



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

**COVID-19 TANILI HASTALARDA HİPONATREMİ VE UYGUNSUZ ADH
SENDROMU**

Dr. Okan ÖZGÖKÇE
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat ALAY

VAN-2023



T.C.

**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ**

**COVID-19 TANILI HASTALARDA HİPONATREMİ VE UYGUNSUZ ADH
SENDROMU**

**Dr. Okan ÖZGÖKÇE
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)**

VAN-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez hocam sayın Doç. Dr. Murat ALAY ve tez sürecimde istatistiksel çalışmalarına verdiği destekten ötürü Prof. Dr. Sıddık KESKİN başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan ve hekimliği bizlere öğreten saygıdeğer hocalarıma teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bu yoğun süreçte birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, beraber çalışmaktan keyif aldığım Van Yüzüncüyıl Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı personeline teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmanın çeşitli aşamalarında desteklerini esirgemeyen Uzm Dr. Ozan AYDEMİR ve Dr. Hüseyin ŞAKI'ya teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan, desteklerini daima arkamda hissettiğim saygıdeğer Anne ve Babama ; asistanlık eğitimim süresince her daim yanımda olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Zehra ÖZGÖKÇE'ye ve biricik oğlum Halim Muhammed ÖZGÖKÇE'ye teşekkür ederim.

Son olarak; COVID-19 pandemisinde canı pahasına görev alan, başkalarının hayatını kurtarmak için kendi hayatından vazgeçen meslektaşlarım başta olmak üzere tüm sağlık personeline teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr Okan ÖZGÖKÇE

ÖZET

COVID-19 TANILI HASTALARDA HİPONATREMİ VE UYGUNSUZ ADH SENDROMU

Amaç: Uygunsuz ADH sendromu herhangi bir fizyolojik veya farmakolojik stimülasyon olmaksızın anti diüretik hormon veya benzer substratlarının sürekli üretim ve salınımıyla oluşur; ekstraselüler sıvı volümü normaldir. Covid-19 tanılı hastalardaki uygunsuz adh sendromu sonucu görülen hiponatremik hastaların tespiti ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Materyal ve metod: Covid-19 testi pozitif olan akciğer tutulumu nedeniyle servis ve yoğun bakım ünitesine yatırılıp yapılan, yaşları 23-82 arasında değişen, toplam 220 kadın ve erkek hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve bu hastalarda hiponatremi tespit edilenlerde Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği(TEMED) klavuzlarındaki uygunsuz ADH tanı kriterlerini referans alınmıştır

Bulgular: Çalışma kapsamında toplam 220 hastanın yaş ortalaması 62.23 ± 12.31 (23-82 yaş) olarak saptandı. . Yoğun bakım ünitesi ve servise yatırılan toplamda 220 hastadan hiponatremisi olan 50(%22) hasta alındı.220 hastanın 117'si erkek (%53) hasta iken,103 'ü kadın hastaydı(%47) .Hiponatremisi olan 50 hastadan 37(%16)'sinde uygunsuz ADH sendromu tanısı konuldu

Sonuçlar: Literatürde yapılan çalışmalarda hastahane yatan hastalardaki hiponatreminin en sık sebebinin uygunsuz ADH sendromu olduğu tespit edilmiştir. Bu tarama çalışmasında covid-19 nedeniyle yatırılan hastalardaki hiponatremisinde en sık sebebinin uygunsuz ADH sendromu olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Covid-19, hiponareni, uygunsuz ADH sendromu

ABSTRACT

HYPONATREMIA AND SIADH IN PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

Objective: SIADH is caused by sustained production and release of anti-diuretic hormone or similar substrates without any physiological or pharmacological stimulation; extracellular fluid volume is normal. It is aimed to detect and evaluate hyponatremic patients who are seen as a result of siadh in patients with a diagnosis of Covid-19.

Materials and Methods: A total of 220 male and female patients aged between 23 and 82, who were hospitalized in the service and intensive care unit due to lung involvement with positive Covid-19 test, were included in the study, and in those patients with hyponatremia, siadh diagnosis in the Turkish Endocrine and Metabolism Society (TEMED) guidelines criteria are referenced

Results: Within the scope of the study, the mean age of 220 patients was 52.71 ± 15.51 (23-82 years) 50 (22%) patients with hyponatremia were recruited from 220 patients hospitalized in the intensive care unit and service. 117 of 220 patients were male (53%), while 103 were female (47%). 37 (16%) of 50 patients with hyponatremia diagnosed with siadh.

Conclusions: In studies in the literature, it has been determined that the most common cause of hyponatremia in hospitalized patients is siadh. In this screening study, it was determined that the most common cause of hyponatremia in patients hospitalized for covid-19 was siadh.

Key Words: Covid-19, hyponatremia, siadh

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Covid-19.....	4
2.1.1.Tanım.....	4
2.1.2.Tarihçe	4
2.1.3.Epidemiyoloji	5
2.1.4.Etken.....	5
2.1.5.Bulaşma Yolu	8
2.1.6.Risk Faktörleri	8
2.1.7.Klinik Seyir	9
2.2. Hiponatremi.....	11
2.2.1.Hiponatremi Patogenezi	13
2.2.2.Hiponatreminin değerlendirilmesi,sınıflandırılması ve ayırıcı tanısı	13
2.2.2.1.İzotonik(normotonik,izootmotik) Hiponatremi	15
2.2.2.2.Hipertonik Hiponatremi.....	15
2.2.2.3.Hipotonik Hiponatremi.....	17
2.2.2.3.1.Hipovolemik Hipotonik Hiponatremi.....	17
2.2.2.3.2.Hipervolemik Hipotonik Hiponatremi.....	17
2.2.2.3.3.Normovolemik(övolemik) Hipotonik Hiponatremi.....	18

2.2.2.3.3.1.Egzersiz ile ilişkili hiponatremi	18
2.2.2.3.3.2.primer polidipsi.....	18
2.2.2.3.3.3.reset ozmostat	19
2.2.2.3.3.4.postoperatif hiponatremi.....	19
2.2.2.3.3.5.uygunsuz antidiürezin nefrojenik sendromu.....	19
2.2.3.hiponatremi klinik belirtiler ve komplikasyonlar	19
2.2.4.hiponatremi tedavisi	21
2.3.Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu.....	22
2.3.1.arjinin vazopressin etki mekanizması	22
2.3.2.ADH salgılanmasının kontrolü.....	24
2.3.2.1.ADH salgılanmasının osmolar kontrolü.....	24
2.3.2.2.ADH salgılanmasının osmolar olmayan kontrolü	25
2.3.2.3.osmolar ile osmolar olmayan ADH salgılanması arasındaki etkileşim.....	25
2.3.3.uygunsuz ADH salgılanması sendromunun patofizyolojisi	26
2.3.4.uygunsuz ADH salgılanması sendromu tipleri.....	26
2.3.5.uygunsuz ADH salgılanması sendromunun nedenleri	27
2.3.6.uygunsuz ADH salgılanması sendromunda klinik	27
2.3.7.uygunsuz ADH salgılanması sendromunda tanı	28
2.3.7.1.serum sodyum ölçümü	29
2.3.7.2.serum osmolalite ölçümü	29
2.3.7.3.idrar osmolalite ölçümü.....	30
2.3.7.4.üriner sodyum ölçümü.....	30
2.3.7.5.serum ürik asit,serum üre,franksiyonel sodyum ve üre ekstresyonu.....	31
2.3.8.uygunsuz ADH salgılanması sendromunda tedavi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta seçimi.....	35
3.2. Kan ve idrar örneklerinin toplanması	36
3.3. serum sodyum ve diğer parametrelerin ölçümü.....	36

3.4. serum ve idrar osmolalite ölçümü.....	37
3.5. istatistiksel analiz.....	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR.....	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. AVP reseptör antagonistlerinin özellikleri	33
Tablo 2. Olguların demografik özellikleri	38
Tablo 3. Olgulardaki hiponatremi tanıları	39
Tablo 4. Olguların akciğer tutulumu ve volüm özellikleri	40
Tablo 5. Olgulardaki laboratuvar değerleri	41
Tablo 6. Olgulardaki hiponatremi derecesiyle UAHSS arasındaki ilişki	43
Tablo 7. Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişki	44
Tablo 8. Olgulardaki UAHSS ve cinsiyet arasındaki ilişki	44
Tablo 9. Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile ölüm arasındaki ilişki	45
Tablo 10. Olgulardaki UAHSS ile ölüm arasındaki ilişki	45
Tablo 11. Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile laboratuvarda çalışılan parametreler arasındaki ilişki	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye ve salgın sürecindeki kimi ülkelerde ilk 14 günde toplam vaka sayıları	2
Şekil2. Koronavirüs'ün Şematik Yapısı	6
Şekil 3. 2019-Ncov Genomlarının ve Betacoronavirus Cinsinin Temsili Virüslerinin Filogenetik Analizi	7
Şekil 4. Hiponatremili olguya yaklaşım algoritması.....	16
Şekil 5. AVP ve akuaporinler	24



KISALTMALAR

nCoV:	Yeni Koronavirüs
2019-nCoV:	2019-Yeni Koronavirüs
MERS-COV:	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
SARS-COV:	Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü
SARS-COV-2:	Şiddetli akut solunum yolu sendromu virüsü-2
RT-PCR:	ReversTranskriptazPolimeraz Zincir Reaksiyonu
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
COVID-19:	Koronavirüs ilişkili hastalık-2019
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SpO2:	Kan Oksijen Doygunluğu
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
PaO2:	Parsiyel Oksijen Basıncı
ARDS:	Akut Respiratuar Distress Sendromu
FiO2:	İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
PEEP:	Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı
CPAP:	Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP:	C-Reaktif Protein
RNA:	Ribonükleik Asit
ADH :	Antidiüretik hormon
RAAS :	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
TVS :	Toplam vücut suyu
HDS :	Hücre dışı sıvı
HİS :	Hücre içi sıvı
BUN :	Kan üre nitrojen
GFR :	Glomeruler filtrasyon hızı

mOsm :	Miliosmol
UAHSS :	Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu
İSE :	İyon selektif elektrod
MSS :	Merkezi sinir sistemi
BOS :	Beyin omurilik sıvısı
CPM :	Central pontine myelinolysis
NaCl :	Sodyum klorid
AQP :	Akuaporinler
ANP :	Atrial natriütik peptid
ASYE :	Alt solunum yolu enfeksiyonu
FeNa :	Fraksiyonel sodyum atılımı
FeÜre :	Fraksiyonel üre atılımı
AVP:	Arginin Vasopressin
AT-1:	Anjiotensin-1
AT-2:	Anjiotensin-2
STK:	Serebrak tuz kaybı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
ABY:	Akut böbrek yetmezliği
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
ACTH:	adrenokortikotropik hormon
VWF:	von Willebrand faktör
CAMP:	Siklik adenozin monofosfat
DDAVP:	Desmopressin
PHN:	Psödohiponatremi
OAD:	Oral alım bozukluğu
WBC:	White Blood Cell

LDH:	Laktik dehidrogenaz
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
TSH:	Tiroit stimulan hormon
ST3:	Serbest Triiyodotironin
ST4:	Serbest Tiroksin
TEMĐ:	Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği



1.GİRİŞ

2019 yılının aralık ayı sonlarına doğru,Çin merkezli Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde hastanelere sebebi bilinmeyen pnömoni vakalarıyla interne edilen hastalar bildirildi.Bu vakalar dünya çapında endişe uyandırdı(1).Wuhan Halk Sağlığı Yetkilileri 1 ocak 2020’de yabani ve canlı hayvanların satıldığı Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı’nı salgınla bağlantılı olduğu düşünüldüğünden dolayı kapattı. Araştırmacılar 7 ocak 2020’de doğrulanmış enfekte pnömoni hastalarından yeni bir koronavirüs (SarscoV-2 , 2019-ncov olarak da anılır) izole ettiler. Yeni izole edilen bu koronavirüsü karakterize edebilmek için gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve yeni nesil dizileme işlemleri kullanıldı(2).

Koronavirüsler (CoV), toplumda yaygın görülen soğuk algınlığı gibi kendini kendini sınırlayabilen hafif enfeksiyon durumundan, çok daha ağır seyreden ve daha ciddi enfektif durumiara yol açabilen Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East RespiratorySyndrome, MERS) ile Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe AcuteRespiratorySyndrome, SARS) gibi kocaman bir virüs topluluğudur.

Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşabilen ve enfeksiyona neden olan türleri vardır. Bunlar düşük patojenikCoV ve yüksek patojenikCoV olarak iki gruba ayrılmıştır. Koronavirüslerin dört tipi(HCoV 229E, NL63, OC43 ve HKU1), SARS benzer olmayan (non-like SARS) CoV'ler olarak bilinir ve bunlar küresel olarak endemik olup insanlarda hafif seyreden solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Ayrıca insanlarda ölümcül hastalığına neden olan patojenitesi yüksek, zoonotikkoronavirüsler ortaya çıkmıştır. Bunlardan SARS koronavirüsü (SARS-CoV) 2002’de, MERS-CoV 2012’de, SARS-CoV-2 ise 2019’da tanımlanmıştır(3). Toplumda kişiler arasında yayılan alt türler daha çok soğuk algınlığına yol açarlar.Ayrıca alt tğrle hayvanlarda tespit edilip hayvanlardan insanlara bulaşarak aüir enfeksiyonlara yol açabilecepi görölmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda SARS-CoV’un misk kedilerinden insana bulaşırken, MERS-CoV’un ise develerden insanlara bulaştığı tespit edilmiştir(4).

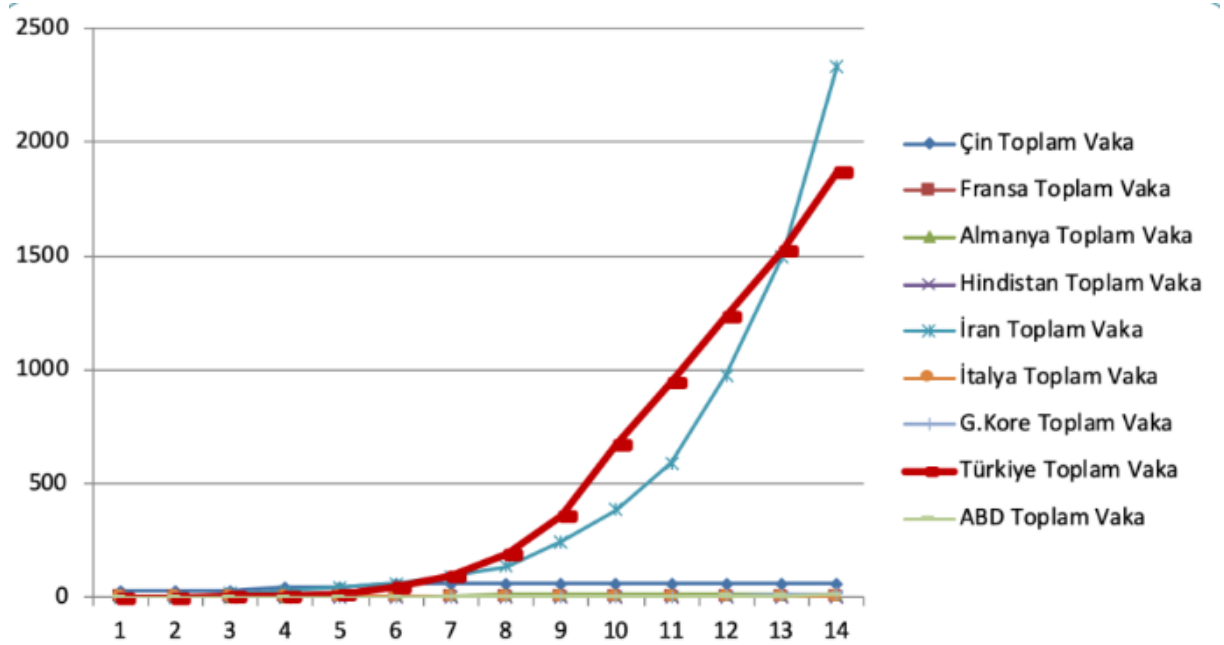
SARS-CoV, 2003 yılında tam olarak tanımlanmamış bir virüs olarak görölmüş ve yüzlerce insanın ölümüne yol açmıştır. Bu durumdan ortalama 10 sene sonra ise bu virüs ailesinden, öncesinde insan veya hayvanlarda tespit edilmemiş olan MERS-CoV, Eylül 2012’de ilk kez

Suudi Arabistan’da yaşayan insanlarda görülsede aslında ilk olgunun Nisan 2012’de Ürdün Zarqa’daki bir hastanede tespit edilmiştir.

DSÖ tarafından Çin’in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde net olarak etyolojik tanı konulamayan pnömoni olguları 31 Aralık 2019’da tespit edilmiştir. Daha önce 7 Ocak 2020’de insanlarda görülen yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmışiken daha sonra bu hastalığının ismi COVID-19 olarak belirlenmiştir. Bu virüs SARS CoV’e olan benzer yapısından ötürü SARS-CoV-2 diye adlandırılmıştır. DSÖ , COVID-19 salgınını 30 Ocak’ta “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu” olarak tanımlamış. Salgının ilk olarak görüldüğü Çin haricinde 113 ülkede COVID-19 olgularının saptanması virüsün hızlı bir bulaşıcılık özelliğine sahip olması nenediyle 11 Mart’ta küresel salgın (pandemi) olarak gösterilmiştir(4).

Türkiye’de COVID-19 ile alakalı çalışmalar 10 Ocak’ta başlamış ve 22 Ocak’ta ilk toplantı T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu tarafından yapılmıştır. Ülke genelinde alınan önlemlere rağmen ilk COVID-19 olgusu 11 Mart’ta tespit edilmiştir(4). Dünyada 31 Ocak 2021 tarihi itibarıyla 103.135.007 tanı almış vaka mevcuttur. Bu tanı alan kişilerden 2.229.456 hasta virüs nedeniyle ölmüştür.

Şekil 1: Türkiye ve salgın sürecindeki kimi ülkelerde ilk 14 günde toplam vaka sayıları(8)



Sars-coV-2 virüsü Çin’in Wuhan kentinden yayılan, solunum partiküllerinin solunarak veya bunlarla kirlenmiş yüzeylere dokunulması ve ardından da ağız-burun ve gözlere

dokunulmasıyla bulaşır. Solunum sistemi,sindirimsistemi,üriner sistem ve hematolojik sistemi bu virüs tarafından enfekte edilerek başta boğaz örneğinin olmak üzere dışkı,idrar ve kan örneklerinde de görülmesine neden olmuştur.

COVID-19 genel olarak üst solunum yolları enfeksiyonuna neden olurken özellikle yaşları büyük kişilerde grip benzeri bulgular dışında alt solunum yolları enfeksiyonlarınada yol açabilir(5).Hastalığın inkübasyon süresi 14 gün olarak belirlenmiştir.Bulgular genel olarak temastan sonra 2-5 günde görülmektedir (6-7).Hastalık klinik olarak değerlendirildiğinde asemptomatik durum dışında,mechanik ventilasyon gerektiren solunumsal yetmezlik,sepsis,septik şok,çoklu organ yetmezliği vs. sebep olabilmektedir.Ayrıca hastalık süresince görülen klinik durumun ciddiyeti ile ilgili tespitler Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin düzenlediği raporda doğrulanmış olup 44.500 vakanın ciddiyet dereceleri inceleme altına alınmıştır.Sonuç olarak bu vakalarda %81 oranında akciğer enfeksiyonları görülmezken,%14 oranında dispne,hipoksi, solunum sayısı >30/dk,oksijensaturasyonu <93% gibi önemli akciğer bulguları tespit edilmiştir.Ayrıca %5 vakada solunum yetmezliği,şok veya çoklu organ yetmezliği gibi yüksek mortaliteyi yol açacak bulgular görülmüştür(5).

Sars-CoV-2'nin nükleik asidi RT-PCR ile veya nazofarengeal ve orofarengeal sürüntülerin; ayrıca dışkı,balgam veya kan örneklerinin viral gen sıralaması ile tespit edilerek COVID-19 hastalığının tanısı konulur (8-9). Şüpheli ve doğrulanmış vakalar ,belirlenen hastanelerde etkili izolasyon ve koruyucu önlemler alınarak tedavi edilmelidir.Genel tedavi stratejisi ise yatak istirahati ve destekleyici tedavidir(10). Günümüzde COVID-19'a karşı dünya genelinde aşı çalışmaları tüm hızla devam etmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.COVID-19

2.1.1.Tanım

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ilk olarak koronavirüs hastalığı 2019 olarak hastalığın resmi dili belirlendi. COVID-19 ise hastalığın ingilizce ismi olan corona (CO), virus (VI) ve disease (D) sözcüklerinin kısaltılması ile hastalığın bulunduğu yılı olan 2019'a (-19) atfen oluşturulup resmi kısaltma olarak belirlendi. Ayrıca DSÖ tarafından spesifik bir coğrafi konuma (örneğin Çin), hayvan türüne veya bir insan grubuna hitap etmeyecek biçimde, stigmalaşmayı önlemek adına milletlerarası öneriler çerçevesinde bu isim verildi(11). Gün geçtikçe COVID-19 Türk medyasında da bu şekilde belirtildi(12). Dünya sağlık örgütünün verdiği bu resmî adın yanı sıra Wuhan zatürresi ismi de, özellikle de salgının ilk görüldüğü zamanlarda çeşitli medya kuruluşları tarafından kullanıldı(13). Bazen de , COVID19 basında genellikle koronavirüs ya da koronavirüs hastalığı şeklinde haberleştirildi(14). Yeni Koronavirüs SARS-COV-2;solunum partikülleri yoluyla diğer insanlara bulaşabilen ve enfekte kişilerde ateş,kuruöksürük,nefes darlığı,iştahsızlık,yorgunluk,boğaz ağrısı gibi semptomlara yol açan bir solunum yolu enfeksiyonu olup Çin'in Wuhan kentinden yayılan Yeni Koronavirüs tipidir ve DSÖ tarafından SARS-COV-2 olarak isimlendirilip,oluşturduğu hastalık ise COVID-19 olarak kabul edilmiştir .Bu virüs solunum yolu dışında sindirim sistemi,üriner sistem ve hematolojik sistemi de etkileyerek boğaz örneğinin dışında gaita,idrar ve kan numunelerinde de virüsün görülmesine neden olur.

2.1.2 Tarihçe

2019 Aralık ayının sonlarında Çin'deki Hubei eyaletinin Wuhan kentindeki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nda ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve gastrointestinal semptomlarla karakterize gizemli bir pnömoni vaka dizisi vuku bulmuştur. Bu market 1 Ocak 2020'de kapatılmıştır. Hastalık 2020 Ocak ayında Çin'in farklı şehirlerinde binlerce insana yayılmıştır (15). SARS-CoV-2'nin genom dizilimi 7 Ocak 2020'de haritalandırılmıştır (16). Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak'ta Tayland'da bildirilen 61 yaşında Çinli bir kadındır (17). İlk importe ölüm vakası Filipinlerde 1 Şubat 2020 tarihinde meydana gelmiştir (18). Avrupa'daki ilk üç vaka 24 Ocak tarihinde Fransa'da tespit edilmiş olup, bu vakaların semptomlarının sırasıyla 17, 19 ve 23 Ocak'ta başladığı bildirilmiştir. Avrupa'daki COVID-19 sebepli ilk

ölüm 15 Şubat tarihinde yine Fransa’da gerçekleşmiştir (19). Türkiye’deki ilk vaka 10 Mart’ı 11 Mart’a bağlayan gece, dönemin Sağlık Bakanı Fahrettin Koca tarafından açıklanmıştır. Türkiye’deki COVID-19 sebepli ilk ölüm 15 Mart tarihinde meydana gelmiştir (20). 15 Mart 2020’de Türkiye Cumhuriyeti Gençlik ve Spor Bakanlığı Umre’den gelen 10.330 kişiden 5.392’si Ankara’daki, 4.938’i Konya’daki devlet yurtlarında karantinaya alındığını belirtmiştir (21).

2.1.3.Epidemiyoloji

Covid-19 ilk kez Çin’in Vuhan şehrinde 2019 yılında tespit edildi. Çin’in başka bölgelerine ve başka ülkelere hızlı bir şekilde yayıldı. Çin hükümeti tarafından bu salgın hastalığın hızlı yayılmasını engellemek amacıyla şehir 23 Ocak 2020 tarihinden başlayarak karantinaya alındı. Bununla beraber şehre yapılacak olan uoak seferleri engellendi. Kısa süre içerisinde o bölgeye hastaneler inşa edildi. DSÖ tarafından bölgesinin tehlike düzeyi "çok yüksek" olarak gösterildi. Vuhan dışında birçok şehir salgının ülke düzeyinde yayılmasından sonra karantinaya alındı. Bu şehirlerin tamamına sağlık ekipleri ulaştırıldı (22).

İlk olarak 2002 yılında Çin’de bir SARS salgını rapor edildi ve daha sonra dünya çapında hızla yayıldı ve %11 ölüm oranıyla yüzlerce ölüme neden oldu (23).2012’de ilk olarak Suudi Arabistan’da MERS ortaya çıktı ve %37 oranında bir ölüm oranıyla diğer ülkelere yayıldı (24). Her iki salgın hastalıkta da virüsler muhtemelen yarasalardan kaynaklanmıştır ve daha sonra diğer ara hayvan konakçılar yoluyla insanlara bulaşmıştır ;Sars-coV için misk kedisi varakonakçıyken MERS-coV için deve ara konakçıdır (25).

Dünya çapında on binlerce doğrulanmış vaka ile çok sayıda ölüme neden olan Sars-coV-2 halk sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturdu. 24 Şubat 2020’de virüsün dünya çapında , 80.239 vakaya ve 2700 ölüme neden olduğu doğrulandı. Salgının en büyük kısmını Çin ve özellikle Hubei eyaleti oluşturarak 77.780 vaka bildirildi. Çin dışında ise 33 ülke 2549 doğrulanmış enfeksiyon ve 34 ölüm bildirdi (23).

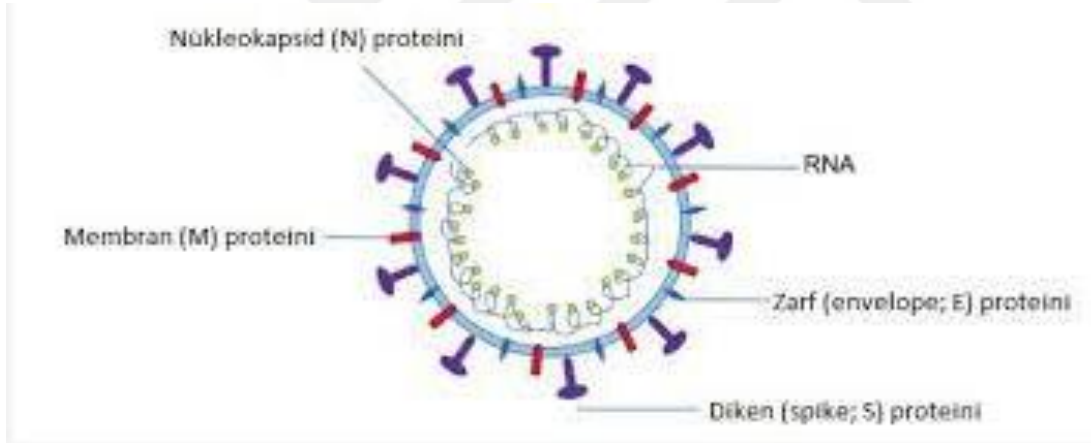
2.1.4. Etken

Koronavirüs ailesi genel olarak toplumda yaygın olarak görülüp kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olur. Ancak Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle

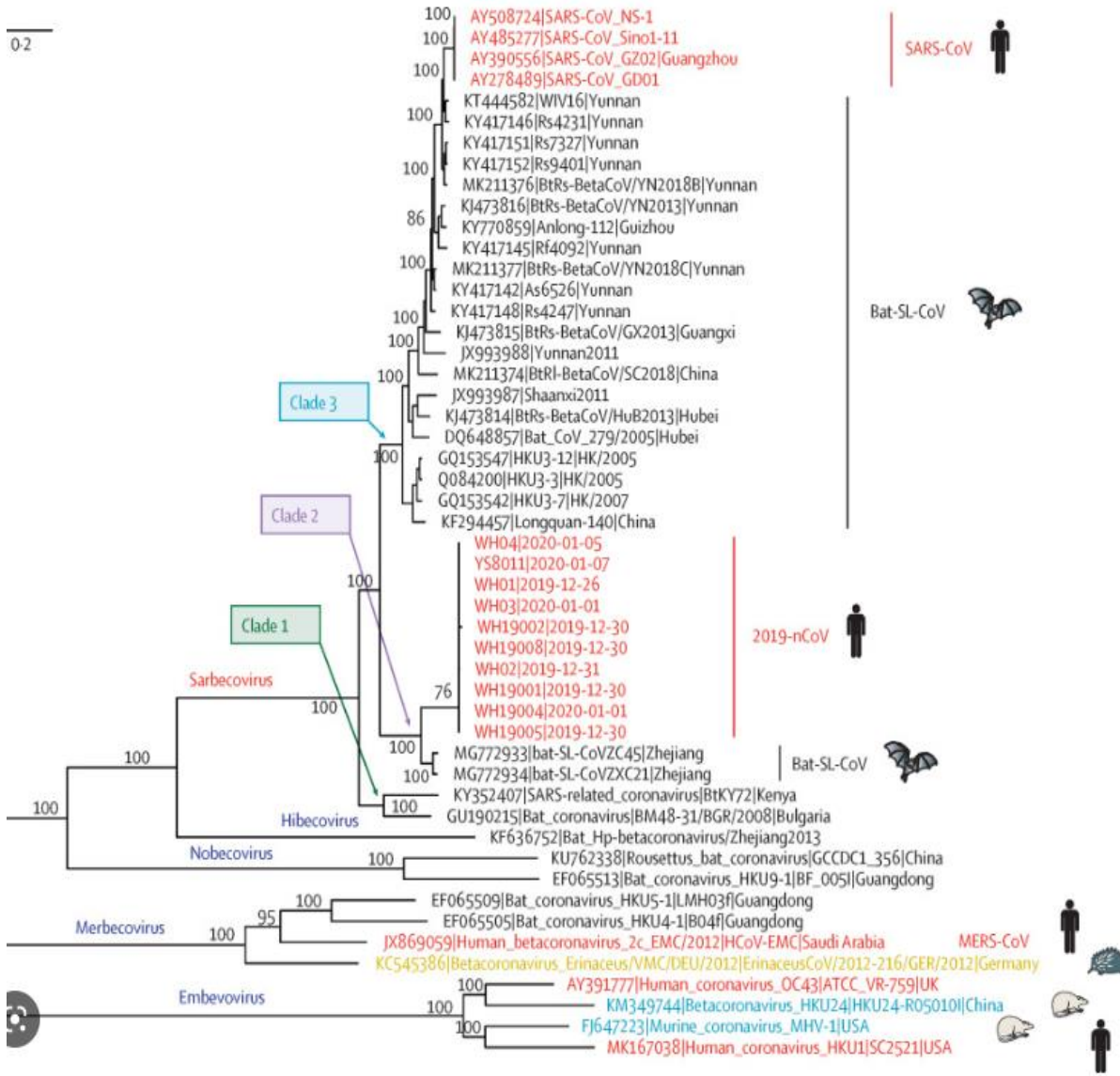
East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi ağır hastalıkların etkenleri de koronavirüs ailesindendir. İnsanlar arasında dolaşan koronavirüs türleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) dışında hayvanlarda da birçok koronavirüs alt türü gösterilmiştir ve bu virüsler hayvanlardan insanlara geçerek hastalığa sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bilindiği üzere MERS-CoV tek hörgüçlü develerden, SARS-CoV ise misk kedilerinden insanlara bulaşmıştır (17).

Betacoronavirus cinsinin Sarbecovirus alt cinsine ait olduğu tespit edilen SARS-CoV-2 (32), tek zincirli zarflı ve pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Bu virüs RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi içermez, ancak genomlarında bu enzimi kodlar. Ayrıca yüzeylerinde çubuk benzeri uzantılar vardır (17).

Şekil 2. Koronavirüs'ün Şematik Yapısı (17)



Doğu Çin'de 2018 yılında , iki yarasa türü üzerinde yapılan filogenetik çalışmalarda SARS-CoV ile yakın ilişkili iki koronavirüs suşu gösterilmiştir (Bat-SLCoVZC45 ve Bat-SLCoVZXC21). Yunnan eyaletinde yapılan genom sekanslama çalışmalarında SARSCoV-2'nin en yakın akrabası Rhinolophus affinis'ten izole edilen BatCoV-RaTG13 virüsünün olduğu tespit edilmiştir. COVID-19'un yarasalarda ortaya çıkmış olabileceğine Sars-Cov-2'nin BatCoV-RaTG13 ile yakın filogenetik ilişkisi işaret eder (Şekil 3) (26).



Şekil 3. 2019-Ncov Genomlarının ve Betacoronavirus Cinsinin Temsili Virüslerinin Filogenetik Analizi (16)

SARS-CoV-2, gibi insan hücrelerini enfekte etmek için tıpkı SARS-CoV anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 reseptörlerini kullanır (26). COVID-19 hastalığının şiddeti pro-inflamatuar faktörlerdeki (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, granülosit-koloni uyarıcı faktör, interferon- γ -indüklenebilir protein 10, monosit kemoatraktan protein 1, makrofaj enflamatuar protein-1 alfa ve TNF- α) artışa bağlıdır (27,28,29).

2.1.5. Bulaşma Yolu

Hastalık esasen damlacık yolu ile bulaşmada insandan insana doğrudan temas ile de bulaş mümkündür. Bulaştaki bu özellikler influenza ile aynı özellikler göstermektedir. Hasta olan kişi konuştuğunda, öksürdüğünde veya aksırdığında etrafa saçtığı damlacıklar bulunan virüsün hasta olmayanların mukozasına yerleşmesiyle ile bulaş gerçekleşebileceği gibi, bu damlacıklardaki virüsün sağlıklı kişilerin elleri ile teması sonrası ellerin ağız, burun ve göze götürülmesi ile de bulaşabilir (17,30).

Plasentadan geçiş ile ilgili veriler yeterli değildir. SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu konfirme edilmiş olan son trimestır gebeler üzerinde yapılan çalışmada maternal bulaşla dair kanıt bulunmamıştır (31). Yapılan gaita kültürlerinde canlı virüs izole edilmiş olmasına rağmen fekaloral yol ile bulaşın virüsün yayılmasında önemli bir rolü olduğu gösterilememiştir (32).

2.1.6. Risk Faktörleri

Kronik hastalık varlığında COVID-19'un daha ciddi hastalık tablosuna yol açtığı saptanmıştır. Çin'de yapılan toplam 1558 hastanın kayıtlarını içeren 6 retrospektif çalışmaya ilişkin meta-analizde hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları olan kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiği tespit edilmiştir (33). 202 COVID-19 hastasının dahil edildiği konfirme edilmiş çok merkezli bir retrospektif çalışmada, Tip 2 Diyabetes Mellitus zemininde Vücut Kitle İndeksi ≥ 28 kg/m² olan hastaların COVID19'u daha ağır geçirme eğiliminde olduğu tespit edilmiştir (34). CDC tarafından yayınlanan, 44.000 olgunun incelendiği raporda; yaşlılık, kardiyovasküler hastalıklar, KOAH, diyabet, kanser ve hipertansiyon varlığının ölüm riskini arttırdığı belirtilmiştir (35). Çok merkezli 1099 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların medyan yaşı 47 olarak tespit edilmiş ve hastaların %23,7'sinde en az bir kronik hastalığın var olduğu görülmüştür (36). 1139 COVID-19 hastası ile 11.390 sağlıklı insanın mukayese edildiği bir çalışmada kardiyovasküler hastalık, KOAH, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği gibi kronik hastalıkların COVID-19 hastalarında daha sık izlendiği görülmüştür (37). Bu sonuç ile kronik hastalığı olanların COVID-19'a yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğu var sayılabilir. Ayrıca yapılan araştırmalarda COVID-19'a en sık eşlik eden komorbid durumun hipertansiyon olduğu kanısına varılmıştır. Hipertansiyon varlığında COVID-19'a bağlı mortalite ve morbiditenin arttığı pek çok çalışmada

gösterilmiştir (38). Yapılan çalışmalar 60 yaşının altındaki kişiler için ortalama mortalite oranının %0,2'den az olduğunu, 80 yaşın üzerinde bu ortalamanın %9,3 olduğunu göstermiştir. Çocuklarda ise SARS-CoV-2'nin ağır hastalık tablosuna yol açma riski düşük olarak değerlendirilmiştir (39).

2.1.7 Klinik Seyir

Yetişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'una insan koronavirüsleri sebep olur.Bu hastalarda daha çok grip benzeri bulguları görülürken akciğer enfeksiyonları gibi alt solunum yolları enfeksiyonlarına da sebep olabilir.

SARS-CoV-2 ve COVID-19 şeklinde tanımlanan yeni tip koronavirüs olarak bilinen hastalığının inkübasyon süresi 14 gündür.Bulgular ise yaklaşık 2-5 gün içinde ortaya çıkmaktadır (40).

Hastalığın klinik spektrumu asemptomatik formdan ,mekanik ventilasyon gerektiren respiratuar yetmezlik,sepsis,septikşok,multiorgan yetmezliğine giden tablolar görülebilmektedir. Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin hazırladığı 44.500 olguyu inceleyip görülen tabloların ciddiyetini ve görülme oranlarını bir rapor şeklinde yayınlamıştır (5,41).

Hafif vakalarda daha çok grip benzeri semptomlar olan ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı,nazal konjesyon,halsizlik,başağrısı,myaljidir görülürken .Hafif pnçmoni varlığında öksürük ve nefes darlığı gibi bulgular geçlenebilir (41).

COVID-19 enfeksiyonu SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonları ile karşılaştırıldığında hedef hücrelerin alt solunum yolu tutulumunu olduklarını destekler şekilde rinore,hapşırma ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu semptomları daha nadirdir;ayrıca SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında diyare gibi gastrointestinal semptomlar %20-25 oranında görülmekteyken COVID-19 hastalarında daha az sıklıktadır (42).

COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili ciddi vakalarda ateş,dispne,solunumsıkıntısı,takipne ve hipoksi grülür.Ateş hastalık şiddetiyle korelasyon göstermez,hatta ciddi olgularda dahi

yükselmeyebilir. Tanıya daha çok klinik bulgular ile gidilmeye çalışılır. Radyolojik bulgular tanıyı destekleme ve görülebilecek komplikasyonlar için kullanılır(41).

Bütün yaş gruplarında görülsede ileri yaş ve komorbid hastalığı olanlarda daha sık görülür. Washington'da bakımevlerinde yapılan araştırmada 101 olguda ortalama yaşları 83 olarak görülmüş ve bu hastaların %94'ünde kronik bir hastalığın eşlik ettiği bildirilmiş,hastaneye yatış oranı %55 ve ölüm %34 olarak tespit edilmiştir(43).

Çin ve İtalya çalışmalarında erkek hastalarda ölüm oranları daha yüksek olarak bildirilmektedir (44). Laboratuvar bulgularından lenfopeni, karaciğer enzim yükseklikleri,laktatdehidrogenaz yüksekliği,akut faz reaktanlarında artış(CRP,ferritin vb),D-dimer yüksekliği(>1mcg/ml),uzamış protrombin zamanı,troponin yüksekliği,kreatinfosfokinaz yüksekliği,akut böbrek hasarı kötü prognoz kriterleri olarak değerlendirilmiştir.Ayrıca respiratuar örneklerde yüksek viral RNA tespit edilen vakalarda daha ciddi bir klinik seyir izlenmiştir (45).

Yatışı yapılan vakaların genel olarak yaş aralığı 49-56 aralığındadır. Çin Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi raporlarında 44.500 vakada 70-79 yaş arasındaölüm riski %8 iken 80 yaş üzerinde bu risk %15'e çıkmaktadır.Bu verilerde bütün kohortun ölüm oranı ise %2,3 olarak belirtilmektedir(44).

Asemptomatik vakalar tam olarak tanımlandıkları halde net olarak sıklıkları tespit edilmemiştir.Bir yolcu gemisinde bulunan herkese salgın esnasında yapılan taramayla yaklaşık %17 pozitiflik tespit edilmiş ve bu pozitif kişilerin yarısı asemptomatik olarak bildirilmiştir (46).

Wuhan'da 138 akciğer enfeksiyonu tespit edilmiş hastayla yapılan bir çalışmada hastaların kliniklere geliş yakınmalarına bakacak olursak en çok görülen bulgular ateş %99,halsizlik %70,kuru öksürük %59,iştahsızlık %40,myalji %35,dispne %31,balgam çıkarma %27 oranında tespit edilmiştir. Genellikle ateş görülmesine rağmen yine Wuhan'da yapılan bir çalışmada %20 olguda 38 derecenin altında ateş görülmüştür. Çin'de 1099 vakada %44 oranında hastalığın erken döneminde ateş görüldüğü,ayrıca bu oranın hastaneye yatan hastalarda %89'a kadar çıktığı belirtilmektedir (47). Koku ve tat duyusu bozukluklarında görülen semptomlar olarak bildirilmektedir (48).

Baş ağrısı,boğaz ağrısı ve burun akıntısı daha nadir semptomlar arasında görülmektedir. İlk başvuru semptomu olarak solunumsal bulguların yanı sıra bulantı,ishal gibi gastrointestinal semptomlarla da görülebileceği bilinmelidir. Başlangıçta asemptomları seyreden bazı vakalar 1 hafta içinde semptomlar görülebilir. Ciddi hastalığı olan olgularda görülen major komplikasyon dispne'den kısa bir süre sonra gelişen ARDS dir. 65 yaşın üzerinde komorbiditesi olan kişilerde ARDS'ye daha çok rastlanılır (41).

2.2. Hiponatremi:

Serum sodyum değerinin 135 mEq/L'den daha az olmasına hiponatremi denir(49, 50).**Vücudun sodyum içeriği ve sodyumun fizyolojik fonksiyonları;** ekstraselüler sıvının esas katyonu sodyumdur.Sodyum ekstraselüler osmolalitenin ana belirleyicisidir.Yaklaşık olarak %40'dan fazlası kemiklerde bulunurken hücre içinde % 3 'den daha az miktarda bulunur.

Geriye kalan sodyum miktarı ise interstisiyel ve intravasküler alanda bulunur. Yüksek hücre dışı sodyum değerleri ve düşük hücre içi sodyum değerleri sonucu meydana gelen bir kimyasal gradient oluşur.Bunun sonucunda oluşan enerjiyle bazı maddelerin hücre içine hareketini sağlar (49).

Sodyum alım ve atılımı; Sodyum gastrointestinal sistemden sınırlı bir regülasyon ile emilimi gerçekleşir.Sodyum emilimi, glukoz aracılığıyla kotranspot ile gerçekleşir.Sodyumun vücuttaki konsantrasyonunu belirleyen ana faktör renal yolla sodyum atılımıdır. Bunun dışında defekasyon ve terleme ile de sodyum atımı gerçekleşir. Sodyumun vücuttaki değeri su tarafından belirlenir. Normalde serum osmolalitesinin artışına sebep olan sodyum konsantrasyonunun artışı susama merkezini ve antidiüretik hormon sentezini stimüle ederek uyarak böbrekte su itrahında azalmaya neden olur. Tam tersi olarak serum sodyum konsantrasyonu azaldığında ise serum osmolalitesi azalarak antidiüretik hormon salınımını azalar ve böylece böbreklerden sıvı itrahi ile sodyum değerleri yükselir (49).

Serum osmolalitesi ile böbreklerden sodyum atılımı düzenlenmemektedir. İdrardaki sodyum miktarını ile hastanın etkili serum hacmi belirlenmektedir. Bu duruma renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ile böbrekte mevcut bazı mekanizmalar arasındaki ilişkilerde katkıda bulunur (49).

Su ve sodyum dengesi; sağlıklı bir yetişkin insanın vücudunun %60 'ı sudur. Bu oran çocuklarda %70' e kadar yükselebilirken, yaşlılarda %50'ye kadar azalabilmektedir. Toplam vücut suyu (TVS); hücre içi sıvı (HİS) ile hücre dışı sıvı (HDS) olacak şekilde hücre zarları aracılığıyla bölünür. Osmotik basınç tarafından HİS VE HDS arasındaki su miktarı ve geçiş yolu belirlenir. Normalde serum sodyum değeri 135-145 mEq/L arasındadır. Hücre dışı sıvının esas osmolü sodyumdur. Ayrıca osmotik denge, kan basıncının düzenlenmesi ve hücre dışı sıvının hacminin sürekliliği için başlıca bir katyondur. Sodyumun hücre zarlarından geçişi hücre zarında bulunan ve enerji bağımlı olan kanallar ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$) sayesinde gerçekleşir, aksi durumda sodyumun serbest geçişi mümkün değildir. Ancak sıvılar için böyle bir durum söz konusu değil, hücre içi ve hücre dışı arasında basit osmoz ile sıvıların geçişi serbestçe olabilmektedir (49, 51).

Sodyum HDS'nin esas katyonudur, bu yüzden serum osmolalitesi öncelikli olarak serum değerlerince belirlenir ve bu değere glukoz ile kan üre nitrojenin (BUN) az bir katkıları mevcuttur (52). İntravasküler ozmolalitesinin normal değeri 280- 295 miliosmol/L (mOsm/L) değerindedir. Serum osmolalitesine katkı veren parametrelerden biri olan üre ise lipid çözünür özelliklerinden dolayı hücre zarlarından rahat geçebildiklerinden dolayı efektif ozmol olarak değerlendirilmezler. Glukozun normal değeri serum sodyum değerinden çok düşük olduğu için ($< 6 \text{ mmol/L}$) serum osmolalite değerlendirilmelerinde çok dikkate alınmaz (51).

Glomerüler filtrasyon ve serum sodyum konsantrasyonu günlük filtre edilen sodyum yükünün toplamının bir sonucudur. Bu yüzden sodyum konsantrasyonunun korunması için diyetle alınan sodyumun böbreklerde filtre edildikten sonra tübüllerde %99.6'sının tekrar vücuda geri emilmesi gerekir (53). Bu emilimin büyük bir çoğunluğu proksimal tübülde (%60-70) gerçekleşir. Henle kulbunun çıkan kalın kolunda glomerüllerden geçip Bowman aralığına gelen sodyum miktarının yaklaşık %20-30'u emilirken geriye kalan yaklaşık %5-10'luk kısım ise RAAS aracılığıyla distal tüp ve toplayıcı kanallardan gerçekleşir. Karotis ve aortik baroreseptörler, MSS, RAAS, antidiüretik hormon salınımı ve böbrek tübüler fonksiyonun katkılarıyla vücut sodyum ve su dengesi sağlanmaktadır. Karotis sinüsü, arkus aorta, sol ventrikül ve böbrek afferent arteriyollerdeki mekanoreseptörler tarafından kan hacmindeki ani düşüş algılanır ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi devreye girer , böylece nonozmotik antidiüretik hormon (ADH) sentezlenir ve susama merkezi uyarılır (54).

Renin anjiyotensinojenden anjiyotensin I (AT I) dönüşümünü sağlarken, anjiyotensin dönüştürücü enzim aracılığıyla anjiyotensin-I'den anjiyotensin-II (AT II) meydana gelir. AnjiyotensinII sistemik RAAS aktivasyonu olmadan Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) düzenlenmesi ve sodyum itrahına sağlayabilir. Böbrek distal tüp,büllerinde ve toplama kanallarında sodyumun geri emilip potasyumun atılması aldesteron tarafından sağlanır. Böbrekteki bu yerler antidiüretik hormon tarafından su emilimininde gerçekleştiği yerdir(55).

2.2.1. Hiponatremi Patogenezi

Serum tuz ve sıvı dengesi birbiriyle bağlantısı olmayan mekanizmalarla kontrol altında tutulur. Bu mekanizmalar serum osmolalitesinde ve efektif olan volümde ciddi değişikliklere yol açmadan bu kontrolü sağlarlar. Vücutta bulunan sıvıların osmolalitesinin normal değerler içerisinde kalması antidiüretik hormon sentezi ve susama merkezinin ortak kontrolüyle sağlanır. Genel olarak serum osmolalitesi 280-295 mOsm/kg H₂O arasında olsada bireyler arasında değişkenlik gösterir. Sodyum ile suyun vücuttaki durumu; $serum [Na^+] = \frac{(Toplam\ vücut\ Na^+ + toplam\ vücut\ K^+)}{TVS}$ şeklindedir. Denkleme bakıldığında hiponatremi iki şekilde gerçekleşir. Ya vücutta sodyum ve potasyum kaybı yada vücutta suyun birikimiyle gerçekleşir.

Vücuttaki izozmotik sıvıların kaybı ile doğrudan serum sodyum konsantrasyonunda azalma meydana gelmez. Bu yüzden hiponatremilerde solüt kaybından ziyade su birikimi daha ön plandadır. Yani asıl problem sodyumdan çok su dengesizliğidir(51).

2.2.2. Hiponatreminin Değerlendirilmesi, Sınıflandırılması ve Ayırıcı Tanısı

İntravasküler sodyum değerinin 135 mEq/L'den düşük olmasına hiponatremi denir. Ayrıca hiponatremi kendi içinde de değerlerdeki azalmaya bağlı olarak üçe ayrılır. Serum sodyum konsantrasyonunun 131-135 mEq/L arasında olmasına hafif hiponatremi denir, yatan hastaların ortalama %15-30'unda görülür ve çok klinik belirtiyeye sebep olmaz. Serum sodyum konsantrasyonunun 126-130 mEq/L arasında olmasına orta dereceli hiponatremiye denir ve hafif hiponatremiye göre daha az karşılaşılr. Serum sodyum konsantrasyonunun 125 mEq/L'nin altında olmasına ise ağır hiponatremi denir. Az görülmesine rağmen özelliklede hızlı geliştiğinde yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan durumdur(56,57).

Hiponatremisi olan bir hastada öncelikle yapılması gereken mevcut hiponatreminin gerçek hiponatremi kriterlerine uyup uymadığının tespiti. Bunun için hiponatremi değerlendirilirken öncelikli olarak psödohiponatremi (serumdaki lipidlerin veya proteinlerin yükselen değerlerinden dolayı sodyum değerinin azalması) ve translokasyonel hiponatremi (vücutta glukoz, glisin ve mannitol gibi hiperozmolar maddelerin hücre içi sıvıdan hücre dışı sıvıya ozmotik olarak su geçişinin olması) gibi durumların ilk etapta ekarte edilmeleri gerekir(58).

Serum sodyum değerinin düşmesine yol açan ve psödohiponatremi olarak değerlendirilen bazı durumlar hiperlipidemi, hiperproteinemi ve gliserinle barsak irrigasyonudur. Trigiliserid düzeyinde her 500 mg/dl'lik ve serum protein düzeyinde her 0,25 mg/dl'lik artış serum sodyum değerinde 1 mEq/L' lik bir düşüş meydana getirir (59).

Translokasyonel hiponatremi ise mannitol, glukoz veya intravenöz kontras medde verilmesiyle görülür. Bu durumda total sodyum miktarı değişmemesine rağmen artan osmolalite nedeniyle hücre dışına su geçişi gerçekleşip serum sodyum konsantrasyonunda azalmaya yol açar. İntravasküler alanda suyun artmasıyla dilüsyonel hiponatremi görülür.

Kan glukoz düzeyindeki her 100 mg/dl yükselme serum osmolalitesinde 1,9-2,1 mOsm artışa yol açarken, serum değerinde 1,6 – 2,4 mEq/L azalma meydana getirir. Hipergliseminin uzun sürdüğünde ozmotik diürez nedeniyle sodyum azalması ve bunun sonucunda gerçek hiponatremi görülür(58).

Gerçek hiponatremide serum osmolaritesi düşüktür. Genel olarak TVS ile serum sodyum konsantrasyonu arasında ters orantı mevcuttur. Hiponatremi genelde serum sodyum ve potasyum konsantrasyonundan ziyade su miktarının fazlalığının sonucudur. Hiponatremide ADH salınımı baskılanır. Bunun sonucunda serum sodyum ve su dengesinin korunması için vücutta fazla olan su atılmış olur. Eğer ADH salgılanmasındaki baskılanma tam olarak gerçekleşmez ise hiponatremi görülür. Hiponatremilerin çoğu sebebi ADH'daki baskılanma yetersizliğidir. Hiponatremi varlığında öncelikle serum osmolarite ve TVS hacminin ölçümüne dayanan sistemik bir algoritma izlenip hiponatremi için tanı ve sonrasında tedavi planı düzenlenir(58).

Hiponatremi serum ozmolalitesine göre izotonik (serum ozmolalite 280-295 mOsm/kg H₂O),hipertonik (serum ozmolalite>295 mOsm/kg H₂O) ve hipotonik (serum ozmolalite<280 mOsm/kg H₂O) şeklinde üç farklı gruba ayrılır. Hipotonik hiponatremi tespit edildiğinde olgunun toplam vücut sıvısına bakılarak hipovolemik, hipervolemik veya normovolemik durumu tespit edilir.Bu değerlendirmeden sonra idrar ozmolalitesinin değerlendirilmeye alınır.Hipoozmolal hiponatremide AVP salgısında baskılanma görülür.Tersi durumda yani ADH'nın baskılanmadığı ya da sentazinin arttığı durumlarda ise idrar ozmolalitesi 100-150 mOsm'dan daha yüksek olarak tespit edilir.İdrar ozmolalitesi değerlendirildikten sonra bir sonraki adım idrar sodyum konsantrasyonunun değerlendirilmesidir.

Hipovolemik hiponatremi tanısı konulan hastalarda idrar sodyum konsantrasyonu düşük ise (< 15-20 mEq/L) bçbrek dışı nedenler düşünülmelidir.idrar sodyum konsantrasyonu yüksek ise (> 20 mEq/L) tuz kaybeden nefropatiler gibi böbrek kaynaklı hastalıklar ya da diüretik kullanımı düşünülmelidir.Ancak hasta normovolemik ve idrar sodyum değeri 20 mEq/L'den büyük ise UAHSS düşünülmelidir(58).

2.2.2.1. İzotonik (normotonik, izozmotik) Hiponatremi

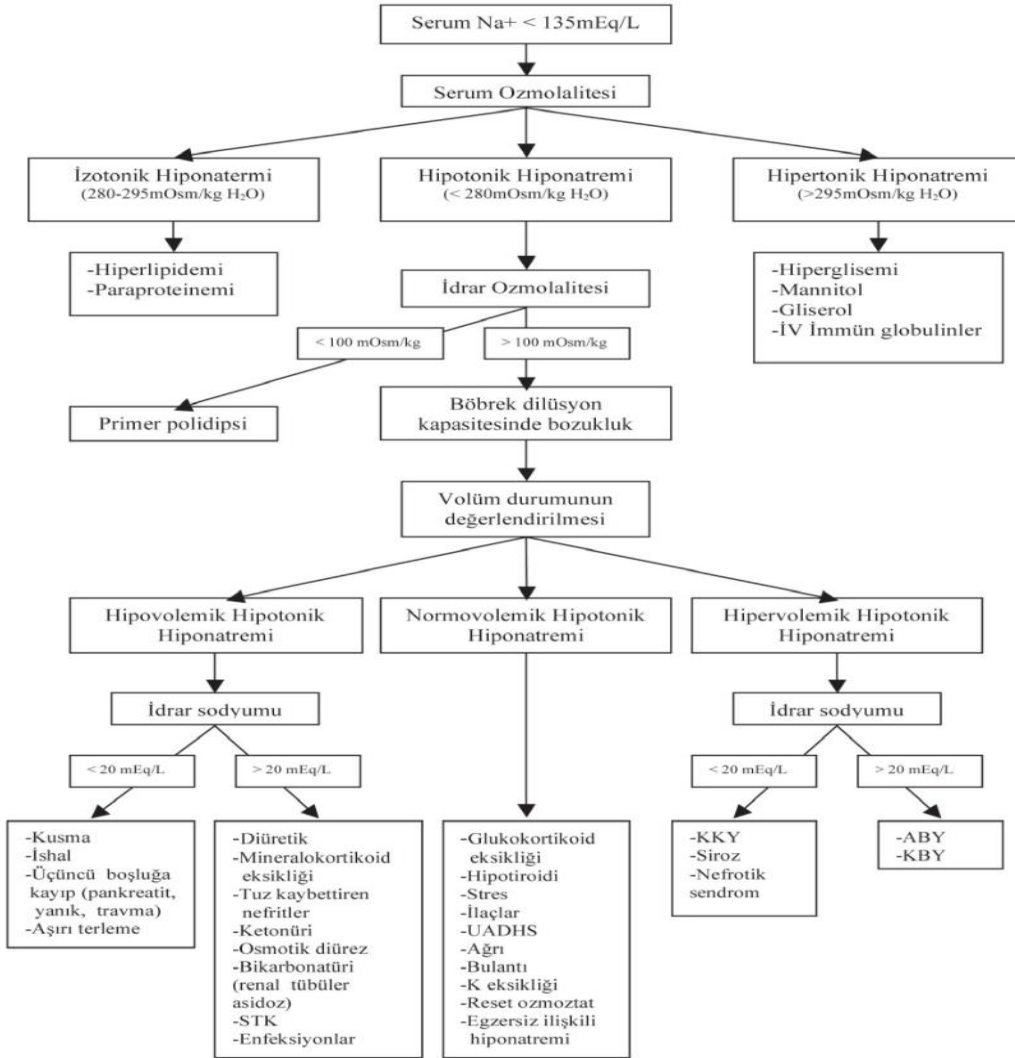
Serum ozmolalitesi normal değerler (280-295 mOsm/kg H₂O) içerisinde olduğunda intravasküler alana eklenen bir sıvı sonucu ya da hatalı ölçüm (psödohiponatremi) sonucu görülen hiponatremiye izotonik hiponatremi denir(60).

Serum volümünün büyük çoğunluğunu (%92-94) su oluştururken, geriye kalan az bir kısmını(% 7) yağlar ve proteinlerden oluşurtur. Kan lipid (trigliserit > 885 mg/dL) ve paraprotein (>10 g/dL) artışı gibi durumlar serum ozmolalitesinde değişikliğe yol açmadan serum sodyum değerinde azalmaya(psödohiponatremi) sebep olabilirler(61).

2.2.2.2. Hipertonik Hiponatremi

Serum ozmolalitesinin yüksek olmasıdır(> 295 mOsm/kg H₂O). Hiperglisemi hipertonik hiponatreminin en sık sebebiyken bu durum mannitol kullanımı sonucunda da gerçekleşebilir.Efektif ozmol olan glukoz ve mannitol serum ozmolalitesinde yol açtıkları artış nedeniyle intravasküler alana su geçişi olur,serum sodyum değeri dilüsyon nedeniyle

düşer.Özellikle hiperglisemiyle birlikte hiponatremi varsa düzeltilmiş sodyum değeri hesaplanmalıdır.Böyle bir durumda kan şekeri 100-400 mg/dl aralığında olduğunda glukoz değerlerindeki her 100 mg/dl artışta serum sodyum değeri 1,6 mEq/L azalırken, glukoz değeri 400 mg/dl'den yüksek olduğunda her 100 mg/dl glukoz artışta serum sodyum değerinde 2,4 mEq/L azalma olur(59). Şekil 4'te hiponatremili olguya yaklaşım algoritması verilmiştir.



Şekil 4. Hiponatremili olguya yaklaşım algoritması (58)

2.2.2.3 Hipotonik Hiponatremi

Serum ozmolalitesinin düşük olmasıdır ($< 280 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$). Hipotonik hiponatremi, genellikle vücuda alınan serbest sıvının böbreklerde yeterince itrahının olmaması nedeniyle görülür. Hipotonik hiponatremi hücre dışı sıvı hacmi değerlendirilerek ; hipovolemik hipotonik hiponatremi, normovolemik (övolemik) hipotonik hiponatremi ve hipervolemik hipotonik hiponatremi olarak üç ayrı gruba ayrılır(58).

2.2.2.3.1. Hipovolemik Hipotonik Hiponatremi

Hipovolemik hipotonik hiponatremide; karotis baroreseptörleri, sempatik sinir sistemi, renin anjiotensin aldosteron sistemi, antidiüretik hormon salgılanması ve böbrek tübüler fonksiyonun birlikteliğinin sonucu oluşan bir patofizyolojik durum mevcuttur. Bu tabloda vücuttaki sodyum ve sıvı miktarının ikisinde de azalma mevcuttur. Buradaki olay vücuttaki toplam su ve sodyum miktarında görülen kayıptır. Ama sodyum kaybı su kaybına göre daha fazladır. Vücuda sodyum alımının azalması ya da vücuttan sodyum atılımı (renal ya da ekstrarenal) ile HDS'nin azalmasıyla(kusma, ishal, fistüller, aşırı terleme, kan kaybı, yanıklar, peritonit, bağırsak tıkanması, pankreatit vs.) gerçekleşir(58).

Hipovolemik hipotonik hiponatremiye diüretik tedavisi ve serebral tuz kaybı sonucu görülen hiponatremiler en sık neden olur. Kullanılan diüretiklerden özellikle tiazid grubu ilaçların düşük dozlarda kullanımı dahi şiddetli hiponatremiye yol açabilir. Tiazidlerin aksine loop diüretikler ise ağır hiponatremiye yol açmazlar. Ayrıca diüretik kullanımı sonrası görülen hiponatremi, diüretiklerin direkt hiponatremik etkilerinden bağımsız olarakta (64).

Serebral tuz kaybı bir diğer önemli nedenidir. Esas olarak intrakranial enfeksiyonlar, tümör ve svo gibi durumlarda görülür. Sonuç olarak renal tuz kaybı ve volümde azalma meydana gelir (65).

2.2.2.3.2. Hipervolemik Hipotonik Hiponatremi

Sodyum ile beraber TVS'nin artışıyla görülen ödem ve/veya asite yol açan durumdur. Esas olay sodyumdaki artıştan daha fazla sıvı artışının olmasıdır. Bu duruma en sık

sebepe olan kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik ve nefrotik sendromdur.Bu durumların ortak özelliği genellikle antidiüretik hormon salınımına yol açmaları ve böylece renal su itrahında azalmaya sebep olmalarıdır.Vücuttaki sıvı kaybında doku perfüzyonunun bozulmaması için bazı patofizyolojik mekanizmalar devreye girip su ile sodyum dengesini korumaya çalışırlar ve bunun sonucunda hipervolemiye yol açarlar.Hipervolemi geliştiğinde ise meydana gelir(58).

2.2.2.3.3. Normovolemik (övolemik) Hipotonik Hiponatremi

Sodyum miktarının normal olmasıyla birlikte vücut sıvısında artış olmasına rağmen hipervolemi kliniğinin olmamasıyla görülen durumdur. Bu duruma en çok uygunsuz antidiüretik hormon sentezi(UAHSS) yol açar. UAHSS dışında hipotiroidi, ilaçlar, surrenal yetersizlik, psikoz ve aşırı egzersiz gibi durumlarda da meydana gelebilir. Bunların hemen hemen hepsinde direkt veya dolaylı yollardan ADH salgılanmasına bağlı olarak hiponatremi görülür. Bunlardan ayrı olarak primer polidipsi, aşırı alkol alımı ve reset ozmostat durumlarında ise antidiüretik hormon salgılanması görülmez. Genel olarak normovolemik hiponatremiye yol açan patolojiler; UAHSS (Schwartz-Bartter Sendromu),egzersiz ile ilişkili hiponatremi (EİH), primer polidipsi, reset ozmostat,postoperatif hiponatremi, uygunsuz antidiürezin nefrojenik sendromu ve azalmış solüt itrahi gibi durumlardır(58).

2.2.2.3.3.1. Egzersiz ile ilişkili Hiponatremi (EİH)

Genellikle maraton gibi bazı ağır yarışlarda vücuttaki sıvı kaybindan dolayı karşılığında alınan hipotonik sıvılar ve ADH salgılanması sonucu görülür. Sporcularda görülen aşırı terleme,heyacan ve ağrıdan dolayı ADH’da nonosmotik mekanizmalarla uyarılmalar görülür. Normalde normonatremik ve hipernatremik durumlarda kişilerde dehydrate bulguları görülür. EİH gelişen sporcularda ADH sentezinin olması,aşırı hipotonik sıvı alımı ve su itrahının azalması nedeniyle hidrate bulguları görülür (58, 66).

2.2.2.3.3.2. Primer Polidipsi

Böbrek fonksiyonları normalken aşırı sıvı alımı sonrasında hiponatremi çok az görülür.Polidipsili hastaların genelinde böbrek su itrahında bozukluklar mevcuttur.Primer polidipsi daha çok psikiyatrik hastalarda, merkezi sinir sistemi sarkoidozu ve beyin

malinitelerinde de karşılaşılabılır. Pirimer polidipsiye susama merkezinin hasarı ve nonosmotik antidiüretik hormon salınımının yol açtığı görüşü vardır. Vücuda alınan fazla sıvı ADH'da baskılanmaya yol açarak idrarın dilüe olmasına neden olur ve böylece idrarda atılan sodyum miktarı $< 20 \text{ mEq/L}$ 'dir (58).

2.2.2.3.3.3. Reset Ozmostat

Serum sodyum değerinde düşme olduğu zaman vücudun bu duruma uyum sağlamasıdır. Osmoreseptörler aracılığıyla düzenlenen uyumla vücuttan fazla su kaybı olduğunda ya da fazla su biriktiğinde cevap olarak idrarın dilüe veya konsantre edilebilmesidir. Genellikle hastalar asemptomatikler ve serum sodyum konsantrasyonu $125-135 \text{ mEq/L}$ düzeyindedir. Reset ozmostat genel olarak kuadriplejik hastalarda, psikoz, tüberküloz, kronik malnütrisyon, kaşeksi, hipotalamik tümörler, travma veya postoperatif hipotalamik hasar görülen kişilerde izlenmiştir (67, 68).

2.2.2.3.3.4. Postoperatif Hiponatremi

Ameliyat sonrası hastalarda görülebilen bulantı ve ağrının ADH salgılanmasına yol açmaları sonucu UAHSS (58). Genel olarak hastalar normovolemiktir. Serum antidiüretik hormon düzeyleri ölçülebilecek durumdadır (69).

2.2.2.3.3.5. Uygunsuz Antidiürezin Nefrojenik Sendromu

Yapılan bazı değerlendirmelerde hastalarda AVP-V2 reseptör bağlayıcı ligand eksikliğinde antidiüretik hormon sentezinin stimülasyonunda sorumlu V2 reseptörlerinde iki mutasyon tespit edilmiştir (70). Bu mutasyonu taşıyanlarda özellikle çocuklarda uzun bir dönem boyunca klinik olarak hiponatremiye rastlanmaz. Bu hastalar serum antidiüretik hormon düzeyinin düşük olması dışında UAHSS'ye ait bütün tanı kriterlerine sahiptirler (58).

2.2.3. Hiponatremi Klinik Belirtiler ve Komplikasyonlar

Hiponatreminin gelişim hızına bağlı olarak hiponatremi belirtileri görülmeye başlar. Hafif hiponatremiler ($135-125 \text{ mEq/L}$) hızlı gelişmediğinde genel olarak asemptomatiktir. Hızlı gelişen hafif hiponatremiler ($135-125 \text{ mEq/L}$) ve şiddetli hiponatremiler ($< 115 \text{ mEq/L}$)

ise bulantı,kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, apati, disoryantasyon, bayılma hissi,ajitasyon, kas krampları ve konvülziyonlar gibi semptomlar görülür. Serum sodyum değeri 120 mEq/L'nin altına inmediği sürece genellikle nörolojik bulgular (71, 72).

Serum sodyum değerindeki azalmanın 48 saatten kısa sürede görülmesine akut hiponatremi denilirken,48 saattten daha uzun zamanda oluşan hiponatremilere ise kronik hiponatremi denir.Serum sodyum değerinin çok düşük seyrettiği kronik hiponatremiler bile iyi tolere edilir ve kronik hiponatremi durumunda verilen aşırı sıvı tedavisi hayati nörolojik hasarlara neden olabilir. Akut gelişen ve semptomatik olan hiponatremik hastalarda agresif tedaviyle geri dönüşümsüz nörolojik sekeller ve ölüm riski azaltılır (71).

Akut hiponatremilerde osmolalitenin düşmesiyle hücre içine su geçişi olur ve beyin ödemi görülür. Santral sinir sistemi (SSS) hücrelerinin ozmolalitedeki değişikliklere ve serum sodyum konsatrasyonuna olan uyumu, diğer vücut hücreleriyle aynı değildir.Hiponatremi durumunda beyin hücrelerinde ilk olarak görülen uyum hücre dışı sıvının BOS'a doğru yönlendirilip sodyum ve suyun uzaklaştırılmasıdır. Bunun sonucunda hücre dışı sıvı, beyin omurilik sıvısının içine doğru taşınır.Böylece beyin ödeminde sodyum ve potasyum tuzları ile diğer efektif osmollerin etkiisyle kademe kademe çözülme görülür. Ancak hiponatremi sebat ettiği sürece bu koruyucu sistemler yeterince etki göstermez.Böyle bir durumda ise hücre içindeki idyojenik osmoller olarak görülen aminoasitlerin harcanarak ortadan kaldırılmaları hedeflenir (73). Sodyum değeri düştüğünde beyinde görülen bu cevaplar ortalama 6- 12 saatte başlayıp 72 saatte bittiği düşünülmektedir(74).

Kronik hiponatremi görülen hastalarda ise serum sodyum değerlerinde düşüş yavaş gerçekleştiğinden beyin hücrelerinin osmolalitedeki değişikliklere uyumundan dolayı genellikle semptom görülmez.Böyle bir durumda hücre içi osmollerde kayıp gerçekleşip gerekli uyum sağlanmış olur,ancak hücre içi osmoller daha çok HDS osmollerindeki ani artışlarda beyni koruma görevine sahiptirler (73).

2.2.4. Hiponatremi Tedavi

Hiponatremi tedavisinde ilk olarak etyolojik neden araştırılmalıdır. Bu yüzden öncelikli olarak kapsamlı bir anamnez ile fizik muayene yapılmalı ve hiponatremi durumunda görülebilecek semptomların(letarji, deliryum, nöbet, koma vs.) varlığına bakılmalıdır.Daha sonra hiponatreminin akut ya da kronik olduğu tespit edilmelidir(akut 48 saatten daha az ya da kronik 48 saatten daha uzun zamanda).En son hastadaki sıvı hacim durumuna bakılmalıdır. Hiponatreminin çoğunlukla sebebi vücut sıvı miktarındaki artıştır. Bundan dolayı hiponatremilerde genel olarak tedavide ilk adım su alımının sınırlandırılması(58).

Akut hiponatremide hastada semptomlar var ise acil tedavi endikasyonu mevcuttur. Böyle durumlarda serum sodyum konsatrasyonundaki düzeltme hızı 0,5–1 mEq/L/saat ve 12-15 mEq/L/gün şeklindedir (75).Eğer serum sodyum konstareasyonundaki artış çok hızlı olursa osmotik demiyelinizasyon sendromu denilen *central pontine myelinolysis* (CPM) görülür. CPM konfüzyon, ajitasyon, flask, spastik kuadriparezi ve ölüm gibi sinir sistemi bulgularına sebep olabilir. Hiponatremi sonucu görülen konvülziyonlar genellikle antikonvülzan tedavilerden ziyade serebral ödemi azatacak tedavilere daha iyi yanıt verir.Serebral ödemde azalma ise ekstraselüler osmolalitenin artmasıyla suyun intraselüler alandan ekstraselüler alana geçişiyle(49).Eğer hasta nörolojik bulgularına sahip akut hiponatremi tablosundaya serum sodyum konsantrasyonu 4-6 saatte 8-10 mEq/L artırılmalıdır (75).

Hiponatremi sonucu hastada konvülziyon görüldüğünde %3'lük sodyum klorid (NaCl) solusyonu hastaya verilerek serum sodyum değerinde hızlı artış hedeflenir. %3'lük NaCl solusyonu maksimum 12mL/kg ve 1 ml/ dk şeklinde hastaya uygulanır. Bu tedavi hastada serum sodyum değerini ortalama 10 mEq/L artırır (50). Semptomatik hiponatremide tedavi kararı verilirken tedavide kullanılacak olan salin solüsyon osmolalitesinin idrar osmolalitesinden fazla olmalıdır,çünkü verilecek tedaviyle hiponatreminin daha da derinleşmemesi gerekir (76). Hiponatremide genel olarak vücut su mikterı fazla olduğundan dolayı verilen salin solüsyon tedavileriyle beraber loop diüretik verilerek hastalarda olası bir yüklenmenin önlenmesi amaçlanmalıdır. Ancak %3'lük NaCl ile birlikte loop diüretik kullanımıyla tübüllerde ADH'da baskılanmaya sebep olarak istenilmeyen hızlı serum sodyum artışlarına yol açabilir (58).

Asemptomatik akut hiponatremide olası CPM engellemek için serum sodyum artış hızı 24 saatte en fazla 12 mEq/L (0,5 mEq/L/saat), 48 saatte ise 18 mEq/L'yi geçmemelidir. Asemptomatik kronik hiponatremide ise etyolojik nedene yönelik tedavi verilmelidir. Kronik hiponatremisi olan hastalarda hızlı artış ölümcül sonuçlara neden olabileceğinden ilk 24 saatte içinde 125 mEq/L'ye kadar artırılmalı, ikinci 24 saatte 130mEq/L'ye artırılması hedeflenir. Ayrıca hastalara hipotonik sıvılar verilmemelidir. Çünkü bu sıvılar ADH sentezinde artışına yol açarak serum sodyum değerinin daha da düşmesine sebep olurlar (49, 58, 77).

2.3. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu (Schwartz-Bartter Sendromu)

Bu sendrom ilk olarak 1957 yılında Schwartz ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Yazar ve arkadaşları akciğer tümörü olan iki hastada görülen hiponatreminin etyolojisini araştırırken mevcut durumun tümörden salınan ADH (=AVP=arjinin vazopresin) benzeri bir maddeden dolayı olduğunu tespit etmişlerdir(78). Uygunsuz ADH klinikte normovolemik hiponatremiye en sık yol açan durumdur. Artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkili olup hastalık şiddetinde bir göstergesidir(79).Antidiüretik hormon normalde serum osmolaritesindeki artış ve sıvı volümündeki azalma sonucu görülürken,UAHSS ise bu durumların dışında herhangi bir volüm defisiti olmadıü halde tamamen normal volümde ADH'nin non-ozmolar veya baroreseptörlerle ilişkisiz olarak uygunsuz salgılanmasıdır(58).

2.3.1. Arjinin Vazopressin Etki Mekanizması

İnsanda bulunan ADH'ya aArjinin Vazopressin(AVP) denir. Ve oksitosine benzer yapıya sahiptir. Bu hormon hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde üretilir.Sentezlendikten sonra arka hipofizde depolanır ve buradan da kana verilir(58, 80). Yarılanma ömrü oldukça kısa (10-25 dk) bir hormondur. Bu hormonun proteine bağlanma oranı oldukça azdır. AVP büyük oranda böbreklerde(%60-70), bir kısmı ise karaciğerde (%20-30) metabolize olur.Geriye kalan az bir miktar ise aktif hormon olarak idrar ile itrah edilir(81). AVP esas olarak iki fizyolojik etkisiye sahiptir: bunlardan biri böbrekte toplayıcı kanallarda su geçirgenliğinin artışına yol açarak *hidro-osmotik* etki oluşturması,diger fizyolojik etki ise arteriorlarda yaptıkları vazokonstriksiyon sonucu ile kan

basıncını yükselterek *pressor* etki oluşturmalarıdır. Bu iki fizyolojik etkide de V1 ve V2 olarak adlandırılan reseptörler rol oynar (80).

ADH etkilerini V1a, V1b ve V2 olarak tanımlanan ve G-protein bağımlı membran reseptörleri aracılığıyla gösterir. Bu reseptörler etki ve lokalizasyon açısından farklı özelliklere sahiptirler(82).

V 1a reseptörleri; vücutta damar düz kas hücrelerinde, kalp hücrelerinde, plateletlerde, karaciğer hücrelerinde, sürrenal bezlerde, beyinde, böbrekte ve myometriumda mevcuttur. Bunların uyarılmasıyla; damar düz kaslarda vazokonstriksiyon ve sistemik vasküler dirençte artış meydana gelir. Ayrıca karaciğer hücrelerinde glikojenoliz artışı, plateletlerde agregasyon, myometriumda kontraksiyona, böbreklerden prostaglandin sentezinde azalma ve dolayısıyla böbrek kan akımının azalma, glomerüler mezangial hücrelerde kontraksiyon oluşumu yine bu reseptörlerin uyarılmasıyla oluşur(82).

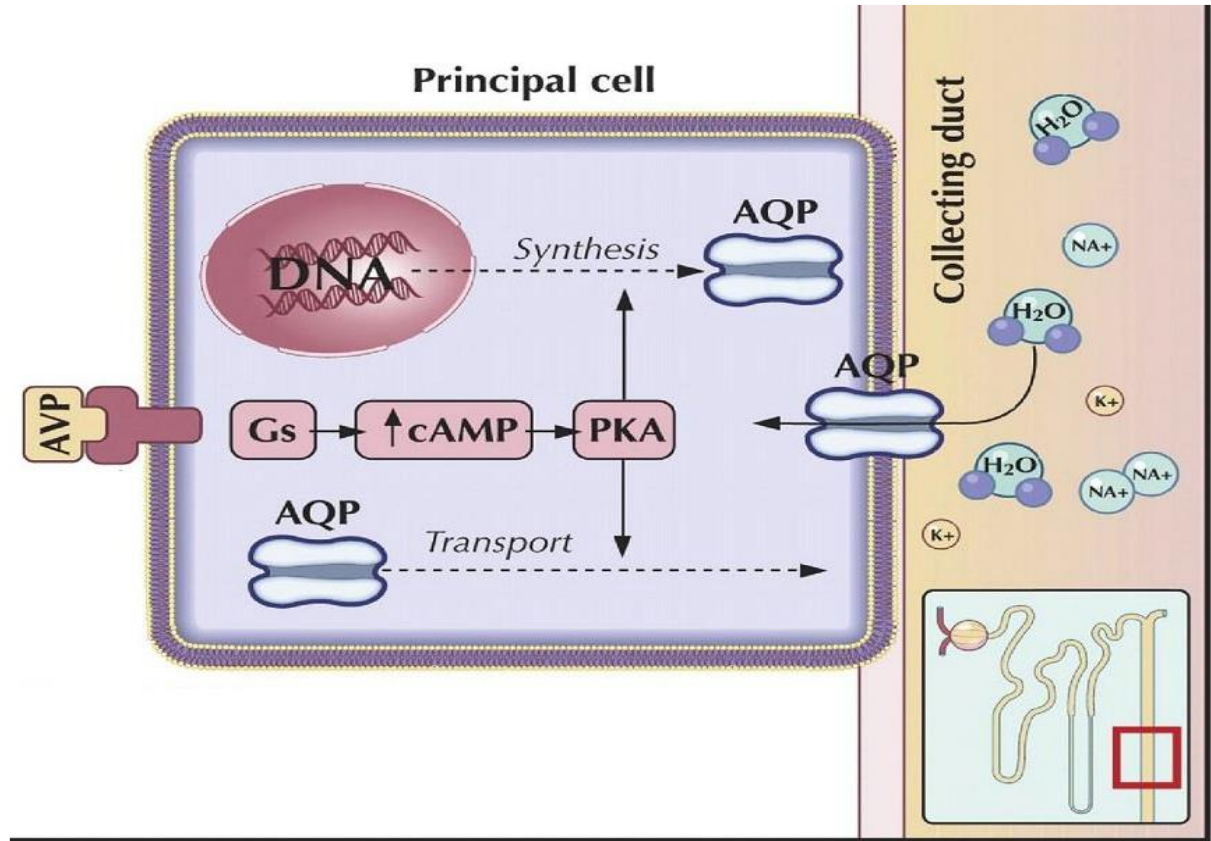
V 1b reseptörleri; vücutta ön hipofiz kortikotrop hücrelerde, surrenal medullada, pankreas Langerhans hücrelerinde, beyinde ve renal toplayıcı kanallarında mevcuttur. Uyarılmaları sonucu hipofizden ACTH, pankreastan ise insülin ve glukagon salınımı görülür (82).

V 2 reseptörleri (V2-R); esasen renal toplayıcı, akciğer tip2 pnömositlerde, damar endotel ve düz kas hücrelerinde görülür. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla böbrekte antidiüretik etki görülürken, damar endotel yapılarında ise von Willebrand faktör (VWF) ve faktör-8 (F8) salınımına yol açar. Pnömositlerde ise sodyum Emilimi gerçekleşir(82).

AVP'nin renal etkileri akuaporinler aracılığıyla gerçekleşir. Akuaporinler (AQP) 1, 2, 3, 4, 6 ve 7 olarak isimlendirilir. Bunlarda böbrekte bulunan akuaporin 2 (AQP2)'dir ve böbreğin toplayıcı tübüllerinde lokalizedir(83). Arjinin vazopressin böbrek toplayıcı tübüllerdeki V2 reseptörlerine bağlanıp, G protein aracılığı ile cAMP sentezine yol açarak akuaporin 2 (AQP2) salgılanmasına neden olur. Suyun geri Emilimi bu kanallar aracılığıyla gerçekleşir(81). Şekil 5'te AVP ve AQP işleyişi verilmiştir (84).

AVP artmış değerlerde V1 reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyona yol açar. AVP sahip olduğu hidro-osmotik etkiyle nedeniyle idrar osmolalitesinde artışa neden olur.

Böbrek fonksiyonları normal olduğu zaman, ADH salgılamında bozukluk olduğunda idrar osmolalitesi 40-50 mOsm/kg kadar düşerken, 5 pg/ml intravasküler antidiüretik hormon değerinde ise idrar osmolalitesi yaklaşık olarak 1200 mOsm/kg H₂O kadar yükselebilir. 5 pg/ml'den daha yüksek ADH, daha yüksek etkiye sebep olmaz. ADH'nin bir diğer fizyolojik etkisi olan pressor etkide ise idrarın konsantre edilebilmesi için daha yüksek değerlerde hormon salgılanması gerekmektedir. İnsanlarda bu fizyolojik olaylar yeterince aydınlatılamamıştır(80).



Şekil 5. AVP ve akuaporinler (84)

2.3.2. Antidiüretik Hormon Salgılanmasının Kontrolü

2.3.2.1. Antidiüretik Hormon Salgılanmasının Osmolar Kontrolü

AVP salgılanması hipotalamustaki osmoreseptörlerin kontrolü altında gerçekleşir. Hipertonik salin solüsyonu infüzyonu sonrası serum osmolitesi 287.3 mOsm/kg

olunca vücutta AVP salınması gerçekleşir . Serum osmolalitesinde %1 artış susama merkezini uyarak AVP salımına yol açar (85). Hücre dışı sıvılardaki değişiklikleri algılayan osmoreseptörler, ADH salgılayan hücrelerden farklıdır.

Osmoreseptörlerdeki osmotik farklılığı algılayan ana faktör hücre dışı sıvı konsantrasyonu iken, ADH salgılanmasındaki ana faktör ise hücre dışı sıvısındaki sodyum klorür değeridir(80).

2.3.2.2. Antidiüretik Hormon Salgılanmasının Osmolar Olmayan Kontrolü

Normalde az sıvı kayıplarının antidiüretik hormon sentezine etkisi azken, % 10 üzerindeki volüm kayıpları antidiüretik hormonda ciddi artışlara yol açar. AVP salınımı serum su miktarının azalması sonucu volümdeki düşmenin sol atrium ve pulmoner venlerdeki gerilim reseptörleri tarafından tespit edilmesiyle gerçekleşir. Aynı zamanda kan basıncı düşüklüğünü algılayan baroreseptörlerde AVP salınımına yol açarlar(85). ADH salınımını etkileyen diğer faktörlerden bazıları ise serum volüm değişiklikleri dışında hafif elektrik şoku gibi uyarılarda ve stres gibi durumlarda idrarda atılan sıvı miktarı ve idrar konsantrasyonun değiştirilebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Daha sonraki çalışmalar hipovolemi ile düşük tansiyonunda, mümkün olan en yoğun idrar konsantrasyonunu sağlayacak en yüksek düzeyde ADH salgılanmasına yol açtığı tespit edilmiştir. Bu kontrol mekanizması oluşturan elemanlar karotis sinüslerde bulunan baroreseptörler, kardiyak atria ve büyük damarlardır. Karotis sinüs denervasyonu ile iki taraflı boyun vagotomisini içeren deneyler sonrası baroreseptör stimülasyonunun antidiüretik hormon sentezinin nonosmolar, tek başına olmasa da esas uyarıcı faktör olduğu düşünülmektedir(80).

2.3.2.3. Osmolar ile Osmolar Olmayan Antidiüretik Hormon Salgılanması Arasındaki Etkileşim

Dehidratasyon su dengesi bozukluklarının görülen en sık nedenidir. Vücut su kayıpları bir taraftan hipernatremiye yol açarken, bir yandan da serum volümünde azalma meydana getirmektedir. Serum volüm fazlalığında ise ADH salınımı hem osmolar hem de baroreseptör tarafından engellenir. Vücutta herhangi bir farklılık gelişmeden sadece osmolalitede veya volümde bir farklılık varlığında çelişkili sinyaller görülebilir. Serum volüm değişiklikleri az olduğu zaman daha çok osmotik aracılı sinyaller devreye girerken, değişiklikler çok olduğu zaman daha çok baroreseptör aracılı sinyaller devreye girer (80).

2.3.3. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromunun Patofizyolojisi

Sendromun patofizyolojisi fazla miktarda antidiüretik hormonun renal toplayıcı kanallarında su geri emilimini artırmaları ve buna sekonder olarak dilüsyonel hiponatremi oluşturmalarıdır (86). Normalde serum osmolalitesinde artış ve serum volümünde azalma olduğu zaman ADH salgılanır. Ancak UAHSS, serum volümü normal olmasına rağmen antidiüretik hormonun serum osmolalitesi ve baroreseptörler aracılığı olmadan salgılanması sonucu görülen tablodur. Su reabsorpsiyonu ADH'nın kontrolsüz sentezi sonucunda böbrekte kendine özgü reseptörleri stimüle etmesi sonucu görülür. Aynı zamanda serum sıvı ve distal nefrona giden sodyum değeri yükselir, bunun sonucunda proksimal tübüllerde gerçekleşen sodyum absorpsiyonu düşer ve hipoosmolar hiponatremi meydana gelir. Bu durumda hipervolemi görülmez, çünkü bir yandan da sodyum itrahi gerçekleşir, volüm reseptörleri uyarılır ve sodyum ile su itrahında dengeli bir yükselme görülür. Oluşan son durum su emilimi ve sodyum atılımıdır (87).

UAHSS'de idrar sodyum atılımı, hiponatremi ve oluşturduğu negatif sodyum dengesi pahasına devam etmektedir. Daha sonra zamanla diyetle alınan sodyuma göre idrar sodyum itrahi azalmaktadır. Ayrıca toplam vücut sıvısının yükseldiği, toplam vücut sodyum değerinin düştüğü, sodyum itrahınında diyetle sodyum alımına bağlı olduğu kararlı bir durum oluşur. Toplam vücut katyonu potasyum itrahi olmadığı için düşmemiştir. Bu kararlı ortamın devam etmesinde bazı faktörlerinde etkisi (aldosteron, ANP vs). Aldosteron zamanla hiponatremi durumundan ötürü salgılanır, sodyum itrahına engel olur ve kan asit-baz ile potasyum dengesini düzenler. Atrial natriüretik peptidin (ANP) ise artan intravasküler volüm nedeniyle salgılanır ve son yapılan çalışmalar UAHSS'de idrar sodyum itrahındaki esan hatta tek faktör olduğunu desteklemektedir (80).

2.3.4. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu Tipleri

Serum antidiüretik hormon durumuna göre Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu 4 farklı alt grupta değerlendirilir (88).

1. Tip-A Raslantısal ADH salınımı veya 'Romdom ADH hipersekresyonu; Bu grup serum antidiüretik hormon ile serum osmolalitesi arasındaki ilişkinin normal olduğu gruptur. Olguların %37'sini oluşturur. ADH serum osmolalitesinden bağımsız bir şekilde salgılanır ve

bu tip sıklıkla paraneoplastik sendromların bir komponenti olarak tespit edilir.

2. Tip-B Reset osmostat; Bu grup olguların ortalama % 30’unda görülür. Antidiüretik hormon salgılanması için gerekli olan serum osmolalitesi çok düşüktür, ancak bu olgularda idrarın maksimum dilüe edilebilmesi hiponatreminin değerine göre gerçekleşebilir.

3. Tip-C ADH kaçağı (ADH leak paterni); Bu grup UAHSS vakalarının % 16’sında görülür. Bu olgularda serum osmolalitesi normalin altında bile olsa sürekli antidiüretik hormon salınımı devam eder.

4. Tip-D; Bu grup ise olguların % 14’ünü kapsar. Bunlarda antidiüretik hormon miktarı oldukça düşüktür hatta bazı durumlarda ölçülemeyecek seviyededir. Klasik antidiüretik hormon eksikliğinin belirtilerine yol açan bu tablonun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu grup hastalarda idrarın maksimum dilüe edilme durumu bozulmuştur.

2.3.5 Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromunun Nedenleri

UAHSS birkaç farklı nedenden oluşabilir. Örneğin hipotalamustan kontrolsüz AVP sentezlenmesiyle görülebileceği gibi sonucu olabileceği gibi tümör dokulardan sentezlenen AVP benzeri maddelerinde salınımıyla görülebilir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmasıyla beraber merkezi sinir sistemini ilgilendiren menenjit, ensefalit, beyin tümörleri, suparaknoid kanama, Guillain-Barre sendromu gibi durumlarda meydana gelebilir. Ayrıca pnömoni, bronşit, bronşiyolit gibi akciğer hastalıklarında, kistik fibrozis, perinatal asfiksi, pozitif basınçlı ventilatör desteği gibi durumlarda veya vinkristin, karbamazepin, trisiklik antidepresanlar ve klorpropamid gibi medikal tedaviler sonrasında görülebilir (87).

2.3.6 Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromunda Klinik

Genellikle UAHSS herhangi birşikayeti olmayan hastalarda başka amaçla yapılan tetkikler sonrası sodyum konsantrasyonunun düşük olmasıyla tahmin edilir. Bu hastalarda turgor tonusu normaldir ve kan basıncı genellikle normal sınırlardadır. Bunlarda bulantı, kusma, baş ağrısı, irritabilite, iştahsızlık, karın ağrısı ve ekstremitte krampları vs. gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Serum sodyum konsantrasyonu azaldıkça konvülsiyon, stupor ve koma gibi nörolojik bulgular bulgular görülmeye başlar. Bu hastalarda ödem görülmez, ama genel olarak vücut ağırlığında yakalaşık % 10’lu bir artış görülür (81).

UAHSS'de hücrelere su girişı olur. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromunda gelişen serum sodyum değeriindeki azalma serum osmolalitesini düşürerek hücre içi sıvının hücre dışı sıvıdan daha yüksek osmolalitesine sebep olarak bu durumu yol açar. Bu durumda hücreler ise kendi mevcut durumlarını korumak için sahip oldukları sodyum ve potasyum gibi solüt yapıları hücre dışına atarlar. UAHSS'de bulguların görülmeye başlanması ve ciddiyeti serum sodyum konsantrasyonuna ve bu değerlerin azalma hızına bağlıdır. Serum sodyum değeriindeki azalma saatte 0,5 mEq/L'den fazla olduğunda önemli bulgulara yol açar. Serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'nin aşağısına inmesiyle letarji, anoreksi, kusma, bulantı, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, kramplar ve irritabilite gibi semptomlar görülürken; 110 mEq/L'nin aşağısına düştüğünde ise reflekslerde azalma, ekstansör plantar yanıt, konfüzyon, koma ve ölüme yol açabilmektedir (83).

Haviv ve ark. (89) tarafından yapılan çalışmada alt solunum yolları enfeksiyonu görülen vakalarda hastalarda gelişen uygunsuz antidiüretik hormon sendromunda görülen sıvı retansiyonu sonucu gelişen hiponatremiye rağmen klinik olarak ödem ve kan basınç artışının olmaması, ASYE'li hastalarda sıvı retansiyonuna sonucu atriumlarda meydana gelen uyarılmayla ANP'nin aşırı salgılanmasıyla görüldüğü tespit edilmiştir.

ANP'nin renal tübüllerde diürezi dahada artırarak ve ayrıca ADH'nın de salınmasını engelleyerek mevcut duruma yol açtığı gözlemlenmiştir.

2.3.7. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu Tanı

Uygunsuz ADH tanısında başlıca görülen bulgular su retansiyonu, azalmış serum osmolalitesiyle beraber serum sodyum düşüklüğü, idrar volümünde azalma ve artmış idrar osmolalitesidir (81).

UAHSS'de tanı kriterleri şu şekildedir(90, 91, 87, 92, 93)

1. Serum sodyum değerinin <135 mEq/L (Övolemik hiponatremi) olması
2. Serum osmolalitesi < 280 mOsm/kg (hipo-osmotik serum) olması
3. Uygun olmayan idrar osmolalitesi (> 100 mOsm/kg) (hiper-osmotik idrar)
4. İdrar sodyumu genellikle > 30 mEq/L (hipernatremik idrar)

5. Hipovolemi ve dehidratasyonun olmaması

6. Tiroid ve surrenal fonksiyonların normal olması, ayrıca böbrek, karaciğer ve kalp fonksiyon bozukluklarının olmaması.

Bunlara ek olarak serum ürik asit düzeyinin düşük olması[ürik asit $<0,24$ mmol/L (<4 mg/dL)], serum üre düzeyinin düşük olması[serum üre <3.6 mmol/L ($<10,08$ mg/dL)], fraksiyonel sodyum atılımı (FeNa $>1\%$) ve fraksiyonel üre atılımı (FeÜre $>55\%$) yükselmiş olması UASHH için destek niteliğindedir (94).

2.3.7.1. Serum Sodyum Ölçümü

Serum sodyum değeri 135-145 mEq/L aralığındayken, UAHSS’de bu değer 135 mEq/L’nin altına inmektedir(58).

2.3.7.2. Serum Osmolalite Ölçümü

Serum ozmolalitesinin normal değeri 280 ile 295 mOsm/L arasındadır (58). Serum ozmolalitesi ölçüğürek hipotonik hiponatremilerin diğer hiponatremilerden ayırımı yapılır. Normalde serumun su miktarı yaklaşık olarak % 93’tür. Serum lipit düzeyi veya protein gibi makromoleküllerin düzeyinde görülen artışlar sodyum değerinde azalmalara sebep olur; ancak bunlar serum ozmolalitesini değişikliğe yol açmazlar. Her 1 mg/dl serum lipid artışında serum sodyum değeri 0.002 mEq/L düşerken, 8 g/dl üzerindeki serum protein değerinde her gram artışta sodyum değerinde 0.25 mEq/L’lik bir azalmaya neden olur . Psödohiponatreminin bir diğer nedenin verilen büyük miktarda globülinlerin olduğu bilinmektedir (92). Sodyum hücre dışı sıvının esas katyonu olduğu için serum ozmolalitesinin ana belirleyicisi serum sodyum değerleridir (52). Toplam vücut solütlerinin TVS’ye oranı, toplam vücut suyu ozmolalitesi değerini gösterir. Serum ozmolalitesi vücutta buluna bütün sıvıların ozmolalitesine eşittir. Serum ozmolalitesi = Toplam vücut suyu ozmolalitesi = toplam vücut solütleri ÷ TVS şeklindedir. Bu formülde de görüldüğü üzere TVS arttığı zaman serum ozmolalitesinde azalma görülür. UAHSS’de su retansiyonu gerçekleştiği için olayı serum ozmolalitesi 280 mOsm/kg H₂O’dan daha düşük seviyelere iner (58).

2.3.7.3. İdrar Osmolalite Ölçümü

Renal su atılma kapasitesinin bir belirticisi olarak oluşan idrarın osmolalitesidir. Normalde hiponatremi görüldüğünde antidiüretik hormon salınımı azalır ve buna bağlı olarak idrar osmolalitesi 100- 150 mOsm/kg H₂O'dan daha aşağı seviyelere iner(idrar dansitesi 1003-1005 civarındadır).Antidiüretik hormonun fazla salındığı durumlarda idrar osmolalitesi daha yüksek değerlerde görülür (95). Uygunsuz ADH sendromunda idrar osmolalitesi 100 mOsm/kg H₂O'dan daha yüksektir. Polidipsi ve reset osmostat nedeniyle gelişen hiponatremileri tespit edebilmek için idrar osmolalite ölçümü kullanılır.Uydunsuz ADH sendromu tanısı tek başına idrar osmolalite ölçümüyle konulmaz,çünkü diğer bazı hiponatremilerde de idrar osmolalitesi 100 mOsm/kg H₂O'dan daha yüksek görülebilir. UAHSS tanısı konulurken idrar osmolalitesindeki yükselmenin yanında idrar sodyum atılımında 30 mEq/L'den fazla olması anlamlıdır. Bu vakalarda izotonik solüsyon(%0,9) idrar sodyum atılımında artış ve serum osmolalitesindeki yüksekliğin sebat etmesi UAHSS için anlamlıdır(58).

2.3.7.4. Üriner Sodyum Ölçümü

Hiponatreminin sebebi araştırılırken önemli bilgiler idrardaki sodyum konsantrasyonunun ölçülmesi ile elde edilebilir. Hipovolemik hiponatremide idrar sodyum değeri 15-20 mEq/L'den az olduğunda böbrek dışı ya da gastrointestinal yoldan sodyum kaybına yol açan hastalıklar düşünülmelidir. İdrar sodyum değeri 20 mEq/L'den yüksek bulunduğunda ise tuz kaybeden nefritler, diüretik tüketimi, aldosteron düşüklüğü gibi böbrek ile ilgili patolojiler düşünülmelidir. İdrarda atılan sodyum değerinin yüksek ama hastada normovoleminin görülmesi uygunsuz antidiüretik hormon sendromunu düşündürmelidir(58).

Ayrıca spot idrarda atılan sodyum miktarının 30 mEq/L'den fazla olmasıuygunsuz antidiüretik hormon tanısı için anlamlıdır.Ancak UAHSS tanılı hastalarda sodyum miktarını düzenleyen mekanizmalarda patoloji olmadığı için hastada diyet ile alınan sodyum miktarı azalmışsa idarla atılan sodyum değeri düşük olarak tespit edilebilir (92). İdrar bakılan sodyum miktarı şüpheli ya da sınırda ise tanı için NaCl infüzyonu yapılabilir.Hastada Uygunsuz ADH sendromu varsa idrar sodyum miktarının 100 mEq/L'nin üzerine çıktığı görülür (58).

2.3.7.5. Serum Ürik Asit, Serum Üre, Fraksiyonel sodyum ekstresyonu ve Fraksiyonel üre ekstresyonu

UAHSS'de genellikle serum ürik asit ve BUN düzeylerinin düşük olduğu görülür (58). Hiponatremi eğer ekstrarenal (gastrointestinal sistem, terleme, vb) ya da böbrek(mineralokortikoid eksikliği, nefropati, vb) ile ilgili sebeplerden görülmüş ise göreceli olarak kan üre değerinin fazla, idrarla atılan sodyum miktarının ise az olduğu görülür(81). Çoğunlukla uygunsuz antidiüretik hormon sendromunda serum BUN değeri 10 mg/dl'den ve serum ürik asit değeri ise 4 mg/dl'nin daha az görülür. Serum ürik asit ve BUN değerlerinin az olmaları UAHSS tanısını için önemlidir. Bu parametrelerdeki düşüklüğün bir kısmı dilüsyona bağlıken bir kısımda artan HDS volümüne cevap olarak üre ve ürik asit atılımındaki artıştır (58). Böbrekteki elektrolitlerin, ürenin ve ürik asitin kontrolü büyük oranda etkin damar volümünden etkilenmektedir. Hipovolemi görülen bazı olgularda sodyum tutulum mekanizmaları hızlı değilse HDS volümü azaldığında atılan sodyum miktarı 50 ila 60 mEq/L kadar çıkabilmektedir. Bu yüzden böyle durumlarda daha güvenilir bir test olan FeNa ölçümünden faydalanılır. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromunda genel olarak FeNa> %1 ve FeÜre> %55'dir (92, 94).

2.3.8. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu Tedavi

Doğru tanı UAHSS'ye yaklaşımda ilk basamaktır. Vücutta gelişen volüm azalması, kan basıncı düşüklüğü, kalp yetmezliği, renal yetmezlik ve hipotroidi gibi nedenlerle salınan ADH ile UAHSS'nin ayırımı mutlaka yapılmalıdır. Bu ayırımın yapılmasında en önemli parametre idrar sodyum miktarıdır. Çünkü volüm kaybı gibi sekonder olarak ADH sentezine yol açan durumlarda idrar sodyum itrahi azalırken, Uygunsuz ADH sendromunda ise idrar sodyum itrahında artış mevcuttur. Uygunsuz ADH sendromunda görülen bütün patolojiler su tutulumuna sekonder olarak görülen ; hiponatremi, serum volüm artışı ve renal sodyum atılımıdır. Görülen bu tablolar su kısıtlanması ile düzelirler(80). Bu sebeple sıvı kısıtlaması Uygunsuz ADH sendromuna bağlı gelişen ve semptom vermeyen serum sodyum düşüklüğünde ilk yapılacak tedavidir(83).

Herhangi bir semptomla yol açmayan ve serum sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'den yüksek olan hiponatremilerde toplam vücut sıvı kayıplarından daha düşük miktarda sıvı verilererek (600-800 mL/m²/gün) sıvı alımını kısıtlanmalıdır (81). Buna rağmen serum sodyum değerinde artış görülmüyorsa solüt infüzyonuna geçilebilir, ancak saatte 0,5

mEq/L'yi geçen serum sodyum konsantrasyonlarındaki yükselmeye CPM görülebilme riski mevcuttur. Bundan dolayı serum sodyum konsantrasyonu kontrollü bir şekilde artırılmalı sık sık takip edilmelidir (83).

Sıvı kısıtlaması ile her olguda serum sodyum değeri normal aralığa yükselmeyebilir. Böyle durumlarda sodyum konsantrasyonu yüksek solüt sıvılar verilebilir. Bu tedavi esnasında yapılırken serum osmolalitesinin 24 saatte 20 mOsm/kg'ı geçmemesine ya da sodyum konsantrasyonunun 1-2 mEq/L/saat'ten daha hızlı yükselmemesine dikkat edilmelidir. Hastada var olan semptomlar düzeldikten sonra serum sodyum değerindeki artış için yalnız su kısıtlaması yapılmalı ve sodyumdaki yükselme 0,5 mEq/L/saat düzeyini geçmemelidir (83).

Sodyum değeri 120 mEq/L'nin aşağısında olan vakalarda %3 veya %5 NaCl infüzyonu ile kısmende olsa serum sodyum konsantrasyonunda artış görülebilir. Uygunsuz ADH sendromunda ANP artışından dolayı idrarla sodyum atılımı artışı için verilen bu tedavi geçici bir etki meydana getirir. Bu yüzden tedavide mutlaka sıvı kısıtlaması yapılmalıdır (80). UAHSS'de semptom varlığında loop diüretikler verilebilir, ancak bu ilaçların verilmesiyle vücut sıvı miktarının idrarla atılması gerçekleşeceğinden yerine sodyum konsantrasyonu olan sıvılar verilmesi gerekir (95). Olası nörolojik yan etkiler nedeniyle serum sodyum değeri hızlı artırılmamalıdır. Tedavide özellikle serum sodyum konsantrasyonunu artırırken nörolojik bulgulara yol açmayan, mümkün olan en düşük dozda hipertonik solüt solüsyonlarını vermek doğru bir yaklaşımdır (80).

Eğer bu sendrom çocuklarda görülüyorsa kronik Uygunsuz ADH sendromlu çocuklarda devamlı sıvı kısıtlaması yapılamamaktadır. Yetişkin hastalarda UAHSS için verilen demeklorotetrasiklin (dimethylchlortetracycline) ve lityum çocuklarda yol açtıkları toksik etkilerinden dolayı çok tercih edilmemektedir (80). Eğer kullanılacaksa çocuklarda demeklorotetrasiklin 3-5 mg/kg ve 8 saatte bir verilebilir (81).

Son yıllarda özellikle yapılan sıvı kısıtlaması veya solüt infüzyonuna cevap alınamayan hiponatremilerde tedavi olarak AVP reseptör antagonistleri olan ilaçlar devreye girmiştir. Bu ilaçlar sodyum serum sodyum değerinde yükselmeye yol açarak hastanede kalış süresini azaltırlar (83). AVP reseptör antagonisti olarak kullanılan dört ajan mevcuttur. Bunlar conivaptan, lixivaptan, satavaptan ve tolvaptan olarak adlandırılmışlardır (96). Tablo 1'de bu ilaçların özellikleri mevcuttur.

Tablo 1. AVP reseptör antagonistlerinin özellikleri (96)

	Conivaptan	Lixivaptan	Satavaptan Tolvaptan	
Reseptör	V1a/V2	V2	V2	
Uygulama yolu	IV	Oral	Oral	
İdrar volüm	Artar	Artar	Oral	
İdrar	Azalır	Azalır	Artar	Artar
ozmolalitesi	Değişmez	Değişmez(düşük	Azalır	Azalır
Na atılımı/24		dozda)	Değişmez	Değişmez
saat		Artar(yüksek		
		dozda)		

Bu reseptör antagonistleri günümüzde serum volüm durumu normal yada yüksek olan serum sodyum konsantrasyonu düşük hastalarda kullanılmaktayken, Uygunsuz ADH sendromuna sekonder gelişen hiponatremilerde özellikle kullanılmaktadır (96). Bu reseptör antagonisti olan ilaçlar böbrekte bulunan V2 reseptörlerine bağlanarak antidiüretik hormonun etkisini engelleyerek suyun itrahını sağlayarak etkilerini gösterirler. Bu ilaçların serum sodyumu düzeltme hızları ile ilgili net veriler olmamakla beraber hızlı artan serum sodyum değerlerine bağlı olarak CMP'e yol açabilirler. Bu ilaçlar bazı çalışmalarda serum sodyum değeri 115 mEq/L'den az olan olgularda kullanılmış ve serum sodyumu değeri bir günde artırılabilen en yüksek değere yükseltikten sonra kullanılmamışlardır. Bu ilaçların daha uzun süre kullanılabilirlikleriyle ilgili çalışmalar henüz tamamlanmamıştır(58).

Don ve ark.'nın (97) 2008 senesinde 108 akciğer enfeksiyonuna yakalanmış kişiler üzerinde yaptığı bir değerlendirmede bunların %45,4'ünde hiponatremi (serum sodyum<135 mEq/L) görülmüştür. Yine bu değerlendirmede hiponatremi tespit edilen olguların serum osmolalitelerinin hiponatremi tespit edilmeyen hastalardaki serum osmolalitelerinden daha düşük olduğu görülmüştür. Hindistan'da 264 akciğer enfeksiyonu görülen kişilerle yapılan bir değerlendirmede ise 71 (%27) hastada hiponatremi (serum sodyumu <130 mEq/L) görülmüştür. Serum sodyum değeri düşük olan bu 71 hastanın 48'inde (%68) Uygunsuz

ADH sendromuna baėlı geliřen hiponatremi tespit edilmiřtir. Hindistan'daki bu çalıřmada serum sodyum deėeri normal olan hastalarla bir karřılařtırılma yapılmıř ve sonuç olarak serum sodyum konsantrasyonu dūřuk olanlarda hastanede kalıř sūrelerinin, komplikasyon oluřumlarının, mortalite oranlarının daha yūkksek olduėu tespit edilmiřtir (98).

UAHSS gōrūlen kişilerde, ōzelliklede ocuk hastalarda DSō tarafından sıvı alımı ōnerilmiřtir (99). Ancak hastalarda Uygunsuz ADH sendromuna sekonder bir ağır hiponatremi varsa sıvı alımı hatta sıvı kısıtlanmamasına bağlı olarak artmış mortalitede rışskşnşn olduğu sōylenmektedir (91). Serum osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonu dūřuk olanlarda tedavide sıvı kısıtlanması gerekirken, serum osmolalitesi yūkksek ancak serum sodyum konsantrasyonu dūřuk olanlarda sıvı tedavisinin verilmesi gerekir(98).

Bu çalıřmadaki amacımız COVID-19 pnōmonisine yakalanmıř ve interne edilmiř kiřilerde servis takipleri boyunca geliřen hiponatreminin UAHSS'ye sekonder geliřme oranını deēerlendirmektir. Uygunsuz ADH sendromu sonucu gōrūlen hiponatemi etkin ve doėru bir řekilde tedavi edilmelidir. Aksi taktirde hastalarda bazı komplikasyonların geliřimine, yatıř sūrelerinin uzamasına ve mortalite oranlarında artıřlara sebep olur. Bu yūzden COVID-19 pnōmonisi gōrūlen hastalarda UAHSS'ye baėlı geliřen dilūsyonel hiponatremi oranı belirlenecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu ve Sağlık Bakanlığı onayı ile 12.02.2021 tarih ve 2021/02-18 sayılı kararıyla Aralık 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında, Covid Servis ve Yoğun Bakım ünitesine yatan ve takipleri boyunca hiponatremisi tespit edilen hastalar çalışmaya alındı.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Hastanesi Covid Servis ve Yoğun Bakım ünitesine yatan takipleri boyunca yapılan tetkiklerde tiroid, adrenal fonksiyonları normal olan, ilerlemiş böbrek, karaciğer, kalp hastalığı olmayan yaşları 23 ile 82 yıl arasında değişen fizik muayene (takipne, dispne, ral, ronküs, ekspiryumda uzama, solunum seslerinde azalma, wheezing) ile birlikte radyolojik (Toraks Bilgisayarlı Tomografi) veya Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR) ile COVID-19 pnömonisi tanısı alan hiponatremili (serum sodyumu <135 mEq/L) hastalar alındı. Altta yatan kronik hastalığa bağlı olarak kronik akciğer etkilenmesi olan (kistik fibrozis, astım, vb.), serum sodyum düzeyini değiştirebilecek kronik böbrek hastalığı (böbrek tübüler hastalıklar, nefrotik sendrom vb.) bulunanlar, gastroenterit hipovolemi veya dehidratasyonu olanlar, ilerlemiş karaciğer hastalığı, kalp hastalığı, hipotroidi ve adrenal fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışında bırakıldı. Hiponatremi etyolojik olarak Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMED) klavuzları tanı kriterlerine göre Uygunsuz ADH Sendromu tanısı konuldu(85).

Tüm olguların toraks BT' leri hastanemize ilk başvuru anında çekildi.

Akciğerde infiltratif tutulumu olan hastalar alındı

Hiponatremili olgular serum sodyum düzeyine göre; hafif/orta hiponatremi (serum sodyum değeri 126-135 mEq/L arasında olan olgular) ve ağır hiponatremi (serum sodyum değeri ≤ 125 mEq/L olan olgular) olarak iki guruba ayrıldı (70).UAHSS için; serum sodyumu <135 mEq/L (Övolemik hiponatremi), serumosmolalitesi < 280 mOsm/kg (hipo-osmotik serum), uygun olmayan idrar osmolalitesi (> 100 mOsm/kg) (hiper-osmotik idrar), idrar sodyumu genellikle > 30 mEq/L (hipernatremik idrar), hipovolemi ve dehidratasyonun olmaması, normal tiroid ve adrenal fonksiyonları ile ilerlemiş böbrek, karaciğer ve kalp hastalığının yokluğu (90, 91, 87, 92, 93) tanı kriterlerinin hepsini taşıyan olgular UAHSS pozitif olarak kabul edildiler.

3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması

COVID-19 pnömonisi tanısı konulan ve yaygın akciğer tutulumu nedeniyle yatırılan hastalarda yatış anında serum ve idrar osmolalite ölçümü için hastanemize başvuru anında hastalardan 2 ml kan ve 2 ml ilk idrar örneği alındı. Alınan kan örneği düz tüpe konulduktan sonra bekletilmeden 5000 devir/dk.'da 5 dakika süreyle santrifüj edilip serum elde edildi. Serum ve idrar örneği, daha sonra serum ve idrar osmolalite ölçümü için çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı.

3.3. Serum Sodyum ve Diğer Parametrelerin Ölçümü

Serum sodyum ölçümleri; hastanemiz merkez laboratuvarında olympus AU 600 oto-analizörde (Olympus Corp, Tokyo JAPAN) iyon selektif elektrodların (İSE) kullanılması yöntemi ile ölçüldü. Yine olguların hastanemize ilk başvuruları anında alınan kan ve idrar örneklerinden serum sodyum ile birlikte üre, kreatinin, ürik asit, glukoz,tam kan,ferritin,crp,glukoz,ldh,trigliserit, total protein, idrar sodyum, idrar üre, idrar kreatinin ve tam otomatik idrar tetkiki (TİT) ölçümü; hastanemiz merkez laboratuvarında olympus AU® 600 otoanalizör(Olympus Corp, Tokyo JAPAN) cihazında ticari KİT'ler kullanılarak yapıldı.

Tam kan sayımı ölçümü; hastanemiz merkez laboratuvarında ADVIA® 2120i(SIEMENS Corp, Berlin Germany) hemogram ölçüm cihazında ticari KİT'ler kullanılarak yapıldı.

C-Reaktif protein (CRP) ölçümü de hastanemiz merkez laboratuvarında Dade Behring BN II® (SIEMENS Corp, Berlin Germany) nefelometri cihazında ticari KİT'ler kullanılarak yapıldı.

Nefelometrik idrar dansite ölçümü ise hastaların hastanemize başvuruları anında alınan ilk idrar örneğinden pediatri nefroloji kliniğinde nefelometre (ATAGO® Hand-Held Refractometer, Tokyo JAPAN) cihazı kullanılarak yapıldı.

3.4. Serum ve İdrar Osmolalite Ölçümü

Olgulardan elde edilmiş ve -80 °C dondurulup saklanmış serumlar ile idrar örnekleri -80°C'den çıkarılıp oda ısısında (25°C) bir saat erimeye bırakıldı. Elde edilen serum ve idrar örneklerinden Semi-Micro Osmometer K-7400 (KNAUER®,Berlin Germany) cihazı ile idrar ve serum osmolaliteleri ölçüldü.

3.5. İstatistiksel Analiz

Üzerinden durulan sürekli değişkenlerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi yapıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Aralık 2020 ile Ocak 2021 tarihleri arasında, çalışmaya Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Hastanesi Covid Acil Servis bölümüne başvuran hastalar ile dış merkezlerde covid tanısı konulup hastanemizce kabul edilen ve akciğer tutulumu olup Covid Servis ve Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan toplamda 220 hastadan hiponatremisi olan 50(%22) hasta alındı. 220 hastanın 117'si erkek (%53) hasta iken, 103 'ü kadın hastaydı(%47). Bu hastalardan 55(%25)'i hayatını kaybetti. Ölen hastalardan 5(%11)'inde hiponatremi görüldü.

Olguların hepsinin serum sodyum değeri 135 mEq/L'nin altındaydı.

Olguların hepsinde Covid-19 pnömonisi nedeniyle akciğer tutulumu mevcuttu.

Olgular cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde 24 olgu kadın (%48), 26 olgu erkekti (%52) ve erkek/kadın oranı 1,08 olarak tespit edildi. Olguların yaş ortalaması 62,1 (23-82) yılı. Olgular yaş dağılımı olarak incelendiğinde 2 (%4) hasta <40 yaş aralığında, 19(% 38) hasta 40-60 yaş aralığında, 29 (%58) hasta >60 yaş aralığındaydı. Tablo 2'de olguların demografik özellikleri verildi.

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri

Cinsiyet	
Kadın(N%)	24(%48)
Erkek(N%)	26(%52)
Yaş	
<40(N%)	2(%4)
40-60(N%)	19(%38)
>60(N%)	29(%58)

Serum sodyum değeri 135 mEq/L altında olan 50 hasta tespit edildi. Yapılan tetkikler ve takipler sonucu 37(%74) hastaya UAHSS tanısı konuldu. Diğer 13(%26) hastadaki hiponatremi sebepleri olarakta 4(%8) hastada psödohiponatremi tanısı konulurken hastalardan birine serebral tuz kaybı tanısı konuldu. UAHSS tanısı alan 9 hastaya ilacı bağlı uygunsuz ADH tanısı konuldu. Hastanemizde hiponatremi tespit edilen 50 hastadan 5(%10) tanesi hastanemizde öldü. Ölen hastalardan 3(%6)'ünde uygunsuz ADH tanısı vardı.8(%16) hastada oral alım bozukluğuna bağlı hipovolemik hiponatremi tespit edildi.Tablo3'de olgularda tespit edilen hiponatremi tanıları verildi. Tablo4'de olguların akciğer tutulumu ve volüm durumu verildi.

Tablo3.olgulardaki hiponatremi tanıları

Tanı	Hasta
UAHSS	37
PHN	4
STK	1
OAB	8

UAHSS: Uygunsuz adh sendromu ;PHN:Psödohiponatremi;STK:Serebral tuz kaybı;
OAD:Oral alım bozukluğu

Tablo4. Olguların akciğer tutulumu ve volüm özellikleri

VOLÜM	
Hipovolemik(N%)	8 (%16)
Övolemik (N%)	42(%84)
Hipervolemik(N%)	0(%0)
AKCİĞER TUTULUMU	
Tutulum var(N%)	50(%100)
Tutulum yok(N%)	0(%0)

Hiponatremi tespit edilen hastaların ferritin,c reaktif protein(CRP),tam kan,laktat dehidrogenaz(LDH), kortizol, tiroid stimulan hormon(TSH),serbest triiyodotironin(sT3),serbest tiroksin(sT4),low density lipoprotein(LDL),trigliserid(TG),hgh density lipoprotein(HDL),total kolesterol, plazma osmolaritesi , tam idrar tetkiki(TİT) dansitesi, albümin bakıldı.Tablo5’de laboratuvar değerleri görülmektedir

Tablo5.Olgulardaki laboratuvar değerleri

	Ort	St. Sap.	Medyan	Min.	Mak.
Yas	62,18	12,39	62,00	23,00	82,00
SODYUM (136-145 mmol/L)	128,36	7,84	131,00	100,00	134,00
POTASYUM (3,5-5,1 mmol/L)	4,28	,55	4,20	3,10	5,50
GLUKOZ (70-165 mg/dl)	199,44	124,34	160,00	79,00	670,00
ÜRE (12,8-42,8 mg/dl)	59,27	52,00	37,50	14,00	249,00
KREATİN (0,7-1,3 mg/dl)	1,47	1,58	,85	,42	6,80
BUN (8,4-25,7 mg/dl)	27,36	24,20	17,00	6,00	116,00
PLZ_OSM (275-295 mOSM/L)	276,56	19,98	280,00	217,00	315,00
ALBUMİN (35-50 g/L)	31,13	6,15	32,00	16,00	40,00
İDRAR DANSİTESİ (1015-1025)	1019,53	10,52	1019,00	1005,00	1055,00
TSH (0,35-4,9 uIU/mL)	1,35	1,87	,89	,02	12,00

sT3 (1,7-3,7 pg/ml)	1,74	,53	1,70	1,00	2,90
sT4 (0,7-1,48 ng/dl)	1,02	,16	1,00	,70	1,50
KORTiZOL (3,7-19,4 ug/dl)	8,87	9,15	5,90	,70	43,40
WBC (3,9-10,9 10 ³ /uL)	10,5	7,2	8,7	10	45,4
LENFOSiT (1,2-3,3 10 ³ /uL)	1,3	4,4	0,6	0,1	32
LNF (19-48 %)	10,28	12,09	8,00	1,00	72,00
NoTROFiL (1,8-6,9 10 ³ /uL)	8,5	5,03	7,3	0,09	28,9
NTF (41-70 %)	82,27	15,81	85,00	8,30	96,00
CRP (0-5 mg/L)	111,86	71,69	103,00	5,00	334,00
FERiTIN (22-274 ng/ml)	1874,70	4524,73	525,00	110,00	26220,00
LDH (125-220 U/L)	689,26	1136,27	463,50	215,00	8034,00
TG (0-150 mg/dl)	183,13	134,58	139,00	63,00	685,00

KOLESTEROL (0-200 mg/dl)	163,23	61,04	155,00	39,00	307,00
HDL (35-55 mg/dl)	39,26	14,21	36,00	10,00	69,00
LDL (0-100 mg/dl)	86,65	43,94	92,00	10,00	209,00

BUN: BLOOD UREA NİTROGEN, WBC: WHITE BLOOD CELL, CRP:C REAKTİF PROTEİN,LDH:LAKTAT DEHİDROGENAZ,HDL: HIGH DENSITY LİPOPROTEİN,LDL:LOW DENSITY LİPOPROTEİN,PLZ OSM:PLAZMA OSMOLARİTESİ,TSH:TİROİD STİMULAN HORMON,ST3:SERBEST TRİİYODOTİRONİN,ST4:SERBEST TİROKSİN

Çalışmadaki hastalar sodyum değeri 125 mEq/L'nin altı ve üstü olan iki gruba ayrıldı. Hastalardan 7(%14) tanesi sodyum değeri 125 mEq/L'nin altındayken,43(%86) tanesinde 125-134 mEq/L arasındaydı. Sodyum değeri 125 mEq/L'nin altında olan tüm hastalar(%100) UAHSS kabul edilirken sodyum değeri 125-134 mEq/L arasında olanlardan 30(%69) hastada UAHSS tanısı konuldu. Uygunsuz ADH tanısı konulan hastalarda anlamlı olarak hafif hiponatremi görüldü. Hiponatreminin derecesiyle UAHSS arasında yapılan istatistiksel çalışma anlamlı bulunmadı(p=0,91).Tablo6'de olguların hiponatremi şiddeti ile UAHSS arasındaki ilişki verildi

Tablo6.Olgulardaki hiponatremi derecesiyle UAHSS arasındaki ilişki

Tanı	Ağır hiponatremi(<125 mEq/L)	Orta/Hafif hiponaremi(125-135 mEq/L)	P değeri
UAHSS	7	30	0,91
Non-UAHSS	0	13	

Sodyum değerlerine göre iki gruba ayrılan hastalarda erkek hastaların hepsinde(%100) serum sodyum değeri 125-134 mEq/L aralığındaydı. 17(%70) kadın hasta 125-134 mEq/L aralığındaki serum sodyum değerine iken,diğer 7(%30) kadın hasta ise serum sodyum değeri 125 mEq/L altında görüldü. Ağır hiponatremi sadece bayanlarda görüldü. Cinsiyet ve hiponatremi derecesi arasında yapılan istatistiksel çalışma anlamlı bulundu (p=0,03).Tablo7’de olguların hiponatremi şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişki verildi

Tablo7.Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişki

Tanı	Ağır hiponatremi(<125 mEq/L)	Orta/Hafif hiponatremi(125-135 mEq/L)	P değeri
Kadın	7	17	0,03
Erkek	0	26	

UAHSS tanısı konulan hastalardan 16(%43)’ sı erkek hastalarken 21(%57) tanesi kadındı. UAHSS kadınlarda daha sık görüldü.Cinsiyet ile UAHSS arasında yapılan istatistiksel çalışma anlamlı bulundu(p=0,04).Tablo 8’de cinsiyet ile UAHSS arasındaki ilişki verildi

Tablo8.Olgulardaki UAHSS ve cinsiyet arasındaki ilişki

Tanı	Kadın	Erkek	P değeri
UAHSS	21	16	0,04
Non-UAHSS	3	10	

Hastalardan 5(%10)'i servis veya yoğun bakım ünitesinde öldü. Bu hastalardan 3'ü erkek 2'si kadın hastaydı. Sodyum değerlerine göre ölen hastalardan bir kişinin serum sodyum değeri 125 mEq/L altında iken diğer ölen dört hastadaki serum sodyum değeri ise 125-134 mEq/L aralığındaydı. Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile ölüm arasında yapılan istatistiksel çalışma anlamlı bulunmadı($p=0,68$).Tablo9'de olgulardaki hiponatremi şiddeti ile ölüm arasındaki ilişki verildi

Tablo9.Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile ölüm arasındaki ilişki

Tanı	Ağır hiponatremi(<125 mEq/L)	Orta/Hafif hiponaremi(125-135 mEq/L)	P değeri
EX	1	4	0,68

Ölen hastalardan 3'üne UAHSS tanısı konulurken bir tanesinde serebral tuz kaybına bağlı hiponatremi bir tanesinde ise oral alım bozukluğuna bağlı hiponatremi görüldü. Olgulardaki UAHSS ile ölen arasında yapılan istatistiksel çalışma anlamlı bulunmadı($p=0,45$) Tablo10'de olgulardaki UAHSS ile ölüm arasındaki ilişki verilmiştir

Tablo10.Olgulardaki UAHSS ile ölüm arasındaki ilişki

Tanı	UAHSS	Non-UAHSS	P değeri
EX	3	2	0,45

Hiponatremi şiddeti ile laboratuvar da çalışılan diğer parametreler arasında istatistikler ve karşılaştırmalar yapıldı. Laboratuvar da bakılan parametreler; potasyum, glukoz, üre, kreatin , bun, plazma osmolaritesi, albümin, idrar dansitesi, TSH, sT3, sT4, WBC, lenfosit, nötrofil, CRP, ferritin, LDL, TG, HDL’dir. Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile bu değişkenler arasında yapılan istatistiksel çalışma sonucunda plazma osmolaritesi, sT4, sT3, TG, HDL arasındaki istatistiksel çalışma anlamlı olmasına rağmen ($p < 0,05$); sT4, sT3, TG, HDL normal aralıktaydı. Plazma osmolaritesi ağır hiponatremi olan hasta grubunda düşük geldi. Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile WBC, lenfosit, nötrofil, CRP, ferritin, LDH, LDL, sodyum, potasyum, glukoz, üre, kreatin plazma osmolaritesi, albümin, idrar dansitesi, TSH arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 11’da olgulardaki hiponatremi şiddeti ile laboratuvar da çalışılan parametreler arasındaki ilişki verildi.

Tablo 11. Olgulardaki hiponatremi şiddeti ile laboratuvar da çalışılan parametreler arasındaki ilişki

Tanı	Ağır hiponatremi(<125 mEq/L)	Orta/Hafif hiponatremi(125- 135 mEq/L)	P değeri
KORTİZOL(3,7-19,4 ug/dl)	15,7	17	0,32
WBC(3,9-10,9 10 ³ /uL)	10,7	10,4	0,91
LENFOSİT(1,2-3,3 10 ³ /uL)	0,56	1,4	0,63
NÖTROFİL(1,8-6,9 10 ³ /uL)	9,6	8,3	0,53
CRP(0-5 mg/L)	70,5	118	0,10
FERRİTİN(22-274 ng/ml)	630	2076	0,43
LDH(125-220 U/L)	760	670	0,86
TRİGLİSERİT(0-150 mg/dl)	98	195	0,01
LDL(0-100 mg/dl)	104	84	0,40
HDL(35-55 mg/dl)	54	37	0,01
SODYUM(136-145 mmol/L)	112	131	0,01
POTASYUM(3,5-5,1 mmol/L)	4	4,3	0,14
GLUKOZ(70-165 mg/dl)	201	199	0,96
ÜRE(12,8-42,8 mg/dl)	73	56	0,45
KREATİN(0,7-1,3 mg/dl)	1,9	1,3	0,39

PLZ OSM(275-295 mOSM/L)	246	282	0,03
ALBUMİN(35-50 g/L)	33	30	0,30
İDRAR DANCİTESİ(1015-1025)	1013	1021	0,09
TSH(0,35-4,9 uIU/mL)	1.3	1.3	0,98
ST3(1,7-3,7 pg/ml)	2.1	1.6	0,04
ST4(0,7-1,48 ng/dl)	1.2	0.9	0,01

WBC: WHITE BLOOD CELL,CRP:C REAKTİF PROTEİN,LDH:LAKTAT DEHİDROGENAZ,HDL: HIGH DENSITY LİPOPROTEİN,LDL:LOW DENSITY LİPOPROTEİN,PLAZMA OSM:PLAZMA OSMOLARİTESİ,TSH:TİROİD STİMLAN HORMON,ST3:SERBEST TRİİYODOTİRONİN,ST4:SERBEST TİROKSİN

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesi ve servislerde yatan covid-19 pnömonili 220 hastadan 50(%22) hastada hiponatremi tespit edildi.Bu hastalardan 37'sine UAHSS tanısı konuldu.Hiponatremi tespit edilen hastalaradan 5'i(%10) öldü.

Alt solunum yolu enfeksiyonları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli morbidite ve mortalite nederinden biridir. Covid-19 pnömonisine yakalanan ve özellikle kronik hastalıkları olan hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yeni bir hastalık olan COVID-19 ile ilgili bilgilerin yetersiz olduğu ortak kanıdır.

Hiponatremi serum sodyum konsantrasyonun 135 mEq/L'nin altında olmasıdır ve hastaneye başvuran hastalarda en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur(79). Hiponatremi serviste yatan hastalarda % 15-30 oranında görülürken, bu görülen hiponatreminin de en sık sebebi UAHSS'dir (79). 2021 yılında İtalya'da COVID-19 hastalarında hiponatreminin klinik ve görüntüleme bulgusu üzerindeki etkisi amaçlı bir çalışma yapıldı. Çalışmada hastaların ilk yatışlarında bakılan sodyum değerlerine göre hiponatremi(<135) ve normal sodyum değeri(>135) şeklinde iki gruba ayrılmış. İlk çekilen toraks tomografilerinde hiponatremi olan gruptaki hastalarda pulmoner lezyonlar daha yoğun görülmüş.Normovolemik hastalara kıyasla hiponatremik hastalarda yoğun bakıma kabul,mekanik ventilasyon desteği ve ölüm anlamlı olarak daha sıktı.Hiponatremi olumsuz sonuçların bağımsız bir göstergesi olarak değerlendirildi.(100, 101, 102)

Don ve ark.'nın (97) 2008 yılında yaptıkları ve toplamda 108 pnömonili olgunun alındığı bir çalışmada olguların 49 (% 45,4)'unda hiponatremi (serum sodyum<135 mEq/L) tespit etmişlerdir. Bu olguların % 91'i hafif hiponatremili olgularken hiponatremik 49 olgunun 2 (% 4)'sinde orta derece hiponatremi (serum sodyum<130mEq/L) ve 2 (% 4) olguda da ağır hiponatremi (serum sodyum<125 mEq/L) tespit edilmiştir. Ayrıca Hindistan'da (98) 264 pnömonili hastanın alındığı bir çalışmada 71 (%27) hastada hiponatremi görülmüş, bu hiponatremili 71 olgunun da 12 (% 16,9)'sinde ağır hiponatremi tespit etmişlerdir. Anıl ve ark. (103) ise ASYE tanısı almış 240 olgunun geriye dönük olarak kayıtlarını incelemiş olup olguların 38(% 16,2)'inde hiponatremi tespit edilmiş, aynı çalışmada hiponatremi tespit ettikleri 39 olgunu 2 (% 5,1)'sinde ise orta derece hiponatremi tespit etmişti. Shann ve Germer (91) 93 hastanın alındığı ve bunların içinde de 73 pnömonili olgunun olduğu bir

alışmalarında bu hastaların 33 (% 45)'ünde hiponatremi tespit etmişler. alışmalarında hiponatreminin en büyük sebebini UAHSS olarak kabul etmişlerdir. Hindistan'da (98) hiponatremik 71 pnomonili olgunun alındığı bir çalışmada ise UAHSS'ye sekonder dilüsyonel hiponatreminin oranının % 68 olduğunu tespit etmişler. Ayrıca UAHSS'ye sekonder gelişen dilüsyonel hipnatremili olgularda hiponatremi olmayan olgulara göre komplikasyon gelişimi ve beraberinde hastanede kalış sürelerinde belirgin bir artış olduğunu tespit etmişti. Covid-19 tanılı hastalarda gelişen UAHSS ile ilgili dünya genelinde henüz bir çalışma yapılmamıştır. Covid-19 tanısı almış ve akciğer tutulumu olan hiponatremili 50 olgunun alındığı çalışmamızda ise UAHSS sıklığı % 74(37/50) olarak tespit edildi.

Yapılan alışmalarda ASYE'li olgularda hafif hiponatremi % 90 oranında görülmesine rağmen bizim çalışmamızda ise hafif hiponatremi % 86 oranında orta hiponatremiyle beraber görüldü.. Don ve ark.'nın (97) ASYE tanısı almış 49 hiponatremili olgunun alındığı çalışmalarında % 4,08 oranında ağır hiponatremiyi tespit etmişler. Yine 264 pnomonili olgunun alındığı başka bir çalışmada ise , % 16,9 (12/71) gibi yüksek bir oranda ağır hiponatremi tespit etmişti(25). Anıl ve ark. (103) 240 ASYE'li olgunun alındığı çalışmalarında ise olguların hiç birinde ağır hiponatremi tespit etmemişti. Çalışmamıza hiponatremili 50 olgu alındı. Olguların % 86 (43/50)'sı hafif ve orta hiponatremili, % 14(7/50)'ü ağır hiponatremili olgulardan oluşmaktaydı. Çalışmamızdaki ağır hiponatremi oranı yapılmış çalışmalara göre yüksek oranda görüldü.(%14(7/50))

Hasegawa ve ark. (90) ASYE tanısı almış ve hiponatremi görülen 73 olgunun alındığı çalışmalarında olguların % 71'i erkek ve % 29'u kadın olarak tespit edilmiş. Anıl ve ark.'nın (103) 240 ASYE'li olgunun alındığı çalışmalarında ise olguların % 53'ü erkek ve % 47'si ise kadın olarak tespit edilmiş. Bizim alışmamızda ise olgularımızın % 52'u erkek ve % 48 ise kadın olgulardı. Çalışmamızda erkek olgularda hafif/orta hiponatremi % 100 (26/26) oranında, kadın olgularda ise hafif/orta hiponatremi % 70,8 (17/24) oranında tespit edildi. Erkek olgularımızda ağır hiponatremi tespit edilmezken kadın olgularda ağır hiponatremi %29,2(7/24) oranında tespit edildi. Cinsiyet ve serum sodyum arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bir ilişki görüldü($p<0,05$).

Yapılan çalışmalarda hiponatremili olguların hiponatremi olmayan olgulara göre daha yüksek kan lökosit oranına sahip oldukları görüldü. Kan lökosit sayısı ile hiponatremi arasında belirgin bir ilişki tespit edilmişken, hiponatremi ile ESH ve CRP arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (97). Ayrıca başka bir çalışmada da kan lökosit sayısı ve mutlak nötrofil sayısı hiponatremili olgularda daha yüksek oranda görülmüştür (103). Bizim çalışmamızda ise hiponatremi şiddeti ile enfeksiyon belirteçleri (kan lökosit, ESH, CRP) arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi($p>0,05$).

Covid-19 salgın hastalığı başlangıcından itibaren tüm dünyada 61,8 milyon vakaya ve 1,4(%0,02) milyon ölüme neden oldu. Çalışmamıza tabi tuttuğumuz 220 hastadan 55(%11) tanesi öldü. Çalışmamızda hiponatremi tespit edilen 50 hastadan 5(%10)'i öldü. Sodyum değeri ve ölüm arasında yapılan istatistiksel çalışmadaki P değeri 0,68 olup anlamlı ilişki görülmedi. Ölen hastalardan 3'üne UAHSS tanısı konuldu. UAHSS ile ölüm arasında yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bir ilişki görülmedi($p>0,05$).

Yaptığımız bu çalışmanın sonucunda ASYE'li olan hiponatremili hastalarda UAHSS'nin sık görülebileceği, özellikle covid-19 pnömonisi gibi morbidite yüksek olan hastalarda hiponatremi tespit edilirken, mortalite ile ilgili detaylı çalışmalar gerektirmektedir. UAHSS ayırıcı tanısı yapılmadan sıvı tedavisi uygulanırsa klinik durumun kötüleşebileceğinden bütün ASYE'li olgularda klinik değerlendirmelerin yanı sıra laboratuvar parametrelerinden de yararlanılarak sıvı tedavisinin kişiselleştirilmesi gerekmektedir.

6.SONUÇ

COVID-19 yeni bir hastalık olup hastalıkla ilgili bilgiler yetersizdir ve hastalığın aydınlatılabilmesi için yeni araştırmalara ve bunun sonucunda edinilecek yeni bilgilere ihtiyaç vardır. Biz de çalışmamızda hiponatremi tespit edilen hastaların öncelikle etyolojik neden tespiti ve uygunsuz ADH tespit ettiğimiz hastalardaki klinik ve laboratuvar seyrini değerlendirdik.

Covid-19 pnömonisi gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıkta görülen hiponatreminin etyolojisi ortaya konulmadan verilecek tedavilerin ciddi sorunlara sebep olacağı aşîkardır.

Covid-19 salgınıyla ilgili hastalarda UAHSS ile ilgili dünya genelinde yapılmış toplu bir çalışma yoktur. Yaptığımız çalışmadaki amacımız covid-19 pnömonisne yakalanmış hiponatremik hastalardaki UAHSS oranı ve UAHSS ile hiponatremi şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek. Yaptığımız bu çalışma hastahane de yatan hastalardaki hiponatreminin en sık sebebinin UAHSS olduğunu destekledi.Daha kapsamlı ve çok sayıda covid-19 pnömonisine yakalanmış hastalarla yapılacak bir çalışmada hiponatremi şiddeti ile UAHSS arasında anlamlı bir ilişki görülebilir.

7.KAYNAKLAR

- 1.WangC , Horby PW , Hayden FG , Gao GF .It's a new coronavirus outbreak of the global health problem.Lancet. 2020 : 20- 30185-9. 10.1016 / S0140-6736 (20) 30185-9.
- 2.ZhuN , Zhang D , Wang W , et all. A new coronavirus from pneumonia patients in China, 2019.N Engl J Med. 2020: 10-1056.
- 3.Klimud Haftalık Literatür Özetleri-4 Mayıs
- 4.T.C.Ministry of Health COVID-19 information page, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR66301/covid-19-rehberi.html>
- 5.Karaca B.,Clinical Findings of COVID-19 in the Adult Group,J.Biotechnol and Strategic Health Res,2020;1:85-90-Special Issue
- 6.Li Q,Guan X, Wu P,et al. EarlyTransmission Dynamics in Wuhan,China of NovelCoronavirusInfectedPneumonia,N.EnglandJ.Med. 2020;382:1199.
- 7.Chan JF,YuanS,KokKH,etal.Afamilialcluster of pneumoniaassociatedwiththe 2019 novelcoronavirusindicatingperson-to-persontransmission:astudy of a familycluster,Lancet 2020;395:514.
8. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW. Detection of 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) with real-time RT-PCREuro Surveill. 2020; 25
- 9.Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing a pneumonia outbreak.Clin Chem. 2020; 66 : 549–555.
- 10.HengLi,Shang-MingLiu,Xiao-HuaYu, et al.CoronavirusDisease 2019 - COVID19:CurrentstatusandfutureperspectivesInt J AntimicrobAgents . 2020 May; 55-5: 105951.

11. "Novel coronavirus named 'Covid-19': WHO". TODAYonline. Archived from the original on 21 March 2020. Date of access: 11 February 2020.
12. "New York's largest fairground was Covid-19 hospital". aksam.com.tr. Archived from the original on March 24, 2020. Retrieved March 24, 2020
13. Lucey D, Sparrow A (14 February 2020). "China Deserves Some Credit for Its Handling of the Wuhan Pneumonia". Foreign Policy. Archived from the original from 15 January 2020. Date of access: 13 March 2020.
14. "Has the Corona Virus vaccine been found, when will it be applied? How is the Corona Virus treatment done? Here is the latest situation". Milliyet. Archived from the original on 22 March 2020. Date of access: 24 March 2020.
15. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: An overview. Journal of the Chinese Medical Association. 2020;83:217.
16. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, vd. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020;395:565-74.
17. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>. Accessed: November 06, 2020.
18. Republic of the Philippines Department of Health Covid-19 Case Tracker. Available at: <https://www.doh.gov.ph/covid-19/case-tracker>. Accessed November 06, 2020.
19. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, vd. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. Eurosurveillance. 2020;25:2000178.

20. Türkiye’de COVID-19 pandemisi. Wikipedi. Available at: https://tr.wikipedia.org/w/index.php?title=T%C3%BCrkiye%27de_COVID19_pandemisi&ol did=23996771. Accessed November 13, 2020.
21. Umreden dönen 10 bin 330 kişi Ankara ve Konya’daki öğrenci yurtlarında karantinaya alındı - Sputnik Türkiye Available at: <https://web.archive.org/web/20200316143326/https://tr.sputniknews.com/turkiye/202003151041598178-umreden-donenler-ankara-ve-konyadaki-yurtlarda-karantinaya-alindi>. Accessed February 10, 2021.
- 22.Tr.Wikipedia.org.tr/wiki/COVID-19/
23. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report36.<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situationreports>.Updated in 2020. Accessed on Februa
24. Middle East RespiratorySyndrome Coronavirus.Available at: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed 16 Feb 2020.
- 25.New coronavirus disease-COVID-19-Pandemic first 14 days evaluation-Public Health Experts Association-27/03/2020.
26. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, vd. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. nature. 2020;579:270-3.
27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020;395:497-506.
28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, vd. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet. 2020.

29. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*. 2020;46:846-8.
30. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. (<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiologyvirology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>).
31. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020;144:799-805.
32. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating possible person-to-person transmission during the incubation period. *The Journal of infectious diseases*. 2020;221:1757-61.
33. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 08 Nisan 2020;12:6049- 57.
34. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, vd. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. Santiago H da C, editör. *PLoS Negl Trop Dis*. 08 Mayıs 2020;14:e0008280.
35. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323:1239-42.
36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, vd. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382:1708-20.
37. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, GarcíaLuque A, vd. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*. 2020.

38. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *Jama*. 2020;323:1769-70.
39. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, vd. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. 2020.
40. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster, *Lancet* 2020;395:514.
41. Karaca B. Erişkin Yaş Grubunda COVID-19 Klinik Bulguları, *J. Biotechnol and Strategic Health Res.* 2020;1(Özel Sayı):85-90.
42. Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506 Published Online January 24, 2020.
43. Mc Michael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020.
44. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091
45. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020.
46. Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID19 Cases, 20 Feb Update. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dpfe02.html> . Accessed on March 01, 2020
47. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020

48. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. Clin Infect Dis 2020.
49. Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 19th eds. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011: 212-219.
50. Karaböcüoğlu M, Demirkol D. Elektrolit dengesi bozuklukları. Olcay N, Türkan E (Editör). Pediatri. 4. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010: 303-308.
51. Rennke HG Böbrek Fizyopatolojisi; temel bilgiler (Çeviren: Ecdar T) s. 69-98. İstanbul, Medikal Yayıncılık, 2008.
52. Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 607-608.
53. Greger R. Physiology of renal sodium transport. Am J Med Sci 2000; 319: 51-62.
54. Skott O, Jensen BL. Cellular and intrarenal control of renin secretion. Clin Sci (Lond) 1993; 84: 1-10.
55. Agre P, Homer W. Smith award lecture. Aquaporin water channels in kidney. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 764-777.
56. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. BMJ 2006; 332: 702-705.
57. Moritz ML, Ayus JC. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. Pediatr Rev 2002; 23: 371-380.
58. Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi Güncel Tanı ve Tedavisi, Turk Neph Dial Transpl 2011; 20: 115-131.

59. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399-403.
60. Issa MM, Young MR, Bullock AR, Bouet R, Petros JA. Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: a historical event in the 21st century. *Urology* 2004; 64: 298-301.
61. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004; 170: 365-369.
62. Wierzbicki AS, Ball SG, Singh NK. Profound hyponatraemia following an idiosyncratic reaction to diuretics. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 278-279.
63. Fadel S, Karmali R, Cogan E. Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 30-34.
64. Marples D, Frokiaer J, Dorup J, Knepper MA, Nielsen S. Hypokalemia-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla and cortex. *J Clin Invest* 1996; 97: 1960-1968.
65. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 182-187.
66. Noakes T. Fluid replacement during marathon running. *Clin J Sport Med* 2003; 13: 309-318.
67. Kahn T. Reset osmostat and salt and water retention in the course of severe hyponatremia. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 170-176.
68. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339-353.
69. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-168.

70. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005; 352:1884-1890.
71. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102: 67-77.
72. 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.
73. Lien YH, Shapiro JJ, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; 88: 303-309.
74. Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1990; 27: 61-66.
75. Kokko JP. Symptomatic hyponatremia with hypoxia is a medical emergency. *Kidney Int* 2006; 69: 1291-1293.
76. Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM* 1998; 91: 749-753.
77. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1599-1607.
78. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23:529-542.
79. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119: 30-35.

80.Haycock GB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Pediatr. Nephrol* 1995; 9: 375-381.

81.Darendeliler F. Hipofiz Bezi ve Hastalıkları. Olcay N, Türkan E (Editör). *Pediyatri* 4. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010: 1507-1525.

82.Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, Sasamata M. Vasopressin receptor antagonists: potential indications and clinical results. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 124-129.

83.Kantarcı G, Demiran G. Eski Hastalıklar İçin Yeni Fırsatlar: Akuaetikler (Vazopresin Reseptör Antagonistleri). *Turk Neph Dial Transpl* 2011; 20: 14-18.

84.deGoma EM, Vagelos RH, Fowler MB, Ashley EA. Emerging therapies for the management of decompensated heart failure: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2397-2409.

85.TEMD Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Hastalıkları tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Ankara: 2009: 46-52

86.Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Ann Oncol* 2000; 11: 1061-1065.

87.Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1494-1508.

88.Akıncı İO. Nörolojik ve nörocerrahi sebepli sıvı ve elektrolit bozuklukları: Diabetes insipidus, uygunsuz ADH salınımı ve serebral tuz kaybettirici sendrom; *Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2005; 3: 52-57.

89.Haviv M, Haver E, Lichtstein D, Hurvitz H, Klar A. Atrial natriuretic peptide in children with pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 306-309

- 90.Hasegawa H, Okubo S, Ikezumi Y, Uchiyama K, Hirokawa T, Hirano H, Uchiyama M. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 507-511.
- 91.Shann F, Germer S. Hyponatraemia associated with pneumonia or bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 963-966.
- 92.Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1175-1184.
- 93.Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003; 111: 227-230.
- 94.Hoorn EJ, van der Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatraemia: why does it matter? *NDT Plus* 2009; 2: 5-11.
- 95.Akman S, Güven GA HN. Klinik Değerlendirme ve Tedavi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 10: 68-72
- 96.Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med* 2008; 47:885-891.
- 97.Don M, Valerio G, Korppi M, Canciani M. Hyponatremia in pediatric communityacquired pneumonia. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2247-2253.
- 98.Singhi S, Dhawan A. Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia. *Indian Pediatr* 1992; 29: 735-740
- 99.World health organization. Acute respiratory tract infections in children, case management in small hospital in developing countries. WHO/ARI/905.
- 100.De Carvalho H. Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *Journal of nephrology*,2021.34(4):p.991-998.

101. The OpenSAFELY Collaborative. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Epidemiology*. 2020 doi: 10.1101/2020.05.06.20092999.

102. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020.

103. Anıl A, Anıl M, Köse E, Zengin N, Alparslan C, Bayram N ve ark. Alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda serum sodyum düzeyi. *J Pediatr Inf* 2011; 5: 100-105.

