



Efek Neurologis Hipernatremia

Carmenita, Budi Riyanto Wreksoatmodjo

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Aktivitas otak memerlukan kondisi yang optimal, termasuk lingkungan elektrolit yang ideal. Salah satu elektrolit utama dalam tubuh yang juga penting untuk aktivitas otak adalah natrium. Hipernatremia yang tidak terkoreksi dapat menyebabkan berbagai manifestasi klinis yang bervariasi mulai dari rasa haus, kelemahan, eksitabilitas neuromuskular, hiperrefleks, letargi, *confusion*, kejang, atau koma. Oleh karena itu, penyebab, gejala, diagnosis, dan penanganan yang tepat perlu untuk mencegah penurunan kualitas hidup pasien.

Kata kunci: Hipernatremia, natrium, neurologis

ABSTRACT

Brain activities need optimal conditions, including an ideal electrolyte environment. One of the main electrolytes in the body that is also essential for brain activity is sodium. Uncorrected hypernatremia may manifest in symptoms of thirst, weakness, neuromuscular excitability, hyperreflexia, lethargy, confusion, seizure, and coma. Therefore, the causes, symptoms, diagnosis, and appropriate treatment are necessary to prevent a decline in the patient's quality of life. **Carmenita, Budi Riyanto Wreksoatmodjo. Neurological Effects of Hypernatremia**

Keywords: Hypernatremia, sodium, neurological



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

LATAR BELAKANG

Aktivitas otak memerlukan kondisi yang optimal, termasuk lingkungan elektrolit yang ideal.¹ Elektrolit adalah senyawa di dalam larutan yang berdisosiasi menjadi partikel yang bermuatan positif atau negatif.² Kadar elektrolit perlu diawasi secara ketat dan jika terganggu dapat menyebabkan banyak manifestasi neurologis.³

Natrium adalah kation utama cairan ekstraseluler dan sebagian kecil di cairan intraseluler, jumlahnya dapat mencapai 60 mEq per kilogram berat badan.⁴ Tekanan osmotik ditentukan oleh natrium, sehingga perubahan tekanan osmotik cairan ekstraseluler menggambarkan perubahan konsentrasi natrium.⁵ Jumlah natrium dalam tubuh merupakan gambaran keseimbangan antara natrium yang masuk dan yang dikeluarkan dari tubuh.⁶ Berdasarkan rekomendasi nutrisi dari Health Canada,⁷ tubuh membutuhkan 115 mg natrium per hari untuk hidup sehat dan World Health Organization (WHO)⁸ menyarankan untuk membatasi konsumsi natrium sebesar 2.400

mg per harinya. Gangguan keseimbangan natrium merupakan gangguan elektrolit yang paling sering menyebabkan manifestasi neurologis.¹

Hipernatremia merupakan kondisi konsentrasi natrium dalam darah lebih tinggi dari normal.⁹ Hipernatremia dalam cairan ekstraseluler menghasilkan perpindahan air dan dapat menyebabkan penyusutan otak yang berbahaya bagi fungsi otak.⁹ Fofi, *et al*, melaporkan bahwa gangguan keseimbangan natrium pada pasien dengan gangguan neurologis berhubungan dengan risiko kematian yang lebih tinggi.¹⁰

Hipernatremia yang tidak terkoreksi dapat menyebabkan berbagai manifestasi klinis.¹ Pasien hipernatremia dapat mengalami kejang.¹¹ Oleh karena itu, penyebab, gejala, diagnosis, dan penanganan yang tepat perlu untuk mencegah penurunan kualitas hidup pasien.

METABOLISME NATRIUM

Natrium adalah kation primer dalam cairan

ekstraseluler dan merupakan komponen penting pada konduksi saraf dan fungsi seluler.¹² Tekanan osmotik di cairan ekstrasel sebagian besar ditentukan oleh garam mengandung natrium, khususnya dalam bentuk natrium klorida (NaCl) dan natrium bikarbonat (NaHCO₃).¹³

Asupan natrium berasal dari diet yang diabsorpsi oleh epitel mukosa usus halus saluran cerna dengan proses difusi dan diekskresikan melalui ginjal, saluran cerna, atau keringat di kulit.¹³ Absorpsi natrium dilakukan secara aktif dan dibawa oleh aliran darah ke ginjal. Aliran darah tersebut akan difiltrasi dan dikembalikan lagi ke aliran darah dalam jumlah yang cukup untuk mempertahankan kadar natrium dalam darah.¹⁴

Regulasi natrium berfungsi mempertahankan tekanan darah dan volume intravaskular yang adekuat.¹⁵ Tekanan darah dipantau oleh baroreseptor yang akan menyampaikan informasi ke pusat hipotalamus. Hipotalamus akan memberikan respons untuk mencapai homeostasis.¹

Alamat Korespondensi email: priscillacarmenita@gmail.com



Pengaturan natrium melibatkan sistem RAAS (Renin, Angiotensin, Aldosteron) dan sistem saraf simpatis yang meningkatkan retensi natrium dan vasokonstriksi.⁹ Sedangkan faktor natriuretik menghasilkan vasodilatasi.¹

Pengaturan natrium sendiri diatur oleh hormon aldosteron yang dikeluarkan dari kelenjar adrenal.¹⁶ Penurunan tekanan darah dan volume intravaskular akan memengaruhi pelepasan renin serta mengaktifkan sistem RAAS dan sistem saraf simpatis. Renin akan mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I dan merangsang angiotensin II untuk mensekresikan aldosteron dari korteks adrenal. Angiotensin II juga akan menyebabkan timbulnya rasa haus dan vasokonstriksi. Aldosteron akan merangsang ginjal untuk mengabsorpsi natrium dan mempertahankan homeostasis tubuh.¹⁷

Sistem yang berlawanan meningkatkan ekskresi

natrium dan vasodilatasi. *Atrial natriuretic peptide* (ANP) bekerja meningkatkan kehilangan natrium. ANP dilepaskan jika tekanan atrium jantung meningkat, menghasilkan natriuresis dan diuresis, merelaksasi otot polos pembuluh darah, dan menghambat pelepasan *antidiuretic hormone* (ADH), renin, dan aldosteron. *Brain natriuretic peptide* (BNP) memainkan peran serupa dalam mengatur homeostasis natrium.¹

SUMBER DIET NATRIUM DAN KALIUM

Data WHO menyimpulkan bahwa kelebihan konsumsi natrium berkaitan dengan peningkatan kejadian hipertensi dan penyakit kardiovaskular, seperti *stroke*. Oleh karena itu, mengurangi asupan natrium dapat membantu menurunkan kejadian penyakit-penyakit tersebut.¹⁸

Asupan minimum natrium yang diperlukan untuk fungsi tubuh diperkirakan sekitar 200-500 mg per hari. Batas yang direkomendasikan

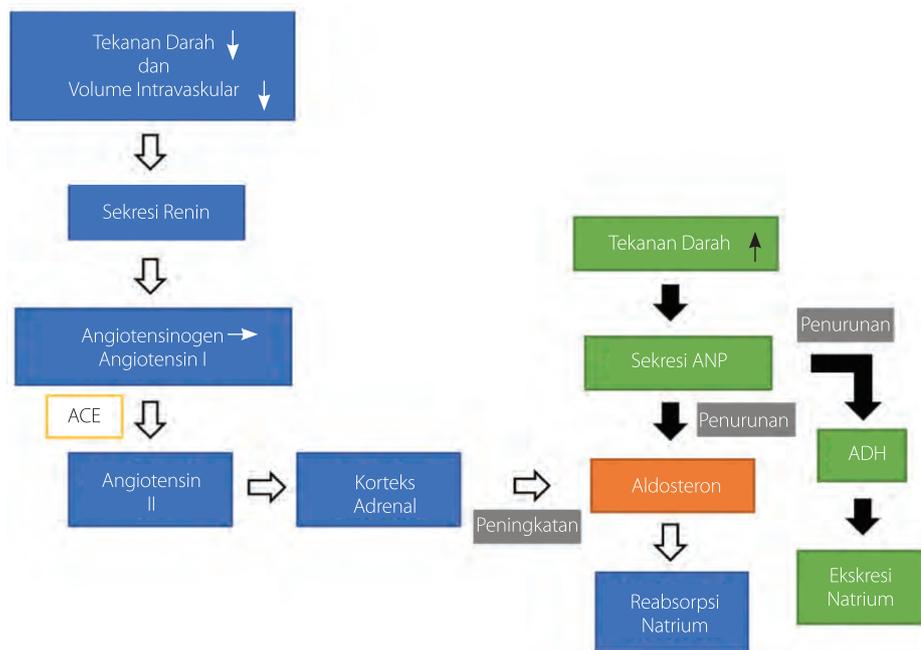
oleh WHO adalah 2 gram natrium per hari atau setara dengan 5 g garam per hari.⁸ Namun, data dari seluruh dunia menunjukkan bahwa rata-rata penduduk mengonsumsi natrium jauh di atas kebutuhan fisiologis minimalnya.⁸

Kalium merupakan elektrolit yang dapat membantu menurunkan tekanan darah. Meningkatkan asupan kalium dapat mengurangi risiko penyakit akibat natrium berlebih.¹⁹

ADAPTASI SUSUNAN SARAF TERHADAP HIPERNATREMIA

Peningkatan osmolalitas cairan ekstraseluler yang terjadi pada hipernatremia dapat menyebabkan pergerakan air keluar dari kompartemen seluler, sehingga menyebabkan penyusutan sel.²⁰ Penyusutan ini sangat berpengaruh pada fungsi sistem saraf pusat.²¹ Dalam beberapa jam, otak akan beradaptasi dengan stres hiperosmolar yang terjadi.²² Jumlah partikel aktif intraseluler akan meningkat untuk menarik air dan mengembalikan sel ke ukuran normal.¹

Langkah pertama melibatkan penyerapan zat terlarut untuk memindahkan air dari cairan serebrospinal, melalui ruang interstitial ke dalam kompartemen intraseluler untuk mengembalikan ukuran sel. Penyerapan zat terlarut ini dimulai dengan natrium, kalium, dan klorida diikuti oleh osmol idiogenik yang terdiri dari mioinositol, glutamin, glutamat, dan taurin.¹ Kejadian ini penting karena ketika otak berada dalam kondisi hipertonik, mekanisme kompensasi akan diaktifkan.²² Kumpulan osmolit dapat membuat otak menjadi sangat rentan terhadap pembengkakan sel.¹ Oleh karena itu, keadaan pasien harus selalu diawasi dan hipernatremia dikoreksi dengan sangat lambat, biasanya sekitar seminggu untuk mencegah terjadinya edema serebral.²⁰



Gambar 1. Metabolisme natrium.¹

Tabel 1. Sumber natrium dan kalium dari makanan.¹⁹

Makanan dengan Sumber Natrium Terbesar	Makanan dengan Sumber Kalium Terbesar
Makanan bertepung (roti, pizza, mie)	Pisang
Makanan berkuah	Jeruk
Camilan asin	Melon
Ayam	Kelapa
Keju	Bayam
Telur	Kentang

PENYEBAB

Hipernatremia menggambarkan keadaan defisit air tubuh total relatif terhadap kandungan natrium di dalam tubuh.²³ Kandungan natrium dalam tubuh dicerminkan oleh volume cairan ekstraseluler. Oleh karena itu, hipernatremia harus dipertimbangkan bersama dengan keadaan hipovolemik, euvolemik, dan hipervolemik.²⁴

a. Hipernatremia Hipovolemik

Hipernatremia hipovolemik terjadi karena



kehilangan natrium disertai kehilangan air dalam tubuh yang lebih besar.²⁵ Penyebab ekstrarenal hipernatremia hipovolemik antara lain muntah dan diare.²⁶ Penyebab renal termasuk terapi diuretik seperti *diuretic loop*.²⁵

Diuretic loop menghambat reabsorpsi natrium di bagian nefron dan dapat meningkatkan ekskresi air.²⁴ Diuresis osmotik juga dapat mengganggu kapasitas ginjal karena adanya zat hipertonik di distal lumen tubulus.

Gliserol dan manitol merupakan zat yang dapat menyebabkan diuresis osmotik yang mengakibatkan hipernatremia.²⁵

Tabel 2. Gejala hipernatremia.²⁵

Karakteristik Hipernatremia	Gejala Terkait
Disfungsi kognitif dan gejala yang berhubungan dengan penyusutan sel otak	<ul style="list-style-type: none"> ■ Letargi ■ <i>Obtundation</i> ■ <i>Confusion</i> ■ <i>Abnormal speech</i> ■ Iritabilitas ■ Kejang ■ Nistagmus ■ <i>Myoclonic jerks</i> ■ Spastisitas muskular ■ Defisit neurologi fokal ■ Mual atau muntah
Dehidrasi atau manifestasi klinis akibat depleksi volume	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tekanan darah ortostatik berubah ■ Takikardia ■ Oliguria ■ Mukosa oral kering ■ Turgor kulit abnormal ■ Aksila kering ■ Haus
Manifestasi klinis lain	<ul style="list-style-type: none"> ■ Penurunan berat badan ■ Kelemahan umum ■ Demam ■ Gangguan pernapasan

Tabel 3. Diagnosis banding hipernatremia.³¹

Hipernatremia Hipovolemik	
Kehilangan cairan tubuh (<i>burns</i> , keringat)	Dilihat dari klinis
Penggunaan diuretik	Dilihat dari klinis
Gangguan gastrointestinal (muntah, diare)	Dilihat dari klinis
<i>Osmotic diuresis</i> (penggunaan manitol, <i>enteral feeding</i>)	Peningkatan glukosa, Natrium biasanya meningkat setelah dikoreksi
Hipernatremia Euvolemik	
Diabetes insipidus sentral	Riwayat gangguan sistem saraf pusat, <i>urinary concentration</i> setelah administrasi <i>desmopressin</i>
Demam	Dilihat dari klinis
Hiperventilasi/ventilasi mekanik	Dilihat dari klinis
Hipodipsia	Dilihat dari klinis
Obat-obatan (<i>phenytoin</i> , <i>amphotericin</i>)	Riwayat pengobatan
Diabetes insipidus nefrogenik	Riwayat obat-obatan nefrotoksik (<i>amphotericin</i> , <i>demeclocycline</i>), <i>unconcentrated urine</i> setelah administrasi <i>desmopressin</i>
Hipernatremia Hipervolemik	
Hemodialisis	Riwayat klinis
Hiperaldosteron	Riwayat hipertensi dan hipokalemi

b. Hipernatremia Euvolemik

Hipernatremia euvolemik merupakan keadaan penurunan kadar air dalam tubuh dengan kadar natrium normal.²⁰ Penyebab ekstra renal adalah kehilangan air, seperti keringat berlebih.²⁵ Hal ini dapat menyebabkan kehilangan natrium, tetapi karena keringat bersifat hipotonik, hipernatremia dapat menyebabkan hipovolemia yang signifikan. Defisit air juga dapat terjadi pada penyebab renal seperti pada diabetes insipidus.²⁴

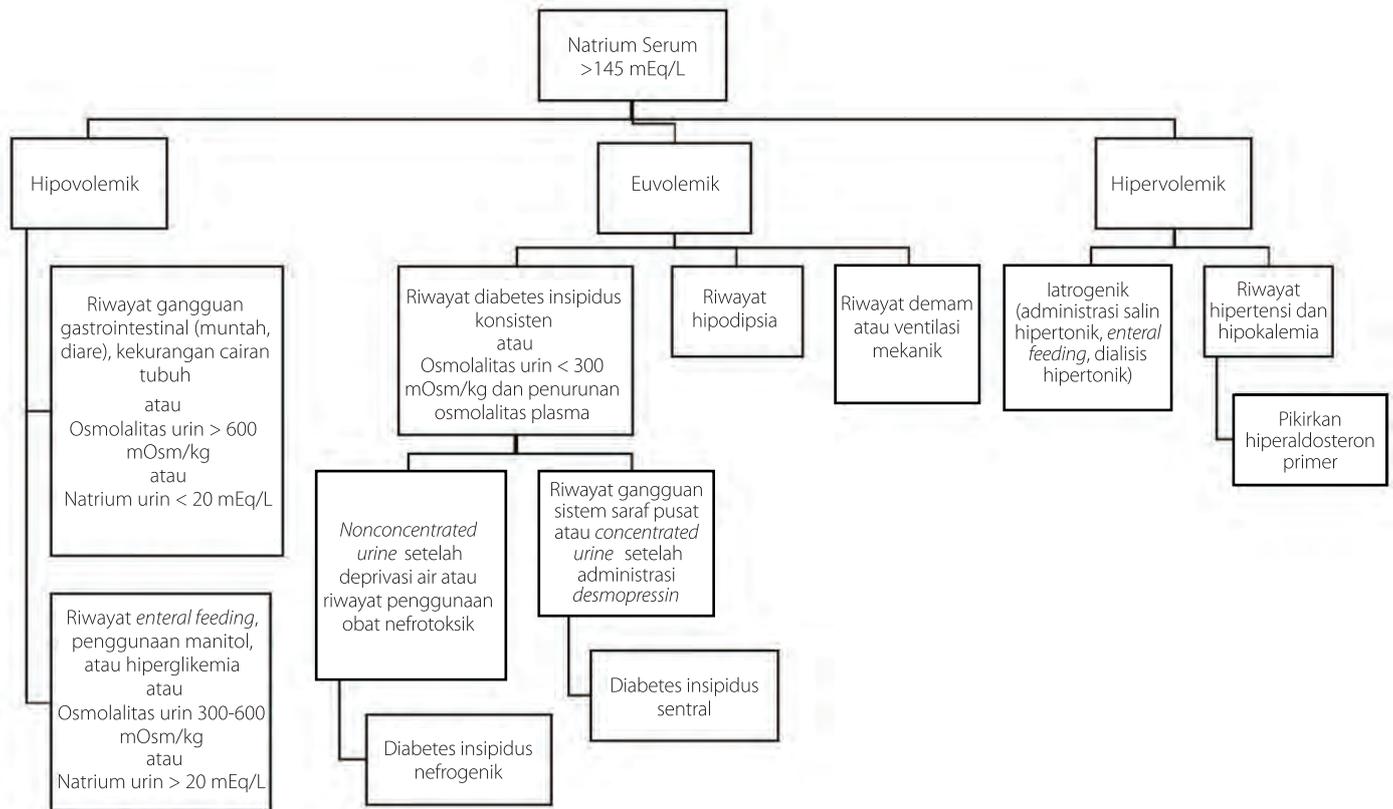
c. Hipernatremia Hipervolemik

Hipernatremia jarang dikaitkan dengan volume intravaskular yang berlebih.²⁷ Jenis hipervolemik dapat ditemukan pada pemberian natrium bikarbonat hipertonik yang berlebihan selama pengobatan asidosis laktat,²⁴ juga dapat disebabkan oleh pemberian salin hipertonik.²⁵ Komorbiditas meliputi disfungsi hati, disfungsi ginjal, atau hipoalbuminemia yang mungkin berkontribusi terhadap risiko retensi natrium.²⁰

GEJALA

Tanda dan gejala hipernatremia sebagian besar terkait dengan gangguan sistem saraf pusat akibat penyusutan sel otak,²⁸ terutama jika/saat konsentrasi natrium meningkat cepat.²⁷ Manifestasi hipernatremia bervariasi dari rasa haus, kelemahan, eksitabilitas neuromuskular, hiperrefleks, dan letargi menjadi *confusion*, kejang, atau koma.^{20,29} Hipernatremia akut yang terjadi dalam 48 jam dapat menyebabkan penyusutan sel otak secara tiba-tiba,²⁰ dapat menyebabkan ruptur pembuluh darah, perdarahan otak, perdarahan subaraknoid, atau bahkan kematian.²⁷ Komplikasi vaskular ini kebanyakan pada pasien anak dan neonatus.²⁰

Penurunan kesadaran juga dapat dikaitkan dengan tingkat keparahan hipernatremia.²⁹ Pasien hipernatremia kronis lebih dari 48 jam atau waktu inisiasi yang tidak diketahui berisiko lebih kecil menderita defisit neurologis parah karena mekanisme adaptif yang menghasilkan osmolit.³⁰ Namun, mekanisme adaptif terhadap hipernatremia kronis dapat menyebabkan edema serebri dan kejang jika dilakukan rehidrasi yang terlalu cepat ($\geq 0,5$ mmol/L/jam).²⁵



Gambar 2. Evaluasi hipernatremia.³¹

DIAGNOSIS

Diagnosis hipernatremia dimulai dari anamnesis dan pemeriksaan fisik³¹ untuk menentukan adanya penurunan volume cairan atau kelebihan natrium. Tes diagnostik lanjutan juga diperlukan.²⁴

Penentuan penyebab membutuhkan penilaian volume urin dan osmolalitas. Jika ekskresi urin meningkat, *water deprivation test* dapat membedakan keadaan poliuria seperti diabetes insipidus.³¹

TATA LAKSANA

Tujuan utama tata laksana adalah untuk mengganti volume intravaskular dan cairan bebas.²⁴ Hidrasi oral efektif pada pasien sadar tanpa gangguan gastrointestinal. Pada hipernatremia berat atau pada pasien yang tidak dapat minum karena muntah terus-menerus, dilakukan hidrasi secara intravena.³⁰

Hipernatremia yang terjadi dalam 24 jam terakhir harus diperbaiki dalam 24 jam berikutnya. Namun, hipernatremia kronis harus dikoreksi selama 48 jam, dan osmolalitas serum harus diturunkan tidak lebih cepat dari 0,5 mOsm/L/jam untuk menghindari edema serebral.²⁴

Pada hipernatremia dengan volume cairan ekstraseluler berlebih, defisit cairan dapat dikoreksi dengan dekstrosa 5% dalam air, dapat dilengkapi dengan *diuretic loop*. Namun, infus 5% dekstrosa dalam air yang terlalu cepat dapat menyebabkan glukosuria.²⁴

Pada pasien hipernatremia euvolemik, tata laksana menggunakan NaCl 5% dalam air dan pada pasien hipernatremia hipovolemik, dapat diberikan NaCl 0,45%, sebagai alternatif kombinasi NaCl 0,9% dan dekstrosa 5% dalam air, untuk menggantikan natrium dan cairan bebas.²⁴

PROGNOSIS

Prognosis hipernatremia dipengaruhi oleh keparahan peningkatan natrium.³² Komplikasi gangguan neurologis, seperti edema serebri, dapat terjadi apabila hipernatremia tidak dikoreksi atau koreksi terlalu agresif.³³

Morbiditas dan mortalitas pasien hipernatremia juga tinggi. Pada anak-anak, mortalitas hipernatremia akut dapat mencapai 70%. Sebaliknya, mortalitas pada hipernatremia kronis adalah 10%. Pada dewasa, konsentrasi serum natrium di atas 160 mmol/L

berhubungan dengan mortalitas 75% dan angka kematian mencerminkan tingkat kematian penyakit penyebab.³⁰

SIMPULAN

Natrium merupakan kation primer cairan ekstraseluler yang regulasinya melibatkan sistem RAAS dan sistem saraf simpatis. Peningkatan cepat konsentrasi natrium seperti pada hipernatremia dapat menyebabkan penyusutan sel yang dapat memicu mekanisme adaptif di otak yang sangat memengaruhi fungsi sistem saraf pusat; defisit dapat berupa kelemahan, hiperrefleks, dan eksitabilitas neuromuskular. Hipernatremia dihubungkan dengan hipovolemia, euvolemia, dan hipervolemia. Diagnosis melalui anamnesis lengkap, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neurologis, dan pemeriksaan penunjang diagnosis. Osmolalitas serum harus diturunkan tidak lebih cepat dari 0,5 mOsm/L/jam untuk menghindari edema serebral. Prognosis dipengaruhi oleh keparahan peningkatan natrium.



DAFTAR PUSTAKA

1. Diringer M. Neurologic manifestations of major electrolyte abnormalities. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 24]:705–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444635990000387>
2. Metheny NM, Metheny NM. *Fluid and electrolyte balance: Nursing considerations*. 5th ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Learning; 2012 .p. 398.
3. Jacoby N. Electrolyte disorders and the nervous system. *Continuum*. 2020;26(3):632–58.
4. Strazzullo P, Leclercq C. Sodium. *Advances in nutrition*. 2014;5(2):188–90.
5. Dolega ME, Monnier S, Brunel B, Joanny JF, Recho P, Cappello G. Extracellular matrix in multicellular aggregates acts as a pressure sensor controlling cell proliferation and motility. *eLife* 2021;10:e63258.
6. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: A community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018;392(10146):496–506.
7. Sodium intake of Canadians in 2017 [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/food-nutrition/sodium-intake-canadians-2017.html>
8. World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children [Internet]. 2012 [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77985>
9. Espay AJ. Neurologic complications of electrolyte disturbances and acid–base balance. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 24]:365–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040863000230>
10. Fofi L, Dall'Armi V, Durastanti L, Valenza A, Lorenzano S, Principe M, et al. An observational study on electrolyte disorders in the acute phase of ischemic stroke and their prognostic value. *J Clin Neurosci*. 2012;19(4):513–6.
11. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. *J Clin Neurol*. 2016;12(1):21.
12. Mahmood U, editor. *Fluid and electrolyte disorders*. IntechOpen [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/fluid-and-electrolyte-disorders>
13. Moenadjat Y, Madjid A, Siregar P, Wibisono LK, Loho T. *Gangguan keseimbangan air-elektrolit dan asam-basa: Fisiologi, patofisiologi, diagnosis, dan tatalaksana*. 3rd ed. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017.
14. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 21st edition. New York: McGraw Hill; 2022 .p. 1.
15. Minegishi S, Luft FC, Titze J, Kitada K. Sodium handling and interaction in numerous organs. *Am J Hypertens*. 2020;33(8):687–94.
16. Peri A. Management of hyponatremia: Causes, clinical aspects, differential diagnosis and treatment. *Expert Rev Endocrinol Metabolism*. 2019;14(1):13–21.
17. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, renin angiotensin system. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
18. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371(7):624–34.
19. CDC. Sodium and food sources [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/salt/food.htm>
20. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metabolism*. 2016;30(2):189–203.
21. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity—Hyponatremia and hypernatremia: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):272–86.
22. Sterns RH. Evidence for managing hypernatremia: Is it just hyponatremia in reverse? *CJASN*. 2019;14(5):645–7.
23. Qian Q. Hypernatremia. *CJASN*. 2019;14(3):432–4.
24. Hypernatremia - Endocrine and metabolic disorders [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/electrolyte-disorders/hypernatremia>
25. Yun G, Baek SH, Kim S. Evaluation and management of hypernatremia in adults: Clinical perspectives. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2022 Dec 29 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <http://www.kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2022.346>
26. Sonani B, Naganathan S, Al-Dhahir MA. Hypernatremia. *StatPearls* [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441960/>
27. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: A practical guide for physicians. *Postgrad Med*. 2016;128(3):299–306.
28. Sterns RH. Disorders of plasma sodium — Causes, consequences, and correction. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2015;372(1):55–65.
29. Arambewela MH, Somasundaram NP, Garusinghe C. Extreme hypernatremia as a probable cause of fatal arrhythmia: A case report. *J Med Case Reports*. 2016;10(1):272.
30. Kim SW. Hypernatremia: Successful treatment. *Electrolyte Blood Press*. 2006;4(2):66.



31. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: Hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):299–307.
32. Krummel T, Prinz E, Metten MA, Borni-Duval C, Bazin-Kara D, Charlin E, et al. Prognosis of patients with severe hyponatraemia is related not only to hyponatraemia but also to comorbidities and to medical management: Results of an observational retrospective study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):159.
33. Chauhan K, Pattharanitima P, Patel N, Duffy A, Saha A, Chaudhary K, et al. Rate of correction of hypernatremia and health outcomes in critically ill patients. *CJASN*. 2019;14(5):656–63.