

# Kraniyotomi Geçirecek Hastaların Preoperatif Anestezi Hazırlığında Hiponatremi Ayırıcı Tanısında Reset Osmostat Sendromu

## Reset Osmostat Syndrome in the Differential Diagnosis of Hyponatremia in Preoperative Anesthetic Evaluation of Patients Undergoing Craniotomy

Büşra Nizam, Ezgi Aytaç, Hatice Türe

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Kraniyotomi öncesi anestezi hasta hazırlığında, hiponatremi sıklıkla karşılaşılan bir elektrolit bozukluğu olup, morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle hiponatremi tanısının hızlı ve doğru şekilde konulması ve etkin tedavisi büyük önem arz etmektedir.

İntrakraniyal patolojisi olan hastalarda hiponatremi nedenlerinden biri olan reset osmostat sendromunun tanısı, genellikle asemptomatik seyrettiğinden dolayı güç olabilir. Bu sendromda temel fizyopatoloji; intrakraniyal kitle, yaşlılık, malignite, gibi nedenlerle antidiüretik hormon salınımının uyarıldığı fizyolojik aralığın ayar noktasının değişmiş olmasıdır. Tedavi temel olarak; altta yatan bozukluğun ortadan kaldırılmasıdır. Ancak, intrakraniyal patolojisi olan hastalarda tanının doğru konulması, çok farklı hiponatremi tedavilerinin arasından en doğru stratejinin seçilmesi açısından kritik önem taşır.

**Anahtar sözcükler:** İntrakraniyal patoloji, hiponatremi, reset osmostat sendromu

### ABSTRACT

Hyponatremia is a frequently encountered electrolyte disorder in preoperative patient preparation before craniotomy and is directly related to morbidity and mortality. Therefore, rapid and accurate diagnosis and effective treatment of hyponatremia is of great importance.

The diagnosis of reset osmostat syndrome, which is one of the causes of hyponatremia in patients with intracranial pathology, may be challenging due to the asymptomatic nature of the syndrome. The underlying pathophysiology of this syndrome is that the set point of the physiological range in which antidiuretic hormone release is stimulated is altered due to pathologies such as intracranial mass, old age and malignancy. Treatment is primarily focused on eliminating the underlying disorder. Accurate diagnosis in patients with intracranial pathology is essential for selecting the most appropriate hyponatremia treatment strategy.

**Keywords:** Intracranial pathology, hyponatremia, reset osmostat syndrome

### GİRİŞ

Kraniyotomi geçirecek olan hastaların preoperatif anestezi hazırlığı, postoperatif morbidite ve mortaliteyi etkiler. Hastanın demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları gibi hastaya ait faktörler; cerrahi patolojinin klinik prezentasyonu, yapılacak olan kraniyotomi ile ilişkili olası problemlere hazırlık bu dönemdeki yapılmayı kapsar. Bu nedenle kraniyotomi gibi major cerrahi geçirecek olan hastaların, kapsamlı değerlendirilmesi perioperatif süreç açısından kritik önem taşır.

Hiponatremi, yatan hastalarda %10 ve %30 arasında değişen sıklıkla görülebilen bir elektrolit bozukluğudur (1-3). İntrakraniyal patolojisi olan hastalarda daha sık karşılaşılan bir problemdir. Hiponatremi tanısı, tedavisi ve ayırıcı tanısı kompleks

bir durumdur. Sıklıkla preoperatif değerlendirme sırasında karşılaşılan bu elektrolit bozukluğu morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan tanısının hızlı ve doğru şekilde konulması ve etkin tedavisi hasta yönetiminde büyük önem arz etmektedir. Klinikte şuur bozukluğu, dirençli nöbet, letarji ve koma ile görülebilir.

Bu derlemede hiponatremi ayırıcı tanısında Reset Osmostat Sendromuna (ROS) dair bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

### Serum Osmolaritesinin Otoregülasyonu

Normal şartlar altında vücuttaki osmolar dengenin sağlanmasında hipotalamus anteromedial bölgedeki osmoreseptörler (osmostat bölge) ile birlikte arkus aorta, karotid sinüs ve sol

Geliş tarihi/Received : 23.05.2024

Kabul tarihi/Accepted : 14.06.2024

Yayın tarihi : 29.07.2024

\*Yazışma adresi: Büşra Nizam • busranizam@gmail.com

Büşra Nizam • 0000-0001-7083-3719 / Ezgi Aytaç • 0000-0001-9415-2125

Hatice Türe • 0000-0003-3185-1150

**Atf:** Nizam B, Aytaç E, Türe H. Kraniyotomi geçirecek hastaların preoperatif anestezi hazırlığında hiponatremi ayırıcı tanısında reset osmostat sendromu. JARSS 2024;32(3):135-139.



Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

atriumdaki baroreseptörler kritik rol oynar (4). Hipotalamik osmoreseptörler 2 mOsm L<sup>-1</sup>'ye kadar olan osmolarite değışikliklerine bile hassas olup bu reseptörler için normal osmolarite değeri aralığı 280-290 mmol L<sup>-1</sup>'dir (5,6). Baroreseptörler ise hipotansiyona yanıt olarak uyarılır. Osmolaritedeki artış ya da intravasküler volüm azalması anti-diüretik hormon (ADH) sekresyonu ile sonuçlanır (7). Osmoreseptörler direkt olarak, baroreseptörler ise vagal sinirin doğrudan uyarımı aracılığı ile ADH salınımını uyarır.

Supraoptik ve paraventricüler çekirdekte üretilen ve posterior hipofizde depolanan ADH, salındıktan sonra renal distal tübül ve toplayıcı kanallardaki reseptörlerine bağlanır. İntrasellüler Aquaporin-2 veziküllerinin hücre yüzeyine çıkmasını sağlar ve bu kanallar üzerinden etki ederek su geçirgenliğini artırır. Böylelikle total vücut sıvısı artırılarak normo-osmolarite sağlanır (8). Ayrıca ADH'nin vasküler düz kaslarda da reseptörü bulunmaktadır. Anti-diüretik hormon bu sayede vasküler düz kasların kasılması ve total periferik direncin artması aracılığıyla kan basıncında artışa sebep olur ve böylelikle doku perfüzyonu için gerekli olan kan basıncı sağlanmış olur (4). Osmolaritedeki azalma ise ADH sekresyonunun azalması ile sonuçlanır.

## HİPONATREMİ

Hiponatremi total vücut sodyumuna kıyasla serbest su fazlalığı olarak tanımlanabilir (9). Bu tanım biyokimyasal testlerde 134 mmol L<sup>-1</sup>'nin altındaki değeri referans etmektedir. Hiponatremi sınıflandırmaları; hiponatreminin başlangıç zamanı, semptomların varlığı, hastanın volüm durumu, serum osmolarite ve biyokimya değeriyle göre yapılabilir (9) (Tablo I).

Hiponatremi belirlendiğinde öncelikle "psödohiponatremi" ve "translokasyona bağlı hiponatremi" ekarte edilmelidir. Hiperproteinemik ya da hiperlipidemik hastalarda serum sodyum düzeyinin yalancı düşük olarak ölçüldüğü "psödohiponatremi" ve solütlerin varlığında serum osmolaritesini dengelemek amacıyla suyun ekstrasellüler alana geçmesine bağlı oluşan "translokasyona bağlı hiponatremi" kolayca ayırt edilebilir.

Klinik değerlendirmede intrakraniyal patolojisi olan hastalarda hiponatremi varlığı yaş ve kullanılan ilaçlar dışında, genellikle uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (SIADH) ve serebral tuz kaybı gibi tanılarla ilişkilendirilse de nadir bir tanı olarak ROS tanısı da ayırıcı tanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sendrom tanısının konulmasının zorluğu açısından klinisyenler için önem arz eder.

## RESET OSMOSTAT SENDROMU

Reset osmostat sendromu ilk olarak 1976 yılında, SIADH sendromunun bir alt tipi olarak tanımlanmıştır (10). DeFronzo ve ark. tarafından 1976 yılında yayınlanan makalede dört

vakanın sonuçları yayınlanmıştır (10). Bu hastalarda saptanan hiponatreminin; hipertonic salin tedavisine yanıtız olduğu, ancak üriner dilüsyon kapasitelerinin normal olduğu belirtilmiştir. Bu makalede de ROS, SIADH'nin bir alt tipi (Tip C) olarak sınıflandırılmıştır. Ancak daha sonraları, mevcut bilgiler ışığında ROS'un SIADH'tan farklı bir sendrom olduğu kabul edilmiştir.

## Reset Osmostat Sendromu Tanısı

Reset Osmostat Sendromu sıklıkla kronik hiponatremi ile görülür. Hiponatremi kronik olduğundan susama hissi, baş ağrısı, şuur değışikliği, letarji gibi bulgular görülmeyebilir. Bu nedenle sıklıkla rastlantısal olarak (özellikle preoperatif değerlendirilmede) tanısı konulmaktadır. Ancak doğrudan ROS tanısı konulmamakta, övolemik hiponatreminin diğer nedenleri ekarte edilerek tanı konulmaktadır (Tablo II).

## Serebral Tuz Kaybı Tablosu

İntrakraniyal patolojisi olan hastalarda tedavi gerektiren hiponatremi varlığında, öncelikle serebral tuz kaybı ve uygunsuz ADH sendromu ekarte edilir. Serebral tuz kaybında öncesinde serebral hasar öyküsü mevcuttur. Bu sendromda hiponatreminin sebebi ile ilgili iki hipotez bulunmaktadır (11). İlki hasar sonrası üretilen beyin natriüretik peptid (BNP)'nin bozulmuş kan beyin bariyeri aracılığı ile sistemik dolaşıma geçmesi ve renal tübüllerden sodyum reabsorbsiyonunu engellemesi, aynı zamanda renin üretimini inhibe etmesidir. İkincisi ise sempatik sinir sisteminin fonksiyonunun kaybı sonucu renin salınımını indükleyememesi ve sodyum reabsorbsiyonunu sağlayamamasıdır. Her iki yolla da ortaya çıkan sonuç dehidratasyonun mevcut olduğu hipovolemik bir hiponatremi tablosudur. Hipovolemi bulgularının varlığı (azalmış cilt turgoru, azalmış santral venöz basınç değeri, kan üre azotu ve kreatinin değeri yükseklik gibi) ve serum artmış natriüretik peptid düzeyi ile ayırıcı tanısı konulabilir.

## Uygun ADH Salınımı Sendromu

Altta yatan sebep artmış hipotalamik ADH sekresyonu, tümörlere bağlı ektopik ADH üretimi, ilaç etkisiyle ADH etki potansiyalizasyonu (örn: klorpropamid) olarak sıralanabilir.

Her iki durumda da serum osmolaritesi düşüktür (<275 mOsm L<sup>-1</sup>) ve üriner osmolarite 100 mOsm L<sup>-1</sup>'nin üzerindedir. Bu ikisinin ayırıcı tanısında unutulmaması gereken ROS'da renal dilüsyon yeteneğinin korunmuş olmasıdır. Bu korunma durumunun tanısı iki testle konulabilir. Reset Osmostat Sendromunda fraksiyonel ürik asit atılımı (FEUA) normal değerlerde iken (%4 -11) SIADH'da %11'in üzerindedir. Yine su yüklem testi yapıldığında yüklenen sıvının 4 saat içinde %80 ve üzeri ROS'da üriner yolla atılırken SIADH'da bu oran %80'in altındadır.

**Tablo I:** Hiponatremi Sınıflamaları

<b>Başlangıç zamanına göre</b>	Akut hiponatremi (<48 saat) Kronik hiponatremi (>48 saat)
<b>Semptom varlığına göre</b>	Semptomatik hiponatremi Asemtomatik hiponatremi
<b>Hasta volüm durumuna göre</b>	Hipovolemik hiponatremi Normovolemik hiponatremi Hipervolemik hiponatremi
<b>Serum osmolalite değerine göre</b>	Hipoosmolar hiponatremi (<275 mOsm kg <sup>-1</sup> ) Normoosmolar hiponatremi (275-295 mOsm kg <sup>-1</sup> ) Hiperosmolar hiponatremi (>295 mOsm kg <sup>-1</sup> )
<b>Biyokimya değerlerine göre</b>	Hafif derece (130-134 mmol L <sup>-1</sup> ) Orta derece (125-129 mmol L <sup>-1</sup> ) İleri derece (<125 mmol L <sup>-1</sup> )

**Tablo II:** Reset Osmostat Sendromu, Uygunsuz Anti-diüretik Hormon Salınımı ve Serebral Tuz Kaybı Ayırıcı Tanı Kriterleri

	Reset Osmostat Sendromu	Uygunsuz ADH Salınımı	Serebral Tuz Kaybı
Sıvı Durumu	Övolemik	Övolemik	Hipovolemik
İdrar Osmolaritesi	>100 mOsm L <sup>-1</sup>	>100 mOsm L <sup>-1</sup>	>100 mOsm L <sup>-1</sup>
Tedaviyle İdrar Osmolalite Değişikliği	Evet	Hayır	Evet
İdrarda Sodyum	Normal veya >30 mEq L <sup>-1</sup>	Normal veya >30 mEq L <sup>-1</sup>	>30 mEq L <sup>-1</sup>
Plazma Üre Seviyesi	N	Düşük/N <30 mg dL <sup>-1</sup>	Yüksek
FEUA	< %55	> %55	> %55
Sıvı kısıtlaması+ Yüksek Solüt Tedavisine Yanıt	Yok	Var	Yok
Plazma Osmolalitesi ile Uyumsuz Yüksek ADH	Evet	Evet	Hayır
Su Yükleme Testine Yanıt	> %80	< %80	< %80
%0,9 NaCl + Yüksek Solüt Tedavisine Yanıt	-	-	+

**ADH:** Anti-diüretik hormon, **N:** Normal, **FEUA:** Fraksiyonel ürik asit atılımı.

Hiponatremik hastada; serebral tuz kaybı ya da uygunsuz ADH ekarte edilince ya da sıvı kısıtlaması ve/veya hipertonic salin tedavisine yanıtız bir hiponatremi ile karşılaşıldığında ROS düşünölmelidir.

Reset Osmostat Tanı Kriterleri řu şekilde sıralanmaktadır (12);

- Tuz tedavisine ve sıvı kısıtlamasına dirençli hiponatremi mevcuttur. Tedaviye rağmen düzelmeyen normovolemik hiponatremi görölür. Normovolemik olması ile serebral tuz kaybından ayrılır.
- Su yükleme testine yanıt normaldir. Bu durum; hastaya 10-15 mL kg<sup>-1</sup> oral sıvı yüklendikten sonra 4 saat içinde, yüklenen sıvının %80 ve üzerinin renal yolla atılmasını ifade eder. Uygunsuz ADH salınımı sendromunda ise bu değer %80'in altındadır.
- İdrar osmolalitesi düşöktür. Fraksiyonel ürik asit atılımı normaldir. Glomerüler filtrasyon hızı normal, elektrolit

serbest su klirensi azalmış, sodyum klirensi artmış ve fraksiyonel sodyum atılımı artmıştır.

- Kardiyak, hepatik, adrenal ve tiroid fonksiyonlar normal sınırdadır.

### RESET OSMOSTAT SENDROMU FİZYOPATOLOJİSİ

Reset Osmostat Sendromunda, ADH salınımının uyarıldığı osmoreseptör ayar noktası (set point) normal aralığın dışındadır (6,10). Bu nedenle aslında hipoosmolar ya da hiperosmolar olan durum normoosmolar olarak algılanmaktadır. Reset Osmostat Sendromunda, ADH salınım miktarında ise değişiklik bulunmamaktadır. Bu nedenle örneğın normoosmolar bir durumda osmostat ayar noktası düşük olduğundan ADH uyarılabilir ve susuzluk hissi, kişi hiponatremik olduğunda gelişebilir.

Osmostat bölgedeki bu değişikliğın gebelik, yaşlılık, nörolojik rahatsızlıklar, malignite, serebral hemoraji, intrakraniyal kitle

ve tüberküloz gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (12). Bu değişikliğin sebebi ile ilgili ortaya atılan başlıca iki hipotezden biri 'hasta hücre sendromu' hipotezidir. Bu hipoteze göre metabolik ya da nütrisyonel hücre disfonksiyonu hücre plazma membran geçirgenliğini etkilemekte ve bu nedenle intrasellüler solüt kaybı hücresel dehidrasyona neden olmaktadır. Bu değişiklik aslında hiperosmolarite olmamasına rağmen sanki varmışçasına ADH salınımı ile sonuçlanmaktadır. Diğer bir hipoteze göre ise, baroreseptörler aracılığıyla gerçekleşen inhibitör uyarının kaybıdır. Bu uyarı kaybı otonom nöropatiler ya da karsinomatöz durumlar sonucu açığa çıkmakta olup intravasküler volüm ile ilgili yanlış geri bildirim verilmesi sonucu düşük osmolaliteye rağmen ADH salınımı ile sonuçlanmaktadır (13). Gebelikte de osmostat bölgede değişiklik olabileceği ve bu nedenle hipoosmolar durumun oluştuğu düşünülmektedir (14).

Ayrıca serebral osmostat mekanizmalarındaki değişikliğin sebep olduğu bu sendrom hiponatremiye neden olduğu gibi hipernatremiye de neden olabilir (15).

### RESET OSMOSTAT SENDROMU TEDAVİSİ

Reset Osmostat Sendromu tedavisi için altta yatan nedenin ortadan kaldırılması gerekir. Bu mevcut gebeliğin sonuçlanması ile osmostat bölgenin normale dönmesi, malignitenin tedavisi, altta yatan nörolojik sebebin sonlanması (intrakraniyal hematoma, kitle, vb.) veya enfeksiyonun sonlanması olarak sıralanabilir. Altta yatan nedenlerin kaldırılmasının yukarıda anlatılan 'hasta hücre sendromu' ya da 'inhibitör yolak kaybı' hipotezleri üzerinden etkili olduğu düşünülebilir.

Farmakolojik olarak tolvaaptan tedavisinin kısa süreli ROS tedavisinde kullanıldığı yayınlar mevcuttur (12,16). Tolvaaptan V2 reseptör antagonisti olarak etki göstermekte olup erişkin hastalarda günde 15 mg olarak verilebilir (17). Uzun dönemde karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır (16). Tolvaaptan tedavisi sırasında yakın sodyum değeri monitörizasyonu, günlük sodyum değerinin 6-8 mmol L<sup>-1</sup>'den daha hızlı artışının santral pontin demiyelinizasyona sebep olabilmesi nedeniyle önemlidir (18).

### SONUÇ

Intrakraniyal patolojisi olan hastaların preoperatif hazırlık döneminde, hiponatremi varlığında ayırıcı tanıda ROS nadir ancak önemli bir tablodur. Bu hastalarda hipotalamik osmostat merkez reseptörlerinde oluşan bozukluğa bağlı olarak normovolemik hiponatremi görülür ve primer patoloji tedavi edilmeden düzelmez. Tanı konulan hastalarda Tolvaaptan da tedavide kullanılabilir.

Ancak klinik tablonun, uygunsuz ADH salınımı tablosuna benzerliği nedeniyle, tedavi stratejileri tamamen farklı olduğundan dikkatli olunmalı ve hastalar serum sodyum düzeyleri açısından yakın monitörize edilmelidir.

### YAZAR KATKILARI

**Çalışmanın fikri veya tasarımı:** BN, HT

**Veri toplama:** BN, HT

**Veri analizi ve yorumlama:** BN, EA, HT

**Makale taslağının hazırlanması:** BN, HT, EA

**Makalenin kritik revizyonu:** BN,EA,HT

Tüm yazarlar (BN, EA, HT) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119(7):30-5.
2. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: A matched case-control study. *Clin Endocrinol* 2007;66(3):367-72.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29(3):227-38.
4. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, vasopressin. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing, 2023.
5. Davies AG. Antidiuretic and growth hormones. *Br Med J* 1972;2(5808):282-4.
6. Hoorn EJ, Hotho D, Hassing RJ, Zietse R. Unexplained hyponatremia: Seek and you will find. *Nephron Physiol* 2011;118(3):66-71.
7. Jones DP. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia. *Pediatr Rev* 2018;39(1):27-35.
8. Andreoli DC, Whittier WL. Reset osmostat: The result of chronic desmopressin abuse? *Am J Kidney Dis* 2017;69(6):853-7.
9. Kuthiah N, Er C. Reset osmostat: A challenging case of hyponatremia. *Case Reports Med* 2018;2018:5670671.
10. DeFronzo R, Goldberg M, Agus Z. Reset osmostat or a variant of SIADH. *Ann Int Med* 1976;84(5):538-42.
11. Tenny S, Thorell W. Cerebral salt wasting syndrome. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing, 2023.
12. Feder J, Gomez J, Serra-Aguirre F, Musso C. Reset osmostat: Facts and controversies. *Indian J Nephrol* 2019;29(4):232-4.
13. Rigueto LG, Santiago HM, Hadad DJ, Seguro AC, Girardi ACC, Luchi WM. The "new normal" osmotic threshold: Osmostat reset. *Clin Nephrol Case Stud* 2022;10:11-5.
14. Harris K, Shankar R, Black K, Rochelson B. Reset osmostat in pregnancy: A case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(5):530-3.

15. Tzamaloukas AH, Shapiro JI, Raj DS, Murata GH, Glew RH, Malhotra D. Management of severe hyponatremia: Infusion of hypertonic saline and desmopressin or infusion of vasopressin inhibitors? *Am J Med Sci* 2014;348(5):432-9.
16. Krishnan S, Deshpande S, Mallappa A, et al. Management challenges in a child with chronic hyponatremia: Use of V2 receptor antagonist. *Case Rep Pediatr* 2017;2017:3757423.
17. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: Diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(2):161-8.
18. Saba L, Hanna C, Creo AL. Updates in hyponatremia and hypernatremia. *Curr Opin Pediatr* 2024;36(2):219-27.