

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Iatrogenic hyponatremia in pediatrics: pathophysiology, classification and prevention

Dovile Gineityte<sup>1</sup>, Greta Habdanke<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Summary

**Introduction.** Hyponatremia – it is an electrolyte sodium disbalance and it appears when serum sodium concentration decreases to <135 mmol/l. The development of iatrogenic hyponatremia is still a serious problem in clinical practice, often associated with infusion therapy in children.

**Aim:** to review the available scientific literature and discuss the development, classification and severity assessment of iatrogenic hyponatremia. To discuss the relationship between old and new fluid therapy guidelines and the correlation with iatrogenic hyponatremia.

**Methods:** scientific articles were searched in the databases PubMed, UpToDate and the articles from 2011 to 2021 were chosen in English language.

**Results.** In hypovolemia, nausea, stress or pain, as well as with certain medications, non-osmotic secretion of ADH is promoted and dehydration is impaired, water and electrolyte disbalance and a decrease in serum sodium levels occurs, and administration of hypotonic intravenous solutions further promotes the development of hyponatremia. Hyponatremia is classified into hypotonic (serum osmolality is less than 275 mosm/l), hypertonic (serum osmolality is more than 295 mosm/l), and isotonic (it develops when there is hypercholesterolemia, hyperproteinemia or hypertriglyceridemia) according to serum tonicity. Mild hyponatremia occurs when serum sodium concentration is between 131 and 135 mmol/l, moderate, when the concentration is between 125 and 130 mmol/l and severe, when the concentration is below 125 mmol/l. Holliday and Segar calculated the metabolic fluid requirements and electrolytes for children, stating that the infusion solution should be based on glucose and the sodium content should be 3 mmol/kg/day. A strong association between hypotonic solution administered by Holliday and Segar metabolic rate calculations and developing iatrogenic hyponatremia has been observed. The new guidelines recommend the administration of an isotonic solution in order to prevent complications: hyponatremia, hypernatremia, and hyperchloremia. Metabolic infusion therapy should be isotonic and have adequate potassium and glucose levels.

**Conclusions.** The mechanisms for the development of iatrogenic hyponatremia are the release of non-osmotic factors induced ADH and the administration of hypotonic intravenous infusion solutions. Hyponatremia is classified into hypotonic, hypertonic, and isotonic, also into mild, moderate, and severe. Iatrogenic hyponatremia has been reported to be more common in pediatric patients due to hypotonic infusion. The new guidelines recommend the administration of isotonic solutions for the prevention of hyponatremia. The risk of isotonic solution-induced complications is very low.

**Keywords:** hyponatremia, iatrogenic hyponatremia, fluid therapy, pediatrics, children, pediatric intensive care.

## Vaikų jatrogeninė hiponatremija: jos išsivystymas, skirstymas ir prevencija

Dovilė Gineitytė<sup>1</sup>, Greta Habdankė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

**Įvadas:** hiponatremija – tai elektrolito natrio disbalansas, kuris pasireiškia, kai žmogaus organizme natrio koncentracija nukrenta žemiau nei 135 mmol/l. Jatrogeninės hiponatremijos išsivystymas iki šiol yra opi problema klinikinėje praktikoje, dažnai siejama su vaikams taikoma infuzine terapija.

**Tyrimo tikslas:** apžvelgti prieinamą mokslinę literatūrą ir aptarti jatrogeninės hiponatremijos išsivystymą, hiponatremijos klasifikaciją ir sunkumo įvertinimą bei aptarti senųjų ir naujųjų infuzinės terapijos gairių ryšį su hiponatremija ir jos prevencija.

**Metodika:** atliekant apžvalgą vykdyta mokslinių straipsnių paieška duomenų bazėse PubMed, UpToDate. Į literatūros apžvalgą įtraukti anglų kalba 2011–2021 m. publikuoti straipsniai.

**Rezultatai.** Esant hipovolemijai, pykinimui, stresui ar skausmui, taip pat vartojant tam tikrus medikamentus, skatinama neosmosinė ADH sekrecija ir sutrinka skysčių pašalinimas iš organizmo, atsiranda vandens ir elektrolitų disbalansas bei mažėja natrio koncentracija kraujo serume, o skiriant hipotoninius intraveninius tirpalus dar labiau yra skatinamas hiponatremijos išsivystymas. Hiponatremija skirstoma į hipotoninę (susijusi su sumažėjusiu (<275 mosm/l) serumo osmoliariškumu), izotoninę (išsivysto esant hipercholesterolemijai, hiperproteinemijai ar hipertrigliceridemijai) ir hipertoničią (serumo osmoliariškumas tampa >295 mosm/l). Lengva hiponatremija - natrio koncentracija kraujo serume yra 131 – 135 mmol/l, vidutinio sunkumo, kai 125 – 130 mmol/l ir sunki hiponatremija, kai natrio koncentracija serume mažesnė nei 125 mmol/l. Holliday ir Segar apskaičiavo vaikų metabolinį skysčių poreikį ir reikiamą elektrolitų kiekį, kuriame nurodė, jog infuzinio tirpalo pagrindą turėtų sudaryti gliukozė, o natrio kiekis turėtų siekti 3mmol/kg/d, tačiau ilgainiui pastebėtas stiprus ryšys tarp hipotoninio tirpalo skyrimo pagal Holliday ir Segar apskaičiuotas metabolinio skysčio poreikio gaires ir besivystančios jatrogeninės hiponatremijos. Naujosios gairės rekomenduoja skirti izotoninį tirpalą, siekiant išvengti komplikacijų: hiponatremijos, hipernatremijos ir hiperchloremijos bei hiperhidratacijos. Metabolinius poreikius atitinkanti infuzinė terapija turėtų būti izotoninė bei turėti pakankamą kalio ir gliukozės kiekį tirpale.

**Išvados:** jatrogeninę hiponatremiją lemiantys veiksniai yra neosmosinių veiksnių sąlygotas ADH išsiskyrimas bei hipotoninių intraveninių infuzinių tirpalų skyrimas. Hiponatremija skirstoma į hipotoninę, hipertoničią ir izotoninę bei į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią. Jatrogeninė hiponatremija pediatrijoms pacientams išsivysto dėl hipotoninio infuzinio tirpalo. Naujosios gairės rekomenduoja skirti izotoninius tirpalus hiponatremijos prevencijai. Izotoninio tirpalo sukeliama komplikacijų rizika yra labai maža.

**Raktažodžiai:** hiponatremija, jatrogeninė hiponatremija, infuzinė terapija, pediatrija, vaikai, vaikų intensyvi terapija.

## 1. Įvadas

Hiponatremija – tai elektrolito natrio disbalansas, kuris pasireiškia, kai žmogaus organizme Na koncentracija sumažėja ir tampa <135 mmol/l. Tai dažniausias vandens ir elektrolitų disbalansas žmogaus organizme, kuris vaikų amžiuje turi savitą išraišką ir dažniausiai pasireiškia pykinimu, galvos skausmu, traukuliais, sąmonės sutrikimu [1].

Pastebėta, jog jatrogeninės hiponatremijos išsivystymas turi sąsają su vaiko psichoemocine būkle ir infuzine terapija. Dar 1957 metais Holliday ir Segar apskaičiavo paciento fiziologinių skysčių, elektrolitų, maisto medžiagų ir energijos poreikį ir šios formulės naudojimas medicininėje praktikoje yra reikšmingas iki šių dienų [2]. Remdamiesi šia formule klinicianai dažniausiai rinkdavosi hipotoninį 5% gliukozės su 0,45% natrio chlorido (NaCl) ir 20mmol/l kalio chlorido (KCl) tirpalą, deja ilgainiui, pediatriinės praktikos metu pastebėta, jog labai žymiai padidėjo vaikų su hiponatremijos komplikacija, dėl ko pradėti nuoseklūs ir dauginiai tyrimai siekiant daugiau išsiaiškinti apie vaikams atsirandančią hiponatremiją stacionarizavimo metu. 2007 metais Pediatriinės Anestezijos Asociacija (*the Association of Paediatric Anaesthetists*) kartu su Nacionaline Pacientų Saugumo Agentūra (*National Patient Safety Agency (NPSA)*) susumavo visus atliktus tyrimus apie jatrogeninės hiponatremijos išsivystymą hipotoninės infuzinės terapijos skyrimo fone ir sudarė naujas gaires „Hiponatremijos rizikos mažinimas skiriant intraveninę infuziją vaikams“, kuriose siūlo didinti natrio koncentraciją tirpaluose, norint išvengti hiponatremijos bei kitų komplikacijų [3].

Nors naujosios gairės buvo plačiai paskelbtos, moksliniai šios temos tyrinėjimai vyksta iki šiol, siekiant tiksliau išsiaiškinti, kas gali būti lemiamu veiksniu jatrogeninei hiponatremijai atsirasti. Šioje literatūros apžvalgoje plačiau apžvelgsime ligoninėje įgytos hiponatremijos išsivystymą, apžvelgsime lemiamus hiponatremijos veiksnius ir išsiaiškinsime, kokia yra šios būklės išsivystymo prevencija.

**2. Tyrimo tikslas** – apžvelgti prieinamą mokslinę literatūrą ir aptarti jatrogeninės hiponatremijos išsivystymą, hiponatremijos klasifikaciją ir sunkumo įvertinimą bei aptarti senųjų ir naujųjų infuzinės

terapijos gairių ryšį su hiponatremija ir jos prevencija.

## 3. Tyrimo objektas ir metodai

Atliekant apžvalgą vykdyta mokslinių straipsnių paieška duomenų bazėse PubMed ir UpToDate. Į literatūros apžvalgą įtraukti anglų kalba 2011–2021 m. publikuoti atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, originalūs stebėjimo tyrimai, publikuotos gairės, atvejų ataskaitos, atvejų serijos ir apžvalgos. Straipsniai atrinkti pagal raktinius žodžius: hiponatremija, jatrogeninė hiponatremija, infuzinė terapija, pediatrija, vaikai, vaikų intensyvi terapija. Tyrime nenaudoti straipsniai ir tyrimai, nagrinėjantys suaugusiųjų infuzinę terapiją bei hiponatremiją, taip pat straipsniai, nagrinėjantys kito elektrolito disbalansą arba kuriuose hiponatremijos išsivystymas siejamas su specifine liga. Šiame straipsnyje pateikiami mokslinių leidinių analizės rezultatai.

## 4. Rezultatai

### 4.1 Hiponatremijos išsivystymo mechanizmas

Natrio apykaita organizme yra glaudžiai susijusi su vandens apykaita. Yra du pagrindiniai veiksniai, lemiantys vaikų hiponatremijos išsivystymą: streso ir kitų neosmosinių veiksnių sąlygotas ADH hormono išsiskyrimas bei gausus laisvo vandens kiekis organizme, pavyzdžiui dėl hipotoninių intraveninių tirpalų skyrimo. ADH hormoną gamina specifiniai supraoptinio ir paraventrikulinio pogumburio branduolių neuronai, iš čia jis aksonais patenka į neurohipofizę, kurioje yra kaupiamas. Kai padidėja kraujo serumo osmosiškumas arba stipriai sumažėja kraujo tūris, išsiskiria ADH hormonas ir atsiranda troškulis [4,5]. Serumo osmosiškumo pokyčiai reguliuoja ADH išsiskyrimą iš neurohipofizės ir, kai inkstams reikia išskirti iš organizmo didelį kiekį atliekamo vandens (mažo tankio šlapimas), slopinamas ADH išsiskyrimas. Šiose reakcijose natrio koncentracija kraujo serume kinta nepakankamai stipriai, dėl ko nepasiekiamas hiponatremijos ar hipernatremijos lygis. Tačiau ADH hormono reguliacijai įtakos turi ir tam tikri neosmosiniai veiksniai. Esant hipovolemijai, pykinimui, stresui ar skausmui, taip pat vartojant tam tikrus medikamentus (pavyzdžiui morfinas), skatinama neosmosinė ADH sekrecija ir sutrinka skysčių pašalinimas iš organizmo. Kaupiantis skysčiams organizme atsiranda vandens ir elektrolitų disbalansas ir mažėja natrio koncentracija kraujo

serume. Skiriant hipotoninius intraveninius tirpalus, dar stipriau yra skatinamas hiponatremijos išsivystymas [6].

Pediatrijoje hiponatremijos išsivystymo rizika taip pat didėja ir vaikui sergant antidiuretinio hormono sekrecijos sindromu arba sietina su ūmių ligų, tokių kaip bronchiolitas, ūminis gastroenteritas, encefalitas, meningitas, pasireiškimu [7].

#### **4.2 Hiponatremijos skirstymas ir sunkumo įvertinimas**

Hiponatremija skirstoma į hipotoninę ir nehipotoninę (izotoninę ir hipertonišią). Izotoninė hiponatremija, dar vadinama pseudohiponatremija, išsivysto esant tokioms būklėms kaip hipercholesterolemija, hiperproteinemija ar hipertrigliceridemija, nes joms esant mažėja plazmos vandens frakcija ir atitinkamai išmatuojama mažesnė natrio koncentracija plazmoje [8]. Vaikams hiperlipidemija gali pasireikšti skiriant intravenines lipidų emulsijas kaip parenterinės mitybos dalį, tačiau hiperproteinemija vaikams būna retai [9].

Hipertoninė hiponatremija pasireiškia tada, kai serumo osmoliariškumas tampa  $>295$  mosm/l dėl padidėjusio vandens patekimo į organizmą ir ekstraląsteliniam tarpe esančio skysčio prasiskiedimo. Dažniausiai hipertonišią hiponatremiją išsivysto dėl hiperglikemijos, nes pastaroji didina serumo osmoliariškumą, išstumia vandenį iš ląstelių į ekstraląstelinį tarpą ir sumažėja serumo natrio koncentracija. Taip pat gali būti sukelta ir manitolio, sukrozės, intraveninių kontrastinių medžiagų fone arba esant azotemijai [8,9].

Hipotoninė hiponatremija yra pati dažniausia ir susijusi su sumažėjusiu ( $<275$  mosm/l) serumo osmoliariškumu. Šios rūšies hipernatremija dar skirstoma į normovoleminę, hipovoleminę ir hipervoleminę atsižvelgiant į paciento ekstraląstelinio tarpo skysčių pokyčius. Hipovolemija dažniausiai siejama su ekstrareniniu vandens netekimu, pacientams pasireiškia dehidratacija ir koreguojant hipotoniniais tirpalais išsivysto hiponatremija. Normovolemija dažniausiai siejama su antidiuretinio hormono sekrecijos sindromu, dėl ko padidėja ADH sekrecija ir esant vandens susilaikymui organizme skatinamas natrio išsiskyrimas su šlapimu. Hipervolemija dažniausiai pasireiškia esant ūmiam inkstų pažeidimui ar lėtinei inkstų ligai, kai sutrinka nefrono kanalėlių veikla [8].

Hiponatremijos sunkumas vertinamas pagal natrio kiekį kraujo serume [10]:

- 1) Lengva hiponatremija: 131 – 135 mmol/l.
- 2) Vidutinio sunkumo: 125 – 130 mmol/l.
- 3) Sunki hiponatremija:  $<125$  mmol/l.

#### **4.3 Senosios infuzinės terapijos skyrimo vaikams gairės ir hiponatremijos pasireiškimas**

Hiponatremijos išsivystymo veiksniai yra neosmosinių veiksnių sąlygojamas ADH sekrecijos didėjimas bei hipotoniniai tirpalai. Hipotoninių tirpalų skyrimas infuzinei terapijai yra koreguojamasis veiksnys, dėl to apžvelgsime jį plačiau. Intraveninės infuzinės terapijos skyrimo „eros“ pradžia laikoma 1957 metai, kai Holliday ir Segar pateikia metodą, kuriuo apskaičiuojamas metabolinis poreikis stacionarizuotiems pediatriniais pacientams. Toje pačioje publikacijoje Holliday ir Segar apskaičiavo ir reikiamą elektrolitų kiekį vaikams: reikiamas natrio kiekis yra 3 mmol/kg/d, o reikiamas kalio kiekis turi siekti 2 mmol/kg/d [11]. Norėdami užtikrinti vaiko fiziologinį skysčių poreikį, pasirenkamame infuziniame tirpale turi būti trys pagrindiniai komponentai: gliukozė, vanduo ir elektrolitai, kurių pagrindiniai yra natrio ir kalio, o pagal vaiko poreikius galimas ir kitų katijonų ar anijonų pridėjimas [12]. Įvertinus visas tuo metu pateiktas metodikas nustatyta, jog geriausias infuzinis tirpalas, apimantis visą metabolinį poreikį pediatrijoje amžiaus pacientams yra hipotoninis 5% gliukozės ir 0,45% NaCl tirpalų mišinys pridėdamas į mišinį atitinkamą kiekį KCl [13,14]. Šis metodas buvo tęsiamas ilgus metus ir iki šiol dauguma klinikistų jį naudoja klinikinėje praktikoje, tačiau vis dažniau pasireiškianti jatrogeninė hiponatremija skatino pediatrus persvarstyti senųjų gairių tinkamumą.

#### **4.4 Naujosios infuzinės terapijos skyrimo vaikams gairės ir jatrogeninės hiponatremijos išsivystymo prevencija**

Kaip jau minėta anksčiau šiame straipsnyje, naujųjų gairių poreikis atsirado pastebėjus nepalankios pacientui hiponatremijos išsivystymą, sietiną su hipotoninio tirpalo skyrimu infuzinei terapijai. Naujasis tikslas – išsiaiškinti, kuris tirpalas ir koku tonišku turėtų būti taikomas vietoje įprastojo hipotoninio. Didžiausias dėmesys skirtas izotoniniams tirpalams: tikimasi, kad bus ne tik išvengta hiponatremijos, bet tuo pačiu ir apsaugota nuo hipernatremijos ar

hiperchloremijos – šalutinių reakcijų, kurias galėtų sukelti hipertoniinio tirpalo skyrimas. 2014 metų meta-analizėje pastebėta, jog ne tik statistiškai reikšmingai dažniau jatrogeninė hiponatremija tampa hipotoninio tirpalo skyrimo pasekme, bet ir tai, jog didžiąjai daliai pacientų išsivysto vidutinio sunkumo ar net sunki hiponatremija hipotoninės infuzinės terapijos fone. Toje pačioje publikacijoje atkreipiamas dėmesys, kad net pusę reikiamos natrio koncentracijos turintys hipotoniniai tirpalai sukelia reliatyvią hiponatremijos riziką [15].

Sarah McNab 2016 metais publikuotame apžvalginame straipsnyje pateikia kelių atliktų tyrimų, lyginančių hipotoninio tirpalo skyrimą su izotoninio tirpalo skyrimu, išvadas. Autorės surinkta informacija paliudija statistiškai reikšmingą faktą, jog intraveninis izotoninio tirpalo skyrimas yra hiponatremijos išsivystymo prevencija, lyginant jį su hipotoniniu tirpalu, ir tuo pačiu skiriant būtent izotoninį tirpalą yra išvengiama hipernatremijos ar per didelės hidratacijos, tokios išvados atsispindi ir dar keliuose straipsniuose [15,16,17]. Svarbiausia, jog vaikui skiriamo tirpalo natrio koncentracija būtų tokia pati kaip ir natrio koncentracija kraujo serume. Dažniausiai skiriamas izotoninis tirpalas yra 0,9% NaCl tirpalas [18]. Amerikos Pediatrijos Akademijos (*The American Academy of Pediatrics (AAP)*) rekomendacijose yra nurodoma, jog pacientams, kurių amžius yra 28 dienos – 18 metų, metabolinius poreikius atitinkanti infuzinė terapija turėtų būti izotoninė bei turėti pakankamą kalio ir gliukozės kiekį tirpale [19].

Shiray Y. ir bendraautorė atliktame tyrime pastebime dar vieną reikšmingą radinį: siekiant patenkinti metabolinį pacientų poreikį, galimas hipotoninio tirpalo skyrimas, tačiau būtina atkreipti dėmesį į natrio koncentraciją hipotoniniame tirpale bei skiriamą tirpalo kiekį pagal FSP. Tyrime nustatyta, jog skiriant 70% FSP kiekį hipotoninio tirpalo, kuriame natrio koncentracija būtų ne mažesnė nei 84 mmol/l nepasireiškia jokių sunkių hiponatremijos simptomų ir toks tirpalas yra saugus [20].

Siekiant išvengti kitų galimų komplikacijų, pilnai atsisakyti gliukozės tirpaluose negalime, būtent ji vaiko organizmą aprūpina reikiamu kiekiu energijos, dėl to atlikti tyrimai rekomenduoja pridėti 5% gliukozės į izotoninį tirpalą, nes šis kiekis apsaugo nuo hipoglikemijos, nesukelia hiperglikemijos, ketoacidozės [21].

2017 metais atliktame tyrime buvo tirti 72 pediatrijoje amžiaus pacientai, atvykę į stacionarą su vidutine ar sunkia hiponatremija. Tyrimo metu padarytos išvados, jog siekiant

atstatyti natrio koncentraciją organizme, užtenka skirti izotoninį natrio tirpalą (2:1), tuo pačiu išvengiant hipernatremijos [22].

Hipernatremijos rizika pasireiškia, kai natrio koncentracija kraujo serume yra >145 mmol/l. Būtent šios būklės labiausiai baiminamasi skiriant izotoninius infuzinius tirpalus pediatrijoje. 2018 metų meta-analizėje pateikti duomenys teigia jog apžvelgtuose tyrimuose neaptikta nei vieno hipernatremijos atvejo, skiriant izotoninį tirpalą, nors kiti autoriai baiminasi šių rezultatų netikslumu dėl per mažos tiriamųjų imties. Dar keliuose tolimesniuose tyrimuose taip pat buvo neaptikta hipernatremijos rizika arba ji buvo nustatyta labai maža (pavyzdžiui: 1 tiriamasis iš 110-ties tiriamųjų imtyje)[23], dėl ko galime teigti, jog izotoninis tirpalas jatrogeninės hiponatremijos išsivystymo prevencijai yra saugiausias infuzinės terapijos pasirinkimas pediatrijoje [24].

Pastebima, jog dalis kliniškų nesugeba diferencijuoti jatrogeninės hiponatremijos nuo pseudohiponatremijos ir šią būklę vertina ir gydo taip pat kaip hiponatremiją. Siekiant diferencijuoti šias dvi būkles autoriai siūlo apskaičiuoti osmosinį tarpą (angl. *osmolal gap – OG*) bei atsižvelgti į tai ar pacientui yra pasireiškusi hipertrigliceridemija, padidėjęs bendras serumo cholesterolio kiekis bei didelis kraujo plazmos osmosiškumas, o taip pat vertėtų atsižvelgti į paciento vartojamus vaistus, kurie galėtų didinti trigliceridų ar cholesterolio koncentraciją organizme [25]. Tokiu būdu bus išvengta klaidų ir galimai aptiktas mažesnis jatrogeninės hiponatremijos atvejų skaičius.

## 5. Išvados

1. Pagrindiniai jatrogeninę hiponatremiją lemiantys veiksniai yra neosmosinių veiksmų sąlygotas ADH išsiskyrimas bei hipotoninių intraveninių infuzinių tirpalų skyrimas.
2. Hiponatremija pagal kraujo serumo toniškumą skirstoma į hipotoninę, hipertoniinę ir izotoninę.
3. Hiponatremija pagal sunkumą skirstoma į lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią.
4. Jatrogeninė hiponatremija vaikams išsivystė dėl hipotoninio infuzinio tirpalo, kurio skyrimas buvo dokumentuotas ankstesnėse infuzinės terapijos gairėse.
5. Naujosios gairės rekomenduoja skirti izotoninius tirpalus hiponatremijos prevencijai. Izotoninio tirpalo sukeltamų komplikacijų rizika yra labai

maža, dėl ko šis tirpalas gali būti saugiai skiriamas jatrogeninės hiponatemijos prevencijai.

#### Literatūros šaltiniai

1. McCance K, Huether S. Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children. 7th ed. Elsevier; 2014: 103-105, 140, 1794-1796
2. Lander A. Paediatric fluid and electrolyte therapy guidelines. Everset 2010; 369-372.
3. National Patient Safety Agency. Patient safety alert. Reducing the risk of hyponatraemia when administering intravenous infusions to children. 2007.
4. Zieg J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. Front Pediatr. 2017; 5: 213.
5. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* (2008) 108(3):46–59.10.1159/000119709
6. Khan Faisal M., Siddiqui Maudood K. ir Asghar Ali M. Fluid choice during perioperative care in children: A survey of present-day proposing practice by anesthesiologists in a tertiary care hospital. Saudi J Anaesth 2018 Jan-Mar; 12(1): 42-45.
7. Mercier J.-C., Titomanlio L., Basmaci R., Gaschignard J. Risks of severe hyponatremia in children receiving hypotonic fluids. Arch Pediatr, 2020 Nov;27(8):474-479.
8. Zveig J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. Front Pediatr. 2017; 5: 213.
9. Somers M. J., Traum A. Z. Hyponatremia in children: Etiology and clinical manifestations. UpToDate, 2021.
10. Al-Sofyani K. A. Prevalence and Clinical Significance of Hyponatremia in Pediatric Intensive Care. J Pediatr Intensive Care, 2019;8(3):130-137.
11. Murat I., Dubois M-C. Perioperative fluid therapy in pediatrics. Pediatric anesthesia 2008; 18: 363-370.
12. Somers J. M. Maintenance intravenous fluid therapy in children. UpToDate, 2021.
13. Arya K V. Basics of fluid and blood transfusion therapy in paediatric surgical patients. Indian journal of Anaesthesia 2012; 56: 454-62.
14. Kumar M., Mitra K., Jain R. Isotonic versus hypotonic saline as maintenance intravenous fluid therapy in children under 5 years of age admitted to general paediatric wards: a randomized controlled trial. Paediatrics and international child health, 2019; 40(1):44-49.
15. Foster B. A., Tom D., Hill V. Hypotonic versus Isotonic Fluids in Hospitalized Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Pediatrics, 2014;165(1):163-169.
16. McNab S. Intravenous maintenance fluid therapy in children. Journal of Paediatrics and Child Health, 2016; 52(2):137-40.
17. Fuchs J., Adams S. T., Byerley J. Current Issues in Intravenous Fluid Use in Hospitalized Children. Bentham Science Publishers, 2017; 12(4):284-289.
18. Santillanes G., Rose E. Evaluation and management of dehydration in children. Emergency medicine clinics of North America, 2018; 36(2):259-273.
19. Segar J. L. AAP recommends isotonic maintenance intravenous fluid. The journal of Pediatrics, 2019: vol.208, P294-297.
20. Shirai Y., Miura K., Shimizu S., Hattori M., Shimizu N. Risk factors for hyponatremia after hypotonic fluid infusion. P ediatr Int, 2019 Dec;61(12):1239-1243.
21. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. Journal of Paediatrics 2010;156(2):313-9.
22. Medrano-Rodríguez A. B., Ortega-Cortés R., Torres-Infante E., Macario-Reynoso A., Barrera-de León J. C. Hyponatremia and its etiology in pediatric patients admitted to the emergency room. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2017; 55 Suppl 1:S64-S70.
23. Leonard G. Feld, Daniel R. Neuspiel, Byron A. Foster, et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in

- Children. American Academy of Pediatrics, 2018;142(6):e20183083.
24. Sümpelmann R., Becke K., Zander R., Witt L. Perioperative fluid management in children: can we sum it all up now. Pediatric anesthesia, 2019; 32(3):384-391.
  25. Urakami Ch., Matsuno R., Omachi T., Yamazoe T., Kaneko K. Mind the Gap in Hyponatremia! J Pediatr Hematol Oncol, 2020 Nov 23.