

Suat AKGÜR¹

Fizyolojik Su balansı

Vücut sıvılarının tonisitesinin dar bir fizyolojik aralık içerisinde tutulması, su alımı ve atılımını kontrol eden homeostatik mekanizmalarla mümkün kılınmıştır. Arginin vazopressin (AVP) veya anti-diüretik hormon (ADH) olarak bilinen vazopressin, böbrek toplayıcı sistemi üzerindeki etkisi ile suyun atılımını yönetir. Hipotalamusta bulunan osmoreseptörler, tonisitedeki değişikliklere yanıt olarak AVP'nin sekresyonunu kontrol ederler. Stabil durumda su alımı ve atılımı dengededir.

Su alımı serum osmolalitesini 285-290 mOsm / kg H₂O'luk bir fizyolojik sınır içinde muhafaza etme ihtiyacı ile düzenlenir. Su ve solüt alımındaki büyük dalgalanmalara rağmen, vücut sıvılarının toplam solüt konsantrasyonu (yani tonisite) neredeyse sabit tutulur. İdrarı konsantre ve dilüe etme yeteneği idrar çıkışındaki geniş esnekliğe izin verir. Su yükleme sırasında, dilüsyon mekanizmaları günlük 20-25 litre idrar atılımına izin verirken su alımında kısıtlanma olduğunda idrar hacmi 0.5 L / gün'e kadar düşebilir (1-3).

Vasopressin

AVP, idrar konsantrasyonunu belirlemede kritik bir rol oynar. Hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler magnosellüler çekirdekler tarafından sentezlenen ve salgılanan 9 amino asitlik siklik bir peptiddir. AVP, 15-20 dakikalık bir yarı ömre sahiptir ve karaciğer ve böbrekte hızla metabolize edilir.

¹ Uzm. Dr. Suat AKGÜR, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği suatakgur@yahoo.com

Osmotik Demiyelinizasyon

Hiponatremik hastalarda hiponatreminin düzeltilmesinin bir komplikasyonu olarak başka bir nörolojik sendrom ortaya çıkabilir. Osmotik demiyelinizasyon sıklıkla santral ponsu etkiler ve bu nedenle de santral pontin miyelinolizis (CPM) olarak adlandırılır. Her yaşta ortaya çıkabilir. Osmotik demiyelinizasyon sendromu özellikle karaciğer transplantasyonu sonrası sık görülür ve otopsi serilerinde %13-29'luk bir insidans bildirilmiştir. CPM riski hiponatreminin şiddeti ve kronikliği ile ilişkilidir. Nadiren > 120 mmol / L serum $[Na^+]$ veya kısa süreli hiponatremi (<48 saat) ile oluşur. Semptomlar bifaziktir. Başlangıçta, serum $[Na^+]$ 'nın hızlı düzeltilmesi ile ilişkili generalize ensefalopati vardır. Düzeltmeden 2 ila 3 gün sonra, hastada davranış değişiklikleri, kranial sinir paralizileri ve ilerleyici zayıflık, kuadripleji ve "locked in" sendromu görülebilir. T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, kontrastlanmayan ve hiperintens pontin ve ekstrapontin lezyonları gösterir. Bu lezyonlar olaydan 2 hafta sonrasına kadar ortaya çıkmayabilir, bu nedenle görüntüleme başlangıçta normal ise miyelinolizis tanısı göz ardı edilmemelidir. Osmotik demiyelinizasyon sendromunun patogenezi kesin değildir. İlk öneri sodyum-bağlı amino asit taşıyıcılarının (ör., SNAT2) hipotoniklik tarafından down-regüle edilmesi, böylece osmolitlerin beyine dönüşünün geciktirilmesi ve sonuçta hiponatreminin düzeltilmesine daha duyarlı hale getirilmesidir (17, 18). $[Na^+]$ ve $[K^+]$ birkaç saat içinde normale dönmesine rağmen, osmotik olarak aktif solütlerin normal seviyelere dönmek için birkaç güne ihtiyacı vardır. Bu geçici dengelessizlik serebral dehidratasyona neden olur ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açabilir. Astrositler, proinflatuar sitokinlerin ekspresyonu ile sonuçlanan mikroglyal hücreleri aktive ederek, hastalığın erken bir hedefi gibi görünmektedir (19). CPM aslen ölümcül olarak kabul edilirken, önemli sayıda hasta, başlangıçta ciddi semptomlar olsa bile, kısmen nörolojik iyileşmeye sahip olabilir ve bu da, osmotik demiyelinizasyonun reversibl formları olduğunu düşündürmektedir.

Hiponatremi Tedavisi

Hiponatremi tedavisinin 4 önemli amacı vardır.

1. Serum sodyum konsantrasyonunda daha fazla düşüşü önlemek
2. Beyin herniasyonu gelişme riski olan hastalarda kafa içi basıncını azaltmak
3. Hiponatremi semptomlarını hafifletmek ve/veya gidermek
4. Osmotik demiyelinizasyon sendromu (ODS) riski taşıyan hastalarda hiponatreminin aşırı ve hızlı düzeltilmesini önlemek

Tedaviyi semptomlar ve hiponatreminin süresi belirler. Akut hiponatremik hastalar (48 saat içinde gelişen), hiponatremi düzeltilmediği takdirde, serebral ödemden kalıcı nörolojik sekel gelişimi için büyük risk altındadır. Kronik hiponatremi olan hastalar hiponatremi çok hızlı düzeldiğinde ozmotik demiyelinizasyon riski altındadır.

Akut semptomatik hiponatremi tedavisi

Nöbet veya diğer nörolojik bulgularla birlikte akut semptomatik hiponatremi neredeyse her zaman hipotonik sıvı alan hastanede yatan hastalarda gelişir. Acil tedavi edilmelidir çünkü akut serebral ödem riski osmotik demiyelinizasyon riskinden fazladır. Akut hiponatremide beyin su içeriğini azalttığı hücre hacim adaptif yanıtı kadın hormonları tarafından inhibe edilebilir, bu kadın dominantını açıklayabilir.

Hipoksinin katkısı da önemli olabilir, çünkü hipoksi, deney hayvanlarında hiponatremi ile birleştiğinde; volüm adaptif yanıtı ortadan kaldırır bu da beyin ödemi ve mortalite artışı ile sonuçlanır (20). Akut semptomatik hiponatremi ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar yıkıcı olduğundan, hastalar %3'lük NaCl ile hızlı tedaviye ihtiyaç duyarlar (21-23). Serebral ödemi tersine çevirmek için 4 ila 6 mmol / L'lik hızlı bir artış yeterli gibi görünmektedir; normal seviyelere düzeltme gereksizdir (24). İlk tedavi, 60 dakikada 1-2 ml / kg %3'lük NaCl infüzyonunu kapsamalıdır. Loop diüretigi uygulanması, serbest su atılımını artırır ve serum $[Na^+]$ normalleşmesini hızlandırır. Eğer hasta nöbet veya koma gibi ağır nörolojik semptomlar gösteriyorsa, %3'lük NaCl daha yüksek oranlarda infüze edilebilir (4-6 ml / kg / saat). Nörolojik ve pulmoner değişiklikler için hastalar dikkatle izlenmeli ve serum elektrolitleri her 2 saatte bir kontrol edilmelidir.

Kronik Semptomatik Hiponatremi Tedavisi

Hiponatreminin gelişmesi 48 saatten fazla ise ya da sürenin bilinmemesi halinde, düzeltme dikkatli yapılmalıdır. Nörolojik semptomlara neden olan durum; hiponatreminin düzeltme oranı mı yoksa düzeltme büyüklüğü mü olduğu tartışmalıdır. Bu iki değişkeni ayırmak zordur çünkü hızlı bir düzeltme oranına genellikle belirli bir süre zarfında daha büyük bir mutlak düzeltme büyüklüğü eşlik eder. Aşağıdaki üç önemli ilke tedaviyi yönlendirir:

1. Şiddetli kronik hiponatremide serebral su yaklaşık %10 artmış olduğundan, hedef ilk 24 saatte serum sodyum seviyesini %10 veya yaklaşık 10 mmol / L artırmaktır.

2. Herhangi bir saatte 1,0-1,5 mmol / L'lik düzeltme oranı aşılmamalıdır.
3. Tedavinin amacı 6-10 mmol / L / gün arasında bir artıştır, ancak 12mmol / L /gün ve 18 mmol / L / 48 h'den fazla arttırılmaz.

Çeşitli infüzyonlarla serum sodyumundaki beklenen değişiklikleri değerlendirmek için çok sayıda formül kullanılmıştır, ancak Adroge ve Madias tarafından önerilen en yaygın kullanılanıdır (25). İlk tedavi aşamasında faydalı olmasına rağmen devam eden renal ve ekstrarenal kayıpları hesaba katmaz, bu nedenle genellikle formül tarafından tahmin edilenden daha büyük bir düzeltme ile sonuçlanır (26). Aşırı düzeltme riski, DDAVP'nin birlikte uygulanmasıyla hafifletilebilir ve böylece hipotonik idrar atılımı önlenir. Önceden belirtilen sınırların aşılması durumunda, serum sodyumunun yeniden düşürülmesi, dekstrozu sıvı infüzyonu ve desmopressin uygulanması ile sağlanabilir (27).

Kronik Asemptomatik Hiponatremi Tedavisi

Kronik hiponatremili hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Bununla birlikte, epidemiyolojik veriler tutarlı bir şekilde normal serum sodyum seviyeleri ile eşleştirilmiş kontrollerden daha yüksek mortalite oranlarını göstermektedir. Nörolojik testler, hiponatreminin düzeltilmesiyle tersine dönen yürüme bozuklukları da dahil olmak üzere sıklıkla hafif nörolojik bozuklukları ortaya çıkarır. Bu düşme ve kırık riskini artırır (28, 29). Bu nedenle, "asemptomatik" hastalar bile, özellikle de yürüme instabilitesi veya devamlı düşme yaşıyorsa, serum sodyum düzeyini normale yakın seviyeye getirmek için tedavi edilmelidir. Bu hastalar ayrıca hipotiroidizm, adrenal yetmezlik ve SIADH açısından da değerlendirilmeli ve ilaçları gözden geçirilmelidir.

Sıvı Kısıtlaması

Kronik hiponatremi hastalarında sıvı kısıtlaması ve hiponatremi ile ilişkili ilaçların varsa kesilmesi tedavinin temel taşıdır. Tüm sıvıların alımı kısıtlanmalı ve fruktoz içeren sıvılar yasaklanmalıdır çünkü fruktoz, AVP salınımını ozmolariteden bağımsız olarak uyarır. Hastalar uyumlu ise bu yaklaşım genellikle başarılı olur.

İdrar $[Na^+]$ ve $[K^+]$ ölçümleri gerekli sıvı kısıtlama derecesini yönlendirebilir (30).

Bir hiponatremi registrisinin raporuna göre sıvı kısıtlaması yapılan hastalarda gözlemlenen serum sodyum miktarındaki artış, başlangıçtaki serum sodyum değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş (31).

Dilüsyon kusuru o kadar şiddetliyse, 1 litreden daha az sıvı kısıtlaması gereklidir veya serum Na^+ konsantrasyonu hala düşük kalırsa ($<130\text{mmol/l}$), solut ekskresyonunun artırılması veya farmakolojik AVP'nin inhibisyonu gibi tedaviye alternatif bir yaklaşım düşünülmelidir.

Solüt ekskresyonunun artırılması

Hasta sıvı kısıtlamasına yanıt vermiyorsa solüt alımı, solüt ve serbest suyun atılmasında zorunlu bir artışı kolaylaştırmak için arttırılabilir (32). Bu, idrardaki Cosm oranını arttırmak için diyetteki oral tuz ve protein alımını artırarak başarılabılır. Hiponatreminin yönetiminde yüksek sodyum alımı (2-3 g ek tuz) ile birlikte loop diüretikleri etkilidir. Tek bir doz diüretik (40mg furosemide) genellikle yeterlidir, ancak ilk 8 saatte diürezin günlük toplam idrar çıkışının %60'ından az olması durumunda iki katına çıkarılmalıdır.

Vasopressin farmakolojik inhibisyonu

Vaptanlar, toplayıcı kanal tübül epitelyal hücrelere AVP bağlanmasını bloke eden ve elektrolit atılımını önemli ölçüde değiştirmeden serbest su atılımını arttıran yeni oral V2 reseptör antagonistleridir. Vaptanlar övolemik ve hipervolemik hastalarda hiponatreminin tedavisinde etkilidir (33-36). Bir V2 ve V1a antagonisti olan konivaptan, intravenöz kullanımı olan tek vaptandır, tedavi 4 günle sınırlandırılmalıdır çünkü güçlü bir sitokrom P-450 3A4 (CYP3A4) inhibitörüdür (34). Oral bir V2 antagonisti olan Tolvaptan, şu anda 15 ila 60 mg / gün dozlarında mevcuttur. Alternatif bir tedavi olan demeklosiklin yemeklerden 1-2 saat sonra 600-1200 mg/gün dozunda kullanılır; kalsiyum, alüminyum ve magnezyum içeren antasitlerle birlikte kullanılmamalıdır. Etki başlangıcı genellikle tedavi başlangıcından 3 ile 6 gün sonra olmaktadır. Doz su alımını sınırlamayan ve serum sodyumunu belli aralıkta tutan minimum doza titre edilmelidir. Fotosensitivite gelişebilir ve çocuklarda diş veya kemik anormallikleri oluşabilir. Poliüri, tedaviye uyumsuzluk oluşturur ve özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olan hastalarda nefrotoksisite oluşturabilir. Lityum daha önce AVP antagonize etmek için kullanıldı, ancak vaptanlar ve demeklosiklin pratikte yerini almıştır.

Hipovolemik Hiponatremi Tedavisi

Tiyazidler özellikle yaşlı kadınlara reçete edildiğinde serum $[\text{Na}^+]$ izlenmeli ve su alımı kısıtlanmalıdır. Hiponatremi gelişirse tiyazid kesilmelidir. Hiponatremi ile doğrudan ilişkili olan nörolojik sendromlar hipovolemik hiponatremide na-

dirdir çünkü hem Na^+ hem de su kaybı beyindeki oluşabilecek bir ozmotik kaymayı sınırlar. HDS hacminin kristalloidler veya kolloidler ile restorasyonu, AVP'nin non-osmotik salınımını durdurur. Bu hastalarda AVP antagonistleri kullanılmamalıdır (37).

Hipervolemik Hiponatremi Tedavisi

Konjestif Kalp Yetmezliği: Su ve sodyum kısıtlaması kritiktir. ACE inhibitörleri ve loop diüretiklerinin kombinasyonu, kalp debisini artırır, böylece su atılımını bozan nörohumoral medyatörleri azaltır. Furosemid ayrıca toplayıcı tübül üzerindeki AVP etkisini azaltır. Tiazidlerden kaçınılmalıdır çünkü üriner dilüsyonu bozar ve hiponatremiyi kötüleştirir. V2 antagonistleri kalp yetmezliği olan hastalarda serum sodyumunu artırır ve bu hastalarda serum sodyum yükselmesi uzun süreli iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (33, 38). Bununla birlikte, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda daha büyük randomize kontrollü EVEREST çalışmasında, tolvaptanın uzun dönem klinik sonuçlarını değiştirmediği gösterilmiştir.

Siroz: Su ve sodyum kısıtlaması tedavinin temelidir. Loop diüretikleri su atılımı ile fayda sağlar. V2 antagonistleri, su atılımını artırır ve serum Na^+ 'yı artırır. Sirozda vaptanlara verilen yanıt, SIADH veya KKY'li hastalara göre daha zayıftır, bu da AVP-bağımsız mekanizmaların da hiponatremiye katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Hipernatremik Bozukluklar

Hipernatremi, 145 mmol /L üzerinde serum Na^+ olarak tanımlanır ve serum hiperosmolaritesini yansıtır. Renal konsantrasyon mekanizması, su kaybına ve hiperosmolariteye karşı ilk savunma mekanizmasını oluşturur. İdrar konsantrasyonu bozuklukları, solüt klirensinin azalmasından (azalan GFR ile) veya Henle çıkan kalın kolunda (loop diüretikleri) azalmış serum Na^+ ve Cl^- reabsorpsiyonu nedeniyle interstisyel hipertonsite oluşturamamasından, azalmış medüller üre birikiminden (zayıf beslenme) kaynaklanabilir. Hipernatremi ayrıca AVP'nin serbest bırakılamaması veya yanıt vermemesinden kaynaklanabilir. Susuzluk, hipernatreminin önlenmesinde ilk ve en önemli savunma mekanizmasıdır.

Hipernatreminin Etiyolojisi ve Sınıflandırılması

Hipernatremisi olan hastalar, volüm durumuna göre üç geniş kategoriye ayrılır (39).

Hipovolemi: Düşük Toplam Vücut Sodyumuyla İlişkili Hipernatremi

Hipovolemik hipernatremisi olan hastalar, hem Na^+ , hem de su kaybına uğrarlar, ancak nispeten su kaybı daha fazla olur. Fizik muayenede ortostatik hipotansiyon, taşikardi, boyun damarları dolgunluğunun azalması, zayıf cilt turgoru ve zihinsel durum değişikliği dahil olmak üzere hipovolemi belirtileri vardır. Hastalar genellikle böbreklerden veya gastrointestinal (GI) sistemden hipotonik su kaybına sahiptir; GI kayıpta idrar $[\text{Na}]$ düşük olacaktır.

Hipervolemi: Artmış Toplam Vücut Sodyumuyla İlişkili Hipernatremi

Hipernatreminin en az görülen şeklidir. Metabolik asidoz, hiperkalemi ve kardiyopulmoner arrest tedavisi için %3 NaCl ve NaHCO_3 gibi hipertonic solüsyonların uygulanmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, yüksek Na^+ konsantrasyonlu bir diyaliz tedavisi sonrası gelişebilir. Artmış kafa içi basıncının tedavisi için manitole alternatif olarak hipertonic salin solüsyonlarının kullanımıyla terapötik hipernatremi de yaygınlaşmaktadır (24). Hipernatremi, aynı zamanda hastanede yatan, hipotalbüminemik, ödemli ve idrarlarını konsantre edemeyen böbrek yetmezliği olan hastalarda giderek daha fazla tanı almaktadır.

Övolemi: Normal Vücut Sodyumuyla İlişkili Hipernatremi

Su kaybına sekonder hipernatremi olan hastaların çoğu, normal total vücut Na^+ ile övolemik görünmektedir çünkü sodyum içermeyen su kaybı, şiddetli olmadıkça volüm kontraksiyonuna yol açmaz. Su kaybı, su alımı bozukluğu eşlik etmedikçe hipernatremiye neden olmamaktadır. Hipodipsi yaygın olmadığından, hipernatremi genellikle sadece suya erişimi olmayanlarda ve susuzluk algısı değişebilen çok küçük çocuklarda ve yaşlılarda gelişir. Ekstrarenal su kaybı, febril veya diğer hipermetabolik durumlarda deri ve solunum yolundan meydana gelir ve osmoreseptor-AVP-böbrek tepkisi sağlam olduğundan yüksek idrar osmolalitesiyle ilişkilidir. İdrar sodyum konsantrasyonu alım ile ilişkili olarak değişkendir. Övolemik hipernatremiye yol açan renal su kaybı, AVP üretimi veya salınmasındaki bir kusurdan (santral diabetes insipidus [Dİ]) veya toplayıcı tübül AVP'ye yanıt vermemesinden (nefrojenik DI) kaynaklanır. Hiperosmolalitenin gelişmesine karşı savunma, susuzluğun uygun şekilde uyarılmasını ve hastanın su içerek tepki verme yeteneğini gerektirir.

Poliürik bozukluklar, C osm 'daki veya Csu 'daki bir artıştan kaynaklanabilir. Loop diüretik kullanımı, renal tuz kaybı, fazla tuz alımı, kusma (bikarbonatüri),

alkali uygulaması ve mannitol uygulaması (idrar söktürücü olarak, mesane lavajı veya beyin ödemi tedavisi için) ile Cosm'de bir artış meydana gelir. Aşırı su alımı (psikojenik polidipsi) veya böbrek konsantrasyon mekanizmasındaki (DI) anormalliklerde Csü'da bir artış meydana gelir.

Diabetes Insipidus

DI, poliüri ve polidipsi ile karakterizedir ve AVP etkisindeki kusurlardan kaynaklanır. Santral ve nefrojenik DI ve primer polidipsi hastaları poliüri ve polidipsi ile başvurur. Bunun varlığı, AVP seviyelerinin ölçümleri ve bir su kısıtlama testine yanıt ve ardından AVP uygulaması ile klinik değerlendirme ile ayırt edilebilir.

Santral DI

Klinik: Santral DI genellikle ani bir başlangıca sahiptir. Hastaların sürekli sıvı ihtiyacı vardır, soğuk su tercihi vardır ve tipik olarak noktüri vardır. Bunun aksine, kompulsif su içen kişi başlangıç hakkında belirsiz bir geçmiş verebilir ve su alımı ve idrar çıkışında büyük farklılıklar gösterebilir. Noktüri, kompulsif su içenlerde alışılmadık bir durumdur. 295 mOsm / kg H₂O'dan daha yüksek serum ozmolalitesi, santral DI'yi ve 270 mOsm / kg H₂O'dan az, kompulsif su içmeyi önerir.

Nedenleri: Santral DI, hastaların %50'sinde CNS'yi etkileyen enfeksiyon, tümörler, granülom ve travmadan kaynaklanır; diğer %50'si idiyopattır. 79 çocuk ve genç yetişkinin katıldığı bir çalışmada, santral DI hastalarının yarısı idiyopattı. Diğer yarısında ise tümörler veya Langerhans hücreli histiositoz vardı; (40) bu hastalar, idiyopatik hastalığı olan hastalara kıyasla %80 ön hipofiz hormonu eksikliği gelişme riskine sahipti. Otozomal dominant DI, provasopressin peptidinin "yanlış katlanmasına" neden olan AVP için bir öncü gendeki nokta mutasyonlarından kaynaklanır. Hastalar yaşamın ilk yılında hafif bir poliüri ve polidipsi ile başvurur. Bu çocukların fiziksel ve zihinsel gelişimi normaldir. Diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (Wolfram sendromu) ile ilişkili nadir bir otozomal resesif merkezi DI vardır (44). DI, Wolfram sendromunda genellikle kısmi ve kademelidir. Kromozom 4 ile bağlantılıdır ve mitokondriyal DNA'daki anormallikleri içerir.

Yaklaşık 100 hastada, santral DI ve yetersiz susuzluğun kombinasyonunu içeren nadir bir klinik durum bildirilmiştir. AVP salgılanması ve susuzluğun her ikisi de bozulduğunda, etkilenen hastalar tekrarlayan hipernatremi ataklarına karşı savunmasızdır. Eskiden esansiyel hipernatremi olarak adlandırılan bu bozukluğa artık susuzluk eksikliği veya adipsik DI ile santral DI deniyor.

Ayırıcı Tanı: Dolaşan AVP'nin radyoimmunoassay ile ölçülmesi veya daha yakın zamanlarda, kopeptin seviyelerinin ölçülmesi, meşakkatli olan su kısıtlama testine tercih edilmektedir. Bazal koşullar altında, AVP seviyeleri yardımcı değildir çünkü poliürik bozukluklar arasında önemli bir örtüşme vardır. Su kısıtlama testinden sonra ölçüm daha kullanışlıdır.

Tedavi: Santral Dİ hormon replasmanı veya farmakolojik ajanlarla tedavi edilir. Akut durumlarda, renal su kayıplarının yoğun olduğu durumlarda, desmopressin tercih edilen tedavi olarak sulu AVP'nin (Pitressin) yerini almıştır. Kronik santral Dİ için, desmopressin asetat tercih edilen ajandır. Uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir ve sulu AVP'nin önemli vazokonstriktif etkilerinin hiçbiri yoktur. Desmopressin, her 12 ila 24 saatte bir intranazal olarak 10 ila 20 mikrogram dozunda uygulanır. İyi tolere edilir, gebelikte kullanımı güvenlidir ve dolaşımdaki AVPase enzimi ile bozulmaya karşı dirençlidir. Oral desmopressin (her 12 saatte bir 0.1 ila 0.8mg) ikinci basamak tedavi olarak mevcuttur. Kısmi Dİ hastalarında desmopressinin tedavisine ek olarak, klorpropamid, klofibrat ve karbamazepin dahil AVP salınımını güçlendiren ajanlar kullanılabilir.

Konjenital Nefrojenik Dİ

Kalıtsal Dİ formları, AVP V2 reseptörleri veya AQP2 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır (40). İdrar hacimleri tipik olarak çok yüksektir ve hastaların suya erişimi yoksa şiddetli hipernatremi riski vardır. Bu nedenle, hastalar idrar çıkışına uyacak ve dehidratasyonu önlemeye yetecek kadar su içmelidir. Konjenital nefrojenik Dİ tedavisi kısmen etkilidir ve **tiazid diüretik, çok düşük tuzlu bir diyet ve indometasin** içerir. Sildenafilin, konjenital nefrojenik Dİ'li bir hastada idrar konsantrasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Simvastatin, hiperkolesterolemik hastalarda idrar AQP2 ve ozmolalitede bir artışa neden olur ve bu da konjenital nefrojenik Dİ'de faydalı olabileceğini düşündürür. Metformin, nefrojenik Dİ'nin kemirgen modellerinde idrar ozmolalitesinde sürekli bir artışa neden olur, ancak hastalarda test edilmemiştir (41).

Kazanılmış Nefrojenik Dİ

Edinilmiş nefrojenik Dİ, doğuştan nefrojenik Dİ'den daha yaygındır, ancak nadiren şiddetlidir. Edinilmiş nefrojenik Dİ'li hastalarda, maksimum idrar konsantrasyonunu geliştirme yeteneği bozulur, ancak idrar konsantre etme mekanizmaları kısmen korunur. Bu nedenle, idrar hacimleri 3 ila 4 L / gün'den azdır ve bu, konjenital veya santral Dİ'li veya primer polidipsili hastalarda görülen çok daha yüksek hacimlerle çelişir.

- ◆ **Kronik Böbrek Hastalığı:** Herhangi bir nedenden ötürü KBH olan hastalarda idrar konsantre etme kabiliyetinde bir kusur gelişebilir, ancak bu kusur en çok tubulointerstisyel hastalıklarda, özellikle medüller kistik hastalıkta belirgindir. İç medüller yapıların bozulması ve azalmış medüller konsantrasyonunun bir rol oynadığı düşünülmektedir; V2 reseptörü ve AQP2 ekspresyonundaki değişiklikler de katkıda bulunur.
- ◆ **Elektrolit Anormallikleri: Hipokalemi,** idrarı konsantre etme kabiliyetinde geri dönüşlü bir anormallığe neden olur. Hipokalemi, su alımını uyarır ve henle çıkan kalın kolundaki azalmış Na-Cl reabsorbsiyonu ile ilgili olan interstisyel tonisiteyi azaltır. İshal, kronik diüretik kullanımı ve primer hiperaldosteronizmden kaynaklanan hipokalemi, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) birikimini de azaltır ve AVP'ye duyarlı AQP2 ekspresyonunda bir azalmaya neden olur.

Hiperkalsemi de idrarı konsantre etme yeteneğini bozarak hafif polidipsiye neden olur. Patofizyolojik mekanizma multifaktöriyeldir ve henle çıkan kalın kolundaki azalmış AVP ile uyarılan adenilil siklazın neden olduğu medüller interstisyel tonisitede bir azalma ve kalsiyum algılama reseptörünün aracılık ettiği toplayıcı tübüllerde azalmış AQP2 ekspresyonu ile adenilil siklaz aktivitesinde bir kusuru içerir.

- ◆ **Farmakolojik Ajanlar:** Lityum, uzun süreli lityum tedavisi alan hastaların %50'sine varan oranda görülen nefrojenik DI'nin en yaygın nedenidir (4). Lityum, toplayıcı tübüllerde AQP2'nin down-regülasyonuna neden olur; deneysel olarak, poliüriye katkıda bulunabilecek siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu ve idrar prostaglandinlerini de artırır.

İdrar konsantre etme kabiliyetini bozan diğer ilaçlar, renal medüller adenilil siklaz aktivitesini azaltan ve böylelikle AVP'nin toplayıcı tübüller üzerindeki etkisini azaltan amfoterisin, foskarnet ve demeklosiklin'i içerir.

- ◆ **Orak Hücreli Anemi:** Orak hücre hastalığı ve özelliği olan hastalarda genellikle idrarı konsantrasyonda bir kusur vardır. Hipertonik medüller interstisyumda, "oraklanmış" kırmızı hücreler, vasa rektanin tıkanmasına ve papiller hasara neden olur.

Hipernatreminin Klinik Belirtileri

Belirtiler ve semptomlar çoğunlukla santral sinir sistemi ile ilgilidir ve değişen zihinsel durum, uyuşukluk, sinirlilik, huzursuzluk, nöbetler (genellikle çocuklarda), kas seğirmesi, hiperrefleksi ve spastisiteyi içerir. Ateş, bulantı veya kusma, zor

nefes alma ve yoğun susuzluk da ortaya çıkabilir. Çocuklarda akut hipernatremi- nin ölüm oranı % 10-70 arasında değişmektedir; hayatta kalanların üçte ikisinin nörolojik sekelleri vardır. Yetişkinlerde, 160 mmol / L' nin üzerindeki serum sodyum, %75 mortalite ile ilişkilidir, ancak bu, hipernatremiden ziyade ilişkili komorbiditeleri yansıtabilir. Kronik hipernatremi, KBH hastalarda bağımsız olarak daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (42).

Hipernatremi Tedavisi

Hipernatremi, öngörülebilir klinik ortamlarda ortaya çıkar ve önleme için fırsatlar sağlar. Hastanede yatan ve yaşlı hastalar bozulmuş susuzluk ve serbest suya bağımsız olarak erişememe nedeniyle risk altındadır (43). Akut böbrek hasarından kurtulma, katabolik durumlar, hipertonic solüsyonlarla tedavi, kontrolsüz diyabet ve yanıklar gibi belirli klinik durumlar, serum sodyum konsantrasyonuna ve artan serbest su uygulamasına çok dikkat etmelidir. Hipernatremi her zaman hiperosmolar bir durumu yansıtır. Bu hastaların tedavisinde birincil amaç, serum tonisitesinin eski haline getirilmesidir. Volüm restorasyonu, tonisitenin restorasyonundan önceliklidir; bu nedenle hipovolemik hipernatremik hastalarda sodyum içeren solüsyonlar övolemi sağlanıncaya kadar kullanılmalıdır. Daha sonra serum sodyum konsantrasyonunu azaltmak için dekstroz veya oral su alımı verilmelidir. Hipernatreminin düzeltilmesi gereken hız tartışmalıdır. Hayvan çalışmaları ve pediatrik hastalardaki vaka serileri, 0,5 mmol/L' nin üzerinde bir düzeltme oranının nöbete neden olduğunu göstermektedir. Serebral ödem, suyun beyne net hareketi ile hipernatreminin hızlı bir şekilde düzeltilmesinden de kaynaklanabilir.

Tedavi algoritması

Hipernatremide ilk değerlendirilecek olan hastanın volüm durumudur. Volüm durumuna göre hipovolemik, övolemik, hipervolemik olarak ayrılmaktadır.

Hipovolemik Hipernatremi:

Volüm açığının düzeltilmesi

- Hipovolemi iyileşene kadar izotonik uygulayın.
- Kayıp nedeninin tedavisi (insülin, obstrüksiyonun giderilmesi, ozmotik diüretiklerin çıkarılması vb.)

Sıvı açığının düzeltilmesi

- Sıvı açığını hesaplayın.

- Eksikliği ve devam eden kayıpları gidermek için %0,45 salin, % 5 dekstroz veya oral su tedavisi verilmelidir.

Övolemik Hipernatremi

Sıvı açığının düzeltilmesi

- Sıvı açığını hesaplayın.
- Eksikliği ve devam eden kayıpları gidermek için % 0,45 salin, % 5 dekstroz veya oral su tedavisi verilmelidir.
- Ciddi kayıplarla birlikte santral diabetes insipitusta sulu vasopressin (pitresin) 5 ünite subkutan 6 saatte bir verilmelidir. (Su zehirlenmesini önlemek için serum sodyumu yakından takip edilmelidir.)

Hipervolemik Hipernatremi

Sodyumun uzaklaştırılması, soruna neden olan ajanların kesilmesi, böbrek yetmezliği için gerektiğinde furosemid ve hemodiyaliz düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Verbalis J. Hyponatremia: epidemiology, pathophysiology, and therapy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1993;2(4):636-52.
2. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(5):852-62.
3. Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. Eur J Clin Nutr. 2010;64(2):115-23.
4. Bichet DG. Molecular and cellular biology of vasopressin and oxytocin receptors and action in the kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1994;3(1):46-53.
5. Sanghi A, Zaringhalam M, Corcoran CC et al. A knowledge base of vasopressin actions in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2014 Sep 15;307(6):F747-55.
6. Nguyen MK, Ornekian V, Butch AW, Kurtz I. A new method for determining plasma water content: application in pseudohyponatremia. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292(5):F1652-F56.
7. Stanhewicz AE, Kenney WL. Determinants of water and sodium intake and output. Nutr Rev. 2015;73 Suppl 2:73-82.
8. Rakova N, Kitada K, Lerchl K et al. Increased salt consumption induces body water conservation and decreases fluid intake. J Clin Invest. 2017;127(5):1932-43.
9. Clark WF, Sontrop JM, Huang SH et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. AMA. 2018;319(18):1870-9.
10. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2008;52(1):144-53.
11. Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, Mendez-Bailon M, Marco-Martinez J. Drug-induced hyponatremia: an updated review. Minerva Endocrinol. 2014;39(1):1-12.
12. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl J Med. 2005;352(15):1550-66.
13. Daphnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, et al. Acute renal failure, translocational hyponatre-

- mia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(4):c143–c8.
14. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, et al. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J.* 2010;40(8):574–80.
 15. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2064–72.
 16. Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(4):259–77.
 17. Thurman JM, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Wilcox CS, ed. *Therapy in Nephrology and Hypertension.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008:337–352.
 18. Franchi-Gazzola R, Dall'Asta V, Sala R, et al. The role of the neutral amino acid transporter SNAT2 in cell volume regulation. *Acta Physiol (Oxf).* 2006;187(1–2):273–83.
 19. Gankam Kengne F, Nicaise C, Soupart A et al. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(10):1834–45.
 20. Vexler ZS, Ayus JC, Roberts TP et al. Hypoxic and ischemic hypoxia exacerbate brain injury associated with metabolic encephalopathy in laboratory animals. *J Clin Invest.* 1994;93(1):256–64.
 21. Joergensen D, Tazmini K, Jacobsen D. Acute Dysnatremias - a dangerous and overlooked clinical problem. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019;27(1):58.
 22. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med.* 2008;18(2):111–21.
 23. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(suppl 2):i1–i39.
 24. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 2008;70(13):1023–9.
 25. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21): 1581–9.
 26. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z et al. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1110–7.
 27. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM et al. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):331–6.
 28. Rondon-Berrios H, Berl T. Mild Chronic Hyponatremia in the Ambulatory Setting: Significance and Management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2268–2278.
 29. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Q J Med.* 2008;101(7):583–8.
 30. Furst H, Hallows KR, Post J et al. The urine/serum electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci.* 2000;319(4):240–4.
 31. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int.* 2015;88(1): 167–7.
 32. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1076–8.
 33. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2099–112.
 34. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2007;27(5):447–57.
 35. Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L et al. Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatremia. *Am J Med.* 2011;124(10):977.e1–977.e9.
 36. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiade M et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):325–37.
 37. Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2207–16.

38. Rossi J, Bayram M, Udelson JE et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card Care*. 2007;9(2):82–96.
39. Berl T, Schrier RW. Disorders of water metabolism. In: Schrier RW, ed. *Renal and Electrolyte Disorders*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1–44.
40. Bichet D. Nephrogenic and central diabetes insipidus. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:2055–81.
41. Sands JM, Klein JD. Physiological insights into novel therapies for nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(6): F1149–F52.
42. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*. 2012;125(5):677–84.
43. Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Hypernatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? *Crit Care Med*. 1999;27(6):1105–8.
44. Sarahian S, Pouria MM, Ing TS, Sam R. Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(11):1817–21.