SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HASTANEDE YATAN HASTALARDA HİPONATREMİ PREVALANSI, ETİYOLOJİSİ VE HASTANE İÇİ MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Halil Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2022

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HASTANEDE YATAN HASTALARDA HİPONATREMİ PREVALANSI, ETİYOLOJİSİ VE HASTANE İÇİ MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Halil Yılmaz

Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Esra Ataoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca değerli fikir, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, tez hazırlama sürecimin her aşamasında büyük emeği olan, her an ve her konuda akıl danışabildiğim çok saygıdeğer hocam, tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na çok teşekkür ediyorum.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimimin başlarında beraber çalışma fırsatı bulduğum, genel dahiliye nosyonu kazanmamda büyük emeği olan, desteğini hiç esirgemeyen çok değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Zeynep KARAALİ'ye

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Doç.Dr. Egemen Cebeci, Uzm. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu, Doç. Dr. Süleyman Ahbap, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu, Uzm. Dr. Namık Yiğit, Doç. Dr. Mehmet Yamak'a

Eğitimimde pay sahibi olan tüm hocalarım, iç hastalıkları uzmanları ve yandal uzmanlarına

Hayatımın her döneminde desteklerini hep yanımda hissettiğim, sonsuz güven ve sevgiyi tattıran, hayatımdaki tüm başarılarımın en büyük ortağı hep minnettar kalacağım canım annem Mücella Yılmaz ve canım babam Sezai Yılmaz'a

Hayatıma girdiği günden beri sonsuz desteğini hiç esirgemeyen hayat arkadaşım Aydan Karabacak Yılmaz'a

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

SİMGELER VE KISALTMALAR iv

TABLO LİSTESİ v

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT ix

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. TANIM 2

2.2. HİPONATREMİNİN SINIFLANDIRILMASI VE PATOGENEZİ 2

2.2.1. Hipoosmolar Hiponatremi 3

2.2.2. İzotonik Hiponatremi 6

2.2.3. Hiperosmolar Hiponatremi 7

2.3.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR 8

2.4. HİPONATREMİ TEDAVİSİ 9

3. GEREÇ ve YÖNTEM 11

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI 11

3.2. ÇALIŞMA MERKEZİ 11

3.3. OLGULAR 11

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI 12

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ 13

4. BULGULAR 14

5. TARTIŞMA 25

6. SONUÇ 28

7. KAYNAKLAR 29

KISALTMALAR

ADH:	Anti Diüretik Hormon
ALP:	Alkalen fosfataz
BUN:	Kan üre nitrojeni
DM:	Diabetes mellitus
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT:	Gama glutamil transferaz
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBH:	Kronik böbrek hasarı
KİBAS:	Kafa içi basınç artışı sendromu
LDH:	Laktat dehidrogenaz
MDMA :	Metilendioksimetamfetamin
NA:	Sodyum
SSRI:	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SNRI:	Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
TSH:	Tiroid Uyarıcı Hormon
UADHS:	Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hipovolemik hiponatremi nedenleri

Tablo 2: Plazma ozmolalitesi ve sodyum yoğunluğunun çeşitli koşullarda laboratuar özellikleri

Tablo 3: Sodyum düzeyine göre sınıflama ile hastaların demografik özellikleri

Tablo 4: Sodyum düzeyine göre sınıflama ile hastaların hemogram parametreleri

Tablo 5: Sodyum düzeyine göre sınıflama ile hastaların biyokimya parametreleri

Tablo 6: Hastaların kullandığı ilaçlara göre hiponatremi sıklığı

Tablo 7: Komorbiditelere göre hiponatremi sıklığının dağılımı

Tablo 8: Hiponatremiyi belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizi

Tablo 9: Sodyum sınıflamasına göre hastalarda kötü prognoz değerlendirmesi

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1: Hiponatremik olguya yaklaşım

Şekil 2: Efektif dolaşan hacim bütünlüğünün sürdürülmesi için, non-ozmotik ADH salınımı ile sodyum ve su tutulumunu başlatan düzenekler

Grafik 1: Hastaneye yatan tüm hastaların cinsiyet dağılımı

Grafik 2: Çeşitli sodyum değerlerinde cinsiyet dağılımı

Grafik 3: Sodyum değerlerine göre hastaların yaşları

Grafik 4: Tiazid grubu diüretik kullanımına göre hastaların sodyum seviyeleri

HASTANEDE YATAN HASTALARDA HİPONATREMİ PREVALANSI, ETİYOLOJİSİ VE HASTANE İÇİ MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÖZET

AMAÇ: Hiponatremi klinik pratikte en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olup morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda dahiliye servisine yatan hastalarda hiponatremi prevelansını, etiyolojisini ve prognoza etkisini araştırdık.

YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniğine 1 Ocak-31 Aralık 2019 tarihleri arasında yatan 2918 hasta dahil edildi. Hastalara ait verilere hastane bilgi işlem tabanından ulaşıldı. Hastalar serum sodyum düzeyine göre sınıflandırıldı: serum sodyum konsantrasyonunun 136-145 mEq/L' arası olan hastalara normal(Grup A),130-135 mEq/L arası hafif hiponatremik(Grup B), 125-130 mEq/L arası orta hiponatremik(Grup C), 125 mEq/L' nin altında olan derin hiponatremi(Grup D) ve sodyum düzeyi 145mEq/L'nin üzerindeki hastalar(Grup E) olarak tanımlandı. Yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi veya hastanede yatış sırasında eksitus kötü prognoz olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmamızdaki hastaların 1480'i (%50,7) kadındı ve yaş ortalaması 60,6±19,0 yıldı. Hastanede yatan hastalarda hiponatremi sıklığını %30,4 olarak saptadık. Hastaların 662'sinde(%22,6) hafif hiponatremi, 144'ünde(%4,9) orta şiddette hiponatremi, 81'inde (%2,7) ciddi hiponatremi saptandı. Orta hiponatremisi olan hastalar normonatremik hastalardan ve hafif hiponatremik hastalardan daha ileri yaştaydı. Diyabet, malignite ve kullandığı ilaçlar (Diüretikler, SSRI/SNRI) hiponatremi sıklığını artmıştır. Sodyum seviyesi normal olan hastaların %8,4'ünde, hafif hiponatremik hastalarda %14,2, orta şiddette hiponatremi saptananlarda %25 ve ağır hiponatremi hastalarında %18,5'inde kötü prognoz saptanmıştır. Yaş ($p<0,001$, OR=1,02), hipertansiyon ($p=0,014$ OR=0,74), malignite ($p=0,038$, OR=1,32) ve sodyum sınıflama($p<0,001$) [sodyum sınıflama grup A'ya göre grup B($p=0,015$, OR=1,38), grup A'ya göre grup C($p<0,001$, OR=2,42), grup A'ya göre grup

D(p=0,003, OR=2,25) ve grup A'ya göre grup E(p=0,008, OR=1,91)]kötü prognoz üzerine en etkili risk faktörleri olarak saptandı.

SONUÇ: Hastanede yatan hastaların yaklaşık üçte birinde hiponatremi mevcut olup diyabet, malignite ve çoklu ilaç kullanımı hiponatremi için risk faktörleridir. Hiponatremi, yaş ve komorbiditelerden bağımsız olarak mortalite veya yoğun bakıma gidişi artırmaktadır. Hastanede yatan hastalarda hafif ve orta hiponatremide bile artan kötü prognoz göz önünde bulundurulduğunda hiponatremi şiddetinden bağımsız bu hastaların daha yakın takibi konusunda dikkat edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Diüretik, elektrolit, hiponatremi, sodyum

PREVALENCE AND ETIOLOGY OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH HYPONATREMIA AND FACTORS PREDICTINGIN HOSPITAL-ACQUIRED MORTALITY

ABSTRACT

Aim: Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in clinical practice and is the cause of morbidity and mortality. In our study, we investigated the prevalence, etiology and prognosis of hyponatremia in hospitalized patients to the internal medicine clinics.

Material and Method: A total of 2918 patients hospitalized in the Health Sciences University Haseki Health Practice and Research Center Internal Medicine Inpatient Clinic between January 1 and December 31, 2019 were included. The data of the patients were accessed from the hospital data base. Patients were classified according to their serum sodium level. Patients with serum sodium concentration between 136-145 mEq/L are normal (Group A), 130-135 mEq/L is mildly hyponatremic (Group B), between 125-130 mEq/L is moderate hyponatremic (Group C), below 125 mEq/L patients with severe hyponatremia(Group D) and sodium level above 145mEq/L (Group E) were defined.The need for intensive care unit admission or all cause mortality during hospitalization was considered a poor prognosis.

Results: In our study,1480 (50.7%) of the patients were female and the mean age was 60.6±19.0 years. We showed the frequency of hyponatremia to be 30.4% in hospitalized patients. Mild hyponatremia was detected in 662 (22.6%) patients, moderate hyponatremia in 144 (4.9%), and severe hyponatremia in 81 (2.7%) patients.Patients with moderate hyponatremia were older than normonatremic patients and mild hyponatremic patients. Diabetes, malignancy and drugs used (Diuretics, SSRI/SNRI) have increased the frequency of hyponatremia. Poor prognosis was found in 8.4% of patients with normal sodium levels, 14.2% in mild

hyponatremic patients, 25% in patients with moderate hyponatremia, and 18.5% in patients with severe hyponatremia. Age ($p<0.001$, OR=1.02), hypertension ($p=0.014$ OR=0.74), malignancy ($p=0.038$, OR=1.32), and sodium classification ($p<0.001$) [sodium classification group A according to group B($p=0.015$, OR=1.38), group C according to group A($p<0.001$, OR=2.42), group D according to group A($p=0.003$, OR= 2.25) and group E ($p=0.008$, OR=1.91)] compared to group A were found to be the factors affecting risk on poor prognosis.

Conclusion: About one-third of hospitalized patients with hyponatremia, with diabetes mellitus, malignancy, and multiple drug use being the factors affecting risk for hyponatremia. Hyponatremia increases mortality and admission to intensive care regardless of age and comorbidities.Considering the poor prognosis in hospitalized patients, even in mild and moderate hyponatremia, care should be taken to follow these patients more closely, regardless of the severity of hyponatremia.

Keywords: Diuretic, electrolyte, hyponatremia, sodium

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında olmasına hiponatremi,130-135 arası hafif hiponatremi,125-130 arası orta hiponatremi ve 125 mEq/L'nin altında olmasına ise ciddi hiponatremi denilir. Hiponatremi hastanede yatan hastalarda en sık gözlenen elektrolit denge bozukluğudur.

Hiponatremi sıklığı ilgili çalışmalarda yatan hastalarda %15-30 oranında görülür ki (1) genel olarak, hiponatremik olguların %50'den fazlası yatan hastadır (2,3). Günlük insidansı %0,97 ve prevalansı %2,48'dir (3).

Ciddi hiponatreminin mortalite artışı ile ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda yayın mevcuttur. Çalışmamızın amacı 2019 yılında dahiliye servisine herhangi bir sebep ile yatışı yapılan hastalarda hiponatremi prevelansının, etiyolojisinin araştırılması ve mortalite üstüne etkisinin kendi verilerimizi sunarak belirlenmesi olacaktır.

Çalışmadan elde edilen verilerle interne edilen hastalardaki risk faktörleri belirlenerek, hastalarda gelişen hiponatreminin seyri ve klinik sonuçları hakkında bilgi edinilecektir. Etkili faktör ve sonuçlar belirlendiğinde interne edilen hastalarda yüksek riskli grupta hiponatremiye yol açan nedenlerden kaçınmak mümkün olabilecektir.

Çalışmamızda ayrıca hafif ve orta şiddetteki hiponatremi de araştırılarak hiponatreminin kötü prognoza olan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Hiponatremi serum sodyum yoğunluğunun 135 mEq/ L'den düşük olmasıdır ve günlük klinik uygulamada en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Yatan hastalarda %15-30 oranında görülür ki (1) genel olarak, hiponatremik olguların %50'den fazlası yatan hastadır (2,3). Günlük insidansı %0,97 ve prevalansı %2,48'dir (3). Artan yaş, kullanılan ilaçlar, değişik hastalık durumları hastalık için risk faktörüdür (4).

Yaklaşık olarak toplam vücut suyunun 2/3'ü intraselüler alanda,1/3'ü ekstraselüler alanda lokalizedir. Ekstraselüler sıvı hacminin ¼'ü intravasküler alanda bulunur. Hiponatremi ile gelen hastalarda öncelikle plazma osmolaritesi hesaplanır. Plazma ozmolalitesi normalde 280 ve 295 mOsm/L arasında değişmektedir.

Hiperglobulinemi veya hipertrigliseridemi gibi plazma suyunun plazma solidlerine göre göreceli olarak azaldığı ve sodyum oranının azaldığı durumlarda psödohiponatremi görülür. Psödohiponatremide serum ozmolalitesi normal olduğu için hiponatremiye ait herhangi bir klinik bulgu beklenmez. 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.

Plazma ozmolalitesi = (2 x [Na+]) + (glikoz ÷ 18) + (BUN ÷ 2,8)

2.2. HİPONATREMİNİN SINIFLANDIRILMASI VE PATOGENEZİ

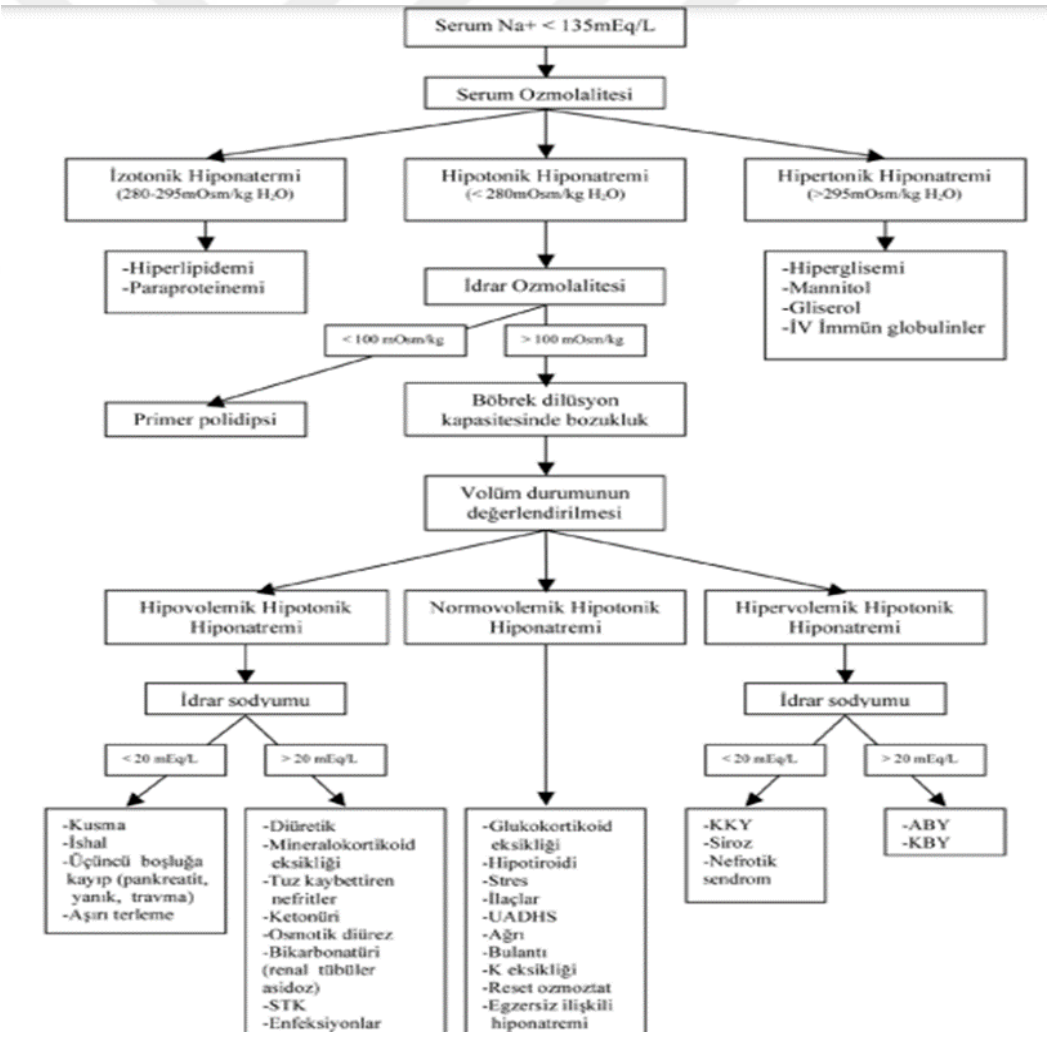
Hiponatremi serum ozmolalitesine göre üç gruba ayrılır:

- Hipoosmolar hiponatremi
- Normoosmolar (izo-osmolar) hiponatremi
- Hiperosmolar hiponatremi şeklinde sınıflanır

2.2.1. Hipoosmolar Hiponatremi

Hipotonik hiponatremi genellikle su alımının böbreğin atma kapasitesini aştığını ifade eder. Normal böbrek günde 20-30 litre suyu atabilir, normal su atılımı olan böbreği olan hiponatremili hastanın en az bu miktarda su içtiğini ifade eder. Bu durum, primer polidipsi olarak adlandırılır. İdrar ozmolalitesi bu ortamda 100 mOsm/l'den daha azdır. Primer polidipsi yokluğunda uygunsuz konsantre edilen idrar (>100 Mosm/l) bağlı su alımı böbreğin su atım kapasitesini geçince hipotonik hiponatremi ortaya çıkar.

Serum ozmolalitesinin düşüklüğü ile giden bir hiponatremi varlığında, hastanın hacim durumu bilinmelidir. Hiponatremiler, hastanın hacim durumuna göre üç gruba ayrılır (Şekil 1) (3, 5):



Şekil 1: Hiponatremik olguya yaklaşım (5)

i) Hipovolemik hiponatremiler:

Hipovolemik hiponatremilerde hem toplam vücut sodyum miktarında hem de toplam vücut suyunda azalma mevcuttur. Sodyum açığı, su açığından daha fazladır. Burada, hipovolemi nedeniyle uyarılmış olan antidiüretik hormon (ADH) salınımının da hiponatreminin gelişimine katkısı olur. Oral veya parenteral yoldan verilen hipotonik solüsyonlar da hiponatremi oluşumunu kolaylaştırır. Hipovolemik hiponatremide sodyum ve su kaybı renal ya da ekstrarenal yolla olabilir. Gastrointestinal kayıplar (kusma, diyare),üçüncü boşluğa kayıplar (pankreatit, peritonit) aşırı terleme, renal kayıplar (diüretikler) (Tablo 1)

Tablo 1: Hipovolemik hiponatremi nedenleri

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

ii) Normovolemik hiponatremiler,

Normovolemik hiponatremilerde, serum ozmolalitesinin artışı ya da efektif hacmin azalması gibi ADH salınımını uyaran faktörler olmadığı halde, ADH salınımında artış vardır. Burada ADH salınımı uygunsuz bir şekilde artmıştır.

Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, primer polidipsi, diyetle düşük tuz alımı, hipotiroidi, glukokortikoid eksikliği, bulantı, reset ozmostat (hipotalamustaki ozmoreseptörlerin uyarılma eşiğinin düşmesi), egzersiz ilişkili hiponatremi, ilaçlar

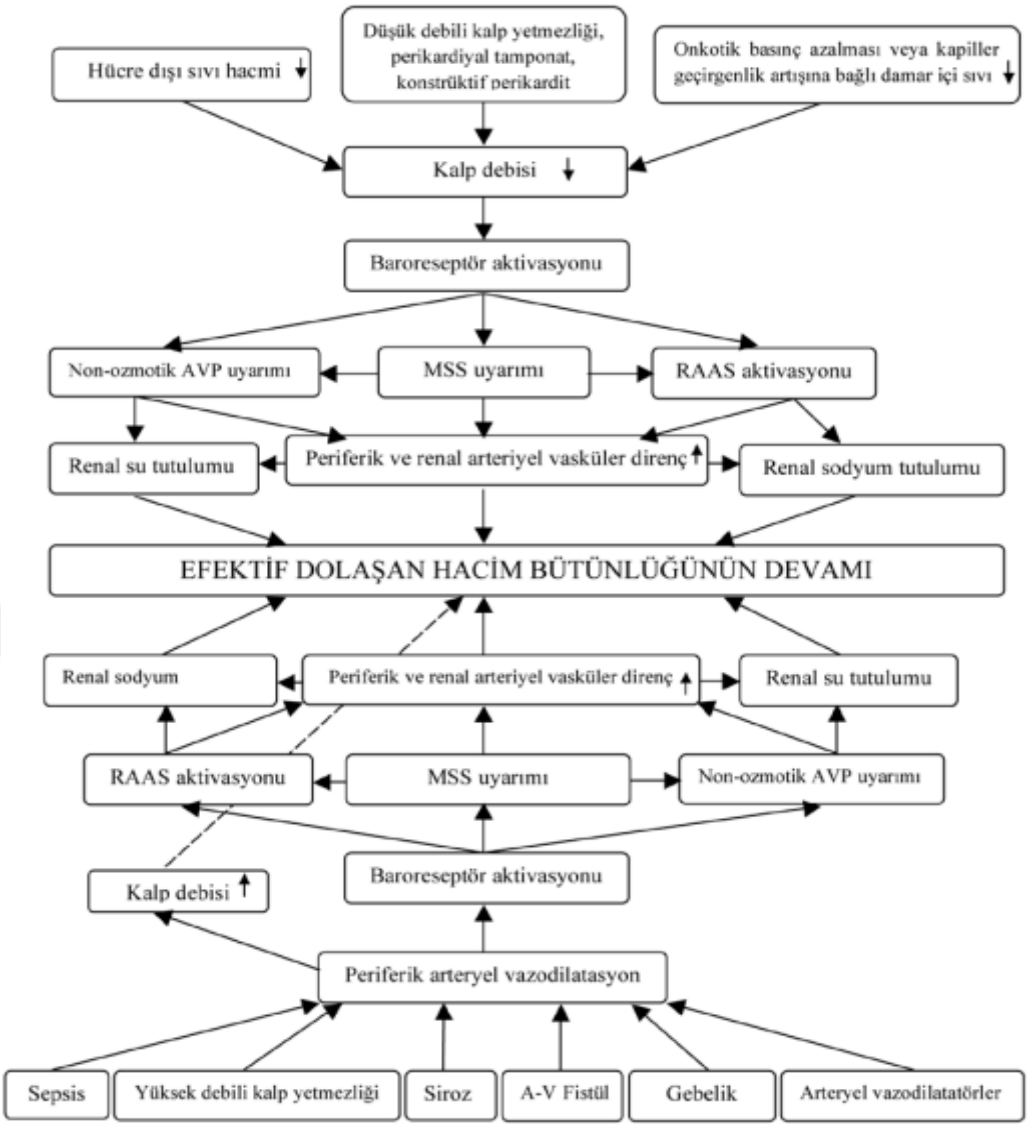
Uygunsuz ADH sendromu, Normovolemik hiponatremilerin en sık nedenidir. Burada, idrar ozmolalitesi 100 mOsm/kg'ın üzerindedir ve idrar sodyum konsantrasyonu genellikle 40 mEq/L'nin üzerindedir. Uygunsuz ADH sendromu

tanısı koyabilmek için, hastada kalp, karaciğer, böbrek, sürrenal, tiroid ve hipofiz fonksiyonları normal olmalı ve diüretik kullanımı olmamalıdır. Uygunsuz ADH sendromu, çeşitli karsinomlara (akciğer, duodenum, pankreas vb.), akciğer hastalıklarına (küçük hücreli karsinom, pnömoni, apse, tüberküloz, aspergilloz vb.), merkezi sinir sistemi hastalıklarına (ensefalit, menenjit, tümör, subdural hematom vb.) ve ilaçlara (morfin, nikotin, siklofosfamid, klorpropamid, karbamazepin, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar vb.), glukokortikoid eksikliği, hipotiroidiye bağlı olabilir. (6)

iii) Hipervolemik hiponatremiler:

Hipervolemik hiponatremilerde klinik olarak hücre dışı sıvı hacminde artış vardır. Hem toplam vücut sodyum miktarında hem de toplam vücut su miktarında artış mevcuttur. Su fazlalığı, sodyum fazlalığına göre daha belirgin olduğu için, serum sodyum konsantrasyonu düşüktür. Hastaların hücre dışı sıvı hacminde artış olmakla birlikte, efektif hacim azalmıştır. Sodyumun tubuluslardan geri emiliminin artmasına bağlı olarak, idrar sodyum konsantrasyonu 10-20 mEq/L'nin altında bulunur.

Kalp yetmezliği, siroz, akut ve kronik böbrek yetmezliği şeklinde sınıflandırılabilir. (Şekil 2)



Şekil 2: Efektif dolaşan hacim bütünlüğünün sürdürülmesi için, non-ozmotik ADH salınımı ile sodyum ve su tutulumunu başlatan düzenekler

2.3.2. İzotonik (Normotonik, İzozmotik) Hiponatremi

Plazma ozmolalitesi normal sınırlar (280-295 mOsm/kg su) içerisindedir. Normalde plazmanın %93'ü sudur. Geriye kalan kısmını ise proteinler ve lipidler gibi makromoleküller oluşturur. Ciddi derecede hiperlipidemi veya hiperproteinemi olan durumlarda, serumdaki su oranı azalır ve 'flame' fotometri yöntemi ile bakılan serum sodyum konsantrasyonu yalancı olarak düşük bulunur. Bunun nedeni bu yöntemin, serumun suyundaki sodyum konsantrasyonunu değil, toplam serumdaki

sodyum konsantrasyonunu ölçmesidir. Bu durumlarda, serumun suyundaki sodyum konsantrasyonunu tayin eden iyon selektif elektrot yöntemi kullanılmalıdır (7).

2.3.3. Hiperozmolar hiponatremi

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

Hiperosmolar hiponatremi en sık olarak ağır hiperglisemik durumlarda (diabetik ketoasidoz, Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik durum) görülür. Daha az sıklıkla beyin ödemi tedavisi için intravenöz mannitol uygulamasında mannitol birikimiyle ya da böbrek yetmezlikli hastalara maltoz ya da sükroz solüsyonu içinde intravenöz immünglobulin verilince maltoz ya da sükroz birikimine bağlı olarak görülür.

Dolayısıyla hiperglisemi, mannitol, maltoz, sükroz nedeniyle oluşan serum ozmolalitesindeki artış, hücrelerden su çekerek dilüsyonel hiponatremiye sebep olur (Tablo 2).

Tablo 2: Plazma ozmolalitesi ve sodyum yoğunluğunun çeşitli koşullarda laboratuvar özellikleri

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

- Ciddi hiperglisemi:

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 (8). Plazma sodyum düzeyi değerlendirilirken bu oranlar göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Hiponatremi belirtileri büyük ölçüde hiponatreminin gelişim hızına bağlıdır. Hızlı gelişmediği sürece, hafif hiponatremi (135-130mEq/L) genellikle asemptomatiktir. Hızlı gelişen ve şiddetli hiponatremide (<115mEq/L) ise bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, apati, disoryantasyon, bayılma hissi, ajitasyon, kas krampları ve konvülziyonlar başlıca semptomlardır. Fizik muayenede dehidratasyon bulguları, bilinç bozuklukları, ataksi, derin tendon reflekslerinde azalma, patolojik refleksler, pseudobulber paralizi, kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS), hipotermi, Cheyne-Stokes solunumu gözlenebilir. Yaşlı hastalarda, hafif hiponatremi dikkat eksikliği ve sık sık düşmelerin önemli bir nedeni olabilir (9). Hiponatremide nadiren rabdomiyoliz görülebilir ve bu durum psikojenik polidipsili hastalarda yineleyen özellik gösterebilmektedir (10). Hiponatremik ensefalopati, hipoksik hastalarda, altta yatan ciddi karaciğer hastalığı olanlarda ve menopoz öncesi kadınlarda daha fazla görülmektedir (11). Nörolojik semptomlar genellikle serum sodyum yoğunluğu 120 mEq/L'nin üzerindeyken görülmez. 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 (12). Akut hiponatremi genellikle geniş hacimli hipotonik sıvıların alımı (ameliyat sonrası hastalar, maraton koşucuları) ve ekstazi olarak bilinen 3-4, metilendioksimetamfetamin kullanıcılarında oluşur.

Hiponatremi eğer 48 saatten daha fazla sürede yavaş gelişirse kronik olarak kabul edilir (10). Yavaş başlangıçlı kronik hiponatremili hastalar, beyinin ozmolalite değişikliklerine uyumu nedeniyle genellikle asemptomatiktir.

2.4.HİPONATREMİ TEDAVİSİ

Öncelikle yapılması gereken hiponatremiye neden olan patolojinin doğru bir yaklaşımla tanımlanmasıdır. Bunun için detaylı bir öykü ve fizik muayene ile olgunun semptomatik olup olmadığı, akut veya kronik olup olmadığı ve volüm durumu değerlendirilmelidir. Hiponatremi tedavisinde üç ana belirleyici unsur; letarji, deliryum, nöbet ve koma gibi ciddi santral sinir sistemi belirtileri, hiponatreminin oluşma hızı (akut 48 saat içinde veya kronik 48 saatten uzun sürede) ve volüm durumudur. Hiponatreminin en sık nedeni serbest su fazlalığı olduğu için, genellikle ilk adım tüm hiponatremili olgularda, serbest su alımını 1-1,5 L/gün ile sınırlamak olmalıdır (13).

Serbest su fazlalığı şu denklem ile hesaplanabilir:

Serbest su fazlalığı = TVS x (140- serum sodyumu ÷ 140) Akut semptomatik hiponatremi acil bir durumdur ve acil tedavi gerektirir. Buradaki en büyük sorun hedef sodyum değeri için sodyum düzeltme hızının ve tuzlu su tedavisinin nasıl yapılacağıdır. Akut hiponatremik olgunun serum sodyumu düzeltme hızı 0,5-1 mEq/L/saat ve 12-15 mEq/L/gün olmalıdır. Ancak nörolojik semptomları olan akut hiponatremik olgunun serum sodyum düzeyi hipertonik tuzlu su ile 4-6 saatte 8-10 mEq/L yükseltilmelidir. (14)

Akut semptomu olmayan hiponatremilerde serum sodyumu düzeltme hızı, eşit zaman birimine dağıtılarak 24 saatte maksimum 12 mEq/L (0,5 mEq/L/saat) olmalıdır (14). 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.

Hiponatremik hastalarda sıklıkla su fazlası olduğundan tuzlu su solüsyonları kullanılırken beraberinde furosemid (20-40 mg i.v) verilerek sıvı yüklenmesi önlenmelidir. Ancak hipertonik tuzlu su ile birlikte furosemid kullanımının, toplayıcı kanallarda ADH etkisinin inhibisyonu ile serum sodyumunda istediğimizden daha hızlı bir yükselme yapabileceği de unutulmamalıdır.

Hiponatremide morbidite ve mortalite, serum sodyumunu düzeltilme hızı ile yakından ilişkilidir. Akut ve şiddetli hiponatreminin hızlı ve yeterli düzeltilmemesi ve kronik hiponatreminin hızlı tedavisi ölümcül sonuçlara yol açabilir. Hiponatreminin hızlı düzeltilmesine bağlı olarak ponsun santral kısımlarında daha fazla olmak üzere demiyelinizasyon ve buna bağlı olarak kalıcı beyin hasarı veya ölüm meydana gelebilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma iç hastalıkları servisine interne edilen hiponatremi saptanan hastalarda, hiponatreminin risk faktörlerini, klinik seyrini ve sonuçlarını belirlemek üzere yapılan, retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır. Araştırmamızın TUEK onayı Kasım 2020 tarihinde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK karar numarası 374 ile alınmıştır.

3.2 ÇALIŞMA MERKEZİ

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.3 OLGULAR

Çalışmaya, 2019 yılında hastaneye iç hastalıkları servisine herhangi bir sebeple hastaneye yatırılan 3013 vakadan bilgileri tam olan 2918 hasta değerlendirilmiştir.

3.3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

İç hastalıkları servisine interne edilen hastalar

3.3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

Verileri eksik olan hastalar

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya alınan olgulara ait verilere Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi elektronik veri tabanından ulaşıldı. Hastalar sodyum düzeyine göre sınıflandırıldı. Serum sodyum konsantrasyonunun 136-145 mEq/L' arası olması normal olan hastalara Grup A,130-135 arası hafif hiponatremik hastalara Grup B, 125-130 arası orta hiponatremi derecesindeki hastalara Grup C ve 125 mEq/L' nin altında olan derin hiponatremi hastaları Grup D, sodyum düzeyi 145'in üzerindeki hastalar Grup E olarak tanımladı.

3.4.1. Toplanan Veriler

Çalışmaya alınan olgulardan toplanan veriler şunlardı:

1. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet)

2. Mevcut komorbiditeler (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, maligniteler, diabetes mellitus)

3. İlaç kullanımı (tiazid diürekler, loop diüretikleri, selektif serotonin geri alım inhibitörler, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri)

4. Biyokimyasal analiz (bazal serum sodyum düzeyi, kan üre nitrojeni, kreatinin, tam kan sayımı, albümin, plazma glikozu, plazma lipitleri, TSH, t4, t3, tam idrar tetkiki, spot idrarda sodyum düzeyi, spot idrar ozmolalitesi, gerekli olgularda sabah plazma kortizolü)

5. Hastanede yatış süresi

6. Hastane içi mortalite

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (IBM Statistical Package for social sciences) for Windows 25.0 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, std. sapma, ortanca, minimum, maksimum), kategorik değişkenler için kişi sayısı ve % kullanıldı. Her bir grupta değerlerin dağılımının normal olup olmadığına, Kolmogorov-Smirnov Z testi ile bakıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında OneWayAnova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenleri değerlendirirken Chi-kare test kullanıldı. Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde fark saptanan değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modelinin [yaş, cinsiyet (Erkek), DM (varlığı), HT (varlığı), KAH (varlığı), KBY (varlığı)ve Malignite (varlığı)] hiponatremi varlığı üzerine etkisi regresyon ile değerlendirildi. Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasına fark saptanan değişkenlerden ve beklenen değişkenlere göre oluşturulan Cox regresyon modelinin [yaş, DM (varlığı), HT (varlığı), KAH (varlığı), KBY (varlığı), Malignite (varlığı) ve sodyum Kategori] kötü prognoz varlığı üzerine etkisi regresyon ile değerlendirildi, Backward Stepwise metodu ile incelendi. $p<0.05$ veya 95% güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

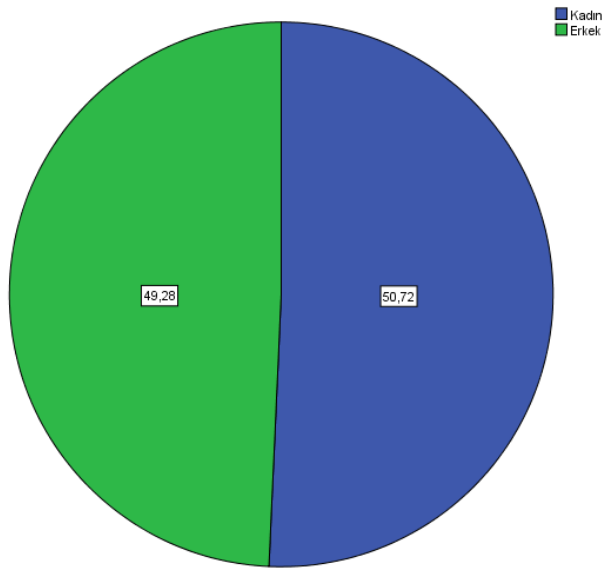
4. BULGULAR

4.1. TÜM OLGULAR

Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak-31 Aralık 2019 tarihleri arasında herhangi bir sebepten dolayı hastaneye yatışı yapılan 3013 hastanın sodyum verileri tam olan 2918 vaka çalışmaya dahil edildi.

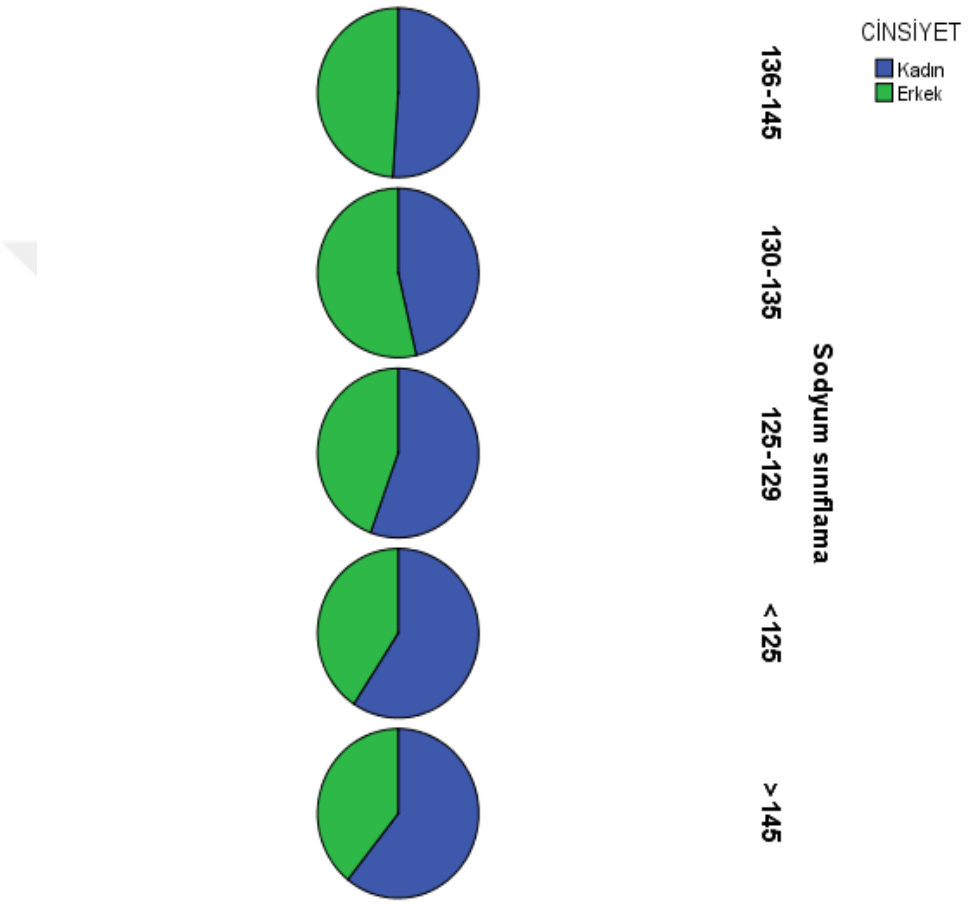
4.1.1. Olguların Genel Özellikleri

Çalışmamızdaki 2918 olgunun 1480'i (%50,7) kadın, 1438'i (%49,3) erkek (Grafik 1) olguların yaş ortalaması 60,6 ± 19,0 (Tablo 3) olarak saptandı.2918 vakanın 1947'sinin (%66,7) sodyum değeri normal, 662'sinde (%22,69) hafif hiponatremi,144'ünde (%4,9) orta şiddette hiponatremi, 81'inde (%2,7) ciddi hiponatremi saptandı.



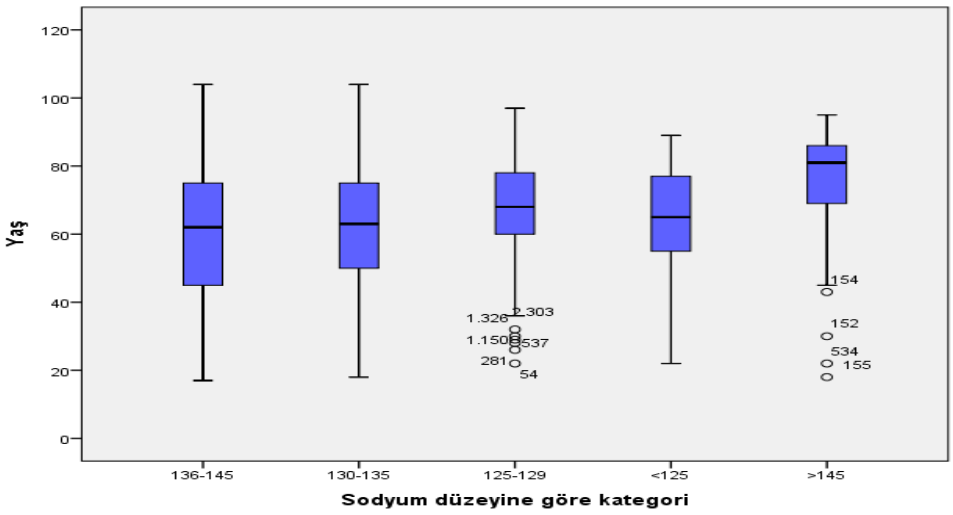
Grafik 1: Hastaneye yatan tüm hastaların cinsiyet dağılımı (n=2918)

Sodyum düzeyi normal olan hastaların %51,1'i kadın,%48,9'u erkek, hafif hiponatremili hastaların %46,4'ü kadın,%53,6'sı erkek, orta şiddette hiponatremisi olan hastaların %55,6 kadın,%44,4'ü erkek ve ciddi hiponatremisi olan hastaların %59,3'ü kadın,%40,7'si erkek olarak saptandı. Hiponatremi sıklığı cinsiyetler arasında benzerdi (p=0,115).



Grafik 2: Çeşitli sodyum değerlerinde cinsiyet dağılımı

Sodyum düzeyi normal olan hastaların yaş ortalaması 59,1 ± 19,7, hafif hiponatremik hastaların yaş ortalaması 61,1± 17,6, orta şiddette hiponatremik hastaların yaş ortalaması 67,1± 14,7 ve ciddi hiponatremi saptanan hastaların 64,6± 14,4 olarak saptandı (p<0,001).



Grafik 3: Sodyum değerlerine göre hastaların yaşları

Tablo 3:Sodyum düzeyine göre sınıflama ile hastaların demografik özellikleri

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E	p
Cinsiyet (N)	1947	662	144	81	84	
Kadın	994	307	80	48	51	0,115
Erkek	953	355	64	33	33	
Yaş (yıl)	59,1±19,7	61,1±17,6	67,1±14,7**	64,6±14,4	75,7±15,8*	**<0,001**

*Grup E'nin tüm gruplarla ayrı ayrı karşılaştırılması istatistiksel anlamlı (p<0,05)

**Grup C'nin Grup D dışında diğer gruplarla karşılaştırılması anlamlı

Yapılan çalışmada sodyum değeri ile hemogram değerleri kıyaslandığında lökosit-hematokrit-trombosit değerleri anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p<0,05) (Tablo 4).

Tablo 4: Sodyum düzeyine göre sınıflama ile hastaların hemogram parametreleri

	Grup A (n:1947)	Grup B (n:662)	Grup C (n:144)	Grup D (n:81)	Grup E (n:84)	Total (N:2918)	p
Lökosit (10^3)	8,6 ± 6,9	9,3 ± 9,9	13,8±23,1	10,7±7,6	11,5 ±5,5	9,1±9,2	**<0,001**
Hemoglobin (g/dL)	10,3±2,7	10,2±2,5	10,4±2,4	10,5±2,3	10,4±2,1	10,3±2,6	0,666
Hematokrit(%)	30,7±7,6	30,1±7,1	30,2±6,7	29,9±5,4	32,3±6,8	30,6±7,4	**0,042**
Trombosit (10^3)	238±106	234±129	248±111	276±132	223±100	238±112	**0,014**
MCV (fL)	82,3±9,0	81,7±8,2	80,9±6,2	79,1±6,7	86,8±8,6	82,1±8,7	**<0,001**

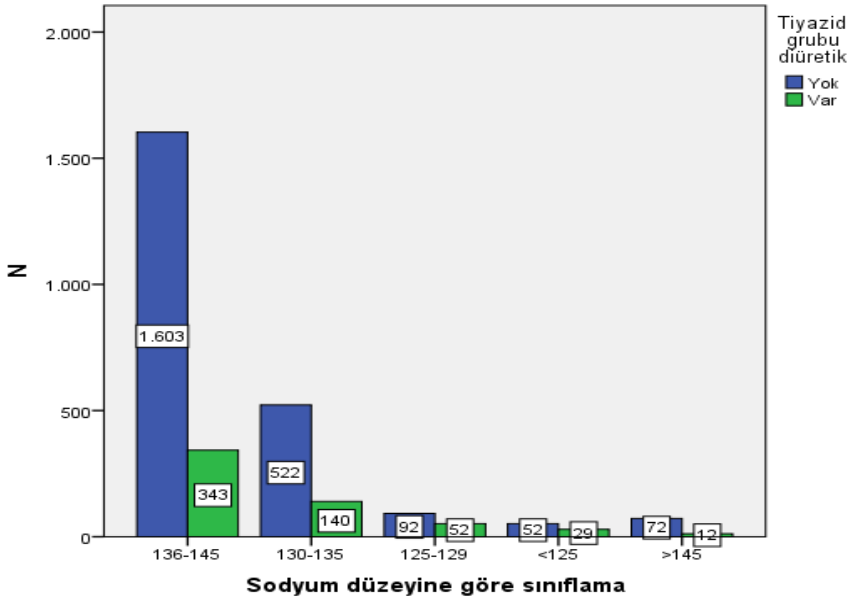
MCV: Ortalama eritrosit hacmi

Yapılan çalışmamızda sodyum değeri ile biyokimya değerleri kıyaslandığında glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, GGT, ALP, albümin, kalsiyum, fosfor, potasyum, trigliserit, HDL, kolesterol, LDH, magnezyum, hbA1c, serbest T4, serbest T3, ferritin, vitamin B12, total protein, kolesterol, amilaz, kortizol ile ilişkisi olduğu görüldü (Tablo 5) ($p<0,05$).

Tablo 5: Sodyum düzeyine göre sınıflama ile hastaların biyokimya parametreleri (Tablodaki veriler ortalama ± Standart deviasyon olarak verilmiştir)

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E	TOTAL	p
Glukoz (mg/dL)	133±64	171±97	176±120	181±130	135±63	145±81	**<0,001**
Üre (mg/dL)	61±54	75±60	98±73	81±67	103±75	68±59	**<0,001**
Ürik Asit (mg/dL)	6,0±2,6	6,6±2,9	7,9±4,1	6,6±3,5	7,6±3,9	6,3±2,9	**<0,001**
AST (U/L)	65±314	85±375	128±415	62±137	33±59	72±327	0,115
ALT (U/L)	52±226	70±304	92±307	44±128	34±76	57±246	0,168
GGT (U/L)	60±106	105±226	118±226	115±332	39±60	74±159	**<0,001**
ALP (U/L)	113±134	152±171	157±207	176±240	99±71	125±151	**<0,001**
Total Protein (g/L)	61 ±7,9	62,3±8,6	61,7±8,6	61,7±8	59,2±7,5	61,8±8,1	**0,030**
Albumin (gL)	33,1±5,9	30,6±6,4	31,6±6,3	31,7±6,3	28,5±5,6	32,3±6,2	**<0,001**
Kalsiyum (mg/dL)	8,6±0,8	8,4±	8,3±0,8	8,3±0,9	8,2±1	8,5±0,9	**<0,001**
Potasyum (Mmol/L)	4,2±0,7	4,4±1	4,5±0,9	4,3±1,3	3,9±0,8	4,3±0,8	**<0,001**
Kreatinin (mg/dL)	1,4±1,8	1,8±1,9	1,9±1,7	1,7±1,9	1,5±1,3	1,5±1,8	**<0,001**
Procalsitonin (ug/L)	2,4±13	4,1±12	4,8±12,5	4,8±14,1	3,2±12,3	3,2±13,5	0,117
CRP (mg/L)	46±67	86±94	90±92	72±98	94±88	59±79	**<0,001**
Kolesterol (mg/dL)	159±56	155±71	172±116	177±141	144±43	159±68	**0,007**
Trigliserit (mg/dL)	141±117	172±234	212±297	149±161	136±68	151±164	**<0,001**
HDL (mg/dL)	37±12	33±16	40±43	46±43	33±13	37±18	**<0,001**
LDL (mg/dL)	93±42	89±47	91±44	97±66	82±33	92±44	0,104
LDH (U/L)	286±333	390±604	469±554	358±350	280±106	321±422	**<0,001**
Amilaz (U/L)	99±186	72±97	93±147	70±48	62±47	91±162	**0,005**
Lipaz (U/L)	89±346	72±315	118±346	48±49	38±33	83±328	0,327
Fosfor (mg/dL)	3,6±1,2	3,7±1,5	4±1,6	3,7±1,5	3,6±1,3	3,6±1,3	**0,006**
Magnezyum (mg/dL)	1,9±0,3	1,9±0,3	2±0,4	1,8±0,4	2,1±0,4	1,9±0,3	**<0,001**
HbA1c (%)	6,49±2	7,57±2,8	7,41±2,63	6,80±2,1	6,10±1,38	6,80±2,3	**<0,001**
Serbest T4(ng/L)	1,01±0,32	1,06±0,34	1,10±0,29	1,19±0,37	1,01±0,32	1,03±0,33	**<0,001**
TSH(mU/L)	2,38±5,7	1,99±2,81	2,97±5,86	2,83±5,05	1,40±4,0	2,30±5,17	0,127
Ferritin (ug/L)	196±403	364,1±595	438±778	388±619	294±339	255±489	**<0,001**
Serbest T3(ng/L)	2,85±0,7	2,72±0,78	2,58±0,73	2,49±0,63	3,43±5,26	2,81±1,14	**0,006**
Folat (µg/L)	8,7±4,8	8,9±5,2	8,7±4,7	8,3±5,2	7,7±5,7	8,7±4,9	0,445
Kortizol (µg/dl)	12,1±8,8	13,5±11,3	16,19±12,18	16,7±10,9	23,3±6,4	13,2±9,9	**0,032**
Vitamin B12(ng/L)	381±358	523±444	612±672	490±424	436±387	430±409	**<0,001**
25-OH Vit D(µg/L)	14±15	14±13	16±12	14±9,5	17±27,	14±15,5	0,477
Fibrinojen (mg/dl)	397±161	408±196	394±156	413±195	348±133	400±173	0,890
D-Dimer (mg/L)	612±1629	254±859	683±1573	407±1180	624±1246	503±1414	0,288

Hiponatremi normal aralıkta olan hastaların %17,6'sı tiazid grubu diüretik kullanmakta. Hafif hiponatremili hastaların 21,1'i,orta hiponatremili hastaların 36,1,ciddi hiponatremili 35,8'inde tiazid grubu ilaç kullanımı saptanmıştır (p<0,001) (Grafik 4).



Grafik 4: Tiazid grubu diüretik kullanımına göre hastaların sodyum seviyeleri

Çalışmaya katılan hastaların %18,1'i kıvrım diüretik kullandığı görüldü. Sodyum düzeyi normal olan hastaların %15,4'ü, hafif hiponatreminin saptanan hastaların %23,9'u, orta şiddette hiponatremi hastaların %30,6'sı, ciddi hiponatremik hastaların %19,8'inin kıvrım diüretik kullandığı görüldü (p<0,001)

Çalışmaya katılan hastalarda potasyum tutucu diüretik kullanımının hiponatremi ile ilişkili olduğu saptandı. Sodyum değeri normal aralıkta olan hastaların %8,1'i potasyum tutan diüretik kullanırken ciddi hiponatremi saptanan hastaların %13,6'sının potasyum tutan diüretik kullandığı görüldü (p<0,001) (Tablo 6).

Çalışmaya katılan hastaların %6,2'si (182) selektif serotonin geri alım inhibitörü ve selektif noradrenalin geri alım inhibitörü kullanmaktadır. Sodyum düzeyi normal olan hastaların %5,7'si hafif şiddette hiponatremi saptanan hastaların

%6,3'ü, orta şiddette hiponatremi saptanan hastaların %9'u ciddi hiponatremi saptanan hastaların %9,9'unun SSRI ve SNRI kullandığı görüldü. (p=0,002) (Tablo 6)

Çalışmada yer alan sodyum değeri normal olan hastaların %15,3'ü statin kullanırken, ciddi hiponatremi saptanan hastaların %22,2'sinin statin kullandığı görüldü. (p<0,001) (Tablo 6)

Tablo 6: Hastaların kullandığı ilaçlara göre hiponatremi sıklığı

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E	p
Tiyaziddiüretik	343 (%17,6)	140 (%21,1)	52(%36,1)	29(%35,8)	12(%14,3)	**<0,001**
Kıvrım diüretik	300(%15,4)	158(%23,9)	44(%30,6)	16(%19,8)	9(%10,7)	**<0,001**
Potasyum tutucu diüretik	157(%8,1)	103(%15,6)	21(%14,6)	11(%13,6)	1(%1,2)	**<0,001**
Statin	298(%15,3)	129(%19,5)	40(%27,8)	18(%22,2)	10(%11,9)	**<0,001**
Fibrat	42(%2,2)	14(%2,1)	4(%2,8)	2(%2,5)	0(%0,00)	0,708
SSRI/SNRI	111(%5,7)	42(%6,3)	13(%9,0)	8(%9,9)	8(%9,5)	**0,002**

Servisimize interne edilen hastaların %36'sında diabetes mellitus saptandı. Sodyum aralığı normal olan hastaların %31,3'ünde dm mevcutken, hafif hiponatremili hastalarda %47,3, orta şiddette hiponatremisi olan hastaların % 50,7'sinde, ağır hiponatremili hastaların %42'sinde DM saptandı. DM'li vakalarda vakalarda hiponatremi sıklığı artmıştır.(p<0,001)(Tablo 7)

Çalışmamızdaki hastaların %49,2'sinde hipertansiyon hastalığı saptandı. Sodyum değeri normal olan hastaların %45,8'inde hipertansiyon, hafif hiponatremik hastalarda %52,6 hipertansiyon, orta şiddette hiponatremi saptanan hastalarda %66,7, ciddi hiponatremili hastaların %67,9'unda hiponatremi saptandı. Hiponatremi derecesi arttıkça hipertansif vaka sıklığı arttı. (p<0,001)(Tablo 7)

Çalışmada yer alan sodyum değeri normal aralıkta olan hastaların %23,7'sinde koroner arter hastalığı saptandı. Hafif hiponatremik hastaların %31,9'u, orta hiponatremik hastaların %41,7'sinde ağır hiponatremili hastaların %30,9'unda

KAH olduğu saptandı. Çalışmamızda sodyum düzeyi ile KAH arasında ilişki görüldü (Tablo 7) (p<0,001)

Çalışmamızda yer alan sodyum değeri normal olan hastaların %19,1'inde KBH hastalığı saptandı. Hafif hiponatremik hastaların %27'si, orta şiddette hiponatremik hastaların %32,6'sı, ağır hiponatremi saptanan hastaların %21'inin KBH hastalığı olduğu saptandı.(Tablo 7) (p=<0,001)

Tablo 7: Komorbiditelere göre hiponatremi sıklığının dağılımı (veriler n(%) olarak verilmiştir)

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E	p
Diabetes Mellitus	610(%31,3)	313(%47,3)	73(%50,7)	34(%42,0)	19(%22,6)	**<0,001**
Hipertansiyon	890(%45,8)	348(%52,6)	96(%66,7)	55(%67,9)	47(%56)	**<0,001**
KAH	461(%23,7)	211(%31,9)	60(%41,7)	25(%30,9)	18(%21,4)	**<0,001**
KBH	372(%19,1)	179(%27,0)	47(%32,6)	17(%21,0)	16(%19,0)	**<0,001**

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde fark saptanan değişkenlerden oluşturulan lojistik regresyon modelinin [yaş, cinsiyet (Erkek), DM (varlığı), HT (varlığı), KAH (varlığı), KBY (varlığı) ve Malignite (varlığı)] hiponatremi varlığı üzerine etkisi regresyon ile değerlendirildi. DM (varlığı) (p<0,005 OR=1,82) ve malignite (varlığı) (p<0,005 OR=1,96) hiponatremi üzerine en etkili risk faktörleri olarak saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8: Hiponatremiyi belirleyen faktörlerin çok değişkenli analizi

		p	OR	95% C.I.	
				Min	Max
	Yaş (yıl)	0,723	1,001	0,996	1,006
	Erkek Cinsiyet	0,374	1,078	0,913	1,273
	DM	*<0,001*	1,820	1,523	2,173
	HT	0,314	1,105	0,910	1,344
	KAH	*0,007*	1,309	1,077	1,590
	KBH	*0,006*	1,319	1,081	1,609
	Malignite	*<0,001*	1,963	1,577	2,444
	Constant	0,022	0,658		

Yapılan çalışmamızda hiponatremi derinleştikçe hastalarda kötü prognoz (ybü veya eksitus) sıklığı artmıştır. Sodyum seviyesi normal olan hastaların %8,4'ünde kötü gidiş görülürken; hafif hiponatremik hastalarda %14,2, orta şiddette hiponatremi saptananlarda %25 ve ağır hiponatremi hastalarında %18,5 olarak saptanmıştır. (Tablo:9)(p<0,001)

Tablo 9: Sodyum sınıflamasına göre hastalarda kötü prognoz değerendirmesi

Sonlanım	**Grup A (n=1947)**	**Grup B (n=662)**	**Grup C (n=144)**	**Grup D (n=81)**	**Grup E (n=84)**	**Total (n=2918)**
Taburcu	1784 (91,6)	568 (85,8)	108 (75)	66 (81,5)	63 (75)	2589 (88,9)
YBÜ	148 (7,6)	82 (12,4)	28 (19,4)	13 (16)	16 (19)	287 (9,8)
Eksitus	15 (0,8)	12 (1,8)	8 (5,6)	2 (2,5)	5 (6)	42 (1,4)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Çalışmamızda yer alan hastaların %15'inde malignite görüldü. Maligniteli hastalarımızın %56,5'inin sodyum düzeyi normal aralıkta, %28,9'unda hafif hiponatremi, %7,7'sinde orta şiddette hiponatremi ve %5,5'inde ağır hiponatremi saptandı. (Tablo 10)(p=0,01)

Tablo 10: Sodyum sınıflamasına göre hastaların malignite durumları (veriler n (%) olarak verilmiştir.)

	Grup A (n=1947)	Grup B(n=662)	Grup C(n=144)	Grup D(n=81)	Grup E(n=84)
Malignite (-)	1699 (68,5)	535 (21,6)	110 (4,4)	57 (2,3)	78 (3,1)
Malignite (+)	248 (56,5)	127 (28,9)	34 (7,7)	24 (5,5)	6 (1,4)

Değerlendirilen değişkenlerden univariate analizde sonlanım noktasına fark saptanan değişkenlerden ve beklenen değişkenlere göre oluşturulan Coxregresyon modelinin [yaş, DM (varlığı), HT (varlığı), KAH (varlığı), KBY (varlığı), malignite (varlığı) ve sodyum sınıflama] kötü prognoz varlığı üzerine etkisi regresyon ile değerlendirildi. Backward Stepwise metoduna göre yaş (p<0,001 OR=1,02), HT (varlığı) (p= 0,014 OR=0,74), Malignite (varlığı) (p=0,038 OR=1,32) ve sodyum sınıflama (p<0,001) [sodyum sınıflama grup A ya göre grup B (p=0,015 OR=1,38), grup A ya göre grup C(p<0,001 OR=2,42), grup A ya göre grup D (p=0,003 OR=2,25) ve grup A ya göre grup E (p=0,008 OR=1,91)] kötü prognoz üzerine en etkili risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: Hiponatremi hastalarında kötü prognozu belirleyen faktörlerin coxregresyonu

				95,0% C.I.	
		p	OR	Min	Max
Model 1	Yaş (yıl)	<0,001	1,021	1,013	1,029
	DM	0,162	1,185	0,934	1,503
	HT	0,004	0,693	0,541	0,889
	KAH	0,432	1,105	0,861	1,418
	KBY	0,786	1,036	0,802	1,340
	Malignite	0,027	1,343	1,034	1,745
	Sodyum sınıflama	<0,001			
	Sodyum sınıflama(Grup A- Grup B)	0,029	1,335	1,030	1,730
	Sodyum sınıflama(Grup A-Grup C)	<0,001	2,314	1,598	3,352

	Sodyum sınıflama (Grup A –Grup D)	0,003	2,228	1,305	3,801
	Sodyum sınıflama (Grup A –Grup E)	0,004	2,022	1,245	3,283
Model 2	Yaş (yıl)	<0,001	1,021	1,013	1,029
	DM	0,151	1,189	0,939	1,506
	HT	0,004	0,697	0,545	0,891
	KAH	0,411	1,110	0,866	1,421
	Malignite	0,028	1,342	1,033	1,743
	Sodyum sınıflama	<0,001			
	Sodyum sınıflama(Grup A- Grup B)	0,028	1,337	1,031	1,732
	Sodyum sınıflama(Grup A-Grup C)	<0,001	2,322	1,605	3,360
	Sodyum sınıflama (Grup A –Grup D)	0,003	2,224	1,303	3,794
	Sodyum sınıflama (Grup A –Grup E)	0,004	2,028	1,250	3,290
Model 3	Yaş (yıl)	<0,001	1,021	1,014	1,029
	DM	0,110	1,209	0,958	1,526
	HT	0,005	0,709	0,557	0,903
	Malignite	0,031	1,332	1,026	1,729
	Sodyum sınıflama	<0,001			
	Sodyum sınıflama(Grup A- Grup B)	0,026	1,342	1,036	1,739
	Sodyum sınıflama(Grup A-Grup C)	<0,001	2,353	1,629	3,399
	Sodyum sınıflama (Grup A –Grup D)	0,003	2,231	1,308	3,805
	Sodyum sınıflama (Grup A –Grup E)	0,005	1,989	1,228	3,222
Model 4	Yaş (yıl)	<0,001	1,021	1,013	1,029
	HT	0,014	0,744	0,589	0,942
	Malignite	0,038	1,317	1,015	1,709
	Sodyum sınıflama	<0,001			
	Sodyum sınıflama(Grup A- Grup B)	0,015	1,377	1,065	1,780
	Sodyum sınıflama(Grup A-Grup C)	<0,001	2,418	1,677	3,487
	Sodyum sınıflama(Grup a –Grup D)	0,003	2,249	1,318	3,836
	Sodyum sınıflama(Grup a –Grup E)	0,008	1,908	1,181	3,084

5. TARTIŞMA

Hiponatremi serum sodyum yoğunluğunun 135 mEq/ L'den düşük olmasıdır ve günlük klinik uygulamada özellikle yatan hastalarda en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Bizim çalışmamızda hiponatremi sıklığını %30,4 olarak saptadık. Yatan hastalarda %15-30 oranında görülür ki (1) genel olarak, hiponatremik olguların %50'den fazlası yatan hastadır (2,3). Günlük insidansı toplumda %0,97 ve prevalansı %2,48'dir (3)

Yaşlı bireyler hiponatremiye pek çok yaşla ilişkili faktör nedeniyle yatkındırlar (4). Yaş, GFR azalması, renin anjiyotensin aldosteron aktivitesinde azalma, beslenme yetersizliği nedeniyle hiponatremiye karşı daha hassastırlar (15). Hiponatreminin yaşlı kişilerde daha sık görülmesinin bir diğer sebebi bu hastaların altta yatan ek hastalığının ve kullanılan ilaç sayısının daha çok olmasıdır (16). Yapılan çalışmalarda ileri yaşın hiponatremi için predispozan bir faktör olabileceği, belirtilmiştir (17). Çalışmamızda, literatürlerle uyumlu olarak sodyum düzeyi normal olan bireylerin yaş ortalaması 59,1 ± 19,7'ken ciddi hiponatremi olan hastalarda 64,6± 14,4 olarak saptandı.

Literatürde yayınlanan çalışmalarda kadın cinsiyetin erkeklere göre hiponatremi gelişimine daha yatkın olduğu belirtilmiştir (17). Tareen ve ark.'nın çalışmasında da kronik hiponatreminin postmenopozal kadınlarda sık görüldüğü anlatılmıştır (18). Ancak kadın cinsiyetin hiponatremiye daha duyarlı olma sebebine dair, şu ana kadar kesin bir kanıt gösterilememiştir (19). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak kadınlarda hiponatremi daha sık saptanmıştır. Çalışmamıza katılan hastalarımızın %50,7'si kadın %49,3'ü erkek olmasına rağmen sodyum değeri 125'in altında olanların %59,3'ü kadın %40,7'si erkek olarak saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde tiazid kullanımının da hiponatremiyi arttırdığı görüldü. Rodenburg ve ark.'nın tiazidle ilişkili hiponatremi çalışmasında tiazid diüretik kullanımının hiponatremi riskini anlamlı olarak artırdığı saptanmıştır (20). Öte yandan, tiazid grubu diüretiklerin düşük dozlarda kullanımlarında bile özellikle yaşlılarda gençlere oranla daha sık (10-16 kat) ve ölümcül seyreden hiponatremi gelişebilmektedir (11, 12).Bunun sebebi tiazid grubu ilaçların böbrek distal tubulus kıvrımlarının başlangıç bölgesinde sodyum-klor transportunu inhibe ederek sodyum

geri emilimini bozmasıdır. Bizim çalışmamıza katılan hastaların % 19,7 tiazid kullanırken ciddi hiponatremi olan hastaların % 35,8'inin tiazid kullandığı saptandı.

Potasyum tutucu diüretikler hiponatremi için risk faktörüdür. Bu grup diüretikler nefronun toplayıcı tübüller üzerinde etki yaparak sodyum geri emilimi ile K+ ve H+ sekresyonunu inhibe eder. Özellikle aldesteronun aşırı bulunduğu durumlarda aldesteronun etkisini inhibe etmek için kullanılır. Bizim çalışmamıza katılan hastaların %10'u, sodyum düzeyi normal olan hastalarımızın %8,1'i ciddi hiponatremi olan hastaların %13,6'sının bu grup ilacı kullandığı görüldü.

Günümüzde antidepresanların hiponatremi ortaya çıkarıcı etkisinin özellikle yaşlılarda daha belirgin olduğu bilinmektedir (20). Antidepresanlara bağlı hiponatremide idrar sodyumu, idrar osmolalitesi ve serum ADH düzeyleri UADHSS bulguları ile uyumlu bulunmuştur (21). Farmand ve ark. (22), hiponatremi nedeniyle yatış yapılan hastaların %25'inin antidepresan kullandığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sodyum değeri normal aralıkta olan hastaların %5,7'si SSRI ve SNRI kullanırken ciddi hiponatremili hastaların %9,9'unun SSRI ve SNRI kullandığı görüldü.

Çalışmamıza katılan hastaların %18,1'i kıvrım diüretik kullandığı görüldü. Sodyum düzeyi normal olan hastaların %15,4'ü, hafif hiponatreminin saptanan hastaların %23,9'u, orta şiddette hiponatremi hastaların %30,6'sı, ciddi hiponatremik hastaların %19,8'inin kıvrım diüretik kullandığı görüldü. Bunun sebebi kıvrım diüretiklerin böbrekte henle kulpunun kalın çıkan kolu boyunca Na-K-2Cl kotransporterine klorun bağlandığı yere bağlanır ve etkinliğini önleyerek sodyumun atılımını sağlamasıdır. Literatüre göre diüretikler kullanımında hiponatremi daha sık görülmüştür. Hiponatremi kıvrım diüretikleri alan hastaların %14'ünde saptanmıştır. (23).

Hiperglisemi ve diabetes mellitus hiponatremi için bir başka risk faktörüdür. Bunun sebebi serum glukozunda her 100 mg/dL artışta, serum ozmolalitesi 1,9-2,1 mOsm yükselir ve serum sodyumunda 1,6- 1,8 mEq/L azalma olmasıdır. Çalışmamızdaki sodyum değeri düzeltilmiş sodyum değeri değildir. Çalışmamıza katılan hastaların %36'sı DM hastasıyken ciddi hiponatremili hastaların %42'sinde DM saptandı.

Çalışmamıza katılan hastaların %49,2'sinde hipertansiyon hastalığı saptandı. Sodyum değeri normal olan hastaların %45,8'inde hipertansiyon, hafif hiponatremik hastalarda %52,6 hipertansiyon, orta şiddette hiponatremi saptanan hastalarda %66,7, ciddi hiponatremili hastaların %67,9'unda hiponatremi saptandı. Hiponatremi derecesi arttıkça hipertansif vaka sıklığı arttı. Bunun sebebi olarak da antihipertansif tedavide kullanılan ilaçların hiponatremi yan etkisinden dolayı olduğunu düşünüyoruz.

Hiponatremiyi belirleyen en önemli faktörleri diyabet ve malignite olduğunu tespit ettik. Bunun sebebi diyabet için sodyum düzeltme faktörünün kullanılmaması. Hastalarımızın kullandığı çoklu ilaçlar ve malignite içinde kullandığı çoklu ilaçlar dışında uygunsuz ADH ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hiponatreminin kötü prognozla (YBÜ veya eksitus) ilişkili olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların %11,3'ü kötü prognozla sonuçlanırken ciddi hiponatremili hastaların %18,5'i kötü prognozla sonuçlandı. Literatüre göre sodyum değeri normal aralığın biraz dışında dahi olması, artan ölüm oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hiponatremi hastalarında artan mortalite oranının tam sebebi belli değildir ancak altta yatan hastalıklara bağlı olduğu ileri sürülen çalışmalar mevcuttur (24-28). Kötü prognoz olarak tanımladığımız hastane içi mortalite ve yoğun bakıma gidişi hiponatremi yaştan, diabetes mellitus, hipertansiyon, malignite varlığından bağımsız olarak etkilemektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif tek merkezli planlanmakla beraber üçüncü basamak hastanemizde yaklaşık üç bin hastanın dahil edilmiş olup çalışma verilerimiz ulusal literatür için kıymetlidir. Hasta verileri hastane bilgi sistemi üzerinden alınmıştır ancak veriler güvenilirdir. Hastaların serum sodyum değeri glukoz değerine göre düzeltilmemekle beraber hastaların yalnızca üçte biri diyabetiktir ve çalışma grubunun ortalama glukoz değeri 145 mg/dL'dir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hiponatremi yaşla artan multifaktöriyel bir laboratuvar bulgusudur. Yaşlılarda böbrek fonksiyonlarında azalma, renin anjiyotensin aldosteron aktivitesinde azalma, beslenme yetersizliği hiponatremiye hassasiyeti arttırmaktadır. Hidroklorotiyazid, SSRI/SNRI, potasyum tutan diüretik, kıvrım diüretikleri kullanımında hiponatremi insidansı artmıştır. Çalışmamızda diabetes mellitus ve malignite hiponatremi için en etkili risk faktörleri olarak saptandı. Hiponatremi yaş ve komorbiditelerden bağımsız olarak mortalite ve yoğun bakıma gidişi artırmakta idi. Bu sebeple özellikle ileri yaşlı hastalarda komorbiditeleri ve çoklu ilaç kullanımları sebebiyle hiponatremi gelişme riski açısından değerlendirilmesi ve takipte göz önüne alınması gerekir.

Hiponatremi şiddetinden bağımsız olarak kötü prognoz sıklığını arttırmıştır. Özellikle orta şiddet hiponatremide hafif ve ciddi hiponatremiye göre daha sık kötü prognoz saptanmıştır. Hiponatremi daha erken aşamalarda hekimler tarafından dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE: Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med 2006; 119 (1): 30-35
2. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R: Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: Treatment-related risk factors and inadequate management. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 70-76
3. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW: Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. AnnInternMed 1985; 102: 164-168
4. Soiza RL, Hoyle GE, Chua M. Electrolyteand salt disturbances in olderpeople: causes, management and implications. RevClinGerontol. 2008; 18:143-158
5. Yıldız Gr, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi: Güncel tanı ve tedavisi. TurkNeph Dial Transpl. 2011;20(2):115-31.
6. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J KidneyDis2008; 52:144-53
7. Yeates KE, Singer M, Morton AR: Salt andwater: A simple approach to hyponatremia. CMAJ 2004; 170: 365-369
8. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ: Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med 1999; 106: 399-403
9. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med 2006; 119: 1-8
10. Cronin RE: Psychogenic polydipsia with hyponatremia: Report of elevencases. Am J KidneyDis 1987; 9: 410-416
11. Arieff AI: Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. Am J Med 2006; 119(1): 59-64
12. Fraser CL, Arieff AI: Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. Am J Med 1997; 102: 67-77
13. Gürsel Yıldız, Mansur Kayataş, Ferhan Candan. Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi. TurkNeph Dial Transpl. 2011; 20 (2): 115-131

14.Kokko JP: Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. KidneyInt 2006; 69(8): 1291-1293

15. Lauriat SM, Berl T: The hyponatremic patient: Practical focus on therapy. J AmSocNephrol 1997; 8(10): 1599-1607

16.Ayus JC, Arieff AI. Abnormalities of water metabolism in the elderly. Semin Nephrol. 1996; 16: 277–288.

17.Saeed, B.O.,Beaumont, D., Handley, G.H. &Weaver, J.U. Severe hyponatraemia: investigation and management in a district general hospital. Journal of Clinical Pathology. 2002; 55: 893–896.

18.Abramow M, Cogan E. Clinical aspects and pathophysiology of diuretics induced hyponatremia. AdvNephrol. 1984; 13: 1-28.

19.Naureen Tareen, David Martins, GlennNagami, BartonLevine, Keith C. Norris. Sodium Disorders in the Elderly. J NatIMedAssoc. 2005; 97: 217-224.

20. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH, Visser LE. Thiazide-Associated Hyponatremia: A Population Based Study. Am J KidneyDis. 2013 Apr 18. pii: S0272-6386

21.Özen ME, Örüm MH, Kalenderoğlu A. Escitalopram-induced hyponatremia: a casereport. Psychiatry Psychopharmacol 2018; 28: 211.

22.Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. ArchInternMed 2004; 164: 327-32.

23.Farmand S, Lindh J, Calissendorff J, et al. Differences in associations of anti depressants and hospitalization due to hyponatremia. Am J Med 2018; 131: 56-63

24.ARAMPATZIS S., FUNK G C., LEICHTLE A B., FIEDLER G M., SCHWARZ C., ZIMMERMANN H., EXADAKTYLOS AK., LINDNER G. (2013). Impact of diuretictherapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. BMC Med; 27: 11-83.

25. Combs S, Berl T. Dysnatremias in patients with kidney disease. Am J KidneyDis 2014; 63:294–303. An excellent review of the association of hyponatremia with adverse outcomes in patients with kidney disease. Includes a help fuldiscussion of how tomanage hyponatremic patients who require dialysis

26.Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients diefromor with hyponatremia? Clin J AmSocNephrol 2011; 6:960–965.

27.Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, et al. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. PLoSOne 2015; 10:e0124105. A formal meta-analysis of the existing literature on the association of hyponatremia and mortality, addressing the important question of whether raising the serum sodium concentration improves outcomes. The analysis cannot, unfortunately, provide a definitive answer to the question because one can not tell from retrospective data if greater correction of hyponatremia is more likely to occur in patients whose underlying disease improves.

28.Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. Am J Cardiol 2014; 113:1834– 1838.