

Akutna intoksikacija (otrovanje) vodom

Žuntar, Irena; Petrić, Zvonimir

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2021, 77, 43 - 58**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:397728>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Akutna intoksikacija (otrovanje) vodom

IRENA ŽUNTAR¹, ZVONIMIR PETRIĆ²

¹Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Samostalni kolegij Toksikologija, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

²Sveučilište u Göteborgu, Sahlgrenska Akademija, Institut za
Neuroznanost i Fiziologiju, Zavod za Farmakologiju (PKDM Unit),
Medicinaregatan 13, 40 530 Göteborg, Švedska

Uvod

Voda je neophodna za život svih živih bića i biljaka na Zemlji te se prema organizaciji Ujedinjenih Naroda (engl. *United Nations*, UN) ubraja u temeljno ljudsko pravo (1). Bez vode ljudi mogu preživjeti svega nekoliko dana (2, 3). Ona čini približno 60 – 70 % tjelesne mase čovjeka, pa tako čovjek prosječne mase od 70 kg ima oko 50 kg vode (4). Iako je udio vode znatno veći u male djece (75 % vode) u odnosu na stariju dob (otprilike 55 % vode), nepromjenjiva je njezina esencijalna uloga u staničnoj homeostazi i održavanju života (4, 5). Glavnina tekućine organizma nalazi se u stanicama (stanična ili intracelularna tekućina) i čini približno 50 % tjelesne mase čovjeka, dok je otprilike trećina u prostorima izvan stanica (izvanstanična ili ekstracelularna tekućina) i čini približno 20 % tjelesne mase. Tekućina se u organizmu nalazi u neprekinutom kretanju. Otprilike 15 % tjelesne mase izvanstanične tekućine čini međustanična (intersticijska) tekućina, a 5 % krvna (vaskularna) tekućina. Raspodjela tekućine između pojedinih odjeljaka moguća je zbog propusnosti kapilarnih stijenki i staničnih membrana za vodu, pa je tako tekućina krvne plazme u ravnoteži s međustaničnom, a ona sa staničnom. Voda koja je u organizam ušla putem probavnog sustava prelazi u krv, a isti volumen izlazi iz krvi i izlučuje se najvećim dijelom putem urina (4, 5). Održavanje ravnoteže vode je od primarnog značenja za organizam zbog održavanja unutarnjeg miljea (sredine) koji omogućuje kemijske reakcije tijekom metaboličkih procesa.

Poremećaj ravnoteže vode u smislu njezinog gubitka dovodi do eksikacije (isušenja), a što je poznatije pod nazivom dehidracija organizma (4). Manje je poznato da pretjerano uzimanje vode može dovesti do intoksikacije vodom (engl. *Water Intoxication*, WT; *Water Poisoning*) odnosno hiperhidratacije ili otrovanja vodom, a što može rezultirati štetnim učinkom na mozak, edemom mozga i u konačnici završiti smrću (4–10).

Cilj ovog stručnog rada je opisati mehanizam akutne intoksikacije (trovanja) vodom kao poremećaj ravnoteže vode uzrokovan njezinim prekomjernim uzimanjem u kratkom vremenu, a što u konačnici može dovesti do štetnog učinka na organizam s letalnim ishodom. Također, u ovom radu prikazane su preporuke zdravstvenih organizacija vezano za odgovarajuće potrebe organizma za vodom te istaknuta značajna uloga svih dionika zdravstvene skrbi i u ovom području, napose farmaceuta, kao lako dostupnih zdravstvenih djelatnika, pri edukaciji i očuvanju javnoga zdravlja.

Materijali i metode

Za pisanje ovog stručnog rada korištena je literatura iz znanstvenih i stručnih radova korištenjem literaturnih baza podataka (PubMed, Web of Science (WoS), OVID i dr.) te knjiga s područja fiziologije i biokemije. Također, kao izvori podataka korištene su i internetske stranice odnosno radovi zdravstvenih institucija vezano za preporuke odgovarajućeg unosa tekućine tj. vode. Ključne riječi za pretragu bile su: water intoxication, overhydration, hyponatremia, acute dysnatremia, polydipsia, cerebral edema i psychotic polydipsia. Literaturni podaci obuhvaćaju široki povijesni interval od 1923. do danas (2020.), a literaturni pregled obavljen je od 1.6.2020. do 3.9.2020.

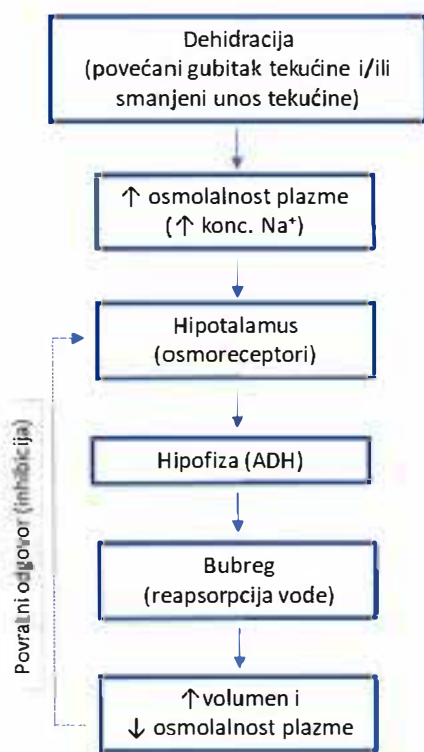
Rezultati i rasprava

Ravnoteža i odgovarajući dnevni unos vode

Za održavanje života, staničnu homeostazu, prijenos tvari kroz membrane, regulaciju temperature i funkcioniranje cirkulacije neophodna je voda pri čemu je u normalnim uvjetima u zdravom organizmu volumen vode koju organizam dobiva i volumen koji se izlučuje u stanju ravnoteže (4, 11, 12). Organizam dobiva vodu iz različitih izvora koji uključuju tekućinu koja se pije, tekućinu iz hrane i onu nastalu tijekom metaboličkih procesa, dok se voda iz organizma izlučuje urinom, stolicom, isparavanjem (znojenjem) i neosjetljivim isparavanjem (insenzibilnom perspiracijom) putem kože i pluća (4, 5). Ravnotežom vode upravljaju centri povratnim mehanizmom, a uključuju hipotalamus, hipofizu i bubrege (13–15). Na slici 1. jednostavno je prikazan povratni mehanizam

regulacije tekućine, vode, prilikom nedostatka tekućine u organizmu odnosno dehidracije. Kada se, primjerice, nedovoljnim unosom tekućine, poveća osmolalnost plazme iznad fiziološke granice (uz povećanu koncentraciju natrija, tj. hipernatrijemiju), a koja u većini osoba iznosi od 290 do 295 mOsm/kg vode, tada iz stražnjeg režnja hipofize dolazi do povećane sekrecije, odnosno lučenja vazopresina, peptidnog hormona koji se još naziva i antidiuretskim hormonom (ADH). Također, zbog povećane osmolalnosti plazme javlja se osjet žeđi (13). Osjet žeđi i lučenje ADH stimulira također i gubitak vode iz stanica zbog visokoga osmotskog tlaka izvanstanične tekućine. Kako osmotski tlak plazme ovisi najviše o koncentraciji natrija, tako i koncentracija natrija najviše utječe na ravnotežu tekućine (4, 5, 15). Nadalje, s obzirom da mineralokortikosteroidni hormon aldosteron, reninsko-angiotenzinski sustav i srčani natrijuretski peptidi kontroliraju ravnotežu natrija, posredno utječu na ravnotežu vode i na protok krvi kroz bubrege (4). Kako sva tjelesna tekućina, stanična i izvanstanična, ima

osmotski tlak, a koji ovisi o koncentraciji otopljenih tvari i stupnju njihove disocijacije, tako otopine istoga osmotskog tlaka imaju iste osmolalne koncentracije otopljenih tvari. Normalna osmolalnost plazme iznosi od 295 do 320 mOsm (4) odnosno osmotski tlak u normalno hidrirane osobe kreće od 285 – 295 mOsm/kg (16). Receptori za ADH nalaze se na membrani tubula bubrega te se slijedom reakcija u stanici povećava promet vode u intersticij uz pomoć kanalića za vodu, akvaporinima 2, dok se akvaporinima 3 i 4, koji nisu pod djelovanjem ADH, omogućuje stalna propusnost nefrona za vodu. Slijedom toga, dolazi do smanjenog izlučivanja, ekskrecije, vode, pa se veći udio vode koja se filtrirala u bubrežima vraća u krvnu cirkulaciju. Povećana renalna reapsorpcija vode dovodi do smanjenja osmolalnosti plazme, a što povratnim odgovorom smanjuje sekreciju ADH i žeđ. Rani sustav regulacije vode



Slika 1. ► Shema mehanizma ravnoteže vode i regulacije vode pri dehidraciji (Na⁺, ioni natrija; ADH, antidiuretski hormon).

uključuje lučenje ADH i izlučivanje malog volumena koncentrirane mokraće, a kasni žeđ i uzimanje vode. Obrnuti slijed zbivanja od opisanog u slučaju dehidracije događa se prilikom veće hidratacije, odnosno hipoosmolalnosti plazme sa smanjenom koncentracijom iona natrija (hiponatrijemija). Tom prilikom, luči se manje ADH iz hipofize, smanjuje se permeabilnost renalnih tubula za vodu, reapsorbira se manje vode i nastaje sve više razrijeđenog urina. Posljedično dolazi do koncentriranja tjelesne tekućine i vraćanja osmolalnosti plazme na normalnu razinu (4, 5, 13–15).

Iako se često može naći podatak kako je za normalno funkcioniranje organizma potrebno dnevno uzimati oko 2 litre vode (oko osam čaša), vrijedno je napomenuti kako još uvijek nema široko prihvaćenog konsenzusa oko definicije euhidratacije, odnosno, koji bi to točno bio »normalni« volumen vode u tijelu čovjeka s kojom su zadovoljene sve fiziološke funkcije organizma, pritom imajući na umu kompleksnost i dinamičnost sustava regulacije vode koji uključuje osim središnjeg živčanog sustava, nekoliko organskih sustava kao i velike interindividualne razlike (12). Tako je Nacionalna akademija medicine Sjedinjenih Američkih Država (engl. *U.S. National Academy of Medicine*, NAM) predstavila opsežno istraživanje vezano za ravnotežu vode i potrebe organizma za tekućinom te između ostaloga zaključila kako se individualna potreba za vodom značajno mijenja od dana do dana (ovisi o fizičkoj aktivnosti, klimi i vrsti prehrane) te da za neku osobu ne postoji stalna veličina dnevne potrebe za vodom (12, 17). Stoga se prema podacima iz istraživačke baze (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES III) razvio termin, odgovarajućeg volumena unosa vode (engl. *Adequate Intakes*, AI) iz medijana ukupnog dnevnog unosa vode (engl. *Daily Total Water Intakes*, TWI) (18). Vrijednosti preporučene od strane NAM-a osim za Ameriku vrijede i za Kanadu. Jednaku metodologiju kao i NAM primijenile su zdravstvene organizacije u Australiji i Novom Zelandu (19).

Drugačiji pristup primijenila je Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*, EFSA) pri čemu je AI za vodu različitih dobničkih skupina rezultat uočenih vrijednosti za europsku populaciju, poželjnih vrijednosti osmolalnosti urina kao i volumena TWI po Kcal tj. mjernoj jedinici koja se u prehrani koristi kao mjera energetskeg sastava hrane (20, 21). Slično kao i u izvještaju NAM-a, EFSA je ustvrdila da nema jedinstvene vrijednosti unosa vode za sve ljude kao niti za pojedine populacijske skupine iz razloga što individualna potreba za vodom ovisi o kalorijskom unosu, kapacitetu bubrega za koncentriranjem i razrjeđivanjem urina kao i gubitku vode izlučivanjem. Tako je EFSA definirala minimalnu potrebu za vodom kao volumen vode, a koja je

jednaka gubitku i koja onemogućuje neželjene učinke nastale nedostatkom vode, insuficijencijom, kao što je to u stanjima dehidracije (12, 21). Vrijednosti AI za vodu preporučene od strane EFSE i NAM-a za pojedine dobne skupine i skupine po spolu prikazane su u tablici 1.

U Australiji i Novom Zelandu preporučeni dnevni unos vode za odrasle osobe veći je od preporuka EFSE i NAM-a te za muškarce iznosi 3,4 L, a za žene 2,8 L (19). Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) je 2003. godine u izvješću (22) predstavila procijenjene preporuke dnevne potrebe za vodom, a koje je temeljila na prosječnim životnim uvjetima odraslog muškarca od 70 kg i odrasle žene od 58 kg. Tako je dnevna preporuka za muškarce 2,5 L, a za žene 2,2 L. Ako se radi o uvjetima veće vanjske temperature i/ili fizičke aktivnosti, tada je potreba za vodom veća te za oba spola iznosi 4,5 L. Preporuke za djecu izračunate su tako da je uzeto kako je 1 L vode potrebna za dijete od 10 kg te 0,75 L za dijete od 5 godina te ispada da je u prosječnim

Tablica 1. ▶ Vrijednosti odgovarajućeg dnevnog unosa vode (engl. *Adequate Intakes*, AI) koje su preporučile zdravstvene organizacije, Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*, EFSA) i Nacionalna akademija medicine Sjedinjenih Američkih Država (engl. *U.S. National Academy of Medicine*, NAM) (17, 21)

Skupina	Dob (spol)	AI ^a – EFSA ^b (L/dan)	AI – NAM ^c (L/dan)
Dojenčad	0 – 6 mjeseci (oba spola) ^d	0,10 – 0,19	0,70
	7 – 11 mjeseci (oba spola)	0,8 – 1,0	0,80
	1 – 2 godine (oba spola)	1,10 – 1,20	1,30
	2 – 3 godine (oba spola)	1,30	1,30
Djeca/ adolescenti	4 – 8 godina	1,60	1,70
	9 – 13 godina (dječaci)	2,10	2,40
	9 – 13 godina (djevojčice)	1,90	2,10
	14 – 18 godina (mladići)	2,50	3,30
	14 – 18 godina (djevojke)	2,00	2,30
Odrasli/starija dob	> 18 godina (muškarci)	2,50	3,70
	>18 godina (žene)	2,00	2,70
Trudnice		2,30	3,00
Dojilje		2,70	3,80

^a AI (engl. *Adequate Intakes*) odnosi se na volumen vode kojim se pokrivaju potrebe gotovo većine osoba u pojedinoj dobnoj skupini, a koja je pri tome zdrava, prosječno se hrani te je umjereno fizički aktivna. Vrijednosti se odnose na ukupan unos vode, odnosno zbroj kojeg čini unos vode za piće, unos putem napitaka i hrane.; ^b referenca pod brojem 21.; ^c referenca pod brojem 17.; ^d pretpostavlja se dojenje kao unos vode majčinim mlijekom.

uvjetima potrebno za djecu 1,0 L/dnevno, a u uvjetima pojačane aktivnosti pri višoj temperaturi 4,5 L/dnevno (22).

Zanimljivo je napomenuti kako gornja sigurnosna granica preporučenog dnevnog unosa nije postavljena, a razlog leži u činjenici da bubrezi zdrave odrasle osobe mogu izlučiti suvišak vode odnosno 0,7 -1,0 litara urina na sat (L/h) (20, 21).

Akutna intoksikacija (otrovanje) vodom

Rowntree je prvi 1923. godine opisao intoksikaciju vodom temeljem eksperimenta na životinjama (pas, mačka, zec i zamorac), kojima je aplicirao vodu iz slavine ili destiliranu vodu u kratkom vremenu (50 mL/kg tjelesne težine svakih 30 min) i to rektalnim putem, intravenozno, u želudac uz pomoć sonde i/ili uretralnog katetera, a sve u cilju kako bi uzrokovao predoziranje vodom (7). Također, prikupio je podatke ranijih studija u području humane fiziologije te ustvrdio kako se tijekom intoksikacije vodom u sisavaca razvijaju simptomi poput nemira, letargije, poliurije, proljeva, curenja sline, pjene iz usta, mučnine, povraćanja, trzanja mišića, konvulzija, i kome, a što u konačnici može završiti smrću (7). Nastavno na kasnije opisane slučajeve trovanja vodom u ljudi (8, 9, 23, 24), došlo se do zaključka kako prekomjerno uzimanje vode (prekomjerna hidratacija, polidipsija), a koje premašuje mogućnost njezinog izlučivanja iz organizma (kapacitet bubrega) ili pak uzimanje umjerenog volumena vode, ali u kombinaciji s poremećajem sekrecije ADH, uzrokuje štetne, toksične učinke na zdravlje (7, 12, 25). Shema mehanizma akutne intoksikacije vodom prilikom prekomjernog uzimanja vode u kratkom vremenu prikazana je na slici 2.

Prekomjerno uzimanje vode u kratkom vremenu praćeno je hiponatrijemijom (<135 mmol/L), a razvija se kao akutni poremećaj (obično manje od 24 h) (14, 26 – 30). Prevalencija hiponatrijemije je 15 – 30 %, a rizične skupine čine psihijatrijski bolesnici, djeca, starije osobe oslabljenih kognitivnih funkcija te i osobe izložene uvjetima intenzivnog fizičkog napora (26 – 28). Osim u ljudi, hiponatrijemija se može javiti i u životinja, primjerice teladi i odrasle stoke (31).

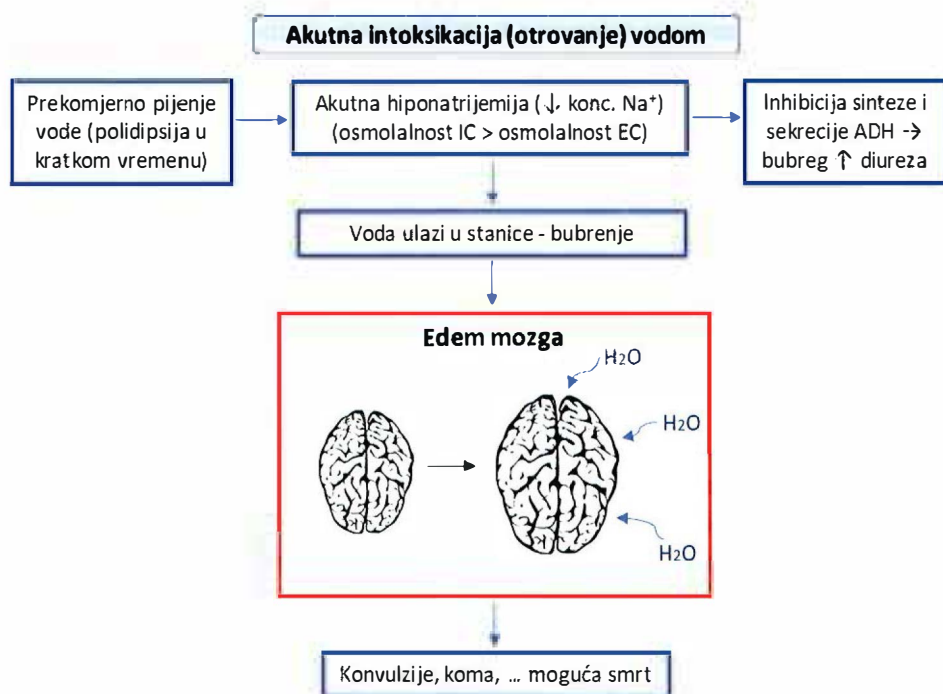
S druge strane, uzroci kronične hiponatrijemije mogu biti lijekovi (npr.: tiazidski diuretici), zatajenje srca, uznapredovale bolesti jetre i bubrega, kao i Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) (26–28).

Teška hiponatrijemija, koja je obično definirana koncentracijom natrija u serumu ispod 125 mmol/L, povezana je s pojavom neuroloških simptoma i većim mortalitetom, te je praćena simptomima kao što su mučnina, astenija, glavobolja, vrtoglavica, uznemirenost i epileptični napadaji (32). Prognoza kod

teške hiponatrijemije ovisi o brojnim činiteljima, uključujući i vrijeme potrebno za njezinu korekciju (27).

Smanjena koncentracija natrija u krvi uzrokuje inhibiciju sekrecije ADH, a što posljedično dovodi do povećane diureze, odnosno znatnijeg izlučivanja vode putem bubrega. Bubrezi zdrave osobe mogu procesuirati najviše 15 – 20 L vode dnevno, pri čemu osmolarnost urina pada ispod 300 – 400 mOsm/L (2, 33). Ako se volumen popijene vode ne može kompenzirati izlučivanjem putem urina, a to je u slučaju kada je premašena maksimalna brzina izlučivanja putem bubrega (uobičajeno iznosi 0,7 – 1,0 L/h), javlja se hiponatrijemija odnosno intoksikacija vodom ili hipotonična hiperhidratacija (7, 20, 25, 33). Shema mehanizma nastanka akutne intoksikacije vodom prikazana je na slici 2.

Navedeni poremećaj elektrolita vodi k stvaranju koncentracijskog gradijenta između izvanstaničnog i unutarstaničnog odjeljaka tekućine, a na što je



Slika 2. ► Shema mehanizma akutne intoksikacije vodom (Na⁺, ioni natrija; IC, intracelularna tekućina; EC, ekstralularna tekućina; ADH, antidiuretski hormon; H₂O, molekula vode) Crtež mozga u crvenom okviru ove slike nalazi se pod licencom »CC0 1.0 Univerzalno« (»Nema autorskih ni srodnih prava«), a preuzet je 27.6.2020. s poveznice <https://www.publicdomainpictures.net/en/view-image.php?image=184491&picture=human-brain>.

napose osjetljivo moždano tkivo. Stoga stanice mozga bubre, mozak otiče, dolazi do pritiska unutar kosti lubanje, odnosno do nastajanja moždanog edema. Druge stanice, poput stanica masnog tkiva i mišićnih stanica, a za razliku od moždanih koje su smještene unutar tvrdih kostiju lubanje, ipak do određene mjere mogu podnijeti bubrenje. Ujedno, one čine tkiva koja su meka i imaju mogućnost veće fleksibilnosti u usporedbi s mozgom.

Oštećenje mozga s povišenim intrakranijalnim tlakom ne može se sanirati u kratkom vremenu, a razlog je i postojanje krvno-moždane barijere. U tom se stanju javljaju ranije opisani simptomi te u konačnici, može doći do i smrtnog ishoda (14, 17, 20, 21, 33, 34). Podaci su pokazali da je hiponatrijemija fatalna u slučaju kada oticanje mozga premaši rigidnu granicu lubanje više od 5 – 8 %, pri čemu se osim edema još javlja i moždana hipoksija te gubitak vegetativnih funkcija (10, 35).

Zanimljivo je da je jedno istraživanje iz 2018. godine pokazalo kako prekomjerna hidratacija aktivira stanične kalcijeve kanale, Trpv4, moždanih glija stanica koje potom prenose informaciju, inhibirajući akcijski potencijal, neuronima osjetljivim na hidrataciju. Aminokiselina taurin je ta koja inhibira neurone osjetljive na hidrataciju. Opisana mogućnost mozga da detektira prekomjernu hidrataciju je od esencijalnog značenja za održavanje ravnoteže tekućine u organizmu i prevenciju poremećaja poput hiponatrijemije te otvara vrata novim terapeutskim i dijagnostičkim postupcima (36).

Akutne disnatrijemije, napose teške, imaju visoku smrtnost (oko 7 – 13 %) i zahtijevaju hitno liječenje (28). Zdravstvene preporuke opisane u smjernicama te preglednim znanstveno-stručnim radovima predlažu terapiju hipertoničnom otopinom natrijevog klorida (NaCl infuzijom uz diuretik furosemid, s ili bez manitola i glukoze, te deksametazon – za terapiju edema mozga) uz brzinu korekcije natrija u serumu od 0,5 - 1,0 mmol/L/h čime se postiže maksimalna korekcija od 8 – 12 mmol/L/24 h. To znači da se natrij u serumu korigira unutar 2 – 3 dana, a što može biti presudno za preživljavanje osobe (26, 28, 37). Pokazalo se da se brzom korekcijom (> 10 mmol/L/24 h) akutne hiponatrijemije može postići korekcija natrija u serumu od 20 – 50 mmol/L/24 h te spasiti život (28) kao i smanjiti rizik od komplikacija (29, 30).

Akutna intoksikacija vodom zabilježena je prvi put 1936. godine u bolesnika sa shizofrenijom (38) te se naziva psihogenom polidipsijom (39). Osim u oboljelih od shizofrenije (8, 40 – 44) s najvećom prevalencijom od 11 – 20 %, javlja se i u oboljelih od depresije (8, 45) i/ili onih koji pate od anksioznosti (tjeskobe) (46, 47). Uglavnom se radi o kompulzivnom pijenju vode, koje se češće javlja u žena (8, 14, 45 - 47). Osim toga, u literaturi su zabilježeni nenamjerni

slučajevi trovanja vodom tijekom intenzivnih vježbi i treninga (sportske manifestacije, primjerice maraton te vojne manifestacije i vježbe) (48–52), ali i prilikom prekomjerne hidratacije djece (53–57). Na žalost, opisani su i slučajevi zlostavljanja djece vodom kada im je prisilno davan veći volumen vode, a što je kod nekih završilo sa smrtnim ishodom (58–60). U korisnika droge popularno nazvane »ecstasy« (sintetička psihoaktivna droga, 3,4-metilendioksimetamfetamin, MDMA) također su zabilježeni smrtni slučajevi zbog voljnog i prekomjernog uzimanja vode, a često tijekom zabava (61–63) dok su se sporadični slučajevi javili pri nesmotreno organiziranom natjecanju u pijenju vode (64), detoksikacijskoj dijati (65), ali i kao komplikacija tijekom pripreme za neke od dijagnostičkih testova (66, 67).

Slijedom prethodnog napisanog o akutnoj hiponatrijemiji, vrijedno je upozoriti i na nedavni slučaj nenamjerne intoksikacije vodom kod novorođenčeta (68). Naime, petomjesečno dijete je kroz period od tri tjedna bilo hranjeno samo mješavinom bademovog »mlijeka« i vode (omjer 1:1), s ciljem »zdrave zamjene« za uobičajenu hranu za djecu te dobi. Posljedično, zbog hiponatrijemijom uzrokovanih konvulzija, odnosno prevelikog unosa vode, dijete je bilo u životnoj opasnosti. Nadalje, zanimljivi su i nedavno zabilježeni slučajevi intoksikacije vodom (69–72). Naime, inače zdravom pacijentu bilo je savjetovano da pije mnogo tekućine zbog kamenaca u mokraćnom sustavu (urolitijaza), a on je u neznanju i strahu od ponovne pojave kamenaca, kompulzivno uzimao vodu i to u količinama od 10 L na dan, završivši tako u teškoj hiponatrijemiji, uz pojavu toničko-kloničkih napadaja i razvoja rabdomiolize (69). U drugom se slučaju otrovanje vodom dogodilo u jedne pacijentice nakon operativnog postupka i obavljene histeroskopije (endoskopski zahvat pregleda unutrašnjosti maternice). Naime, tijekom postupka korištena je tekućina za intrauterinsku distenziju, te je došlo do njezine sistemske apsorpcije, a što je rezultiralo postoperativnim srčanim zastojem (70). Nadalje, jedna je pacijentica s dijagnozom shizofrenije prilikom boravka u bolnici popila prekomjernu količinu vode (minimalno 4,5 L) koja je rezultirala edemom mozga (71), dok je u posljednjem slučaju (72), pacijent popio više od 10 L vode unazad 10 sati, također razvivši edem mozga, hiponatrijemiju, te toničko-kloničke napadaje. Nasreću, svi pacijenti opisani u ovim nedavnim slučajevima akutnog trovanja vodom uspjeli su preživjeti zahvaljujući brznoj reakciji medicinskog osoblja.

Kako se maksimalni dnevni volumen vode koji organizam može tolerirati ne može definirati s obzirom na razlike između pojedinih populacijskih skupina (odrasli vs. djeca), razlika između pojedinih individua, okolišnih faktora (temperatura okoline) i zdravstvenog stanja organizma, tako se ne može definirati

sigurni granični volumen jer neke osobe mogu tolerirati volumen vode od 3 do 10 litara vode na sat, kao što je to slučaj u sportaša koji se izrazito znoje (73) dok isti volumen može pak biti koban za druge osobe (14, 21). Tako podaci ukazuju da bubrezi zdrave osobe mogu tolerirati unos od oko 10 – 20 L vode dnevno (2, 14, 33) iako je pokazano da je moguće inducirati hiponatrijemiju na način da zdrava osoba koja miruje popije oko 3 – 4 L vode u sat vremena (7, 39). Volumen vode koji ima za posljedicu hiponatrijemiju, odnosno, hipoosmolalnu intoksikaciju vodom odnosi se na volumen uzete vode u kratkom vremenu, a koji organizam ne može kompenzirati izlučivanjem vrlo razrijeđenog urina pri maksimalnom nastajanju urina, a koji je za odraslu osobu od oko jedne litre po satu (21).

Budući da je Farmaceutski glasnik glasilo Hrvatskog farmaceutskog društva koje ima dugogodišnju tradiciju u informiranju farmaceuta, držimo korisnim na kraju ovog poglavlja ukratko opisati Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona induciran lijekovima (engl. *drug-induced SIADH*), s obzirom da je povezan s nastankom hiponatrijemije.

Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) induciran lijekovima (engl. drug-induced SIADH)

Ukratko, SIADH je usko povezan s hiponatrijemijom, jer u bubrezima ne dolazi do odgovarajućeg odgovora na lučenje ADH, neovisno o osmolalnosti plazme. Zbog suviška ADH, reapsorpcija vode se povećava, što posljedično vodi u hipervolemiju. Drugim riječima, takvo stanje dovodi do hipoosmotske hiponatrijemije, ali ona nije u ovom slučaju akutna jer se ne razvija dovoljno brzo, kao pri akutnoj intoksikaciji vodom (26). Stoga je prva linija terapije, promptna restrikcija unosa vode i revizija medikacijske povijesti kod takvih pacijenata (74).

Naime, vrlo je čest slučaj da psihotični pacijenti pokazuju ekscesivna ponašanja koja se, između ostaloga, manifestiraju kao prekomjerno pijenje vode, dok čak 6 – 10 % hospitaliziranih pacijenata ima izraženu polidipsiju (psihotična polidipsija) koja još više pridonosi razvoju hiponatrijemije. Nadalje, većina hospitaliziranih pacijenata s hiponatrijemijom, u jednoj studiji je dobivala i karbamazepin, koji je najčešći uzrok SIADH-a induciranog lijekovima (42, 75).

Od ostalih lijekova i ksenobiotika, u literaturi se navode, uz već spomenuti karbamazepin, triciklički antidepresivi, haloperidol, agonisti dopamina, oksitocin, opijati, nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACE inhibitori), ciklofosamid, vinkristin, okskarbamazepin, klopazepin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *Selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), amiodaron, te nikotin i

ecstasy, kao mogući uzroci SIADH (76, 77). Stoga je bitno imati na umu kako i farmakološke intervencije, indirektno, mogu ipak negativno utjecati na akutnu intoksikaciju vodom i pridonijeti još većoj hiponatrijemiji, ukoliko za to postoje određeni preduvjeti.

Zaključak

Voda je neophodna za život i njezina dostupnost predstavlja osnovno ljudsko pravo. Voda je od esencijalne koristi za odvijanje metaboličkih procesa, prijenos tvari putem staničnih membrana, regulaciju temperature te normalno funkcioniranje cirkulacije kao i sveukupnog živog organizma. Vrijednosti odgovarajućeg dnevnog unosa vode preporučene od EFSE za odrasle zdrave osobe, na prosječnoj prehrani te umjerenoj fizičkoj aktivnosti, iznose, za žene 2,0 L i muškarce 2,5 L. Potrebno je istaknuti da se radi o ukupnom dnevnom unosu, dakle unosu vode koji predstavlja zbroj (volumen popijene vode + voda iz drugih pića i napitaka + voda iz hrane), a ne volumenu koji se uzima samo pijenjem.

Prekomjerni unos vode u kratkom vremenu, odnosno akutna intoksikacija vodom, događa se zbog hipervolemije, poremećaja ravnoteže vode i elektrolita, odnosno hiponatrijemije, te zbog toga što unos vode premašuje kapacitet bubrega za izlučivanje razrijeđenog urina.

Od svih organa, ljudski mozak je najosjetljiviji na akutnu intoksikaciju vodom. Naime, zbog hipoosmolalnosti krvi dolazi do bubrenja moždanih stanica, edema mozga i moguće smrti. Stoga je od presudnog značenja sudjelovanje svih zdravstvenih djelatnika u edukaciji i očuvanju zdravlja ljudi, te napose farmaceuta kao onih najdostupnijih, i u ovom području, odnosno da imaju na umu moguću intoksikaciju vodom kako bi se prevenirali mogući fatalni ishodi. Područja koja smatramo bitnim za istaknuti u smislu uloge farmaceuta u očuvanju zdravlja ljudi, odnosno javnog zdravlja su: dnevne odgovarajuće potrebe za vodom (npr. razlike u djece i odraslih), oprez pri treninzima, različitim postupcima dijeta za smanjivanje tjelesne mase, kao i mogućem pretjeranom hidratiziranju organizma u ljetnim mjesecima, posebice u skupini djece, ali i ovisnika o drogama.

Može se naglasiti kako na razvoj hiponatrijemije pri akutnoj intoksikaciji vodom, direktno mogu utjecati nepromišljene odluke u mijenjaju prehrambenih navika u djece, ali i odraslih. Također, indirektno postoje određene farmakološke intervencije koje mogu pak inducirati Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH), što još više može pogoršati hiponatrijemiju. Potonje je zabilježeno u slučajevima pacijenata s psihotičnom polidipsijom, a koji su u terapiji imali određene lijekove.

1-2
2021

Acute Water Intoxication (Water Poisoning)

I. Žuntar, Z. Petrić

Abstract Water is one of the most important substances on earth and without it - life as we know it would be impossible. Water is also an essential substance for the maintenance of human health, as it carries many nutrients, oxygen, and other important molecules. On the other hand, if taken in large amounts, water can pose a serious health risk. Namely, excessive water intake causes acute water intoxication, i.e., acute water poisoning. Signs of acute water intoxication may include vomiting, nausea, confusion, and convulsions. Cases of acute water intoxication have been well described and documented to date in all age groups, including infants and small children. The cause of death from acute water intoxication is related to severe hyponatremia and brain edema. As drug-induced SIADH poses a risk of a further worsening of hyponatremia, all health care professionals, including pharmacists and clinical pharmacists, must keep in mind the importance of taking accurate and detailed medication history.

1. United Nations General Assembly. The human right to water and sanitation. Resolution A/RES/64/292. United Nations General Assembly, srpanj 2010. https://www.unescwa.org/sites/www.unescwa.org/files/un_resolutions/a_res_64_292_e.pdf, datum pristupa: 26.6.2020.
2. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health. *Nutr Rev.* 2010; 68:439–58.
3. Nicolaidis, S. Physiology of thirst. U: Arnaud MJ (ur.). *Hydration Throughout Life.* Montrouge: John Libbey Eurotext, 1998; 247.
4. Štraus B, Dodig S. *Voda i elektroliti: U: Štrausova medicinska biokemija. Čvorišćec D, Čepelak I (ur.).* Zagreb: Medicinska naklada, 2009; 55–82.
5. Hall JE. *The Body Fluid Compartments: Extracellular and Intracellular Fluids; Edema.* U: Hall J. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 285–301.
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for water. *EFSA J.* 2010; 8:1459–1507.
7. Rowntree LG. Water Intoxication. *Arch Intern Med.* 1923; 32:157–174.
8. Singh S, Padi MH, Bullard H, Freeman H. Water intoxication in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1985; 146:127–131.
9. Sjoblom E, Hojer J, Ludwigs U, Pirskanen R. Fatal hyponatraemic brain oedema due to common gastroenteritis with accidental water intoxication. *Intensive Care Med.* 1997; 23:348–350.

10. Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S, Dugas JP, Homan MD, Lewis DP, Maughan RJ, Miller KC, Montain SJ, Rehner NJ, Roberts WO, Rogers IR, Siegel AJ, Stuemple KJ, Winger JM, Verbalis JG. Statement of the Third International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Carlsbad, California, 2015. *Clin J Sport Med.* 2015; 25:303–320.
11. Bak A, Tsiami A. Review on Mechanisms, Importance of Homeostasis and Fluid Imbalances in the Elderly. *Curr Res Nutr Food Sci.* 2016; 4:1–7.
12. Armstrong LE, Johnson EC. Water Intake, Water Balance, and the Elusive Daily Water Requirement. *Nutrients.* 2018; 10:1928.
13. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med.* 2015; 372:1349–1358.
14. Hew-Butler T, Smith-Hale V, Pollard-McGrandy A, VanSumeren M. Of Mice and Men – The Physiology, Psychology, and Pathology of Overhydration. *Nutrients.* 2019; 11:1539.
15. Hall JE. Urine Concentration and Dilution; Regulation of Extracellular Fluid Osmolarity and Sodium Concentration. U: Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; 345–360.
16. Manz F, Wentz A. 24-h hydration status: Parameters, epidemiology and recommendations. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57:101–108.
17. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: The National Academies Press, 2005.
18. The third national health and nutrition examination survey (NHANES III 1988–1994). <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes3/3a/VIFSE-acc.pdf>, datum pristupa: 27.6.2020.
19. National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2006.
20. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for water. *EFSA J.* 2010; 8:1459–1507.
21. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary reference values for nutrients: Summary report. *EFSA Support Publ.* 2017:e15121. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>, datum pristupa: 27.6.2020.
22. Howard G, Bartram J. Domestic Water Quantity, Service, Level and Health. Geneva: World Health Organization (WHO) Press, 2003.
23. Helwig FC, Schutz CB, Kuhn HP. Water intoxication. Moribund patient cured by administration of hypertonic salt solution. *JAMA.* 1938; 110:644–645.
24. Sarvesvaran R. Dilute the poison – A case of fatal water intoxication. *Med Sci Law* 1984; 24:92–94.
25. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17:471–503.
26. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Biesen WV, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170:G1–47.

27. Darmon M, Pichon M, Schwebel C, Ruckly S, Adrie C, Haouache H, Azoulay E, Bouadma L, Clec'h C, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Goldgran-Toledano D, Khallel H, Argaud L, Dumenil AS, Jamali S, Allaouchiche B, Zeni F, Timsit JF. Influence of early dysnatremia correction on survival of critically ill patients. *Shock*. 2014; 41:394–399.
28. Joergensen D, Tazmini K, Jacobsen D. Acute Dysnatremias - a dangerous and overlooked clinical problem. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019; 27:58.
29. Sterns RH. Disorders of plasma sodium. *N Engl J Med*. 2015; 372:55–65.
30. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013; 126:S1–42.
31. Kawahara N, Ofuji S, Abe S, Tanaka A, Uematsu M, Ogata Y. Water intoxication in adult cattle. *Jpn J Vet Res*. 2016; 64:159–164.
32. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichte AB, Buhl D, Schwarz C, Funk GC, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med*. 2012; 125:e1–125.e7.
33. Radojevic N, Bjelogrić B, Aleksic V, Rancic N, Samardzic M, Petkovic S, Savic S. Forensic aspects of water intoxication: four case reports and review of relevant literature. *Forensic Sci Int*. 2012; 220:1–5.
34. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the Brain. *Kidney Int Rep*. 2018; 3:24–35.
35. Ayus JC, Varon J, Arie AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann. Intern. Med*. 2000; 132:711–714.
36. Ciura S, Prager-Khoutorsky M, Thirouin ZS, Wyrosdic JC, Olson JE, Liedtke W, Bourque CW. Trpv4 Mediates Hypotonic Inhibition of Central Osmosensory Neurons via Taurine Gliotransmission. *Cell Reports*. 2018; 23:2245–2253.
37. Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care*. 2013; 17:206.
38. Sleeper FH, Jellinek EM. A comparative physiologic, psychologic, and psychiatric study of polyuric and non-polyuric schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis*. 1936; 83:557–563.
39. Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: Etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2007; 9:236–241.
40. Gill M, McCauley M. Psychogenic polydipsia: the result, or cause of, deteriorating psychotic symptoms? A case report of the consequences of water intoxication. *Case Rep Psychiatry*. 2015; 2015:846459.
41. Bhatia MS, Goyal A, Saha R, Doval N. Psychogenic Polydipsia - Management Challenges. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2017; 29:180–183.
42. Mercier-Guidez E, Loas G. Polydipsia and water intoxication in 353 psychiatric inpatients: an epidemiological and psychopathological study. *Eur Psychiatry*. 2000; 15:306–311.
43. Aukst-Margetić B, Margetić B. Polidipsija i hiponatremija u bolesnika sa shizofrenijom. *Socijalna psihijatrija*. 2000; 28:131–138.

44. Planjar-Prvan M, Bielen I. Hiponatrijemička encefalopatija uzrokovana psihogenom polidipsijom. *Glas pul boln.* 2008; 5:108–111.
45. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med.* 1980; 140:1639–1642.
46. Williams ST, Kores RC. Psychogenic polydipsia: Comparison of a community sample with an institutionalized population. *Psychiatry Res.* 2011; 187:310–311.
47. Lee S, Chow CC, Koo LC. Altered state of consciousness in a compulsive water drinker. *Br J Psychiatry.* 1989; 154:556–558.
48. Hew-Butler T, Loi V, Pani A, Rosner MH. Exercise-Associated Hyponatremia: 2017 Update. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4:21.
49. Myers TM, Hoffman MD. Hiker Fatality From Severe Hyponatremia in Grand Canyon National Park. *Wilderness Environ Med.* 2015; 26:371–374.
50. Noakes TD, Speedy DB. Case proven: exercise associated hyponatraemia is due to overdrinking. So why did it take 20 years before the original evidence was accepted? *Br J Sports Med.* 2006; 40:567–72.
51. Gardner JW. Death by water intoxication. *Mil Med.* 2002; 167:432–434.
52. O'Brien KK, Montain SJ, Corr WP, Sawka MN, Knapik JJ, Craig SC. Hyponatremia associated with overhydration in U.S. Army trainees. *Mil Med.* 2001; 166:405–410.
53. Hsu WF, Wang CC, Chen SJ, Lu YC, Hu CF, Huang SW, Wang DS, Hsu YJ, Fan HC. Water intoxication induced status epilepticus in two children. *J Med Sci.* 2014; 34:77–80.
54. Kayani RM, Ramnarayan P. Water intoxication and the heat wave. *Arch Dis Child.* 2007; 92:90–91.
55. Wong KC, Ng DKK. Water Intoxication in a 7-month Infant. *HK J Paediatr.* 2002; 7:165–168.
56. Bruce RC, Kliegman RM. Hyponatremic seizures secondary to oral water intoxication in infancy: association with commercial bottled drinking water. *Pediatrics.* 1997; 100:E4.
57. Vanaprucks V, Prapaitrakul K. Water intoxication and hyponatraemic convulsions in neonates. *Arch Dis Child.* 1989; 64:734–735.
58. Metheny NA, Meert KL. Water Intoxication and Child Abuse. *J Emerg Nurs.* 2018; 44:13–18.
59. Joo MA, Kim EY. Hyponatremia caused by excessive intake of water as a form of child abuse. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013; 18:95–98.
60. Arieff AI, Kronlund BA. Fatal Child Abuse by Forced Water Intoxication. *Pediatrics.* 1999; 103:1292–1295.
61. Thakkar A, Parekh K, El Hachem K, Mohanraj EM. A Case of MDMA-Associated Cerebral and Pulmonary Edema Requiring ECMO. *Case Rep Crit Care.* 2017; 2017:6417012.
62. Balmelli C, Kupferschmidt H, Rentsch K, Schneemann M. Tödliches Hirnödem nach Einnahme von Ecstasy und Benzylpiperazin (Fatal brain edema after ingestion of ecstasy and benzylpiperazine). *Dtsch Med Wochenschr.* 2001; 126:809–811.
63. Matthai SM, Davidson DC, Sills JA, Alexandrou D. Cerebral oedema after ingestion of MDMA («ecstasy») and unrestricted intake of water. *BMJ.* 1996; 312:1359.

64. Woman in water drinking contest dies, 28-year-old was competing to win a video game system. Associated Press 15.1.2007. http://www.nbcnews.com/id/16637195/ns/health-health_care/t/woman-water-drinking-contest-dies/#.XwOVKCgzaUk, datum pristupa: 1.7.2020.
65. Hutchinson M. The dangers of too much detox. BBC News 23.7.2008. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7521137.stm>, datum pristupa: 1.7.2020.
66. Su M, Woo HH. Severe Hyponatremia from Water Intoxication Associated with Preparation for a Urine Flow Study. J Med Cases. 2012; 3:123–125.
67. Windpessl M, Schwarz C, Wallner M. Bowel prep hyponatremia – a state of acute water intoxication facilitated by low dietary solute intake: case report and literature review. BMC Nephrol. 2017; 18:54.
68. Houck J, Ganti L, Vera AE. A Case of Hyponatremia-induced Seizures in an Infant Secondary to Water Intoxication from the Use of Almond Milk. Cureus 11:e5899.
69. Fernando S, Sivagnanam F, Rathish D. A compulsive act of excess water intake leading to hyponatraemia and rhabdomyolysis: a case report. Int J Emerg Med. 2019; 12:34.
70. Liao C, Lo C, Yu M. et al. Life-threatening acute water intoxication in a woman undergoing hysteroscopic myomectomy: a case report and review of the literature. BMC Women's Health 2020; 20:52.
71. Takaoka Y, Akaho R, Inada K, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Due to Acute Water Intoxication in a Patient with Schizophrenia. Int Med Case Rep J. 2020; 13:117–121.
72. Austin A, Saha BK, Giampa J, Beegle SH. Rapid reversal of diffuse cerebral edema with correction of serum sodium in acute water intoxication, J Clin Neurosci. 2020; 78:409–410.
73. Godek SF, Bartolozzi AR, Godek JJ. Sweat rate and fluid turnover in American football players compared with runners in a hot and humid environment. Br J Sports Med. 2005; 39:205–211.
74. Pillai BP, Unnikrishnan AG, Pavithran PV. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Revisiting a classical endocrine disorder. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15:208–215.
75. Yamashiro M, Hasegawa H, Matsuda A, Kinoshita M, Matsumura O, Isoda K, Mitarai T. A case of water intoxication with prolonged hyponatremia caused by excessive water drinking and secondary SIADH. Case Rep Nephrol Urol. 2013; 3:147–152.
76. Shepshelovich D, Schechter A, Calvayrsky B, Diker-Cohen T, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83:1801–1807.
77. Parenti G, Ricca V, Zogheri A, Serio M, Mannelli M, Peri A. A case of hyponatremia caused by central hypocortisolism. Nat Rev Endocrinol. 2007; 3:369–375.

Primljeno 7. srpnja 2020.