

Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi

Hyponatremia; Current Diagnosis and Treatment

ÖZ

Hiponatremi; klinik uygulamada en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Olguların çoğunluğu asemptomatiktir. Klinik belirtileri büyük ölçüde oluşum hızına bağlıdır. Akut semptomatik hiponatremi ciddi klinik bir durumdur. Patogeneizde % 95 olguda antidiüretik hormonun (ADH) nonozmotik salgılanmasının sorumlu temel mekanizma olduğu saptanmıştır. Yani olgularının çoğunda neden sodyum dengesizliğinden çok, su dengesizliğidir. Tanıda öncelikle hiponatreminin su fazlasıyla ilişkili olmayan psödohiponatremi (yüksek düzeylerde plazma lipidleri veya proteinleri serum sodyum yoğunluğunu azaltır) ve translokasyonel hiponatremiden (radyografik kontrast madde, glikoz, glisin ve mannitol gibi hiperozmolar maddelerin hücre içinden, hücre dışına ozmotik olarak su kaydırması) ayırımının yapılması gerekir. Tedavide asemptomatik olgularda sadece sıvı kısıtlaması (0,8 L/gün) yeterli olurken semptomatik olgularda acil tedavi (%3'lük hipertonic tuzlu su infüzyonu) yapılması gerekir. Son yıllarda övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde tuzlu su (% 09 NaCl) infüzyonuna seçenек olarak ADH reseptör antagonistleri klinik kullanıma girmiştir. Hiponatremi tedavisinde serum sodyumunu düzeltme hızı 0,5-1 mEq/L/saat olmalıdır. Daha hızlı düzeltilirse santral pontin miyelinoz ve beyin kanaması oluşabilir. Bu yüzden hiponatremi tedavisi mümkün olduğu kadar yavaş ve kontrollü yapılmalıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hiponatremi, ADH reseptör antagonistleri, Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu, Pontin miyelinoz

ABSTRACT

Hyponatremia is the most common electrolyte abnormality encountered in clinical practice. The symptoms of hyponatraemia are largely dependent on the rapidity of the development of hyponatraemia. Acute symptomatic hyponatremia is a serious clinical situation. The pathogenesis of hyponatremia has been found to occur secondary to the nonosmotic secretion of ADH in over 95% of cases. In other words, hyponatremia caused by more water imbalance than sodium imbalance in the majority of cases. Pseudo hyponatremia (elevation of lipids or proteins in plasma causing artifactual decrease in serum sodium concentration) and translocational hyponatremia (the additional solutes in plasma such as glucose, mannitol and radiographic contrast agent causing osmotic shift of water from intracellular fluid to extracellular fluid) that are not associated excess are excluded on the first step in the differential diagnosis of hyponatraemia. While only fluid restriction is sufficient for treatment of asymptomatic patients, emergency treatment should be given in symptomatic patients. Recently ADH receptor antagonists have been used as an alternative treatment of saline infusion in the treatment of euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Correction rate of sodium should be 0,5-1mEq/L/h in the treatment of hyponatremia. Rapidly correction should be avoided in hyponatraemia, because it can lead to cerebral hemorrhage and central pontine myelinolysis.

KEY WORDS: Hyponatremia, ADH receptor antagonists, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, Pontine myelinolysis

Gürsel YILDIZ
Mansur KAYATAŞ
Ferhan CANDAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Anabilim Dalı,
Sivas, Türkiye

Geliş Tarihi : 28.06.2010

Kabul Tarihi: 11.08.2010

Yazışma Adresi:
Gürsel YILDIZ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Anabilim Dalı,
Sivas, Türkiye
Tel : 0 346 258 02 29
Gsm : 0 505 542 29 09
E-posta : drgursel@yahoo.com

GİRİŞ

Hiponatremi serum sodyum yoğunluğunun 135 mEq/L'den düşük olmasıdır ve günlük klinik uygulamada en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Yatan hastalarda %15-30 oranında görülür ki (1) genel olarak, hiponatremik olguların %50'den fazlası yatan hastadır (2,3). Günlük insidansı %0,97 ve prevalansı %2,48'dir (3). Hiponatreminin etiyolojik nedenlerinin çoğu öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar testleri ile saptanabilir. Sıklıkla hafif ve nispeten asemptomatik klinik gidiş gösterir. Akut ve şiddetli hiponatremi önemli morbidite ve mortalite nedenidir. ADH için duyarlı radyoimmünoassay yöntemlerin geliştirilmesi ile hiponatremi patogenezinde olguların %95'inde ADH'nin non-ozmotik salgılanmasının temel mekanizma olduğu saptanmıştır (3,4). Nitekim yeni bir ilaç grubu olan ADH reseptör antagonistlerinin siroz, konjestif kalp yetmezliği gibi ödemli hastalarda ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromlu (UADHS) hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesi hiponatremiden daha ağır nörolojik bozukluklara ve ölüme neden olabilir. Bu açıdan çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilen hiponatreminin tanı ve tedavisi iyi bilinmelidir. Bu yazıda hiponatreminin tanı ve tedavisi güncel verilerle ele alınacaktır.

Su ve Sodyum Dengesi

Normal yetişkin erkeklerde kuru vücut ağırlığının %55-60'ı, kadınlarda ise %45-50'si sudur. Yağ dokusu su içermediğinden bu hesaplama dahil edilmez. Toplam vücut suyu (TVS) hücre zarları aracılığı ile hücre içi sıvı (HİS) ve hücre dışı sıvı (HDS) olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Bu bölümler arasındaki su dağılımı tümüyle ozmotik basınç tarafından belirlenmektedir. Bu nedenle ozmotik basınç fizyolojik açıdan oldukça önemlidir. Ozmotik basıncın ölçüm birimi "ozmol" dır. Bir ozmol; 1 gram (veya 1 mol) moleküler ağırlığı olan ve suda çözünemeyen madde olarak tanımlanabilir (5). Fizyolojik seyreltik sıvılarda miliozmol biriminin (ozmolün binde biri) kullanılması daha doğrudur. Örneğin; molekül ağırlığı 180 olan glikozun 180 miligramı 1 miliozmole denk gelir. Buna karşılık 1 milimol sodyum klorür suda sodyum ve klor iyonlarına çözünebildiği için yaklaşık 2 miliozmole denk gelir. Diğer bir ifade ile oluşturduğu ozmotik basınç 2 miliozmoldür. Sodyumun normal serum yoğunluğu 135-145 mEq/L dir. Sodyum HDS'nin ana ozmolü olup, ozmotik denge, kan basıncının düzenlenmesi hücre dışı sıvı hacminin sürekliliği için temel bir unsurdur. Sodyum aynı zamanda efektif dolaşan hacmin temel belirleyicisidir ki efektif dolaşan hacim ölçülemeyen bir parametredir ve HDS'nin arteriyel sistemde olan ve bu nedenle dokuları efektif olarak besleyen bölümüne karşılık gelir. Sodyum hücre zarlarından serbestçe geçemediğinden sodyum dengesi için sodyumun enerji bağımlı pompalar (Na⁺/K⁺-ATPaz) aracılığıyla hücre zarlarından taşınması gerekir. Su ise izotonik durumu korumak için HİS ve HDS arasında hücre zarlarından serbestçe geçebilmektedir.

Vücutta tüm sıvı kompartmanlarında ozmolalite eşit olduğu için plazma ozmolalitesini hesaplayarak vücut suyunun ozmolalitesini öngörebiliriz. HDS'nin ana katyonu sodyum olduğundan, plazma ozmolalitesi aşağıdaki formüldeki gibi öncelikle sodyum tuzlarının yoğunluğu tarafından belirlenir ve buna glikoz ile kan üre nitrojenin (BUN) küçük bir katkısı vardır (6). Plazma ozmolalitesi normalde 280 ve 295 mOsm/L arasında değişmektedir. Elektronötralliteyi sağlamak için denklemden Na⁺ yoğunluğu iki ile çarpılarak, eşlik eden anyonların (başlıca klor ve bikarbonat) ozmolaliteye katkısı dahil edilir.

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = (2 \times [\text{Na}^+]) + (\text{glikoz} \div 18) + (\text{BUN} \div 2.8)$$

Diğer yandan üre lipit çözüdür olduğundan (hücre zarlarından kolayca geçebilir) etkisiz ozmol olarak kabul edilir, glikoz ise plazmada sodyum tuzlarından çok daha düşük düzeylerde (< 6 mmol/L) bulunur bu yüzden hesaplamada ihmal edilirler ve etkin plazma ozmolalitesi aşağıdaki denklemden hesaplanır (5).

$$\text{Etkin plazma ozmolalitesi} = 2 \times [\text{Na}^+]$$

Ölçülen ile hesaplanan ozmolalite arasındaki fark ozmolal gap olarak değerlendirilir (7). Ozmolal gap yüksekliği plazmada, etanol, mannitol, metanol, etilen glikol veya izopropil alkol gibi ozmotik olarak aktif moleküllerin yüksek yoğunlukta olduğunun önemli bir belirtisidir (8). Plazma sodyum yoğunluğunu sodyum alımı, plazma ozmolalitesi ve tonisitesi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), toplam vücut potasyum ve suyu gibi birden fazla faktör belirler (9). Toplam vücut suyu ozmolalitesi, toplam vücut solütlerinin TVS'ye oranına eşittir. Plazma ozmolalitesi tüm sıvı kompartmanlarında ozmolalite eşit olduğundan toplam vücut suyu ozmolalitesine eşittir.

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = \frac{\text{Toplam vücut suyu ozmolalitesi}}{\text{toplam vücut solütleri} \div \text{TVS}}$$

Toplam vücut solütleri, hücre dışı solütleri (birincil olarak sodyum tuzları) ve hücre içi solütlerinden (birincil olarak potasyum tuzları) oluşur. Böylece;

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = \frac{\text{hücre dışı } (2\text{Na}^+) + \text{hücre içi } (2\text{K}^+) \text{ solütler} \div \text{TVS}}{\text{TVS}}$$

Yukarıdaki denklemden sodyum ve potasyuma eşlik eden ozmotik olarak aktif anyonları (başlıca klor ve bikarbonat) ozmolaliteye etkisini ifade etmek için Na⁺ ve K⁺ 2 ile çarpılmaktadır. Devam edilecek olursa;

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = 2 \times [\text{Na}^+]$$

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = \frac{\text{hücre dışı } (2\text{Na}^+) + \text{hücre içi } (2\text{K}^+) \text{ solütler} \div \text{TVS}}{2 \times [\text{Na}^+]} =$$

$$\frac{\text{hücre dışı } (2\text{Na}^+) + \text{hücre içi } (2\text{K}^+) \text{ solütler} \div \text{TVS}}{2 \times [\text{Na}^+]}$$

denkleminin sonucu olarak plazma sodyum yoğunluğu ile toplam vücut sodyum içeriği, toplam vücut potasyum (K⁺) ve toplam vücut su içeriği (TVS) arasındaki ilişki;

$$\text{Plazma } [Na^+] = \frac{(\text{Toplam vücut } Na^+ + \text{toplam vücut } K)}{TVS}$$

şeklinde tanımlanacaktır. (10). Bu denklemde de anlaşılacağı gibi toplam vücut suyu plazma sodyum yoğunluğunun temel belirleyicisidir ki hiponatremi olgularının büyük bir çoğunluğunda asıl sorun su dengesizliğidir.

Ortalama sodyum alımı 4-5 g/gündür (173-217 mmol/gün). Sodyum klorür (NaCl) suda sodyum ve klorür iyonlarını vererek eriyen sofrta tuzdur. Sodyum klorürün %39'u sodyumdur. Yani bir gram sofrta tuzunun yaklaşık 400 mg'ı sodyumdur. Bir tatlı kaşığı sofrta tuzu yaklaşık 6 g NaCl ve yaklaşık 2,4 g (104 mmol) sodyum içerir. Bir gram sodyum 43 mEq sodyum iyonu, bir gram sodyum klorür ise 17 mEq sodyum iyonu verir. Günlük filtre edilen sodyum yükünün toplamı (25200 mmol veya 583g/gün) glomerüler filtrasyon (180 L/gün) ve plazma sodyum yoğunluğunun (140 mmol/L) bir ürünüdür. Bundan dolayı, yaklaşık 200 mmol veya 3,2 g/gün sodyum içeren bir diyet ile sodyum dengesini korumak için, 25 000 mmol (yani filtre edilen sodyumun %99,6) sodyum geri emilmelidir (11). Filtre olan sodyumun yaklaşık %60-70'i proksimal tüpte, %20-30' henle kulpunun çıkan kolundan geri emilir. Geri kalan (%5-10) sodyumun büyük çoğunluğu, aldosteronun doğrudan etkisiyle distal tüp ve toplayıcı tüplerde geri emilir. Sodyum ve su dengesi, karotis ve aortik baroreseptörler, sempatik sinir sistemi, RAAS, ADH salgılanması ve renal tübüler işlevlerin etkileşimini içeren karmaşık düzeneklerle sağlanmaktadır. Kan hacmindeki ani düşüş karotis sinüs, arkus aorta, sol ventrikül ve renal afferent arteriyollerdeki mekanoreseptörler tarafından algılanır ve RAAS aktive olur, non-ozmotik arjinin vasopressin (AVP) salgılanır ve susama hissi uyarılır (12). Renin böbrekte jukstaglomerüler hücrelerde üretilir ve salgılanır. Reninin büyük çoğunluğu böbrekte üretilmesine karşın, renin izoenzimleri beyin, adrenal bezler, damar yatağı, uterus ve plasenta gibi birçok dokuda bulunmuştur (13,14). Renin bir α_2 globulin olan anjiyotensinojenden anjiyotensin I (AT I) oluşumunu, anjiyotensin dönüştürücü enzim ise anjiyotensin-I'den anjiyotensin-II (AT II) oluşumunu sağlar. ATII, adrenal kortekste aldosteron salgılanmasını uyarır ve kısmen de jukstaglomerüler hücrelere doğrudan etkiyle renin salgısını baskılar (15). AT II sistemik RAAS aktivasyonuna gereksinim duymadan GFR düzenlenmesi ve sodyum atılımında rol almaktadır. Aldosteron distal tüp ve toplama kanallarında sodyum geri emilimini ve potasyum atılımını artırır. Burası aynı zamanda ADH tarafından su geri emiliminin kontrol edildiği yerdir (16).

Tonite çözeltilerin hücre hacmine etkisini ifade eder. İzotonik çözeltinin hücre hacmi üzerine etkisi yoktur. Halbuki hipotonik çözeltiler hücre hacmini artırırken, hipertonic çözeltiler hücre hacmini azaltırlar. Osmoregülasyon ile sodyum dengesinin sağlanmasında ozmolalite ile plazma sodyum yoğunluğunun ilişkisinin önemli olduğu düşünülmektedir. Oysa ki bu iki olay birbirinden çok farklıdır. Şöyle ki plazma

ozmolalitesi su alımı ve atımı ile düzenlenirken, sodyum dengesi sodyum atılımı sayesinde düzenlenmektedir. Örneğin; izotonik tuzlu su infüzyonu plazma ozmolalitesini değiştirmeden volüm genişlemesine yol açar. Sonuçta, ADH salgısı ve susama olmaz ve volüm dengesi artan renal sodyum atılımı ile sağlanır. Öte yandan, su almadan büyük miktarlarda NaCl alımı (örneğin, simit, tuzlu fıstık veya cips tüketimi) plazma ozmolalitesinde artış, ADH salgılanması ve susama ile sonuçlanır ve HDS hacminin genişlemesine neden olur. HDS hacmindeki genişleme RAAS'ı baskılayarak, idrar sodyum atılımını artırır (17). Bu nedenle, plazma ozmolalitesi büyük ölçüde su dengesinin düzenlenmesiyle korunuyorken, HDS hacminin korunması sodyum dengesinin düzenlenmesine bağlıdır.

Hiponatremi Patogenezi

Su ve tuz dengesi plazma ozmolalitesinde ve efektif dolaşan hacimde büyük değişimlerin oluşmasını engelleyecek şekilde birbirinden bağımsız düzenekler ile kontrol edilir. Vücut sıvılarının ozmolalitesi normalde ADH salgılanması ve susama hissi ile ozmotik olarak dar sınırlar içinde korunur. Her ne kadar bazal plazma ozmolalitesi bireyler arasında değişken olsa da normal hidrasyon koşullarında genel nüfusta 280-295 mOsm/kg H₂O arasındadır. Vücutta su ve tuz ilişkisi;

$$\text{Plazma } [Na^+] = \frac{(\text{Toplam vücut } Na^+ + \text{toplam vücut } K^+)}{TVS}$$

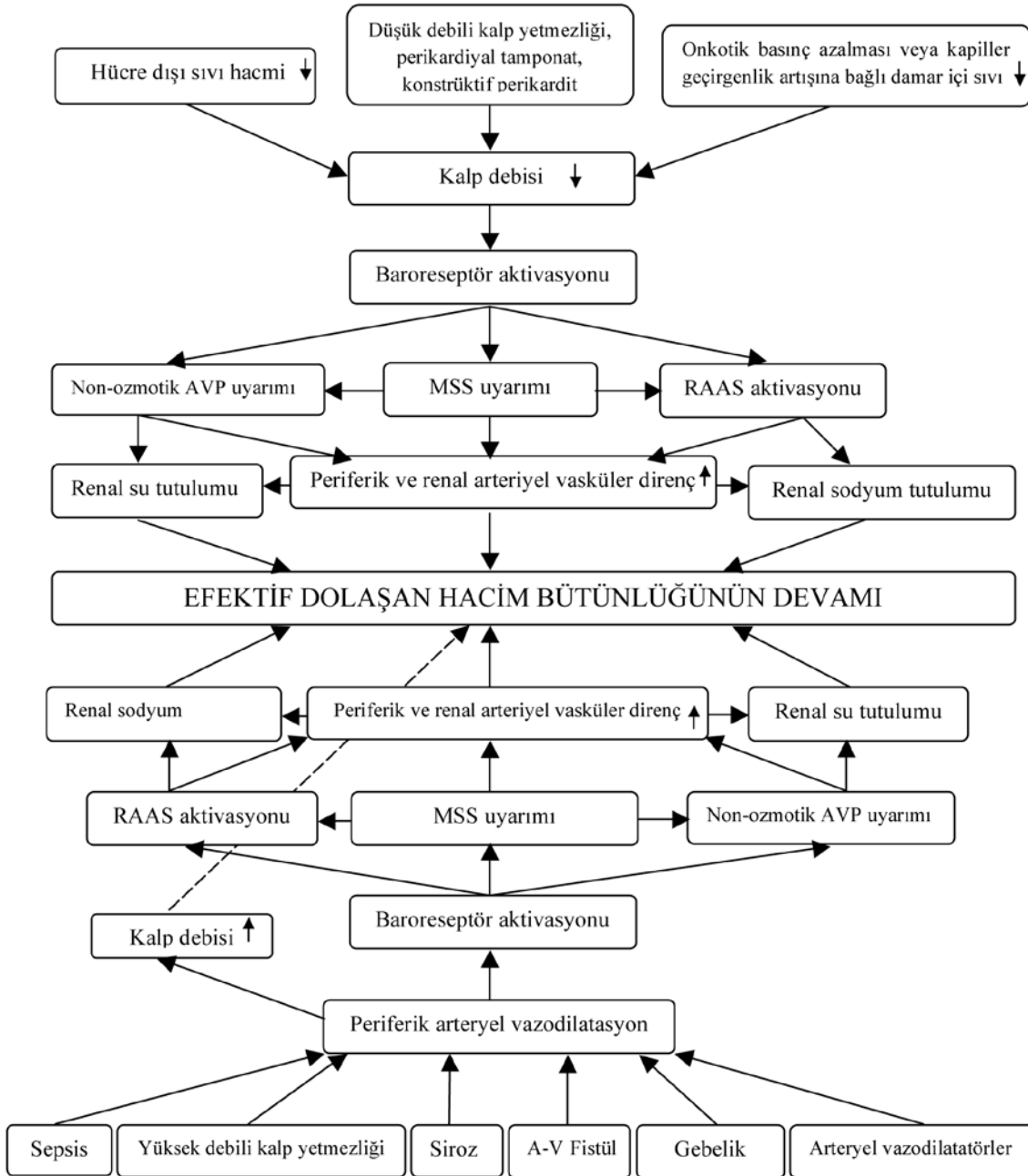
şeklinde tanımlanır.

Denklemde de anlaşıldığı üzere hiponatremi, sodyum ve potasyum kaybı veya alınan suyun (oral veya parenteral) birikimi sonucunda gelişir. Bununla beraber solüt kaybı (kusma, diyare vs.) hemen her zaman sodyum ve potasyumun toplam yoğunluğunun plazmadan düşük olduğu izozmotik sıvı ile birliktedir. Yukarıda da açıklandığı gibi izozmotik sıvıların kaybı plazma sodyum yoğunluğunu doğrudan azaltamaz. Bundan dolayıdır ki solütlere göre su fazlalığına yol açan sıvı birikimi tüm hiponatremik durumların ortak paydasıdır (5). Yani hiponatremi olgularının çoğunda neden sodyum dengesizliğinden çok su dengesizliğidir.

Deneysel hiponatremik siroz (18), kalp yetmezliği (19), glukokortikoid eksikliği (20) ve diğer birçok hiponatremik durumlarda ADH ölçümleri yapılmıştır. Tüm bu hiponatremik durumların ADH uyarılması ile ilişkili olduğu saptanmıştır, zira bu durumlarda ölçülebilir AVP tümüyle bastırılmış veya düşük ozmolaliteden dolayı ölçülemez durumdadır. Benzer bulgular kalp yetmezliği (21), karaciğer sirozu (22), hipotiroidizm (23), UADHS ve diğer hiponatremik hastalardan da rapor edilmiştir. Tüm bu çalışmalarda ADH ölçülebilmiştir yani bastırılmamış hatta uyarılmıştır. Bu deneysel ve klinik raporların en şaşırtıcı özelliği, hipoozmolalite yani hiponatremi varlığına karşın ADH'nin salgılanıyor olmasıdır. Bu nedenle, ozmotik olmayan ADH uyarımı olarak adlandırılması önerilmiştir. Daha sonra ozmotik olmayan ADH uyarılmasının, hiponatreminin

ayarlanmasında merkezi dolaşımın büyük arterlerdeki baroreseptör işlevinde gerilemeyi takiben olduğu saptanmıştır (24). Örneğin; hiponatremik kalp yetmezliğinde merkezi arterler ve arkus aortadaki baroreseptörler düşük kalp çıkışını algılar ve hipotalamusa ADH uyarı sinyali gönderilir. Bu reseptörlerin duyarsızlaşması ADH uyarısını önler (19). Benzer olaylar zinciri, hiponatremik karaciğer sirozu veya HDS azalmasında gösterilmiştir (Şekil 1) (25). Ozmotik olmayan ADH salgılanması, genelde ADH'nin uygunsuz salgılanması veya

hipotalamusun doğrudan etkilendiği serebral değişiklikler ile açıklanır. Günümüzde ADH için çok hassas radyoimmünoassay yöntemlerin gelişimiyle, hiponatremi patogenezinde olguların %95'inden fazlasının ADH'nin ozmotik olmayan salgısına sekonder geliştiği gösterilmiştir (2,4). Yeni bir ilaç sınıfı olan ADH reseptör antagonistleri günümüzde klinik kullanıma girmiştir. Bu grup ilaçlara hiponatreminin tedavisinde yenilikler başlığı altında tekrar değinilecektir.



Şekil 1: Efektif dolaşan hacim bütünlüğünün sürdürülmesi için, non-ozmotik ADH salınımı ile sodyum ve su tutulumunu başlatan düzenekler (25).

Hiponatremide Klinik Belirti ve Bulgular

Hiponatremi belirtileri büyük ölçüde hiponatreminin gelişim hızına bağlıdır. Hızlı gelişmediği sürece, hafif hiponatremi (135-125 mEq/L) genellikle asemptomatiktir. Hızlı gelişen ve şiddetli hiponatremide (< 115 mEq/L) ise bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, apati, disoryantasyon, bayılma hissi, ajitasyon, kas krampları ve konvülsiyonlar başlıca semptomlardır. Fizik muayenede dehidratasyon bulguları, bilinç bozuklukları, ataksi, derin tendon reflekslerinde azalma, patolojik refleksler, pseudobulber paralizi, kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS), hipotermi, Cheyne-Stokes solunumu gözlemlenir. Yaşlı hastalarda, hafif hiponatremi dikkat eksikliği ve sık sık düşmelerin önemli bir nedeni olabilir (26). Hiponatremide nadiren rabdomiyoliz görülebilir ve bu durum psikojenik polidipsili hastalarda yineleyen özellik gösterebilmektedir (27). Hiponatremik ensefalopati, hipoksik hastalarda, alta yatan ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ve menopoz öncesi kadınlarda daha fazla görülmektedir (28). Nörolojik semptomlar genellikle serum sodyum yoğunluğu 120 mEq/L'nin üzerindeyken görülmez.

Akut ve kronik hiponatremi arasındaki ayrım klinik olarak çok önemlidir çünkü kronik hiponatremi şaşırtıcı olarak, çok düşük serum sodyum seviyelerinde bile, iyi tolere edilir ve bu durumun aşırı agresif tedavisi ciddi nörolojik sekellere yol açabilir. Normal plazma sodyum düzeylerinin 48 saat içinde düşmesi, akut hiponatremi olarak kabul edilir. Akut semptomatik hiponatremik hastalarda hiponatremi, potansiyel geri dönüşümsüz nörolojik hasar ve ölüme neden olabileceğinden agresif düzeltilebilir (29). Akut hiponatremi genellikle geniş hacimli hipotonik sıvıların alımı (ameliyat sonrası hastalar, maraton koşucuları) ve ekstazi olarak bilinen 3-4, metilendioksümetamfetamin kullanıcılarında oluşur.

Akut hiponatreminin hipozmotik etkisi sonucunda, hücre içine su girmesiyle beyin ödemi gelişir. Merkezi sinir sistemi (MSS) hücrelerinin ozmolal değişikliklere ve serum sodyum değişikliklerine uyumu, diğer vücut hücrelerinden farklılık gösterir. Beyin hücrelerinin hiponatremiye ilk saatlerdeki uyumu, interstisyel sıvının BOS'a yönlendirilmesi ve aşırı sodyum ve suyun uzaklaştırılması şeklindedir. Sonuçta, HDS beyin omurilik sıvısı içine taşınır ve beyin ödemi, sodyum ve potasyum tuzları ile efektif ozmol olan bazı organik solütlerin etkisiyle kademeli olarak çözülmeye çalışılır. Hiponatremi devam ederse bu koruyucu mekanizmalar yetersiz kalır. Bu durumda hücre içindeki bazı aminoasitlerin (idyojenik ozmol) metabolize edilerek yok edilmesi yoluna gidilir (30).

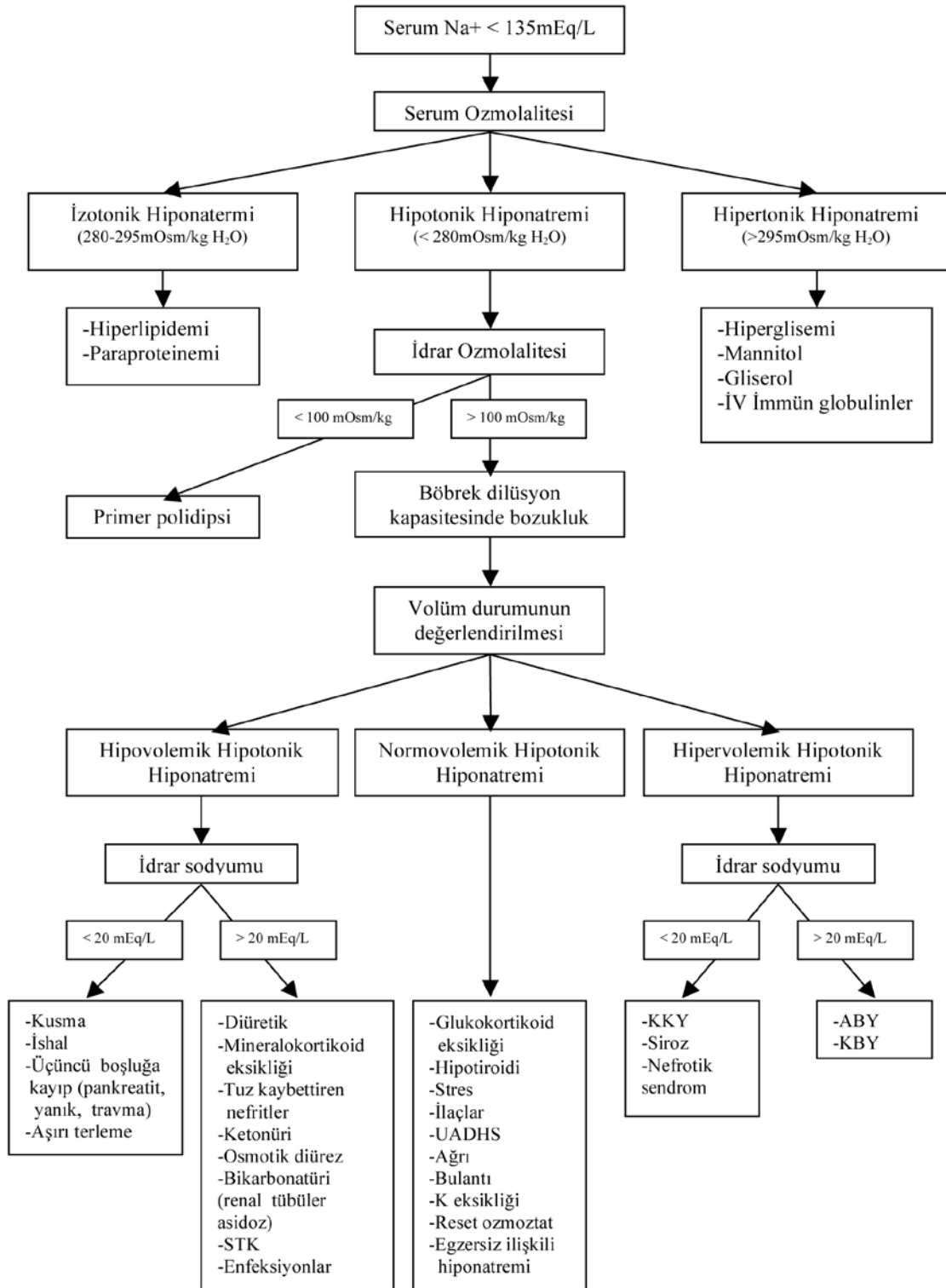
Hiponatremi eğer 48 saatten daha fazla sürede yavaş yavaş gelişirse kronik olarak kabul edilir (29). Yavaş başlangıçlı kronik hiponatremili hastalar, beyinin ozmolalite değişikliklerine uyumu nedeniyle genellikle asemptomatiktir. Bu uyum hücre içi ozmolun kaybı pahasına gerçekleşir ki bu ozmol normalde HDS ozmolalitesinde ani bir artıştan beyini korurlar. Bu hastalarda, plazma ozmolalitesinde hızlı bir artış

(hiponatreminin hızlı tedavisi), nöronlardan su çıkmasına neden olur ve beyin dokusunda büzüşmeye yol açar (30).

Hiponatreminin Değerlendirilmesi, Sınıflandırılması ve Ayrırcı Tanısı

Serum sodyum yoğunluğunun 135 mEq/L'den düşük olması hiponatremi olarak değerlendirilir. Ancak klinik değerlendirmeden önce, bu değer gerçek hiponatremi olup olmadığını saptanması gerekir. Psödohiponatremi (yüksek düzeylerde plazma lipidleri veya proteinleri serum sodyum yoğunluğunu azaltır) ve translokasyonel (radyografik kontrast madde, glikoz, glisin ve mannitol gibi hiperozmolar maddelerin HİS'den HDS'ye ozmotik olarak su kaydırması) hiponatremi su ile fazlasıyla ilişkili değildirler bu yüzden hiponatremi değerlendirmesi öncesinde dışlanmaları gerekir. Serum sodyumu iyon-spesifik elektrotlarla ölçülüyor ise alev fotometresi serumdaki toplam sodyumun suda eriyen ve erimeyen komponentlerini birlikte ölçtüğünden plazma suyu ve suda eriyen sodyum kompartmanı azalır ve sodyum düşük bulunur. Psödohiponatremik durumların başında, hiperlipidemi, hiperproteinemi ve gliserinle barsak irrigasyonu gelir. Serum trigliserid düzeyindeki her 500 mg/dl'lik ve serum protein düzeyindeki her 0,25 mg/dl'lik artış serum sodyum yoğunluğunda 1 mEq/L'lik bir azalmaya neden olur. Translokasyonel hiponatremi ise mannitol, glikoz veya kontrast madde infüzyonundan sonra oluşur. Burada serumdaki total sodyum miktarı değişmediği halde, ozmolalitesi artan intravasküler alana interstisyumdan suyun çekilmesi sonucu serum sodyumu düşük bulunur.

Akut gelişen hiperglisemilerde, HDS'nin tonisitesi yükselir ve suyun ozmotik fark nedeniyle hücrelerden plazmaya çekilmesi sonucu dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. Serum glikozunda her 100 mg/dl artış, serum ozmolalitesini 1,9-2,1 mOsm yükseltir ve serum sodyumunda 1,6 - 1,8 mEq/L düşüşe neden olur. Uzun süreli hiperglisemik durumlarda ise ozmotik diürece bağlı olarak sodyum kaybı ve gerçek hiponatremi oluşabilir. Son yıllarda sık kullanılan immüno globulin infüzyonlarının da ölçüm yöntemlerini etkileyerek psödohiponatremi oluşturduğu saptanmıştır (31). Gerçek hiponatremide hipoozmolalite söz konusudur. Plazma sodyum değişiklikleri genellikle TVS ile ters orantılıdır. Çoğu durumda hiponatremi sodyum ve potasyum ile ilişkili sodyum dengesindeki bir bozukluktan çok, fazla su birikiminin bir sonucudur. Hiponatremiye uygun fizyolojik yanıt baskılanmış ADH salgılanmasıdır ki bu durum normal sodyum ve su dengesini sürdürmek için fazla olan suyun atılımını sağlar. Ancak hiponatremik durumlar hemen hemen her zaman ADH baskılanmasında bir yetersizlik nedeniyle gelişir. Böyle bir durumda hiponatremide etiyojik tanıyı ve tedaviyi yönlendirecek olan, plazma ozmolalitesi ölçümü ve TVS hacmini öngörmeye dayanan sistematik bir algoritma izlemektir (Şekil 2). Dikkat edilmesi gereken bir nokta da, bir hastada hiponatremi patogenezinde birden fazla etiyojinin olabileceğidir. Örneğin, konjestif kalp yetmezliği (KKY),



Şekil 2: Hiponatremik olguya yaklaşım algoritması.

akciğer kanseri ADH salgılayan ve ağır hiperglisemisi olan bir hastada en az üç bağımsız neden söz konusu olabilmektedir.

Ayrırcı tanıyı kolaylaştırmak için, hiponatremi değerlendirilmesinde ilk adım plazma ozmolalite ölçümü ile TVS hacminin belirlenmesidir. Plazma ozmolalitesine dayanarak, hiponatremi, izotonik, hipertonic ve hipotonik olarak sınıflandırılır. Hipotonik durumlarda olgunun TVS'si değerlendirilerek hipovolemik, hipervolemik (ödemle birlikte) veya normovolemik olup olmadığı irdelenir.

Ayrırcı tanıda bir sonraki adım idrar ozmolalitesinin belirlenmesidir. İdrar ozmolalitesi, böbreğin suyu atma kapasitesinin göstergesidir. Gerçek hipoozmolal hiponatremide ADH salgısı baskılanır ve idrar ozmolalitesi 100-150 mOsm'dan daha düşük saptanır. ADH salgısının baskılanmadığı veya arttığı durumlarda idrar ozmolalitesi bu değerlerden yüksek bulunur. Bu aşamadan sonraki adım ise idrar sodyum yoğunluğunun ölçülmesidir ki idrar ozmolalitesinden daha anlamlı bilgiler verir. Hipovolemik hiponatremide idrar sodyumu düşük bulunur ise (< 15-20 mEq/L) ekstrarenal hastalıklar, idrar sodyumu yüksek bulunur ise (> 20 mEq/L) tuz kaybeden nefritler, diüretik kullanımı, hipoadosteronizm gibi renal kaynaklı durumlar akla gelmelidir. İdrar sodyumunun 20 mEq/L'den büyük ve hastanın normovolemik olduğu durumda ise UADHS akla gelmelidir.

İzotonik (Normotonik, İzozmotik) Hiponatremi

Plazma ozmolalitesi normal sınırlar (280-295 mOsm/kg su) içerisinde. İzotonik, normotonik veya izozmotik hiponatremi, hücre dışı alana izozmotik ya da sodyum içermeyen bir sıvının eklenmesi veya hatalı ölçüm (psödohiponatremi) sonucunda gelişir. Laparoskopik cerrahi sırasında, histereskopi sırasında, mesane yıkanmasında, prostatın transüretal cerrahisinde kullanılan sorbitol ve glisin içeren çözeltilerin değişken miktarlar-

da emilmesi sonucunda gelişebilmektedir (32,33). Normalde plazma volümünün yaklaşık yüzde %92-94' ü su, kalan yüzde 7'si yağlar ve proteinlerdir. Şiddetli hiperlipidemi (trigliserit > 885 mg/dL) ve paraproteinemi (> 10 g/dL) plazma su içeriğini azaltarak, serum ozmolalitesini değiştirmeden (yağ ve proteinler efektif ozmol değildir) serum sodyum yoğunluğunun düşük ölçülmesine (psödohiponatremi) yol açabilir (Tablo I). Bu durum plazmanın litre başına sodyum içeriğini belirleyen alev fotometri yöntemi kullanıldığında görülmektedir. İyon selektif elektrotların kullanılması ile bu hatalı ölçüm engellenebilmektedir (34).

Hipertonik Hiponatremi

Plazma ozmolalitesi (> 295 mOsm/kg su) yüksektir. En sık nedeni hiperglisemidir. Daha az sıklıkta mannitol uygulaması sonucunda gelişir. Glikoz ve mannitol efektif ozmol olduklarından plazma ozmolalitesi artar buna ikincil olarak hücrelerden hücre dışı alana su geçişi olur ve dilüsyonel olarak sodyum yoğunluğu düşer (Tablo I). Benzer şekilde böbrek yetmezliği olan hastalara %10 maltoz çözeltisi içeren intravenöz immünglobulin yapılırken maltoz birikimine bağlı plazma ozmolalitesinde artış oluşabilir. Hiperglisemi varlığında hiponatremi sözkonusu ise, hiponatreminin düzeltilerek hesaplanması gerekir. Hipergliseminin neden olduğu hiponatremi, glikoz düzeyi ile lineer bir ilişki göstermez. Şöyle ki, glikoz düzeyi 100-400 mg/dl arasında iken glikoz düzeyindeki her 100 mg/dl artışa karşılık serum sodyumu 1,6 mEq/L düşer. Eğer başlangıçta glikoz yoğunluğu 400 mg/dl'den fazla ise, her 100 mg/dl glikoz artışına karşılık sodyum yoğunluğu 2,4 mEq/L düşer (35). Plazma sodyum düzeyi değerlendirilirken bu oranlar göz önünde bulundurularak düzeltme yapılmalıdır.

Tablo I: Plazma ozmolalitesi ve sodyum yoğunluğunun çeşitli koşullarda laboratuvar özellikleri (9).

Durum	Plazma Na	Plazma ozmolalitesi	Efektif plazma ozmolalitesi
Gerçek hipotonisite	Azalır	Azalır	Azalır
Artmış sodyum olmayan hücre dışı sıvı solütleri			
Hiperglisemi	Azalır	Artar	Artar
Mannitol	Azalır	Artar	Artar
Glisin, Sorbitol	Azalır	Değişken	Normal
Laboratuvar hataları			
Hiperlipidemi	Azalır	Normal	Normal
Hiperproteinemi	Azalır	Normal	Normal
Gamma-globulinler	Azalır	Normal	Normal

Hipotonik Hiponatremi

Efektif plazma ozmolalitesi (< 275 mOsm/kg su) düşüktür. Hipotonik hiponatremi, her zaman oral alıma denk gelen serbest suyun böbrekler tarafından atılımındaki yetersizliği yansıtır. Patofizyolojik olarak HDS'nin durumuna göre; hipovolemik, normovolemik (övolemik) ve hipervolemik hipotonik hiponatremi şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Hipovolemik hiponatremi: Hipovolemik hipotonik hiponatremi; karotis baroreseptörler, sempatik sinir sistemi, RAAS, ADH salgılanması ve renal tübül işlevinin etkileşimini içeren karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Burada hem toplam vücut suyunda hem de sodyumunda bir kayıp söz konusudur. Ancak su açığı nispeten daha azdır. Sodyum alım azlığı veya artmış sodyum kaybı (böbreklerden veya böbrek dışı) ve HDS'nin azalması (kusma, ishal, aşırı terleme, kanama vs.) sonucunda hipovolemik hiponatremi gelişir (Tablo II).

Hipovolemik hiponatreminin en sık nedeni, diüretik tedavisi ve serebral tuz kaybıdır. Özellikle tiyazid içeren kombine diüretikler (amilorid/hidroklorotiyazid) ciddi hiponatremiye neden olurlar (36,37). Tiyazid diüretiklerin düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlı ve kadınlarda ciddi fatal seyreden hiponatremi gelişebilmektedir (38,39). Yoğun bakım

ünitelerinde bazı antibiyotiklerin kullanımı da hiponatremi görülme sıklığının artışına neden olur (40). Loop diüretikler idrar yoğunluk yeteneği üzerindeki etkileri nedeniyle genellikle şiddetli hiponatremiye neden olmazlar. Diüretiklerin neden olduğu hipopotasemi, diüretiklerin oluşturduğu sodyum kaybından bağımsız olarak hiponatremiye neden olabilir. Ayrıca hipokalemi idrar yoğunluk yeteneğini bozarak noktüri, poliüri ve polidipsiye yol açabilir (41).

Hipovolemik hiponatreminin diğer önemli bir nedeni de serebral tuz kaybıdır (STK). STK primer olarak enfeksiyonlar, serebrovasküler olaylar ve tümör gibi intrakraniyal hastalığı olan olgularda tanımlanmış bir sendromdur. Belirtilen bu intrakraniyal hastalıklar volüm azalması ve böbrekte tuz kaybına neden olabilmektedir. Normalde proksimal tübülde, sodyum, ürik asit ve su geri emilimini uyaran sempatik tonusun azalması, proksimal ve distal tübüllerde sodyum reabsorbsiyonunu ve renin salınımını azaltan beyin natriüretik peptid (BNP) üretiminin artışı gibi mekanizmalar suçlanmaktadır (42,43). STK'nin neden olduğu hiponatremi, tipik olarak nörolojik olayı takiben 10 gün içinde başlar ve nadiren 30 gün sonra da görülebilir (44). İntrakraniyal hastalığı olan olgularda STK'nin hiponatreminin diğer önemli nedenlerinden biri olan uygunsuz ADH salınımı sendromundan (UADHS) ayırt edilmesi gerekir (Tablo III).

Tablo II: Hipovolemik hiponatremi nedenleri.

Böbrek kayıpları	Böbrek dışı kayıplar
Diüretik tedavisi	Gastrointestinal (Gİ) kayıplar
Serebral tuz kaybı	Kusma
Mineralokortikoid eksikliği	İshal
Otoimmün	Fistüller
Adrenal yetersizlik	Gİ vakum veya drenaj tüpleri
Poliglandüler endokrinopati	Üçüncü boşluğa kayıp
Adrenal hemoraji	Yanıklar
Meningokoksemi	Peritonit
İdiopatik	Barsak tıkanması
İnfeksiyonlar	Pankreatit
Tüberküloz	Ter ile kayıplar
Mantar enfeksiyonları	Maraton koşucuları
Sitomegalo virüs (CMV)	Ağır egzersiz
Konjenital adrenal hiperplazi	
Tuz kaybettiren nefropatiler (interstisyel nefropati, medüller kistik hastalık, polikistik böbrek hastalıkları)	
Proximal renal tübül asidoz (bikarbonatüri)	
İdrarda osmotik aktif geri emilemeyen solütlerin varlığı (glüközürü, ketonüri, manitol, üre)	

Tablo III: Uygunsuz ADH salgılanması sendromu (UADHS) ve serebral tuz kaybının (STK) karşılaştırmalı profili (9).

Klinik özellikler	UADHS	STK
Plazma sodyumu	Düşük	Düşük
HDS volümü	Normal veya hafif artış	Düşük
TVS volümü	Artmış	Düşük
Kan basıncı	Normal	Düşük olabilir
Postural hipoansiyon	Yok	Var
Antidiüretik hormonu	Artmış	Artmış
İdrar ozmolalitesi	Uygunsuz olarak artmış	Uygun olarak artmış
Volüm arttırıcılardan sonra idrar ozmolalitesi	Nispeten sabit	< 100 mOsm/kg
Üriner sodyum atılımı	> 40 mEq/L, volüm genişlemiş	> 40 mEq/L, renal tuz kaybı var
Plazma ürik asid düzeyleri	Nispeten düşük, (hacim genişlemesi nedeniyle)	Düşük, (idrarla kayıp nedeniyle)
Fraksiyonel ürat atılımı	Plazma sodyum düzeltilmesi sonrası Normal	Plazma sodyum düzeltilmesi sonrası artmış
BNP	Normal	Normal yüksek
İzotonik tuzlu su etkileri	Hiponatremi kötüleşebilir	Hiponatremi düzelir
Tedavi	Serbest su kısıtlaması, hipertonic tuzlu su infüzyonu, ADH antagonistleri, lup diüretikler, yüksek solüt alımı, Demeklosiklin	Tuz yükleme, volüm replasmanı, fludrokortizon asetat

HDS kayıpları doğrudan basit bir şekilde ölçülemediğinden, hipovolemi genellikle fizik muayene bulguları (boyun damarlarının dolgunluğunun azalması, cilt turgorunun azalması, kuru muköz membranlar, ortostatik hipotansiyon ve taşikardi vs.) ve laboratuvar sonuçlarıyla klinik olarak teşhis edilir. Laboratuvar incelemesinde idrar sodyum yoğunluğunun değerlendirilmesi sodyum kaybının böbrek veya böbrek dışı kaynaklı olup olmadığının belirlenmesinde önemlidir (Şekil 2). İdrar sodyumunun 20 mEq/L'den düşük olması sodyum kaybının böbrek dışı, 20 mEq/L'den fazla olması ise böbrek kaynaklı olduğunu gösterir (45). Klinik bulguların yetersiz olduğu durumlarda, izotonik sıvı infüzyonu ile volüm arttırmak tanıda yardımcı olabilir. Eğer hiponatreminin nedeni hipovolemi ise bu işlem ile tedavi de yapılmış olacaktır. Yani hipovolemik hiponatremili olgularda 0,5-1 litre %0,9 NaCl infüzyonu sonrası yüklenme bulguları gelişmeksizin hiponatremi düzeldiği. Ayrıca izotonik infüzyonu ADH uyarısı yapmayacağından su tutulumu olmayacaktır. Ancak kronik hiponatremili olgularda bu uygulama hiponatremiyi hızlı düzeldirebilir. Bu istenmeyen durum dezmopressin ya da hipotonik sıvı kullanılarak önenebilir (46). Diğer yandan sıvı kayıplarının hipotonik sıvılar ile karşılanması hiponatremiyi daha da ağırlaştıracağı unutulmamalıdır.

Hipervolemik Hiponatremi: Total vücut suyu ve sodyumundaki önemli bir artışla beraber klinik olarak ödem veya asit ile karakterize bir tablodur. Sodyum artışından daha fazla oranda su tutulması söz konusudur. En sık nedenleri kalp yetmezliği, siroz, böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromdur (Tablo IV). Hipervolemik hiponatremi yapan tüm bozukluklar, çoğunlukla non-ozmotik ADH salınımı ve ADH'nin V2 reseptörlerine etkisiyle böbrekte su atılımında yetersizlik oluşturur. Etkin dolaşan hacimdeki bir azalma sonucu, doku perfüzyonunu sağlamak için çeşitli patofizyolojik mekanizmalar uyarılarak su ve sodyum dengesi değiştirilir. Bunun sonucunda hipervolemik durum oluşur. TVS'deki bu aşırı genişleme hipoozmolalite ile sonuçlanır.

KKY'de etkin dolaşan hacimdeki azalma (47) ve sirozda nitrik oksitin tetiklediği splanknik vazodilatasyon (48) RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ozmotik olmayan ADH salınmasına neden olur ve bunun sonucunda sodyum ve su birikimine neden olarak HDS hacminde artışa yol açar (Şekil 1). KKY'de tedavinin temeli bu artmış su tutulumuna yönelik olarak su kısıtlaması ve diüretiklerdir. Sodyum atılımını etkilemeden su diürezisi sağlayan conivaptan ve tolvaptan gibi vazopressin reseptör antagonistleri bu özellikleri itibarıyla hiponatremik

kalp yetmezliği olgularının tedavisinde önemli rol oynayabilirler (49,50). Zira hiponatremi, kalp yetmezliği olan hastalarda kısa ve uzun dönemde kötü prognoz ile ilişkilidir (51-53).

Nefrotik sendromda ise düşük plazma onkotik basıncının neden olduğu azalmış etkin dolaşan volüm ile renal hastalığın neden olduğu sodyum tutulumu sonucunda hiponatremi gelişir. Kronik böbrek yetmezliğinde idrar dilüsyon kapasitesi bozulur. Su yüklenmesi sonrası idrar ozmolalitesi maksimal derecede seyreltilemez. Kronik böbrek hastalıklarında glomerüler filtrasyon hızı 10-15 ml/dk'nin altına düşünceye kadar su ve sodyum dengesi korunur. Akut böbrek yetmezliğinde hiponatremi geliştiğinde inefektif ozmol olan ürenin birikimine bağlı olarak plazma ozmolalitesi normal ya da hafif yüksek olabilir. Bu durumda plazma ozmolalitesinden BUN/2,8 değeri çıkarılarak düzeltilmiş plazma ozmolalitesi hesaplanmalıdır. Bu hastalarda intravasküler volüm doğrudan kolayca ölçülemediğinden volüm artışı genellikle klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile teşhis edilir. Subkutan ödem, asit ve pulmoner ödem gibi klinik bulguları olan hastalarda alternatif tanılar olmadığı sürece hipervolemi düşünülmelidir. Laboratuvar bulgusu olarak BNP'nin yüksek plazma düzeyleri hipervolemiyi destekler. Spot idrar sodyumu ve fraksiyonel sodyum atılımı genellikle hipervolemik hiponatremik hastalarda düşüktür.

Normovolemik (övolemik) Hiponatremi: Normal sodyum miktarı ve total vücut suyunda artışa karşın klinik olarak hipervoleminin olmaması ile karakterize bir tablodur. En sık görüldüğü durumlar; UADHS, hipotiroidi, ilaçlar, adrenal yetersizlik, psikoz ve aşırı egzersizdir (Tablo IV). Bu durumların hepsinde direkt ya da dolaylı olarak hiponatremi oluşumuna ADH aracılık eder. Primer polidipsi, aşırı bira tüketimi ve reset ozmostat durumlarında ADH aracılığı söz konusu değildir. Normovolemik hiponatremiye neden olan patolojiler şunlardır.

UADHS (Schwartz-Bartter Sendromu): Klinikte normovolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Yatan hastalarda yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili olup altta yatan hastalığın şiddetinin önemli bir göstergesidir (1). Normal şartlarda ADH hiperozmolaliteye ve hipovolemiye yanıt olarak salgılanır. UADHS'de ise efektif volüm normal olduğu halde ADH'nin non-ozmolar veya baroreseptörlerle ilgili olmayan mekanizma ile uygunsuz uyarılması söz konusudur. Tümörler, akciğer hastalıkları, merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları ve ilaçlar gibi çok değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilir (Tablo IV).

UADHS'nin laboratuvar ve klinik özellikleri (9);

- Övolemik hiponatremi,
- Plazma ozmolalitesi < 275 mOsm/kg,
- Uygun olmayan idrar ozmolalitesi (> 100 mOsm/kg),
- İdrar sodyumu genellikle > 40 mEq/L,
- Normal asit-baz ve potasyum dengesi,
- BUN < 10 mg/dL,
- Hipoürisemi (ürik asit < 4 mg/dl)

- Normal tiroid ve adrenal işlevleri ile ilerlemiş böbrek, karaciğer ve kalp hastalığının yokluğudur.

ADH'nin uygunsuz artışı sonucunda böbrekte toplayıcı kanallarda ve henlenin çıkan kolunda özgül reseptörlerin uyarılması ile su reabsorpsiyonu artar. Bununla birlikte intravasküler volüm ve distal nefrona ulaşan Na⁺ miktarı artar, proksimal tübüler Na⁺ geri emilimi azalır ve sonuçta hipoozmolar hiponatremi gelişir. Hipervolemi gelişmez zira volüm reseptörleri aktive olur ve üriner Na⁺ ile su atılımında orantılı bir artış sağlanır. Ortaya çıkan net sonuç su retansiyonu ve Na⁺ kaybıdır. UADHS olgularında idrar sodyumu genellikle > 40 mEq/L dir. Ancak volüm kaybı olan ve sodyum alımı düşük olanlarda idrar sodyumu düşük olabilir. Bu olgulara %0,9 tuzlu su verildiğinde idrar sodyumunun artması ve idrar ozmolalitesinin yüksek kalması UADHS tanısı koydurur. Normovolemiye karşın uygunsuz artmış idrar ozmolalitesi (> 100 mOsm/kg) sözkonusudur. Ancak UADHS olgularında idrar ozmolalitesinin plazma ve beraber yükselme genellikle fizyolojik sınırlar içerisinde kalır bu yüzden ADH düzeyleri rutinde ölçülmez. Düşük ürik asit ve BUN düzeyleri tanıyı destekler. Düşük plazma BUN ve ürik asit düzeyleri kısmen dilüsyonel ama artmış HDS volümüne yanıt olarak artan üre ve ürik asit klirensinin bir sonucudur.

Glukokortikoid eksikliği; Glukokortikoidler, normal su atılımında önemli bir role sahiptirler. Primer ve sekonder adrenal yetersizlikte renal su atılımı bozulmuştur. Ön hipofiz ve özellikle ACTH yetersizliğinde bozulmuş su atılımında plazma ADH düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Saf glukokortikoid eksikliğinde HDS azalması olmaksızın uygunsuz olarak ADH düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu ADH artışı fizyolojik dozlarda glukokortikoidler ile düzeltilebilmektedir. Ancak glukokortikoid eksikliğinde görülen bozulmuş su atılımının tek nedeni artan ADH değildir. ADH bağımsız etkiler renal hemodinamideki bozulma ve nefronun dilüsyon segmentine daha az sıvı sunumu ile ilişkilidir (54). Glukokortikoid eksikliğinde su atılımındaki ADH bağımlı etki bozulma erken dönemde olmaktadır. Uzun süreli (> 2-3 hafta) glukokortikoid eksikliğinde ADH'den bağımsız etkiler ile su atılımı bozulmaktadır (55).

Psikoz; şizofrenler ilk sırada olmak üzere akut psikotik bozukluklarda hiponatremi görülmektedir (56). Fiziopatolojisi tam bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir ve bu hastalarda kullanılan ilaçlar ve polidipsi suçlanmaktadır.

Hipotiroidide; renal plazma akımı ve GFR azalmıştır. Ağır hipotiroidide ADH düzeyleri artmıştır ve bu durum tiroid hormon replasmanı ile düzeltilmektedir. Hipotiroidideki dilüsyon kapasitesindeki bozukluğun bu nedenlerden dolayı olduğu düşünülmektedir. Hipotiroidide ADH'ye artmış tübüler duyarlılık olduğu ileri sürülmekle birlikte tübüler direnç de tanımlanmıştır. ADH direnci henlenin çıkan kolunda ADH'nin uyardığı cAMP yapımındaki bozukluk ve bunun

Tablo IV: Hipoozmolar normovolemik ve hipervolemik hiponatremi nedenleri.

I -Bozulmuş Renal Serbest Su Atılımı
A-Normovolemik Hipoozmolar Hiponatremi
UADHS
Tümörler <ul style="list-style-type: none">• Pulmoner, mediastinal (bronkojenik karsinom, mezoteliyoma, timoma)• Diğer (duodenal, pankreatik, üreteral, prostat, uterus ve nazofarinks karsinomu, lösemi)
Santral Sinir Sistemi Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Kitlesel lezyonlar (tümörler, beyin absesi, subdural hematoma)• İnflamatuvar hastalıklar (ensefalit, menenjit, SLE, akut intermitant porfiri, multipl skleroz)• Dejeneratif ve demiyelinizan hastalıklar (Guillain-Barre sendromu, spinal kord lezyonları)• Diğerleri (subaraknoid kanama, kafa travması, akut psikoz, deliryum tremens, hipofiz sapı kesisi, transsfenoidal adenomektomi, hidrosefali)
İlaçlar <ul style="list-style-type: none">• AVP salınımını uyarıcılar (nikotin, fenotiazinler, TSA)• Direkt renal etki ve/veya AVP'nin antidiüretik etkisini artıranlar (DDAVP, oksitosin, prostaglandin sentez inhibitörleri)• Etki mekanizması bilinmeyenler (ACEi, karbamazepin, oksikarbazepin, klorpropamid, glipizid, klofibrat, klozapin, siklofosfamid, metilenedioksi metamfetamin (ekstazi), omeprazol, serotonin geri alım inhibitörleri, vinkristin, bromokriptin, siprofloksasin, kolşisin, siklofosfamid).
Akciğer Hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyonlar (tüberküloz, akut bakteriyel ve viral pnömoni, aspergillozis, ampiyem)• Mekanik ventilasyon (akut solunum yetmezliği, KOAH, pozitif basınçlı ventilasyon)
Diğer <ul style="list-style-type: none">• AIDS ve AİK• Uzun süreli yorucu egzersiz (maraton, triatlon, sıcak havalarda yürüyüş)• Senil atrofi• İdiopatik
Glukokortikoid Eksikliği
Hipotroidizm
Reset Ozmostat
Azalmış İdrar Solüt Atılımı <ul style="list-style-type: none">• Aşırı bira tüketimi• Çok düşük protein diyeti
B-Hipervolemik Hipoozmolar Hiponatremi Konjestif Kalp Yetmezliği Siroz Nefrotik Sendrom Renal Yetmezlik <ul style="list-style-type: none">• Akut• Kronik
II-Aşırı Su Alımı
Primer Polidipsi Seyreltik Mamalar Tatlı Suda Boğulma

akuaporin ekspresyonunu azaltması ile açıklanmıştır (57,58). Yapılan deneysel çalışmalarda, hipotiroidide akut su yüküne karşı azalmış yanıtın, vazopressin V2 reseptör antagonistleriyle tersine çevrilmesi bu hipotezi destekler niteliktedir (59).

Egzersiz ile ilişkili hiponatremi (EİH); aşırı hipotonik sıvının alındığı ve ADH sekresyonunun devam ettiği maraton, triatlon gibi ağır yarışlar sonrasında görülür (60). Sporcularda aşırı terleme sonucu oluşan hipovolemi, yoğun heyecan ve ağrı

ADH'yi uyaran non-ozmotik mekanizmalardır. Düşük vücut kitle indeksi, 4 saatten fazla yarış süresi, fazla sıvı tüketimi, ve yarış sırasında idrara sık çıkma EAH ile ilişkili bulunmuştur. Kadın cinsiyet ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı da EİA için risk faktörüdür (13). Normonatremik ve hipernatremik sporcular genellikle dehidrate iken, EİH gelişen sporcular olasıdır ki uzun bir yarışta tedbirsiz aşırı su alımı ve ozmotik olarak uyarılmış ADH salgılanması ile kısıtlanan su atılımı nedeniyle aşırı hidratedirler (61,62). EİH'de; akut hiponatremiye bağlı olarak klinik, baş dönmesi, bulantı ve kusmadan koma ve ölüme kadar değişkenlik gösterir (63). Bu durumdan en iyi koruma, yarış sırasında susuzluğa göre sıvı alımı ve sporcu içeceklerinin daha fazla koruma sağlamadığı konusunda sporcuların eğitimidir.

Postoperatif hiponatremi; sıklığı giderek artmaktadır (64). Hastaların çoğu normovolemiktir ve plazma ADH düzeyleri ölçülebilir düzeydedir (65). Mide bulantısı ve ağrı güçlü ADH uyarıcısı olup ameliyat sonrası hastalarda uygunsuz ADH salınımına neden olmaktadır.

Primer polidipsi; normal renal işlev varlığında aşırı su alımı tek başına nadiren hiponatremi oluşturur. Ancak çoğu polidipsili olguda renal su atılımında bozukluk vardır. Primer polidipsi sıklıkla psikiyatrik hastalarda ve özellikle de şizofreniye bağlı akut psikoz olgularında görülür. MSS sarkoidozu ve beyin tümörlerinde görülebilir. Patogenezinde susama regülasyonunun bozulması ve şizofrenlerde non-ozmotik ADH artışı olduğu düşünülmektedir. Antipsikotik ilaçların antikolinerjik yan etkileri de olaya katkıda bulunur. Alınan aşırı miktardaki su ADH'yi baskılayarak dilue idrar (idrara ozmolalitesi yaklaşık 50 mOsm/kg H₂O) olarak atılır. İdrar sodyum atılımı < 20 mEq/L'dir.

Düşük solüt alımı; aşırı miktarda bira tüketimi, düşük protein ve aşırı su içeren diyet uygulayanlarda hiponatremi görülebilmektedir.

Reset ozmostat; vücudun normal plazma ozmolalitesi ve plazma sodyumundan daha düşük değerlere uyum sağlamasıdır. Uyum sağlanan yeni temel düzeylerde ozmoreseptörler normal işlev yaparlar. Su yüklenmesi ve dehidratasyona yanıt olarak idrar dilüe ve konsantr edilebilmektedir. Hastalar sıklıkla asemptomatik ve sodyum düzeyleri 125-135 mEq/L arasındadır. Reset ozmostat gebeliğin doğal bir sonucudur. Gebelikte plazma volümü artar ve yaklaşık plazma ozmolalitesi 10 mOsm/kg H₂O azalır. Kuadruplejik hastalarda, psikoz, tüberküloz, kronik malnütrisyon, kaşeksi, hipotalamik tümörler ve travma veya ameliyat sonrası hipotalamik hasar gelişen hastalarda tanımlanmıştır (66,67).

Uygun antidiürezin nefrojenik sendromu; Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiponatremili çocuklarda AVP-V2 reseptör bağlayıcı ligandın yokluğunda ADH salınımının aktivasyonundan sorumlu olan V2 reseptörlerinde iki genetik mutasyon bulunmuştur (68). Klinik olarak hiponatremi,

ergenliğin son dönemlerine kadar görülmez (69). Bu hastalar plazma ADH düzeyinin ölçüm limitlerinin altında olması dışında, UADHS'nin tüm klasik tanı kriterlerini bulundurlar.

Hiponatreminin Tedavisi

Öncelikle yapılması gereken hiponatremiye neden olan patolojinin doğru bir yaklaşımla tanımlanmasıdır. Bunun için detaylı bir öykü ve fizik muayene ile olgunun semptomatik olup olmadığı, akut veya kronik olup olmadığı ve volüm durumu değerlendirilmelidir. Hiponatremi tedavisinde üç ana belirleyici unsur; letarji, deliryum, nöbet ve koma gibi ciddi santral sinir sistemi belirtileri, hiponatreminin oluşma hızı (akut 48 saat içinde veya kronik 48 saatten uzun sürede) ve volüm durumudur. Hiponatreminin en sık nedeni serbest su fazlalığı olduğu için, genellikle ilk adım tüm hiponatremili olgularda, serbest su alımını 1-1,5 L/gün ile sınırlamak olmalıdır. Serbest su fazlalığı şu denklem ile hesaplanabilir:

$$\text{Serbest su fazlalığı} = TVS \times (140 - \text{serum sodyumu} \div 140)$$

Akut semptomatik hiponatremi acil bir durumdur ve acil tedavi gerektirir. Buradaki en büyük sorun hedef sodyum değeri için sodyum düzeltme hızının ve tuzlu su tedavisinin nasıl yapılacağıdır. Akut hiponatremik olgunun serum sodyumu düzeltme hızı 0,5-1 mEq/L/saat ve 12-15 mEq/L/gün olmalıdır. Ancak nörolojik semptomları olan akut hiponatremik olgunun serum sodyum düzeyi hipertonic tuzlu su ile 4-6 saatte 8-10 mEq/L yükseltilmelidir (70). Sodyum açığı şu denklem ile hesaplanabilir:

$$\text{Sodyum açığı} =$$

$$TVS \times (\text{İstenilen sodyum düzeyi} - \text{ölçülen sodyum düzeyi})$$

Akut semptomu olmayan hiponatremilerde serum sodyumu düzeltme hızı, eşit zaman birimine dağıtılarak 24 saatte maksimum 12 mEq/L (0,5 mEq/L/saat) olmalıdır (71). Kronik semptomu olmayan hiponatremilerde ise altta yatan patoloji tedavi edilmelidir. Kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ciddi ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir. Serum sodyumunun ilk 24 saat içinde 125 mEq/L'ye yükseltilmesi, ikinci 24 saatte 130 mEq/L'ye ulaşılması güvenli bir yöntemdir. Ayrıca hastalar hipotonik sıvı alıyor ise bu sıvıların hemen kesilmesi gerekir. Zira hipotonik sıvıların kullanılması ADH düzeyini artırarak hiponatremiyi daha da derinleştirecektir.

Sodyum replasmanı, tuz tabletleri, ve %0,9 (308 mOsm/L ve 154 mEq/L Na içerir), %3 (1026 mOsm/L ve 513 mEq/L Na içerir) ve %5'lik (1710 mOsm/L ve 855 mEq/L Na içerir) tuzlu su solüsyonları ile yapılır. Semptomatik hiponatremide %3'lük tuzlu su kullanılmalıdır. Burada hangi tuzlu su solüsyonunun kullanılacağına karar vermek için bilinmesi gereken nokta şudur: plazma sodyum yoğunluğunu artırmak için, infüze edilecek tuzlu su solüsyonunun ozmolalitesinin idrar ozmolalitesinden büyük olması gerekir. Aksi halde verilecek solüsyon hiponatremiyi arttıracaktır. Yani pratik olarak idrar ozmolalitesi 500 mOsm/kg H₂O'dan küçük olan hiponatremik

olgularda %0,9, 500 mOsm/kg H₂O' dan büyük olan olgularda %3'lük tuzlu su solüsyonu kullanılmalıdır (72). Hiponatremik hastalarda sıklıkla su fazlası olduğundan tuzlu su solüsyonları kullanılırken beraberinde furosemid (20-40 mg i.v) verilerek sıvı yüklenmesi önlenmelidir. Ancak hipertonic tuzlu su ile birlikte furosemid kullanımının, toplayıcı kanallarda ADH etkisinin inhibisyonu ile serum sodyumunda istediğimizden daha hızlı bir yükselme yapabileceği de unutulmamalıdır.

UADHS sıklıkla geçici bir olgu olmakla birlikte, ektopik ADH üreten tümörler ve antipsikotik ilaçlara bağlı kronik faz artmış ADH'li hastalarda su sınırlaması ve tuz tablet tedavisi etkisiz ise ADH'yi antagonize etmek, tuz tabletleri ile birlikte diüretik (20 mg furosemid oral günde iki kez), demeklosiklin (300-600 mg oral günde iki kez), lityum karbonat (300 mg oral günde iki kez) ve tolvaptan gibi ADH antagonistleri kullanılabilir. Aşağıda verilen örnek ile hiponatreminin tedavi yönetimi özetlenmiştir.

Örnek; 70 kg erkek, serum sodyum yoğunluğunu 115 mEq/L ve idrar ozmolalitesi 630 mOsm/kg su olan semptomatik hiponatremili bir olguda sodyum açığı ve kullanılacak tuzlu su solüsyonlarını hesaplayalım. Öncelikli olarak sodyum açığı;

$$\begin{aligned} &= TVS \times (\text{İstenilen sodyum düzeyi} - \text{ölçülen sodyum düzeyi}) \\ &= (70 \times 0,6) \times (125 - 115) \\ &= 420 \text{ mEq sodyum açığı mevcuttur.} \end{aligned}$$

Sodyum açığı düzeltme hızının maksimum 1 mEq/L/saat olduğu ve serum sodyum yoğunluğunu 10 mEq/L arttırmayı planladığımız düşünülürken olguya 420 mEq/10 saat, yani 42 mEq/saat hızında sodyum infüzyonu yapılması gerekmektedir. Bu sodyum açığı için 2727 ml (420 ml ÷ 0,153) ve 272 ml/saat (2727 ml ÷ 10 saat) infüzyon hızında %0,9'luk, 819 ml (819 ml ÷ 10 saat) ve 82 ml/saat infüzyon hızında %3'lük tuzlu su solüsyonuna gereksinim vardır. Ancak bu hastada %3'lük tuzlu su kullanılmalıdır çünkü %0,9 kullanıldığında verilen 1000 ml %0,9'luk tuzlu su solüsyonunun 489 ml'si (1000 x 308 ÷ 630) idrarla atılacak 511 ml'si intravasküler alanda birikerek HDS'yi artıracaktır. Zaten sıvı yükü fazla olan hiponatremik olguda tablo daha da bozulacaktır. %3'lük tuzlu su kullanıldığında ise HİS'den HDS'ye sıvı çekileceğinden 1000 ml %3'lük tuzlu su solüsyonu verildiğinde yaklaşık 1629 ml (1000 x 1026 ÷ 630) sıvı idrarla atılarak net 629 ml su kaybı sağlanacaktır. Ek olarak furosemid gibi lup diüretikler de kullanılırsa ADH'nin üriner yoğunluk yeteneği azalır ve idrar ozmolalitesi 450 mOsm/kg H₂O'ya kadar düşebilir. Bu durumda yaklaşık 2280 ml (1000 x 1026 ÷ 450) sıvı idrarla atılır ve net olarak 1280 ml su kaybı sağlanır (Tablo V).

Hastaya verilen tuzlu su solüsyonunun serum sodyumunu ne kadar artıracığı hesaplanabilmektedir (73). Bu hesaplamayı yaparken sodyum gibi aktif ozmol olan potasyumun da hesaba katılması gerekir.

Tablo V: Klinik örnek; 70 kg erkek, serum sodyum yoğunluğunu 115 mEq/L ve idrar ozmolalitesi 630 mosm/kg su olan semptomatik hiponatremili bir olguda verilen değişik derişimlerdeki 1 litre NaCl çözeltilerine karşılık beklenen net sıvı kaybı değerleri (9).

Kullanılan NaCl çözeltisi	NaCl, (mOsm)	H ₂ O, (ml)
% 0,9' luk NaCl Alınan (% 0.9 NaCl + 1000 ml su) Atılan (1000 ml x 308 ÷ 630 mOsm/kg = 489 ml su) Net	308 308 0	1000 489 + 511
% 3'lük NaCl Alınan (% 3 NaCl + 1000 ml su) Atılan (1000 ml x 1026 ÷ 630 mOsm/kg=1629 ml su) Net	1026 1026 0	1000 1629 -629
%3'lük NaCl+lup diüretik (furosemid ile idrar ozmolalitesi 450 mOsm/kg düşebilmektedir) Alınan (% 3 NaCl + 1000 ml su) Atılan (1000 ml x 1026 ÷ 450 mOsm/kg = 2280 ml su) Net	1026 1026 0	1000 2280 -1280

$$\text{Serum [Na] artışı} = \frac{(\text{İnfüze edilen [Na]} + \text{İnfüze edilen [K]} - \text{Serum [Na]}) \div \text{TVS}}$$

Bu denklem serum sodyum artışının hesaplanmasında da bir kesinlik ifade etmediğinden akut semptomatik hiponatremili hastanın tedavi sürecinde 1-2 saatte bir serum sodyum düzeyi bakılmalıdır. Zira hiponatremide morbidite ve mortalite, serum sodyumunu düzeltilme hızı ile yakından ilişkilidir. Akut ve şiddetli hiponatreminin hızlı ve yeterli düzeltilmemesi ve kronik hiponatreminin hızlı tedavisi ölümcül sonuçlara yol açabilir. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesine bağlı olarak ponsun santral kısımlarında daha fazla olmak üzere demiyelinizasyon ve buna bağlı olarak kalıcı beyin hasarı veya ölüm meydana gelebilir.

Hiponatremi tedavisinde yenilikler: Son yıllarda hiponatremide tuzlu su infüzyonu tedavisine alternatif olarak AVP reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. AVP reseptörleri V1a, V1b ve V2 olmak üzere üç tanedir. Fizyolojik etkilerinin aktivasyonu sonucu öncelikle reseptörlerinin lokalizasyonu bağlıdır. V1aR aktivasyonu, vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, ionotropik uyarı ve miyokard protein sentezi, V1b aktivasyonu ise hipofizde ACTH salgılanmasına neden olur. V2 reseptörleri temel olarak böbrek toplayıcı tübüllerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunur. V2 aktivasyonu ADH'nin antidiüretik etkisini ve von Willebrand faktör ve faktör 8 salınımını uyarır. Şu anda klinik çalışmaları çeşitli aşamalarda Mozavaptan (ilk üye olup klinik kullanımı yoktur), conivaptan, lixivaptan, satavaptan ve tolvaptan olmak üzere 5 ajan mevcuttur (74) (Tablo VI). Vazopressin antagonistleri şu anda normovolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle UADHS'da tercih edilmektedirler (75). Bu ajanlar renal V2 reseptörlerine bağlanarak ADH'nin antidiüretik etkisini inhibe ederek suyun atılmasını sağlarlar. Conivaptan V1a ve V2 antagonist iken diğerleri V2 selektif antagonisttir. Conivaptan 2005 yılında normovolemik hiponatremi ve 2007 yılında hipervolemik hiponatremi olgularında klinik kullanım onayı almıştır ve iv kullanılmaktadır. 20 mg yükleme dozu için 30 dakika boyunca

infüze edilir, ardından 20 mg/gün 4 gün boyunca sürekli infüzyon yapılır (76). Tolvaptanın kalp yetmezliği ve siroz olgularında etkinliği gösterilmiştir (50,77,78,79). STK, psikojenik polidipsi, potomanilerde ve hipovolemik hiponatremik olgularda kullanılmazlar.

AVP reseptör antagonistlerinin serum sodyumu düzeltme hızları ile ilgili veri yoktur ancak hızlı serum sodyum yoğunluğunu artışına bağlı demiyelinizasyon oluşturabilirler. Conivaptana bağlı demiyelinizasyon bildirilmiştir (80). Klinik çalışmalarda serum sodyum düzeyi 115 mEq/L'den düşük olgular alınmış ve günlük maksimum serum sodyumu artışı sağlandıktan sonra kesilmişlerdir. Uzun süreli kullanımları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

Hiponatremi klinik pratikte en sık görülen sıvı elektrolit bozukluğudur. Çok çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşabilmektedir. Klinik sıklıkla asemptomatik olup altta yatan patolojiye göre farklılık göstermektedir. Akut (< 48 saat) ve şiddetli (< 125 mEq/L) semptomatik hiponatremi acil tıbbi bir durumdur. Bu yüzden ayırıcı tanı ve tedavi için; öykü, kapsamlı fizik muayene, hastanın volüm durumu, serum ozmolalitesi, idrar ozmolalitesi ve idrar sodyum düzeyi gibi temel laboratuvar verileri içeren sistematik bir yaklaşım şarttır. Tedavide tuzlu su tuzları, %0,9 ve %3'lük tuzlu su solüsyonları kullanılmaktadır. Son yıllarda hiponatremide tuzlu su infüzyon tedavisine alternatif olarak övolemik ve hipervolemik hiponatremide AVP reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Yakın bir gelecekte klinik pratikte yoğun bir şekilde kullanılacakları öngörülmektedir.

Hiponatremide morbidite ve mortalite, serum sodyumunu düzeltilme hızı ile yakından ilişkilidir. Akut ve ciddi hiponatreminin hızlı ve yeterli düzeltilmemesi ve kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesi, ponsun santral kısımlarında daha fazla olmak üzere miyelinolizise, kalıcı beyin hasarına ve ölüme yol açabilir. Bu yüzden hiponatremi tedavisi mümkün olduğu kadar yavaş ve kontrollü yapılmalıdır.

Tablo VI: ADH reseptör antagonistlerinin özellikleri (74).

	Conivaptan	Lixivaptan,	Satavaptan	Tolvaptan
Reseptör	V1a/V2	V2	V2	V2
Uygulama yolu	IV	Oral	Oral	Oral
İdrar volümü	Artar	Artar	Artar	Artar
İdrar ozmolalitesi	Azalır	Azalır	Azalır	Azalır
Na atılımı/24 saat	Değişmez	Değişmez (↓ dozda) Artar (↑ dozda)	Değişmez	Değişmez

KAYNAKLAR

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE: Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119 (1): 30-35
2. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R: Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: Treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 70-76
3. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-168
4. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ: Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979; 236: 321-332
5. Rennke HG: Böbrek Fizyopatolojisi: Temel Bilgiler. Çev.: Eceder T. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2008; 69-98
6. Rose BD, Post TW: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, (5th ed). New York: McGraw-Hill, 2001; 607-608
7. Hoffman RS, Smilkstein MJ, Howland MA, Goldfrank LR: Osmole gaps revisited: Normal values and limitations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 81-93
8. Purssell RA, Lynd LD, Koga Y: The use of the osmole gap as a screening test for the presence of exogenous substances. *Toxicol Rev* 2004; 23: 189-202
9. Reddy P, Mooradian AD: Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 10, 1494-1508
10. Sterns R: Sodium and water balance disorders. *Neph SAP* 2006; 5: 35-50
11. Greger R: Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 2000; 319: 51-62
12. Skott O, Jensen BL: Cellular and intrarenal control of renin secretion. *Clin Sci* 1993; 84: 1-10
13. Peach MJ: Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977; 57: 313-370
14. Millar J, Leckie B, Semple P: Different responses of active and inactive plasma renin to various stimuli. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55: 155-157
15. Reid IA: The renin-angiotensin system and body function. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1475-1479
16. Agre P: Homer W. Smith award lecture. Aquaporin water channels in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 764-777
17. Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, Miller MA, Singer DR, MacGregor GA: Hormonal responses to gradual changes in dietary sodium intake in humans. *Am J Physiol* 1989; 256: 1171-1175
18. Linas SL, Anderson RJ, Guggenheim SJ, Robertson GL, Berl T: Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int* 1981; 20: 173-180
19. Yaron M, Bennett CM: Mechanism of impaired water excretion in acute right ventricular failure in conscious dogs. *Circ Res* 1978; 42: 801-805
20. Mandell IN, DeFronzo RA, Robertson GL, Forrest JN Jr: Role of plasma arginine vasopressin in the impaired water diuresis of isolated glucocorticoid deficiency in the rat. *Kidney Int* 1980; 17: 186-195
21. Flear CTG, Hilton P: Hyponatremia and severity and outcome of myocardial infarction. *But Med J* 1979; 1: 1242-1246
22. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW: Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982; 96: 413-417
23. Skowsky WR, Kikucki TA: The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med* 1978; 64: 613-621
24. Schrier RW, Berl T: Nonosmolar factors affecting renal water excretion. *N Engl J Med* 1975; 292: 81-88
25. Schrier RW, Berl T: Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları: Su Metabolizma Bozuklukları. Çev.: Ed: Süleymanlar G. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005, 1-63
26. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: 1-8
27. Cronin RE: Psychogenic polydipsia with hyponatremia: Report of eleven cases. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 410-416
28. Arieff AI: Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 2006; 119(1): 59-64
29. Fraser CL, Arieff AI: Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102: 67-77
30. Lien YH, Shapiro UI, Chan L: Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implication for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; 88: 303-309
31. Koffman BM, Dalakas MC: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology and lymphocyte subpopulations. *Muscle-Nerve* 1997; 20: 1102-1107
32. Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA: Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: A historical event in the 21st century. *Urology* 2004; 64: 298-301
33. Gonzalez R, Brensilver JM, Rovinsky JJ: Posthysteroscopic hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 735-738
34. Yeates KE, Singer M, Morton AR: Salt and water: A simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004; 170: 365-369
35. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ: Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399-403
36. Wierzbicki AS, Ball SG, Singh NK: Profound hyponatraemia following an idiosyncratic reaction to diuretics. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 278-279
37. 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: 30-34

38. Chow KM, Kwan BC, Szeto CC: Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 1305-1308
39. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ: Diuretic induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601-606
40. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ: Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 193-202
41. Marples D, Frøkiaer J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S: Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 1996; 97: 1960-1968
42. Palmer BF: Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 182-187
43. 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 hemorrhage. *Lancet* 1997; 349: 245-249
44. Zogheri A, Di Mambro A, Mannelli M, Serio M, Forti G, Peri A: Hyponatremia and pituitary adenoma: Think twice about the etiopathogenesis. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 750-753
45. Schrier RW: Body water homeostasis: Clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1820-1832
46. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, Grieff M, Mayo R, Hix J, Kouides R: DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 331-336
47. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, Kirilin P, Greenberg B, Kohn RM, Nicklas JM: Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1410-1420
48. Vallance P, Moncada S: Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778
49. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, Ghali JK, Selaru P, Chanoine F, Pressler ML, Konstam MA: Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2417-2423
50. Schrier RW, Gross P, Gheorghiane M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C SALT Investigators: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112
51. Gheorghiane M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Yancy CW, Young J, Fonarow GC OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators: Relationship between admission plasma sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the OPTIMIZE- HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28: 980-988
52. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Nassar M, Zdrovovak A, Yalonetsky S, Kapeliovich M, Agmon Y, Beyar R, Markiewicz W, Aronson D: Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 781-786
53. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG: Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343
54. Linas SL, Berl T, Robertson GL, Aisenbrey GA, Schrier RW, Anderson RJ: Evidence of vasopressin dependent and independent mechanism in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int* 1980; 18: 58-67
55. Olchovsky D, Ezra D, Vered I, Hadani M, Shimon I: Symptomatic hyponatremia as a presenting sign of hypothalamic-pituitary disease: A syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) like glucocorticosteroid responsive condition. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 151-156
56. Riggs AT, Dysken MW, Kim SW, Opsahl JA: A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics* 1991; 32: 133-148
57. Kim JK, Summer SN, Schrier RW: Cellular action of arginin vasopressin in the isolated renal tubules of hypothyroid rats. *Am J Physiol* 1987; 253: 104-110
58. Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK, Summer SN, Falk S, Thurman JM, Schrier RW: Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: Role of sodium, potassium, 2-chloride cotransporter and aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 566-574
59. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W, Schrier RW: Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: 672-678
60. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, Hew T, Reid S, Dugas J, Almond C, Wharam P, Weschler L: Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: Evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(51): 18550-18555
61. Noakes T: Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med* 2003; 13: 309-318
62. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC, Dugas J, Meeuwisse W, Noakes T, Reid S, Siegel A, Speedy D, Stuempfle K, Verbalis J, Weschler L Exercise-Associated Hyponatremia (EAH) Consensus Panel: Consensus statement of the 1st International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sport Med* 2005; 15: 208-213
63. 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
64. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ: Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Arch Intern Med* 1986; 146(2): 333-336

65. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102(2): 164-168
66. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL: Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339-353
67. Kahn T: Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. *Medicine* 2003; 82: 170-176
68. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WL, Gitelman SE: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1884-1890
69. Decaux G, Vanderghyest F, Bouko Y, Parma J, Vassart G, Vilain C: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: High phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 606-612
70. Kokko JP: Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. *Kidney Int* 2006; 69(8): 1291-1293
71. Lauriat SM, Berl T: The hyponatremic patient: Practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(10): 1599-1607
72. Musch W, Decaux G: Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM* 1998; 91: 749-753
73. Adroge HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589
74. Gross P: Treatment of hyponatremia. *Inter Med* 2008; 47: 885-891
75. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH: Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120: 1-21
76. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N, Conivaptan Study Group: Assessment of the efficacy and safety of conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007; 27: 447-457
77. Dunlay SM, Gheorghide M, Reid KJ, Allen LA, Chan PS, Hauptman PJ, Zannad F, Maggioni AP, Swedberg K, Konstam MA, Spertus JA: Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: Insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12: 367-374
78. O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, Carson P, Haass M, Hauptman PJ, Metra M, Oren RM, Patten R, Piña I, Roth S, Sackner-Bernstein JD, Traver B, Cook T, Gheorghide M: Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: Results from efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J* 2010; 159: 841-849
79. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C SALT Investigators: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112
80. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA, Smith N: 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: 2145-2152