

# Sodyum Dengesi Bozuklukları: Hiponatremi-Hipernatremi

## Disorders of Sodium Balance: Hyponatremia-Hypernatremia

Zehra EREN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Yeditepe University, Istanbul, Turkey

### ÖZET

Sodyum dengesi bozuklukları klinik pratikte sık görülen elektrolit bozukluklarıdır. Plazma sodyum konsantrasyonundaki değişiklikler, yani hipo ve hipernatremi, su dengesindeki değişiklikler tarafından belirlenir. Morbidite ve mortalitesi yüksek klinik durumlardır. Bu derlemede, hipo ve hipernatremi gelişiminde rol oynayan patofizyolojik ve etyolojik faktörleri, tanı ve tedavi yaklaşımları güncel bilgiler ışığında özetlenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Sodyum dengesi, Hiponatremi, Hipernatremi.

### ABSTRACT

Disorders of sodium balance sodium is one of the common electrolyte disorders in clinical practice. Changes in plasma sodium concentration, hypo and hypernatremia, is determined by changes in the water balance. These clinical situations have high morbidity and mortality. In this review, current knowledge on the pathophysiological and etiological factors that play a role in the development of hypo and hypernatremia, diagnosis, and treatment approaches will be summarize.

**Key Words:** Sodium balance, Hyponatremia, Hypernatremia.



## SODYUM ve SU DENGESİ

Sodyum ve su dengesi birbirinden bağımsız mekanizmalarla kontrol edilir, esas amaç plazma ozmolalitesinde ve efektif dolaşan hacimde büyük değişiklikler oluşmasını önlemektir (1). Dengenin bozulması halinde karşılaşılan klinik durumlar ise:

- Çok fazla su -> hiponatremi
- Çok az su -> hipernatremi
- Çok fazla sodyum -> ödem
- Çok az sodyum -> hacim azalması

Plazma sodyum konsantrasyonu plazma ozmolalitesinin ana belirleyicisidir. Ozmolalite birim olarak 1 kilogram sudaki tüm solütlerin konsantrasyonu olarak tanımlanır ve hem ozmolalite, yani her bir kilogram sudaki solütün miliozmo (mOsm/kg H<sub>2</sub>O) hem de ozmolarite yani her bir litre sudaki solütün miliozmo (mOsm/L H<sub>2</sub>O) olarak ifade edilir. Toplam solüt konsantrasyonu, kişinin tüm iyon ve diğer solütlerinin konsantrasyonlarının toplanması ile hesap edilebilir. Plazma ozmolalitesi direk olarak donma noktası kullanılarak ölçülebilir veya formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$\begin{aligned} \text{Posm (mOsm/kg H}_2\text{O)} &= \\ &2 \times \text{plazma Na}^+ \text{ (mEq/L)} \\ &+ \text{glukoz (mg/dL)/18} \\ &+ \text{kan üre nitrojen (mg/dL)/2.8} \end{aligned}$$

Denge durumunda hücre dışı (interstisyel ve intravasküler) ve hücre içi sıvı ozmolalitesi eşittir (2). Hemen hemen tüm hücre membranları ve periferik kapillerler suya karşı geçirgendir ve kompartmanlar arasındaki su dağılımı solütlerin oluşturduğu ozmotik basınç tarafından belirlenir. Su hareketi, eşitlik sağlanana kadar, ozmotik basıncın düşük olan kompartmandan ozmotik basıncın yüksek olan kompartmana doğru olmaktadır. Plazmanın toplam ozmolalitesi, her zaman etkin ozmolaliteye (efektif ozmolalite veya tonisite) eşit değildir. Hücre membranının öbür tarafına serbestçe geçemeyen solütler (örneğin sodyum, mannitol, glisin) hücre dışı kompartmanına sınırlı kalırlar ve yarattıkları

ozmotik fark (gradient) ile hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasında su kaymasına yol açarlar. Bunlar etkili solütlerdir ve etkin ozmolaliteyi (tonisite) oluştururlar. Üre, etanol, metanol ve etilen glikol gibi solütler hücre membranını serbestçe geçebilmektedirler. Bunlar etkisiz solütlerdir, ozmotik basınç gradienti oluşturmadıklarından suyun yer değiştirmesine de neden olmazlar (3). Glukoz özgün bir solüttür. Fizyolojik plazma düzeylerinde aktif transport ile hücre içine girdiğinden etkin olmayan solüt olarak davranır. Buna karşın, hücre alımının bozulduğu durumlarda (örneğin insülin eksikliği), etkili bir solüt haline dönüşebilir. Plazma ozmolalitesi 280-290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O arasındadır. Ancak, formülde yer alan glukoz ve üre etkin solüt olmadıklarından, etkin ozmolalite şu şekilde ifade edilebilir:

$$\text{Efektif Posm} = 2 \times \text{plazma Na}^+$$

Toplam ve etkin ozmolarite arasındaki bu ayrım, sadece etkin solütlerin klinik olarak anlamlı ozmolar bozukluklara neden olabileceklerinden önemlidir.

Plazma sodyum konsantrasyonundaki değişiklikler, yani hipo ve hipernatremi, toplam vücut sodyum miktarından bağımsız olarak, su dengesindeki değişiklikler tarafından belirlenir. Su metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu iki temel mekanizma antidiüretik hormon (arginin vazopressin) ile susama hissidir (4).

### Antidiüretik Hormon

Antidiüretik hormon (ADH) hipotalamusta sentezlenen ve hipofizden salgılanan bir nanopeptittir. Böbrekte toplayıcı kanalların bazolateral membranında bulunan V2 reseptörlerine bağlanarak lüminal membranın su geçirgenliğini artırır (5). ADH salınımı için hiperozmolalite ve hacim kaybı başlıca iki uyarıdır. Fizyolojik olarak gelişen yanıt, ADH'nin su tutucu etkisi ile plazma ozmolalitesininin azalması ve hücre dışı hacmin normal düzeylere çıkması olmaktadır. Bunun tersi, su artışı ile plazma ozmolaritesininin düşmesi, ADH salınımını baskılayarak, toplayıcı tübüslardan su geri emilimin azalmasına, idrar ozmolaritesininin azalmasına ve fazla olan suyun idrarla atılmasına neden olmaktadır (6). Sodyum



tuzları hücre dışı sıvının ana solütlerinden olduğu için, ADH salınımında ozmotik açıdan esas belirleyici olan plazma sodyum konsantrasyonudur. ADH salınımını kontrol eden ozmoreseptörler ön hipotalamusta supraoptik nükleusun yakınında bulunur (7). Ozmoreseptörler plazma ozmolalitesinde %1'lik değişikliklere bile cevap verebilecek kadar hassas yapılardır. Etkin solütlere bağlı ozmolalite artışı ADH salgılanmasını uyarırken, etkin olmayan solütler ADH sekresyonuna neden olmazlar. Sekresyonu uyarıcı ozmotik eşik, genetik faktörlere bağlı olarak bireyler arasında farklılık gösterse de, genellikle 280-285 mOsm/kg H<sub>2</sub>O'dur (8).

Ozmotik olmayan uyarılar içinde en iyi bilineni hemodinamik değişikliklerdir. Kan hacminde ve kan basıncında %5-10 azalma ADH sekresyonu üzerinde az etkisi varken, bu düzeylerden fazla azalma durumlarında ADH sekresyonu çok artar ve %20-30 azalmalarda maksimal antidiürez etkisi ortaya çıkar. Hemodinamik değişikliklere bağlı ADH sekresyonuna aracılık eden baroreseptörler atrium, aort ve karotiste bulunurlar. ADH sekresyonunun hemodinamik değişikliklere duyarlılığı düşük olduğundan, fizyolojik ve patolojik durumlarda sekresyon daha çok ozmolalite değişiklikleri ile ayarlanır. Bulantı, stres, hipoglisemi, akut hipoksi ve hiperkapni, kusma ve çok sayıda farmakolojik ajan ADH sekresyonunu uyarıcı diğer ozmotik olmayan nedenlerdir.

### Susama Hissi

Susama hissi vücut sıvılarındaki azalmaya yanıt olarak su tüketimini arttırma şeklinde işleyen korunma mekanizmasıdır. Hücre dışı sıvı ozmolalitesindeki artış ve hücre dışı sıvı kaybına bağlı damar içi hacim azalması susama hissi için başlıca uyarılardır. ADH sekresyonuna benzer şekilde, ozmotik susamaya anterior hipotalamusta bulunan ozmoreseptörlerin, hipovolemik susamaya ise düşük veya yüksek basınç baroreseptörlerinin ve dolaşımdaki anjiyotensin II'nin aracılık ettiği düşünülmektedir.

Susama hissi için en güçlü uyarı ozmolalite artışıdır. Sağlıklı erişkinlerde etkin plazma

ozmolalitesinde %2-3 artış güçlü bir su içme isteği doğurur (9). Bu yanıt, hücre dışı sıvı veya plazma volümündeki değişikliklerden bağımsızdır. Ozmotik susama eşiği genetik faktörlere bağlı bireysel değişiklikler göstermekle beraber, sağlıklı erişkinlerde yaklaşık 295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O'dur. Bu değer, ADH salgılanmasını uyarıcı ozmotik eşikten yaklaşık 10 mOsm/kg H<sub>2</sub>O daha yüksektir. Hayvan modellerinde susama hissinin uyarılması için plazma volümünün veya kan basıncının en az %4-8 azalması gerektiğini gösterilmiştir. İnsanlardaki yanıt ise küntleşmiştir ve su alımı çoğu kez yemek sırasında sıvı alımı, tatma gibi gerçek susamadan ziyade psikososyal faktörler tarafından belirlenir.

### Ozmoregülasyonun Klinik Önemi

Suyun hemen hemen tüm membranlardan kolayca geçebildiği göz önüne alındığında, plazma sodyum konsantrasyonu ve plazma ozmolalitesinin göreceli olarak sabit tutulması hücre hacminin idamesi, özellikle beyinde, son derece önemlidir. Plazma ozmolalitesinin ve plazma sodyum konsantrasyonunun akut olarak (1-2 saat içinde) azalması durumunda suyun hücre dışı alandan beyin ve diğer hücrelere hareketine neden olan ozmotik bir gradient oluşmaktadır. Gelişen beyin ödemi ciddi nörolojik belirtilere ve hatta ölüme neden olabilmektedir (10). Plazma sodyum konsantrasyonunun yavaş azaldığı durumlarda ise sonuç çok farklıdır. Bu durumda beyin suyunda daha az artış olmakta ve genellikle belirti gelişmemektedir. Beyin hücresi hacminin normale doğru azalması için tek yol hücreden solüt kaybıdır. Hem iyonlar (sodyum ve potasyum) hem de organik solütler (inositol ile glutamin ve taurin aminoasitleri) bu adaptif yanıtta katkıda bulunurlar (11). Bu organik solütler önemli fizyolojik role sahiptirler ve osmolit olarak adlandırılırlar. Hipernatremide su ve solütler ters yönde hareket etse de benzer durumlar söz konusudur. Plazma sodyum konsantrasyonunda başlangıçtaki artış hücre dışına ozmotik su hareketine ve beyin hücrelerinde büzüşme ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, ilk günlerden başlayarak hücre solüt konsantrasyonunda artış ve hücre içine su hareketi beyin

hücre hacminin normale dönmesine neden olmaktadır.

Plazma sodyum konsantrasyonu ve ozmolalitedeki değişimler nedeniyle oluşan su hareketinin, nörolojik semptomların gelişmesi ve tedavi ile önemli ilişkisi bulunmaktadır. Genellikle sadece akut hiponatremi ve hipernatremi sırasıyla beyin ödemi ve büzüşmesine bağlı belirtilere (letarji, nöbet, koma) neden olmaktadır. Kronik durumlarda (birkaç günden daha uzun zaman içinde gelişen) beyin hacmini normale getiren adaptasyonlar o kadar etkindir ki, değişimler çok ağır olmadıkça ya çok az veya hiç belirti gelişmesine yol açmamaktadır. Bu adaptasyonlar aynı zamanda düzeltme hızı ile ilgili olarak da önemlidir. Eğer hiponatremiye bağlı beyin ödemi hızlı gelişmiş ise (saatler içinde) plazma sodyum konsantrasyonunun hızlı bir şekilde düzeltilmesi beyin hacminin güvenli olarak daha önceki haline gelmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte, beyin ödemi hücre solütlerinin kaybı ile kısmen düzeltildiğinde sonuç çok farklı olmaktadır. Bu gibi kronik durumlarda hızlı düzeltme beyin

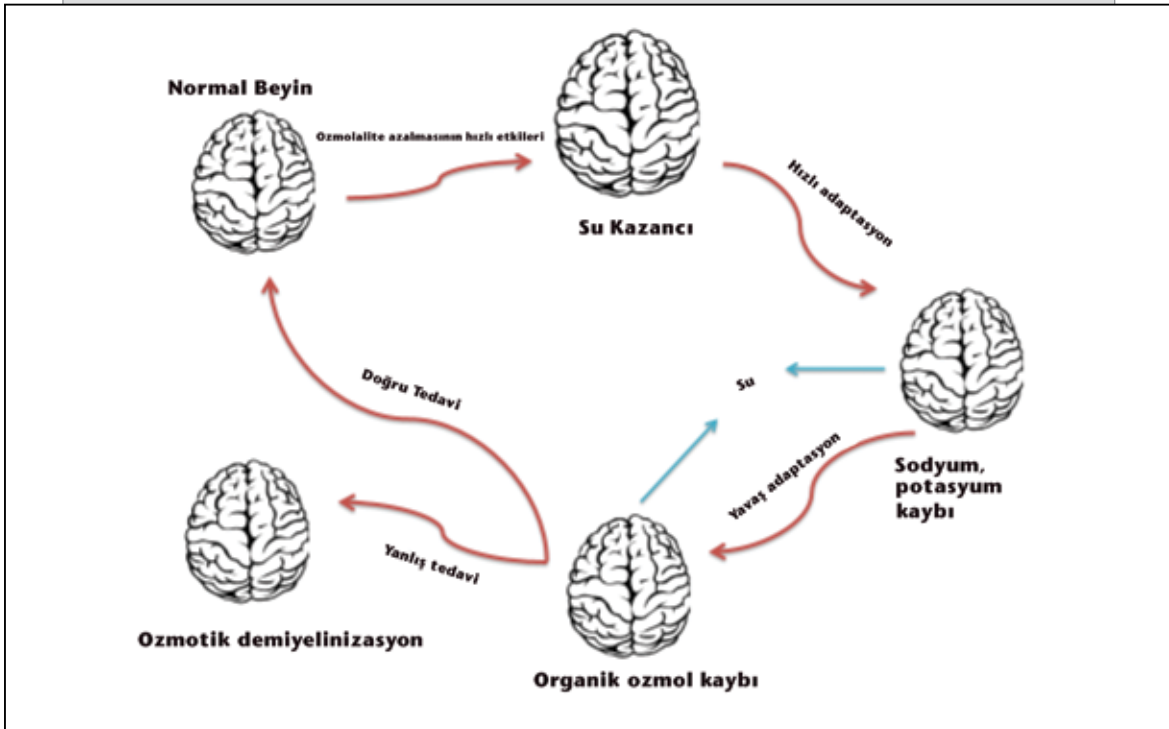
hacminin normalin altına inmesine ve ozmotik demiyelinizasyon sendromuna yol açabilir (12). Bu bozukluk geri dönüşümsüz ciddi nörolojik hasara neden olabilir ve paraparezi veya kuadriparezi, dizartri, disfaji ve koma ile karakterizedir (Şekil 1).

## HİPONATREMİ

Hiponatremi, plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'den düşük olması olarak tanımlanır. Acil servise başvuran hastaların %15-20'sinde, hastanede yatan hastaların ise yaklaşık %30'da hiponatremi görülür (13).

## Etyoloji

Hiponatremi esas olarak bir su denge bozukluğudur ve hücre dışı sıvıda sodyuma göre su fazlalığını ifade etmektedir. Hemen hemen tüm hastalarda, hiponatremi ekskrate edilemeyen su alımı (oral veya intravenöz) sonucunda gelişir (2). Ciddi böbrek yetersizliği söz konusu değilse, hiponatremiyi kolaylaştıran su ekskresyon defekti hemen hemen her zaman ADH sekresyonunun baskılanamaması ile ilgilidir. Persistan



Şekil 1. Ozmotik değişikliklere beyin hücrelerindeki adaptasyon.

ADH salınımı genellikle etkin dolaşım hacminde azalma, uygunsuz ADH sendromu (UADHS), kortizol eksikliği ve hipotiroidi durumlarından birine bağlıdır.

### Sınıflama

Hiponatremi sınıflaması olgunun serum ozmolalitesi, volüm durumu, serum sodyum düzeyi, klinik belirtiler veya etyolojik nedenlere göre yapılması önerilmektedir (14).

**Serum sodyum düzeyine göre sınıflama:** İyon spesifik elektrotlarla yapılan ölçümlerde serum sodyum 130-135 mmol/L arasında ise hafif, 125-129 mmol/L ise orta, < 125 mmol/L ise derin hiponatremi olarak adlandırılır.

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

**Klinik belirtilere göre sınıflama:** Hiponatreminin biyokimyasal değerine bakılmaksızın hastanın klinik belirtilerine göre yapılan sınıflamadır. Sadece bulantı, konfüzyon, baş ağrısı varsa hafif hiponatremi; kusma, kardiyorespiratuvar kollaps, derin somnolans, bayılma, Glaskow koma skalasının ≤ 8 olması ise derin hiponatremi olarak sınıflandırılır. Bu belirtilerin hiponatremi dışı nedenlerden kaynaklanmadığının da ispatlanması gerekmektedir.

**Plazma ozmolaritesine göre sınıflama:** Hiponatremi, ölçülen plazma ozmolaritesine göre izotonik, hipertonic (> 295 mOsm/kg) ve hipotonik (< 275 mOsm/kg) olarak sınıflandırılabilir.

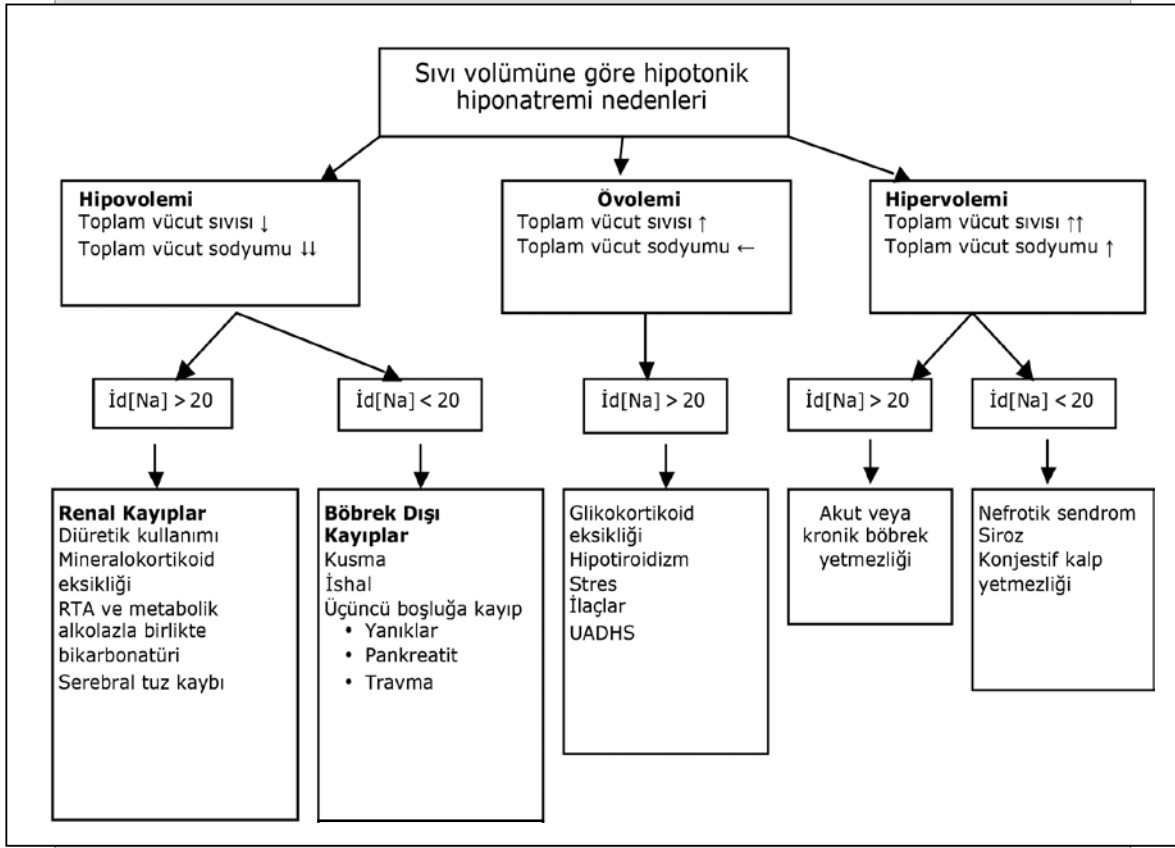
**İzotonikhiponatremi:** Psödohiponatremi olarak da adlandırılan bu durum plazmanın su

kısımında azalmaya bağlıdır. Sodyum iyonları plazma suyunda çözülmüş halde bulunduğu için, su dışındaki bölümde artış plazmanın litresi başına ölçülen sodyum düzeyinin düşük bulunmasına yol açar. Hiperproteinemi (multipl miyelom, paraproteinemiler) ve hiperlipidemi durumlarında ortaya çıkan psödohiponatreminin, plazma ozmolalitesi ve plazma suyunun litresi başına sodyum konsantrasyonu normal olduğundan klinik bir önemi yoktur (16). Ölçüm yöntemi olarak iyon spesifik elektrotların kullanılması, bu tür hataları önleyebilir.

**Hipertonik hiponatremi:** Ekstraselüler sıvıda sodyum dışındaki bir ozmotik solütün yüksek konsantrasyonda bulunmasına bağlıdır. Ortaya çıkan ozmotik gradient suyun hücre içinden hücre dışına kaymasına neden olur ve dilüsyonel hiponatremi gelişir. En sık nedeni hiperglisemidir (17). İntravenöz mannitol uygulamasına veya transüretal prostatektomi sırasında glisin absorpsiyonuna bağlı olarak da gelişebilir. Üre, etilen glikol, metanol ve etanol gibi solütler hücre membranından serbestçe difüze olabildiklerinden, transselüler ozmotik su kaymasına ve hiponatremiye yol açmazlar. Plazma glukozunda her 100 mg/dL artış sodyum düzeyinde 1.6 mmol/L azalmaya yol açar. Bu nedenle, hiperglisemi durumunda etkin plazma sodyum konsantrasyonu  $[Na^+ + 0.016 \times (Glukoz - 100)]$  formülü kullanılarak düzeltilmelidir.

**Hipotonik hiponatremi:** Hiponatreminin en sık görülen tipidir. Hücre dışı sıvı volümüne göre üç ana gruba ayrılır (Şekil 2).

**Hipovolemik hipotonik hiponatremi:** Hem toplam vücut suyu hem de toplam vücut sodyumu azalmıştır, ancak sodyum kaybı su kaybından fazla olan durumdur. Diüretik uygulaması, sodyum kaybettiren nefropati, mineralokortikoid eksikliği, ozmotik diürez, bikarbonatüri (renal tübüler asidoz, şiddetli metabolik alkaloz) gibi renal kayıplar ile kusma, ishal, üçüncü boşluklara sıvı kayması (yanıklar, peritonit, pankreatit, rabdomiyoliz) gibi ekstrarenal kayıplar hipovolemik hiponatremiye yol açabilir. Renal veya ekstrarenal nedenlere bağlı su ve sodyum kaybının yol açtığı etkin dolaşım hacim azalması ile



Şekil 2. Hipotonik hiponatremi nedenleri.

susama hissi ve ADH salınımı uyarılır. Bu şekilde su alımı artar ve dilüe idrar çıkarma kapasitesi bozulur, sonuçta elektrolitsiz su retansiyonu nedeniyle hiponatremi gelişir. Ayrıca, diüretikler veya kusma gibi nedenlere bağlı gelişen potasyum eksikliği transselüler iyon değişimine yol açar. Potasyumun hücre dışına, sodyumun hücre içine geçişi hiponatremiye katkıda bulunur. Özellikle tiyazidler olmak üzere diüretikler hipovolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Tiyazidlerin vazopressinin renal tübüler etkisini arttıran steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar, sülfonilüre bileşikleri, klorpropamid ve tolbutamid ile birlikte kullanılması hiponatremi gelişimini arttırabilir.

**Hipervolemik hipotonik hiponatremi:** Hem toplam vücut suyunda hem de toplam vücut sod-

yumunda artış vardır; ancak vücut suyundaki artış daha fazla olduğundan plazma sodyum konsantrasyonu dilüsyona bağlı olarak azalmıştır. Genellikle konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve nefrotik sendrom gibi ödematöz durumlarda görülür. Hiponatreminin derecesi altta yatan hastalığın şiddeti ile ilişkilidir, dolayısıyla önemli bir prognostik faktördür. Oligürik akut ve kronik böbrek yetmezliklerinde glomerüler filtrasyon hızında azalma ve böbreğin ekskresyon yeteneğini aşan miktarda su alımı hiponatremiye yol açabilir.

**Normovolemik hipotonik hiponatremi:** Toplam vücut sodyumu değişmemiş, ancak vücut suyu artmıştır; dolayısıyla dilüsyonel bir bozukluktur. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, glukokortikoid eksikliği, hipotiroidizm, ozmostat

değişimi, ilaçlar, fiziksel ve emosyonel stres, akut hipoksi veya hiperkapni ve primer polidipsi en sık görülen nedenleridir.

a. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu: Normovolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Posterior hipofizden veya ektopik bir kaynaktan fizyolojik olmayan ADH salınımı, renal serbest su atılımını bozarak hiponatremiye yol açar. Toplam vücut sodyumu normal olduğundan, hastalar klinik olarak normovolemik görülür. En sık nedenleri santral sinir sistemi hastalıkları, nöropsikiyatrik bozukluklar, akciğer hastalıkları ve malignitelerdir. Düşük plazma osmolaritesi ( $< 275$  mOsm/kg) ve uygunsuz idrar konsantrasyonu (idrar osmolalitesi  $> 100$  mOsm/kg) tanısasal değere sahiptir (14). Diyetle normal su ve tuz alımı olan, diüretik kullanmayan bir kişide idrarla sodyum kaybının  $> 30$  mmol/L olması, adrenal, tiroid, hipofiz veya böbrek yetmezliğinin olmaması tanı için gereklidir. Serum ürik asit düzeyinin  $< 4$  mg/dL, serum üre değerinin  $< 26.6$  mg/dL olması, %0.9 salin infüzyonu ile hiponatreminin düzelmemesi, fraksiyone sodyum atılımının  $> %0.5$ , fraksiyone üre atılımının  $> %55$ , fraksiyone ürik asit atılımının  $> %12$  olması, sıvı kısıtlaması ile hiponatreminin düzelmesi destekleyici kriterler arasında yer alır (18).

b. Glukokortikoid eksikliği ve hipotiroidizm: Kortizol eksikliği hem direkt hem de volüm eksikliğine sekonder olarak aşırı ADH sekresyonuna yol açar. Hipotiroidizmdeki hiponatreminin nedeni ise kalp debisi ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yanıt olarak ADH sekresyonunun artmasıdır (19).

c. Farmakolojik ajanlar: İlaçlar farklı mekanizma ile hiponatremiye yol açabilir:

1. ADH salınımının uyarılması (klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, nikotin, trisiklik antidepresanlar, antipsikotik ajanlar, vinkristin, ifosfamid, narkotikler),

2. ADH'nin antidiüretik etkisinin arttırılması (klorpropamid, metilksantinler, steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar),

3. ADH analogları (desmopressin, oksitosin).

d. Fiziksel ve emosyonel stres: Bulantı ve strese bağlı vazovagal reaksiyonların neden olduğu hipotansiyona sekonder olarak ADH salınımının ve ağız kuruluğu nedeniyle su alımının artması hiponatremiye yol açabilir.

e. Postoperatif hiponatremi: Hastanede gelişmiş hiponatremi sıklığı postoperatif olgularda oldukça yüksektir (~%4). Etkilenen hastaların çoğunda övolemi gözlenir ve dolaşımlarında ölçülebilir düzeylerde ADH bulunur. Bu durum primer olarak hipotonik sıvıların kullanımına bağlı olarak gelişse de hiponatremi ADH sekresyonunda artış sonucu (özellikle de bu olgulara izotonik verilirse) da görülebilir. Postoperatif hastaların bir alt grubunda ki, bunların tamamına yakını daima premenstrüel kadınlardır, katastrofik nörolojik olaylar gelişebilir, hipoksi ve nöbetlerle neden olabilir (20).

f. Aşırı egzersiz: Ağır egzersize bağlı olduğu düşünülen hiponatremi olguları artmaktadır. Bu tip hiponatremi, ordu servislerinde, maraton ya da triatlon sırasında gelişir ve sıklıkla semptomatiktir. Bu olgularda terleme sonucu yoğun elektrolit kaybı ile birlikte egzersiz öncesi ve egzersiz sırasında fazla su tüketilmesi hiponatremiye yol açmaktadır.

g. Primer polidipsi: Normal böbrek su atılım kapasitesi olan günde 12 litreyi aşan miktarlarda aşırı su tüketilmesi sonucu gelişir. Bu hastalar sıklıkla psikiyatrik bozukluğu olan kişilerdir ve fenotiazinler gibi ağız kuruluğuna yol açarak susuzluk hissini arttıran ilaçlar alıyor olabilirler (21).

### **Klinik Belirtiler**

Hiponatreminin belirtileri plazma sodyum düzeyine, hiponatreminin gelişim hızına, altta yatan hastalığın veya diğer metabolik bozuklukların varlığına bağlı olarak çok değişkendir. Plazma sodyum düzeyinin akut olarak  $125$  mmol/L'nin altına düşmesi sıklıkla semptomatik olur. Akut hiponatreminin klinik belirtileri beyin hücrelerine ozmotik su kayması sonucu gelişen beyin ödemeine bağlıdır. İlk belirtiler hal-

sizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma ve baş ağrısıdır. Hiponatremi derinleştikçe letarji, konfüzyon, dezoryantasyon, stupor, konvülsiyon ve koma gelişebilir. Kronik hiponatremide beyin hücrelerinden elektrolit ve organik ozmolitlerin kaybı artmış hücre içi hacmi azalttığından, belirtiler hafiftir veya yoktur (12).

### Tanısal Yaklaşım

Tanı için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra plazma ozmolalitesi, idrar sodyum miktarı ve idrar ozmolalitesi incelenmelidir. Ayrıca, elde edilecek bulgulara göre plazma glukoz, protein, lipid, üre, kreatinin, potasyum ve ürik asit düzeyleri, özellikle tiroid, adrenal ve hipofiz hormon incelemeleri doğru tanı için yardımcı olabilirler. Hiponatremili hastaya tanısal yaklaşım Şekil 3'te özetlenmiştir (14).

### Tedavi Yaklaşımı

Hiponatremi tedavisinde temel hedefler; plazma sodyum düzeyinin artırılması ve altta yatan bozukluğun düzeltilmesi olmalıdır. Tedavi yaklaşımı hiponatreminin derecesi, gelişim süresi ve hastanın klinik belirti ve bulguları göz önüne alınarak planlanmalıdır. Hiponatreminin tedavisinde öncelikle dört soruya yanıt aranmalıdır:

1. Hiponatreminin şiddeti nedir?
2. Hiponatremi akut mu, kronik mi? Olguların çoğunda olayın ne zaman başladığını belirlemek mümkün olmayabilir. Hiponatreminin gelişim sürecine karar vermede en önemli gösterge hastanın belirtileridir. Santral sinir sistemi belirtileri varlığı akut hiponatremiyi düşündürmelidir.
3. Hiponatreminin tipi nedir? Hiponatreminin tipine göre uygulanacak tedaviler farklı olacağından, bu ayırım oldukça önemlidir.
4. Hiponatreminin etyolojisi nedir? Kesin tedavi nedenin saptanması ve düzeltilmesi ile mümkün olacağından, hiponatremili her olguda etyolojik nedenin saptanması için çaba gösterilmelidir.

### Şiddetli belirtileri olan olgularda hiponatremi tedavisi:

Ciddi nörolojik belirti ve bulguları olan olgularda, hastanın sıvı durumundan, hiponatremi sebebinden veya başlangıç süresinden bağımsız olarak serum sodyum düzeyinin acilen emniyetli sınıra çekilmesi gerektiğini savunan görüşler vardır (46). 2014 yılında yayımlanan "Hiponatremi tanı ve tedavi rehberinde" şiddetli belirtileri olan hiponatremik hastalara 150 mL %3 hipertonic NaCl'ün 20 dakikada verilmesi, 20 dakika sonra serum sodyum düzeyinin kontrol edilmesi, bu sırada 150 mL %3 NaCl infüzyonunun tekrarlanması önerilmektedir (14). Bu ardışık işlem 2 kez veya serum sodyum düzeyinde 5 mmol/L artış sağlanana kadar tekrarlanabilir olduğu belirtilmektedir. İlk saatte serum sodyum düzeyinde 5 mmol/L artış olması durumunda, hipertonic salin infüzyonunun durdurulup etyolojiye yönelik tetkiklerin başlanması, ilk 1 saatte 5 mmol/L artış sağlanamamışsa, IV %3 hipertonic salin infüzyonunun serum sodyum düzeyinde saatte 1 mmol/L artış olacak şekilde verilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım oldukça yakın biyokimyasal ve klinik izleme gerçekleştirilmelidir. Klinik uygulamada yakın sodyum takibinde gelişebilecek aksamalar hedeflediğimizden daha hızlı sodyum artışına neden olabilir ve hastaları hiponatreminin hızlı düzeltilmesinin getirebileceği bazı riskler altında bırakılabilir (22).

### Şiddetli belirtileri olmayan olgularda hiponatremi tedavisi:

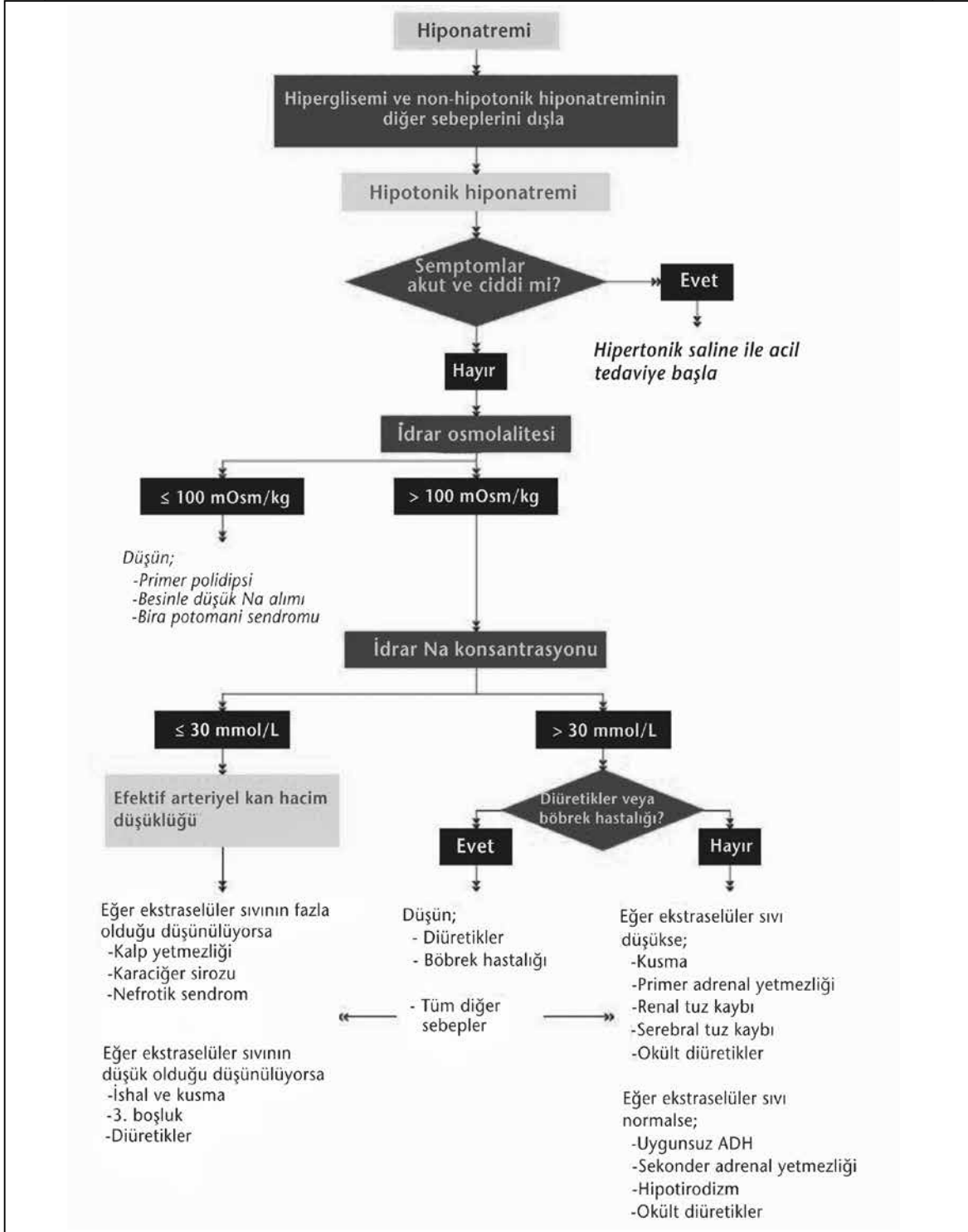
Bu hasta grubunun acil tedaviye ihtiyacı yoktur. İlgili rehberde, ilk 24 saatte 10 mmol/L diğer günlerde ise günde 8 mmol/L'den fazla serum sodyum artışından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Hedef sodyum değeri 130 mmol/L'dir (14).

### Hiponatremi gelişim sürecine göre tedavi yaklaşımı:

**Akut hiponatremi tedavisi:** Eğer hiponatreminin 48 saatten daha kısa sürede meydana geldiği kesin biliniyor ise yukarıda bahsedildiği gibi hipertonic salin infüzyonuyla acil ve hızlı düzeltme önerilmekte (14).







Şekil 3. Hiponatremiye tanısal yaklaşım.

**Kronik hiponatremi tedavisi:** İlk 24 saatte serum sodyum düzeyi 10-12 mmol/L'den fazla, ilk 48 saatte ise 18 mmol/L den fazla yükseltilmemeli, kronik hiponatremi ve serebral ödem bulgusu olan hastalarda serum sodyum yükselişi daha da yavaş olmalı, ilk 24 saatte 10 mmol/L'yi geçmemelidir kronik hiponatremi ve belirtileri olan hastalarda saatte 0.5 mmol/L hızda düzeltme hedeflenmesi gerektiği şeklinde öneriler olmakla beraber yukarıda bahsedildiği gibi nörolojik belirtinin hızla kontrolünü hedefleyen daha yoğun tedavi yaklaşımları da gündeme gelmiştir (14). Hafif belirtisiz hiponatreminin klinik anlamı azdır ve etyolojik neden dışında tedavi gerekmez. Tedavi sırasında plazma sodyumu her 4-6 saatte bir ölçülmelidir. Başlangıçtaki amaç normonatremiyi sağlamak değil, plazma ozmolalitesini akut olarak emniyetli bir sınıra yükseltmektir. Başlangıçtaki düzeltme hızından bağımsız olarak aşağıdaki son noktalardan birine ulaşıldığında akut tedavi kesilmelidir:

1. Semptomların kaybolması,
2. Emniyetli bir sodyum düzeyine ulaşılması (> 125 mmol/L),
3. Toplam 20 mmol/L düzeltme miktarına ulaşılması.

Uygulanması gereken sodyum miktarının belirlenmesinde aşağıdaki formül kullanılabilir. Toplam vücut suyu olarak erkeklerde vücut ağırlığının %60'ı, kadınlarda %50-55'i alınmalıdır.

**Sodyum eksikliği = (Arzulanan plazma sodyum - Ölçülen plazma sodyum) x Total vücut suyu**

Önerilen düzeltme hızı ve miktarı aşılabilir veya demiyelizasyon gelişen olgularda hipotonik sıvı ve desmopressin uygulanması yararlı olabilir.

**Volüm durumuna göre tedavi yaklaşımı:**

**Hipovolemik hiponatremi:** Santral sinir sistemi belirtileri yok veya hafif ise izotonik NaCl, belirgin ise hipertonic NaCl infüzyonu tercih edilmelidir. Eşlik eden potasyum eksikliğinin

düzeltilmesi plazma sodyum düzeyinin artmasına katkıda bulunur.

**Hipervolemik hiponatremi:** Altta yatan hastalığa yönelik tedavilerin yanı sıra, temel yaklaşım tuz ve sıvı kısıtlaması ve loop diüretik uygulaması ile sıvı ve sodyum fazlasını gidermektir. Böbrek yetmezlikli dirençli olgularda diyaliz tedavisi gerekebilir.

**Normovolemik hiponatremi:** Primer olarak dilüsyonel bir bozukluk olduğundan, asemptomatik olgularda öncelikle sıvı kısıtlaması yapılmalı, buna yanıt alınmazsa izotonik NaCl uygulanmalıdır. Ancak, belirgin semptomatik olgularda hipertonic NaCl infüzyonu gerekir. Birlikte uygulanacak loop diüretikler net serbest su atılımı sağlayarak hiponatreminin daha hızlı düzeltilmesine katkıda bulunabilir. Eşlik edebilen potasyum eksikliği düzeltilmelidir.

**Uygun olmayan antidiüretik hormon sendromu:** Daha çok kronik hiponatremi ile seyreden bu sendromda sıvı kısıtlaması ilk basamak tedavidir. Buna yanıt alınmadığında, yüksek sodyumlu diyetle birlikte loop diüretik uygulaması etkin bir serbest su atılımı sağlayabilir. Dirençli olgularda toplayıcı kanalların ADH'ye yanıtını engelleyen demeklosiklin (600-1200 mg/gün), lityum, difenilhidantoin, opiatlar gibi ajanlar denenebilir. ADH reseptör antagonistleri olan aquaretikler ise hedefe yönelik tedavi seçeneklerindedir (23). Tolvaptan konjestif kalp yetersizliğinde, sirozda ve UADHS'ne bağlı kronik hiponatremilerde kullanılmaktadır (24). Amerika Birleşik Devletleri'nde, hepatotoksik yan etkisinden dolayı, tolvaptanın 30 günden fazla ve siroz gibi ciddi karaciğer hastalıklarında kullanılması önerilmemektedir.

## HİPERNATREMİ

Hipernatremi, plazma sodyum düzeyinin 145 mmol/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. Her zaman bir hiperozmolalite durumu söz konusudur. Hastanede yatan hastaların yaklaşık %0.5-2'sinde görülür (25). Özellikle akut



hipernatremi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

### Etyoloji

Hipernatremi, hiponatremi gibi esas olarak bir su dengesi bozukluğudur. Net su kaybı, hipertonic sodyum kazancı veya su alım yetersizliğine bağlı olarak gelişebilir. Hipernatremiye normal fizyolojik yanıt susama hissi uyarılması ile su alımı ve artmış ADH salınımına yanıt olarak maksimal olarak konsantrasyon idrar çıkarılması ile su atılımının azaltılmasıdır. Hücre dışı sıvı volümüne göre üç ana gruba ayrılır (26):

**Hipovolemik hipernatremi:** Su kaybı sodyum kaybından daha fazla olan durumlardır. Aşırı terleme, yanık, ishal ve gastrointestinal fistüller gibi ekstrarenal kayıplar veya loop diüretikler, nonoligürik akut böbrek hasarı, akut böbrek hasarının poliürik dönemi, üriner obstrüksiyonun giderilmesi ve glukoz, mannitol veya üreye bağlı ozmotik diürez gibi hipotonik renal kayıplar neden olabilir (27). İdrar sodyum miktarı böbrek dışı kayıpları, renal kayıplardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. İdrar sodyumun 20 mEq/L'den fazla olması renal kayıplara işaret etmektedir.

**Hipervolemik hipernatremi:** Hem toplam vücut sodyumu, hem de vücut suyu artmıştır, ancak sodyum artışı daha fazla olan durumlardır. Nadir görülen bir durumdur. Aşırı oral tuz alımı, hipertonic NaCl veya NaHCO<sub>3</sub> infüzyonu veya uygunsuz bileşimde total parenteral nütrisyon neden olabilir (28).

**Normovolemik hiponatremi:** Net su kaybı ile seyreden durumlardır. Toplam vücut sodyumu değişmediğinden hastalar klinik olarak övolemik görülürler.

**Diabetes insipidus (Dİ):** ADH sekresyonundaki bozukluk (hipotalamik) veya renal tübülüsler düzeyinde ADH etkisine direnç (nefrojenik) sonucu gelişebilir. Hipotalamik diabetes insipidusun en sık nedeni travma, operasyon, granülomatoz hastalık, tümör, vasküler hastalık, cerrahi girişim sonucu gelişebilen nörohipofiz hasarıdır. Birçok olguda idyopatikdir, kalıtsal formları da bildirilmiştir (29). Başlıca belirtileri

poliüri ve polidipsidir. Günlük idrar miktarı 3-15 litre arasında değişebilir. Susama hissinde veya suya ulaşmada sorun olmadıkça, anlamlı hipernatremi gelişmeyebilir.

Nefrojenik diabetes insipidus ise herediter veya edinsel olarak gelişebilir. Edinsel nedenler arasında lityum, amfoterisin, demeklosiklin, gliburid ve foskarnet gibi ilaçlar, hiperkalsemi, hipopotasemi, çeşitli kronik tübülointerstisyel hastalıklar ve orak hücreli anemi gösterilir (30).

**Ozmoresseptör fonksiyon bozukluğu:** ADH sekresyonu ve susamayı kontrol eden ozmoresseptörler anterior hipotalamusta bulunmaktadır. "Adipsik diabetes insipidus" olarak bilinen patolojide, bu bölgenin lezyonları, hem ozmotik olarak uyarılan AVP sekresyonunun ve hem de susamanın birlikte bozulmasına yol açarak, hipernatremi ve hiperozmolal bir duruma neden olurlar (31). Granülomatoz hastalık, vasküler bozukluk (anterior kominikan serebral arter anevrizması), tümör ve spontan ya da cerrahi sonrası infarkt bu durumdan sorumlu olabilir.

### Klinik Belirtiler

Hipernatremi belirtileri hücre dışına ozmotik sıvı kayması sonucu beyin hücrelerindeki büzümeye bağlı olarak çoğunlukla nörolojiktir. Bulantı, kusma, huzursuzluk, kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar, konfüzyon, somnolans, konvülsiyon, fokal nörolojik defisitler ve koma görülebilir. Klinik belirtilerin şiddeti hipernatreminin derecesi ve gelişim hızı ile ilişkilidir. Akut olarak gelişen 160 mmol/L'nin üzerindeki düzeylerde olgular sıklıkla semptomatiktir. Kronik hipernatremide ise hücre içine elektrolitler ve organik ozmolitlerin göçünün sonucunda hücre hacminin arttırması nedeniyle belirtiler genellikle hafiftir (32).

### Tanısal Yaklaşım

Anamnez ve fizik muayene hipernatremisinin altta yatan nedeni konusunda önemli ipuçları sağlar. Anamnezde ilaç kullanımı hakkında bilgi alınmalı, fizik muayenede ise mental durum, nörolojik bulgular ve hücre dışı hacim durumu mutlaka değerlendirilmelidir. İdrarda sodyum atılımı ve idrar ozmolalitesi etyolojik neden

konusunda önemli bilgi verir. Diabetes insipidusun ayırıcı tanısı susuzluk testine veya vazopressin uygulamasına idrar ozmolalite yanıtının değerlendirilmesi ile yapılır (2,26).

### Tedavi Yaklaşımı

Hipernatremi tedavisinde su kaybının azaltılması ve su eksikliğinin yerine konması amaçlanmaktadır. Tedavi yaklaşımını hipernatreminin şiddeti, gelişim süresi ve hastanın klinik belirtileri yönlendirir (33). Plazma sodyum düzeyini azaltma hızı saatte 1-2 mmol/L'yi aşmamalıdır. Su eksikliğinin yarısı ilk 12-24 saatte, tamamı ise 48-72 saatte yerine konmalıdır. Hızlı düzeltme konvülsiyona veya kalıcı nörolojik hasara yol açabilir. Su eksikliği aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{Su eksikliği} = [(\text{Ölçülen plazma sodyum}/140) - 1] \times \text{total vücut suyu}$$

Üstünlüğü kanıtlanmış bir su replasman rejimi yoktur. Su replasmanı yapılırken, belirlenen su eksikliğinin yanı sıra ölçülebilen ve hissedilemeyen su kayıpları da dikkate alınmalıdır, su kaybını azaltıcı uygulamalar başlatılmalıdır. Su tedavisinde en emniyetli yol oral veya nazogastrik yoldur. Alternatif olarak, hipotonik NaCl veya %5 dekstroz intravenöz olarak uygulanabilir.

### Volüm durumuna göre tedavi yaklaşımı:

**Hipovolemik hipernatremi:** Başlangıçta izotonik NaCl veya kolloid infüzyonu ile hemodinamik stabilite sağlanmalı, daha sonra %0.45 NaCl veya %5 dekstroz ile su eksikliği yerine konulur.

**Normovolemik hipernatremi:** Santral sinir sistemi belirtileri varsa %5 dekstroz ile sıvı replasmanı yapılır. Asemptomatik hipotalamik diabetes insipiduslu olgulara subkütan (günde iki kez 1-2 µg) veya nazal yolla (günde iki kez 10-20 µg) desmopressin uygulanır. Nefrojenik diabetes insipidusta ise düşük sodyumlu diyet ve tiazid diüretik uygulaması ile yaratılan hafif hipovolemik durum proksimal sodyum ve su geri emilimini artırır, bu şekilde vazopressinin etki yeri olan toplayıcı kanallara su akışı azalır.

**Hipervolemik hipernatremi:** Dikkatli bir şekilde %5 dekstroz infüzyonu ile birlikte diüretik uygulaması temel tedavi yaklaşımıdır. Diüretiğe yanıtız olgularda diyaliz gerekebilir.

### KAYNAKLAR

1. Mange K, Matsuura D, Cizman B, Soto H, Ziyadeh FN, Goldfarb S, et al. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 1997;127:848.
2. Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill, New York 2001,p.699.
3. Silver SM, Sterns RH, Halperin ML. Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles? *Am J Kidney Dis* 1996;28:1.
4. Bhav G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2166.
5. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S20.
6. Harris HW Jr, Strange K, Zeidel ML. Current understanding of the cellular biology and molecular structure of the antidiuretic hormone-stimulated water transport pathway. *J Clin Invest* 1991;88:1.
7. Lahiri S, Nishino T, Mokashi A, Mulligan E. Relative responses of aortic body and carotid body chemoreceptors to hypotension. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1980;48:781.
8. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 1987;253:R671.
9. Zimmerman EA, Ma LY, Nilaver G. Anatomical basis of thirst and vasopressin secretion. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S14.
10. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:12.
11. Strange K, Jackson PS. Swelling-activated organic osmolyte efflux: a new role for anion channels. *Kidney Int* 1995;48:994.
12. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989;35:69.
13. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 2006;99:505.
14. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 (Suppl 2):i1.
15. Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1852.



16. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989;86:315.
17. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399.
18. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064.
19. 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.
20. Ayus JC, Wheeler JM, Arief AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992;117:891.
21. de Leon J. Polydipsia—a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:37.
22. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522.
23. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiane M, Korzets A, Leibovici L, Gafter U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:325-337.
24. Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I. Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1201-7.
25. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996;124:197.
26. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1493.
27. Shamsuddin AK, Yanagimoto S, Kuwahara T, et al. Changes in the index of sweat ion concentration with increasing sweat during passive heat stress in humans. *Eur J Appl Physiol* 2005;94:292.
28. Gault MH, Dixon ME, Doyle M, Cohen WM. Hyponatremia, azotemia, and dehydration due to high-protein tube feeding. *Ann Intern Med* 1968;68:778.
29. Diederich S, Eckmanns T, Exner P, et al. Differential diagnosis of polyuric/polydipsic syndromes with the aid of urinary vasopressin measurement in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:665.
30. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:626.
31. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, et al. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:475.
32. Lien YH, Shapiro JJ, Chan L. Effects of hypernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest* 1990;85:1427.
33. Alshayeb HM, Showkat A, Babar F, et al. Severe hypernatremia correction rate and mortality in hospitalized patients. *Am J Med Sci* 2011;341:356.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Zehra EREN

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul - Türkiye

E-posta: zeren@yeditepe.edu.tr

