

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HASTANEYE AYAKTAN BAŞVURUSU SIRASINDA
HİPONATREMİ SAPTANAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Vildan TAŞDEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İhsan ERGÜN

ANKARA

2013



UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Dr.Rıdvan Ege Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi (Hastanesi)
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM / BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN ADI : VILDAN
SOYADI : TAŞDEMİR
ANABİLİM / BİLİM DALI : İÇ HASTALIKLARI

Tıp Fakültesi İÇ Hastalıkları Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden Dr.Vildan Taşdemir'in tez değerlendirme jürisi toplandı, tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi ve sözlü savunması yaptırıldı.

Dr.Vildan Taşdemir'in " Hastaneye ayaktan başvurusu sırasında Hiponatremi saptanan hastaların değerlendirilmesi" başlıklı

uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

TARİH
26.16.2013

JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı : Prof. Dr. Feriye Bektaş
Anabilim Dalı : İÇ HASTALIKLARI
Tarih : 26.16.2013
İmzası

UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN
İç Hast. Enjeksiyon ve Metabolizma Hast. Uzm.
Dip. No: 14451/1391-1, 14876/12125/21972

JÜRİ ÜYESİ

Prof. Dr. Meltem Ayılı
İÇ HASTALIKLARI
Hematoloji

UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Prof. Dr. Meltem AYILI
İç Hastalıkları Hematoloji Uzm.
Diploma No.: 6487

JÜRİ ÜYESİ

Doç. Dr. İhsan Beyenli
İÇ HASTALIKLARI
Nefroloji

UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Doç. Dr. İhsan BEYENLİ
İç Hast. Nefroloji Uzmanı
Dip. No: 14451/1391-1, 14876/12125/21972

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecim boyunca eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım; İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN' a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Halil DEĞERTEKİN' e, Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayla SAN' a, Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI' ya Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Meltem AYLI' ya, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Zafer AKÇALI' ya, Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, yardımlarını hiç esirgemeyen Sayın Doç. Dr. İhsan ERGÜN' e, Gastroenteroloji Bilim Dalı eski öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Bülent DEĞERTEKİN' e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı üyelerinden Sayın Uzm. Dr. Irmak SAYIN' a ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerinden yararlandığım diğer saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım ve tezimde bana yardımcı dokunan asistan arkadaşım Sayın Dr. Hilal TUNÇER YILMAZ' a ve emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, ve bana yaşamım boyunca her konuda destek veren, sevgi dolu aileme ve biricik eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Serum sodyum konsantrasyonunun belirleyicileri ve su dengesi.....	2
2.3. Hiponatreminin sınıflandırılması ve patogenezi	5
2.3.1. Hipozmolar hiponatremi	5
2.3.2. Hiperozmolar hiponatremi	11
2.3.3. Normozmolar hiponatremi.....	11
2.4. Hiponatremi ayırıcı tanısı	13
2.5. Hiponatremide klinik belirti ve bulgular	15
2.6. Hiponatremi tedavisi	17
3. OLGULAR VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışma tasarımı	20
3.2. Çalışma merkezi	20
3.3. Olgular	20
3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	20
3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	20
3.4. Verilerin toplanması	21
3.4.1. Toplanan veriler	21
3.5. Etik kurul	22
3.6. İstatistiksel analiz	22
4. BULGULAR	23
4.1. Tüm olgular	23
4.1.1. Olguların genel özellikleri	23
5. TARTIŞMA	34

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
7. ÖZET.....	40
8. SUMMARY	41
9. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADH	: Antidiüretik hormon
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
ARB	: Anjiyotensin II reseptör blokörü
AVP	: Arjinin-vazopressin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BUN	: Kan üre nitrojeni
DM	: Diabetes mellitus
E	: Erkek
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDS	: Hücre dışı sıvı
K	: Kadın
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KİBAS	: Kafa içi basınç artışı sendromu
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
Kr	: Kreatinin
MDMA	: Metilendioksimetamfetamin
mozmol	: Miliozmol
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
ss	: Standart sapma
SSS	: Santral sinir sistemi
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
STK	: Serebral tuz kaybı
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TVS	: Total vücut suyu
UADHS	: Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu
[]	: Konsantrasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hiponatremiye yaklaşım algoritması..... 14

Şekil 2.2. Hipoozmolar hiponatremiye yaklaşım algoritması..... 15

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Olguların başvuru sırasındaki özellikleri	24
Tablo 4.2. Hiponatremik olguların kullandığı ilaçlar	24
Tablo 4.3. Olgularda hiponatremiye eşlik eden hastalıklar ve durumlar.....	25
Tablo 4.4. Hiponatreminin nedenleri	26
Tablo 4.5. Olguların başvuru anındaki semptomları	26
Tablo 4.6. Olguların mortalite oranı ile ortalama hastanede kalış süresi	27
Tablo 4.7. Ciddi hiponatremi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu	28
Tablo 4.8. Ciddi hiponatremili olgularda semptomların değerlendirilmesi, χ^2 tablosu	29
Tablo 4.9. Ciddi hiponatremili olgularda mortalite ve diğer özelliklerin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu	29
Tablo 4.10. Ciddi hiponatremi için anlamlı bağımsız değişkenleri gösteren regresyon tablosu	30
Tablo 4.11. Mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu.....	31
Tablo 4.12. Mortalite ile hiponatremi semptomları arasındaki ilişki, χ^2 tablosu	32
Tablo 4.13. Mortalite ile ciddiyet ve diğer özelliklerin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu.....	32
Tablo 4.14. Mortalite için anlamlı bağımsız değişkenleri gösteren regresyon tablosu	33

1. GİRİŞ

Serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L' nin altında olmasına hiponatremi, 125 mEq/L' nin altında olmasına ise ciddi hiponatremi denilir. Hiponatremi hastanede yatan hastalarda en sık gözlenen elektrolit denge bozukluğudur.

Ciddi hiponatreminin mortalite artışı ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Hastanede yatan hastalarda gelişen hiponatremi ve sonuçlarını değerlendiren çok sayıda araştırma bulunmakla birlikte literatürde hastaneye ayaktan hiponatremi ile başvuran hastaları değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı hastanemize ayaktan hiponatremi ile başvuran hastalarda hiponatreminin nedenlerini, ciddiyetini, hiponatreminin gelişimine katkıda bulunan faktörleri, hastaların başvuru semptomlarını ve semptomların hiponatreminin ciddiyeti ve süresi ile ilişkisini, hiponatreminin düzelme süresini belirleyip; bu faktörlerin hastanede kalış süresi, komplikasyon gelişimi ve mortaliteyle ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmadan elde edilen verilerle ayaktan hiponatremi ile başvuran hastalardaki risk faktörleri belirlenerek, hastalarda gelişen hiponatreminin seyri ve klinik sonuçları hakkında bilgi edinilecektir.

Etkili faktör ve sonuçlar belirlendiğinde ayaktan takip edilen hastalarda yüksek riskli grupta hiponatremiye yol açan nedenlerden kaçınmak mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Hiponatremi, plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L' den düşük olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Klinik pratikte en sık görülen elektrolit bozukluğudur, hastanede yatan hastalarda daha sık görülmektedir (2).

Yapılan çalışmalarda hastaneye başvuran hastalarda hiponatreminin insidansı %0,97 ve prevalansı %2,48 olarak bulunmuştur (3). Hiponatremi ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir durumdur. Bu nedenle hiponatreminin önlenmesi ve oluştuysa uygun tedavi edilmesi için öncelikle hiponatreminin hangi yollarla oluştuğunu kavramak önemlidir.

2.2. Serum sodyum konsantrasyonunun belirleyicileri ve su dengesi

Normal yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının %55-60' ı, kadınlarda ise %45-50' si sudur. Toplam vücut suyu (TVS) hücre zarı aracılığı ile intraselüler sıvı ve ekstraselüler sıvı olmak üzere iki ana bölüme ayrılır. Plazma ozmolalitesindeki (tonisite) değişiklikler intraselüler ve ekstraselüler bölümler arasındaki su dağılımını ve solütlerin aktivitelerini belirler. Tonisite çözeltilerin hücre hacmine etkisini ifade eder. İzotonik çözeltilerin hücre hacmi üzerine etkisi yoktur; hipotonik çözeltiler hücre hacmini artırır; hipertonic çözeltiler hücre hacmini azaltırlar. Ozmolalite kavramı ise birim su içindeki çözünmüş partikül miktarının mol cinsinden değerini ifade eder. Her iki kavramın da ölçü birimi mozmol/kg/H₂O' dur (4).

Su, hücre membranları arasından serbestçe geçebildiğinden, ekstraselüler ve intraselüler sıvılar arasında ozmotik bir denge vardır. Yani, plazma tonisitesi, efektif intraselüler sıvı ozmolalitesiyle ve efektif total vücut suyu ozmolalitesiyle eşittir. Buradan şu formül çıkarılabilir:

$$\text{Plazma tonisitesi} = \frac{(\text{Ekstraselüler solüt} + \text{Intraselüler solüt})}{\text{TVS}}$$

Sodyum primer ekstraselüler solütü, potasyum ve ilişkili anyonları primer intraselüler solütü oluştururlar; böylece, bu solütler efektif plazma ozmolalitesinin ana belirleyicileri olarak rol oynarlar. Bu durum formülde şu şekilde gösterilir:

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = \frac{\text{Hücre dışı solütler (2 x Na)} + \text{Hücre içi solütler (2 x K)}}{\text{TVS}}$$

Hücre dışı sıvı (HDS)'nin ana katyonu sodyum olduğundan, plazma ozmolalitesi, öncelikle sodyum tuzlarının yoğunluğu tarafından belirlenir ve buna glukoz ile kan üre nitrojeninin (BUN) küçük bir katkısı vardır (5). Plazma ozmolalitesi normalde 280 ve 295 mOsm/L arasında değişmektedir. Plazmada elektronötralitenin sağlanması için pozitif yüklü iyonlarla, negatif yüklü iyonlar eşit miktarda bulunur ve plazma ozmolalitesini pozitif ve negatif yüklü iyonların ozmolaliteyi toplamı belirler. Dolayısıyla, denklemde Na yoğunluğu iki ile çarpılarak, pozitif yüklü iyonlara eşlik eden anyonların (başlıca klor ve bikarbonat) ozmolaliteye katkısı dahil edilir.

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

Üre yağda çözünebilir küçük bir molekül olduğundan hücre membranlarından serbestçe geçer ve dolayısıyla ozmolar olarak aktif değildir. İleri derecede böbrek yetmezliği olmadıkça, üre gibi ozmolar olarak aktif olmayan solütlerin plazma konsantrasyonları değiştiğinde, solüt hücrenin içine ya da dışına hızla hareket ederek, konsantrasyonunu dengeler. Böylece, hücrenin içine ya da dışına su geçişi ya az olur ya da hiç olmaz. Bu durum formülde şöyle gösterilir:

$$\text{Plazma tonisitesi} = (2 \times [\text{Na}^+]) + (\text{Glukoz} \div 18)$$

Glukoz ekstraselüler sıvının diğer majör solütüdür, ancak, belirgin hiperglisemi olmadıkça sodyuma göre çok daha düşük yoğunlukta bulunur. Bu yüzden plazma ozmolalitesine katkısı düşük olur ve hesaplamalarda ihmal edilir. Dolayısıyla nihayetinde etkin plazma ozmolalitesi:

Etkin plazma ozmolalitesi = Plazma tonisitesi = $2 \times [\text{Na}^+]$ formülü ile hesaplanır.

$$\text{Plazma ozmolalitesi} = \frac{\text{Hücre dışı solütler (2 x Na)+ Hücre içi solütler (2 x K)}{\text{TVS}} \text{ ise}$$

$$2 \times [\text{Na}] = \frac{\text{Hücre dışı solütler (2 x Na)+ Hücre içi solütler (2 x K)}{\text{TVS}} \text{ ise bu bağıntıdan}$$

$$\text{Plazma } [\text{Na}] = \frac{(\text{Toplam vücut Na}+\text{Toplam vücut K})}{\text{TVS}} \text{ sonucuna varılır.}$$

Plazma sodyum yoğunluğunu; sodyum alımı, plazma ozmolalitesi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), toplam vücut potasyumu ve intravasküler volüm gibi faktörler belirler (6). Yukarıdaki formülden de anlaşılacağı üzere, toplam vücut suyu, plazma sodyum yoğunluğunun temel belirleyicisidir. Dolayısıyla hiponatremide neden genellikle su dengesizliğidir. Yani plazma ozmolalitesi, su alımı ve atılımı ile düzenlenirken, HDS hacminin korunması sodyum dengesi ile, sodyum dengesi de sodyum atılımı sayesinde düzenlenmektedir (7).

Ölçülen ozmolalite ile hesaplanan ozmolalite arasındaki fark ozmolal gap olarak değerlendirilir (8). Ozmolal gap yüksekliği plazmada, etanol, mannitol, metanol, etilen glikol veya izopropil alkol gibi ozmotik olarak aktif moleküllerin yüksek yoğunlukta olduğunun göstergesidir. (9).

2.3. Hiponatreminin sınıflandırılması ve patogenezi

Hiponatremi serum ozmolalitesine göre üç gruba ayrılır:

- Hipoozmolar hiponatremi
- Normoozmolar (izo-ozmolar) hiponatemi
- Hiperozmolar hiponatremi şeklinde sınıflanır.

2.3.1. Hipoozmolar hiponatremi

Plazma ozmolalitesi 275 mOsm/kg/H₂O dan düşüktür. Hipoozmolar hiponatreminin en sık iki nedeni efektif arteryel kan hacminde azalma ve UADHS' dur. Her iki durumda da sürekli ADH salınımı söz konusudur (3,10,11).

Hipoozmolar hiponatremi volüm durumuna göre 3' e ayrılır (3,10):

- *Hipovolemik hiponatremi:* gastrointestinal kayıplar (kusma, diyare), aşırı terleme, renal kayıplar (diüretikler)
- *Normovolemik hiponatremi:* UADHS, primer polidipsi, diyetle düşük tuz alımı, hipotiroidi, glukokotrikoid eksikliği, bulantı, reset ozmostat (hipotalamustaki ozmoreseptörlerin uyarılma eşiğinin düşmesi), egzersiz ilişkili hiponatremi, ilaçlar
- *Hipervolemik hiponatremi:* kalp yetmezliği, siroz, akut ve kronik böbrek yetmezliği şeklinde sınıflandırılabilir.

Hipoozmolar hiponatremi serum ADH düzeyine göre 2' ye ayrılır (12):

- *ADH' nin uygunsuz olarak yüksek olduğu hiponatremi durumları* Plazma ozmolalitesi düşünce üriner su atılımının gerçekleşmesi için ADH salınımının suprese olması gerekmektedir. Hiponatreminin en sık sebebi, burada olması gereken ADH supresyonunun gerçekleşmemesidir. Şu durumlarda görülür:
 - Gerçek volüm kaybı: gastrointestinal kayıp (kusma, diyare) ya da renal kayıplar (diüretikler)
 - Doku perfüzyonu azalması: kalp yetmezliği, siroz
 - Primer ADH yüksekliği: UADHS, reset ozmostat
- *ADH'nin uygun şekilde baskılandığı hiponatremi durumları*
 - Primer polidipsi

- Diyetle düşük tuz alımı
- İleri derecede böbrek yetmezliği

2.3.1.1. Patogenez

Yüksek antidiüretik hormon seviyesi ile giden durumlar

1- Efektif arteryel kan hacmi azalması

Efektif arteryel kan hacmine, efektif dolaşan volüm de denmektedir ve dokuların perfüzyonundan sorumludur. Doku perfüzyonundaki bozulma ve damar duvarındaki basınç ile gerilimdeki azalma, karotid sinüs ve aortik arkadaki baroreseptörlerce algılanarak, hiponatreminin ADH üzerindeki inhibitör etkisine rağmen, ADH ve artiyal natriüretik peptit (ANP) salınımına ve sempatik aktivitede artışa neden olur. Doku perfüzyonundaki azalma, ADH salınımının potent bir uyarandır. Böylece, su retansiyonu ve hiponatremi, efektif dolaşan hacmi azaltan herhangi bir hastalıkta görülebilir (3,10,11).

Efektif dolaşan hacmin azalması iki yolla olur;

Gerçek volüm kaybı

Gastrointestinal sistemden kusma ya da diyare ile, renal yoldan sıklıkla diüretik kullanımıyla ya da kanama ile gerçek volüm kaybı olabilir. Çoğu hastada hipokalemi eşlik edebilir, sıvı kaybı fazla olduğunda azotemi de görülebilir (13).

Şiddetli diyarede, hipotonik içerikteki sıvı kaybına rağmen, kaybedilen sıvının daha düşük ozmolalitedeki oral rehidratasyon sıvılarıyla yerine koyulmaya çalışılması nedeniyle hiponatremi insidansı artmaktadır.

Tiazid diüretiklerle tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra ciddi hiponatremi gelişebilmektedir. Ayrıca hipovolemi de tiazid nedeniyle oluşan hiponatremiye katkıda bulunmaktadır. Tiazidle oluşan hiponatremide birçok faktör rol almaktadır. Bunlar; fazla su içmeye eğilim olması, böbreğin dilüsyon yeteneğinde azalma olması, idrardaki sodyum ve potasyum konsantrasyonları toplamının, plazmadaki seviyeyi geçmesi olarak sayılabilir. Loop diüretikleriyle hiponatremi gelişmesi daha nadirdir.

Doku perfüzyonu azalması

Kalp yetmezliği ve siroz durumunda hücre dışı sıvı hacmi artmış olmasına rağmen, kalp yetmezliğinde kardiyak debi azalmasına bağlı, sirozda ise arteriyel vazodilatasyona bağlı olarak, karotid sinüsteki baroreseptörlerce algılanan basınç düşer ve ADH salınımında artışa neden olur. Serum sodyum düzeylerinin sürekli olarak 130 mEq/L' nin altında seyretmesi, kalp yetmezliği ve sirozda sürecin son dönemine girildiğine işaret etmektedir (12,14).

2- Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu

Hipovolemi ve hiperozmolalite olmamasına karşın, sürekli olarak ADH salınımının görüldüğü ve su retansiyonunun olduğu durumlarda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHS)' dan bahsedilir. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu tanısı, övolemik hiponatremiyle beraber plazma ozmolalitesinin düşük olmasına rağmen idrar sodyum ve ozmolalitesinin yüksek olmasıyla koyulmaktadır. Majör sebepler arasında santral sinir sistemi hastalıkları, malignensiler, bazı ilaçlar ve cerrahi sonrası dönem sayılabilir (16).

3- Endokrin hastalıklar

Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu tanımına adrenal gland ve tiroid gland bozuklukları dahil edilmemektedir (16,17). Hipotiroidi ve sekonder adrenal yetersizlik durumlarında UADHS kliniğiyle benzer bulgular olması nedeniyle, UADHS ayırıcı tanısı yapılırken bu iki endokrin durumun dışlanması gereklidir.

Hipotiroidizm

Hiponatremi bazen, özellikle de primer hipotiroidizmi, miksödemli hastalarda orta ve ağır şiddetteki hastalarda görülmektedir (18-22). Hiponatremi ve hipotiroidi hastanede yatan hastalarda sık görülen durumlar olmalarına karşın, iki durumun birlikte görülmesini bir sebebe bağlamaya gerek yoktur. Hipotiroidinin şiddeti ağır olmadıkça hiponatemi etyolojisinde diğer nedenler aranmalıdır.

Hipotiroidinin hangi yolla hiponatremiye sebep olduğu henüz tam anlaşılamamıştır. Hipotiroid hastalarda serbest su atılımının azaldığı ve idrarın dilüsyon kapasitesinin azaldığı görülmektedir. Hipotiroidide glomerüler filtrasyon

hızı (GFR) da azaldığı için idrarın dilüe edildiği segmentlere suyun ulaşması da azalarak, serbest su atılımı azalır (21,22). Sonuç olarak vücutta su birikimine bağlı olarak dilüsyonel hiponatremi gelişir.

Adrenal yetmezlik

Kortizol eksikliğinde, bilinmeyen bir mekanizmayla, sistemik kan basıncı ve kalp debisinde düşüş olması ve kortizolün ADH üzerine olan negatif feed back etkisinin kesintiye uğraması nedeniyle, ADH hipersekreyonu görülür. Primer adrenal yetmezlikte (Addison hastalığı) aldosteron eksikliğine bağlı hipovolemiden dolayı ADH salınımı artar. Sekonder adrenal yetmezlikte (hipopitüitarizm) ise övolemik hiponatremiyle karşımıza çıkar ve UADHS' nun biyokimyasal özelliklerini karşılar (18,23,24).

Gebelik

Gebelik süresince artan human koryonik gonadotropin salınımı, reset ozmostati aşağı çeker ve serum sodyum konsantrasyonunda 5 mEq/L' lik bir düşüş görülür (25).

4- Ektopik atriyal natriüretik peptit salınımı

Nadiren, küçük hücreli akciğer kanserinde paraneoplastik olarak, atriyal natriüretik peptit salınımının artması hiponatremiyle sonuçlanabilir (26-28).

5- Egzersizle ilişkili hiponatremi

Maraton koşucularında aşırı su alımı ve artan ADH salınımına sekonder azalan su atılımı nedeniyle ciddi hiponatremi gelişebilir. Benzer durum askeri operasyonlarda ve çölde yürüyüş esnasında da olabilir (29).

6- Ekstazi intoksikasyonu

Oral MDMA (*metilendioksimetamfetamin*) alımını takiben semptomatik, fatal hiponatremi geliştiği bildirilmiştir (30-40). Burada hiponatremiden iki faktör sorumlu tutulmaktadır: aşırı su alımı (30,31,34) ve MDMA nedeniyle ADH salınımının artması ve dolayısıyla su atılımının azalmasıdır (30,31,33-36-38).

Hiponatremi ekstazi kullanımına bağlı ölümlerin majör sebeplerinden biridir (40). Ciddi nörolojik komplikasyonlar kadınlarda daha sık görülmektedir (37,39).

Uygun şekilde baskılanan antidiüretik hormona rağmen gelişen hiponatremi durumları

1- Ağır böbrek yetmezliği

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinde böbreklerin serbest su atılımı kapasitesi relatif olarak korunmuştur ve genellikle serum sodyum düzeyleri normaldir (41).

Ağır böbrek yetmezliğinde minimum idrar ozmolalitesi 200-250 mOsm/kg olur (42). Solüt atılımının artmasıyla olan ozmotik diürezin, idrarın dilüsyon yeteneğinde kayba neden olduğu düşünülmektedir.

Vücutta biriken su nedeniyle hiponatremi gelişir. Biriken suyun serum ozmolalitesini düşürmesine rağmen, ölçülen ozmolalite artan üre (BUN: kan üre nitrojeni) nedeniyle normal ya da yüksek gelebilir.

Ölçülen ozmolalite ile efektif ozmolalite arasında fark vardır. Üre, ozmolar olarak etkin olmadığı için, böbrek yetmezlikli, hiponatremik hastaların efektif serum ozmolalitesi düşüktür. Efektif serum ozmolalitesi üreye göre düzeltilecek olursa:

$$\text{Efektif serum ozmolalitesi} = \text{Ölçülen ozmolalite} - (\text{BUN} / 2.8)$$

2- Primer polidipsi

Primer polidipsi, sıklıkla psikiyatrik hastalıklarda görülen, aşırı su içme ve hipotonik poliüri ile karakterize bir bozukluktur (43-48).

Polidipsinin patogenezinde, susama regülasyonunda, önemli role sahip santral bir bozukluk olduğu varsayılmaktadır (46,49). Bazı vakalarda susamaya ait ozmotik eşiğin, ADH salınımı eşiğinin altına düştüğü görülmektedir (50). Normal bireylerde ise bu eşiğin ADH eşiğine eşit ya da ADH eşiğinden birkaç mOsm/kg daha fazla olduğu görülmüştür (51). ADH sekresyonu, plazma ozmolalitesi düşünce baskılanır ve hızla fazla suyun atılımı gerçekleşir ve daha sonra susama stimülasyonu devam eder. Buradaki anormal susama regülasyonunun mekanizması net değildir.

Antidiüretik hormon regülasyonu intakt ise primer polidipside plazma sodyum konsantrasyonunun önemli ölçüde değişmemesi gerekir. Serum sodyumu

genellikle normal ya da hafif düşüktür (44). Hastalar asemptomatik olabileceği gibi polidipsi ve poliüriden şikayet edebilirler.

Özellikle şiddetli psikoza olan hastalarda, saatlik su alımı 400-600 ml' yi geçebilir (48), bu durumda idrarın maksimal düzeyde dilüsyonuna rağmen, hastalarda fatal olabilen şiddetli hiponatremi gelişebilir (52,53).

Psikotik hastalarda çok farklı ADH regülasyonu bozuklukları ve bunun sonucunda da su atılımında azalma saptanmıştır (49). Bunlar, psikotik atak sırasında ADH' nin geçici yüksekliği (UADHS) (54,55), böbreklerin ADH yanıtında artış (49), antipsikotik (karbamazepin) ve antidepresan (fluoksetin) ilaçların UADHS yapması (56,57), ADH' yi düzenleyen reset ozmostatın aşağı çekilmesi ve dolayısıyla normalden daha düşük serum sodyum konsantrasyonlarında ADH' nin baskılanması, bulantıya bağlı geçici ADH salınımı (48) olarak sayılabilir.

Primer polidipsi, sarkoidoz gibi infiltratif hastalıklarda olduğu gibi susama merkezinin etkilendiği hipotalamik lezyonlarda da görülebilir (58).

Polidipsi, poliüri semptomları bulunan ve hiponatremi olmayan herhangi bir hastada diabetes insipidus akla getirilmeli ve eğer hasta uyumluysa sıvı kısıtlama testi yapılmalıdır.

Saf primer polidipside idrar ozmolalitesi 100 mOsmol/kg' dan düşük olur. Bu değerden daha yüksek idrar ozmolalitesi varlığında ADH salınımında ya da böbreklerin ADH' ya cevabında artış olduğu düşünülür (43,49,59).

Primer polidipsinin özel bir tedavisi yoktur, sıvı kısıtlaması ile serum sodyumu hızla yükselir (60,61).

3- Diyetle düşük tuz alımı

Bira içicilerinde ve diğer malnütrisyonlu hastalarda (düşük proteinli, fazla sıvı alımı olan diyet) kötü beslenmenin direk etkisiyle sıvı atılımı azalır (62-64). Normal bir diyetle günlük 600-900 mOsmol solüt (primer olarak sodyum, potasyum ve üre) atılımı gerçekleşir; minimum idrar ozmolalitesi 60 mOsmol ise günlük maksimum 10-15 L idrar çıkışı olur.

Ayrıca biranın düşük sodyum, potasyum ve protein içeriği ve yüksek karbonhidrat yükü nedeniyle, protein yıkımı azalır ve dolayısıyla üre atılımı da azalır. Sonuç olarak günlük solüt atılımı 250 mozmol' ün altına düşer ve günlük idrar atılımı maksimal dilüsyon durumunda bile 4 L' nin altına düşer. Eğer sıvı alımı bu miktarı geçerse hiponatremi kesinleşir.

2.3.2. Hiperozmolar hiponatremi

Plazma ozmolalitesi 295 mozmol/kg/H₂O' dan yüksektir. Serum ozmolalitesini yükselten neden, hiponatremiden bağımsız bir faktör olabilir. Örnek olarak alkol alımı sayılabilir (65).

Hiperozmolar hiponatremi en sık olarak ağır hiperglisemik durumlarda (diabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik nonketotik durum) görülür. Daha az sıklıkla intravenöz mannitol uygulamasında mannitol birikimiyle ya da böbrek yetmezlikli hastalara maltoz ya da sükröz solüsyonu içinde intravenöz immünglobulin verilince maltoz ya da sükröz birikimine bağlı olarak görülür.

Dolayısıyla hiperglisemi, mannitol, maltoz, sükröz nedeniyle oluşan serum ozmolalitesindeki artış, hücrelerden su çekerek dilüsyonel hiponatremiye sebep olur.

Ciddi hiperglisemi

Fizyolojik hesaplamalara göre plazma glukozundaki 62 mg/dl (3,5 mmol/L)' lik artış, serum sodyum konsantrasyonunda 1 mEq/L'lik düşüşe sebep olmalıdır (66). Ancak deneysel olarak bu durum doğrulanmamıştır. Deneysel olarak plazma glukozu 400 mg/dl' nin altındayken 1:62 oranı doğru çıkmaktadır; ancak daha yüksek glukoz konsantrasyonlarında daha fazla sodyum düşüşü olur (oran 1:25 olur) (67). Uzun süreli hiperglisemik durumlarda ise ozmotik diürece bağlı olarak sodyum kaybı ve gerçek hiponatremi oluşabilir. Bu hesaplamalarda ozmotik diürezin etkisi değerlendirilmemektedir.

2.3.3. Normozmolar hiponatremi

Plazma ozmolalitesi 280-295 mozmol/kg/H₂O arasındadır.

İrrigasyon solüsyonları

Normozmolar hiponatremi, sodyum içermeyen izozmotik sıvıların hücre dışı mesafeye eklenmesiyle de olur. Burada problem prostat ya da mesanenin transüretal rezeksiyonu sırasında ya da histeroskopi veya laparoskopik cerrahi sırasında uygulanan glisinli ya da sorbitollü irrigasyon mayilerinin absorbe olmasıdır (transüretal rezeksiyon sendromu) (68).

Bu hastalarda belirgin hiponatremi (110 mEq/L' nin altı) ve nörolojik semptomlar görülür. Nörolojik semptomlara çeşitli faktörler katkıda bulunabilir; bunlar çok düşük sodyum seviyesinin yanında glisin toksisitesi, amonyak, serin ve glisinin metaboliti olan glioksalat birikimi olabilir.

Psödohiponatremi

Psödohiponatremi, serum ozmolalitesinin normal olduğu, ancak serum lipidlerinin ya da proteinlerinin belirgin olarak arttığı ve sonucunda serum su fraksiyonunun azaldığı ve yapay olarak düşük serum sodyum konsantrasyonu ile sonuçlanan bir durumdur (12,69,70).

Psödohiponatremi aslında laboratuarda kullanılan ölçüm yöntemleriyle ilgili bir sorundur. Serum sodyumu, alev fotometrisi yerine iyon-spesifik elektrotlarla ölçüldüğünde bu durumun önüne geçilmiş olunur (71).

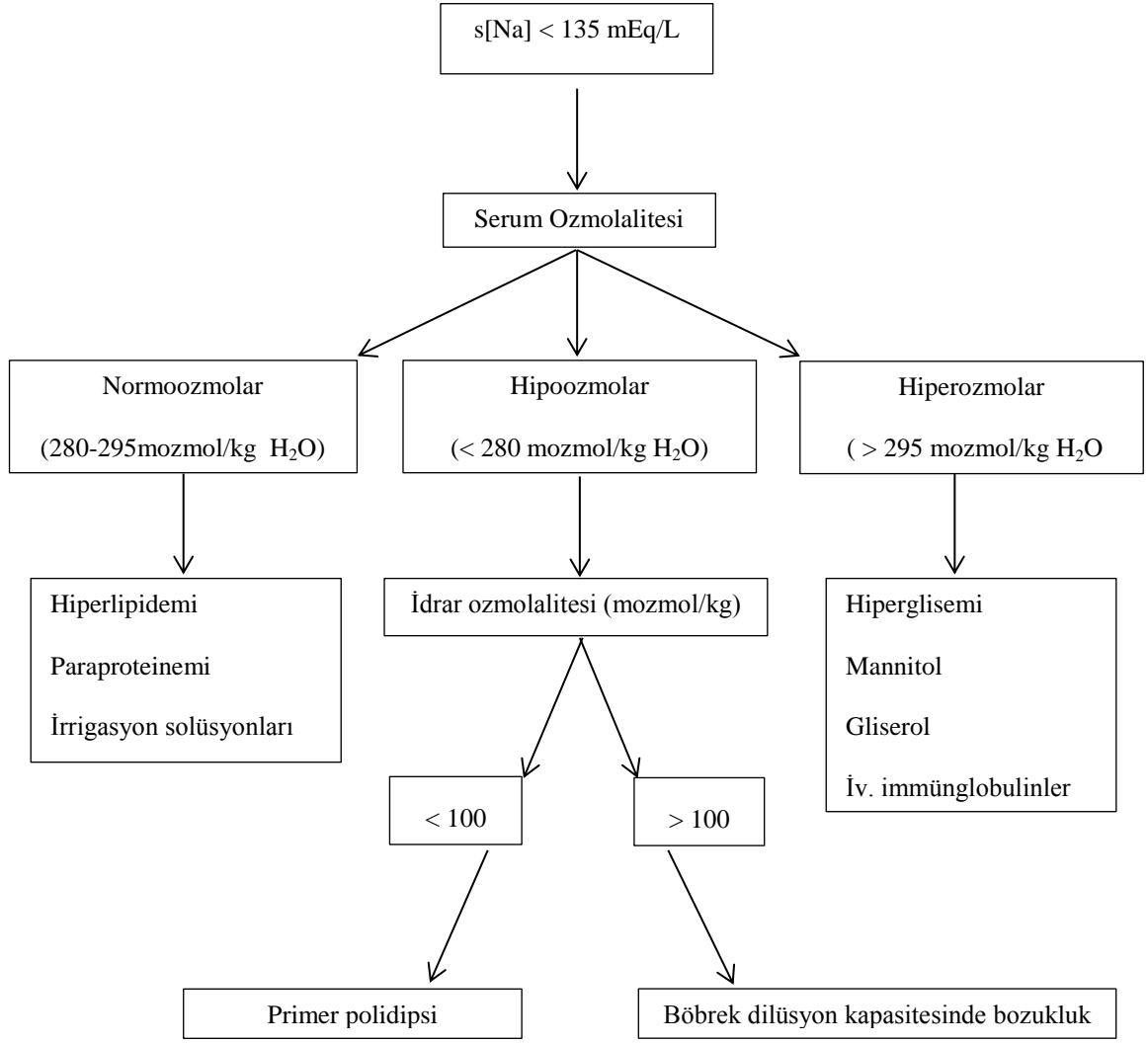
Normal koşullarda plazma suyu, plazma hacminin %93' ünü, yağlar ve proteinler ise geri kalan %7' sini oluşturur. Böylece, plazma sodyum konsantrasyonu 142 mEq/L ölçüldüğünde, yağların ve proteinlerin bu sonuca katkısını ortadan kaldırmak için plazma suyuna göre tekrar hesaplama yapılırsa, plazma sodyum konsantrasyonu aslında 153 mEq/L' ye (plazma su fraksiyonu %93 olduğundan dolayı hesap $142 / 0.93 = 153$ şeklinde olur) denk gelir.

Belirgin hiperlipidemi ya da hiperproteinemi durumunda plazma su fraksiyonu %80' e düşer. Bu durumda total plazma hacminde ölçülen sodyum konsantrasyonu düşer, ancak plazma suyuna göre hesaplanan plazma su sodyum konsantrasyonu ve ozmolalitesi değişmez (71).

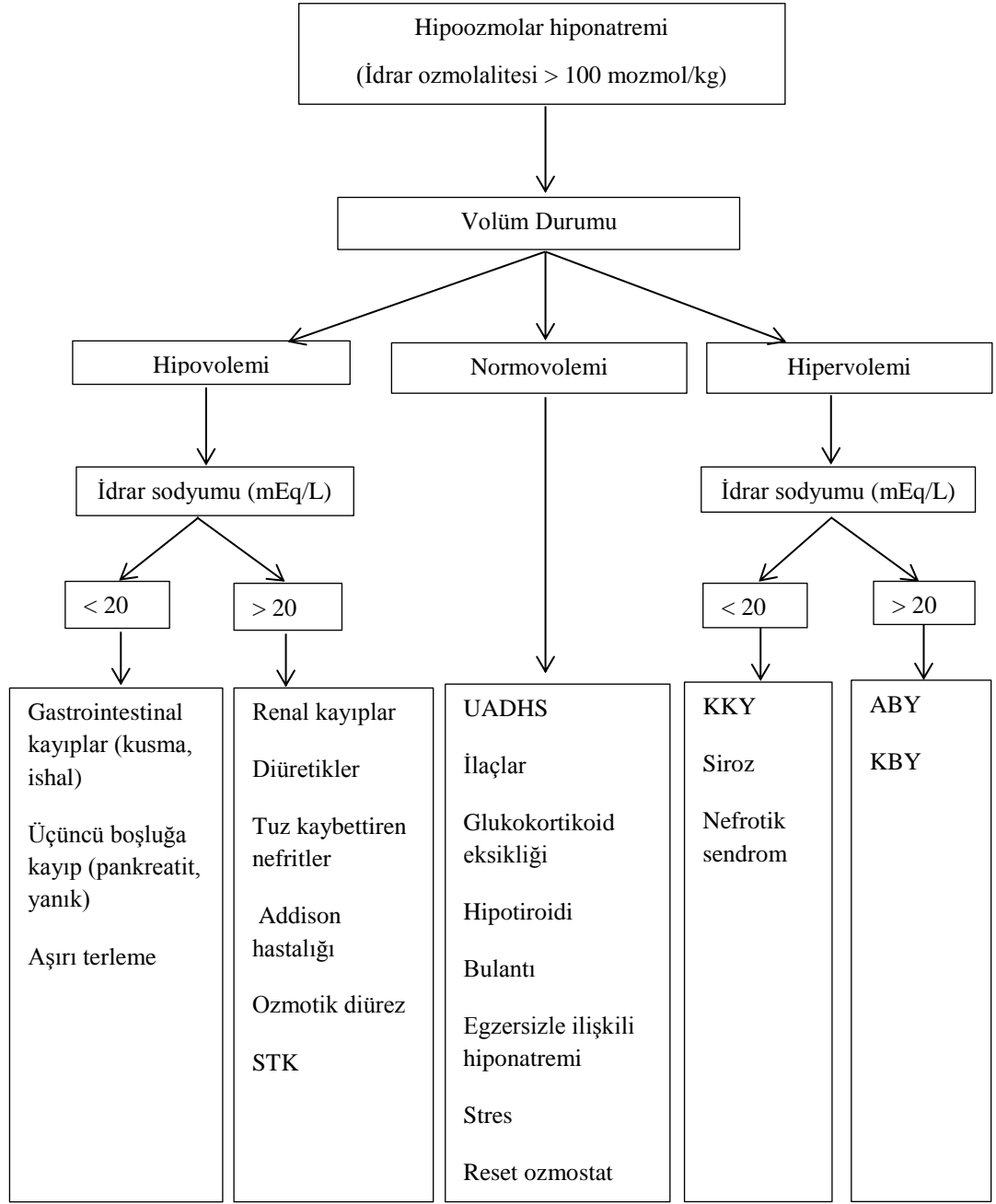
Serum trigliserid düzeyindeki her 500 mg/dl'lik ve serum protein düzeyindeki her 0,25 mg/dl'lik artış serum sodyum yoğunluğunda 1 mEq/L' lik bir azalmaya neden olur (71).

2.4. Hiponatremi ayırıcı tanısı

Hiponatreminin ayırıcı tanısında ilk adım plazma ozmolalite ölçümü ile TVS hacminin belirlenmesidir. Plazma ozmolalitesine dayanarak, hiponatremi, izotonik, hipertonic ve hipotonik olarak sınıflandırılır. Hipotonik hiponatremide TVS' sı değerlendirilerek hastanın volüm durumuna karar verilir: hipovolemik, hipervolemik veya normovolemik olup olmadığı belirlenir. Ayırıcı tanıda bir sonraki adım olarak idrar ozmolalitesi belirlenir. İdrar ozmolalitesi, böbreğin suyu atma kapasitesinin göstergesidir. Gerçek hipoozmolal hiponatremide ADH salgısı baskılanır ve idrar ozmolalitesi 100-150 mozm' dan daha düşük saptanır. ADH salgısının baskılanamadığı veya arttığı durumlarda idrar ozmolalitesi bu değerlerden yüksek bulunur. Bu aşamadan sonra idrar sodyum yoğunluğu ölçülür. Hipovolemik hiponatremide idrar sodyumu düşük bulunur ise ($< 15-20$ mEq/L) böbrek dışı kayıplar, idrar sodyumu yüksek bulunur ise (> 20 mEq/L) tuz kaybeden nefritler, diüretik kullanımı, hipoaldosteronizm gibi renal kaynaklı durumlar düşünülmelidir. İdrar sodyumunun 20 mEq/L' den büyük ve hasta normovolemik ise UADHS akla gelmelidir (71) (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Hiponatremiye yaklaşım algoritması



Şekil 2.2. Hipoozmolar hiponatremiye yaklaşım algoritması

2.5. Hiponatremide klinik belirti ve bulgular

Hiponatremi klinik olarak, serum sodyum konsantrasyonuna göre üçe ayrılır: hafif hiponatremi (Na: 135-125 mEq/L), orta şiddette hiponatremi (Na: 125-115 mEq/L) ve ciddi hiponatremi (Na: 115 mEq/L den düşük) şeklindedir.

Hiponatremi belirtileri büyük ölçüde hiponatreminin gelişim hızına bağlıdır. Hızlı gelişmediği sürece, hafif hiponatremi genellikle asemptomatiktir. Hızlı gelişen ve ciddi hiponatremide 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 gözlenebilir (71). Hiponatremik ensefalopati, hipoksik hastalarda, altta yatan ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ve menoz öncesi kadınlarda daha fazla görülmektedir (72). Nörolojik semptomlar genellikle serum sodyum yoğunluğu 120 mEq/L' nin üzerindeyken görülmez.

Akut hiponatremide hipozmolaliteden dolayı, hücre içine su girer ve beyin ödemi gelişir. Merkezi sinir sistemi (MSS) hücrelerinin ozmolal değişikliklere ve serum sodyum değişikliklerine uyumu, diğer vücut hücrelerinden farklılık gösterir. Hiponatreminin ilk saatlerinde, beyin dokusunda interstisyel sıvı beyin omurilik sıvısına (BOS) yönlendirilir ve aşırı sodyum ve suyun uzaklaşması sağlanır. Sonuçta, HDS beyin omurilik sıvısı içine taşınır ve beyin ödemi kademeli olarak çözülmeye çalışılır.

Beyin hücreleri HDS da ozmolalite artınca, beyin hücresi içine sıvı çekebilmek için, hücre içinde 'idiojenik ozmol' adı verilen, ozmotik olarak aktif olan, kreatin, betain, glutamat, myoinozitol ve taurin gibi bazı molekülleri üretir. Bu ozmol'ler normalde HDS ozmolalitesinde ani bir artış olması durumunda beyni korurlar. Hiponatremi durumunda ise hiponatremi devam ederse yukarıda anlatılan koruyucu mekanizmalar yetersiz kalır. Bu durumda hücre içindeki idiojenik ozmol'ler, hücre dışına çıkarılarak azaltılmaya çalışılır. Persistan, kronik hiponatremide beyin hücrelerindeki idiojenik ozmol'lerin azalması 48 saat içinde tamamlanır. Bu nedenle 48 saatten daha fazla sürede gelişen hiponatremiye kronik hiponatremi denilir (73).

Kronik hiponatremide beyin ozmolalite değişikliklerine uyum gösterir ve genellikle asemptomatik seyredir. Bu hastalarda, plazma ozmolalitesinde hızlı bir

artış (hiponatreminin hızlı tedavisi), nöronlardan su çıkmasına neden olur ve beyin dokusunda hücrel büzüşmeye yol açar (74).

2.6. Hiponatremi tedavisi

Hiponatreminin tedavisinde temel olan, altta yatan nedenin belirlenmesidir. Altta yatan nedeni belirlemek için detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile hiponatreminin oluş süresi, semptomatik olup olmadığı ve hastanın volüm durumu değerlendirilmelidir. İşte bu üç temel unsur, hiponatreminin tedavi şeklini belirlemektedir. 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 (71). Serbest su fazlalığı şu denklem ile hesaplanabilir:

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

Hiponatremi oluş hızına göre düzeltilir. Akut hiponatremi, acil olarak düzeltilmesi gereken, acil bir durumdur. Akut hiponatremide, serum sodyumunun düzeltilme hızı 0,5-1 mEq/L/saat ve 12-15 mEq/L/gün olmalıdır. Ancak nörolojik semptom varlığında serum sodyum düzeyi hipertonic salin ile 4-6 saatte 8-10 mEq/L yükseltilmelidir (75). Sodyum açığı şu denklem ile hesaplanabilir:

$$\text{Sodyum açığı} = \text{TVS} \times (\text{İstenilen sodyum düzeyi} - \text{Ölçülen sodyum düzeyi})$$

Akut hiponatremi semptomu yoksa, serum sodyumunun düzeltilme hızı, eşit zaman birimine dağıtılarak 24 saatte maksimum 12 mEq/L (0,5 mEq/L/saat) olmalıdır (76). Kronik, semptomu olmayan hiponatremilerde ise nedene yönelik tedaviler verilmelidir. Kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ölümcül sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, serum sodyumunun ilk 24 saatte 125 mEq/L' ye, ikinci 24 saatte 130 mEq/L' ye yükseltilmesi uygun tedavi şekli olacaktır.

Sodyum replasmanı %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. Plazma sodyum yoğunluğunu artırmak için, infüze edilecek tuzlu su solüsyonunun ozmolalitesinin idrar ozmolalitesinden yüksek olması gerekir (77). Hiponatremik hastalarda sıklıkla serbest su fazlalığı olduğu için tuzlu su solüsyonları kullanılırken beraberinde furosemid verilerek sıvı yüklenmesi önlenmelidir. Ancak hipertonic tuzlu su ile birlikte furosemid kullanımı, toplayıcı kanallarda ADH etkisinin inhibisyonu ile serum sodyumunda hızlı bir yükselme yapabilir.

Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu sıklıkla geçici bir durum olmakla birlikte, ektopik ADH üreten tümörler ve antipsikotik ilaçlara bağlı kronik faz artmış ADH salınımı olan hastalarda su kısıtlaması ve sodyum replasmanı yetersiz ise furosemid, demeklosiklin, lityum karbonat ve tolvaptan gibi ADH antagonistleri kullanılabilir.

Hastaya verilen tuzlu su solüsyonunun serum sodyumunu ne kadar artıracığı hesaplanabilmektedir (78).

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

Bu denklem klinik pratikte kesinlik ifade etmediğinden akut semptomatik hiponatremili hastanın tedavi sürecinde 1-2 saatte bir serum sodyum düzeyi bakılmalıdır. 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.

Son yıllarda hiponatremi tedavisinde tuzlu su infüzyonuna alternatif olarak AVP reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Mozavaptan, conivaptan, liksivaptan, satavaptan ve tolvaptan olmak üzere 5 ajan mevcuttur (79). Vazopressin antagonistleri şu anda normovolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle UADHS' da tercih edilmektedirler (80). Bu ajanlar böbrekteki V2 reseptörlerine bağlanarak ADH' nin antidiüretik etkisini inhibe ederler ve suyun atılmasını sağlarlar. Conivaptan V1a ve V2 reseptör antagonistidir, diğerleri V2 reseptör selektif antagonisttir. Conivaptan 2005 yılında normovolemik hiponatremi ve 2007 yılında hipervolemik hiponatremi için klinik kullanım onayı

almıştır ve iv. yolla kullanılmaktadır (81). Tolvaptanın kalp yetmezliği ve siroz olgularında etkinliği gösterilmiştir (82-84). Serebral tuz kaybı (STK), psikojenik polidipsi ve hipovolemik hiponatremik olgularda kullanılmazlar.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışma tasarımı

Bu çalışma hastaneye ayaktan başvurusu sırasında hiponatremi saptanan ve hastaneye yatırılıp yapılan hastalarda, hiponatreminin risk faktörlerini, klinik seyrini ve sonuçlarını belirlemek üzere yapılan, prospektif, gözlemsel bir çalışmadır.

3.2. Çalışma merkezi

Çalışma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.3. Olgular

Çalışmaya, Eylül 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında, hastaneye başvurusu sırasında hiponatremi saptanan ve herhangi bir sebeple hastaneye yatırılan, 76 erişkin hasta alınmıştır.

3.3.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 1) Erişkin yaş grubunda olma (18 yaş üstü hastalar)
- 2) Serum sodyum değerinin 135 mEq/L' den düşük olması
- 3) Hastaneye ayaktan başvurarak herhangi bir sebeple hastaneye yatırılma.

3.3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir:

- 1) 18 yaşından küçük olma
- 2) Hastanede yatarken gelişen hiponatremi durumları.

3.4. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan olgulara ait verilere Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi elektronik veri tabanından günlük olarak hastaneye yatan hastaların bilgilerine ulaşılmış, başvurusu sırasında hiponatremi saptanan hastalar kaydedilmiş olup; kendilerinden onam alınan hastalar, taburculuklarına kadar günlük olarak takip edilmiştir. Hastalardan toplanan veriler titiz bir dosya kaydı ile oluşturulmuştur.

3.4.1. Toplanan veriler

Çalışmaya alınan olgulardan toplanan veriler şunlardır:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)
2. Mevcut komorbiditeler (tuz kaybettiren nefritler, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, kronik karaciğer parankim hastalığı, maligniteler, pnömoni, diyare, UADHS, hipotiroidi, addison hastalığı)
3. İlaç kullanımı (tiyazid diüretikler, loop diüretikleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin II reseptör blokörü, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, laksatifler, β -blokörler,)
4. Vital bulgular (kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısı, vücut ısısı)
5. Belirti ve bulgular (iştahsızlık, bulantı, kusma, letarji, apati, dezoryantasyon, ajitasyon, santral sinir sistemi semptomları)
6. Biyokimyasal analiz (bazal serum sodyum düzeyi, kan üre nitrojeni, kreatinin, tam kan sayımı, albümin, plazma glukozu, plazma lipitleri, TSH, tam idrar tetkiki, spot idrarda sodyum düzeyi, spot idrar ozmolalitesi, gerekli olgularda sabah plazma kortizolü ile günlük serum sodyum düzeyi kontrolü)
7. Hiponatreminin ciddiyeti (serum sodyumu 125 mEq/L den az ise ciddi hiponatremi)
8. Eski hiponatremi öyküsünün olup olmadığı
9. Hastanede yatış süresi
10. Mortalite

3.5. Etik kurul

Çalışmaya, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 29 Eylül 2011 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

3.6. İstatistiksel analiz

Çalışmaya ait verilerin istatistik analizi “SPSS for Windows 17.0” paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma kategorik değişkenler ise % olarak ifade edildiler. Bağımsız iki grup arasında ortalamaların karşılaştırılması t-testi, oranların karşılaştırılması ise ki-kare (χ^2) testleri ile gerçekleştirildi. Hiponatremi gelişimi ile ilgili olabilecekleri bulunan risk faktörleri, bir sonraki basamakta lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiler. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak seçilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tüm olgular

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi' nde Eylül 2011 ile Şubat 2013 tarihleri arasında, hastaneye ayaktan başvurusu sırasında hiponatremi saptanan ve herhangi bir sebepten dolayı hastaneye yatırılıp yapılan, toplam 76 olgu belirlendi.

4.1.1. Olguların genel özellikleri

Çalışmaya alınan 76 olgunun yaş ortalaması $74,7 \pm 12,7$ idi. Olguların 24' ü (% 31,6) erkek, 52' si (% 68,4) ise kadındı, ortalama serum sodyum düzeyleri $123,6 \pm 6,6$ mEq/L' idi. Ciddi hiponatremi görülen hastaların oranı % 48,7' idi. Olguların % 52, 6' sı hiponatremi için en az iki risk faktörü taşımaktaydı ve % 34,2' sinde daha öncesine ait hiponatremi hikayesinin olduğu saptandı. Hastaların % 28,9' unun hastaneye yatış nedeninin hiponatremiye bağlı olduğu belirlendi. (Tablo 4.1).

Çalışma grubunda en fazla kullanıldığı görülen ilaç % 60,5 oranla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/anjiyotensin reseptör blokörleri (ACEİ/ARB) olarak kaydedildi. Tiazid diüretik kullanan olgular ise % 48,7 olarak ikinci sıklıkta yer aldı. Loop diüretiği % 43,4, kalsiyum kanal blokörü % 42,1, beta blokör % 28,9, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) % 14,5 ve laksatifler % 10,5 olarak kaydedildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Olguların başvuru sırasındaki özellikleri

Özellik	Tüm hastalar (n = 76)
Yaş (yıl) ^a	74,7 ± 12,7
Na (mEq/L) ^a	123,6 ± 6,6
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	52 (68,4)
Erkek	24 (31,6)
Bazal kreatinin (mg/dL) ^a	0,86 ± 0,28
Bazal hemoglobin (gr/dL) ^a	11,35 ± 1,58
Ciddi hiponatremi, n (%)	37 (48,7)
Hiponatremi nedeniyle hastaneye yatış oranı, n (%)	22 (28,9)
Eski hiponatremi öyküsü, n (%)	26 (34,2)

^a: ortalama ± standart sapma

Tablo 4.2. Hiponatremik olguların kullandığı ilaçlar

İlaç	Sıklık (n)	Yüzde (%)
ACEİ/ARB	46	60,5
Tiazid diüretik	37	48,7
Loop diüretiği	33	43,4
Kalsiyum kanal blokörü	32	42,1
Beta blokör	22	28,9
SSRI	11	14,5
Laksatif	8	10,5

Olgularda gözlenen en sık komorbid durum, konjestif kalp yetmezliğiydi (% 31,6), Daha sonra sırasıyla UADHS, kusma, pnömoni, kronik karaciğer parankim hastalığı, malignite, diyare ve tuz kaybettiren nefrit geldi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olgularda hiponatremiye eşlik eden hastalıklar ve durumlar

Özellik	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Konjestif kalp yetmezliği	24	31,6
UADHS	14	18,4
Kusma	13	17,1
Pnömoni	13	17,1
Kronik karaciğer parankim hastalığı	9	11,8
Malignite	9	11,8
Diyare	8	10,5
Tuz kaybettiren nefrit	5	6,6
Hiperglisemi	5	6,6

Hiponatremiye yol açan risk faktörleri açısından yapılan değerlendirmede, hiponatreminin en sık nedeni tiazid grubu diüretik kullanımıydı. Daha sonra sıklık sırasına göre loop diüretiği kullanımı, konjestif kalp yetmezliği, UADHS, kusma, pnömoni, hipovolemi, kronik karaciğer parankim hastalığı, diyare, tuz kaybettiren nefrit, SSRI kullanımı ve laksatif kullanımı geldi (Tablo 4.4).

Olgularda en sık görülen semptom iştahsızlıktı (% 76,3). Apati en sık görülen SSS semptomuydu. Bulantı % 40,8 oranında gözlemlendi (Tablo 4.5).

76 olgudan 8' i mortal seyretti. Olguların mortalite oranı % 10,5 olarak kaydedildi. Olguların ortalama hastanede kalış süresi $10,8 \pm 5,9$ gündü (Tablo 4.6).

Tablo 4.4. Hiponatreminin nedenleri

Özellik	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Tiazid diüretik kullanımı	37	48,7
Loop diüretiği kullanımı	33	43,4
Konjestif kalp yetmezliği	24	31,6
UADHS	14	18,4
Kusma	13	17,1
Pnömoni	13	17,1
Kronik karaciğer parankim hastalığı	9	11,8
Diyare	8	10,5
Tuz kaybettiren nefrit	5	6,6
SSRI kullanımı	11	14,5
Laksatif kullanımı	8	10,5

Tablo 4.5. Olguların başvuru anındaki semptomları

Özellik	Sıklık (n)	Yüzde (%)
İştahsızlık	58	76,3
SSS semptomları	41	53,9
Apati	27	35,5
Letarji	19	25
Dezoryantasyon	8	10,5
Ajitasyon	4	5,3
Bulantı	31	40,8

Tablo 4.6. Olguların mortalite oranı ile ortalama hastanede kalış süresi

Özellik	Tüm hastalar (n = 76)
Mortalite, n (%)	8 (10,5)
Hastanede kalış süresi, (gün) ^a	10,8 ± 5,9

^a: ortalama ± standart sapma

Ciddi hiponatremi görülen olgularla görülmeyen olguları değerlendirmede ortalamaları kıyaslamak için t-testi grup istatistiği, oranları kıyaslamak için χ^2 testi yapıldı. Hiponatreminin ciddiyetiyle yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hiponatremi görülen grubun serum Na düzeyi ortalaması $117,9 \pm 4,5$ mEq/L; ciddi hiponatremi görülmeyen grubun serum Na düzeyi ortalaması $129,1 \pm 2,5$ mEq/L olup; ciddi hiponatremik olgularda serum Na değeri beklenildiği üzere anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$) (Tablo 4.7).

Tiazid diüretik kullanımı, ciddi hiponatremi için en güçlü ilişkiye sahip risk faktörü olarak bulundu ($p = 0,01$). ACEİ/ARB kullanımı ($p = 0,03$) ile kusma ($p = 0,03$) diğer anlamlı risk faktörleri olarak kaydedildi. Ancak, kronik karaciğer parankim hastalığında ciddi hiponatremi gelişimi riski anlamlı şekilde düşük bulundu ($p = 0,02$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Ciddi hiponatremi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu

Özellik	Na \leq 125 mEq/L (n=37)	Na > 125 mEq/L (n=39)	P Değeri
Yaş (yıl) ^a	75,5 \pm 13,9	73,9 \pm 11,6	0,59
Cinsiyet (K/E) (n)	26/11	26/13	0,8
Serum Na düzeyi (mEq/L) ^a	117,9 \pm 4,5	129,1 \pm 2,5	< 0,001
Eski hiponatremi öyküsü, n (%)	13 (35)	13 (33)	1,0
UADHS, n (%)	7 (18)	7 (17)	1,0
Konjestif kalp yetmezliği, n (%)	13 (35)	11 (39)	0,62
Kusma, n (%)	10 (27)	3 (7)	0,03
Diyare, n (%)	5 (13)	3 (7)	0,47
Hiperglisemi, n (%)	1 (2)	4 (10)	0,35
Hipoalbuminemi, n (%)	4 (10)	10 (25)	0,14
Pnömoni, n (%)	8 (21)	5 (12)	0,37
Kronik karaciğer parankim hastalığı, n (%)	1 (2)	8 (20)	0,02
Malignite, n (%)	3 (8)	6 (15)	0,48
Hipovolemi, n (%)	5 (13)	6 (15)	1,0
Tuz kaybettiren nefrit, n (%)	2 (5)	3 (7)	1,0
ACEİ/ARB kullanımı, n (%)	27 (72)	19 (48)	0,03
Laksatif kullanımı, n (%)	2 (5)	6 (15)	0,26
SSRI kullanımı, n (%)	5 (13)	6 (15)	1,0
Loop diüretici kullanımı, n (%)	16 (43)	17 (43)	1,0
Tiazid diüretik kullanımı, n (%)	24 (64)	13 (33)	0,01
Kalsiyum kanal blokörü kullanımı, n (%)	18 (48)	14 (35)	0,35
Beta blokör kullanımı, n (%)	12 (32)	10 (25)	0,61

^a: ortalama \pm standart sapma, Na: serum sodyum düzeyi

Ciddi hiponatremi ile semptomlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde apati (p = 0,03) ve iştahsızlık (p = 0,05) anlamlı bulundu (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Ciddi hiponatremili olgularda semptomların değerlendirilmesi, χ^2 tablosu

Özellik	Na \leq 125 mEq/ L (n=37)	Na > 125 mEq/L (n=39)	P Değeri
İştahsızlık, n (%)	32 (86)	26 (66)	0,05
SSS semptomları, n (%)	24 (64)	17 (43)	0,07
Letarji, n (%)	10 (27)	9 (23)	0,79
Apati, n (%)	18 (48)	9 (23)	0,03
Dezoryantasyon, n (%)	5 (13)	3 (7)	0,47
Ajitasyon, n (%)	1 (2)	3 (7)	0,61
Bulantı, n (%)	18 (48)	13 (33)	0,24

Na: serum sodyum düzeyi

İlginç olarak, ciddi hiponatremide mortalite anlamlı şekilde daha az görüldü ($p = 0,05$). Ciddi hiponatremik olguların ortalama hastanede kalış süresi anlamlı şekilde daha uzundu ($p < 0,001$) ve bu hastalarda daha sık hipertonic salin kullanıldı ($p < 0,001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Ciddi hiponatremili olgularda mortalite ve diğer özelliklerin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu

Özellik	Na \leq 125 mEq/ L (n=37)	Na > 125 mEq/L (n=39)	P Değeri
Hiponatremi nedeniyle hastaneye yatış oranı, n (%)	12 (32)	10 (25)	0,61
Tedavide hipertonic salin kullanımı, n (%)	23 (62)	8 (20)	< 0,001
Mortalite, n (%)	1 (2)	7 (17)	0,05
Hastanede kalış süresi (gün) ^a	13,3 \pm 0,9	8,4 \pm 5,8	< 0,001

^a: ortalama \pm standart sapma, Na: serum sodyum düzeyi

Hiponatreminin ciddiyetine etki eden bağımsız risk faktörlerini değerlendirmek üzere lojistik regresyon analizi yapıldı. Buna göre, tiazid kullanımı, en yüksek anlamlılık düzeyine sahip bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p =$

0,005). Kusma ve apati için de sırasıyla p değerleri 0,01 ve 0,009' du ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Ciddi hiponatremi için anlamlı bağımsız değişkenleri gösteren regresyon tablosu

Değişkenler	Exp (B)	%95 CI	Anlamlılık (P Değeri)
Tiazid diüretik kullanımı	4,621	1,579 - 13,522	0,005
Apati	4,415	1,438 - 13,554	0,009
Kusma	7,681	1,636 - 36,060	0,01

Mortal seyreden olgularla mortal seyretmeyen olguları değerlendirmede ortalamaları kıyaslamak için t-testi grup istatistiği, oranları kıyaslamak için χ^2 testi yapıldı. Mortal seyreden grubun yaş ortalaması , mortal seyretmeyen gruba göre daha düşük ve istatistiksel olarak belirgin şekilde anlamlı bulundu (p = 0,002). Erkek cinsiyet mortalite için anlamlı risk faktörüydü (p = 0,01). Serum sodyum değeri ortalaması mortal seyreden grupta diğerine göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p = 0,03) (Tablo 4.11).

Mortaliteye istatistiksel olarak anlamlı şekilde en fazla malignite (p < 0,001), yaş (p = 0,002) ve kronik karaciğer parankim hastalığının (p = 0,005) etki ettiği görüldü. Hipoalbuminemide mortalitenin anlamlı şekilde arttığı görüldü (p = 0,03) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu

Özellik	Mortalite Var (n=8)	Mortalite Yok (n=68)	P Değeri
Yaş (yıl) ^a	61,8 ± 12,0	76,2 ± 12,0	0,002
Cinsiyet (K/E) (n)	2/6	50/18	0,01
Serum Na düzeyi (mEq/L) ^a	128,3 ± 4,6	123,1 ± 6,6	0,03
Eski hiponatremi öyküsü, n (%)	4 (50)	22 (32)	0,43
UADHS, n (%)	3 (37)	11 (16)	0,15
Konjestif kalp yetmezliği, n (%)	2 (25)	22 (32)	1,0
Kusma, n (%)	0 (0)	13 (19)	0,33
Diyare, n (%)	0 (0)	8 (11)	0,58
Hiperglisemi, n (%)	0 (0)	5 (7)	1,0
Hipoalbuminemi, n (%)	4 (50)	10 (14)	0,03
Pnömoni, n (%)	1 (12)	12 (17)	1,0
Kronik karaciğer parankim hastalığı, n (%)	4 (50)	5 (7)	0,005
Malignite, n (%)	5 (62)	4 (5)	< 0,001
Hipovolemi, n (%)	1 (12)	10 (14)	1,0
Tuz kaybettiren nefrit, n (%)	1 (12)	4 (5)	0,43
ACEİ/ARB kullanımı, n (%)	2 (25)	44 (64)	0,052
Laksatif kullanımı, n (%)	1 (12)	7 (10)	1,0
SSRI kullanımı, n (%)	1 (12)	10 (14)	1,0
Loop diüretigi, n (%)	4 (50)	29 (42)	0,72
Tiazid diüretik, n (%)	1 (12)	36 (52)	0,057
Kalsiyum kanal blokörü, n (%)	2 (25)	30 (44)	0,45
Beta blokör kullanımı, n (%)	0 (0)	22 (32)	0,09

^a: ortalama ± standart sapma

Semptomlardan letarji ve ajitasyon mortal seyreden hastalarda anlamlı derecede daha sık görüldü (sırasıyla p = 0,02 ve p = 0,05) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Mortalite ile hiponatremi semptomları arasındaki ilişki, χ^2 tablosu

Özellik	Mortalite Var (n=8)	Mortalite Yok (n=68)	P Değeri
İştahsızlık, n (%)	6 (75)	52 (75)	1,0
SSS semptomları, n (%)	6 (75)	35 (51)	0,27
Letarji, n (%)	5 (62)	14 (20)	0,02
Apati, n (%)	2 (25)	25 (36)	0,70
Dezoryantasyon, n (%)	1 (12)	7 (10)	1,0
Ajitasyon, n (%)	2 (25)	2 (2)	0,05
Bulantı, n (%)	1 (12)	30 (44)	0,13

Ciddi hiponatremi ile mortalite ilişkisinde anlamlı olarak ciddi hiponatremi olan grupta mortalite daha az görüldü ($p = 0,05$). Hastanede kalış süresi mortaliteyle ilişkisiz bulundu ($p = 0,3$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Mortalite ile ciddiyet ve diğer özelliklerin değerlendirilmesi, χ^2 tablosu

Özellik	Mortalite Var (n=8)	Mortalite Yok (n=68)	P Değeri
Ciddiyet, n (%)	1 (12)	36 (52)	0,05
Hiponatremi nedeniyle hastaneye yatış oranı, n (%)	1 (12)	21 (30)	0,42
Tedavide hipertonic salin kullanımı, n (%)	3 (37)	28 (41)	1,0
Hastanede kalış süresi (gün) ^a	12,8 ± 10,7	10,5 ± 5,1	0,3

^a: ortalama ± standart sapma

Mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörlerini değerlendirmek üzere lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu amaçla, yaş, serum sodyum düzeyi, hipoalbuminemi, kronik karaciğer parankim hastalığı, malignite, letarji, ajitasyon durumları değerlendirmeye alındı. Buna göre, malignite ($p = 0,01$), kronik karaciğer parankim hastalığı ($p = 0,02$) ve letarji ($p = 0,02$) durumlarının mortalite için bağımsız risk

faktörleri olduğu, serum sodyum düzeyinin ise anlamlılığını kaybettiği görüldü (p = 0,08) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Mortalite için anlamlı bağımsız değişkenleri gösteren regresyon tablosu

Değişkenler	Exp (B)	%95 CI	Anlamlılık (P değeri)
Malignite	102,250	3,033 - 3447,080	0,01
Kronik karaciğer parankim hastalığı	49,051	1,744 - 1379,446	0,02
Letarji	59,342	1,903 - 1850,061	0,02

5. TARTIŞMA

Hiponatremi, plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L' den düşük olmasıdır. Hiponatremi klinik pratikte en sık görülen elektrolit bozukluğudur.

Özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere, toplumda yaygın ilaç kullanımının olması, komorbid durumların (KKY, kronik karaciğer parankim hastalığı, pnömoni, kusma ve diyare) mevcudiyeti nedeniyle hiponatremi insidansı artmaktadır. Hiponatreminin insidansı %0,97 ve prevalansı %2,48'dir (3).

Yaşlılar yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler (GFR' de azalma, böbreğin dilüsyon yeteneğinde azalma, renin-anjiotensin-aldosteron aktivitesinde azalma, kardiyak debide azalma, tat almada azalmaya bağlı iştahsızlık ve bağlantılı olarak beslenme yetersizliği) nedeniyle hiponatremiye karşı daha duyarlıdırlar (85). Hiponatremi daha çok yaşlı kişiler arasında görülmektedir ve sıklıkla da bu kişilerin altta yatan önemli hastalıkları vardır (86). Yapılan çalışmalarda ileri yaşın hiponatremi için predispozan bir faktör olabileceği, belirtilmiştir (87). Gill ve ark.'nın ciddi hiponatremik hastalarla kontrol grubunu kıyasladığı çalışmada hiponatremik olguların daha yaşlı olgular olduğu, mortalitenin hiponatremik grupta anlamlı şekilde arttığı ve hastanede kalış süresinin uzadığı kaydedilmiştir (88). Çalışmamızda, literatürlerle uyumlu olarak, olguların yaş ortalaması $74,7 \pm 12,7$ ydi.

Literatürde yayınlanan çalışmalarda kadın cinsiyetin erkeklere göre hiponatremi gelişimine daha yatkın olduğu belirtilmiştir (87). Tareen ve ark.'nın çalışmasında da kronik hiponatreminin postmenopozal kadınlarda sık görüldüğü anlatılmıştır (89). Ancak kadın cinsiyetin hiponatremiye daha duyarlı olma sebebine dair, şu ana kadar kesin bir kanıt gösterilememiştir (90). Bizim çalışmamızda da hiponatremik hastaların % 68,4' ü kadın hastalardan oluşmaktaydı. Rao ve ark.'nın çalışmasında hiponatremi kadınlarda daha sık olmasına rağmen, kadınların hiponatremiyi daha iyi tolere ettiği, erkeklerin daha mortal seyrettiği sonucu çıkmıştır. Bunun sebebi olarak kesin bir açıklama yapılamamakla birlikte, çalışma grubunda ölen olguların altta yatan daha ağır hastalıkları olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda postmenopozal kadınlarda beyin atrofisine bağlı intrakranial boşlukta artış olduğu, bunun da beynin hiponatremiye adaptasyonunda önemli bir rol oynadığı

belirtilmiştir (91). Bizim vakalarımızda da benzer şekilde hiponatremi erkeklerde, kadınlara göre daha az görülmesine rağmen, hiponatreminin erkeklerde anlamlı şekilde daha mortal seyrettiği saptandı.

Literatürde hiponatremi nedenleri değerlendirildiğinde etyolojin çoğunlukla multifaktöryel olduğu görünmektedir (92). Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızdaki olgularımızı etyolojik açıdan değerlendirdiğimizde, grubun yaklaşık yarısında (%52,6) etyolojinin multifaktöryel olduğunu saptadık.

Risk faktörleri sıklığı yönünden ilaçlar ve eşlik eden hastalıklar beraber değerlendirmeye alındığında, hiponatremiye ağırlıklı olarak ilaç kullanımının sebep olduğu görüldü. Rodenburg ve ark.'nın tiazidle ilişkili hiponatremi çalışmasında tiazid diüretik kullanımının hiponatremi riskini anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda da hiponatreminin en sık sebebi tiazid diüretik kullanımı olup, ikinci sırada loop diüretiği kullanımı gelmekteydi. Daha sonra konjestif kalp yetmezliği, UADHS, kusma, pnömoni, kronik karaciğer parankim hastalığı, malignite, diyare ve tuz kaybettiren nefrit gelmekteydi.

Shchekochikhin ve ark.'nın kalp yetmezlikli hastalarda yaptığı çalışmada kalp yetmezliği olan hiponatremik hastalarda mortalitede artış olduğu saptanmıştır (94). Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu hastanede yatan hastalardan elde edilen verilerdir. Bizim çalışmamızda ise ayaktan hiponatremi başvurusu yapan hastaları değerlendirdik ve hiponatremik hastalarda kalp yetmezliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu durumun bir açıklaması da çalışma grubunda konjestif kalp yetmezlikli hasta sayısının düşük olması olabilir.

Çalışmamızda hiponatremik hastalarda, kronik karaciğer parankim hastalığının mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Literatürde, hiponatreminin sirotik hastalarda mortalite için bağımsız bir belirteç olduğuna dair pek çok yayın mevcuttur; ancak mortalitede hiponatreminin kendisinin mi rol oynadığı ya da hiponatreminin basit bir belirteç olarak hastalığın şiddetini mi gösterdiği konusunun hala bilinmediğine değinilmiştir (95-98).

Çalışmamızda malignitesi olan hastalarda hiponatreminin eşlik etmesinin mortalitede anlamlı artışa yol açtığı görüldü. Hatta malignite, hiponatremik hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Castillo ve ark.'nın

derlemesinde kanser hastalarında hiponatremi gelişiminin negatif bir prognostik faktör olduğundan bahsedilmiştir (99). PM Kasi hipotezinde akciğer kanserli hastalarda serum sodyum düzeyinin tümörün boyutu ve agresifliği ile korele olabileceğini ve bu hipotez doğruysa, hastaların kanserle ilgili takibinin serum sodyum düzeylerine göre yapılabileceğini, böylece kanser takibinde maliyetin azaltılabileceğini ileri sürmüştür (100). Dolayısıyla hiponatremi gelişimi, malign hastalarda, tıpkı karaciğer sirozlu hastalarda olduğu gibi son döneme gidişe işaret edebileceği düşünülmektedir (99).

Ciddi hiponatremi serum sodyum düzeyinin 125 mEq/L nin altında olmasıdır. Hastaların yaklaşık yarısında (%48,7) ciddi hiponatremi gözlemlendi.

Ciddi hiponatremi beyin ödemi nedeniyle SSS semptomlarına yol açabilir. F. Laczi'nin derlemesinde (101) ve daha önceki bir çok çalışmada ciddi hiponatreminin SSS semptomlarına yol açtığından bahsedilmiştir.

Bizim olgularımızda kaydedilen en sık semptom iştahsızlıktı. Santral sinir sistemi semptomları ve bulantı da sık gözlenen semptomlardı. Santral sinir sistemi semptomlarından en sık apati görülmekle birlikte daha az oranda da letarji, dezoryantasyon ve ajitasyon görülmekteydi.

Çalışmamızda aynı zamanda hiponatreminin ciddiyetiyle apati ve iştahsızlık arasında anlamlı ilişki bulundu. Lojistik regresyon analizi yapıldığında apati, ciddi hiponatremide gözlemlenen en önemli semptom olarak kaydedildi.

Çalışmamızda mortaliteyle ilişkili bulunan en önemli semptom letarji ve daha sonra ajitasyon olarak kaydedildi. Lojistik regresyon analizi yapıldığında letarji mortalite için bağımsız değişken olarak anlamlılığını korudu. Dolayısıyla, hiponatremik olgularda letarji olması, olguların mortal seyredeceğine dair bağımsız bir belirteç olarak bulundu ve bu doğrultuda letarji beyin ödeminin önemli bir göstergesi ve hatta irreversibilitenin belirteci olabileceği düşünüldü.

Hiponatreminin ciddiyetine etki eden faktörler değerlendirildiğinde, tiazid diüretik kullanımı, apati ve kusma etkili faktörler olarak bulundu. Aaron Spital' in derlemesinde bizim sonucumuzla uyumlu olarak; ciddi hiponatremi oluşumuna katkıda bulunan en önemli faktörün tiazid diüretik kullanımı olduğu belirtilmiştir (102). Dolayısıyla, toplumda sık kullanılan ilaçlar arasında olan tiazidlerin, bu

potansiyel etkilerinden dolayı daha dikkatli kullanılması ve tiazid diüretik kullanan hastaların hiponatremi açısından yakın takibi gerekmektedir.

Shapiro ve ark.'nın çalışmasında ciddi hiponatreminin en sık sebebi UADHS olarak bulunmuştur (92); ancak bizim çalışmamızda hiponatreminin derinliği ile UADHS gelişimi arasında ilişki bulunmadı.

Ciddi hiponatremiye etkisi olan faktörler değerlendirilirken χ^2 testi yapıldığında, ACEİ/ARB lerin de hiponatreminin ciddiyetiyle ilişkili olduğu bulundu. Ancak burada, ACEİ/ARB ler tiazidlerle kombine preparatlar olmaları nedeniyle anlamlı bulunmuştur. Öyle ki; lojistik regresyon analizi yapıldığında ACEİ/ARB' lerin anlamlılığını yitirirken tiazid diüretiklerin ciddi hiponatremi için en güçlü bağımsız değişken olduğu görüldü.

Sonnenblick ve ark. (90) ile Chike ve ark.'nın (103) yaptığı çalışmalarda ciddi hiponatreminin mortal seyrettiği saptanmıştır (sırasıyla mortalite oranları %9, %20). Bizim çalışmamızda ciddi hiponatremisi olan hastalarda mortalite oranı % 2' ydi, toplam grupta mortalite oranı %10,5' ti. Literatürlerin aksine bizim çalışmamızda ciddi hiponatremide mortalitenin artmadığı görüldü. Bu da bize, hiponatreminin hafif şiddette bile mortal seyredebilen önemli bir problem olduğunu hatırlatmaktadır. Bu sonuca paralel olarak, Waikar ve ark.'nın çalışmasında da hiponatreminin, hafif şiddette bile olsa mortalitede anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir (104). Gankam – Kengne ve ark.'nın çalışmasında, ayaktan tedavi edilen, genç ve çeşitli etnik gruplara sahip, toplum kökenli popülasyonda hafif hiponatreminin mortalite için anlamlı şekilde risk artışına sebep olduğu saptanmıştır (105).

Çalışmamızda hiponatremik hastalarda mortalite üzerine etkili bulunan faktörler ve ilişkili semptomlar, χ^2 testinde malignite, kronik karaciğer parankim hastalığı, daha düşük yaş, erkek cinsiyet, hipoalbuminemi, daha yüksek sodyum değeri, letarji ve ajitasyon olarak kaydedildi. Ancak lojistik regresyon analizi sonucunda hiponatremide mortaliteyle anlamlı ilişkisi bulunan faktörler malignite, kronik karaciğer parankim hastalığı ve letarjidi. Bizim çalışma sonucumuzla uyumlu olarak, Hoorn EJ. ve Zietse R.'nin hiponatremi ve mortalite ilişkisini

değerlendiren derlemelerinde, ağır kalp yetmezliği ve karaciğer sirozunda hiponatremi gelişiminin önemli bir mortalite göstergesi olduğu belirtilmiştir (106).

Çalışmamızda hastanede kalış süresiyle ilgili yapılan değerlendirme sonucunda, ciddi hiponatreminin hastanede kalış süresini anlamlı şekilde uzatan bir durum olduğu görüldü, ancak mortaliteyle hastanede kalış süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; hiponatreminin etyolojisi çoğunlukla multifaktöriyeldir. Özellikle yaşlı popülasyon, yaşlanmaya bağlı oluşan fizyolojik değişiklikler, birden çok komorbid durum varlığı ve çoklu ilaç kullanımı gibi nedenlerle hiponatremiye daha yatkındırlar.

Hiponatremi kadınlarda daha sık görülmekte, ancak erkek cinsiyeti mortalite yönünden daha fazla etkilemektedir.

Çalışmamızda tiazid diüretiklerin yaşlı popülasyonda sık kullanılması ve tiazid diüretiklerin ciddi hiponatremiye yol açabilmesi dikkati çekmektedir. Dolayısıyla yaşlı bireylere tiazid diüretik başlanırken dikkatli olunmalı, hastalar hiponatremi açısından yakın takip edilmelidirler.

Ayrıca malign hastalarda ve kronik karaciğer parankim hastalığı olan bireylerde hiponatremi gelişmesinin mortalite riskinde anlamlı artışa neden olduğu unutulmamalıdır.

Yapılan değerlendirmede başvuru anında letarjik olan hastalarda mortalitenin arttığı görülmüştür. Letarjik hastalar hiponatremi yönünden daha dikkatli değerlendirilmelidirler.

Ayaktan hiponatremiyle başvuran hastalarda ciddi bir mortalite artışı söz konusudur. Bu nedenle hiponatremi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi, bu risk faktörlerine göre hastaların hiponatremi açısından yakın takibi, eğer hiponatremi oluştuysa tedavinin uygun şekilde yapılması önem arz etmektedir. Böylece oluşabilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi mümkün olabilecektir.

7. ÖZET

Hastaneye Ayaktan Başvurusu Sırasında Hiponatremi Saptanan Hastalarda Hiponatreminin Değerlendirilmesi

Hiponatremi klinik pratikte en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Hiponatremi ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızın amacı hastaneye ayaktan başvurusu sırasında hiponatremi saptanan hastaları değerlendirerek, bu hastalardaki risk faktörlerini belirlemek, prognoz hakkında bilgi sahibi olmaktır.

Bu amaçla çalışmamıza Eylül 2011 – Şubat 2013 tarihleri arasında, hastaneye ayaktan başvurusu sırasında hiponatremi saptanan 76 erişkin hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar verileri, eşlik eden hastalıkları, kullanılan ilaçlar, eşlik eden semptomlar, verilen tedaviler, mortaliteleri ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Olguların yaş ortalaması $74,7 \pm 12,7$ yılı. Olguların 52'si (% 68,4) kadındı, ortalama serum sodyum düzeyleri $123,6 \pm 6,6$ mEq/L' di. Ciddi hiponatremi görülen hastaların oranı % 48,7' ydi. Olguların % 52,6' sında etyoloji multifaktöriyeldi. Tiazid diüretik kullanımı en sık hiponatremi nedeniydi. Olgularda en sık görülen semptom iştahsızlıktı (% 76,3). Yüzde 53,9 hastada SSS semptomları mevcuttu, bulantı % 40,8 oranında gözlemlendi. 76 olgudan 8' i (% 10, 5) mortal seyretti. Ortalama hastanede kalış süresi $10,8 \pm 5,9$ gündü.

Tiazid grubu diüretik kullanımı, ciddi hiponatremi için en güçlü ilişkiye sahip risk faktörü olarak bulundu ($p = 0,01$). Ciddi hiponatremik olguların ortalama hastanede kalış süresi anlamlı şekilde daha uzundu ($p < 0,001$). Ciddi hiponatremiye yönelik lojistik regresyon analizi yapıldığında tiazid diüretik kullanımı, kusma ve apati anlamlı bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Erkek cinsiyet mortalite için anlamlı risk faktörüydü ($p = 0,01$). Mortaliteye etki eden diğer faktörler malignite ($p < 0,001$), yaş ($p = 0,002$) ve kronik karaciğer parankim hastalığı ($p = 0,005$) olarak bulundu. Semptomlardan letarji ve ajitasyon mortal seyreden hastalarda anlamlı derecede daha sık görüldü (sırasıyla $p = 0,02$ ve $p = 0,05$). Mortalite için lojistik regresyon analizi yapıldığında malignite, kronik karaciğer parankim hastalığı ve letarji anlamlı bağımsız değişkenler olarak bulundu.

Sonuç olarak; yaşlı popülasyonun hiponatremiye çok daha duyarlı olması nedeniyle bu gruba özellikle de tiazid grubu diüretik ilaçlar başlanırken dikkatli olunmalı, kusması olan yaşlılar ile malignite ve kronik karaciğer parankim hastalığı olan bireyler hiponatremi yönünden yakın takip edilmelidirler. SSS semptomu olan yaşlılarda hiponatremi, akılda tutulması gereken, mortal olabilen bir problemdir. Başvuru sırasında letarjik olan hiponatremik hastalar mortal seyretmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ciddi hiponatremi, hiponatremi, mortalite, risk faktörleri, tiazid

8. SUMMARY

Evaluation Of Hyponatremia At Hospital Admission

Hyponatremia is the most common electrolyte abnormality in clinical practice. It cause severe morbidity and mortality. The aim of our clinical trial is evaluating hyponatremic patients at hospital admission to determine the risk factors and prognosis.

Seventy six, adult patients diagnosed hyponatremia at admission to hospital between September 2011 – February 2013 enrolled in the study, prospectively. Patients' demographic features, laboratory findings, comorbid conditions, medications, symptoms, treatment regimens, mortality and length of hospital stay enrolled.

Patients' average age was $74,7 \pm 12,7$ years. Fifty two (68,4 %) of patients were woman, average serum sodium level was $123,6 \pm 6,6$ mEq/L. Severe hyponatremia was found in 48,7 % of patients. Fifty two point six percent of patients had multifactorial etiology. The leading cause of hyponatremia was tiazid diuretic use. The most frequent symptom was inapetence (75 %). Fifty three point nine percent of patients had CNS symptoms, nausea was seen in 40,8 %. Eighth (10,5 %) of seventy six patients died. Average length of hospital stay was $10,8 \pm 5,9$ days.

Tiazid diuretic use had the strongest association with severe hyponatremia ($p = 0,01$). Length of hospital stay was significantly long at severe hyponatremia ($p < 0,001$). Logistic regression analysis revealed that tiazid diuretic use, vomiting and apathy were the independent variables for severe hyponatremia.

Male gender was a significant risk factor for mortality ($p = 0,01$). The other factors effecting the mortality were malignity ($p < 0,001$), age ($p = 0,002$) and chronic liver disease ($p = 0,005$). Among symptoms lethargy and agitation were significantly associated with mortality ($p = 0,02$ and $p = 0,05$ respectively). Logistic regression analysis revealed that malignity, chronic liver disease and lethargy were the independent variables for mortality at hyponatremia.

In conclusion; because of elderly population is vulnerable for hyponatremia, clinicians must be cautious on reciping medications, particularly tiazid diuretics. The patients who have vomiting symptom at elderly age or have malignancy or chronic liver disease should be followed up closely for hyponatremia. Hyponatremia should be kept in mind when elderly people showing CNS symptoms and it is possibly mortal. Patients with hyponatremia in lethargic condition at hospital admission are strongly associated with mortality.

Key Words: Hyponatremia, mortality, risk factors, tiazid, severe hyponatremia

9. KAYNAKLAR

1. David B. Mount. Fluid and Electrolyte Disturbances, Hyponatremia. In: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. USA: The McGraw-Hill Companies. 18th Edition, Volum 1, Chapter 45, 2012: 344-349.
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE: Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006; 119 (1): 30-35.
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. Edelman IS, Leibman J, O'meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest*. 1958; 37 (9): 1236-1256.
5. Rose BD, Post TW: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th Edition. New York: *McGraw-Hill*, 2001: 607-608.
6. Reddy P, Mooradian AD: Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 10, 1494-1508.
7. 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.
8. Hoffman RS, Smilkstein MJ, Howland MA, Goldfrank LR: Osmole gaps revisited: Normal values and limitations. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993; 31: 81-93.
9. Pursell 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.
10. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med*. 1987; 83 (5): 905-908.

11. Pham PC, Pham PM, Pham PT. Vasopressin excess and hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47 (5): 727-737.
12. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th Edition, *McGraw-Hill*, New York 2001: 699.
13. Alam NH, Majumder RN, Fuchs GJ. Efficacy and safety of oral rehydration solution with reduced osmolarity in adults with cholera: a randomised double-blind clinical trial. CHOICE study group. *Lancet.* 1999; 354 (9175): 296-299.
14. Schrier RW. An odyssey into the milieu intérieur: pondering the enigmas. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 2 (11): 1549-1559.
15. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th Edition, *McGraw-Hill*, New York 2001: 703.
16. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007; 356 (20): 2064-2072.
17. 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 Oct; 23 (4): 529-542.
18. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (7): 1820-1832.
19. Derubertis FR Jr, Michelis MF, Bloom ME, Mintz DH, Field JB, Davis BB. Impaired water excretion in myxedema. *Am J Med.* 1971; 51 (1): 41-53.
20. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet.* 1997; 350 (9080): 755-756.
21. Schrier RW, Bichet DG. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release and the pathogenesis of impaired water excretion in adrenal, thyroid, and edematous disorders. *J Lab Clin Med.* 1981; 98 (1): 1-15.
22. Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med.* 1978; 64 (4): 613-621.
23. Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *Am J Physiol.* 1987; 252 (4 Pt 2): R 635-644.

24. Ma XM, Aguilera G. Differential regulation of corticotropin-releasing hormone and vasopressin transcription by glucocorticoids. *Endocrinology*. 1999; 140 (12): 5642-5650.
25. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *Am J Physiol*. 1990; 258 (4 Pt 2): F 900-907.
26. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, Williams J, Le PT, Venzon D, Richardson GE. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156 (5): 1669-1678.
27. Chute JP, Taylor E, Williams J, Kaye F, Venzon D, Johnson BE. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (3 Pt 1): 888-896.
28. Johnson BE, Damodaran A, Rushin J, Gross A, Le PT, Chen HC, Harris RB. Ectopic production and processing of atrial natriuretic peptide in a small cell lung carcinoma cell line and tumor from a patient with hyponatremia. *Cancer*. 1997; 79 (1): 35-44.
29. 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 U S A*. 2005; 102 (51): 18550-18555.
30. Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1852-60. [Epub 2008 Aug 6]
31. Hartung TK, Schofield E, Short AI, et al. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *QJM*. 2002; 95: 431-437.
32. Holmes SB, Banerjee AK, Alexander WD. Hyponatraemia and seizures after ecstasy use. *Postgrad Med J*. 1999; 75: 32-33.
33. Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA). *Lancet*. 1996; 347: 1052.

34. Cherney DZ, Davids MR, Halperin ML. Acute hyponatraemia and 'ecstasy': insights from a quantitative and integrative analysis. *QJM*. 2002; 95: 475-483.
35. Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, et al. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet*. 1998; 351: 1784.
36. Wolff K, Tsapakis EM, Winstock AR, et al. Vasopressin and oxytocin secretion in response to the consumption of ecstasy in a clubbing population. *J Psychopharmacol*. 2006; 20: 400-410.
37. Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, et al. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Ann Emerg Med*. 2007; 49: 164-171.
38. Farah R, Farah R. Ecstasy (3,4- ethylenedioxymethamphetamine)-induced inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Pediatr Emerg Care*. 2008; 24: 615.
39. Budisavljevic MN, Stewart L, Sahn SA, Ploth DW. Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ("Ecstasy") abuse. *Am J Med Sci*. 2003; 326: 89-93.
40. Rogers G, Elston J, Garside R, et al. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess*. 2009; 13: iii-iv, ix-xii, 1-315.
41. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease. I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med*. 1961; 58: 169-184.
42. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyposthenuria in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1969; 280: 1135-1141.
43. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, et al. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med*. 1980; 140: 1639-1642.
44. Barlow ED, DE Wardener HE. Compulsive water drinking. *Q J Med* 1959; 28: 235-258.

45. Rao KJ, Miller M, Moses A. Water intoxication and thioridazine (Mellaril). *Ann Intern Med.* 1975; 82: 61.
46. Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. *Am J Psychiatry.* 1988; 145: 675-683.
47. de Leon J. Polydipsia--a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 253 (1): 37-39.
48. Kawai N, Baba A, Suzuki T, Shiraishi H. Roles of arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in polydipsia-hyponatremia of schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2001; 101: 39-45.
49. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med* 1988; 318: 397-403.
50. Thompson CJ, Edwards CR, Baylis PH. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 221-228.
51. Thompson CJ, Selby P, Baylis PH. Reproducibility of osmotic and nonosmotic tests of vasopressin secretion in men. *Am J Physiol.* 1991; 260: R 533-539.
52. Langgard H, Smith WO. Self-induced water intoxication without predisposing illness. *N Engl J Med.* 1962; 266: 378-381.
53. Gillum DM, Linas SL. Water intoxication in a psychotic patient with normal renal water excretion. *Am J Med.* 1984; 77: 773-774.
54. Dubovsky SL, Grabon S, Berl T, Schrier RW. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with exacerbated psychosis. *Ann Intern Med.* 1973; 79: 551-554.
55. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, et al. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54: 443-449.
56. Flegel KM, Cole CH. Inappropriate antidiuresis during carbamazepine treatment. *Ann Intern Med.* 1977; 87: 722-723.

57. Cohen BJ, Mahelsky M, Adler L. More cases of SIADH with fluoxetine. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 948-949.
58. Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1980; 303: 1078-1082.
59. Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, Hedeker D. The influence of polydipsia on water excretion in hyponatremic, polydipsic, schizophrenic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81 (4): 1465-1470.
60. Cheng JC, Zikos D, Skopicki HA, et al. Long-term neurologic outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: the effect of rapid correction. *Am J Med*. 1990; 88: 561-566.
61. Tanneau RS, Henry A, Rouhart F, et al. High incidence of neurologic complications following rapid correction of severe hyponatremia in polydipsic patients. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55: 349-354.
62. Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific "hypo-osmolality syndrome". *Lancet*. 1975; 2: 245-246.
63. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 1028-1031.
64. Fox BD. Crash diet potomania. *Lancet*. 2002; 359: 942.
65. Purssell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med*. 2001; 38: 653-659.
66. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med*. 1973; 289: 843-844.
67. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999; 106: 399-403.
68. Zeltser I, Pearle MS, Bagley DH. Saline is our friend. *Urology*. 2009; 74 (1): 28-29.
69. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med*. 1989; 86: 315-318.

70. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1465-1469.
71. Gürsel Yıldız, Mansur Kayataş, Ferhan Candan. Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi. *Turk Neph Dial Transpl.* 2011; 20 (2): 115-131.
72. Arieff AI: Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med.* 2006; 119 (1): 59-64.
73. David B. Mount. Fluid and Electrolyte Disturbances, Clinical Features of Hyponatremia. In: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* USA: The McGraw-Hill Companies. 18th Edition, Volum 1, Chapter 45, 2012: 347.
74. 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.
75. Kokko JP: Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. *Kidney Int.* 2006; 69 (8): 1291-1293.
76. Lauriat SM, Berl T: The hyponatremic patient: Practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8 (10): 1599-1607.
77. Musch W, Decaux G: Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM.* 1998; 91: 749-753.
78. Adroque HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1581-1589.
79. Gross P: Treatment of hyponatremia. *Inter Med.* 2008; 47: 885-891
80. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH: Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel recommendations. *Am J Med.* 2007; 120: 1-21.
81. 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.

82. Dunlay SM, Gheorghiade 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.
83. 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, Gheorghiade 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.
84. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade 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.
85. Ayus JC, Arieff AI. Abnormalities of water metabolism in the elderly. *Semin Nephrol.* 1996; 16: 277–288.
86. Saeed, B.O., Beaumont, D., Handley, G.H. & Weaver, J.U. Severe hyponatraemia: investigation and management in a district general hospital. *Journal of Clinical Pathology.* 2002; 55: 893–896.
87. Abramow M, Cogan E. Clinical aspects and pathophysiology of diuretics-induced hyponatremia. *Adv Nephrol.* 1984; 13: 1-28.
88. Geoffrey Gill, Bobby Huda, Alice Boyd, Karolina Skagen, David Wile, Ian Watson, Charles van Heyningen. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clinical Endocrinology,* 2006; 65: 246–249.
89. Naureen Tareen, David Martins, Glenn Nagami, Barton Levine, Keith C. Norris. Sodium Disorders in the Elderly. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97: 217-224.
90. M Sonnenblick, Y Friedlander and A J Rosin. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest.* 1993; 103: 601-606.

91. MY Rao, U Sudhir, T Anil Kumar, S Saravanan, E Mahesh, K Punith. Hospital-Based Descriptive Study of Symptomatic Hyponatremia in Elderly Patients. *J Assoc Physicians India*. 2010 Nov; 58: 667-669.
92. D. S. Shapiro, M. Sonnenblick, I. Galperin, L. Melkonyan, G. Munter. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Internal Medicine Journal*. 2010; 40: 574–580.
93. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH, Visser LE. Thiazide-Associated Hyponatremia: A Population-Based Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 Apr 18. pii: S0272-6386 (13) 00576-3. [Epub ahead of print]
94. Shchekochikhin DY, Schrier RW, Lindenfeld J, Price LL, Jaber BL, Madias NE. Outcome Differences in Community- versus Hospital-Acquired Hyponatremia in Patients with a Diagnosis of Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2013 Mar 19. [Epub ahead of print]
95. Moreau R. Hyponatremia in cirrhosis. Pathophysiology, prevalence, prognostic value, treatment. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008 Oct-Dec; 71 (4): 379-385.
96. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*. 2008 Sep; 48 (3): 1002-1010.
97. Martín-Llahí M, Guevara M, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: clinical features and management. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 Oct; 30 (10): 1144-1151.
98. Bengus A, Babiuc RD. Hyponatremia - predictor of adverse prognosis in cirrhosis. *J Med Life*. 2012 Jun 12; 5 (2): 176-178.
99. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012; 17 (6): 756-765.
100. Kasi PM. Proposing the use of hyponatremia as a marker to help identify high risk individuals for lung cancer. *Med Hypotheses*. 2012 Sep; 79 (3): 327-328.
101. Laczi F. [Etiology, diagnostics and therapy of hyponatremias] [Article in Hungarian]. *Orv Hetil*. 2008; 149: 1347-1354.

102. Aaron Spital. Diuretic-Induced Hyponatremia. *Am J Nephrol.* 1999; 19: 447–452.
103. Chike M. Nzerue, MD, Henry Baffoe-Bonnie, MD, Wei You, MD, Babajide Falana, MD, Shifan Dai. Predictors of Outcome in Hospitalized Patients with Severe Hyponatremia. *J Natl Med Assoc.* 2003; 95: 335-343.
104. Sushrut S. Waikar, MD, MPH, David B. Mount, MD, Gary C. Curhan, MD, ScD. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *Am J Med.* 2009 September; 122 (9): 857-865.
105. Gankam-Kengne F, Ayers C, Khera A, de Lemos J, Maalouf NM. Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting. *Kidney Int.* 2013 Apr; 83 (4): 700-706.
106. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and Mortality: Moving Beyond Associations. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jan 3. pii: S0272-6386 (12) 01473-4. [Epub ahead of print]