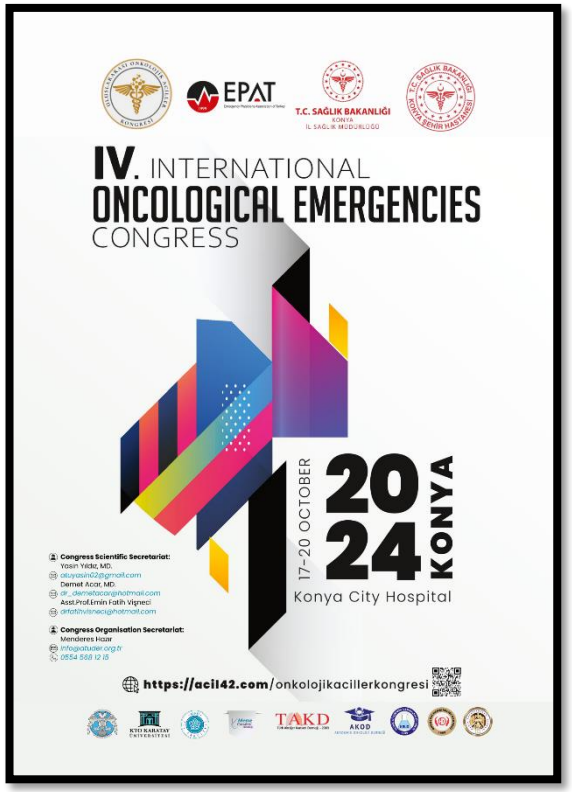



# Uygunsuz ADH Sendromu

**Dr. Seda YILMAZ**

**Konya SUAM, Hematoloji Kliniği ve Transplantasyon Merkezi**

# Sunum Planı

- ADH Etki Mekanizması/ Etkileyen Faktörler
- Tanım
- Klinik ve Laboratuvar Bulguları
- Nedenleri
- Ozmotik Demiyelinizasyon Sendromu
- Tedavi
- Özet
- Multidisipliner yaklaşım…

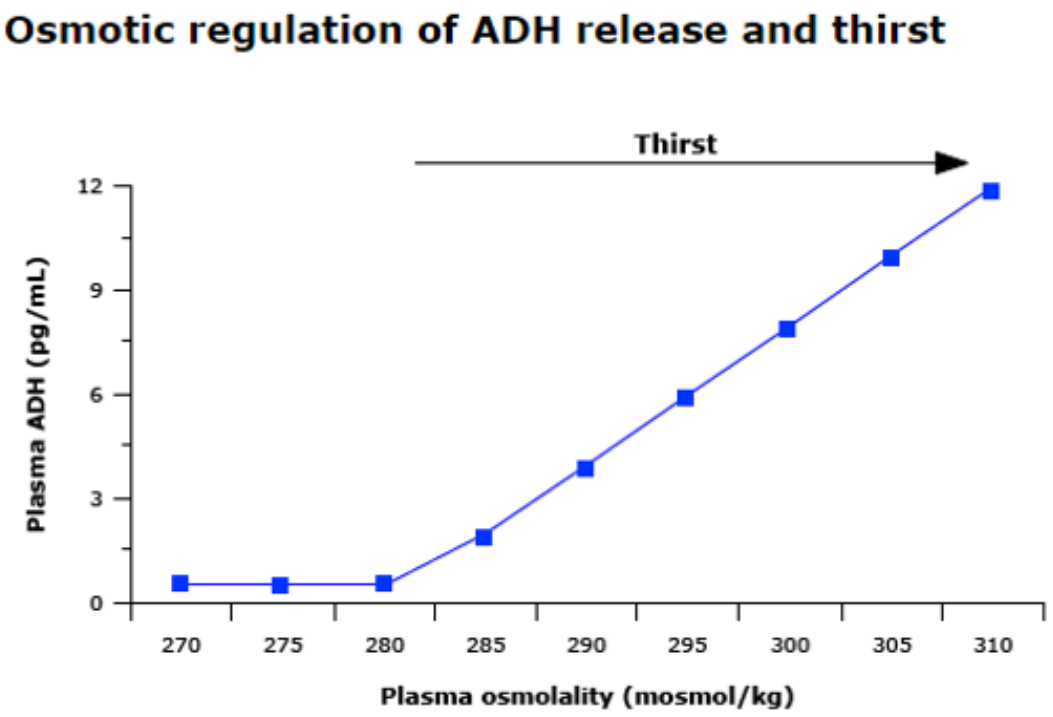
# ADH

- Hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda sentez edilir
- ‘Neurophysin’ ile posterior hipofize taşınır.
- Akson terminallerinde depolanır.
  - Vazopressin maksimum antidiürez gerekliliğinde 7-10 gün, normal antidiürez gerekliliğinde ise 1 ay yetecek miktardadır.
- Su ve osmotik homeostazı→ ADH
  - Plazma osmolalitesi ve arteriyel kan volümü.
    - Hiperosmolalite ve hipovolemi ADH sentez ve sekresyonu ⬆
      - Plazma osmolalitesindeki % 1 oranındaki artış → üçüncü ventriküldeki osmoreseptör→ADH sekresyonu ⬆

TEMD, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022

# ADH-2

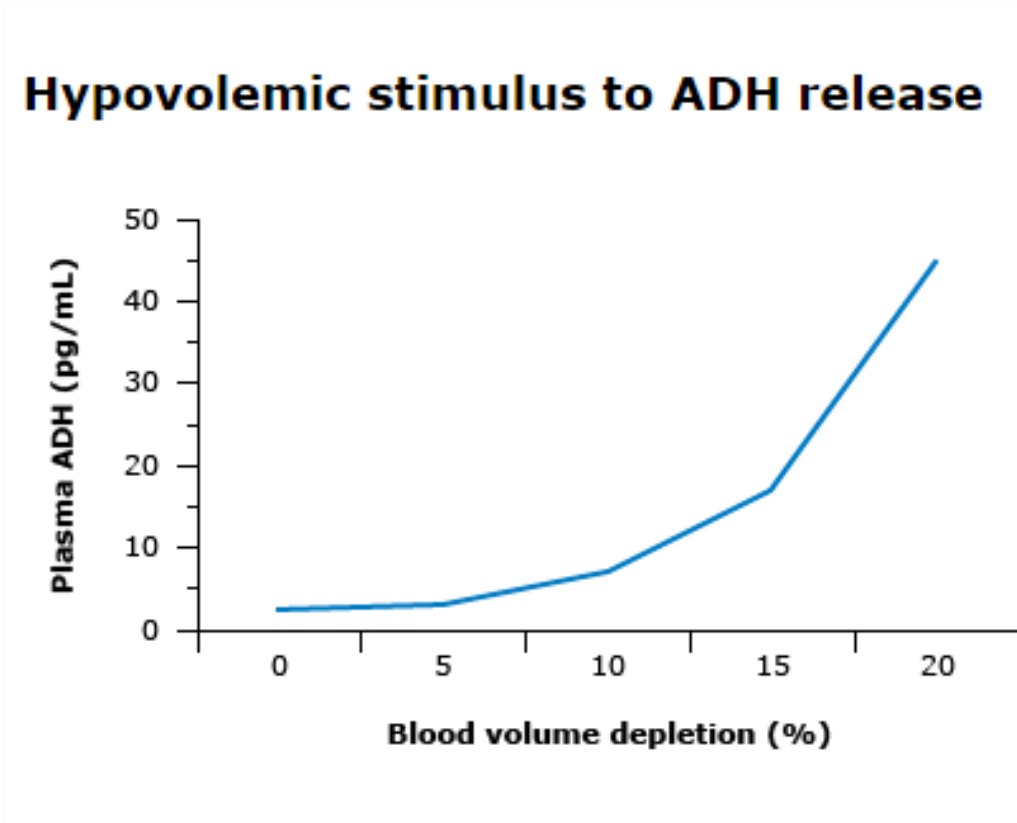
- Sağlıklı insanda plazma osmolalitesi 275-295 mOsm/kg
- Normal bireylerde, plazma ozmolalitesi <280 mosmol / kg ADH seviyesi çok düşük
  - Alınan suyun atılımına izin verir.
- Plazma ozmolalitesi >280 mosmol / kg ADH seviyesi ⬆




Robertson GL, et al. Neurogenic disorders of osmoregulation.

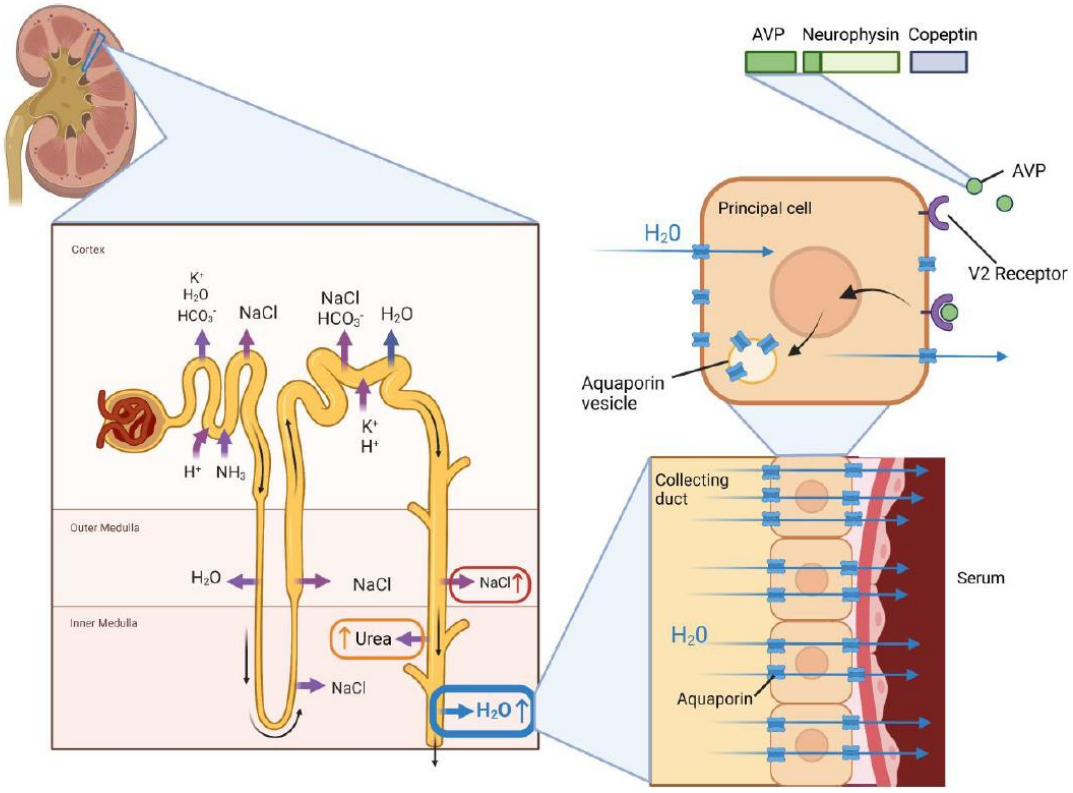
# ADH-3

- ADH için ikinci uyaran olan arteryel volüm
  - Esas olarak Na retansiyonu ve ekskresyonu ile sağlanır.
  - Kardiyak atriumdaki düşük basınç reseptörleri ile aortadaki yüksek basınç reseptörleri de vazopressin sekresyonunu regüle ederler. → IX ve X. sinirler aracılığı ile ADH sekresyonu inhibe
  - Basınç ya da volüm azaldığında inhibisyon düzeyi azalır ve ADH sekrete
- Bulantı, hipoglisemi, GK yetersizliği, sigara içimi ADH sekresyonu



# ADH-3

- AVP etkilerini iki farklı reseptörü aracılığıyla gerçekleştirir.
  - Endotel hücrelerinde bulunan V1 reseptörü plazma volümü değişikliklerinde Ca yolunun aktivasyonuna yol açarak pressor etki
  - V2 reseptörü ise böbrekte bazolateral membranda yer alır.
    - Reseptör aktive edilmesiyle c-AMP'nin indüklediği fosforilasyonu artar, aquaporin-2 su kanalları açılır ve tübüler su permeabilitesi artar. Bu sayede renal toplayıcı kanalların esas hücrelerinden ve Henle'nin çıkan kolundan suyun geri emilimi
  - Sonuç olarak artan plazma volümüne bağlı olarak osmolalite normale döner.
- Vaskuler düz kas kontraksiyonu ve vWf salınımı




TEMD, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022

Spasovski G, *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia

# Uygunsuz ADH sendromu- Tanım

- Hiponatremi, hastanedeki hastaların >%15 etkileyen en yaygın elektrolit bozukluğudur.
  - Çoğu hafif (≥ 130 mmol/L) olmakla birlikte, %4'ü <130 mmol/L
- Uygunsuz ADH sendromu hipotonik hiponatreminin en sık nedenidir.
- Uygunsuz ADH salınımı sendromu, hipofiz bezi veya hipofiz dışı kaynaklardan baskılanmadan salınması veya vazopressin reseptörleri üzerindeki etkisinin devam etmesi
  - İlk olarak 1957'de William Schwartz ve Frederic Bartter tarafından akciğer CA 2 hasta
- Hipervolemi veya övolemi olmadan hiponatremiye yol açan bozulmuş su atılımı ile karakterizedir.

Lockett J, et al. Urea treatment in fluid restriction-refractory hyponatraemia.
Monden MAH, et al. The syndrome of inappropriate diuretic hormone secretion (SIADH) ending lethal during the use of paliperidon and lamotrigine.
Baba Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in multiple myeloma patients treated with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone combination therapy

# Tanı

- Hipovolemi veya ödemin fiziksel bulgularının yokluğunda
- Biyokimyasal kriterlere uygun olmayan idrar konsantrasyonu (idrar Na >40 mEq/L)
- Hipotonik hiponatremi
- Anamnez!
  - İlaç, akut bir tıbbi duruma (cerrahi, pnömoni, sepsis, SVO), malignite.

- Occult maligniteler, beyin patolojisi, kronik akciğer enfeksiyonları ve adrenal yetmezlik için ek testler

Cuesta M, et al. The contribution of undiagnosed adrenal insufficiency to euvolaemic hyponatraemia: results of a large prospective single-centre study.

# Tanı-2

- Kranial – paranasal BT
- Toraks BT
  - ADH üreten nöroendokrin tümörleri teşhis etmek ve yönetmek için [68Ga]-Dotatate PET/BT
- Serum kortizolü
  - Primer adrenal yetmezlik tipik olarak hiperkalemi ve klinik hipovolemi
    - Yüksek idrar Na, hiponatremiye neden olduğu için SIADH ile karıştırılabilir.
    - Kortikotropin eksikliğine bağlı sekonder adrenal yetmezlik övolemik hiponatremi
    - Açıklanamayan SIADH'li hastalarda sekonder adrenal yetmezlikten şüphelenilmelidir:
      - Yakın zamanda sistemik veya inhale GK;
      - Travmatik beyin hasarı (SAK, doğum sonrası kanama, hipofiz cerrahisi öyküsü)
      - Sellada kitle veya empty sella

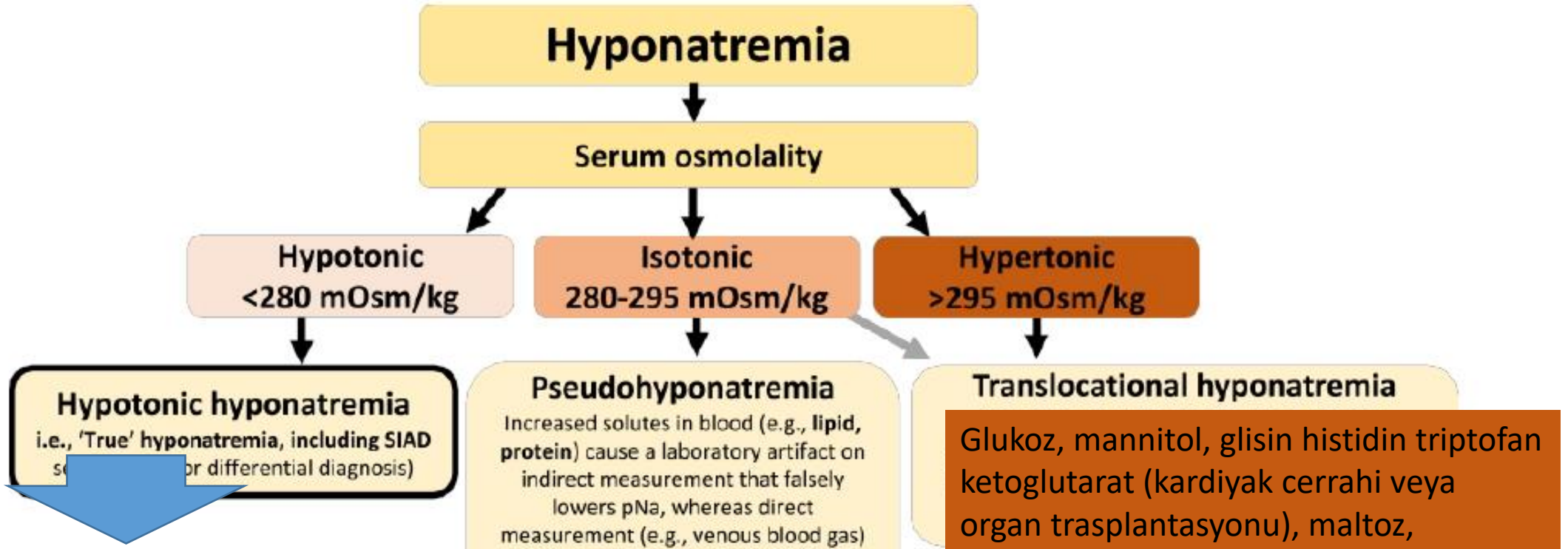
Cuesta M, et al. The contribution of undiagnosed adrenal insufficiency to euvolaemic hyponatraemia: results of a large prospective single-centre study.
Roytman M, et al. [68Ga]-DOTATATE PET/CT and PET/MRI in the diagnosis and management of esthesioneuroblastoma: illustrative cases.
Li J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor producing vasopressin: A case report

# Uygunsuz ADH Sendromu Tanı Kriterleri

- Düşük serum osmolalitesi: pOsm < 275 mOsmol/kg$H_2O$
- Uygunsuz idrar konsantrasyonu: idrar osmolalitesi > 100 mOsmol/ kg $H_2O$
- Klinik hipovolemi veya hipervolemi belirtilerinin olmaması
- Normal tuz ve su alımına rağmen idrarla sodyum atılımının > 30 mmol/L olması
- Övolemik hipoosmolalitenin diğer nedenlerinin olmaması (GK yetmezliği, şiddetli hipotiroidizm)
- Normal böbrek fonksiyonu ve diüretik kullanımının olmaması (özellikle tiyazid diüretik)

Verbalis JG. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis.
Verbalis JG, *et al.* Diagnosis, evaluation and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations.
Bartter FC, et al.The syndrome of inappropriate secretion
of antidiuretic hormone.

# Hiponatremi




Seviye
Süre

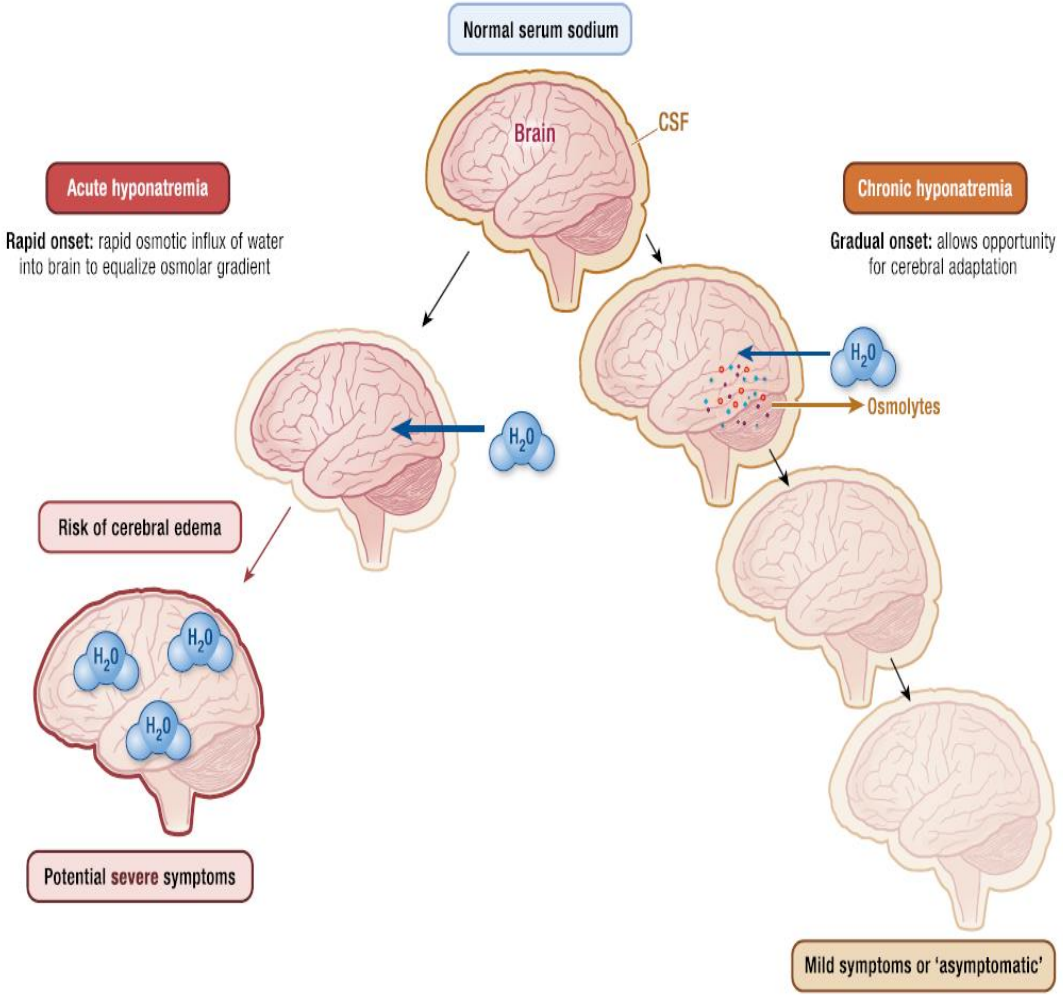
Hipertrigliseridemi
Monoklonal gamopati
IVIG

Glukoz, mannitol, glisin histidin triptofan ketoglutarat (kardiyak cerrahi veya organ trasplantasyonu), maltoz, hipertonik
radyokontrast madde
Labaratuvar hatası değil

Spasovski G, *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia

# Hipotonik Hiponatremi

- Seviye
  - Hafif (130-135), orta (125-129), derin (<125) mmol/L
  - Şiddetli hiponatremi
    - **Hafif -orta hiponatremi:** Baş ağrısı, bulantı, letarji, hareketlerde yavaşlama, konsantrasyon güçlüğü, dikkat bozukluğu, hafızada zayıflama, depresyona eğilim, halsizlik, kramp.
    - **Ciddi hiponatremi:** Konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, somnolans, kusma, halusinasyon, psikoz, ekstremitelerde güçsüzlük, konuşma bozukluğu, konvülziyon, hemipleji, solunum yetersizliği, koma, ölüm
- Süre
- <48 sa, >48 sa, serebral adaptasyon
- Kronik veya süresi bilinmeyen hiponatremide Na hızlı düzelme
  - Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu, kalıcı nörolojik hasar, ölüm




Spasovski G, *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia

Enfeksiyon,
kanama, tromboz, travma, tümör, hidrosefali, otoimmün (multipl skleroz, Guillain-Barré sendromu), multipl sistem atrofisi, deliryum tremens

Pnömoni (viral, bakteriyel, tüberküloz),





Central nervous system disorders

Pulmonary disorders

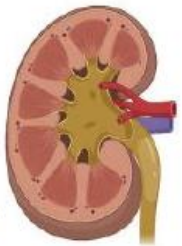
Drugs



1524 hasta, çok merkezli bir kayıt, %35,2 idiopatik, %23,6 malignite, %17,8 ilaç, %10,7 AC, %8,5 MSS, %14,1 diğer nedenler

- 1.Hiponatremi, hipoozmolalite, artmış idrar ozmolalitesi yüksek idrar sodyum konsantrasyonu ile başvuran, ancak ADH normal 2 erkek bebek –Erişkin K-E
- V2 reseptörünü kodlayan gende fonksiyon kazancı mutasyonları; Reseptörün kalıcı aktivasyonu, kalıcı ADH etkisi
- X kromozomu
- 2.Santral osmolalite duyarlılığını ayarlayan ‘transient receptor potential vanilloid type 4’ geninde mutasyon sonucu oluşan ‘hipotalamik sendrom’ (Reseptör duyarlılığı azalır, hipoosmolaliteyi algılayamaz ve ADH sekresyonu devam eder

AVP



Kidney

↑ Free water resorption
↑ Urine concentration
↓ Serum sodium

Activating m
of the V2 re
(Nephrogen

**ADH salınım uyarıcıları veya güçlendiricileri**

- Antidepresanlar
  - SSRI, SNRI
  - Trisiklikler (örn. amitriptilin)
  - MAOI
- Antiepileptikler
  - Karbamazepin, oksakarbazin, sodyum valproat, lamotrijin
- Antipsikotikler
  - Fenotiyazinler (örn. klorpromazin, tiridazin)
  - Butiropenonlar (örn. haloperidol)
- Kanser tedavisi
  - Vinka alkaloidleri
  - Alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, melfalan, ifosfamid)
  - MTX, pentostatin
- Çeşitli
  - Tramadol, MDMA ("ecstasy"), interferon, NSAID, ACEI (nadiren), nikotin, amiodaron, PPI, nikotin, klofibrat, MAB, levamizol, klorpropramid, tolbutamin, ginkgo biloba

• **ADH reseptör aktivasyonu**

- AVP analogları: desmopressin, vazopressin, terlipressin (terlipressin seçici V1 reseptör aktivitesi nedeniyle nadir bir neden)
- Reseptör çapraz bağlantısı: oksitosin

• **Reset Osmostat**

- Karbamazepin
- Venlafaksin

• **Taklit edebilen natriüretik ajanlar** (artan idrar sodyum konsantrasyonuna bağlı olarak)

- Tiyazidler, indapamid, amilorid, loop diüretikleri
- Platin bileşikleri (örn. sisplatin)
- Trimetoprim

# Semptom,Bulgu, Morbidite, Mortalite

- Akut şiddetli hipotonik hiponatremi →Acil
- Beyne ozmotik su akışı→serebral ödem→ ICP↑ serebral herniasyon ve ölüm
  - Şiddetli semptomlar: Kusma, nöbet, somnolans (GCS skoru <8), koma veya bradikardi, genişlemiş nabız basıncı ve düzensiz solunum (Cushing refleksi) gibi kardiyorespiratuar belirtiler →Acil tedavi
- Orta şiddetli semptomlar: bulantı, konfüzyon ve baş ağrısı
  - Özellikle midede hala emilecek su varken akut su alımı durumunda veya uygun olmayan hipotonik IV sıvı uygulaması hızlı ilerleme meydana gelebilir.

Peri A. Morbidity and mortality of hyponatremia.
Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women.
Spasovski G, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia.

# Bilişsel Etki?

- Bilişsel bozukluk, düşmeler, kırıklar ve ayrıca hiponatreminin akut alevlenmelerine karşı duyarlılık
  - Hafif hiponatremi- normal Na olanlara göre bilişsel aktivitede %5 azalma
  - Gunathilake R, et al. Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons.
  - Mean 122 (119-126) mmol/L; 130 hasta, 50 normonatremik hastanede yatan hasta karşılaştırılmış,
  - Hiponatremi tedavisinden önce ve taburcu olurken
  - Nörobilişsel, duygudurum ve motor değerlendirmelerinin (Mini-Mental Durum Muayenesi, Zamanlı Kalk ve Yürü Testi, İz Sürme Testleri ve diğerleri) sonuçları
    - Tüm alanlardaki skorlar, hiponatremik hastalarda daha kötü ($P < .001$)
  - Suárez V, et al. Impairment of neurocognitive functioning, motor performance, and mood stability in hospitalized patients with euvolemic moderate and profound hyponatremia

# Düşme?

- Düşme riskinde artış (OR 3.12 (%95 GA, 1.84-4.38; *P* < .001)
  - **Yürüme, dikkat ve sinir iletimindeki bozukluklara bağlı olabilir**
    - Ahamed S, et al. Hyponatraemia in older medical patients: implications for falls and adverse outcomes of hospitalisation
  - Anlamlı derecede **daha yüksek osteoporoz oranları** (OR 12.09; %95CI, 9.34-15.66) ve **Frajilite kırığında artış** (OR 11.21;95% CI, 8.81-14.26)
    - Usala RL, et al. Hyponatremia is associated with increased osteoporosis and bone fractures in a large US health system population
  - Osteoporoz veya kırık olasılığı medyan serum sodyumundaki azalma ile artmıştır
  - NHANES III çalışmasında, hiponatremik hastalarda 2.9 kat daha fazla osteoporoz
    - Verbalis JG, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis.
  - İlk radyoizotop çalışmaları, **toplam vücut sodyumunun yaklaşık üçte birinin kemikte depolandığını ve bir rezervuar görevi gördüğünü gözlemlemiştir. Pna düştüğünde osteoklastlar tarafından kemik matriks rezorpsiyonunun artarak sodyumun dolaşıma salındığı**
    - Bergstrom WH, et al. Bone as a sodium and potassium reservoir
  - Ayrıca, **kemik AVP reseptörleri (hem V1 hem de V2) içerir ve kemik kaybı için başka bir önemli mekanizma**
    - Fare çalışmasında V1 antagonistinin uygulanması hem kemik kütlesinin artmasına hem de kemik döngüsünün azalmasına yol açmışken; V2 inhibitörü tolvaptan'ın uygulanması kemik oluşumunu veya kütlesini etkilememiştir, bu da V1'in kemikte daha ilgili AVP reseptörü olduğunu düşündürmektedir
    - Tamma R, et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia.
    - Sun L, et al. Functions of vasopressin and oxytocin in bone mass regulation.
  - **Kronik hiponatreminin kemik mineral yoğunluğu kaybına ve kırık riskinin artmasına katkıda bulunduğunu**
  - **Hiponatreminin düzeltilmesinin kırık riskini azaltıp azaltmadığı henüz belirlenmemiştir.**
    - Warren AM, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management.

# Mortalite?

- Hiponatremi ile artmış mortalite arasında tutarlı bir ilişki gözlenmektedir.
  - Altta yatan ciddi hastalıkları olan multimorbid hastaların hiponatremi geliştirmeye yatkın olmasından mı?
  - Hiponatreminin kendisi bağımsız bir risk faktörü mü? →net değil
- Warren AM, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management.

  - **148.000‘ i hiponatremik** olan **850.000 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde Hiponatremi, genel mortalite riskinde artış** ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (**RR 2.60**; %95 GA, 2.31-2.93; *P* < .0001)
  - Corona G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a metaanalysis.

  - **13.816 hasta, median takip süresi 3 yıl**, **%53,2**‘ sinde çeşitli müdahaleler yoluyla **Na iyileşme** sağlanmıştır. Serum sodyumundaki **iyileşme, ölüm riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (OR 0.57**; %95 CI, 0.30-0.81; *P* = .002).
- Thorpe O, et al. Active management of hyponatraemia and mortality in older hospitalised patients compared with younger patients: results of a prospective cohort study.
- **Mortalitenin artması ve zamanında teşhis ve tedavi klinik sonuçların iyileştirilmesinde önemlidir.**

# Mortalite-2

- **Uluslararası kılavuzlar, artan veri tabanı ve klinik uzmanlıklar**
  - **Mortalite %51'den %15'e düşmüş, Mortalite riskinde %91 azalma**
- Garrahy A, et al. Active management of severe hyponatraemia is associated with improved mortality.

- **Biyokimyasal ve semptomatik şiddet her zaman iyi korelasyon göstermez**
  - Kronik hiponatremisi olan hastalar, serebral adaptasyon nedeniyle minimal semptomlarla birlikte çok düşük serum sodyum konsantrasyonlarına sahip olabilirken,
  - Serum sodyumunda >120 mmol/L, akut bir düşüş yaşayan hastalar şiddetli semptomlarla başvurabilir
  - Ayus JC, et al. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women.

- **Şiddetli semptomların varlığı**, yayınlanmış vakalarda görülen klinik iyileşmelere dayanarak, **Na 4-6 mmol artışı** hedefleyen, bolus hipertonik salin ile **tedavi hızlandırmalıdı**r
- Sterns RH, et al. The treatment of hyponatremia.
- **Bu seviyede bir pNa artışı ile ICP'de %50 azalma**
- Koenig MA, et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline.

# ODS

- Kronik hiponatremi, hızlı düzeltildiğinde, BOS ve serum tonisitesinde artış, kan beyin bariyerinde bozulma, oligodendrosit hasarı, demiyelinizasyon
  - Myelin hasarı en çok ponsta görülür (santral pontin miyelinoliz), ancak ekstrapontin miyelinoliz vakaların yaklaşık %10'unda bazal ganglionlar ve talamus
  - İyileşme ardından kötüleşme
    - Dizartri, disfaji, quadriparezi, yatay bakış paralizisi, "locked-in" sendromu ve koma
    - Tremor, ataksi, parkinsonizm, distoni ve katatoni
  - İsveç-ABD, hastane içi mortalite %7.2-%13, 6 aylık takipte %40 kalıcı işlev kaybı


Abbott NJ, et al. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier.
Agre P, et al. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases.
Gankam Kengne F, et al. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome.
Aegisdottir H, et al. Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: a nationwide study.
Fitts W, et al. The changing face of osmotic demyelinationsyndrome: a retrospective, observational cohort study.

# Osmotik Demyelinizasyon Sendromu Risk Faktörleri

- Aşırı düşük serum sodyum konsantrasyonu < 105 mmol/L (< 113 mmol/L- <120 mEq / L)
- Hiponatreminin ciddi belirtileri: bilinç durumunda azalma, kusma
- Hipokalemi, hipofosfatemi
- Alkol kullanımı
- Malnütrisyon
- İleri karaciğer hastalığı
- Hipotonik idrar (su kaybını/spontan düzelmeyi gösterir)

Woodfine JD, et al.Derivation and validation of a novel risk score to predict overcorrection of severe hyponatremia: The Severe Hyponatremia Overcorrection Risk (SHOR) score.

# Hedef

| | General hyponatremia | Hyponatremia with risk factors for ODS |
|---|---|---|
| US expert opinion (3) | Target: 4-8 mmol/24 h<br>Limit: 10-12 mmol/24 h | Target: 4-6 mmol/L/ 24 h |
| EU guidelines (15) | Target: 5 mmol/L/24 h<br>Limit: 10 mmol/L/24 h 24 h, 8 mmol/L/24 h subsequent days | |

Glukokortikoidler ODS'nin hayvan modellerinde değerlendirilmiş ve histolojik hasarın azaldığını göstermiştir, ancak mortalite faydası açısından çelişkili veriler vardır
Na< 120 mmol/L
aşırı düzeltme sonrası GK tedavisi önerilmektedir

Saatlik düzeltme oranından ziyade, 24 saatlik net değişim

Önerilen Na düzeltme hedefi, 24 saatte 6-8 mmol/L, ODS için risk faktörleri olanlarda**

Aşırı Düzeltme Du
semptom: Plazma
Sodyumunun Yen
Hipotonik sıvı
Demopressin
GK*
Plazmaferez**
IVIG
Zolpidem

"Miyelotoksinleri" dolaşımdan uzaklaştırabilen ve/veya organik ozmolitleri geri kazandırabilen plazmaferez, faydası olduğu bildirilen en sık deneysel tedavidir.
Daha fazla Değerlendirme..

Woodfine JD, et al. Derivation and validation of a novel risk score to predict overcorrection of severe hyponatremia: The Severe Hyponatremia Overcorrection Risk (SHOR) score.
Spasovski G, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia

# Tedavi

- Hiponatremi derecesi, semptomların varlığı veya yokluğu, SIADH nedeninin geri dönüşümlü olma olasılığı..
- Sıvı kısıtlaması, hipertonik uygulaması, üre uygulaması ve vazopressin reseptör antagonistleri gibi tedaviler→ Düzeltme oranına dikkat!
- Tedavinin 3 bileşeni:
  - Mümkünse altta yatan hastalığın tedavisi
    - Adrenal yetmezlikte hormon replasmanı (hiponatreminin aşırı hızlı düzeltilmesine yol açabilir) veya hipotiroidizm
    - Menenjit, pnömoni veya tüberküloz gibi enfeksiyonların tedavisi
    - SSRI veya klorpropamid gibi ilaçların bırakılması
  - Na yükseltmek için tedavi
  - Kalıcı uygunsuz ADH'li hastalarda uzun süreli tedavi

Rose BD, et al. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders.
Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration.
Ellison DH, et al. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis.

# Tedavi -2

- **Sıvı kısıtlaması** —> Hastaların çoğunda tedavinin temeli ve önerilen <800 mL / gün
  - İlişkili negatif su dengesi başlangıçta serum sodyum konsantrasyonunu yavaşça yükselme ve kronik uygunsuz ADH sendromunda Na daha fazla azalma
  - **Uygunsuz ADH 1524 hasta, sıvı kısıtlamasının en sık kullanılan tedavi yaklaşımı olduğunu (% 48)** ve tedavinin **ilk 24 saatinde medyan 2 mEq / L**
  - Kronik asemptomatik Uygunsuz ADH hastaların iki küçük çalışmasında, sıvı kısıtlaması (<1 litre/gün) Na **3-4 gün içinde 3-5 mEq / L artış** ve daha sonra minimal ek iyileşme
- İdrar Na+K→ serum sodyum konsantrasyonuna ≥ sıvı kısıtlamasının tek başına Na konsantrasyonunu arttırması olası değildir

Adrogué HJ, et al. Hyponatremia.
Verbalis JG, et al. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion.
.Verbalis JG, et al. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion

# Tedavi-3- Sıvı Kısıtlaması SAK?

- SAK ile ilişkili hiponatremi için sıvı kısıtlaması uygun olmayabilir.
  - Kan basıncındaki düşüşle insidansı artan **serebral vazospazm ve enfarktüs riski**
  - SAK'lı hastalarda hiponatremi genellikle SIADH'ye bağlıdır, ancak genellikle çok daha az yaygın bir sorun olan → serebral tuz kaybı
- SAK'lı hiponatremik hastalar hem serebral perfüzyonu korumak hem de hiponatremiye bağlı beyin ödeminden kaynaklanan komplikasyonları önlemek için hipertonik salin ile tedavi
  - 20 mL / sa başlangıç infüzyon hızı ve 6 sa ara ile Na ölçümü

Wijdicks EF, et al. The effects of treating hypertensionfollowing aneurysmal subarachnoid hemorrhage.
Sterns RH, et al. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference?
Woo CH, et al. Performance characteristics of a sliding-scalehypertonic saline infusion protocol for the treatment of acute neurologic hyponatremia

# Tedavi-4

- **Hipertonik salin** — Şiddetli, semptomatik veya dirençli hiponatremi
- Hipertonik (% 3) salin Na 513 mEq / L
- Rondon-Berrios H, et al. Hypertonic Saline for Hyponatremia: Meeting Goals and Avoiding Harm
- **Oral tuz tabletleri**
  - idrar çıkışını artıracaktır; Başlangıç dozu 3*3 g veya yarım çay kaşığı
- **Tuz Tb+ Diüretik**
  - 2*20 mg oral furosemid  veya 10-20 mg/gün torsemid
  - Henle döngüsünün medüller yönündeki sodyum klorür yeniden emilimini azaltarak karşı akım konsantrasyon mekanizmasına doğrudan müdahale
  - K açısından dikkat

Sterns RH, et al. The treatment of hyponatremia.
Decaux G, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormonetreated with frusemide

# Tedavi-5

- **Vazopressin Reseptör Antagonistleri**
  - V1a, V1b ve V2 reseptörleri.
  - V2 reseptörleri öncelikle ADH, V1a ve V1b reseptörleri sırasıyla VK ve ACTH
  - Vazopressin reseptör antagonistleri, **sodyum ve potasyum atılımını etkilemeden seçici bir su diürezi**
  - **Na <130 mEq / L hastalarda zihinsel durumu iyileştirebilir**
  - **Susuzluk hissi→Na artışı sınırlayabilir**
  - **Tolvaptan, mozavaptan, satavaptan ve lixivaptan - V2 reseptörü için seçicidir, oral**
  - **Conivaptan ise hem V2 hem de V1a reseptörlerini bloke eder. IV form**, hastanede yatan..
  - Tolvaptan >30 gün **kullanılmamalı ve** karaciğer hastalığı olan hastalara **verilmemeli**

Greenberg A, et al. Vasopressin receptor antagonists.
Verbalis JG, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment ofhyponatremia: expert panel recommendations. Schrier RW, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia.

# Vazopressin Reseptör Antagonistleri- Etkinlik

- Randomize çift kör çalışmalar, oral/IV vazopressin antagonistlerinin (tolvaptan, lixivaptan ve conivaptan) hem hastanede hem de hastane dışında hiponatremik hastaların **Na yükseltmede plasebodan daha etkili**
  - Çoğu asemptomatik veya hafif semptomatik hiponatremi (127 - 131 mEq / L)
  - Plaseboya göre Na artış küçüktü (ortalama, 1-5 mEq / L) ve uzun vadeli sonuçların iyileştiğine dair bir kanıt yok
  - **24 saat içinde >12 mEq / L'den fazla düzeltilmesi insidansı düşük olmasına (%2-4); >8 mEq / L muhtemel (Şiddetli hiponatremisi olan hastalarda aşırı hızlı düzeltme riski**)
  - Medyan Na 127 mEq/L olan, Tolvaptan ile tedavi edilen hastaların %12'sinde ve medyan Na<121 mEq/L hastaların %22'sinde 24 saat içinde >12 mEq/L düzeltme oranı
  - Na <130 mEq / L, 28 hasta, tolvaptan ile %25 inde, 24 saat içinde >12 mEq / L düzelme, %33'ünde 24 saat içinde >8 mEq / L
  - Abraham WT, et al. Lixivaptan safely and effectively corrects serumsodium concentrations in hospitalized patients with euvolemic hyponatremia.
  - Borne RT, Krantz MJ. Lixivaptan for hyponatremia--the numbers game.

  - Tolvaptan ve conivaptan, ABD onaylanmıştır. **FDA, tolvaptan hakkında bir güvenlik uyarısı :KC enzimlerinde yükseklik**
  - Hipertonik salin ile kullanılabilir
  - Samsca (tolvaptan): Drug Warning - Potential Risk of Liver Injury
  - Samsca (Tolvaptan): Drug Safety Communication - FDA Limits Duration and Usage Due To Possible Liver Injury Leading to Organ Transplant or Death
- **Diğer tedavi ve önlemlere rağmen, <120 mEq / L kronik hiponatremiye bağlı olduğu düşünülen kalıcı nörolojik semptomları olan hastalarda, hipertonik salin sonrası, Na >120 mEq / L için tolvaptan ile kronik ayaktan tedavi**
  - **Hastanede başlanmalı ve doz belirlenmeli**

# Tedavi-6

- **Üre**
- Genellikle iyi tolere edildiği bildirilmektedir ve ayaktan hastalarda kullanılmaktadır.
- Kullanımlarını destekleyen kontrollü çalışmaların olmamasına rağmen, **Avrupa uygulama kılavuzları, üre önermektedir**
- Üre, eczanelerde **kolayca bulunamaz**
  - **1524 hasta, üre sadece 10 hastada kullanılmıştır**
  - Üre sonrası Na artışı, idrar ozmolalitesine bağlıdır.
- Açık etiketli bir çalışma, **13 hasta**, oral ürenin etkinliği, **daha önce oral vazopressin antagonistleri (satavaptan veya tolvaptan) almış, 1 yıllık tedavi sırasında (ortalama Na 135±3 mEq / L) kesildikten sonra Na düşük (126±5 mEq / L)→Bu hastaların üre ile tedavisi (15-30 g/gün) ile Na ortalama 135±2 mEq / L**
- **Malignite ilişkili uygunsuz ADH sendromu 36 hasta**, ortalama Na 123±4 mEq / L **sıvı kısıtlaması olmaksızın, 15-30 g/gün oral üre, 24 saat sonra Na 5±3 mEq / Llik bir artışa** neden oldu ve 36 hastanın 33'ü tedaviden sonraki 60 gün içinde normal Na
- **Sirozda kontrendike**

Rondon-Berrios H, et al. Urea for the Treatment of Hyponatremia
Soupart A, et al. Efficacy and tolerance of urea compared withvaptans for long-term treatment of patients with SIADH.
Nervo A, et al. Urea in cancer patients with chronic SIAD-inducedhyponatremia: Old drug, new evidence

# Tedavi-7

- **SGLT2 inhibitörleri**
- Hafif hiponatremi (median Na 131 mEq / L), 25 mg/gün empagliflozin ile tedavi, **Na plasebodan 4 mEq / L** (% 95 CI 2-6 mEq / L) **daha fazla artış**
- SGLT2 inhibitörünün glikoz takviyeleri ile birleştirilmesi, teorik olarak hiponatremi tedavisi için etkinliğini artırabilir→uzun vadeli çalışmalar..

Refardt J, et al. Treatment Effect of the SGLT2 InhibitorEmpagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of aRandomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial.

# Tedavi-8

- **Demeklosiklin- Lityum**
- ADH duyarlılığını azaltmak için toplayıcı tübül hücresine etki eder, böylece su atılımını arttırır
- Kronik lityum tedavisi ile tedavi edilen bipolar bozukluğu olan hastalarda, arginin vazopressin direnci %20-40
  - Nöropsikiyatrik y.e.
- Demeklosiklin (2*300-600 mg/gün) lityumdan daha sık kullanılır.
  - Bulantı, kusma ve ışığa duyarlılık
  - Birkaç gün-hafta etkinlik ortaya çıkar

Grünfeld JP, et al. Lithium nephrotoxicity revisited.

# Akut- Şiddetli Hiponatremi

- **Hipertonik salin**
  - <120 mEq / L, semptomatik
  - %3 100 cc IV bolus, 10 dk ara ile 2. doz gerekirse
    - Erkeklerde yaklaşık 1.5 mEq / L ve kadınlarda 2 mEq / L yükselme
  - ODM!
  - İlk 2-4 saat 4-6 mEq / L düzeltme oranı, her 2-3 sa Na düzeyi izlemi
  - >125 mEq/L, düzeltme hızı <8 mEq/L/24 saat
    - ODM riski düşük ise, 10-12 mEq/L/24 sa ve 18 mEq/L/48 sa
  - İzotonik salin kullanımı önerilmiyor
  - Semptomlar düzeldiyse ancak hedef Na düzelmesi olmadıysa, sıvı kısıtlamasına ek yavaş hipertonik salin infüzyonu (10-30 mL/sa)

Sterns RH, et al. Treatment Guidelines for Hyponatremia: Stay the Course

# Hafif-Orta Derece Semptomlar

- Daha az şiddetli nörolojik semptomlar (baş dönmesi, yürüyüş bozuklukları, unutkanlık, konfüzyon ve uyuşukluk)
- >48 sa Na<120 mEq / L
- <48 sa Na 120-129 mEq / L

- Agresif yaklaşımı gerektirmez
- Hipertonik salin
  - 3-4 saat sürekli infüzyon (15-30 mL / saat) veya 50-100 mL bolus >3-4 mEq / L
    - 500 mL hipertonik salin 60 kg kadında 6.5 mEq / L ve 70 kg erkekte 4.6 mEq / L yükseltti→**4 sa içinde 4 mEq / L arttırılması, kadında yaklaşık 300 mL ve erkekte 400 mL**
    - 2-3 sa ara ile ölçüm

Baek SH, et al. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs SlowContinuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With SymptomaticHyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial.

# Yaklaşım

- ✓ Psödohiponatremi, hipertonik hiponatremi, izotonik hiponatremi veya hipotonik hiponatremi?
- ✓ Hipotonik hiponatremi ise neden?
- ✓ GFR ciddi azalmış mı?

Plazma trigliserit 10 mmol / L (886 mg / dL) artış Na yaklaşık 1 mEq / L ↓
Yüksek lipoprotein-X seviyeleri serumun lipemik görünmesine neden **olmaz**.
Şiddetli hyperproteinemi (genellikle 10 g / dL'den fazla) olan miyelomlu hastalarda ortaya çıkabilir. Plazma protein konsantrasyonundaki 1 g / dL'lik bir artış, Na 0.7 mEq / L ↓

<100

- Detaylı bir öykü ve FM
- Hiperglisemi
- Yakın zamanda büyük miktarda elektrolitten fakir irrigasyon sıvısı (prostat veya intrauterin prosedür)
- Mannitol, gliserol veya IVIG
- Tıkanma ikteri
- Bilinen bir plazma hücre diskrazisi?

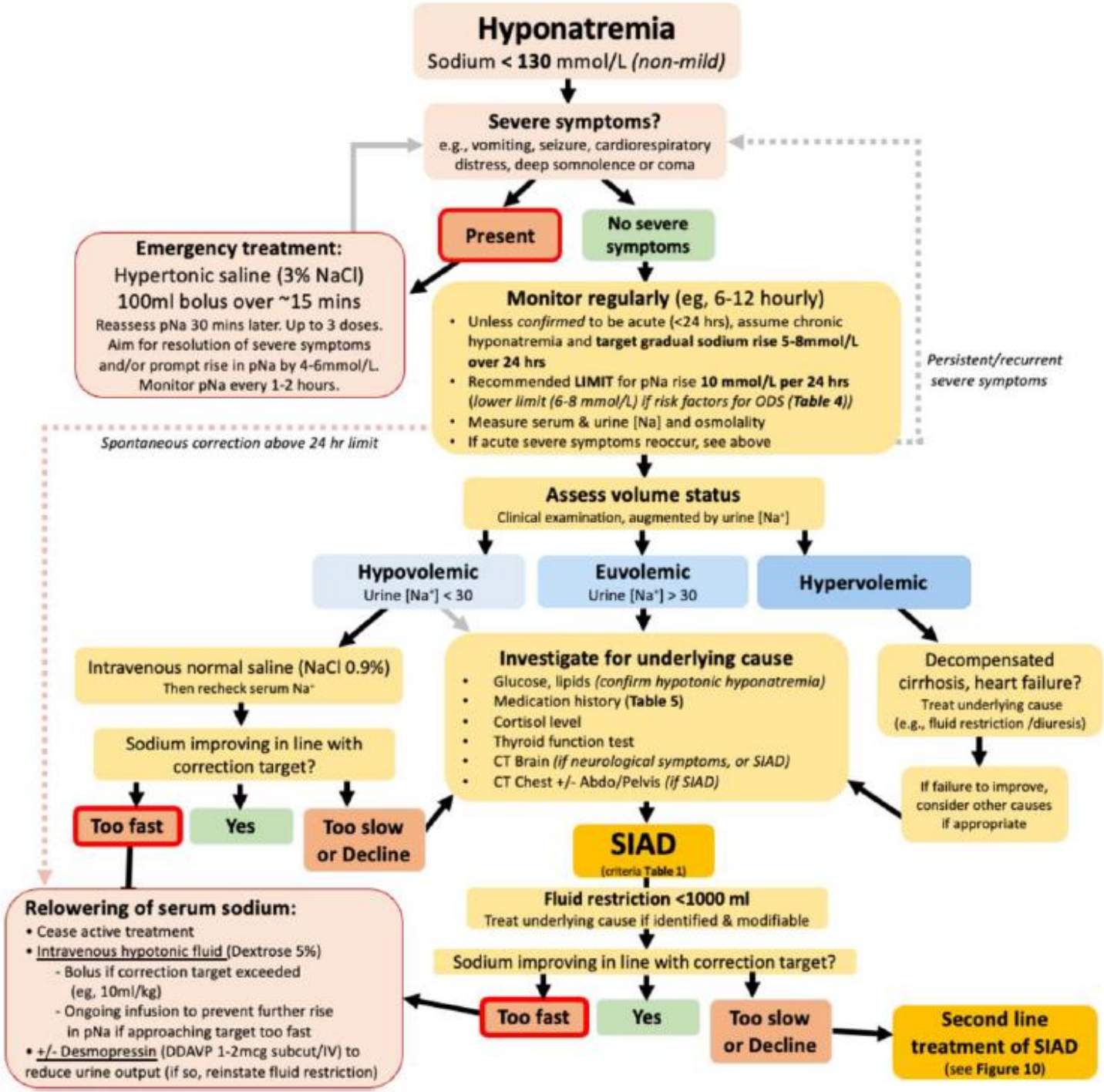
Krisanapan P, et al. Efficacy of Furosemide, Oral SodiumChloride, and Fluid Restriction for Treatment of Syndrome of Inappropriate Antidiuresis(SIAD): An Open-label Randomized Controlled Study (The EFFUSE-FLUID Trial).
Furst H, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide towater restriction

# İdrar

- Düşük idrar Na(<25 mEq/L) – GİS sıvı kayıpları, sıvının "üçüncü boşluğa" hareketi (pankreatit) v
- Düşük idrar C ının neden olduğu metabolik all
- Yüksek idrar hiponatremik hastalarda so in üzerindedir.
  - Diüretik ku
- FM' de **övolemik** görünen hiponatremik hastaların çoğunda SIADH vardır.
  - Gerçek volüm azalması, primer polidipsi, malnütrisyon, GK eksikliği veya şiddetli hipotiroidizm
  - **İdrar Na (ve bazen Cl) konsantrasyonu hipovolemi ve övolemiyi ayırt etmek için kullanılır.**
  - **İdrar Na konsantrasyonunun tanısal değeri**, ödemi olmayan 58 hiponatremik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.
    - **Hipovolemik olduğu düşünülen hastalarda ortalama idrar sodyum konsantrasyonu 18 mEq/L iken, SIADH olanlarda 72 mEq/L**
    - **Volüm durumunun klinik değerlendirmesi hastaların yalnızca % 48'ini doğru şekilde tanımlamıştır**.

Hiponatremi, hipoozmolalite ve idrar ozmolalitesi >100 mosmol / kg→Uygunsuz ADH şüphelinilmelidir
İdrar Na konsantrasyonu >40 mEq/L,
Serum K normaldir,
Asit-baz bozukluğu yoktur
Ürik asit konsantrasyonu sıklıkla düşüktür.

Sterns RH. Managing electrolyte disorders: order a basic urine metabolic panel. Nephrol Dial Transplant




Warren AM, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management.

TEŞEKKÜR EDERİM.