir. Nihai hedef ise 130 mmol/L olmalıdır. İlk 1 saatte 5 mmol/L artış sağlanmasına rağmen semptomlar gerilemediyse bu semptomlara yol açabilecek hiponatremi dışı nedenler tekrar gözden geçirilmeli ve başka bir sebep yoksa Adroque Madias formülü kullanılarak, saatte 1 mmol/L artırılacak şekilde %3 NaCl infüzyonuna devam edilmesi önerilmektedir.⁸ Semptomlarda gerileme sağlandığında veya serum Na^+ düzeyindeki artış 10 mmol/L'ye ulaştığında veya serum Na^+ 130 mmol/L'ye ulaştığında (hangisi önce olursa) %3 NaCl infüzyonu kapatılmalı ve etyolojiye yönelik tetkik ve tedavilere devam edilmelidir.

Adroque Madias Formülü

$$\text{Serum sodyumunda değişiklik} = \frac{\text{infüzat sodyum} - \text{serum sodyum}}{\text{toplam vücut suyu} + 1}$$

Adroque Madias formülünde infüzat sodyumu %3 NaCl için 513 mmol/L ve %0,9 NaCl için 154 mmol/L olarak kabul edilmeli ve toplam vücut suyu vücut ağırlığının %60'ı olarak alınmalıdır. Örneğin vücut ağırlığı 70 kg olan bir hastanın, serum Na^+ 112 mEq/L saptandığında bu hastada serum Na^+ düzeyini 1 mEq/L artırabilmek için “%3'lük NaCl'den kaç mL/st hızında vermeliyiz?” sorusunun cevabını Adroque Madias formülü ile bulabiliriz. Önce formüldeki toplam vücut suyunu, 70 kg'ın %60'ını alarak, 42 olarak buluruz. İnfüzat olarak da %3'lük NaCl kullanmak istediğimize göre infüzat sodyumunu 513 mmol/L olarak kabul ederiz. Bunları formüle koyduğumuzda $513 - 112 / 42 + 1 = 9,3$ mEq/L sonucuna ulaşırız. Yani “1 litre %3 NaCl vererek serum Na^+ 'ı 9,3 mEq artırabiliriz” sonucuna ulaşırız. Buradan yola çıkarak, serum Na^+ 'ı 1 mEq artırmak için de $1 \times 1000 / 9,3$ 'ten 107,5 mL/st sonucuna ulaşırız. Buradan çıkaracağımız sonuç “eğer bu hastaya 107,5 mL/st hızında %3 NaCl infüzyonu yaparsak saatte 1 mEq Na^+ düzeyi artışı sağlarız” şeklinde olacaktır.

ORTA-CİDDİ SEMPTOMLARIN VARLIĞINDA TEDAVİ

Öncelikle hiponatremiyi derinleştirecek ilaç alımı varsa sonlandırılmalıdır. Hiponatreminin derinleşerek, orta-ciddi olan semptomların hayatı tehdit eden ciddi semptomlara evrilme ihtimalini azaltmak için tek sefer 150 mL %3 NaCl'nin 20 dk'da infüze edilmesi önerilmektedir. Öncelikli hedef, ilk 24 saatte Na^+ düzeyinde 5 mmol/L artış, nihai hedef ise 130 mmol/L olmalıdır.

ORTA-CİDDİ VEYA CİDDİ SEMPTOMLARIN OLMADIĞI DURUMDA TEDAVİ

Öncelikle yanlış sonuç veya laboratuvar hatası ekarte edilmelidir. Eğer sonuç doğru ise hiponatremiye neden olabilecek veya katkıda bulunabilecek sıvılar, ilaçlar kesilmeli ve hiponatremideki düşme akut ve 10 mmol/L'den fazla ise tek sefer 150 mL %3 NaCl 20 dk'da infüze edilmeli ve 4 saat sonra serum Na^+ düzeyi kontrol edilmelidir. Bir yandan da nedene yönelik araştırma yapıp, buna yönelik tedaviye başlanmalıdır.

Eğer hiponatremi kronikse ve azalmış dolaşım volümü bulguları varsa %0,9 NaCl 0,5-1 mL/kg/st IV infüzyon ile hücre dışı volüm yerine konmalı, hemo-

dinamisi bozuk ise hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Hemodinamisi bozuk hastada sıvı resüsitasyon ihtiyacı, serum Na⁺ konsantrasyonundaki aşırı hızlı artış riskine ağır basar. Hipovolemik hiponatremili hastalarda hipotonik sıvılardan kaçınmak gerekir, aksi hâlde hiponatremi daha da derinleşebilir.^{3,11}

Kronik hiponatremisi olup, hipervolemi bulguları olan bir hastada daha fazla sıvı yüklenmesini önlemek için sıvı kısıtlaması yapılmalı ve beraberinde altta yatan nedene (kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği vs.) yönelik medikal tedavi planlanmalıdır. Medikal tedavilere dirençli olgularda diyaliz gerekebilir. Amerika hiponatremi kılavuzunda kalp yetersizliğine bağlı hiponatremi tedavisinde vazopressin reseptör antagonistleri (vaptanlar) önerilmekte, ancak Avrupa hiponatremi kılavuzunda önerilmemektedir.^{3,11}

Kronik hiponatremik bir hastanın volüm durumu övolemik ise nedene (sekonder adrenal yetersizlik, hipotiroidi ve uygunsuz ADH sendromu) yönelik araştırma yapılarak, buna uygun tedavi planı yapılmalıdır.

Uygunsuz ADH sendromunun tedavisinde, ilk basamak tedavi hem Amerika hem de Avrupa hiponatremi kılavuzunda sıvı alımının kısıtlanması şeklindedir. İkinci sıradaki tedavi ise 0,25-0,5 g/kg/gün dozunda oral üre ile solüt alımının artırılması ve ozmotik diürez sağlanarak, renal serbest su klirensinin artırılması şeklindedir. Oral ürenin hazır preparatı olmadığı için eczacılara verilecek formül ile (10 g üre+2 g NaHCO₃+1,5 g sitrik asit+200 mg sükröz) majistral şeklinde kaşe formunda hazırlanabilir. Yine düşük doz diüretik ve oral NaCl kombinasyonlarıyla da serbest su klirensi artırılmaya çalışılabilir. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalar için Amerika kılavuzu vaptanların kullanılmasını önerse de Avrupa kılavuzunda bu önerilmemektedir.^{3,11}

Vazopressin (ADH), böbrek toplayıcı kanallarındaki V2 reseptörü üzerinden etki eden antidiüretik etki gösteren bir hormondur. Vazopressin reseptör antagonistleri, Na⁺ ve K⁺ atılımını etkilemeden selektif olarak H₂O diürezi (aquarezis) yapan ajanlardır. Oral (tolvaptan) ve parenteral (konivaptan) formları bulunmaktadır. Ortalama serum Na⁺ yükseltici etkileri

1-5 mEq/L düzeyindedir. Avrupa kılavuzunun vaptanların kullanımına sıcak bakmamasında, vaptanlarla yapılan bazı çalışmalar gerekçe gösterilmiştir. Bu randomize kontrollü çalışmalarda hipervolemik/övolemik hipotonik hiponatremili hastalarda vaptan kullanımıyla serum Na⁺ yükselmesi 3-7. günlerde başlamakta ve 1 ayda plasebo grubuna göre hafif bir Na⁺ düzeyi avantajı (~5 mmol/L) olduğu ve ölüm oranlarında plaseboya göre anlamlı bir fark olmadığı, ancak istenmeyen hızlı Na⁺ yükselmesi (overcorrection) oranının vaptan alan grupta 2,5-3 kat fazla olduğu görülmüştür.^{12,13} Vaptan kullanımının olası yan etkileri; susama hissinde artış, polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, hâlsizlik şeklinde sayılabilir. Tolvaptan ile karaciğer enzimlerinde artış olabilmektedir. Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında tolvaptan ile yapılan bir çalışmada, tolvaptan grubunda 3 kat üzeri karaciğer enzim yüksekliği görülme oranı %4,4 olarak saptanmış ve en erken 3. ayda olmak üzere tolvaptan kullanan 3 hastada (toplam 958 hasta) ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir.¹⁴ Bunun üzerine 2013 yılında Amerika Gıda ve İlaç Dairesi, tolvaptanın 30 günün üzerinde kullanımlarında fatal karaciğer hasarı açısından dikkatli olunması konusunda uyarı yapmıştır.¹⁵ Bir başka metaanalizde, vaptanlar ile tedavide hipernatremi gelişme riskinin (overcorrection) 2,2 kat arttığı, özellikle loop diüretik kullanımının bu riski daha da artırdığı ve vaptanların düşük doz kullanılmasının bu riski azaltacağı ifade edilmiştir.¹⁶ Vaptanların maliyetlerinin yüksek olması da bir diğer dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Hiponatremi, gereğinden hızlı düzeltilirse beyin hücrelerinin hızla su kaybetmesi ve hücre içi katyon konsantrasyonunun artarak, astrosit apoptozu ve miyelin üretiminin bozulmasına (demyelinizasyona) yol açması sonucu, ozmotik demyelinizasyon sendromu ve santral pontin miyelinozis gelişebilir. Ozmotik demyelinizasyon sendromunda klinik prezentasyon oldukça değişken olabilir. Hafif geçici nörolojik bulgulardan, kalıcı ağır nörolojik tablolara kadar ilerleyebilir. Hipokalemi, alkalozim, malnütrisyon ve altta karaciğer hastalığı bulunanlar ozmotik demyelinizasyon sendromu

açısından daha fazla risk altındadır. Ozmotik demyelinizasyon sendromu ve santral pontin miyelinozisin önlenmesi için ister akut ister kronik olsun, hiponatremi tedavisinde 24 saatte serum Na⁺ yükseltilmesi 10 mEq/L'yi geçmemeli ve riskli hastalarda ise bu sınır 8 mEq/L olarak kabul edilmelidir.¹⁷

Eğer serum Na⁺ ilk 24 saatte 10 mmol/L'den veya sonraki herhangi bir 24 saatte 8-10 mmol/L'den fazla artarsa ve hasta semptomatikse serum Na⁺ konsantrasyonunu yeniden düşürmek için müdahale (re-lowering Na⁺ tedavisi) yapılması gerekebilir. Bu durumda öncelikle sürdürülen aktif tedavi durdurulmalı, hastanın aldığı çıkardığı yakın takip edilerek, elektrolitsiz hipotonik bir sıvı (%5 dekstroz) 10 mL/kg hızında 1 saat süreyle verilebilir ve 8 saatte 1'den daha sık olmamak koşuluyla 2 mcg intravenöz dezmopressin tedavisi eklenebilir.^{3,11}

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: İlhan Yetkin; **Tasarım:** Ethem Turgay Cerit; **Denetleme/Danışmanlık:** İlhan Yetkin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ethem Turgay Cerit; **Analiz ve/veya Yorum:** Ethem Turgay Cerit; **Kaynak Taraması:** Ethem Turgay Cerit; **Eleştirel İnceleme:** Ethem Turgay Cerit; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ethem Turgay Cerit.

KAYNAKLAR

- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2009;29(3):227-38. [Crossref] [PubMed]
- Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med.* 1999;159(4):333-6. [Crossref] [PubMed]
- Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29 Suppl 2:i1-i39. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2014;40(6):924. [Crossref] [PubMed]
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106(4):399-403. [Crossref] [PubMed]
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1957;23(4):529-42. [Crossref] [PubMed]
- Powel JE, Rosenthal E, Roman A, Chasen ST, Berghella V. Preeclampsia and low sodium (PALS): a case and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;249:14-20. [Crossref] [PubMed]
- Cantini L, Merloni F, Rinaldi S, Lenci E, Marcantognini G, Meletani T, et al. Electrolyte disorders in advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune check-point inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;151:102974. [Crossref] [PubMed]
- Frizzell RT, Lang GH, Lowance DC, Lathan SR. Hyponatremia and ultramarathon running. *JAMA.* 1986;255(6):772-4. [Crossref] [PubMed]
- Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia: 2017 update. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581-9. [Crossref] [PubMed]
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *The American Journal of Medicine* 2013;126(10):S1-S42. [Crossref] [PubMed]
- Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM, Madias NE. Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatremia. *Am J Med.* 2011;124(10):977.e1-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2145-52. [Crossref] [PubMed]
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2407-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- U.S. Food & Drug Administration [Internet]. FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death. 2013. Erişim linki: (Erişim tarihi: 30.04.2013) [Link]
- Zhou Y, Yang W, Liu G, Gao W. Risks of vaptans in hyponatremia and serum sodium overcorrection: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2020;17:e13939. [Crossref] [PubMed]
- Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1340-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]