



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPONATREMİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE**  
**TEDAVİYE DİRENÇLİ OLGULARDA TOLVAPTAN'IN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Esra AKÇALI**

**Adana / 2015**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPONATREMİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE**  
**TEDAVİYE DİRENÇLİ OLGULARDA TOLVAPTAN'IN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Esra AKÇALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ayşegül ÖRS ZÜMRÜTDAL**

**Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA14/73) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.**

**Adana / 2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, tezimin her aşamasında büyük emeği olan, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşegül ÖRS ZÜMRÜTDAL'a

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle de paylaşma fırsatı yakaladığımız Sayın İç Hastalıkları Bölüm Başkanı Prof. Dr. Eftal YÜCEL'e,

Uzmanlık eğitimimiz süresince desteğini üzerimizden eksik etmeyen, bizlere önderlik eden Sayın Prof. Dr. Özgür ÖZYILKAN'a

Bizlere eğitim imkanı sağlayan başta Sayın Prof Dr. Mehmet HABERAL' a ve Sayın Merkez Müdürümüz Yard. Doç. Dr. Turgut NOYAN'a

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Benim için her şeyden önce gelen biricik oğluma, eşim, can yoldaşım Uzm. Dr. Mustafa AKÇALI'ya, hayat boyu desteklerini esirgemeyen annem Ünsal Tokman'a, babam Veli Tokman'a ve tüm aileme çok teşekkür ederim.

**Dr. Esra AKÇALI**

## ÖZET

Hiponatremi özellikle hastanede yatan hastalarda en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olup, plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L' nin altında olması durumudur. Hastanede yatan hasta grubunda hiponatreminin en sık sebebi uygunsuz parenteral hipotonik sıvı replasmanıdır. Bu çalışmada biz, acil servise değişik klinik tablolar ile başvuran ve hastaneye yatış gerektirecek kadar belirgin hiponatremisi olan (Sodyum $\leq$  125 mEq/L) hastaları belirleyerek, bu hastaların başvuru semptomlarını, hiponatremiye yönelik nedenlerini, yatış sırasındaki tedavi ve sonuçlarını inceledik. Ayrıca son yıllarda kullanıma giren Antidiüretik hormon (ADH) reseptör antagonistleri (vaptanlar) grubundan olan tolvaptanın klasik tedavi yöntemlerine dirençli olan hiponatremik olgularda etkinliğini değerlendirdik.

Ocak 2013- Haziran 2014 tarihleri arasında, hastanemize sodyum $\leq$  125 mEq/L ile yatan hastalar (n=150), hastane elektronik sistem kayıtlarından retrospektif olarak tespit edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin yanı sıra, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar ile tedaviye yanıt durumu kaydedildi ve istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya 72 erkek, 78 kadın toplam 150 hasta (68.7 $\pm$  12.8 yaş) dahil edildi. Hastaların yatış sodyum değerleri ortalaması 117 mEq/L (min.103- max.125 meq/L) idi. Hastaların ilk başvuru anında %57' sinin normovolemik, %36' sının hipervolemik, %7' sinin hipovolemik olduğu saptandı. Hastaneye başvuru sırasında en sık kaydedilen yakınmalar; %38.7 bulantı-kusma, %32 nörolojik bozukluk , %20.7 nefes darlığı idi. Hiponatremi etyolojisinde ilk sırada çoklu ilaç kullanımı ile beraber diüretik kullanımı (%36.6), ardından 2. sırada kalp, karaciğer ve kronik böbrek yetmezliği gibi nedenlere ilişkin dilüsyonel hiponatremi (%26.3) ve 3. sırada akut böbrek yetmezliği (%12.7) olarak bulundu. Etiyolojiye neden olabilecek 1. sıradaki ilaç grubu diüretikler olup; tiazidler %27.3 ile ilk sırada idi. Ultrafiltrasyon amaçlı hemodiyalize alınan hasta oranı %9.3 oldu. Çalışmaya alınan 150 hastanın 11' inde değişik dozlarda tolvaptan tedavisi denendi (%7.3). Tolvaptan tedavisine olumlu yanıt oranı % 72.7 bulundu.

Hiponatremik hastaların önemli bir bölümü hipervolemiye bağlı dilüsyonel hiponatremik olabileceğinden, tedavinin hastaya göre bireyselleştirilmesi oldukça önemlidir. Çoğu hasta uygun tedavi ve neden olan diüretik gibi ilaçların kesilmesi ile düzeltilebilirken, bazı hastalar ultrafiltrasyon tekniklerine, dirençli bir grup hasta ise

tolvaptan gibi ileri tedavilere gereksinim duyabilir. Giderek artan çalışmalar ile vaptanlara bağlı benzer olumlu verilerin artması ile önümüzdeki yıllarda aquaretiklerin kullanımının çok daha fazla olacağı düşünölmektedir

**Anahtar Kelimeler:** Hiponatremi, tolvaptan, elektrolit bozukluğu.

## ABSTRACT

### **Evaluation of Cases With Hyponatremia and Tolvaptan Treatment in Resistant Cases**

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder, especially in hospitalized patients and it represents that plasma sodium concentration is under of 135 mEq / L. In the hospitalized patients, the most common cause of hyponatremia is the inappropriate replacement of parenteral hypotonic fluids. In this study, we reviewed the reasons of hyponatremia and results of treatment modalities and beyond the various clinical symptoms of those patients during the first application with (sodium  $\leq$  125 mEq/L) in emergency service. Furthermore, we evaluated the efficacy of tolvaptan in the hyponatremic cases, which were resistant to conventional treatment methods, which is from the group of antidiuretic hormone (ADH) receptor antagonists (also called as vaptans) tolvaptan with in recent years.

Between January 2013 and June 2014 years, we identified the patients retrospectively who were hospitalized with the primary diagnosis of hyponatremia (sodium  $\leq$  125 mEq / L) (n = 150) from the electronic recording system of our hospital. We recorded and evaluated statistically the drugs of patients, their responses to treatment, the comorbid diseases as well as patients demographic, clinical and laboratory data.

The study included 72 men, 78 women, with a total of 150 patients ( $68.7 \pm 12.8$  years). The average value of sodium at the hospitalization time was 117 mEq/L (max.125 - min.103 mEq / L). In the first evaluation of patients 57% were found to be normovolaemic, 36% of hypervolemic and 7% were hypovolemic. The most common complaints were recorded on the first admission to the hospital as; 38.7% nausea and vomiting, 32% of neurological disorders, shortness of breath 20.7%. In hyponatremia etiology; the use of multiple drugs with diuretics 36.6% was the first, and than, dilutional hyponatremia related with heart, liver and chronic renal failure was 26% and acute renal failure was found to be 12.7% . According to the group of medicines; diuretics; thiazides (27.3%) was the first that may lead to etiology. The proportion of patients who received hemodialysis with the ultrafiltration purpose was 9.3%. In the study group of 150 patients, only 11 patients were enrolled in the treatment of tolvaptan (7.3%). And at different doses, the rate of positive response was 72.7% with tolvaptan treatment.

In a significant proportion of patients, dilutional hyponatremia related to hypervolemia may be responsible from hyponatremia, and that needs the individualization of treatment. Most patients can be corrected with proper treatment and discontinuation of drugs such as diuretics, and some patients with the UF techniques. However, some patients who are resistant to conventional treatments may need to further treatments, such as; tolvaptan. In the coming years, we hope that the use of aquaretiks may be higher than now, with the increasing number of positive similar data with vaptans.

**Key Words:** hyponatremia, tolvaptan, electrolyte disorders

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
KISALTMALAR .....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sıvı Elektrolit Dengesi.....	2
2.2. Sodyum Metabolizması .....	3
2.3. Hiponatremi .....	4
2.4. Hiponatremi Patogenezi.....	5
2.5. Hiponatreminin Değerlendirilmesi, Sınıflaması ve Ayırıcı Tanısı .....	6
2.5.1. İzotonik Hiponatremi.....	7
2.5.2. Hipertonik Hiponatremi .....	10
2.5.3. Hipotonik Hiponatremi .....	10
2.5.3.1. Hipovolemik Hipotonik Hiponatremi .....	11
2.5.3.2. Hipervolemik Hipotonik Hiponatremi .....	12
2.5.3.3. Normovolemik (övolemik) Hipotonik Hiponatremi .....	13
2.6. Hiponatremide Klinik Belirti ve Bulgular .....	19
2.6.1. Akut Hiponatremi .....	20
2.6.2. Kronik Hiponatremi .....	20
2.7. Hiponatremi Tedavisi .....	20
2.8. Hiponatremi Tedavisinde Yenilikler .....	23
2.8.1. Vazopresin Reseptör Antagonistleri ve Aquaretikler .....	23
2.8.2. Aquaretiklerin Klinikte Kullanım Alanları.....	24
2.9. Tolvaptan .....	25
2.9.1. Uygunsuz ADH Sendromunda Kullanım Alanları .....	26
2.9.2. Siroza Bağlı Hiponatremide Kullanım Alanları .....	26
2.9.3. Konjestif Kalp Yetmezliğine Bağlı Hiponatremide Kullanım Alanları .....	26



2.9.4. Polikistik Böbrek Hastalığında Kullanım Alanları.....	27
2.9.5. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar .....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	29
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

## KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ACTH	: Adreno kortiko tropin hormon
ACEİ	: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
ADH	: Anti Diüretik Hormon
AQP	: Aquaporin
ARB	: Anjitensin reseptör blokörü
AT II	: Anjiotensin II
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
A-V	: Arteriovenöz
AVP	: Arjinin vazopressin
BNP	: Beyin natriüretik peptid
BUN	: Kan üre nitrojeni
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CYP	: Sitokrom
EİH	: Egzersiz ilişkili hiponatremi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDS	: Hücre dışı sıvı
IV	: İntravenöz
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
NaCl	: Sodyum klorür
NSAİİ	: Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar
PKBH	: Polikistik böbrek hastalığı
RAAS	: Renin anjiotensin aldesteron sistemi
STK	: Serebral tuz kaybı
SSS	: Santral sinir sistemi
TVS	: Toplam vücut sıvısı
UADHS	: Uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu
UF	: Ultrafiltrasyon
V-R	: Vazopressin reseptörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Efektif dolaşan hacim bütünlüğünün sürdürülmesi için, non-ozmotik ADH salınımı ile sodyum ve su tutulumunu başlatan düzenekler (17) .....	8
Şekil 2.2. Hiponatremik olguya yaklaşım algoritması (28) .....	9

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Plazma ozmolalitesi ve sodyum yoğunluğunun çeşitli koşullarda laboratuvar özellikleri (33) .....	10
Tablo 2.2. Hipovolemik hiponatremi nedenler (28) .....	12
Tablo 2.3. UADHS ve STK karşılaştırılmalı profili (28). .....	14
Tablo 2.4. UADHS nedenleri (50) .....	15
Tablo 2.5. UADHS'nin laboratuvar ve klinik özellikleri (33).....	16
Tablo 2.6. Hiponatremiye neden olabilen ilaçlar (50) .....	17
Tablo 2.7. ADH reseptör antagonistlerinin özellikleri (86).....	25
Tablo 4.1. Hiponatremik hasta grubunun demografik özellikleri ve yatış tanıları .....	33
Tablo 4.2. Hiponatremik hastaların eşlik eden ek hastalıkları .....	33
Tablo 4.3. Hastaların ilk fizik muayene başvuru sırasındaki kan basıncı ölçümleri .....	34
Tablo 4.4. Hiponatremik hastaların laboratuvar verileri (n:150).....	34
Tablo 4.5. Tolvaptan alan gruptaki hastaların ek ko-morbid hastalıkları .....	36

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hiponatremi, en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olup plazma sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L' nin altında olması durumudur. Hastaların öykü, fizik muayene ve eşlik eden mortalite ve morbiditesi yüksek durumları ile laboratuvar ve radyoloji tetkikleri beraber değerlendirilip, hiponatremi tedavisinin bireyselleştirilmesi çok önem taşır. Klinik olarak hastalar ön planda hipervolemik, hipovolemik ve normovolemik olarak gruplandırılıp tedavi planına göre sodyum cevabına bakılır.

Literatür tarandığında, hiponatremi ile ilgili çalışmaların, en çok hastanede yatarken hiponatremi gelişen hastalarla yapıldığı görülmektedir ve bu hasta grubunda genel olarak hiponatreminin en sık sebebi uygunsuz parenteral hipotonik sıvı replasmanıdır. Bu çalışmada biz, acil servise değişik klinik tablolar ile başvuran hastalarda hastaneye yatış gerektirecek kadar belirgin hiponatremisi olan (Sodyum  $\leq$  125 mEq/L) hasta grubunu belirleyerek, bu hastaların başvuru semptomlarını, hiponatremiye yönelik nedenlerini, yatış sırasındaki tedavi ve sonuçlarını inceledik. Ayrıca son yıllarda kullanıma giren antidiüretik (ADH) reseptör antagonistleri (vaptanlar) grubundan olan tolvaptanın klasik tedavi yöntemlerine dirençli olan hiponatremik olgularda etkinliğini değerlendirdik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sıvı Elektrolit Dengesi

Vücudumuzda dolaşan etkin sıvının ve plazma ozmolalitesinin dar sınırlar içerisinde dengede sürdürülmesinden büyük oranda böbrekler sorumludur. Normal koşullar altında böbreklerimiz, günlük diyetle değişik miktarlarda aldığımız sıvı ve gıdaların gerektiği oranda atılımı için uygun değişiklikleri sağlayarak iç ortamı sürekli dengede tutar. Bu dengede oluşacak olan küçük sapmalar bile önemli bozukluklara yol açabilir. Bu konu ile ilgili ilk çalışmaları renal fiziyojinin babası olarak anılan Dr. Homer Smith yapmıştır. En erken proto- omurgalılardan itibaren, tuzlu sudan, tatlı suya ve oradan kara yaşamına geçen canlılarda aglomeruler yapıdan, glomeruler yumağına ve tübül yapısına gelişimi inceleyen Dr. Smith idrarın dilue edilmesi, konsantrasyonu, tübülüslerden salgılama gibi mekanizmaların çoğuna evrimsel gelişim basamakları ile açıklık getirmiştir (1).

Günlük pratik uygulamalarımız sırasında en çok karşılaştığımız sorunlar su kaybı, su fazlalığı, sodyum ve potasyum metabolizmasındaki bozukluklardır. Yerine koyma ya da düzeltme amaçlı sıvı elektrolit tedavisi yaparken ciddi kalp, böbrek yetmezliği, ödem sorunu olan hastalarda standart tedavi uygulamaları yapmak ciddi yan etkilere yol açabilir (2). Özellikle vücut sodyum değişiklikleri sıklıkla hafif ve nispeten asemptomatik klinik gidiş gösterirken bazı olgularda bilinç bozukluğundan komaya dek değişen tablolarda karşımıza çıkabilir. Hiponatremi ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir (3,4). Plazma sodyum değeri <120 mEq/L olan hastalarda klinik bulgu olmasa bile mortalite 60 kat artmaktadır (5).

Günümüzde ise su ve tuz metabolizmasında böbrek su kanalları (akuaporinler), vazopressin reseptörlerinin klonlanması ve akuaretikler gibi konularda önemli yeni gelişmeler olmuştur (2).

Su, vücutta en yaygın bulunan moleküldür. Erişkin erkeklerde vücut ağırlığının yaklaşık %60' ını, kadınlarda ise %50-55' ini su oluşturur. Toplam vücut suyunun (TVS)' 2/3' ü hücre içi (intraseküler), 1/3' ü hücre dışı (ekstraseküler) kompartmanlarda bulunur. Hücre dışı suyun ise yaklaşık 2/3' ü interstisyel, 1/3' ü intravasküler bölümlere dağılmıştır. Yaşlanma ile beraber total vücut suyu azalır. Normal koşullarda 2000 ml içecek ve yiyeceklerle alınan ve 300 ml metabolizma sonucu oluşan olmak üzere vücuda yaklaşık 2500 ml su girişi olur. Bu suyun 1500 ml' si idrarla, 800-900 ml' si deri ve solunum

yoluyla 100 ml' si dışkıyla ve 50 ml' si terle olmak üzere tamamı vücutla atılır (6). Böbrekte suyun geri emilimi temel olarak proksimal tübüller (%65), henle kulpunun inen kolu (%10) ve toplayıcı kanallarda (%5-24 arasında oldukça değişen) gerçekleşir (7).

Toplam vücut suyu oranındaki değişiklikler yaş, cinsiyet ve vücuttaki yağ miktarına bağlıdır. Cinsiyetin toplam vücut suyuna etkisi ise kadınlarda adölesan döneminden itibaren, erkeklere göre yağ dokusunun miktarının nisbeten daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Hücre dışı kompartmanda en fazla bulunan katyon sodyum, en fazla bulunan anyonlar ise klorür ve bikarbonattır. Hücre içi kompartmanda ise en fazla bulunan katyon potasyum, en fazla bulunan anyonlar organik fosfatlar ve proteinlerdir. Plazmadaki solütler, plazmanın ozmolalitesini belirler. Plazma ozmolalitesi normalde 280-295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O' dur. Plazma ozmolalitesi ozmometre ile ölçülür. Fakat, aşağıdaki formül sayesinde de, normale oldukça yakın bir şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Ozmolalite (mOsm/kg H}_2\text{O)} = 2[\text{Na}^+] + \frac{\text{Glukoz}}{18} + \frac{\text{BUN}}{2.8}$$

Yukarıdaki formülde, sodyumun birimi mmol/L (veya mEq/L)' dir. Glukoz ve BUN' un birimleri ise mg/dl' dir. Bu birimlerin, mmol/L' ye çevrilmesi için, sırası ile 18 ve 2.8' e bölünür (8).

## 2.2. Sodyum Metabolizması

Sodyumun normal serum yoğunluğu 135-145 mEq/L' dir. Sodyum hücre dışı sıvının ana katyonu olup ozmotik denge, kan basıncının düzenlenmesi, hücre dışı sıvı hacminin sürekliliği için temel bir unsurdur. Sodyum aynı zamanda efektif dolaşan hacmin temel belirleyicisidir ki efektif dolaşan hacim ölçülemeyen bir parametredir ve hücre dışı sıvının arteriyel sistemde olan ve bu nedenle de dokuları efektif olarak besleyen bölümüne karşılık gelir. Sodyum hücre zarlarından serbestçe geçemediğinden sodyum dengesi için sodyumun enerji bağımlı pompalar (Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup>-ATPaz) aracılığıyla hücre zarlarından taşınması gerekir. Su ise izotonik durumu korumak için hücre içi sıvı ve hücre dışı sıvı arasında hücre zarlarından serbestçe geçebilmektedir (8).

Ortalama sodyum alımı 4-5 g/gündür (173-217 mmol/gün). Sodyum klorür (NaCl) suda sodyum ve klorür iyonlarını vererek eriyen sofra tuzudur. NaCl' nin %39'u

sodyumdur. Yani bir gram sofratuzunun yaklaşık 400 mg' ı sodyumdur. Bir tatlı kaşığı sofratuzu yaklaşık 6 g NaCl ve yaklaşık 2,4 g (104 mmol) sodyum içerir (8).

Erişkinlerde vücutta bulunan sodyumun ancak %30 kadarı bağlı haldedir ve fizyolojik olarak aktif değildir. Geri kalan %70' lik bölümü fizyolojik olarak aktif olan değiştirilebilir sodyumu oluşturur (6). Normal koşullarda diyetle alınan ve vücuttan atılan sodyum miktarları eşittir. Günlük normal bir diyetle alınan sodyumun büyük oranda %95' i böbrekler yoluyla atılır. Glomerülden serbestçe süzülen sodyumun %99' undan fazlası tübüller ve toplayıcı kanallardan olmak üzere geri emilir ancak %1' inden azı idrarla atılır.

### 2.3. Hiponatremi

Hiponatremi serum sodyum yoğunluğunun 135 mEq/L' den düşük olmasıdır ve vücut sıvısı ile elektrolitler arası dengesizlikten kaynaklanır. Rutin klinik uygulamada en sık karşılaşılan elektrolit bozukluklarının arasında yer alır (9). Yatan hastalarda %15-30 oranında görülür ki (10) genel olarak, hiponatremik olguların %50' den fazlası yatan hastadır (11,12). Hiponatreminin etiyolojik nedenlerinin çoğu öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar testleri ile saptanabilir.

Hiponatremide asıl sorun vücut su dengesinin bozulmasıdır. Sodyum ve su dengesi karotis ve aortik baroreseptörler, sempatik sinir sistemi, renin anjiyotensin aldoosteron sistemi (RAAS), ADH salgılanması ve renal tübüler işlevlerin etkileşimini içeren karmaşık düzeneklerle sağlanmaktadır. Kan hacmindeki ani düşüş karotis sinüs, arkus aorta, sol ventrikül ve renal afferent arteriyollerdeki mekanoreseptörler tarafından algılanır ve RAAS aktive olur, arjinin vasopressin (AVP) salgılanır ve susama hissi uyarılır (13). Anjiyotensin II (AT II) sistemik RAAS aktivasyonuna gereksinim duymadan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düzenlenmesi ve sodyum atılımında rol almaktadır. Aldosteron distal tüp ve toplama kanallarında sodyum geri emilimini ve potasyum atılımını artırır. Burası aynı zamanda ADH tarafından su geri emiliminin kontrol edildiği yerdir (14).

Tonisite çözeltilerin hücre hacmine etkisini ifade eder. İzotonik çözeltinin hücre hacmi üzerine etkisi yoktur. Halbuki hipotonik çözeltiler hücre hacmini artırırken, hipertonic çözeltiler hücre hacmini azaltırlar. Ozmoregülasyon ile sodyum dengesinin sağlanmasında ozmolalite ile plazma sodyum yoğunluğunun ilişkisinin önemli olduğu düşünülmektedir. Oysa ki bu iki olay birbirinden çok farklıdır. Şöyle ki plazma ozmolalitesi su alımı ve atımı ile düzenlenirken, sodyum dengesi sodyum atılımı sayesinde düzenlenmektedir. Örneğin; izotonik tuzlu su infüzyonu plazma ozmolalitesini değiştirmeden volüm genişlemesine yol açar. Sonuçta, ADH salgısı ve susama olmaz ve



volüm dengesi artan renal sodyum atılımı ile sağlanır. Öte yandan, su almadan büyük miktarlarda NaCl alımı (örneğin simit, tuzlu fıstık veya patates kızartması tüketimi) plazma ozmolalitesinde artış, ADH salgılanması ve susama ile sonuçlanır ve hücre dışı sıvı (HDS) hacminin genişlemesine neden olur. HDS hacmindeki genişleme RAAS' ı baskılayarak, idrar sodyum atılımını artırır (15). Bu nedenle, plazma ozmolalitesi büyük ölçüde su dengesinin düzenlenmesiyle korunuyorken, hücre dışı sıvı hacminin korunması sodyum dengesinin düzenlenmesine bağlıdır. Yani su regülasyonunda en önemli etken susuzluk, hipofiz sekresyonu ve vazopressinin böbrek üzerine etkisidir.

#### 2.4. Hiponatremi Patogenezi

Vücut sıvılarının ozmolalitesi normalde ADH salgılanması ve susama hissi ile ozmotik olarak dar sınırlar içinde korunur. Her ne kadar bazal plazma ozmolalitesi bireyler arasında değişken olsa da normal hidrasyon koşullarında 280-295 mOsm/kg H<sub>2</sub>O arasındadır. Vücutta su ve tuz ilişkisi;

$$\text{Plazma [Na+]} = \frac{\text{Toplam vücut sodyumu} + \text{toplam vücut potasyumu}}{\text{Toplam Vücut Sodyumu}}$$

#### *Toplam Vücut Sodyumu*

şeklinde tanımlanır.

Denklemden de anlaşıldığı üzere hiponatremi sodyum ve potasyum kaybı veya alınan suyun (oral veya parenteral) birikimi sonucunda gelişir. Bununla beraber solüt kaybı (kusma, diyare vs.) hemen her zaman sodyum ve potasyumun toplam yoğunluğunun plazmadan düşük olduğu izo ozmotik sıvı ile birlikte olur. İzo ozmotik sıvıların kaybı plazma sodyum yoğunluğunu doğrudan azaltamaz. Bundan dolayıdır ki solütlere göre su fazlalığına yol açan sıvı birikimi tüm hiponatremik durumların ortak paydasıdır (16). Yani hiponatremi olgularının çoğunda neden sodyum dengesizliğinden çok su dengesizliğidir (Şekil 2.1) (17).

Deneysel olarak hiponatremik siroz (18), kalp yetmezliği (19), glukokortikoid eksikliği (20) ve diğer birçok hiponatremik durumlarda ADH ölçümleri yapılmıştır. Tüm bu hiponatremik durumların ADH uyarılması ile ilişkili olduğu saptanmıştır, zira bu durumlarda ölçülebilir AVP tümüyle bastırılmış veya düşük ozmolaliteden dolayı ölçülemez durumdadır. Benzer bulgular kalp yetmezliği (21), karaciğer sirozu (22), hipotiroidizm (23), uygunsuz ADH salgınım sendromu (UADHS) ve diğer hiponatremik hastalardan da rapor edilmiştir. Tüm bu çalışmalarda ADH ölçülebilmiştir yani bastırılmamış hatta uyarılmıştır. Bu deneysel ve klinik raporların en şaşırtıcı özelliği,

hipoozmolalite yani hiponatremi varlığına karşın ADH' nin salgılanıyor olmasıdır. Bu nedenle, ozmotik olmayan ADH uyarımı olarak adlandırılması önerilmiştir. Daha sonra ozmotik olmayan ADH uyarılmasının, hiponatreminin ayarlanmasında merkezi dolaşımın büyük arterlerindeki baroreseptör işlevinde gerilemeyi takiben olduğu saptanmıştır (24).

Ozmotik olmayan ADH salgılanması, genelde ADH' nin uygunsuz salgılanması veya hipotalamusun doğrudan etkilendiği serebral değişiklikler ile açıklanır. Günümüzde ADH için çok hassas radyoimmünoassay yöntemlerin gelişimiyle, hiponatremi patogenezinde olguların %95' inden fazlasının ADH' nin ozmotik olmayan salgısına sekonder geliştiği gösterilmiştir (25,26).

## **2.5. Hiponatreminin Değerlendirilmesi, Sınıflaması ve Ayrıcı Tanısı**

Klinik değerlendirmeden önce, ölçülen değerler gerçek hiponatremi olup olmadığının saptanması gerekir. Psödohiponatremi ve translokasyonel hiponatremi su ile fazlasıyla ilişkili değildir bu yüzden hiponatremi değerlendirmesi öncesinde dışlanmaları gerekir. Psödohiponatremik durumların başında hiperlipidemi, hiperproteinemi ve gliserinle barsak irrigasyonu gelir. Serum trigliserid düzeyindeki her 500 mg/dl' lik ve serum protein düzeyindeki her 0,25 mg/dl' lik artış serum sodyum yoğunluğunda 1 mEq/L' lik bir azalmaya neden olur. Translokasyonel hiponatremi ise mannitol, glikoz veya kontrast madde infüzyonundan sonra oluşur. Burada serumdaki total sodyum miktarı değişmediği halde, ozmolalitesi artan intravasküler alana interstisyumdan suyun çekilmesi sonucu serum sodyumu düşük bulunur (8).

Akut gelişen hiperglisemilerde, hücre dışı sıvının tonisitesi yükselir ve suyun ozmotik fark nedeniyle hücrelerden plazmaya çekilmesi sonucu dilüsyonel hiponatremi gelişebilir. Serum glikozunda her 100 mg/dl artış, serum ozmolalitesini 1,9-2,1 mOsm yükseltir ve serum sodyumunda 1.6–1.8 mEq/L düşüşe neden olur. Uzun süreli hiperglisemik durumlarda ise ozmotik diürece bağlı olarak sodyum kaybı ve gerçek hiponatremi oluşabilir (8).

Son yıllarda sık kullanılan immünoglobulin infüzyonlarının da ölçüm yöntemlerini etkileyerek psödohiponatremi oluşturduğu saptanmıştır (27).

Gerçek hiponatremide hipoozmolalite söz konusudur. Plazma sodyum değişiklikleri genellikle TVS ile ters orantılıdır. Çoğu durumda hiponatremi sodyum ve potasyum ile ilişkili sodyum dengesindeki bir bozukluktan çok, fazla su birikiminin bir sonucudur.

Hiponatremide etiyolojik tanıyı ve tedaviyi yönlendirecek olan, plazma ozmolalitesi ölçümü ve total vücut sıvı hacmini ön görmeye dayanan sistematik bir

algoritma izlemektir (Şekil 2.2) (28). Dikkat edilmesi gereken bir nokta da, bir hastada hiponatremi patogenezinde birden fazla etiyolojinin olabileceğidir. Örneğin, konjestif kalp yetmezliği (KKY), akciğer kanserine bağlı ADH salgılanması ve ağır hiperglisemisi olan bir hastada en az üç bağımsız neden söz konusu olabilmektedir.

Ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için, hiponatremi değerlendirilmesinde ilk adım plazma ozmolalite ölçümü ile total vücut sıvı hacminin belirlenmesidir. Plazma ozmolalitesine dayanarak hiponatremi:

1. İzotonik hiponatremi
2. Hipertonik hiponatremi
3. Hipotonik hiponatremi

olarak sınıflandırılır.

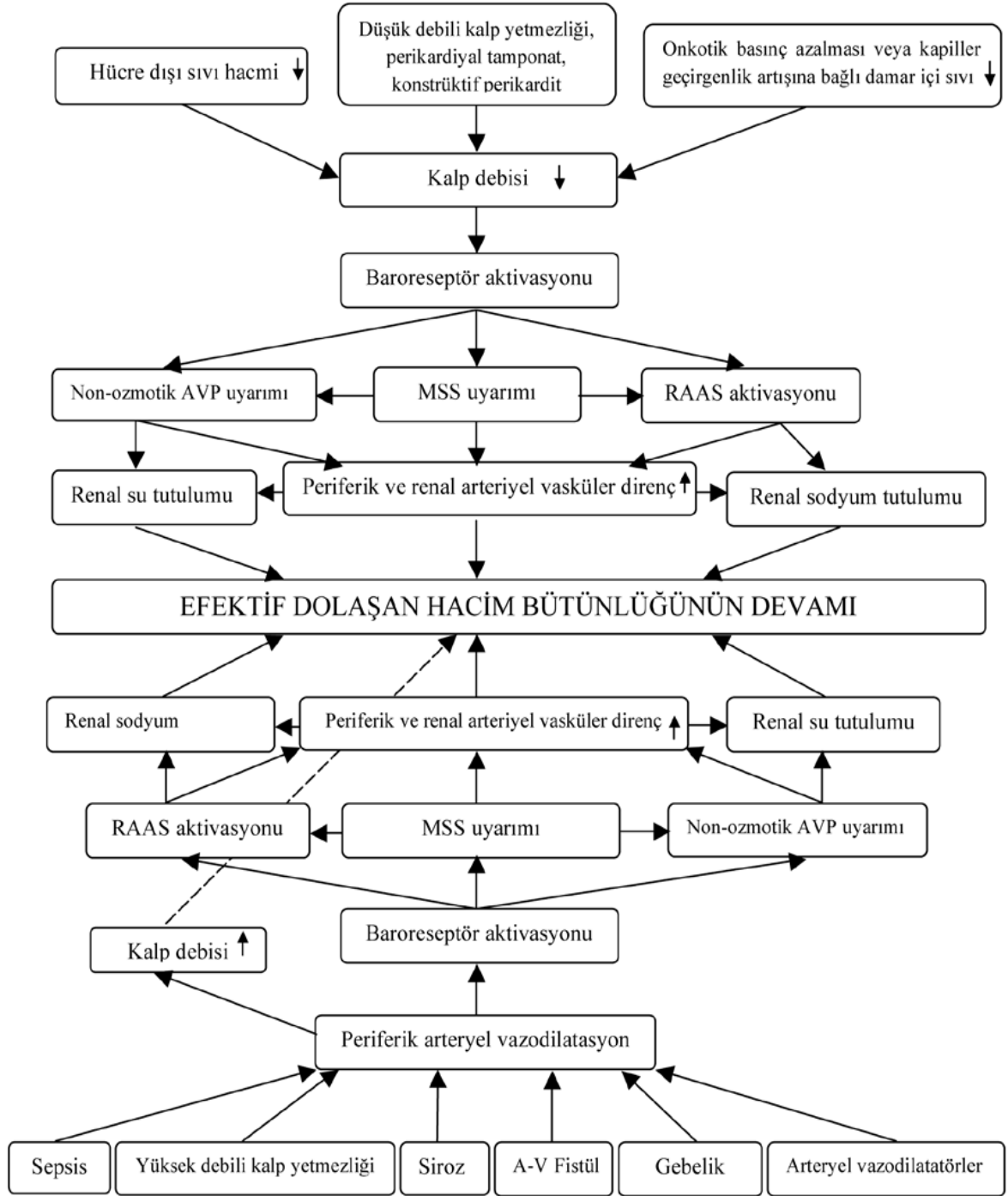
Hipotonik durumlarda olgunun TVS'sı değerlendirilerek hipovolemik, hipervolemik (ödemle birlikte) veya normovolemik olup olmadığı irdelenir.

Ayırıcı tanıda bir sonraki adım idrar ozmolalitesinin belirlenmesidir. İdrar ozmolalitesi su birikim veya kaybının göstergesidir (29).

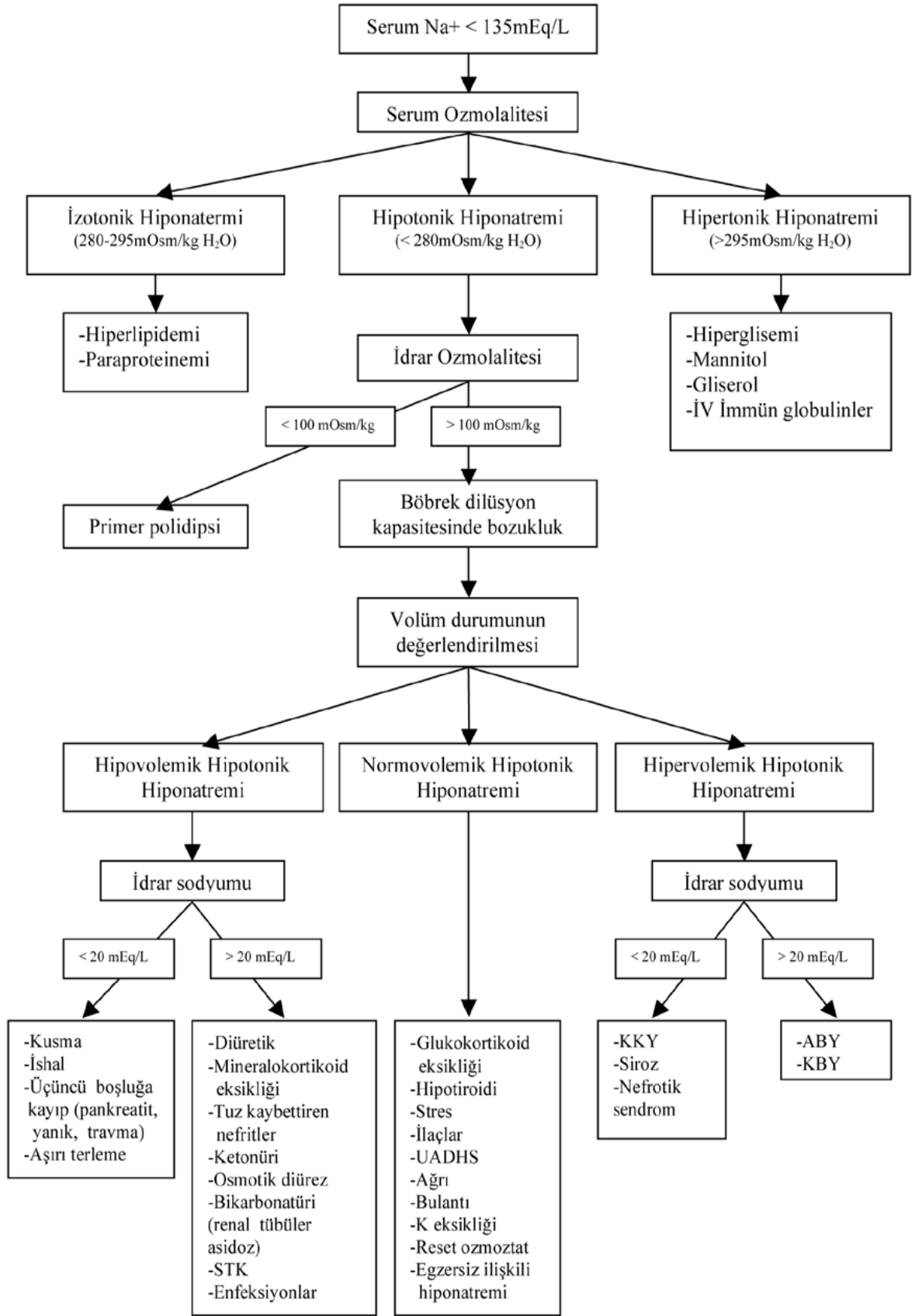
### **2.5.1. İzotonik Hiponatremi**

Plazma ozmolalitesi normal sınırlar (280-295 mOsm/kg su) içerisindeydir. İzotonik hiponatremi, hücre dışı alana izo ozmotik ya da sodyum içermeyen bir sıvının eklenmesi veya hatalı ölçüm (psödohiponatremi) sonucunda gelişir. Laparoskopik cerrahi sırasında, histereskopi sırasında, mesane yıkanmasında, prostatın transüretal cerrahisinde kullanılan sorbitol ve glisin içeren çözeltilerin değişken miktarlarda emilmesi sonucunda gelişebilmektedir (30,31).

Normalde plazma volümünün yaklaşık yüzde %92-94' ü su, kalan yüzde 7' si yağlar ve proteinlerdir. Şiddetli hiperlipidemi (trigliserit > 885 mg/dL) ve paraproteinemi (> 10 g/dL) plazma su içeriğini azaltarak, serum ozmolalitesini değiştirmeden (yağ ve proteinler efektif ozmol değildir) serum sodyum yoğunluğunun düşük ölçülmesine (psödohiponatremi) yol açabilir (Tablo 2.1) (32). İyon selektif elektrodların kullanılması ile bu hatalı ölçüm engellenebilmektedir (33).



**Şekil 2.1. Efektif dolaşan hacim bütünlüğünün sürdürülmesi için, non-ozmotik ADH salınımı ile sodyum ve su tutulumunu başlatan düzenekler (17)**



Şekil 2.2. Hiponatremik olguya yaklaşım algoritması (28)

**Tablo 2.1. Plazma ozmolalitesi ve sodyum yoğunluğunun çeşitli koşullarda laboratuvar özellikleri (33)**

<b>Durum</b>	<b>Plazma Na</b>	<b>Plazma ozmolalitesi</b>	<b>Efektif plazmaozmolalitesi</b>
<b>Gerçek hipotonisite</b>	Azalıır	Azalıır	Azalıır
<b>Artmış sodyum olmayan hücre dışı sıvı solütleri</b>			
<b>Hiperglisemi</b>	Azalıır	Artar	Artar
<b>Mannitol</b>	Azalıır	Artar	Artar
<b>Glisin, Sorbitol</b>	Azalıır	Değişken	Normal
<b>Laboratuvar hataları</b>			
<b>Hiperlipidemi</b>	Azalıır	Normal	Normal
<b>Hiperproteinemi</b>	Azalıır	Normal	Normal
<b>Gamma-globulinler</b>	Azalıır	Normal	Normal

### **2.5.2. Hipertonik Hiponatremi**

Plazma ozmolalitesi ( $> 295$  mOsm/kg su) yüksektir. En sık nedeni hiperglisemidir. Daha az sıklıkta mannitol uygulaması sonucunda gelişir. Glikoz ve mannitol efektif ozmol olduklarından plazma ozmolalitesi artar buna ikincil olarak hücrelerden hücre dışı alana su geçişi olur ve dilüsyonel olarak sodyum yoğunluğu düşer. Benzer şekilde böbrek yetmezliği olan hastalara %10 maltoz çözeltisi içeren intravenöz (IV) immünglobulin yapılırken maltoz birikimine bağlı plazma ozmolalitesinde artış oluşabilir.

Hiperglisemi varlığında hiponatremi söz konusu ise, hiponatreminin düzeltilerek hesaplanması gerekir. Hipergliseminin neden olduğu hiponatremi, glikoz düzeyi ile lineer bir ilişki göstermez. Şöyle ki, glikoz düzeyi 100-400 mg/dl arasında iken glikoz düzeyindeki her 100 mg/dl artışa karşılık serum sodyumu 1,6 mEq/L düşer. Eğer başlangıçta glikoz yoğunluğu 400 mg/dl' den fazla ise, her 100 mg/dl glikoz artışına karşılık sodyum yoğunluğu 2,4 mEq/L düşer (34).

### **2.5.3. Hipotonik Hiponatremi**

Efektif plazma ozmolalitesi ( $< 275$  mOsm/kg su) düşüktür. Hipotonik hiponatremi her zaman oral alıma denk gelen serbest suyun böbrekler tarafından atılımındaki yetersizliği yansıtır. Patofizyolojik olarak hücre dışı sıvının durumuna göre;

- 1) Hipovolemik hipotonik hiponatremi

- 2) Hipervolemik hipotonik hiponatremi
- 3) Normovolemik (övolemik) hipotonik hiponatremi şeklinde sınıflandırılmaktadır.

### **2.5.3.1. Hipovolemik Hipotonik Hiponatremi**

Hem toplam vücut suyu, hem de toplam vücut sodyumu azalmıştır, ancak sodyum kaybı su kaybından daha fazladır. Diüretik uygulaması, sodyum kaybettiren nefropati, mineralokortikoid eksikliği, ozmotik diürez, bikarbonatüri (renal tübüler asidoz, şiddetli metabolik alkaloz) gibi renal kayıplar ile kusma, diyare, üçüncü boşluklara sıvı kayması (yanıklar, peritonit, pankreatit, rabdomiyoliz) gibi ekstrarenal kayıplar hipovolemik hiponatremiye yol açabilir (Tablo 2.2) (28).

Hipovolemik hiponatreminin en sık nedeni diüretik tedavisidir. Özellikle tiazid içeren kombine diüretikler (amilorid / hidroklorotiyazid) ciddi hiponatremiye neden olurlar (35,36). Tiazid diüretiklerin düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlı ve kadınlarda ciddi fatal seyreden hiponatremi gelişebilmektedir (37,38). Loop diüretikler idrar yoğunluk yeteneği üzerindeki etkileri nedeniyle genellikle şiddetli hiponatremiye neden olmazlar. Diüretiklerin neden olduğu hipopotasemi, diüretiklerin oluşturduğu sodyum kaybından bağımsız olarak hiponatremiye neden olabilir. Ayrıca hipokalemi idrar yoğunluk yeteneğini bozarak noktüri, poliüri ve polidipsiye yol açabilir (39). Yoğun bakım ünitelerinde bazı antibiyotiklerin kullanımı da hiponatremi görülme sıklığının artışına neden olur (40).

Hipovolemik hiponatreminin diğer önemli bir nedeni de serebral tuz kaybı (STK)'dır. STK primer olarak enfeksiyonlar, serebrovasküler olaylar ve tümör gibi intrakraniyal hastalığı olan olgularda tanımlanmış bir sendromdur. Belirtilen bu intrakraniyal hastalıklar volüm azalması ve böbrekte tuz kaybına neden olabilmektedir. Proksimal ve distal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunu ve renin salınımını azaltan beyin natriüretik peptid (BNP) üretiminin artışı gibi mekanizmalar suçlanmaktadır (41,42). STK'nin neden olduğu hiponatremi, tipik olarak nörolojik olayı takiben 10 gün içinde başlar ve nadiren 30 gün sonra da görülebilir (43). İntrakraniyal hastalığı olan olgularda STK'nın hiponatreminin diğer önemli nedenlerinden biri olan UADHS' dan ayırt edilmesi gerekir (Tablo 2.3) (28).

**Tablo 2.2. Hipovolemik hiponatremi nedenler (28)**

<b>Böbrek kayıpları</b>	<b>Böbrek dışı kayıplar</b>
<b>Diüetik tedavisi</b>	<b>Gastrointestinal kayıplar</b>
<b>Serebral tuz kaybı</b>	Kusma
<b>Mineralokortikoid eksikliği</b>	İshal
<b>Otoimmün</b>	Fistüller
Adrenal yetersizlik	Gastrointestinal vakum veya drenaj tüpleri
Poliglandüler endokrinopati	<b>Üçüncü boşluğa kayıplar</b>
<b>Adrenal hemoraji</b>	Yanıklar
Meningokoksemi	Peritonit
İdiyopatik	Bağırsak tıkanması
<b>Enfeksiyonlar</b>	Pankreatit
Tüberküloz	<b>Egzersiz ile kayıplar</b>
Mantar	Maraton koşucuları
Sitomegalovirüs	Ağır egzersiz
<b>Kongenital adrenal hiperplazi</b>	
<b>Tuz kaybettiren nefropatiler</b>	
<b>Proksimal Renal tübüler asidoz</b>	
<b>İdrarda osmotik aktif geri emilmeyen solütlerin varlığı</b>	

### **2.5.3.2. Hipervolemik Hipotonik Hiponatremi**

Hem toplam vücut suyunda, hem de toplam vücut sodyumunda artış vardır; ancak vücut suyundaki artış daha fazla olduğundan plazma sodyum konsantrasyonu dilüsyonel olarak azalmıştır. En sık nedenleri kalp yetmezliği, siroz, böbrek yetmezliği ve nefrotik sendromdur (Tablo 2.4). Hipervolemik hiponatremi yapan tüm bozukluklar, çoğunlukla non ozmotik ADH salınımı ve ADH' nin V2 reseptörlerine etkisiyle böbrekte su atılımında yetersizlik oluşturur.

Toplam vücut sıvısındaki aşırı genişleme hipoozmolalite ile sonuçlanır. KKY' nde etkin dolaşan hacimdeki azalma (44) ve sirozda nitrik oksitin tetiklediği splanknik vazodilatasyon (45) RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ozmotik olmayan ADH salınmasına neden olur ve bunun sonucunda sodyum ve su birikimine neden olarak



hücre dışı sıvı hacminde artışa yol açar (Şekil 2.1). KKY' de tedavinin temeli bu artmış su tutulumuna yönelik olarak su kısıtlaması ve diüretiklerdir. Sodyum atılımını etkilemeden su diürezisi sağlayan reseptör antagonistleri bu özellikleri itibariyle hiponatremik kalp yetmezliği olgularının tedavisinde önemli rol oynayabilirler (46,47). Zira hiponatremi, kalp yetmezliği olan hastalarda kısa ve uzun dönemde kötü prognoz ile ilişkilidir (48,49).

Nefrotik sendromda, kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve ABY' de intravasküler volüm doğrudan kolayca ölçülemediğinden volüm artışı genellikle klinik öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile teşhis edilir. Subkutan ödem, asit ve pulmoner ödem gibi klinik bulguları olan hastalarda alternatif tanımlar olmadığı sürece hipervolemi düşünülmelidir. Laboratuvar bulgusu olarak BNP' nin yüksek plazma düzeyleri hipervolemiyi destekler. Spot idrar sodyumu ve fraksiyonel sodyum atılımı genellikle hipervolemik hiponatremik hastalarda düşüktür.

### **2.5.3.3. Normovolemik (Övolemik) Hipotonik Hiponatremi**

Normal sodyum miktarı ve total vücut suyunda artışa karşın klinik olarak hipervoleminin olmaması ile karakterize bir tablodur. En sık görüldüğü durumlar; UADHS, hipotiroidi, ilaçlar, adrenal yetersizlik, psikoz ve aşırı egzersizdir (Tablo 2.4) (50). Bu durumların hepsinde direkt ya da dolaylı olarak hiponatremi oluşumuna ADH aracılık eder.

**a) Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınım Sendromu:** Klinikte normovolemik hiponatreminin en sık nedenidir. Yatan hastalarda altta yatan hastalığın şiddetinin önemli bir göstergesi olup yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir (1).

Normal şartlarda ADH hiperozmolaliteye ve hipovolemiye yanıt olarak salgılanır. UADHS' da ise efektif volüm normal olduğu halde ADH' nin non-ozmolar veya baroreseptörlerle ilgili olmayan mekanizma ile uygunsuz uyarılması söz konusudur. Tümörler, akciğer hastalıkları, santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları ve ilaçlar gibi çok değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilir (Tablo 2.4) (50).

ADH' nin uygunsuz artışı sonucunda intravasküler volüm ve distal nefrona ulaşan sodyum miktarı artar, proksimal tübüler sodyum geri Emilimi azalır ve sonuçta hipoozmolar hiponatremi gelişir. Hipervolemi gelişmez çünkü volüm reseptörleri aktive olur ve üriner sodyum ile su atılımında orantılı bir artış sağlanır. Ortaya çıkan net sonuç su retansiyonu ve sodyum kaybıdır.

UADHS olgularında idrar sodyumu genellikle  $> 40$  mEq/L dir. Bu olgulara % 0,9 tuzlu su verildiğinde idrar sodyumunun artması ve idrar ozmolalitesinin yüksek kalması

UADHS tanısı koydurur. Normovolemiye karşın uygunsuz artmış idrar ozmolalitesi (>100 mOsm/kg) söz konusudur. Düşük ürik asit ve BUN düzeyleri tanıyı destekler. UADHS laboratuvar özellikleri Tablo 2.5’de verilmiştir.

**Tablo 2.3. UADHS ve STK karşılaştırılmalı profili (28).**

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

**Tablo 2.4. UADHS nedenleri (50)**

**1. Santral sinir sistemi hastalıkları**

- \* Enfeksiyon
  - Menejit
  - Ensefalit
- \* Travma
- \* Hipoksi
- \* Psikoz
- \*Tümörler v.b.

**2. Solunum yolu problemleri**

- \*Enfeksiyon
- \*Pozitif basınçlı ventilator
- \*Malinite
- \*Sağ atrium basıncında düşme

**3. İlaçlar**

- |                          |            |
|--------------------------|------------|
| * Barbitüratlar          | * Morfin   |
| * Vinkristin, Vinblastin | * Nikotin  |
| * Diüretikler            | * Kolşisin |
| * Karbamazepin           |            |

**4. Tümörler**

- |  |                     |
|--|---------------------|
| * Bronş kanseri  | * Hodgkin lenfoması |
| *Akut lösemiler  | * Timoma            |
| * Lenfosarkom  |                     |
| *Duedenum, pankreas, prostat ve üreter karsinom ve adenokarsinomları |                     |

**Tablo 2.5. UADHS'nin laboratuvar ve klinik özellikleri (33)**

- Övolemik hiponatremi,
- Plazma ozmolalitesi < 275 mOsm/kg,
- Uygun olmayan idrar ozmolalitesi (> 100 mOsm/kg),
- İdrar sodyumu genellikle > 40 mEq/L,
- Normal asit-baz ve potasyum dengesi,
- BUN < 10 mg/dL,
- Hipoürisemi (ürik asit < 4 mg/dl)
- Normal tiroid ve adrenal işlevleri ile ilerlemiş böbrek, karaciğer ve kalp hastalığının yokluğudur.

**b) Glukokortikoid eksikliği:** Glukokortikoidler, normal su atılımında önemli bir role sahiptirler. Primer ve sekonder adrenal yetersizlikte renal su atılımı bozulmuştur. Ön hipofiz ve özellikle ACTH yetersizliğinde bozulmuş su atılımında plazma ADH düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Saf glukokortikoid eksikliğinde hücre dışı sıvı azalması olmaksızın uygunsuz olarak ADH düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu ADH artışı fizyolojik dozlarda glukokortikoidler ile düzeltilebilmektedir. Ancak glukokortikoid eksikliğinde görülen bozulmuş su atılımının tek nedeni artan ADH değildir. ADH bağımsız etkiler renal hemodinamideki bozulma ve nefronun dilüsyon segmentine daha az sıvı sunumu ile ilişkilidir (51). Glukokortikoid eksikliğinde su atılımındaki ADH bağımlı etkideki bozulma erken dönemde olmaktadır. Uzun süreli (> 2-3hafta) glukokortikoid eksikliğinde ADH' den bağımsız etkiler ile su atılımı bozulmaktadır (52).

**c) Psikoz:** Şizofrenler ilk sırada olmak üzere akut psikotik bozukluklarda hiponatremi görülmektedir (53). Fizyopatolojisi tam bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir ve bu hastalarda kullanılan ilaçlar ve polidipsi suçlanmaktadır.

**d) Hipotiroidi:** Hipotiroidide renal plazma akımı ve GFR azalmıştır. Ağır hipotiroidide ADH düzeyleri artmıştır ve bu durum tiroid hormon replasmanı ile düzelmektedir. Hipotiroidideki dilüsyon kapasitesindeki bozukluğun bu nedenlerden dolayı olduğu düşünülmektedir. Hipotiroidide ADH' ye artmış tübüler duyarlılık olduğu ileri sürülmekle birlikte tübüler direnç de tanımlanmıştır. ADH direnci henlenin çıkan kolunda ADH' nin uyardığı siklik adenozin monofosfat (cAMP) yapımındaki bozukluk ve bunun akuaporin ekspresyonunu azaltması ile açıklanmıştır (54,55). Yapılan deneysel çalışmalarda, hipotiroidide akut su yüküne karşı azalmış yanıtın, vazopressin V2 reseptör antagonistleriyle tersine çevrilmesi bu hipotezi destekler niteliktedir (56).

**d) İlaçların etkisi:** Hiponatremi oluşturabilen ilaçların listesi her geçen gün artmaktadır. İlaçların bir kısmı ADH benzeri etki göstererek, bir kısmı ADH sekresyonunu arttırarak, bir kısmı da ADH' nın renal yanıtını güçlendirerek hiponatremiye yol açabilirler (Tablo 2.6) (50). Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAAİİ) renal perfüzyonu azaltarak ve prostoglandin sentezini inhibe ederek hiponatremi yapabilirler (57).

**Tablo 2.6. Hiponatremiye neden olabilen ilaçlar (50)**

<u>1. ADH benzeri etki gösterenler</u>	
- Oksitosin	
- Deamino-D-Arginin Vazopressin	
<u>2. ADH sekresyonunu arttıranlar</u>	
*Santral sinir sistemi ilaçları	* Kemoterapötik Ajanlar
- Barbitüratlar	- Vinkristin
- Karbamazepin	- Siklofosfamid
- Haloperidol	* Diğer ilaçlar
- Flufenazin	- Klorpropamid
- Fluoksetin	-Klofibrat
- Desimipramin	- İzoproteronol
- Nortriptilin	- Nikotin
- Amitriptilin	
- Morfin	
- Tioteksen	
<u>3. ADH' nın renal etkisini güçlendirenler</u>	
-Klorpropamid	
-Siklofosfamid	
- İndometazin	
<u>4. Hipoglisemik ajanlar</u>	
- Tolbutamid	
- Klorpropamid	
- Fenformin	
<u>5. Diğer ilaçlar</u>	
-Tiazidler	
- Asetaminofen	

**e) Egzersiz ile ilişkili hiponatremi:** Aşırı hipotonik sıvının alındığı ve ADH sekresyonunun devam ettiği maraton, triatlon gibi ağır yarışlar sonrasında görülür (58). Sporcularda aşırı terleme sonucu oluşan hipovolemi, yoğun heyecan ve ağrı ADH' yi uyararak non-ozmotik mekanizmalardır. Düşük vücut kitle indeksi, 4 saatten fazla yarış süresi, fazla sıvı tüketimi ve yarış sırasında idrara sık çıkma Egzersiz ile ilişkili hiponatremi (EİH) ile uyumlu bulunmuştur.

Kadın cinsiyet ve NSAİİ kullanımı da EİH için risk faktörüdür (59).

Normonatremik ve hipernatremik sporcular genellikle dehidrate iken, EİH gelişen sporcular olasıdır ki uzun bir yarışta tedbirsiz aşırı su alımı ve ozmotik olarak uyarılmış ADH salgılanması ile kısıtlanan su atılımı nedeniyle aşırı hidratedirler (60,61).

EİH'de; akut hiponatremiye bağlı olarak klinik baş dönmesi, bulantı ve kusmadan koma ve ölüme kadar değişkenlik gösterir (62). Bu durumdan en iyi koruma, yarış sırasında susuzluğa göre sıvı alımı ve sporcu içeceklerinin daha fazla koruma sağlamadığı konusunda sporcuların eğitimidir.

**f) Postoperatif hiponatremi:** Sıklığı giderek artmaktadır ve hastaların çoğu normovolemiktir (63,64). Mide bulantısı ve ağrı güçlü ADH uyarıcısı olup ameliyat sonrası hastalarda UADHS neden olmaktadır.

**g) Primer polidipsi:** Normal renal işlev varlığında aşırı su alımı tek başına nadiren hiponatremi oluşturur. Ancak çoğu polidipsili olguda renal su atılımında bozukluk vardır.

Primer polidipsi sıklıkla psikiyatrik hastalarda ve özellikle de şizofreniye bağlı akut psikoz olgularında görülür. SSS sarkoidozu ve beyin tümörlerinde görülebilir. Patogenezinde susama regülasyonunun bozulması ve şizofrenlerde non-ozmotik ADH artışı olduğu düşünülmektedir. Antipsikotik ilaçların antikolinerjik yan etkileri de olaya katkıda bulunur. Alınan aşırı miktardaki su ADH' yi baskılayarak dilue idrar (idrara ozmolalitesi yaklaşık 50 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) olarak atılır. İdrar sodyum atılımı < 20 mEq/ L' dir.

**h) Düşük Solüt Alımı:** Aşırı miktarda bira tüketimi, düşük protein ve aşırı su içeren diyet uygulayanlarda hiponatremi görülebilmektedir.

**ı) Reset Ozmostat:** Organizmanın, bilinen normal plazma ozmolalitesi ve plazma sodyumundan daha düşük değerlere adapte olması halidir. Kronik malnütrisyon, su intoksikasyonu gibi klinik tablolarda; kronik hastalıklarda, gebelerde, persistan hiponatremi görülen, normovolemik hastalarda akla gelmelidir. Hastanın tiroid, adrenal ve renal fonksiyonlarının normal olması beklenir. Kişi serum ozmolalitesine göre ADH sekresyonunu düzenlemektedir (65). Su yüklenmesi ve dehidratasyona yanıt olarak idrar

dilüe ve konsantre edilebilmektedir. Hastalar sıklıkla asemptomatik ve sodyum düzeyleri 125- 135 mEq/L arasındadır.

Reset ozmostat gebeliğin doğal bir sonucudur. Gebelikte plazma volümü artar ve yaklaşık plazma ozmolalitesi 10 mOsm/ kg H<sub>2</sub>O azalır.

Kuadriplejik hastalarda, psikoz, tüberküloz, kronik malnütrisyon, kaşeksi, hipotalamik tümörler ve travma veya ameliyat sonrası hipotalamik hasar gelişen hastalarda tanımlanmıştır (66,67).

**i)Uygunsuz Antidiürezin Nefrojenik Sendromu:** Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiponatremili çocuklarda AVP-V2 reseptör bağlayıcı ligandın yokluğunda ADH salınımının aktivasyonundan sorumlu olan V2 reseptörlerinde iki genetik mutasyon bulunmuştur (68). Klinik olarak hiponatremi, ergenliğin son dönemlerine kadar görülmez (69). Bu hastalar plazma ADH düzeyinin ölçüm limitlerinin altında olması dışında, UADHS' nin tüm klasik tanı kriterlerini bulundurlar.

## **2.6. Hiponatremide Klinik Belirti ve Bulgular**

Hiponatremi bulguları büyük ölçüde hiponatreminin gelişim hızına bağlıdır. Hızlı gelişmediği sürece, hafif hiponatremi (135- 125 mEq/L) genellikle asemptomatiktir. Hızlı gelişen ve şiddetli hiponatremide (< 115 mEq/L) ise bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, apati, disoryantasyon, bayılma hissi, ajitasyon, kas krampları ve konvülsiyonlar başlıca semptomlardır. Fizik muayenede dehidratasyon bulguları, bilinç bozuklukları, ataksi, derin tendon reflekslerinde azalma, patolojik refleksler, pseudobulber paralizi, kafa içi basınç artış sendromu, hipotermi, Cheyne-Stokes solunumu gözlenebilir.

Yaşlı hastalarda, hafif hiponatremi dikkat eksikliği ve sık sık düşmelerin önemli bir nedeni olabilir (70). Hiponatremide nadiren rabdomiyoliz görülebilir ve bu durum psikojenik polidipsili hastalarda yineleyen özellik gösterebilmektedir (71).

Hiponatremik ensefalopati, hipoksik hastalarda, altta yatan ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ve menopoza öncesi kadınlarda daha fazla görülmektedir (72). Nörolojik semptomlar genellikle serum sodyum yoğunluğu 120 mEq/L' nin üzerindeyken görülmez.

Plazma sodyum değeri <115 mEq/L olduğunda mortalite %40, 115-120 mEq/L olduğunda mortalite %30, 120-125 mEq/l de %25 ve >125 mEq/l de %9 olarak belirlenmiştir (5) .

Akut ve kronik hiponatremi arasındaki ayırım klinik olarak çok önemlidir çünkü kronik hiponatremi şaşırtıcı olarak, çok düşük serum sodyum seviyelerinde bile iyi tolere edilir ve bu durumun aşırı agresif tedavisi ciddi nörolojik sekellere yol açabilir.

### **2.6.1. Akut Hiponatremi**

Normal plazma sodyum düzeylerinin 48 saat içinde düşmesi, akut hiponatremi olarak kabul edilir. Akut semptomatik hiponatremik hastalarda hiponatremi, potansiyel geri dönüşümsüz nörolojik hasar ve ölüme neden olabileceğinden agresif düzeltilebilir (73).

Akut hiponatreminin hipoozmotik etkisi sonucunda, hücre içine su girmesiyle beyin ödemi gelişir. Beyin ve plazma arasındaki osmolalite farkından dolayı beyin hücrelerine su girmeye başlar, şişer ve su ekstrasellüler ortamdan intrasellüler ortama hareket etmeye başlar. SSS hücrelerinin ozmolal değişikliklere ve serum sodyum değişikliklerine uyumu, diğer vücut hücrelerinden farklılık gösterir. Beyin hücrelerinin hiponatremiye ilk saatlerdeki uyumu, interstisyel sıvının beyin omurilik sıvısı (BOS)' na yönlendirilmesi ve aşırı sodyum ve suyun uzaklaştırılması şeklindedir. Beyin hücreleri ile interstisyel ortam arasındaki osmolaliteyi sağlayan koruyucu mekanizmalara rağmen hiponatremi devam ederse bu mekanizmalar yetersiz kalır. Bu durumda hücre içindeki bazı aminoasitlerin metabolize edilerek yok edilmesi yoluna gidilir (74).

### **2.6.2. Kronik Hiponatremi**

Hiponatremi eğer 48 saatten daha fazla sürede yavaş yavaş gelişirse kronik olarak kabul edilir (73). Yavaş başlangıçlı kronik hiponatremili hastalar, beyinin osmolalite değişikliklerine uyumu nedeniyle genellikle asemptomatiktir. Bu hastalarda, plazma osmolalitesinde hızlı bir artış (hiponatreminin hızlı tedavisi), nöronlardan su çıkmasına neden olur ve beyin dokusunda büzüşmeye yol açar (75).

Hiponatremi oluştuktan sonra, beynin bu cevabının 6- 12 saat içinde başladığı ve 72 saat içinde tamamlandığı tahmin edilmektedir. Serum sodyum değişikliklerinin çok yavaş veya çok hızlı düzeltilmesinin SSS disfonksiyonuna, ölümcül veya sekel olarak kalabilecek klinik tablolara yol açtığı bilinmektedir (75). Santral pontin myelinolizisi denilen bu tablonun, ozmotik değişiklikler sonucu endotel hücrelerinden myelinotoksik faktörlerin salınması ile ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir.

### **2.7. Hiponatremi Tedavisi**

İlk yapılacak olan etyolojinin doğru tanımlanmasıdır çünkü hiponatremide tedavi bireyseldir. Bunun için detaylı bir öykü ve fizik muayene ile olgunun semptomatik olup olmadığı, akut veya kronik olup olmadığı ve volüm durumu değerlendirilmelidir.



Hiponatremi tedavisinde üç ana belirleyici unsur;

- Letarji, deliryum, nöbet ve koma gibi ciddi santral sinir sistemi belirtileri,
- Hiponatreminin oluşma hızı (akut 48 saat içinde veya kronik 48 saatten uzun sürede)
- Volüm durumu

Hiponatreminin en sık nedeni serbest su fazlalığı olduğu için, genellikle ilk adım tüm hiponatremili olgularda, serbest su alımını 1-1,5 L/gün ile sınırlamak olmalıdır. Serbest su fazlalığı şu denklem ile hesaplanabilir (8):

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

Akut semptomatik hiponatremi acil bir durumdur ve acil tedavi gerektirir. Buradaki en büyük sorun hedef sodyum değeri için sodyum düzeltme hızının ve tuzlu su tedavisinin nasıl yapılacağıdır. En son 2014 yılında yayınlanan hiponatremi tedavi klavuzunda, akut başlayan hiponatremilerde gelişen beyin ödemi önlemek amaçlı %3' lük tuzlu solüsyonunun 20 dakikada verilebileceği, ardından serum sodyum kontrolü ve 20 dakikalık tedavinin tekrar verilebileceği söylenmektedir (76). Ancak günlük pratik uygulamalarımızda yan etkilerinden dolayı akut dahi olsa bu kadar hızlı tuzlu su replasmanı yapılmamaktadır. Akut hiponatremik olgunun serum sodyumu düzeltme hızı 0,5-1 mEq/L/saat ve 12-15 mEq/L/gün olmalıdır. Ancak nörolojik semptomları olan akut hiponatremik olgunun serum sodyum düzeyi hipertonic tuzlu su ile 4-6 saatte 8-10 mEq/L yükseltilmelidir (77). Sodyum açığı şu denklem ile hesaplanabilir (8):

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

Akut semptomu olmayan hiponatremilerde serum sodyumu düzeltme hızı, eşit zaman birimine dağıtılarak 24 saatte maksimum 12 mEq/L (0,5 mEq/L/saat) olmalıdır (78). Kronik semptomu olmayan hiponatremilerde ise altta yatan patoloji tedavi edilmelidir. Kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesi ciddi ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir. Serum sodyumunun ilk 24 saat içinde 125 mEq/L' ye yükseltilmesi, ikinci 24 saatte 130 mEq/L' ye ulaşılması güvenli bir yöntemdir. Ayrıca hastalar hipotonik sıvı alıyor ise bu sıvıların hemen kesilmesi gerekir. Zira hipotonik sıvıların kullanılması ADH düzeyini artırarak hiponatremiyi daha da derinleştirecektir.

Sodyum replasmanı; tuz tabletleri ve %0,9 , %3 ve %5' lik tuzlu su solüsyonları ile yapılır. Semptomatik hiponatremide %3' lük tuzlu su kullanılmalıdır. Burada hangi tuzlu su solüsyonunun kullanılacağına karar vermek için bilinmesi gereken nokta şudur: plazma sodyum yoğunluğunu artırmak için infüze edilecek tuzlu su solüsyonunun ozmolalitesinin idrar ozmolalitesinden büyük olması gerekir. Aksi halde verilecek solüsyon hiponatremiyi arttıracaktır. Yani pratik olarak idrar ozmolalitesi 500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O' dan küçük olan hiponatremik olgularda %0,9' luk solüsyonlar, 500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O' dan büyük olan olgularda %3' lük tuzlu su solüsyonu kullanılmalıdır (79).

Hipervolemik, ödemli hastalarda ön plandaki sorun sodyum azlığından çok su fazlalığı olduğu için hastaya %0,9' luk solüsyon verilmesi tabloyu ağırlaştıracaktır. Böyle hastalarda tedavi için tuzlu su solüsyonları kullanılırken beraberinde furosemid (20-40 mg IV) verilerek sıvı yüklenmesi önlenmelidir. Ancak hipertonic tuzlu su ile birlikte furosemid kullanımının, toplayıcı kanallarda ADH etkisinin inhibisyonu ile serum sodyumunda istediğimizden daha hızlı bir yükselme yapabileceği de unutulmamalıdır. KKY' de fazla sıvıyı uzaklaştırmak için, ultrafiltrasyon (UF) tedavisi loop diüretiklerine alternatif olabilir. Özellikle, diüretiklere yanıt vermeyen hastalarda yaygın olarak kullanımlarına rağmen, UF tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştıran, randomize, kontrollü, büyük ölçekli çalışmalar yoktur (80).

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

Serum sodyum artışının hesaplanması bir kesinlik ifade etmediğinden akut semptomatik hiponatremili hastanın tedavi sürecinde 12 saatte bir serum sodyum düzeyi bakılmalıdır. Zira hiponatremide morbidite ve mortalite, serum sodyumunu düzeltilme hızı ile yakından ilişkilidir. Akut ve şiddetli hiponatreminin hızlı ve yeterli düzeltilmemesi ve kronik hiponatreminin hızlı tedavisi ölümcül sonuçlara yol açabilir. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesine bağlı olarak demiyelinizasyon ve buna bağlı olarak kalıcı beyin hasarı veya ölüm meydana gelebilir.

## 2.8. Hiponatremi Tedavisinde Yenilikler

### 2.8.1. Vazopresin Reseptör Antagonistleri ve Aquaretikler

Toplayıcı tübüllerde bulunan aquaporinler su emiliminin major komponentidir. Aquaporinler 1, 2, 3, 4, 6 ve 7 olmak üzere 6 tip olarak tanımlanmış olup, toplayıcı tübüllerde vazopressin/ cAMP bağımlı olarak çalışan aquaporin 2 kanallarıdır. Aquaporinler apikal membran yüzeyine çıkarak fonksiyonel olarak su kanalları görevini yerine getirirler. Bu mekanizma göz önünde bulundurularak ve bahsedeceğimiz diğer başka etkilerinden de faydalanmak suretiyle aquaretikler dediğimiz AVR antagonistleri üretilmiştir (81).

Aquaretikler, öneminin henüz tam olarak anlaşılmadığı fakat gelecekte yıldızının çok parlak olacağını bildiğimiz bir ilaç grubudur. Aquaretiklerin hiponatremiden polikistik böbrek hastalığına (PKBH) kadar pek çok hastalıkta olumlu etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (82).

AVP, diğer bir ifadeyle ADH hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde üretilir. ADH salınımını sağlayan osmotik uyarıcı; serum osmolalitesinde meydana gelen değişimlerdir ve hipotalamus tarafından algılanır. Kan basıncındaki düşüş karotid arter ve aortik ark tarafından algılanırken, bir diğer uyarıcı olan plazma volümündeki %8' i geçen düşüş sol atrium ve pulmoner ven baroreseptörleri tarafından algılanır. ADH etkilerini G-protein bağımlı membran reseptörleri olan 3 ana reseptör üzerinden gerçekleştirir. V1a, V1b ve V2 olmak üzere sınıflandırılan bu reseptörlerin lokalizasyonlarında ve sinyal ileti sistemlerinde farklılıklar bulunmaktadır (83).

**V1a reseptörleri;** vasküler düz kas hücrelerinde, kardiyomyositlerde, trombositlerde, hepatositlerde, adrenal bezlerde, beyinde, böbrekte ve myometriyumda bulunmaktadır.

- Kardiyomyositler üzerinde hipertrofik etkiye sahiptir. Düşük dozlarda negatif inotrop etkiye sahipken, yüksek dozlarda pozitif inotrop etkiye sahiptir,

- Hepatositlerde glikojenoliz ve üre sentezini artırır,

- Trombositlerde agregan etki oluşturur,

- Myometriyumda kontraksiyona neden olur

**V1b reseptörleri;** ön hipofiz kortikotrop hücrelerde, adrenal medullada, pankreas langerhans hücrelerinde, beyinde ve böbrek toplayıcı kanallarının medulla kısmında bulunur.

- Hipofizden ACTH salınımını,
- Pankreastan insülin ve glukagon salınımını sağlarken,
- Beyinde strese karşı adaptasyon sağlar. Depresif bozuklukların tedavisi yönünden önemlidir (83).

**V2 reseptörleri (V2-R);** ana olarak böbrek toplayıcı tübüllerinin bazolateral membranlarında bulunurken, yanı sıra tip 2 pnömositlerde, vasküler endotelial hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunmaktadır.

- Toplayıcı tübüllerde guanin nukleotid bağlayıcı proteinin adenilat siklazı uyarması sonucu intraselüler cAMP sentezi artar. cAMP, protein kinaz aktivasyonu yaparak toplayıcı tübüllerde akuaporin-2 kanalları sentezini ve bu kanalların apikal membrana çıkışını sağlayarak, serbest su emilimini gerçekleştirir,

- Vasküler endotelden von willenbrad faktör ve faktör 8 salınımını uyarır,
- Pnömositlerden ise sodyum emilimini uyarır (83).

### **2.8.2. Aquaretiklerin Klinikte Kullanım Alanları**

Son yıllarda hiponatremide tuzlu su infüzyonu tedavisine alternatif olarak AVP reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların aynı anda hem V1a hem de V2 reseptörleri blokajı yapanlarının yanı sıra, selektif olarak V2 reseptör blokajı yapanları da mevcuttur (84).

Aquaretik ilaçların tedavi alanına giren hipervolemik ya da normovolemik hiponatremidir. Hiponatremideki kilit etyolojik faktör, osmotik basınçtan bağımsız olarak salınan ADH' tır.

V2-R antagonistleri doğrudan non-osmotik olarak ADH' yı inhibe ederek artmış sıvı retansiyonunu engelleyerek hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisinde etkili olurlar. Kronik hiponatremi olgularının %60' ını normovolemik tipte olanlar oluşturmaktadır. Hipovolemik hiponatremi ise aquaretik ilaç kullanımının kontrendike olduğu durumlar arasındadır.

Normovolemik hiponatremi etiolojisinde yer alan UADHS, hipervolemik hiponatremi nedenlerinden olan hepatik siroz ve KKY bu ilaçların kullanım alanına dahil olmaktadır (85).

Şu anda klinik çalışmaları çeşitli aşamalarda Mozavaptan (ilk üye olup klinik kullanımı yoktur), conivaptan, lixivaptan, satavaptan ve tolvaptan olmak üzere 5 ajan mevcuttur (Tablo 2.7) (86). Ajanlar renal V2 reseptörlerine bağlanarak ADH' nin antidiüretik etkisini inhibe ederek suyun atılmasını sağlarlar.

Conivaptan V1a ve V2 antagonist iken diğerleri V2 selektif antagonisttir. Conivaptan 2005 yılında normovolemik hiponatremi ve 2007 yılında hipervolemik hiponatremi olgularında klinik kullanım onayı almıştır ve IV kullanılmaktadır. 20 mg yükleme dozu için 30 dakika boyunca infüze edilir, ardından 20 mg/gün 4 gün boyunca sürekli infüzyon yapılır (78).

**Tablo 2.7. ADH reseptör antagonistlerinin özellikleri (86)**

	<b>Conivaptan</b>	<b>Lixivaptan</b>	<b>Satavaptan</b>	<b>Tolvaptan</b>
<b>Reseptör</b>	V1a/V2	V2	V2	V2
<b>Uygulama yolu</b>	IV	Oral	Oral	Oral
<b>İdrar volümü</b>	Artar	Artar	Artar	Artar
<b>İdrar ozmolalitesi</b>	Azalır	Azalır	Azalır	Azalır
<b>Na atılımı/24 saat</b>	Değişmez	Değişmez	Değişmez	Değişmez

## 2.9. Tolvaptan

Tolvaptan oral, nonpeptid, selektif vasopressin reseptör antagonisti olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında hipervolemik ya da normovolemik hiponatremilerin tedavisi için onay almıştır. Hipovolemik hiponatremi de ise kullanımı kontrendikedir (87).

Karaciğerde sitokrom P450 (CYP 3A) ile metabolize olurlar. P450 inhibitörleri (ketokonazol, klaritromisin, itrakonazol, nefinavir, ritonavir, nefazodone, grefurt suyu) ile birlikte alınırse tolvaptan konsantrasyonu artar. Tersine P450 aktivatörleri (barbitürat, fenitoin, karbamazepin...) ile alınırse metabolizması artar, etkinliği azalır. Amiodaron, warfarin, furosemid, hidrokortiyazid, lovastatin veya digoksin ile ilaç etkileşimi yoktur.

Toplayıcı kanalladaki V2 reseptörlerini bloke eder, elektrolitsiz serbest su atılımını artırır ve böylece hipervolemi semptomlarını azaltıcı ve hiponatremiyi düzeltici etki oluşturur.

Tolvaptanın kalp yetmezliği ve siroz olgularında etkinliği gösterilmiştir (47,88,89,90). STK, psikojenik polidipsi, potomanilerde ve hipovolemik hiponatremik olgularda kullanılmazlar.

AVP antagonistlerinin serum sodyumu düzeltme hızları ile ilgili veri yoktur ancak hızlı serum sodyum yoğunluğunun artışına bağlı demiyelinizasyon oluşturabilirler. Conivaptana bağlı demiyelinizasyon bildirilmiştir (91). Klinik çalışmalarda serum sodyum düzeyi 115 mEq/L' den düşük olgular alınmış ve günlük maksimum serum sodyumu artışı

sağlandıktan sonra kesilmişlerdir. Uzun süreli kullanımları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

### **2.9.1. Uygunsuz ADH Sendromunda Kullanım Alanları**

Vazopressin antagonistleri şu anda normovolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle UADHS' da tercih edilmektedirler (92). UADHS'da tedavi öncelikle altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Daha sonra hiponatremi tedavisi yapılır. Hiponatremi tedavisinde ilk basamak su kısıtlamasıdır. Su kısıtlaması ve solüt infüzyonuna yanıt vermeyen hiponatremide akuaretik ilaçlar devreye girer. Sodyum konsantrasyonunda istenilen artışı sağlayarak hastanede yatış süresini kısaltırlar (85).

### **2.9.2. Siroza Bağlı Hiponatremide Kullanım Alanları**

Siroz gelişmiş hastalarda splanknik arteriollerde vazodilatasyon gelişimi sonucu ortalama arteriyel basınç ve renal perfüzyonda düşüş ortaya çıkar. Bunun sonucunda sempatik sinir sistemi, Renin-Angiotensin sistemi aktive olurken yanı sıra ADH salınımı da artar. Bu mekanizmaların ortak etkileri sonucu su ve tuz tutulumu ortaya çıkar. Sodyum tutulumu bu hastalarda gelişmiş olan asit miktarının artışına sebep olur. Asit miktarının şiddetiyle orantılı olarak ADH salınımı da artar. Sonucunda aşırı ADH salınımına bağlı olarak dilüsyonel hiponatremi gelişir. Dilüsyonel hiponatremi asit gelişmiş siroz hastalarında kötü prognoz göstergesidir. Bu hastalarda hiponatremi yavaş geliştiği için sodyum seviyesi 120 mEq/L' nin altına inmediği müddetçe belirgin semptomlar oluşmazken bu aşamadan sonra nörolojik semptomlar ortaya çıkar. Bu aşamadan sonra yapılacak olan sodyum infüzyonu nörolojik bulguları artıracaktır. Tedavide ilk basamak diyetle su ve tuz kısıtlamasına gitmektir. Diüretik kullanımı minimize edilmelidir. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda selektif V2 antagonistleri etkili bir tedavi yolu yaratacaklardır (93,94).

### **2.9.3 Konjestif Kalp Yetmezliğine Bağlı Hiponatremide Kullanım Alanları**

KKY' de kompanse fazdan dekompanse faza ilerledikçe vücut suyu artıp sodyumda göreceli düşüklük olur. Ayrıca ADH V1a reseptörü üzerinden vazokonstriksiyon, myokardial hipertrofi ve remodellinge neden olur. Artmış ADH düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilidir (84, 95, 96).

Akuaretik ilaçlar V1a reseptör antagonizması üzerinden vasküler düz kaslarda vazodilatasyon, sistemik vasküler dirençte azalma ve buna bağlı olarak kardiyak outputta artış sağlarlar. Koroner arterlerde vazokonstriksiyon ve protein sentezi inhibisyonu ile miyokardial remodelling önlenmiş olur (96).

KKY' de hastane mortalitesi göreceli olarak düşük olduğu halde taburcu olduktan sonra mortalite %10- 30 civarındadır. Konjesyon dilüsyonel hiponatremi ile seyrederek ve gelişen hiponatremi mortalite ve morbidite riskini artırır (95). Konjesyonun tedavisinde yüksek doz diüretik tedavisinin yüksek mortalite ile seyrettiğini biliyoruz (96). Hiponatremiyi düzelttiği ve ayrıca kalp hızı, kan basıncı, elektrolitler ve böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemediği, iyi tolere edildiği faz 2 çalışmalarda gösterilmiştir (96,97).

#### **2.9.4. Polikistik Böbrek Hastalığında Kullanım Alanları**

PKBH, böbrekte sıvı dolu kistlerin oluşuma neden olan, zamanla bu kistlerin büyüyerek nefronlarda hasara, renal parenkim atrofisine ve fibrozisine neden olan genetik geçişli bir hastalıktır.

Patofizyolojisinde Polycystin-1 ve Polycystin-2 gen mutasyonları ya da kayıpları sonucu plazma membranında kalsiyum girişinin düzenlenmesinde bozukluk ortaya çıkmaktadır. Kalsiyumun hücre içine girişi cAMP düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda intraselüler cAMP düzeylerinin kist gelişiminde önemli rol oynadığı görülmüş olup, nedeni cAMP' nin B-raf aktivasyonu ve sonucunda kist epitelinde proliferasyon gelişime neden olmasıdır (98).

Akuaretikler hem otozomal dominant hem de resesif geçişli PKBH üzerinde etkilidirler. Tolvaptanın resesif geçişli PKBH üzerinde daha etkili olduğu düşünülmektedir. V2 reseptör antagonistleri renal cAMP düzeylerinde düşüşe neden olmakta ve bunun sonucunda böbrek boyutlarında, kist volümünde ve oluşumunda, fibrozis gelişiminin önlenmesinde fayda sağlamaktadır.

V2 reseptör antagonistleri PKBH tedavisinde önemli basamaklar atlamayı sağlayacaktır. Ancak bu reseptörlerin temel olarak toplayıcı kanallar üzerinde bulunması, proksimal tübülde gelişmiş olan kistler üzerindeki ilacın etkililiği hakkında şüpheler vardır. Yapılacak çalışmalar sonucunda akuaretik ilaçların polikistik böbrek hastalığındaki yeri daha iyi görülecektir.

### **2.9.5. Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar**

Akuaretiklerin yan etkileri arasında lokal inflamasyon, infüzyon yerinde ağrı, flebit oluşumu, baş ağrısı, hipokalemi, hipernatremi, susuzluk hissi, kusma, pollaküri, ortostatik hipotansiyon, çok yüksek dozlarda kadında infertiliteye neden olabilmektedir.

#### **Kontrendikasyonları:**

- İlaç bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık,
- Hipovolemik hiponatremi,
- Sitokrom p450 inhibisyonu yapan ilaçlarla beraber kullanımı

Sodyum düzeylerinin günlük 12 mEq/L' den fazla düzeltilmemesine dikkat edilmelidir. Hızlı sodyum artışını engellemek amacıyla tedavi altındayken hastada su kısıtlaması yapılmamalıdır. Sodyum değerleri sıkı izlenmelidir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya; Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi' ne Ocak 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında başvuru plazma sodyum değeri  $\leq 125$  mEq/L olan hiponatremi tanılı, 18 yaş üzeri 150 hasta alınmıştır. Hastaların 78' i kadın, 72' si erkek olup yaş ortalaması  $68.7 \pm 12.8$ ' yıldır. Bu hastalar hastanemiz elektronik ortamından 'nucleus medikal bilgi toplama sistemi' kullanılarak, yatış tanısının hiponatremi olması ön koşulu ile seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda demografik, klinik ve laboratuvar veriler elektronik sistemden kaydedilmiştir. Hastaların; yaş, cinsiyet, eşlik eden ko-morbid durumların varlığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertroidi, hipotroidi, serebrovasküler hastalık, malignite) ve eşlik eden diğer önemli hastalıklar (akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, enfeksiyon hastalıkları) açısından verileri toplanmıştır. Hastaların hastaneye ilk başvuru yakınmaları, fizik muayene bulgularında: hipo-hiper-normovolemik olma durumları ve kullandığı ilaçlar not edilmiştir. Hastaların ilk yatış ve çıkış sodyum değerlerinin yanı sıra, gerçek ve psödo-hiponatremi ayırıcı tanısına katkı yapabilecek olan kan şekeri, bazal kortizol, TSH, lipid profili, spot idrar sodyumu sonuçları kayıt edilmiştir. Volume durumunun değerlendirilmesi amacıyla hastaların ekokardiyografi ve akciğer grafi tetkikleri taranmıştır. Hastaların hastanede yatış süresi, hiponatremiye neden olan etkenlere göre uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları ve ölüm durumları belirlenmiştir. Geleneksel tedaviye yanıt alınamayan olgularda renal replasman tedavi seçeneklerinin kullanılması ve ADH reseptör antagonistlerinden tolvaptan tedavisi alma oranı ayrıca değerlendirilerek, tolvaptan alan hasta grubunun tanısı, tedaviye yanıt süresi ve yüzdesi hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yatışından itibaren volüm durumu ve buna yönelik uygulanan tedavileri (%0.9' luk ve %3' lük tuzlu su solüsyonları, diüretik ilaçlardan furosemid, UF veya hemodiyaliz, sıvı kısıtlaması) gözden geçirilmiştir. Tedavi sonrası hasta grubunun tedaviye yanıt durumuna bakılmıştır. Klasik tedaviye cevap vermeyen dirençli hiponatremik hasta grubunda tolvaptan tedavisi kullanıldı ise, bu hasta grubu tolvaptan dozu, tedavi süresi ve etkinliği açısından ayrıca incelenmiştir.

Laboratuvar metodu olarak, serum Na ve idrar Na seviyesi iyon selektif elektrot, kreatinin, Ca, albumin, kolesterol kalorimetrik yöntemlerle (Modüler P Biyokimya Analizatörü, Roche, USA), BUN; kinetik ultra viyole tayin, ALT, AST; Ultra Virole

pidoksal Fosfatsız (IFCC Without Pyridoxal Phosphate Activation), TSH; CMIA (Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Tayin) yöntemleri ile bakılmıştır. Bunun dışındaki parametreler standart laboratuvar teknikleri ile çalışıldı.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (proje no: KA14/73) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

**İstatistik;** Toplanan veriler SPSS istatistiksel analizi 17.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Ocak 2013-Haziran 2014 tarihleri arasında hastanemize hiponatremi tanısıyla yatan 150 hastanın demografik özellikleri ve hastaneye yatış tanıları Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

Hiponatremi ile yatırılan ileri yaş grubundaki hastalarda ek olarak mortalitesi ve morbiditesi yüksek hastalıkların birlikte olması etyolojik sebebi belirlemede zorluk yaratarak tedavi sürecinin uzamasına neden olmaktadır. Hiponatremi ile yatırılan hastaların hiponatremi dışında eşlik eden ek hastalıkları Tablo 4.2’de belirtilmektedir.

Hiponatremisi olan hastalar tamamen asemptomatik olabileceği gibi değişik derecelerde halsizlik, apati, oryantasyon bozukluğu, kas krampları, iştahsızlık, bulantı, kusma, ajitasyon ile başvurabilirler (4). Bizim yaptığımız çalışmada hastalarda en sık kaydedilen bulgular bulantı-kusma ile %38.7, nörolojik bozukluk %32, nefes darlığı %20.7 ve öksürük %8.6 oranında bulunmuştur.

Çalışmaya aldığımız hastaların sistem sorgusu ve fizik muayene bulgularına göre normovolemik olma oranı %57, hipervolemik %36, hipovolemik ise %7 olarak bulundu. Hipervolemik hastalarda pretibial ödem oranı %30.7 olarak saptanmış olup akciğer grafi bulgusuna göre sıvı yüklenmesi olan hasta %32.7 idi. Tek başına fizik muayene bulgusu ile pretibial ödem değerlendirilmesinin yeterli olmadığı düşünüldü. Ekokardiyografi tetkikine göre ejeksiyon fraksiyonu <%60 olarak saptanan kalp yetmezliği olan hasta oranı %16 olmakla birlikte ejeksiyon fraksiyonu yeterli olup kalp kapak hastalığı ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olan ve akciğer grafisinde sıvı yüklenme bulgusu olan hasta oranı %16.6 idi. Çalışma grubundaki hastaların ilk fizik muayene özellikleri Tablo 4.3’de belirtilmiştir.

Çalışmaya aldığımız hasta grubunun çoklu ko-morbid hastalıkları nedeniyle etyolojiye yönelik olarak hastaların kullandığı ilaçlar incelendi. Bu ilaçlar içinde etyolojiye neden olabilecek 1. sıradaki ilaç grubu diüretikler olup tiazid kullanan %27.3, furosemid %24.6 olarak bulundu. Bu hastaların antihipertansif ilaç kullanma oranı %57,3 iken bu ilaçlardan anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı %28 olup, ARB ile tiazid kombine kullanımı %16.6, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (ACEİ) %14 olup, ACEİ ile tiazid kombine kullanımı %7.3 idi. Spiranolakton ile tiazid kombine kullanımı ise %4 bulundu.

Antidepresan, antipsikotik, antiepileptik ve selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) gibi nörolojik ilaçları kullandığını bildiren veya hekimlerin kaydettiği hastalar

%21.3 olup bunların antiepileptik kullanımı % 7.3 ki bu antiepileptiklerin %45' i karbamazepin, %36' sı fenitoin olarak bulundu. Bu tarz ilaçlardan SSRI kullananlar %6, antipsikotik ilaç kullanımı %4, antidepresan ilaç kullanımı da %4 olarak bulunmuştur. Tedavi esnasında bu tarz ilaçları değiştirme veya kesme yoluna gidilmiştir.

Hastaların bildirilmiş NSAİİ kullanımı %6 olarak saptanmış ve hastaların yatışından sonra kesilmiştir. Çalışmamızda hiponatremi etyolojisinde direkt NSAİİ kullanımı görülmemiştir.

Hiponatremi ile yatan hastaların yatışı sırasında almakta olduğu kemoterapotikler arasında en fazla %2.8 ile sisplatin kullanımı görülmüş ve bu diğer kemoterapotik ajanlara göre farklı bulunmamıştır (p>0.05).

Hastaların ilk yatış ortalama sodyum değer 117 mEq/L olup hastaların tedavi sonrası ortalama sodyum değeri ise 129 mEq/L olarak kayıt edilmiştir. Hastalara ait diğer laboratuvar verileri Tablo 4.4' te özetlenmiştir.

Çalışmamızda hiponatremi etyolojisi incelendiğinde neden olarak 1. sırada %30.7 oranında çoklu ilaç kullanımıyla beraber diüretik kullanımının olduğu görüldü. 2. sırada kalp yetmezliğine bağlı dilüsyonel hiponatremi %16, akut böbrek yetmezliği %12.7, UADHS %10.7, santral sinir sistemi ve akciğer ile ilgili ağır enfeksiyon varlığı %10, malignite %8, kronik böbrek yetmezliği %5.3, kronik karaciğer hastalığı %4.6, adrenal yetmezlik %2 neden olarak tespit edildi.

Maligniteler arasında da en fazla akciğer kanseri %8.7 olup bunların içinde en fazla küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) %5.3 olarak görülmüştür. Ayrıca küçük hücre dışı akciğer kanseri oranı %3.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya aldığımız hastalarda tedavi sırasında izotonik mayi kullanımı %18.7, %3 NaCl kullanımı %92.7, hipertonic solüsyon ve furosemide kombine kullanımı %51.3, UF veya hemodiyalize alınan hasta oranı %9.3 idi.

**Tablo 4.1. Hiponatremik hasta grubunun demografik özellikleri ve yatış tanıları**

	<b>n:150</b>	<b>%</b>
Kadın	78	52
Erkek	72	48
*Hiponatremi	38	25,4
**Kanser	30	20,0
**Enfeksiyon	29	19,3
**Akut böbrek yetmezliği	20	13,3
**Kalp yetmezliği	14	10
**Serebrovasküler hastalık	9	6
**Kronik karaciğer hastalığı	6	4
**Kronik böbrek yetmezliği	3	2

\*yatış tanısı tek başına hiponatremi olan hastalar

\*\*yatış tanısı hiponatremi + eşlik eden hastalığı olan hastalar

**Tablo 4.2. Hiponatremik hastaların eşlik eden ek hastalıkları**

<b>Ek hastalıklar</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hipertansiyon (+)	113	75,3
Koroner Arter Hastalığı (+)	65	43,3
Diyabetes Mellitus (+)	57	38
Malignite Varlığı (+)	43	28,7
Kalp Yetmezliği (+)	38	25,3
Enfeksiyon Hastalığı (+)	39	26
Santral Sinir Sistemi Hastalığı (+)	35	23,3
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (+)	30	20
Akut Böbrek Yetmezliği (+)	27	18
Kronik Böbrek Yetmezliği (+)	23	15,3
Kronik Karaciğer Hastalığı (+)	11	7,3
Hipotroidi (+)	11	7,3
Adrenal Yetmezlik (+)	5	3,3
Hipertroidi (+)	2	1,3

**Tablo 4.3. Hastaların ilk fizik muayene başvuru sırasındaki kan basıncı ölçümleri**

	<b>n:150</b>	<b>Ortalama ± Standart Sapma</b>
Yaş (yıl)		68,8 ± 12,8
Sistolik kan basıncı (mmHg)		129,2 ± 33,1
Diastolik kan basıncı (mmHg)		76,3 ± 17,9
Nabız sayısı (dakika)		81,2±23,4

**Tablo 4.4. Hiponatremik hastaların laboratuvar verileri (n:150)**

	<b>Ortalama ±Standart Sapma</b>
İlk Yatış Sodyum (mEq/L)	117,0±5,3
Çıkış Sodyum (mEq/L)	129,7±5,3
Yatış Süresi (gün)	8,0±8
Bun (mg/dL)	30,7±29,3
Kreatinin (mg/dL)	1,4±1,4
Fosfor (mEq/L)	4,3±1
Kalsiyum (mg/dL)	8,3±0,8
TSH (uU/mL)	1,5±2,3
Bazal Kortizol (µg/dL)	17,4±9,5
İdrar Dansitesi	1010,5±5,5
AST (IU/L)	42,9±64,8
ALT (IU/L)	29,0±30,8
Kan Şekeri (mg/dl)	154,2±84,7
Total Protein (g/dL)	6,1±0,8
Albumin (g/dL)	3,1±0,6
Trigliserid (mg/dL)	108,8±56,8

**Tolvaptan alan hasta grubu:** Çalışmaya aldığımız hastalarda diğer klasik tedaviler yanıt vermediği için tolvaptan kullanan hasta sayısı 11 (%7.3) idi. Bu hastaların 5' i erkek, 6' sı kadın olup hepsinde koroner arter hastalığı bulunmaktaydı. Tolvaptan alan grupta hiponatremi etyolojisinde dekompanse kalp yetmezliği %72.7, UADHS %27.3 olarak bulundu. Tolvaptan kullanan hastalarda eşlik eden ek ko-morbid hastalıklar Tablo 4.5' te belirtilmiştir.

Tolvaptan alan hastalar arasında yapılan değerlendirmede adrenal yetmezlik, kanser hastası ve tiroid bozukluğu olan hastaya rastlanmadı.

Tolvaptan alan grupta başlıca semptomlar nefes darlığı %63.6 olup ilk sırada gelirken nörolojik bozukluk %18.2, bulantı kusma ve öksürükle %18.2 olarak görüldü. Bu hastalardan hipervolemi oranı %72.7 iken, övolemi %27.3 olarak kayıt edildi. Hipervolemik hasta grubunda etyolojide kalp yetmezliği düşünölmüş olup övolemik hastalarda ise UADHS düşünölmüşü. Tolvaptan alan hasta grubunda tiazid kullanım oranı %27.3 olup tedavinin başında kesilmiştir.

Tolvaptan kullandığımız bütün hastalarımıza tedavi sırasında %3' lük tuzlu su solüsyonu verilmiş olup bu hastalara eş zamanlı furosemid verilme oranı %72.7 idi. Sadece 3 hastada UADHS düşünölüp furosemid verilmedi. IV tedavilere rağmen hiponatremisi devam eden, tolvaptan kullandığımız 11 hastanın 3' ü (%27.3) bu nedenle UF amaçlı hemodiyalize alındı. Tolvaptan tedavisi 15 mg (1 tablet) ile 45 mg (3 tablet) arası günde tek doz olarak ardışık günlerde uygulanmıştır. Hastaların ilk yatış sodyum ortalaması 117,9 mEq/L olup çıkış sodyumu 129.5 mEq/L bulunmuştur. Altı hastaya 15 mg, 3 hastaya 30 mg, 2 hastaya 45 mg tolvaptan verilmiş olup tedaviye yanıt 1 ile 4 gün arasında oldu. Hastalarda ilk 3 günde 1500 ml ile 7000 ml arası diürez sağlandı. Tedavi alan hastalardan 8' i tolvaptana cevap verip serum sodyum değeri 125 mEq/L üzerine çıkmışken 3 hastada tolvaptan tedavisine cevap alınamamıştır. Tolvaptan tedavisine yanıt alınma oranı 11 hastanın 8' inde mevcut olup %72.7 oranında bulunmuştur. Klasik tedaviye rağmen hiponatremisi devam eden ve tolvaptan tedavisi verilen hastalardan 4' ü kaybedilmiş olup 2 hasta tedaviye cevap veren gruptan, 2 hastada cevap vermeyen gruptan oldu. Çalışma sürecinde kaybedilen hasta oranı %24.6 olup, klinikte tedavisi devam ederken kaybedilen hasta oranı %12.6 idi. Tolvaptan alan hasta grubunda hastanede ölüm oranı %36.3 iken tolvaptan almayan hasta grubunda hastanede ölüm oranı %10 bulundu. Bu durumun tolvaptan verilen hastalarda tedaviye dirençli, hiponatremiye ek olarak mortalite ve morbiditesi yüksek hastalıklarının bir arada olmasından kaynaklandığı düşünöldü.

**Tablo 4.5. Tolvaptan alan gruptaki hastaların ek ko-morbid hastalıkları**

<b>Ek hastalık</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Koroner arter hastalığı (+)	11	100
Hipertansiyon (+)	10	90.6
Kalp yetmezliği (+)	8	72.7
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(+)	5	45.4
Hipotroidi (+)	5	45.4
Kronik böbrek yetmezliği (+)	4	36.3
Enfeksiyon varlığı (+)	4	36.3
Kronik böbrek yetmezliği (+)	4	36.3
Diyabetes mellitus (+)	3	27
Serebrovasküler hastalık (+)	2	18.1



## 5. TARTIŞMA

İnsan vücudunda sıvı hacmi ve içeriğinin normal sınırlarda tutulması yaşamın devamı için şarttır. Vücut sıvı elektrolit dengesinin sağlanması için öncelikle hastanın tanısının doğru koyulması ve doğru tedavi edilmesi gerekmektedir. İyi bir öykünün alınması, hastanın kullandığı ilaçların belirlenmesi ve fizik muayene çok önemlidir. Çünkü sıvı- elektrolit tedavisinin doğru şekilde yapılması ancak bu şekilde mümkün olmaktadır.

Hiponatremi en sık görülen elektrolit bozukluğu olup günlük insidansı %0.97 ve prevalansı %2.48' dir (99). Bizim çalışmamızda hastanede 1,5 yıl içinde yatan hasta sayısı 39.000 olup hiponatremi tanısı ile yatan hasta oranı %0.38' dir. Ancak bizim çalışmamızda hastanede yatış sırasında hiponatremi gelişen hastalar değil sadece başvuru tanısı hiponatremi olan hastalar irdelenmiştir. Başvuru sırasında hiponatremisi olmayan hastaların sonradan hiponatremi gelişmesine bağlı olarak hastanede yatış süresi yaklaşık 2 kat, 3 aylık mortalite riski ise ortalama 3.5-4.5 kat artmaktadır (100). Bizim çalışmamızda ise hasta yatış süresi ortalama 8 gün olup bu hastalardan %12.6' sı mortal seyretmiştir. Bu hastaların kayıp nedeni hiponatremi olmayıp % 33.3' ü ağır kardiyak sorunlar, %38.8' i ağır enfeksiyonlar, %27.9' u metastatik kanser hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir. Ölen hastaların sadece 2' sinde öldüğünde sodyum değeri 125 mEq/L'nin altındayken geriye kalan 17 hastanın sodyum değeri 125 mEq/L üzerinde bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların sodyum ortalaması 117 mEq/L olup bu seviye ağır hiponatremi kategorisindedir. Hastaların tedavi sonrası sodyum ortalaması ise 129 mEq/L 'ye yükselmiştir. Bu tedavi süreci içinde sadece tiazid kullanımına bağlı hiponatremi gelişen hastalar ortalama 3 gün içinde taburcu edilirken eşlik eden ko-morbid hastalığı olan hastalarda tedavi süreci uzayıp ortalama yatış süresi 8 günü bulmuştur. Sonu ölümlle biten hastaların klinik verileri incelendiğinde bu hasta grubunun ko-morbid hastalıklarının ileri ve ağır seyirli olmasının tedavinin seyrini etkilediği düşünülmüştür.

Hiponatremisi olan bir hastada, öncelikle hiponatreminin yalancı hiponatremi veya translokasyona bağlı yalancı hiponatremi olmadığından emin olunmalıdır. Psödohiponatremide altta yatan nedenin düzeltilmesi gerekir. Örneğin non-ketotik diyabetik komada kan şekeri yüksekliği nedeniyle hiponatremi gözlenecektir fakat hastanın tedavisi doğru yapılır ve kan şekeri düzelir ise hücre düzeyinde sıvı elektrolit dengesi sağlanacağından sodyum değeri normale döner. Yine klinik uygulamalardan trans üretral prostat rezeksiyon, mesane yıkaması gibi ürolojik girişimlerde litrelerce mannitollü yıkama

mayisi kullanılmasından dolayı yalancı hiponatremi gelişmektedir. Bizim çalışmamızda psödohiponatremili hasta bulunamamıştır çünkü çalışmamızda hastaların yatış sırasındaki primer tanılar kaydedilmiştir. Hastanede yatan hastalarda klinik seyir esnasında gelişen ya da başvuruda var olan hiponatremi sebebinin altta yatan hastalığa bağlı olduğu bilindiğinden ayrıca tanı girilmemiştir. Bu nedenle bizim olgularımızın tamamında gerçek hiponatremi söz konusudur.

Hiponatremik hastalarda ilk yapılacak olan etyolojinin doğru tanımlanmasıdır. Bazen birçok neden bir arada olabilir. Dikkatli bir öykü ve fizik inceleme, normovolemik, hipovolemik veya ödemli hasta ayırımını sağlayabilir. Örneğin, hipervolemik hiponatremisi olan bir hastaya, sodyumu düzeltmek amacıyla sadece hipertonic ya da izotonik NaCl tedavisinin verilmesi, klinik olarak hem ödemin artışına, hem de hiponatreminin ağırlaşmasına yol açacaktır (2). Bizim çalışmamızda hipervolemik hiponatremi oranı %36 gibi oldukça yüksek oranda olup bu hastalara bazen yanlışlıkla sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi yerine sadece izotonik ve tuz oranı yüksek tedaviler verilmektedir. Bu nedenle hiponatremik hastaların özellikle hipervolemik / normovolemik / hipovolemik olarak belirlenmesi hayati önem arz eder. Bizim hasta grubumuzda klinik olarak nörolojik bulguların ön planda olduğu genel durumu kötü hastalarda sıvı kısıtlamasına ek olarak yoğun IV furosemid tedavisinin yanında %3 NaCl desteği verilmiştir. Bu tedavi protokolünün amacı %3 NaCl' ye eklenen furosemid ile hem tuz replasmanının hızlı yapılması hem de serbest sıvı klirensinin arttırılmasıdır (101).

Hiponatremik hastalar asemptomatik olabileceği gibi değişik derecelerde halsizlik, apati, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon ile başvurabilirler (46). Bizim yaptığımız çalışmada hastalarda en sık kaydedilen bulgular arasında ilk sırada bulantı-kusma (%38.7) gelirken daha sonra bilinç bulanıklığı (%32) ile nefes darlığı ve ödem (%20.7) bulunmaktadır.

Hiponatremide tedavi bireysel olup, klinik belirti ve bulguların şiddetine, hiponatreminin derecesine, gelişme hızına bakılıp her hasta için ayrı ayrı düzenlenmelidir (90). Örneğin sodyum değeri 115 mEq/L olan bir hastada hiponatremi uzun dönemde gelişti ise hastada sadece baş ağrısı olabileceken, sodyum değeri akut olarak 123 mEq/L ye düşen hasta daha ağır klinik ile gelecektir. Denek olarak tavşanların kullanıldığı bir çalışmada plazma sodyum değeri 2 saat içinde 139 mEq /L' den 119mEq/L' ye düşürüldüğünde, tavşanlarda gelişen beyin ödemi nedeniyle %89' u kaybedilmiştir. Aynı çalışmada plazma sodyumu 16 gün içinde yavaş olarak 140 mEq/L 'den 99 mEq/L' ye getirilen tavşanlarda letarji ve yürüyememe gelişmiştir (102). Bizim çalışmamızda da,

hiponatreminin gelişim süresine bağlı olabileceğini düşündüğümüz benzer durumlar tespit edilmiştir. Sodyum değeri 105 mEq/L olan bir hastamızda hiponatremi uzun dönemde oral alım bozukluğuna bağlı gelişmiş olduğundan hastanın başvuru yakınması sadece bulantı iken, sodyum değeri 3 gün içinde 125 mEq/L' ye düşen başka bir hastamız bilinç bulanıklığı, uykuya meyil gibi daha ağır semptomlarla acil servise başvurmuştur.

Literatür tarandığında, hiponatremi etyolojisi en çok hastanede yatan hastalarda çalışılmış olup, bizim çalışmamızda olduğu gibi hiponatreminin primer yatış nedeni olarak incelendiği çalışma sayısı oldukça azdır. Hastanede yatan hastalarda, genel olarak, hiponatreminin en sık sebebi parenteral hipotonik sıvı replasmanıdır (103). Bizim çalışmamızda acil servise hiponatremi ile başvuran hastalarda etyolojinin en fazla çoklu ilaç kullanımıyla beraber olan diüretik kullanımı olduğu görülmüştür. Sonrasında kalp, karaciğer ve akut böbrek yetmezliğine bağlı dilüsyonel hiponatremi gelirken 3. sırada UADHS bulunmuştur. Diüretikler; yıllardır kalp yetmezliği, siroz, böbrek yetmezliği gibi hipervolemik durumlarda ilk seçenek tedavi olup, hastalar sıvı elektrolit dengesi açısından yakın takip edilmediği zaman pek çok komplikasyona yol açabilirler. Özellikle yüksek dozlarda hipokalemi, hipovolemi, aritmi, hipotansiyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi komplikasyonlar görülebilir (104,105).

Hiponatremi gelişen hastalar tiazid grubunda, loop diüretiklere göre daha sık görülür. Literatürde tiazidlerin çok düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlı ve kadınlarda ciddi fatal seyreden hiponatremi gelişebilmektedir (37,38). Hiponatremik vakaların %12.2' sinde hipoosmolar hiponatremi sebebi olarak tiazid grubu diüretiklerin kullanıldığı saptanmıştır (106). Bizim çalışmamızda da hiponatremi yapan nedenler arasında diüretik kullanımı en fazla görülmüş olup bu hastaların ilk sırada kullandığı diüretik sadece tiazid grubu iken, ikinci sırada furosemid ve tiazid birlikte kullanımı, kalanlarda diğer diüretiklerin kombine kullanımı söz konusu idi. Bu çalışma göstermektedir ki, tek başına yada çoklu diüretik kullanımı zorunluluğu olan hastaların belirli aralıklarla hiç yakınması olmasa bile sıvı elektrolit dengesi açısından kontrol edilmek zorundadır.

Çalışmamızda hipervolemik hiponatremisi olan hastalarda tedavi sürecinin hipovolemik olanlara göre daha uzun ve dirençli olduğu görülmüştür. Çünkü bu hastalarda eşlik eden ağır kalp yetmezliği ve/veya kapak sorunları ya da organ yetmezliği ile ilgili sorunları, hipervoleminin asıl nedenidir. Bu hastalarda klasik tedaviye yanıt alınmadığında renal replasman tedavi seçeneklerinden UF amaçlı diyaliz teknikleri denenmektedir. Fazla sıvıyı uzaklaştırmak için UF, diüretiklere alternatif olabilir. Özellikle

diüretiklere yanıt vermeyen hastalarda yaygın olarak kullanımlarına rağmen, UF tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini araştıran, randomize, kontrollü, büyük ölçekli çalışmalar henüz yoktur (80). Literatürde özellikle ağır kalp yetmezlikli hastalarda hemodiyaliz yerine periton diyalizi denenmiş olup tedavi sırasında plazma volümü azalırken hiponatremi düzelmektedir. Pulmoner kapiller wedge basıncı azalır ve diüretik cevabında düzelme olur (107). Bizim çalışmamızda hiponatremi nedeniyle periton diyalizi yapılan hasta olmamıştır. Ancak uzun dönemde kronik hipervolemik hiponatremik ve hipotansif hastalarda, hemodinamik dengeyi koruması nedeniyle periton diyalizinin hemodiyalize göre tercih edildiği durumlar vardır. Bizim çalışmamızda hiponatremi tedavisine dirençli morbidite ve mortalitesi yüksek hastalığı olan hastaların %9.3' üne UF /hemodiyaliz yapılmış olup bu hastalardan %5.3' ü kaybedilmiştir. Ancak kalp yetmezliği ağır olan hastalarda böbrek fonksiyonları normal olsa bile, renal replasman tedavi seçeneklerinin yaşam kalitesi ve süresini arttırdığı unutulmamalıdır.

Çalışmamızda hastalarımızın sadece %7' si hipovolemik bulunmuştur. Hipovolemik hiponatremi genellikle gastrointestinal ve renal kayıplara bağlıdır. Gerek tanısı gerek tedavisi doğru yönetilirse hızlı bir şekilde düzeldiği bilinmektedir. Ancak basit bir gastroenterit bile uygun şekilde tedavi edilmez ise fatal seyredebilir (108). Hipovolemik hiponatremi ile yatan hastalarımızın %18' inde eşlik eden akut böbrek yetmezliği saptandı. Bu hastaların tamamı kısa sürede elektrolit imbalansı açısından düzeltilerek taburcu edilmiştir. Hipovolemik hiponatremide, doğru hastada doğru hızda, doğru şekilde planlanan yerine koyma tedavisi genellikle yüz güldürücü sonuçlar vermekte olup, bizim hastalarımızda da böbrek yetmezliği dahil eşlik eden durumların hızla düzeldiği saptandı. Bu hasta grubunda ölüm olayına rastlanmadı.

Literatürde hastaneye yatırılmış hastalarda normovolemik hiponatreminin klinik olarak en sık karşılaşılan nedeni UADHS' dur (109). Bizim çalışmamızda da olguların %57' si normovolemik hiponatremi olup UADHS %10.7 saptandı. UADHS etyolojisinde yer alabilecek malignite, kullanılan ilaçlar ve enfeksiyon durumları incelendiğinde UADHS yapan en sık neden malignitelere (110,111,112,113,114). Tüm kanserler içinde UADHS en sık küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)' nde ve 2. sıklıkta baş- boyun kanserlerinde görülmektedir (110,113,114,115). Onkoloji hastalarında hiponatremi prevalansı %4 ile %47 arasında olup (110) başka nedenlerle hastanede yatan hastalardaki hiponatremilerin %14'ü altta yatan maligniteyle ilişkili bulunmuştur. Hiponatreminin mortalite üzerine olumsuz etkisi özellikle KHAK' inde görülmüştür (110,115,116,117). Kanserli hastalarda; kanserin kendisine, antineoplastik tedavilere, polifarmasi ve eşlik eden

hastalıklara bağlı olarak hiponatremi daha sık görülmektedir. Kanserin varlığı hiponatremiye genel yaklaşım prensiplerini değiştirmemektedir (111). Bizim alışmamızda da hastalarımızın %28' inde malignite mevcut olup maligniteler içerisinde en fazla görülen akciğer kanseri idi. Bunlardan yine en fazla görüleni KHAK olarak belirlendi ki bu da literatür ile uyumlu idi.

UADHS etyolojisinde yer alan, hastaların kullanmış olduğu ilaçlar incelendiğinde en çok dikkat çeken ilaçlar antiepileptikler ve SSRI grubu ilaçlardır. Depresyon tedavisi için 1980'li yılların başlarında kullanılmaya başlanan SSRI' lar, trisiklik antidepressanlara kıyasla yan etki profillerinin düşük olması, yaşlı ve ko-morbid hastalığı olanlarda güven aralığının yüksek olması nedeniyle depresyonda ilk tedavi seçeneği haline gelmişlerdir (118). Olumlu zelliklerin yanında bu grup ilacın önemli yan etkileri de bulunmaktadır ve bunlardan biri de hiponatremidir. SSRI ilaç tedavisine başlandıktan sonraki bira hafta içinde özellikle kronik hastalıkları olan ve çok sayıda ilaç kullanan hastalarda açıklanamayan şikayetler geliştiğinde ilaç yan etkisi düşünmeli ve hiponatremi araştırılmalıdır. Yapılan bir çalışmada, ilaçla indüklenen hiponatremi vakalarının %75.5' inde UADHS bağlı hiponatremi geliştiği ve bu vakaların SSRI, antiepileptik, antipsikotik grubu ilaçları kullanmakta oldukları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada (106) antiepileptikler içinde hiponatremiye en çok sebep olanlar okskarbamazepin ve sodyum valproattır (106, 119, 120, 121). Karbamazepin kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada hiponatremi sıklığı %24.7 olarak bulunmuş ve bu hastaların %8.2' sinde hiponatreminin ciddi olduğu bildirilmiştir (serum sodyumu  $\leq 128$  mEq/L). Yüksek dozlarda ve uzun süreli karbamazepin kullanımı ile hiponatremi riskinin artabileği, kombine antiepileptik kullanımının bu riski daha da yükseltebileceği bildirilmektedir (121). Bizim çalışmamız da bu grup ilaç kullandığını belirten ve bunu not eden hekim oranı %21,3 idi. Bunların içinde en fazla antiepileptik kullanımı olup bu ilaç grubunda en fazla karbamazepin olduğu görüldü ki buda literatür ile uyumlu bulundu. Ancak hiponatremik hastalarda bu grup ilaçların özellikle sorgulanmadığında hasta tarafından ifade edilmediği için kolayca gözden kaçabileceği ve hiponatremi sorununun çözülemeyeceği akıldan çıkarılmaması gereken bir durumdur.

Literatürde UADHS santral sinir sistemi enfeksiyonları, pnömoni, apse gibi durumlarda da görülebilir (122). Bizim alışmamızda da hastaların %10' unda hiponatremi etyolojisinde ağır enfeksiyon durumu bulunmaktaydı. Antibiyoterapi ile müdahale edilmeye çalışılmış ancak mortal seyreden hastalarımızın %32.4' nde ölüm sebebi ağır enfeksiyon olarak kaydedilmiştir.

Literatürde övolemik hiponatremi etyolojisinde endokrin hastalıklardan hipotroidi ve adrenal yetmezlikde bulunmaktadır (123). Bizim hastalarımızın %7.3'ünde hipotroidi bulunmakta olup tedavi altında olduklarından TSH değeri normal aralıktaydı ve hiponatremi yapan sebepler arasında hipotroidi bulunmamaktaydı. Çalışmamızda %3.3 hastada adrenal yetmezlik tanısı bulunup sadece %2'inde hiponatremi etyolojisinde adrenal yetmezlik bulundu. Bu hastalar uygun steroid tedavisi ile düzeldi.

Çalışmamızda geleneksel hiponatremi tedavisine dirençli hipervolemik ve övolemik hastalarda son yıllarda gündeme gelen aquaretik ilaçlardan tolvaptan kullanan hastalar ayrıca incelendi. Çünkü bu grup ilaçların kullanımı henüz klinik pratikte yaygın olmadığından, bu ilaçların tedaviye cevabı henüz net bilinmemektedir. Tolvaptan ve conivaptan gibi vasopressin reseptör antagonistleri sodyum atılımını etkilemeden su diürezi sağlayan aquaretikler olduğundan bu özellikleri nedeni ile kalp yetmezliğine bağlı dilüsyonel hiponatremi tedavisinde önemli rol oynayabilirler (46,47). Akut ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarla yapılan çalışmalarda geleneksel tedaviye eklenen tolvaptanın hipokalemi veya böbrek fonksiyon bozukluğuna sebep olmadan anlamlı bir volüm azalması sağladığı gösterilmiştir (96).

Literatürde kalp yetmezliği olan 240 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastalar 30 mg/gün tolvaptan ve plasebo ile randomize olarak karşılaştırılmıştır (124). Bir yıllık oral tolvaptan tedavisi ile sol ventriküler remodeling ve volümleri üzerinde anlamlı fark saptanmaz iken mortalite ve hastaneye yatış oranları aktif ilaç alan grupta belirgin olarak daha düşük bildirilmiştir ( $p=0,027$ ). Bu çalışmalar, kalp yetmezliği olan hastalarda, tolvaptan ile vazopressin-V2 reseptör blokajının, güvenli, hızlı sıvı uzaklaştırmak ve kısa vadeli semptomları tedavi etmek için yararlı olduğunu göstermiştir (124).

V2 reseptör antagonisti tolvaptanın kalp yetmezliği üzerindeki akut ve kronik tedavi edici etkisinin incelendiği ACTIV in CHF (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vazopressin 2 Antagonist (tolvaptan) in Congestive Heart Failure) adlı propektif, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında 3 farklı tolvaptan dozu (30, 60, 90 mg/gün) ve plasebo kullanılarak 4 ayrı grup oluşturulmuş, hastane içi mortalite ve 60 günlük mortalite açısından bu 4 grup karşılaştırılmıştır. Sonunda kardiyak mortalite ve hastaneye yatış süresi açısından tolvaptanın anlamlı bir üstünlüğü görülmemiştir (96). Kalp yetmezliğinde vazopressin antagonizması etkisinin incelendiği EVEREST (Efficacy of Vazopressin Antagonism in Heart Failure: outcome Study with Tolvaptan) adlı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, hastalardaki kardiyovasküler ölüm, kalp yetmezliği ile hastaneye yatış, nefes darlığı, ödem ve vücut ağırlığına bakılmış olup 4133 hasta 3 yıl

boyunca takip edilmiştir. Rastgele seçilmiş hastalardan 2 grup yapılmış olup 30 mg tolvaptan (n:2072) ve plasebo (n:2061) en az 60 gün boyunca verilmiştir. Grupları arasında yapılan karşılaştırmada, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği için hastaneye yatış açısından bakıldığında, standart tedaviye ilave edilen tolvaptanın, plaseboya göre anlamlı üstünlüğü bulunmamıştır (125).

UADHS gelişmiş KHAK tanılı hiponatremili 10 hastada yapılan bir çalışmada nörokognitif değişiklikler, kemoterapi öncesi performans skorlaması ve hastanede yatış sürelerine bakılmıştır. Hiponatremili 10 hastaya ortalama 4 gün 15 mg tolvaptan verilmiş, sadece 2 hastada 10 gün üzeri tedavi ihtiyacı olmuştur. Hastaların sodyum değerinin 125 mEq/L üzerinde seyreden gün sayısı ortalama 17.5 gün (2- 614 gün aralığında) saptanmıştır. Birinci veya 2. sıra kemoterapi protokolü verilirken performans skorlamasına olumlu yönde katkı sağlamıştır (126). Bu çalışmaya göre UADHS gelişmiş KHAK tanılı hiponatremili hastalarda tolvaptanın yararlı etkileri gösterilmiştir.

Salaahuden ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada hiponatremisi olan kanser hastalarından bir gruba tolvaptan diğer gruba plasebo verilmiştir. Tolvaptan verilen 17 hastanın 16' sında, plasebo verilen 13 hastanın birinde sodyum değerleri düzelmiş (%94 ve %8) olup tolvaptan verilen hiçbir hastada günlük sodyum yükselmesi 12 mEq/L'yi geçmemiştir (127).

Bizim çalışmamızda tolvaptan ileri kalp ve kapak yetmezliği nedeniyle tüm klasik hiponatremi tedavisine direnç gösteren ve klinik olarak ağır seyirli hasta grubunda kullanıldı. Tolvaptan tedavisi çalışmamızda 11 hastada denenmiş olup 8 hastada ilk 3 gün içinde yanıt alınmıştır. Oral olarak 15-45 mg dozlarında verilmiş ve yeterli diürez artışı sonucunda hiponatremi düzelmiştir. Hiponatreminin tekrarlama açısından bu küçük hasta grubunda 6 aylık kontrollerine bakıldığında hızlı bir rekürrens görülmemiştir. 3 hastanın 1' inde 1 yıl sonra, 1' inde 3 ay sonra, 1' inde de 1 ay sonra hiponatremi tekrarlamıştır. Tolvaptan kullanımı klasik tedaviye yanıtsız olgularda denendiğinde (n:11) başarı oranı %72.7 (n:8) bulunmuştur. Ancak kaybedilen hiponatremik hastalardan 4' ünün tolvaptan alan grupta olması bu hastaların ileri evre kardiyak hasta olması ile açıklanabilir.

Dekompanse kalp yetmezliği olan hiponatremik hastaların tedavisinde tolvaptan kullanımı, bizim olgumuzda da olduğu gibi, sistemik konjesyonun giderilmesi ve hiponatreminin düzeltilmesinde umut verici bir tedavi olarak görülmektedir. Ancak vaptanların klinik etkinliğini ve iyi tolere edilebilirliğini gösteren pek çok çalışma olsa da, yüksek maliyet ve uzun dönem güvenilirliği konusunda yeterli veri henüz mevcut değildir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada hastaneye hiponatremi tanısı ile yatırılan hastalar irdelenerek hiponatremiye en çok neden olan durumlar, bu hastaların sıvı yükü varlığı ve nedene yönelik farklı tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir. Görülmektedir ki; hiponatremi pek çok nedene bağlı olarak oluşabilecek ve ölümlerle sonlanabilecek bir durum olsa da nedenin doğru saptanması ve her hastaya göre uygulanacak bireyselleştirilmiş doğru tedavi yönetimi ile iyi sonuçlar alınabilir. Çoğu hasta uygun tedavi ve neden olan diüretik gibi ilaçların kesilmesi ile düzeltilebilirken, bazı hastalar UF tekniklerine, dirençli bir grup hasta ise tolvaptan gibi ileri tedavilere gereksinim duyabilir. Basit, uygulanabilir ve ucuz testlerden olan elektrolitlerin belli aralıklarla takibi, özellikle riskli hasta grubunda ve diüretik gibi ilaçların kullanıldığı hastalarda çok önem taşımaktadır. Vaptanlarla ilgili giderek artan çalışmalar ve bu olumlu verilerin artması sonucunda önümüzdeki yıllarda aquaretik kullanımının çok daha fazla olacağını düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Smith H. From fish to philosopher: the story of our internal environment. Boston: Little, Brown; 1953.
2. Zümrütdal A. Basic principles in liquid electrolyte treatment, Anadolu Kardiyol Dergisi; 13: 171-7, 2013
3. Campell MC: hyponatremia and central pontine myelinosis as a result of beer potomania: A case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry; 12 (4), 2010
4. Evans JR, Main J Mitchell PE, Tulloch JA: Lactic acidosis and beer drinking. Scott Med J; 30: 237-238, 1985
5. Altun BU, Endokrinolojide temel ve klinik Bilgiler-endokrinolojide hipofiz bezi: Nobel Tıp Kitabevleri: 1-38, 2011
6. Erol Ç, Süleymanlar G, Ateş K, iç hastalıkları, nefroloji, sıvı-elektrolit denge bozuklukları; 31-52, 2011
7. Eaton DC, Pooler JP. Basic renal processes for sodium, chloride and water. In: Vander's Renal Physiology. Mc-Graw-Hill, New York; 73-96, 2004
8. Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hyponatremia current diagnosis and treatment. Turk Neph Dialy Transp; 115-131, 2011
9. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ: Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. Am J Physiol; 236: 321-332, 1979
10. Rennke HG: Böbrek Fizyopatolojisi: Temel Bilgiler. Çev.: Ecdar T. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 69-98, 2008
11. Rose BD, Post TW: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, (5th ed). New York: McGraw-Hill; 607-608, 2001
12. Hoffman RS, Smilkstein MJ, Howland MA, Goldfrank LR: Osmolegaps revisited: Normal values and limitations. J Toxicol Clin Toxicol; 31: 81-93, 1993
13. Skott O, Jensen BL: Cellular and intra renal control of renin secretion. Clin Sci; 84: 1-10, 1993
14. Agre P: Homer W. Smith award lecture. Aquaporin water channels in kidney. J Am Soc Nephrol; 11: 764-777, 2000
15. 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; 256: 1171-1175, 1989
16. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE: Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med; 119 (1): 30-35, 2006

17. Schrier RW, Berl T: Böbrek ve Elektrolit Hastalıkları: Su Metabolizma Bozuklukları. Çev: Ed: Süleymanlar G. Ankara: Güneş Kitabevi; 1-63, 2005
18. Linas SL, Anderson RJ, Guggenheim SJ, Robertson GL, Berl T: Role of vasopressin in impaired water excretion in conscious rats with experimental cirrhosis. *Kidney Int*; 20: 173-180, 1981
19. Yaron M, Bennett CM: Mechanism of impaired water excretion in Acute right ventricular failure in conscious dogs. *Circ Res* 42:801-805, 1978;
20. Mandell IN, DeFronzo RA, Robertson GL, Forrest JN Jr: Role Of plasma arginine vasopressin in the impaired water diuresis of Isolated glucocorticoid deficiency in therat. *Kidney Int*; 17:186-195, 1980
21. Flear CTG, Hilton P: Hyponatremia and severity and outcome of Myocardial infarction. *But Med J*; 1: 1242-1246, 1979
22. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW: Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med*; 96: 413-417, 1982
23. Skowsky WR, Kikucki TA: The role of vasopressin in the impaired Water excretion of myxedema. *Am J Med*; 64: 613-621, 1978
24. Schrier RW, Berl T: Nonosmolar factors affecting renal water excretion. *N Engl J Med*; 292: 81-88, 1975
25. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R: Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: Treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 21: 70-76, 2006;
26. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ: Osmotic and nonosmotic control Of vasopressin release. *Am J Physiol*; 236: 321-332, 1979
27. Koffman BM, Dalakas MC: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology and lymphocyte subpopulations. *Muscle-Nerve*; 20: 1102 -1107, 1997
28. Yıldız G, Kayataş M, Candan F Hyponatremia; Current Diagnosis and Treatment *Turk Neph Dial Transpl*; 20 (2): 115-131, 2011
29. Akpolat T, Utaş C. *Günlük nefroloji ve ilaç kullanımı*.3.baskı; 1-111, 2006
30. Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA: Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: A historical event in the 21st century. *Urology*; 64: 298-301, 2004
31. Gonzalez R, Brensilver JM, Rovinsky JJ: Posthysteroscopic hyponatremia. *Am J Kidney Dis*; 23: 735-738, 1994
32. Yeates KE, Singer M, Morton AR: Salt and water: A simple approach to hyponatremia. *CMAJ*; 170: 365-369, 2004

33. Reddy P, Mooradian AD: Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract*; 63:10, 1494-1508, 2009
34. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ: Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*; 106: 399-403, 1999
35. Wierzbicki AS, Ball SG, Singh NK: Profound hyponatraemia following an idiosyncratic reaction to diuretics. *Int J Clin Pract*; 52: 278-279, 1998
36. Fadel S, Karmali R, Cogan E: Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. *Eur J Intern Med*; 20: 30-34, 2009
37. Chow KM, Kwan BC, Szeto CC: Clinical studies of thiazide induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc*; 96: 1305-1308, 2004
38. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ: Diuretic induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*; 103: 601-606, 1993
39. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ: Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol*; 5: 193-202, 2009
40. Palmer BF: Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab*; 14: 182-187, 2003
41. Marples D, Frøkjaer J, Dørup J, Knepper MA, Nielsen S: Hypokalemia-induced down regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest*; 97: 1960-1968, 1996
42. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K, Scherer R: Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet*; 349: 245-249, 1997
43. Zogheri A, Di Mambro A, Mannelli M, Serio M, Forti G, Peri A: Hyponatremia and pituitary adenoma: Think twice about the pathogenesis. *J Endocrinol Invest*; 29: 750-753, 2006
44. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, Kirilin P, Greenberg B, Kohn RM, Nicklas JM: Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*; 23: 1410-1420, 1994
45. Vallance P, Moncada S: Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A role for nitric oxide? *Lancet*; 337: 776-778, 1991
46. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, Ghali JK, Selaru P, Chanoine F, Pressler ML, Konstam MA: Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist in patients with advanced heart failure. *Circulation*; 104: 2417-2423, 2001
47. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C SALT Investigators: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. *N Engl J Med*; 355: 2099-2112, 2006

48. Gheorghiadu M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O' Connor CM, She L, Yancy CW, Young J, Fonarow GC OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators: Relationship between admission plasma sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the Optimize-HF registry. *Eur Heart J*; 28: 980-988, 2007
49. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG: Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*; 11: 336-343, 2005
50. Akman S, Güven AG, Official Hyponatremia: Clinical Evaluation and Treatment, *Journal of the Turkish Society of Nephrology*; 10 (2); 68-72, 2001
51. Linas SL, Berl T, Robertson GL, Aisenbrey GA, Schrier RW, Anderson RJ: Evidence of vasopressin dependent and independent mechanism in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney Int*; 18: 58-67, 1980
52. Olchovsky D, Ezra D, Vered I, Hadani M, Shimon I: Symptomatic hyponatremia as a presenting sign of hypothalamic-pituitary disease: A syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) like glucocorticosteroid responsive condition. *J Endocrinol Invest*; 28: 151-156, 2005
53. Riggs AT, Dysken MW, Kim SW, Opsahl JA: A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics*; 32: 133-148, 1991
54. Kim JK, Summer SN, Schrier RW: Cellular action of arginine vasopressin in the isolated renal tubules of hypothyroid rats. *Am J Physiol*; 253: 104-110, 1987
55. Cadnapaphornchai MA, Kim YW, Gurevich AK, Summer SN, Falk S, Thurman JM, Schrier RW: Urinary concentrating defect in hypothyroid rats: Role of sodium, potassium, 2-chloride cotransporter and aquaporins. *J Am Soc Nephrol*; 14: 566-574, 2003
56. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W, Schrier RW: Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*; 289: 672-678, 2005
57. Rault RM. Case report: hyponatremia associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med Sci*; 305:318-20, 1993
58. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, Hew T, Reid S, Dugas J, Almond C, Wharam P, Weschler L: Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: Evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci USA*; 102(51): 18550-18555, 2005
59. Peach MJ: Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev*; 57: 313-370, 1977
60. Noakes T: Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med*; 13: 309-318, 2003

61. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC, Dugas J, Meeuwisse W, Noakes T, Reid S, Siegel A, Speedy D, Stuempfle K, Verbalis J, Weschler L: Exercise-Associated Hyponatremia (EAH) Consensus Panel: Consensus statement of the 1st International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sport Med*; 15: 208-213, 2005
62. Davis DP, Videen JS, Marino A, Vilke GM, Dunford JV, Van Camp SP, Maharam LG: Exercise-associated hyponatremia in marathon runners: A two-year experience. *J Emerg Med*; 21: 47-57, 2001
63. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ: Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Arch Intern Med*; 146(2):333-336, 1986
64. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med*; 102(2): 164-168, 1985
65. Arisaka O, Yabuta K. Hyponatremia caused by a reset osmostat. *J Pediatr*; 130: 162-3, 1997
66. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL: Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med*; 72: 339-353, 1982
67. Kahn T: Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. *Medicine*; 82: 170-176, 2003
68. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WL, Gitelman SE: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*; 352: 1884-1890, 2005
69. Decaux G, Vandergheynst F, Bouko Y, Parma J, Vassart G, Vilain C: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: High phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol*; 18: 606-612, 2007
70. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness and attention deficits. *Am J Med*; 119: 1-8, 2006
71. Cronin RE: Psychogenic polydipsia with hyponatremia: Report of eleven cases. *Am J Kidney Dis*; 9: 410-416, 1987
72. Arieff AI: Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*; 119(1): 59-64, 2006
73. Fraser CL, Arieff AI: Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*; 102: 67-77, 1997
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*; 88: 303-309, 1991

75. Brunner JE, Redmons JM, Haggart AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*; 27: 61-66, 1990
76. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, Veer S, Biesen W, Nagler N, on behalf of the Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia *Nephrol Dial Transplant* 29 (Suppl. 2): ii1–ii39, 2014
77. Kokko JP: Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. *Kidney Int*; 69(8): 1291-1293, 2006
78. Lauriat SM, Berl T: The hyponatremic patient: Practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol*; 8(10): 1599-1607, 1997
79. Musch W, Decaux G: Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM*; 91: 749-753, 1998
80. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Dişli JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson A.Ş, Schollmeyer MP, Sobotka PA: Akut dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için intravenöz diüretikler karşı Ultrafiltrasyon: *J Am Coll Cardiol*. 13; 49 (10): 1136, 2007.
81. Arai Y, Fujimori A, Sasamata M, Miyata K: New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: Research and development of conivaptan hydrochloride (YM087), a drug for the treatment of hyponatremia. *J Pharmacol Sci*; 109(1): 53-59, 2009
82. Kantarcı G ve Demiran G: New Options for Old Diseases: Aquaretics (Vasopressin Receptor Antagonists) *Turk Neph Dial Transpl*; 20 (1): 14-18, 2011
83. Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, Sasamata M: Vasopressin receptor antagonists: Potential indications and clinical results. *Curr Opin Pharmacol*; 7(2): 124-129, 2007
84. Filippatos G, Parissis JT: Vasopressin antagonists for the treatment of acute decompensated heart failure: When, for whom, for how long, and on what standard therapy? *Card Fail*; 14(8):648-650, 2008
85. Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol*; 35(11): 1495-1499, 2003
86. Gross P: Treatment of hyponatremia. *Internal Medicine*; 47: 885-891, 2008
87. Zmily HD, Daifallah S and Ghali K J: Tolvaptan, hyponatremia and heart failure *Int J Nephrol Renovasc Dis.*; 4: 57–71, 2011
88. 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.*; 12: 367-374, 2010

89. O' Connor CM, Miller AB, Blair JE, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, Carson P, Haass M, Hauptman PJ, Metra M, Oren RM, Patten R, Piña I, Roth S, Sackner-Bernstein JD, Traver B, Cook T, Gheorghide M: Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: Results from efficacy of vasopressin antagonist heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J*; 159: 841-849, 2010
90. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, CzerwiecFS, Orlandi C SALT Investigators: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl JMed*; 355: 2099-2112, 2006
91. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, LongWA, Smith N: Efficacy and safety of oral conivaptan: A V1A / V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic placebo controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*; 91: 2145-2152, 2006
92. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, SternsRH: Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel recommendations. *Am J Med*; 120: 1-21, 2007
93. Martín-Llahí M, Guevara M, Ginès P: Hyponatremia in cirrhosis: Clinical features and management. *Gastroenterol Clin Biol*; 30(10): 1144-1151, 2006
94. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D; HypoCAT Study Investigators: Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: A randomized trial. *Hepatology*; 48(1): 204-213, 2008
95. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, TavazziL, for the International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes: Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research: *Circulation*; 112: 3958-3968, 2005
96. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, ElkayamU, Barbagelata A, Ghali JK, Benza RL, McGrew FA, Klapholz M, Ouyang J, Orlandi C, for the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV inCHF) Investigators: Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: A randomized controlled trial: *JAMA*; 291: 1963-1971, 2004
97. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Vasopressin V2-Receptor Blockade With Tolvaptan in Patients With Chronic Heart Failure: et al. *Circulation*.; 107: 2690-2696, 2003
98. Wang X, Wu Y, Ward C J, Harris PC, Torres VE: Vasopressin indirectly regulates cyst growth in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(1): 102-108
99. Değirmenci Y, YılmazY, Hayretdağ C, Karaman H. A Case of Oxcarbazepine-Induced Severe Hyponatremia. *Epilepsi* 2011; 17(2): 58-60

100. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(2): 222-8.
101. Parikh C, Kumar S, Berl T. Disorders of water metabolism. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Mosby: Elsevier; 2000.p.87-107.
102. Arieff, Llach, Massry: *Medicine*, 55: 121, 1976
103. Deitelzweig SB, Mc Cormick L. Hyponatremia in hospitalized patients: the potential role of tolvaptan. *HospPract* 2011; 39(3):87-98, 1995
104. Dzau VJ, Hollenberg NK. Renal Response to Captopril in Severe Heart Failure: Role of Furosemide in Natriuresis and Reversal of Hyponatremia. *Annals of Internal Medicine*; 100 (6): 777-782,. 1984.
105. Kromer EP, Riegger GA, Liebau G, Kochsiek K. Effectiveness of converting enzyme inhibition (enalapril) for mild congestive heart failure. *Am J Cardiol*; Feb 15;57(6):459-62, 1986
106. Fenoglio I, Guy C, Beyens MN, Mounier G, Marsille F, Mismetti P. Drug Induced hyponatremia. About a series of 54 cases notified to other regional center of pharmacovigilance of Saint- Étienne. *Thérapie*; 66:139-48, 2011
107. Mehrotra R, Khanna R: peritoneal ultrafiltration for chronic congestive heart failure: rationale, evidence and future cardiology; 96:177-182, 2001
108. Sjoblom E, Hojer J, Ludwigs U, Pirskanen R. Fatal hyponatremic brain edema due to common Gastroenteritis with accidental water intoxication. *Intensive Care Med*; 23: 348- 50. 3, 1997
109. Han DS, Cho BS. Therapeutic approach to hyponatremia. *Nephron*; 92: 9-13, 2002
110. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*; 21(1): 7-17, 2014
111. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*; 17(6): 756-65, 2012
112. Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-Related Hyponatremia. *ClinMedRes*; 5(4): 228–37, 2007
113. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with head and neck cancers: review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 106: 878- 83, 1997
114. Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer*; 53(2): 211-5, 2006



115. Ma F, Liu X, Hu C, Huang M. Clinical features and prognosis analysis of small-cell lung cancer complicated with hyponatremia. *Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban*; 36(1):647, 2011
116. Dhaliwal HS, Rohaniter AZS, Gregory W. Combination chemotherapy for intermediate and high gradenon -Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*; 68(4): 767-74, 1993
117. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, von der Maase H. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell lcarcinoma. *Br J Cancer*; 102(5): 867-72. 2010
118. Kelsey JE, Nemeroff CB. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2433-45, 2000.
119. Beers E, vanPuijenbroek EP, Bartelink IH, van der Linden CM, Jansen PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or Hyponatraemia associated with valproic Acid: four case reports from the Netherlands and a case/noncase analysis of vigibase. *Drug Saf*; 33: 47-55, 2010
120. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *ClinNeuropharmacol*; 33: 293-6, 2010
121. Bève E, Beck E, Pinto E, Anseau M. Inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by sodium valproate. *Rev Med Liege*; 65: 6-9, 2010
122. Keskin S, Eralp Y. *Onkolojik Aciller. Klinik Gelişim*; 24;10-13, 2011
123. Reynolds RM, Seckl JR. Hyponatremia for the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 63: 366-374, 2005
124. Udelson JE, Mc Grew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on theeffect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll cardiol*;49:2151-9, 2007
125. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. *JAMA*; 297: 1319-31, 2007
126. Petereit C, Zaba O, Teber I, Lüders H, Grohé C. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan. *BMC Pulm Med*; DOI: 10.1186/1471-2466-13-55, 2013
127. Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. *Cancer*;120(5):744-51, 2014