

Sirozda Hiponatremi

Nilay DANIŞ, Ömer ÖZÜTEMİZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

TANIMLAR

Vücut Sıvısının Dağılımı

Yetmiş kiloluk bir erkek için vücut ağırlığının %60'ı sudur (42 lt). Bu suyun 2/3'ü intrasellüler alanda 1/3'ü de ekstrasellüler alanda bulunmaktadır (28 lt-14 lt). Ekstrasellüler alanda bulunan bu 14 litre suyun da 2/3'ü interstisyel alanda, 1/3'ü de plazmada dolaşmaktadır (9.4 lt-4.6 lt). Plazmada bulunan 4.6 litre suyun %85'i venöz sistemde, %15'i arteryel sistemdedir (3.9 lt-0.7 lt). Efektif plazma volümünden bahsederken bu 700 mililitreden sudan bahsetmekteyiz.

Osmolalite

Bir sıvıdaki solüt veya partikül konsantrasyonudur. Hücre dışı sıvı osmolalitesi efektif osmolalite (tonisite) ile ineffectif osmolalitenin toplamından oluşmaktadır. Efectif osmollerin başlıcaları glukoz, sorbitol, mannitol, glisin iken ineffectif osmollerin başlıcaları üre, etanol, metanol ve etilen glikoldür.

Normal plazma osmolalitesi 280-295 mosm/kg'dır.

Plazma osmolalitesi: $2 \times \text{serum Na (mEq/L)} + [(\text{BUN (mg/dl)}) / (2.8) + \text{Glukoz (mg/dl)} / 18]$ formülü ile hesaplanır.

Efektif plazma osmolalitesi (tonisite) ise: $2 \times \text{Na} \left(\frac{\text{mEq}}{\text{L}} \right) + \left(\text{Glukoz} \frac{\text{mg}}{\text{dl}} / 18 \right)$ formülü ile hesaplanır

Plazma osmolalitesi, efektif plazma osmolalitesini değiştiren durumlar Tablo 1'de sunulmuştur (1).

FİZYOLOJİ-PATOFİZYOLOJİ

Sodyum hücre dışı sıvının temel katyonudur ve vücuttaki sodyumun tamamının %85-90'ı vücut dışında bulunur.

Osmoregülasyon normalde vasopressin, susama hissi, böbreğin konsantrasyon ve dilüsyon yeteneği ile doku osmollerini sayesinde sağlar.

Hipotonisite durumunda susama hissi ve arjinin vazopressin (AVP) baskılanırken, hipertonisite durumunda AVP ve susama hissi uyarılır. AVP baskılandığında böbrekten serbest sıvı atılımı artarak normotonisite sağlanır. Kan hacminde ani düşüş olduğunda arcus aorta, karotid sinüs, renal arterler ve sol ventrikülde yer alan baroreseptörler uyarılır. Baroreseptörlerin uyarılması renin anjiotensin aldosteron sistemini uyarırken, kan hacminin ani düşüşü AVP'nin artmasına sebep olur. AVP'nin artması ile böbrekten serbest sıvı atılımı azalır, normotonisite sağlanır. Osmoregülasyon sistemi yetersiz geldiğinde hücrel osmoller (minoizositol, kolin, kreatin, taurin, N-asetil-aspartat gibi) devreye girer. Kronik hipotonisite durumunda hücrel osmoller azalırken, kronik hipertonisite durumunda hücrel osmoller artarak hücre dışı sıvı ile hücre içi sıvı arasındaki dengeyi kurmaya çalışırlar.

Antidiüretik hormon (ADH) [diğer adlarıyla vazopressin-arjinin vazopressin (AVP)] hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde sentez edilip posterior hipofiz

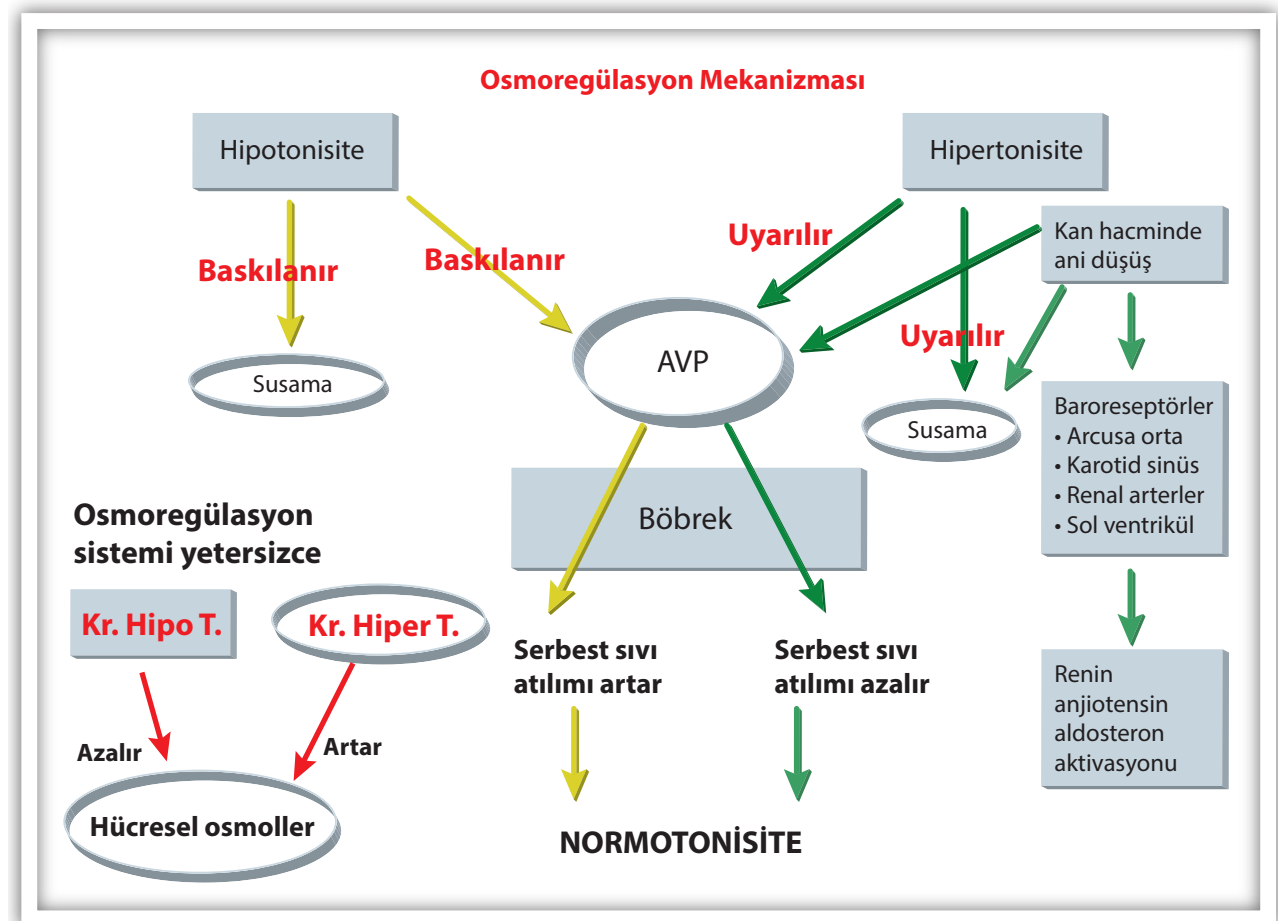
glandına transfer edilir. Plazma osmolalitesindeki artış veya kan basıncındaki düşüşe yanıt olarak ADH salgılanır. Plazma osmolalitesini algılayan osmoreseptörler supraoptik çekirdek yakınlarında anterior hipotalamusta yer alır. ADH etkilerini farklı lokalizasyonlarda yer alan V1a-V1b-V2 reseptörleri üzerinden gösterir.

V1a reseptörleri esas olarak vasküler düz kas hücrelerinde yer alır. Fosfoinositol yolu üzerinden intrasellüler kalsiyum artışı ile kontraksiyonu sağlarlar.

V1b reseptörleri esas olarak anterior pitüiter glandda yer alırlar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı üzerinde etkilidirler.

Tablo 1. Plazma osmolalitesi ve sodyum yoğunluğunun çeşitli koşullarda laboratuvar özellikleri (9)

Durum	Plazma Na	Plazma Osmolalitesi	Efektif Plazma Osmolalitesi
Gerçek hipotonisite	Azalır	Azalır	Azalır
Artmış sodyum olmayan hücre dışı sıvı solütleri			
Hiperlisemi	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



Şekil 1. Osmoregulation mekanizması.

V2 reseptörleri ise böbreğin distal tübülüslerinin son kısmı ve toplayıcı kanalların tamamında basolateral membranda ki esas hücrelerde yer alırlar ve Gs proteini cAMP oluşumu üzerinden etki göstererek su kanallarının (aquaporinler) apikal membrana eklenmesinde rol oynarlar. Normalde apikal membran suya geçirgen değildir. Ancak V2 reseptörleri ADH ile uyarıldığında eklenen su kanalları aracılığıyla suya geçirgen hale gelirler.

ADH osmotik ve nonosmotik olmak üzere farklı iki yoldan uyarılarak salgılanır. Plazma osmolalite değişiklikleri osmoreseptörler tarafından algılandığında osmolalitedeki %1 değişiklik ADH'da 1 pg/ml'lik değişiklik yaratır. ADH'daki bu değişiklik mekanosensitif iyon kanalları (AQP-4) üzerinden böbrekten su atılımını düzenler.

ADH'nın nonosmotik salınımı ise otonom sinir sistemi (parasempatik yollar) total veya efektif volüm değişiklikleri ile uyarılır. ADH'nın nonosmotik salınımına yol açan nedenler arasında konjestif kalp yetmezliği, hipotiroidi, nefrotik sendrom ve siroz yer almaktadır.

Tablo 2'de vazopressin reseptörlerinin yeri ve görevleri özetlenmiştir.

Hücre dışı sıvı hacminin düşmesi, düşük debili kalp yetmezliği, perikardiyal tamponad, onkotik basınç azalması veya kapiller geçirgenlik artışına bağlı damar içi sıvının azalması durumunda kalp debisi düşer, bu da baroreseptör aktivasyonuna sebep olur. Siroz ise sepsis, yüksek debili kalp yetmezliği, A-V fistül, gebelik, arteriyel vazodilatörler gibi periferik arteriyel vazodilatasyona sebep olan durumlardan biridir. Periferik arteriyel vazodilatasyon da baroreseptör aktivasyonuna sebep olur. Baroreseptör aktivasyonu ise 3 sistemin uyarılmasına sebep olur; non-osmotik AVP uyarımı, merkezi sinir sis-

temi (MSS) uyarımı, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) uyarımı. Non-osmotik AVP uyarımı renal su tutulumu, periferik ve renal arteriyel vasküler dirençte artmaya sebep olur. RAAS aktivasyonu renal sodyum tutulumuna ve periferik ve renal arteriyel vasküler dirençte artmaya sebep olur. MSS uyarımı da periferik ve renal arteriyel vasküler dirençte artmaya sebep olur. Bu şekilde efektif dolaşan hacim bütünlüğünün devamı sağlanmaya çalışılır.

HİPONATREMİ

Hiponatremi tanım olarak plazma sodyumunun (Na) <135 mEq/L'nin altına düşme durumudur. Sirozda hiponatremi sınırı olarak 130 mEq/L alınmaktadır. Plazma Na'unun <135 mEq/L olması durumunda öncelikle plazma osmolalitesine bakılır. Buna göre hiponatremiler izotonik hiponatremi, hipotonik hiponatremi, hipertonic hiponatremi olmak üzere üçe ayrılır. İzotonik hiponatremi plazma osmolalitesinin 280-295 mOsm/kg H₂O olması durumudur ve görülen durumlar hiperlipidemi ve paraproteinemi gibi durumlardır. Hipertonik hiponatremi plazma osmolalitesinin >295 mOsm/kg H₂O olması durumudur; hiperglisemi, IV mannitol, gliserol, immün globulinlere maruziyet sonrası görülebilir. Hipotonik hiponatremi (<280 mOsm/kg H₂O) durumunda öncelikle idrar osmolalitesine bakılmalıdır. İdrar osmolalitesi <100 mOsm/kg ise primer polidipsi söz konusudur. İdrar osmolalitesi >100 mOsm/kg ise böbrek dilüsyon kapasitesinde bozukluk söz konusudur, volüm durumunun değerlendirilmesi gereklidir. Volüm durumuna göre hipovolemik hipotonik hiponatremi, normovolemik hipotonik hiponatremi ve hipervolemik hipotonik hiponatremi olabilir. Hipovolemik hipotonik hiponatremi idrar sodyumuna göre 2'ye ayrılır. İdrar Na'u <20 mEq/L ise kusma, ishal, pankreatit, yanık travma gibi üçüncü boşluğa

Tablo 2. Vazopressin reseptörlerinin yeri ve görevleri

Reseptör	Yeri	Görevi
V1a	Vasküler düz kas Plateletler Hepatositler Miyometrium	Vazokonstriksiyon ve miyokardiyal hipertrofi Platelet agregasyonu Glikojenoliz Uterin kontraksiyonlar
V1b	Anterior hipofiz	ACTH salınımı
V2	Kollektör tübülün bazolateral membranı Vasküler endotel Vasküler düz kas	Su Emilimi vWF ve Faktör VIII salınımı Vazodilatasyon

ACTH: Adrenokortikotropik hormon. 5 nolu referanstan uyarlanmıştır.

kayıp, aşırı terleme söz konusu olabilir. İdrar Na'u >20 mEq/L ise diüretik kullanımı, mineralokortikoid eksikliği, tuz kaybet-tiren nefropatiler, ketonüri, osmotik diürez, renal tübüler asidoz, enfeksiyonlar söz konusu olabilir. Normovolemik hi-potonik hiponatremi nedenleri arasında ise glukokortikoid eksikliği, hipotiroidi, stres, ilaçlar, uygunsuz ADH sendromu sayılabilir. Hipervolemik hipotonik hiponatremi durumunda da idrar Na'una bakılmalıdır. İdrar Na'u >20 mEq/L ise akut ve kronik böbrek yetmezliği neden olabilir. Eğer idrar Na'u <20 mEq/L ise o zaman nedenler nefrotik sendrom ve siroz olabilir. Siroz idrar Na'unun <20 mEq/L olduğu hipervolemik hipotonik hiponatremi durumudur.

Sirozda Hiponatremi

Sirozlularda hiponatremi en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Sirozlu hastaların %49'unda serum Na'u <135 mEq/L'dir. Sirozlularda eşik değer olan 130 mEq/L alınırsa siroz hasta-larının %22'sinde hiponatremi vardır (5). Sirozlu hastaların %6'sında Na değeri 126'nın, %1,2'sinde 120'nin altındadır (6). Gines ve ark.nın 1987'de yapılan çalışmasına göre siroz-lu hastalarda Na değeri ≤130 mEq/L ise hepatik ensefalopati (HES), hepatorenal sendrom ve spontan bakteriyel peritonit daha sık görülmektedir (7). Sirozlu hastada hiponatremi var-sa çoğunlukla ilerlemiş hastalıkla beraberdir (Child Pugh C) (8). Asitli hastalarda hiponatremi, diüretiklere azalmış yanıt, refraktör asitli hasta sayısında artış ve daha kısa aralıklarla pa-rasentez ihtiyacı ile birliktedir (7). Hiponatremi varlığı daha sık hepatorenal sendrom, daha sık hepatik ensefalopati ile birliktedir; survival üzerinde bağımsız öngördürücüdür (9). Serum Na düzeyinin karaciğer nakli ihtiyacı olan hastaların belirlenmesinde, bekleme listesindeki hastaların önceliğinin belirlenmesinde ve asitli hastaların prognozunun belirlenme-sinde MELD skoruna eklenmelidir diyen otörler bulunmakta-dır (9). Bekleme listesindeki hastalarda serum Na'u 120-135 mmol/L olan hastalarda her 1 mmol/L düşüş mortalitede %12 artış ile birliktedir (10). Abbasoglu ve ark.nın yaptığı 347 has-talık çalışmaya göre düşük Na değeri ile operasyona giren hastalarda geri dönüşümsüz hasar olan santral pontin miyelo-linozis riski artmıştır. Operasyon anında ciddi hiponatremisi olan (≤127 mmol/L) hastaların yarısında erken postop komp-likasyon görülmüştür (11). Yum ve ark.nın yaptığı primer karaciğer nakilli 2175 hastalık çalışmaya göre hiponatremik hastaların normonatremik hastalara kıyasla hastanede kalış süresinin uzaması, daha fazla kan ürünü ihtiyacı ve artmış 3 aylık mortalite ile ilişkili bulunmuştur (12).

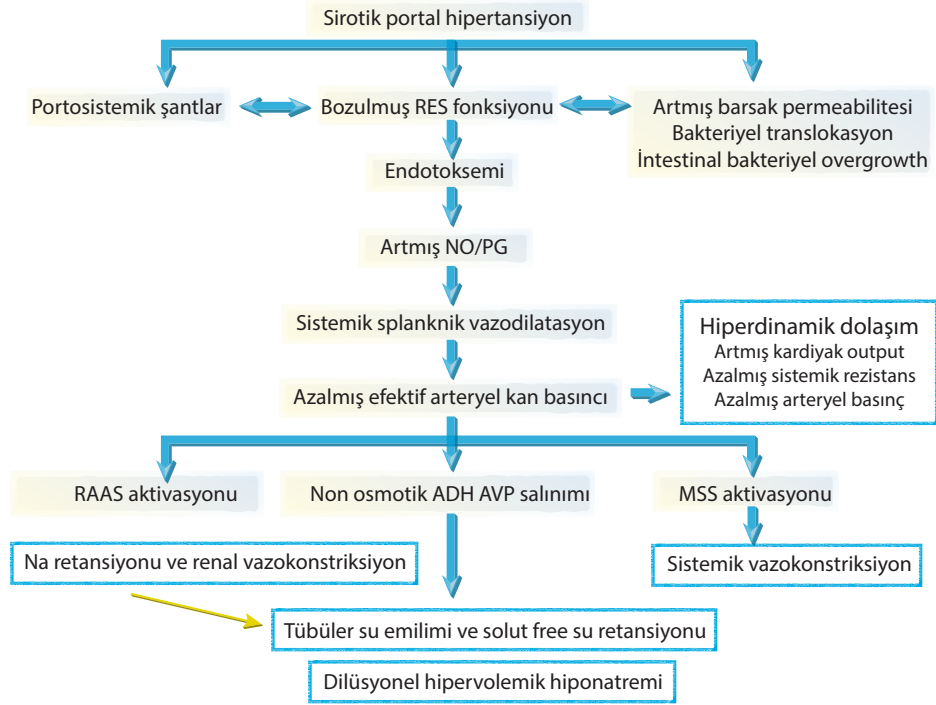
SİROZDA HİPONATREMİ-PATOFİZYOLOJİ

Sirozda görülen portal hipertansiyonun altında yatan splank-nik vazodilatasyonun nitrik oksit, glukagon, prostasiklin, prostaglandin E2 gibi vazodilatörlere abartılı yanıt ile ADH, endotelin 1, tromboksan A2, anjiotensin II gibi vazokonst-riktörlere dirençten kaynaklandığı düşünülmektedir. Sirotik portal hipertansiyon sonrası portosistemik şantlar, bozulmuş retikuloendotelial fonksiyonu, artmış barsak permeabilitesi, bakteriyel overgrowth, bakteriyel translokasyon meydana gel-mekte, bunun sonunda da endotoksemi oluşmaktadır. En-dotoksemi sonrası nitrik oksit prostaglandinler artmakta bu da splanknik vazodilatasyonu şiddetlendirmektedir. Sistemik splanknik vazodilatasyon, azalmış efektif arteriyel kan basıncına ve hiperdinamik dolaşıma sebep olmaktadır. Azalmış efektif arteriyel kan basıncı renin anjiotensin aldosteron sistemi ve MSS aktivasyonuna ayrıca non osmotik ADH (AVP) salınımına sebep olmaktadır. Bu sistemlerin aktivasyonu sistemik vazo-konstriksiyona, Na retansiyonu ve renal vazokonstriksiyona, tübüler su emilimi, solutsüz su retansiyonuna yol açmaktadır. Bütün bunlar dilüsyonel hipervolemik hiponatremiye yol aç-maktadır.

AVP yıkımı ağırlıklı olarak böbrek ve karaciğerde olmaktadır. Sirozda AVP'nin azalmış yıkımı da AVP artışına sebep olan bir nedendir.

Kompanse sirozda orta düzeyde portal hipertansiyon oldu-ğunda splanknik vazodilatasyonuna bağlı efektif arteriyel vo-lümdeki azalma kardiyak debide artış ve plazma volüm artışı ile kompanse edilebilir ve efektif arteriyel volüm normale döner. Ancak dekompanse sirozda ağır portal hipertansiyona bakteri translokasyonu eşlik eder. Ciddi splanknik vazo-dilatasyon mevcuttur bu da efektif arteriyel volümde ciddi azalma, sonuçta siroz kardiyomyopatisine yol açar. Bu da Na ve su retansiyonu, asit oluşumu renal vazokonstriksiyonu beraberinde getirir. Vazokonstriktör sistem aktivasyonu (Anjiotensin II, Norepinefrin, ADH) sonrasında dekompanse sirozda renal yetmezlik tabloya eşlik edebilir.

Korunmuş glomerül filtrasyon hızı varlığında proksimal tü-bülde Na ve su tutulumu isoozmotiktir ve idrar dilüsyonu ile doğrudan ilişkili değildir. Proksimal tübüldeki Na ve su retansiyonu distal tübüle ulaşan Na ve su miktarını belirler. Proksimal tübülde emilen Na miktarı filtre olanın yaklaşık %70'i kadardır böylece Na'un %30'u Henle kulbuna ulaşır.



Şekil 2. Sirozda dilüsyonel hipervolemik hiponatreminin etki mekanizması (5 nolu referanstan uyarlanmıştır).

Henle'nin çıkan kılın kolu suya geçirgen değildir; Na-Cl-K simporter ile Na'a geçirgendir. Dilüe idrar kolektör tübüle ulaşır, AVP süprese olur ve fazla su atılır. Renal perfüzyon azaldığında renal filtrasyon azalır; filtre olan Na ve su yükü azalır. Proksimal tübülden absorbe olan Na artar; distal tübüle ulaşan Na azalır. Henle'nin çıkan kalın kolunda Na emilimini bozar. Uygun idrar dilüsyonu yapılamaz, AVP süprese olsa da su yükü atılamaz. Dilüsyonel hiponatremi oluşur (9)

KLİNİK TİPLER

Sirozda hiponatreminin temel olarak iki klinik tipi vardır. Sirozda hiponatreminin %90 sebebi hipervolemik hiponatremi, %10'u ise hipovolemik hiponatremidir (9). %10 gibi bir oranda olsa da yaklaşım tamamen farklı olduğundan hipovolemik hiponatremi mutlaka dışlanmalıdır. Sirozlu hastalarda hipovolemik hiponatremi kullanılan diüretiklere bağlı böbrekten Na ve su atılmasına, diyare ve kusma gibi nedenlerle gastrointestinal sistemden kayba bağlı olabilir. Bu durumda azalmış serum Na düzeyi ve volüm kontraksiyonu mevcuttur. Azalmış ekstrasellüler sıvı taşikardi ve böbrek yetmezliği ile birlikte olabilir. Sirozu olmayan hastalarda görülmemesine karşın durumu daha komplike edecek şekilde sirozlu hastalarda hipovolemik

hiponatremi olsa bile ödem ve asit tabloya eşlik edebilir. Sirozlu hastalarda olan hipervolemik hiponatremi ise artmış sıvı yükü, asit artmış ekstrasellüler sıvı ile beraberdir. Dilüsyonel hiponatremi; spontan olarak, hipotonik fazla su alımına, azalmış renal perfüzyona ikincil, parasentez sonrası dolaşım bozukluğu, bakteriyel enfeksiyonlar veya hepatorenal sendrom gibi nedenlerin kolaylaştırıcı etkisiyle meydana gelebilir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Karaciğer hastalığı olmayanlarda hiponatremi baş ağrısı, de-zoryantasyon, konfüzyon, fokal nörolojik defektler, nöbetler, serebral herniasyona bağlı ölüm gibi beyin ödemi bulguları ile gider. İntrasellüler hiperhidrasyonu azaltmak için beyin hücresinde ilk 24 saatte potasyum gibi intrasellüler elektrolitlerin salınımı, ardından miyo-inostol gibi düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin salınımı gibi intrasellüler değişiklikler olur. Bu değişikliklerin geri dönmesi için zamana ihtiyaç vardır. Serum Na konsantrasyonunda meydana gelen ani yükselme bu hücre adaptasyonunu bertaraf edip pontin ve ekstrapontin demiylenizasyonuna sebep olabilir. Bu da kuadripleji, psödobulber palsy, nöbet, koma hatta ölüm gibi nörolojik disfonksiyonlara sebep olabilir.

Sirozda ise hiponatremi tedrici olarak ve yavaş gelişir. Hipotonisite ve hipoosmolaliteye beyin uyumu nedeniyle nörolojik bulgular belirgin olarak azdır. İkisi de sirozda görüldüğünden klinik bulguların ne kadarının hiponatremiye ne kadarının hepatik ensefalopatiye bağlı olduğunu anlamak çoğu zaman zordur. Hiponatreminin kendisi gibi bakteriyel enfeksiyonlar, diüretik tedavisi, transjuguler intrahepatik portosistemik şantlar (TIPS) hepatik ensefalopatiye neden olabilir.

Hepatik ensefalopati ilerlemiş sirozda, portal hipertansiyon ve porto-sistemik şanlı hastalarda da meydana gelebilen nöropsikiyatrik bir sendromdur. Hepatik ensefalopatinin patofizyolojisinde çok sayıda toksin suçlanmaktadır. Bu toksinler beta-merkaptanlar, Gamma-aminobutirik asit (GABA) ve endojen benzodiazepin gibi toksinler olmakla beraber esas ana faktör barsaklardan amonyağın artmış üretimidir. Amonyak bir kez kan beyin bariyerini geçti mi astrositlerde yer alan ve glutamata glutamine çeviren glutamin sentazın aktivitesini artırır. Aslında bu reaksiyon amonyağın detoksifiye edilebilmesi içindir, ancak glutaminin intrasellüler birikimine yol açar. Bu substansın osmotik etkisi intrasellüler hiperhidrasyondan ve hücre şişmesinden sorumludur. Sonuç olarak insan beyinin ana organik osmoliti olan myoinositol başta olmak üzere kolin, kreatin, taurin ve N-asetil aspartat gibi organik osmolitler olarak bilinen osmotik olarak aktif substansların hücre içi konsantrasyonunu azaltır. Hiponatremiye bağlı ekstrasellüler sıvının hipotonisitesi glutaminin osmotik etkisine yardım eder. Hem hiperamonyemi hem de hiponatremi beyin hücrelerinde myoinositol metabolizmasını değiştirir. Hiperamonyemi artmış glutamin sentezi nedeniyle intrasellüler osmolaliteyi arttırarak ekstrasellüler alandan su şifti nedeniyle, hiponatremi de azalmış ekstrasellüler osmolalite nedeniyle yine ekstrasellüler alandan su şifti nedeniyle astrosit şişmesine yol açmaktadır. Astrosit şişmesi nedeniyle intrasellüler osmolitler azalmakta, astrosit fonksiyonu bozulmaktadır. Amonyak sentezini arttıran faktörler hiponatremi ile birleşince hepatik ensefalopati belirginleşmektedir. Böylece düşük serum Na düzeyi ile artmış serum amonyak düzeyi sirozda görülen elektroensefalografik değişikliklerin ana belirleyicileridir. Gines ve ark.'nın yaptığı yayımlanmamış bir çalışmaya göre sirozu ve asiti olan, diüretiklerle tedavi edilmiş 59 hastalık bir seride diüretik başlanılmadan önce hastaların bazal Na düzeyinin (< 135 & ≥ 135 mmol/L) hepatik ensefalopati gelişiminde etkili olduğu bulunmuştur (13). Jalan ve ark. yaptığı çalışmada TIPS ile tedavi edilmiş hastalarda hiponat-

reminin HES için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilirken (14), Baccaro ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum Na düzeyinin HES için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (15).

SİROZDA HIPONATREMİ TEDAVİSİ

Sirozda hiponatremi tedavisinde öncelikle hipovolemik-hipervolemik hiponatremi ayrımı yapılmalıdır. Hipovolemik hiponatreminin en sık nedeni fazla kullanılan diüretiklerdir. Asit tedavisi yapılırken eğer hastanın periferik ödemi yoksa günlük kilo kaybı 500-800 mg, eğer periferik ödem varsa maksimum 2 kilo olmalıdır. Hipervolemik hiponatremi tedavisinde eğer hastanın asiti varsa hipotonik solüsyon verilmemelidir. Postparasentez dolaşım bozukluğunu engellemek için, 5 litre üzerindeki her paracentez için boşaltılan her litre başına 8 gr human albumin verilmelidir. Spontan bakteriyel peritonit varsa antibiyotik ve albümin ile tedavi edilmelidir. Terlipressin ve albümin ile varsa hepatorenal sendrom tedavisi yapılmalıdır.

Asemptomatik veya hafif semptomatik hiponatremide (ki serum Na > 130 mmol/L) spesifik bir yaklaşım gerekmez. Negatif balans sağlanmalı, su alımında kısıtlama ($< 1-1,5$ lt/gün) yapılmalı, diüretiklerin dozu azaltılmalıdır. Hipertonik NaCl yeri yoktur. Albümin verilmesinin gerekliliği tartışmalıdır.

Ciddi/semptomatik hiponatremisi olan siroz hastalarında çoğunlukla kusma, kardiyopulmoner distress, somnolans, inme, koma gibi hayatı tehdit edici durumlar görülmez ancak hepatik ensefalopati tabloya eşlik edebilir. Ciddi /semptomatik hiponatremide hipertonik sıvının yeri vardır ancak saatteki infüzyon hızı 1 mmol'ü geçmemelidir. Eğer infüzyon başladığının 1. saatinin sonunda serum Na'u > 5 mmol/l yükselmişse sıvı kesilmelidir. Ciddi/semptomatik hiponatremide pontin demiyelizasyon riski nedeniyle Na düzeltmesi hızlı yapılmamalıdır. Serum Na düzeyinin artışı 24 saatte 12 mmol/L'yi, 48 saatte 18 mmol/L'yi geçmemelidir. Miyelinizasyon için ileri siroz gibi ek risk faktörü varsa düzeltme daha da yavaş olmalı 24 saatte 8-10 mmol/L'yi geçmemelidir.

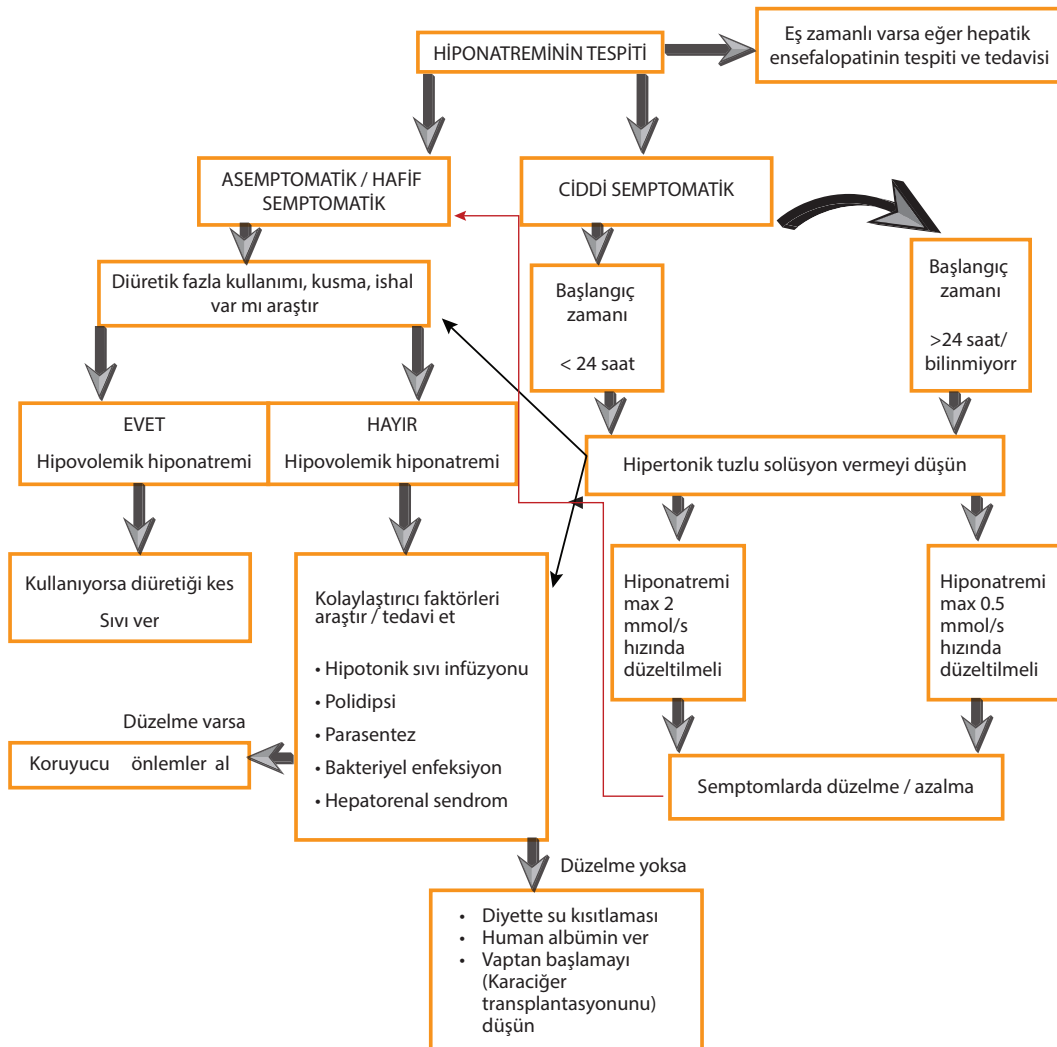
Nadir de olsa ileri sirozlu hastada nöbet gelişebilir; bu durumda çoğu zaman eşlik eden hepatik ensefalopati de vardır. Bu hastalarda nöbet genelde ilaca dirençlidir; benzodiazepinler astrosit şişmesini, ensefalopatiyi kolaylaştırdığından, bu hastalarda GABAerjik reseptörler arttığından, benzodiazepinler de etkilerini GABA reseptörleri üzerinden gösterdiğinden benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır (9).

Hiponatremisi olan sirozlu hastalarda öncelikle günde 1-1.5 litreyi geçmeyecek şekilde su kısıtlaması yapılmalıdır. Eğer hastada asit varsa günlük Na alımı 2 gramı geçmemelidir. Hasta negatif balansa bırakılmalıdır. Hastanın su kısıtlamasına uyması genelde zordur; uyup uymadığının en iyi göstergesi ilk 24-48 saatteki plazma Na değişimidir. 48-72 saat sonunda plazma Na'unda değişim yoksa ya hasta uymuyordur ya da daha sıkı bir kısıtlama gereklidir. Hipertonik salin sıvı kısıtlamasına rağmen yanıt yoksa, plazma Na değeri 110 mmol/L altında ise veya hasta saatler içinde karaciğer nakline gidecekse endikedir. Santral pontin miyelinizasyon, quadripleji, koma ve ölüm riskleri olduğundan plazma Na düzeltmesi 24 saatte 8-10 mmol/L'yi geçmemelidir. Hiponatremiye eşlik eden hipokalemi, renal amonyak sentezini, beraberinde olan alkaloz plazmadaki iyonize olmayan amonyak düzeyini

arttıracığından ensefalopatiyi kolaylaştırmakta; bu nedenle düzeltilmelidir. Ayrıca potasyum Na gibi osmotik olarak aktif olduğundan plazmadaki Na düzeyini de arttırmaktadır. Bu nedenle hipokaleminin düzeltilmesi gereklidir.

IV albümin kullanımı kısa dönemde etkilidir. Jalan ver ark. yaptığı, 2007'de J. Hepatology'de yayımlanan, plazma Na 130 mmol/L'nin altında olan 24 hastalık çalışmaya göre sıvı kısıtlaması ile tedavi edilen kontrol grubuna göre IV albümin verilen hastalarda ortalama plazma Na değeri 9 mmol/L fazla bulunmuştur. Ancak IV albümin uzun dönem çalışılmamış pahalı bir tedavi yöntemidir, pratik değildir (16).

Bir ADH antagonisti olan demoklisiklin serbest su atılımını, plazma Na düzeyini düzeltebilmektedir ancak nefrotoksik olduğundan sirozlularda kullanılmamaktadır.



Şekil 3. Tedavi algoritması (9 nolu referanstan uyarlanmıştır).

Kappa opioid reseptör antagonisti olan ve ADH sekresyonunu inhibe eden niravoline de su diürezi sağlamakta, plazma Na düzeyini artırmaktadır. 0.5-1 mg/gün dozunda kullanılan bu ajan 1-2 saatte etki göstermekte ancak etkisi 24 saatte bazale geri dönmektedir. Ayrıca yüksek dozları geri dönüşümlü kişilik değişiklikleri, konfüzyon yapabilmektedir.

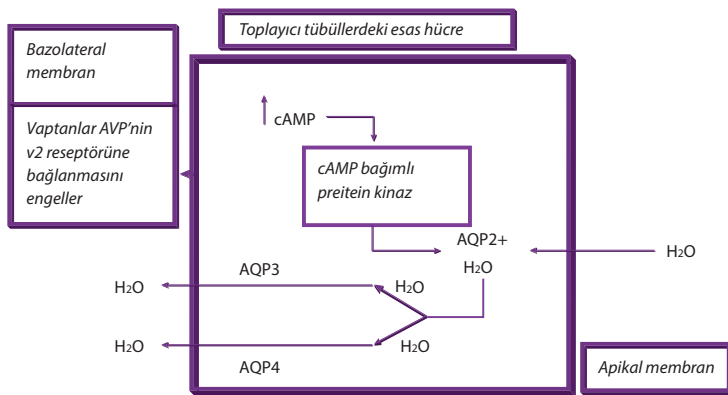
Sirozda hiponatremi tedavisinde çıkar açan ilaçlar ise vaptanlardır. Vaptanlar toplayıcı tübüllerdeki esas hücrelerde AVP'nin V2 reseptörlerini bloke ederler; bu sayede sağlıklı bireylerde doz bağımlı idrar volümünü, solüt free su ekskresyonunu arttırmışlar, bunu yaparken natriürezi arttırmamış, idrar osmolalitesini azaltmışlardır.

2015 yılında yayımlanan bir metaanalizde asiti olan sirozlu hastalar alınmış, (Yan ve ark BMJ Gastroenterology) 313 makale taranmış ve 14 çalışma metaanalize alınmış. Dışlama kriterleri; insan çalışması olmayanlar, randomize olmayanlar, asitli hastalara ait ayrı datası olmayanlar, uygunsuz ADH sendromu, böbrek hastalığı gibi asite neden olabilecek başka hastalığı olanlar, neoplastik hastalıklar, son dönem kronik böbrek yetmezliği (KBY), ciddi MSS hastalığı gibi ciddi hastalığı olan hastalar. Metaanalize alınan çalışmalarda çalışılan moleküller; lixivaptan, satavaptan, tolvaptan ve M-0002 imiş. Bu metaanalize göre 7. günde hastalar 1.46 kg, 14. günde 1.98 kg kaybetmişler. 7 günlük kullanımda hastaların abdominal çapında 2.04 cm azalma saptanmış. 6 çalışmada yer

alan 360 hastalık veride vaptan kolundaki hastaların plazma Na düzeyi daha düşük olmasına rağmen tedavi sonrası vaptan kolundaki hastaların plazma Na düzeyleri daha yüksek bulunmuş. Vaptanların kısa dönem kullanımlarına göre plazma Na'undaki yükselme klasik diüretiklere göre daha fazla imiş. 7 günün sonunda asitli hiponatremik sirozlu hastalarda vaptan kolunda plasebo koluna göre plazma Na düzeylerinde daha çok iyileşme görülmüş. Serum Na düzeyinde normalleşme kıyaslandığında (≥ 136 mmol/L) asiti olan siroz hastalarında 7 günlük tedavinin sonunda vaptan kolunda serum Na normalleşmesi belirgin fazla bulunmuş.

1571 hasta içeren 3 çalışmaya göre, uygulamadan 1 yıl sonra bakıldığında hem uzun hem de kısa dönemde vaptanlar plaseboya kıyasla hastaların ömrünü uzatmıyor; konvansiyonel diüretik alan/almayan grupta da vaptanlar plaseboya göre ömrü uzatmıyor. Kısa dönemde vaptan grubunun yan etki insidansı hafifçe yüksek görünse de ($p:0,03$) total yan etki insidansında iki grup arasında belirgin fark yok. En sık yan etki susuzluk hissi, ağız kuruluğu imiş. Vaptan ve plasebo kolunda hem kısa dönemde hem de uzun dönemde ciddi advers olay sıklığı arasında fark yok. Plaseboya kıyasla vaptan alanlarda susama daha fazla ($p<0.00001$) [RR=7.02, %95CI (3.04,16.19)].

Na > 145 mmol/L vaptan kullanan kolda daha fazla (RR:2.14, %95 CI [1.45,3.16], $p=0.0001$)



Şekil 4. Vaptanların etki mekanizması (5 nolu referanstan uyarlanmıştır). AVP: Arginin vazopressin; AQP2: Aquaporin-2; AQP3: Aquaporin-3; AQP4: Aquaporin-4.

Siroz komplikasyonu olan ciddi olaylar kontrol grubu ile benzer; gastrointestinal sistem (GIS) kanaması ($p:0.09$), böbrek yetmezliği ($p:0.16$); hepatik ensefalopati ($p:0.70$) bulunmuş (17). Ülkemizde de kullanıma giren, sadece yatan hastalarda geri ödemesi olan tolvaptan (Samsca®) 15-30 mg dozunda kullanılmakta, sirozlu hastalarda hiponatremiyi düzeltmek açısından oldukça etkili görünmektedir. Vaptanlar, sirozlu hastalarda hiponatremi tedavisinde etkin görünmekle beraber, otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda tolvaptanın karaciğer enzim yüksekliğine yol açtığı saptanmıştır (18,19). Bu nedenle vaptanlar kullanılırken bu hususlar göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi; Gürsel Yıldız, Mansur Kayataş, Ferhan Candan, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 2011
2. UpToDate®; Manifestations of hyponatremia and hypernatremia; Richard H Stems, September 2015
3. UpToDate®; Hyponatremia in patients with cirrhosis; Richard H Stems, Bruce A Runyon, September 2015
4. Osmotic demyelination syndrome and overly rapid correction of hyponatremia; Richard H Stems; September 2015
5. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management; Savio John, Paul J Thuluvath; World J Gastroenterology; 2015 March 21
6. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis; Pere Ginés, Andrés Cárdenas; Semin Liver Disease 2008
7. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors; Gines P, Quintero E, Arroyo V; Hepatology 1987;7
8. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices; Pugh R.N ve ark. Br. J. Surg. 1973
9. Hyponatremia in patients with cirrhosis of the liver; Bernardi, Carmen Serena Ricci, Luca Santi; Journal of Clinical Medicine, 2015
10. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation; Londono ve ark. Gut 2007
11. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis; Abbasoglu O ve ark. ; Liver Transplantation 1998
12. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation; Yun ve ark.; Hepatology 2009
13. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance and management; Pere Ginés and Monica Guevera; Hepatology 2008
14. Analysis of prognostic variables in the prediction of shunt failure, variceal bleeding, early mortality and encephalopathy following the transjugular portosystemic stent-shunt (TIPPS). Jalan ve ark.; J Hepatology 1995
15. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis; Baccaro ME ve ark.; Hepatology 2006
16. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial; Jalan R ve ark. ; J Hepatology 2007
17. The treatment of vasopressin V2- receptor antagonists in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis of randomized controlled trails; Yan Long ve ark.; BMJ Gastroenterology 2015
18. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:2499-2507
19. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 2012; 367:2407-18



CONFUCIUS
(MÖ 551-MÖ 479)

Düşünmeden öğrenmek, vakit kaybıdır.