

HİPONATREMİ: KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TEDAVİ

HYPONATREMIA : CLINICAL EVALUATION AND TREATMENT

Sema Akman, Ayfer Gür Güven

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, ANTALYA

Hiponatremi en sık karşılaşılan ve özellikle hastanede yatan hastalarda görülen elektrolit bozukluğudur. Genellikle sıvı tedavisi sırasında ve su dengesi bozukluklarında ortaya çıkar.

Hiponatreminin Değerlendirilmesi

Serum sodyum değerinin 130 meq/ L' nin altında bulunması hiponatremi olarak değerlendirilir. Ancak klinik değerlendirme yapmadan önce, bu değer gerçek hiponatremi olup olmadığını irdelenmesi gerekir. Pseudohiponatremi olarak irdeleneceğimiz durumların başında izozozmalar hiponatremiler gelir. Bu, hiperlipidemi (> 5 gr / di), hiperproteinemi (> 10 gr / di) ve gliserinle barsak irrigasyonu gibi durumlarda sözkonusudur. Tam plazmadaki sodyum konsantrasyonu 151 meq / L dir. Plazmanın % 94' ü sudur. Plazma suyunda sodyum konsantrasyonu ise 135 - 145 meq / L bulunur. Serum sodyum ölçümü iyon-spesifik elektrotlarla yapılmıyor ise; alev fotometresi serumdaki total sodyumun suda eriyen ve erimeyen komponentlerini birlikte ölçtüğünden ve yukarıdaki koşullarda plazma suyu azaldığından, suda eriyen sodyum kompartmanı azalır ve sodyum düşük bulunur. Hiperozmalar hiponatremi ise mannitol veya kontrast madde infüzyonundan sonra oluşabilir. Burada serumdaki total sodyum miktarı değişmediği halde, hiperozmalar intravasküler kompartmana interstisyumdan suyun diffüzyonu olacağından serum sodyumu düşük bulunur. Hiperglisemide de dikkatli değerlendirme yapılması gerekir. Akut gelişen hipeglisemilerde, ekstraselüler sıvının tonisitesi yükselir ve suyun ozmotik fark nedeniyle hücrelerden plazmaya çekilmesi ve dilüsyonel hiponatremi oluşturması söz konusu olabilir. Serum glukozunda her 100 mg/ di artışta, serum ozmolalitesi 1,9-2,1 mOsm yükselir ve serum sodyumunda 1,6 - 1,8 mEq/L azalma gözlenir. Uzun süren hipeglisemilerde ise ozmotik diüzeze bağlı olarak sodyum kaybı ve gerçek hiponatremi oluşması söz konusu olabilir. Son yılların popüler tedavi aracı olan

yüksek doz immunoglobulin infüzyonlarının da, laboratuardaki ölçüm yöntemlerini etkileyerek pseudohiponatremi ve hipomagnezemi oluşturduğu rapor edilmiştir (1).

Gerçek hiponatremide hipoozmolalite söz konusudur. Böyle bir durumda etyolojik tanıyı ve tedaviyi yönlendirecek olan, öncelikle total vücut suyunun kaybı veya artması veya değişmemiş olmasıdır.

Hipovolemik hipoozmolar hiponatremi en sık gözlenen klinik tablodur. Genellikle gastrointestinal, ve renal kayıplara bağlıdır (**Tablo 1**). Basit bir gastroenteritin, uygun tedavi edilmez ise, fatal seyredebileceği unutulmamalıdır (2). Her olguda klasik etyolojik tablo gözden geçirilmelidir. Örneğin premature bir bebekte, hiponatreminin nedeni hipertansiyon olabilir (Pressure natriuresis) (3).

Euvolemik (Normovolemik) hiponatremide hipoozmolar durumlar daha komplikedir ve klinisyenlerce de tamamen açıklanamamaktadır (**Tablo 2**).

Konjenital hipotroidide hiponatremi gelişebilir. Troid hormonunun etkisi direk olarak proksimal tubul hücreleri üzerindedir: Sodyum-potasyum ATPaz gen ekspresyonunu uyarır; eksikliğinde, enzim aktivitesi ve sodyum reabsorbs iyonu azalır (4). Antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasının da daha fazla uyarıldığı bilinmektedir.

Hiponatremi oluşturabilen ilaçların listesi her geçen gün artmaktadır. İlaçların bir kısmı ADH benzeri etki göstererek, bir kısmı ADH sekresyonunu artırarak, bir kısmı da ADH'nin renal yanıtını güçlendirerek hiponatremiye yol açabilirler (**Tablo 3**).

Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID), renal perfüzyonu azaltarak ve prostoglandin sentezini inhibe ederek hiponatremi yapabilirler (5). Kemoterapide kullanılan ilaçların ve dezmozopressinin hiponatremiye yol açabileceği bildirilmiştir (6,7).

Tablo 1: Hipovolemik- Hipoozmolar Hiponatremi Nedenleri

- 1. Gastrointestinal kayıplar**
Enfeksiyöz ishaller
Ozmotik ishaller
Primer mukozal bozukluklar
Kusma, fistüller, lavajlar
- 2. Renal tuz kaybı**
Preterm bebekler (< 32 hafta)
Hipoplazi, displazi
Üriner sistem anomalileri
Medüller kistik böbrek, juvenil nefronoftizi
Tubuler hastalıklar
Diüretik kullanımı
Akut tubuler nekroz
Pseudohipoaldosteronizm
- 3. Deri yolu ile kayıp**
Yanıklar
Pankreasın kistik fibrozu
Yüksek çevre ısı
- 4. Adrenal nedenler**
Addison
Konjenital adrenal hiperplazi
Hipoaldosteronizm
- 5. Serebral tuz kaybı**

Tablo 2: Normovolemik-Hipoozmolar Hiponatremi Nedenleri

- Uygun olmayan ADH salgılanması sendromu
- Adrenal yetmezlik
- Tiazid diüretikleri
- İlaçlar
- Hipotroidizm
- Reset ozmostat
- WIC sendromu

Reset ozmostat, organizmanın, bilinen normal plazma ozmolalitesi ve plazma sodyumundan daha düşük değerlere adapte olması halidir. Kronik malnutrisyon, su entoksikasyonu gibi klinik tablolarda; kronik hastalıklarda, gebelerde, persistan hiponatremi görülen, normovolemik hastalarda hatıra gelmelidir. Hastanın tiroid, adrenal ve renal fonksiyonlarının normal olması beklenir. Kişi serum ozmolalitesine göre ADH sekresyonunu düzenlemektedir (8).

Santral sinir sistemi patolojilerinde (ensefalit, menenjit, serebrovasküler olaylar, subdural kolleksiyon, tümörler, cerrahi veya travmatik zedelenmeler) hiponatreminin ön planda olduğu iki çelişkili antite sözkonusu olabilir: Uygun olmayan ADH salgılanması sendromu (SIADH) ve serebral tuz kaybı sendromu (STKS) (Tablo 4).Her iki antitede hiponatremi, hipoozmolalite, idrar ozmolalitesinin seruma göre yüksek olması, idrar sodyumunun 20 meq/L' nin

Tablo 3: Hiponatremiye Neden Olabilen İlaçlar

- ADH benzeri etki gösterenler
Oksitosin
Deamino-D-Arginin Vazopressin
- ADH sekresyonunu arttıranlar
Santral sinir sistemi ilaçları
Barbütüratlar
Karbamazepin
Haloperidol
Flufenazin
Fluoksetin
Desimipramin
Nortriptilin
Amitriptilin
Morfin
Tioteksen
Kemoterapötik Ajanlar
Vinkristin
Siklofosfamid ..
Diğer ilaçlar
Klorpropamid
Klofibrat
İzoproteronol
Nikotin
Kolşisin
- ADH' nın renal etkisini güçlendirenler
Klorpropamid
Siklofosfamid
İndometazin
- Hipoglisemik ajanlar
Tolbutamid
Klorpropamid
Fenformin
- Diğer ilaçlar
Tiazidler
Metolazon
Asetaminofen

üzerinde olması gibi ortak özellikler vardır. Ayırdedici en önemli özellik ise ekstraselüler volümün SIADH' da normal veya hafif artmış olması, STKS' da ise azalmasıdır. Ayırıcı tanı tedavisi yaklaşımı için gereklidir. Sıvı kısıtlaması SIADH' da hiponatremiyi düzeltir; diğerinde ise hipovolemiyi şiddetlendirerek serebral iskemiye arttırır, vazospazma ve ölüme yol açabilir.

SIADH' da ADH' nın çeşitli nedenlerle nozomolar mekanizma ile veya baroreseptörlerle ilgili olmayan mekanizma ile uyarılması sözkonusudur (Tablo 5). Etketif volüm normal olduğu halde ADH uygunsuz olarak artar. Renin suprese olmuştur. Ancak aldosteron artmış bulunabilir. Distal tubule gelen volüm bağımlı su, ADH' dan bağımsız olarak ekskrete edilir (9). STKS' da ise, intravasküler volüm efektif olarak azaldığından ADH uygun bir cevap olarak salgılanır, ancak aşırı değildir. Beyindeki zedelenmeye yanıt olarak natriüretik peptitler açığa çıkar ve renal

Tablo 4: Serebral Tuz Kaybı ve SIADH'nın Özellikleri

	Serebral tuz kaybı	SIADH
Plazma volümü	↓	↑, N
Dehidratasyon	+	-
Plazma sodyumu	↓	↓
İdrar sodyumu	↑↑	Değişken
İdrar akım hızı	↑↑	Genelde ↑
Net sodyum kaybı	+++	+/-
Plazma renin aktivasyonu	↓	↓
Plazma aldosteron konsantrasyonu	↓	↑
Plazma ADH konsantrasyonu	↓	↑
Plazma anjitenin II konsantrasyonu	↑	↑
Serum ürik asidi	N	↓
Tedavi	Bol sıvı-tuz	Su ve tuzu kısıtla

Tablo 5: SIADH Nedenleri**1. Santral sinir sistemi hastalıkları**

Enfeksiyon
Meningit
Ensefalit

Travma
Hipoksi
Psikoz
Tümörler v.b.

2. Solunum yolu problemleri

Enfeksiyon
Pozitif basınçlı ventilator
Malinite
Sağ atrium basıncında düşme

3. İlaçlar

Barbitüratlar
Vinkristin, Vinblastin
Diüretikler
Karbamazepin

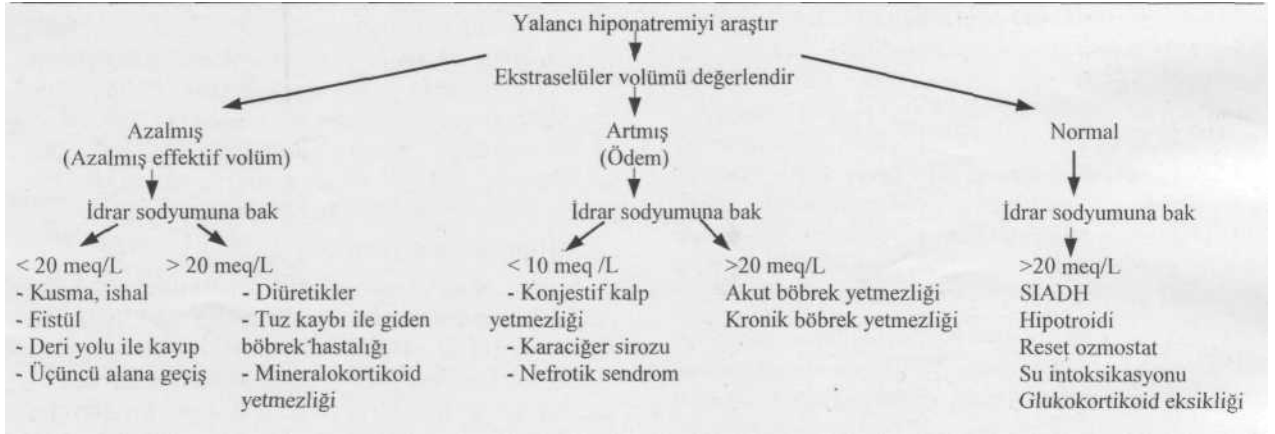
Morfin
Nikotin
Kolşisin

4. Tümörler

Bronş kanseri
Akut lösemiler
Lenfomalar

Hodgkin lenfoması
Timoma

Duedenum, pankreas, prostat ve üreter karsinom ve adenokarsinomları

Tablo 6: Hiponatremide Akış Şeması (Algoritm)

tubullerde sodyum transportunu bozar, renal tuz kaybına neden olur. Her iki antitede de plazma ADH düzeyi yüksektir. STKS' da atriyal veya serebral natriüretik peptitler, renin ve aldosteron salgılanmasını direk olarak inhibe ettiklerinden renin yüksek olmayabilir, sekonder hiperaldosteronizm yoktur (10). BUN/ kreatinin oranı SIADH' da dilüsyona bağlı olarak düşük, STKS' da hipovolemiye bağlı olarak yüksek beklenir. Ancak bu oran hastaların protein alımlarından etkilenebileceğinden, bu parametre de sınırlı anlam

taşır. Her iki antitede, özellikle SIADH' da, ürik asit transportunda defekt olabilir ve diğer hiponatremi durumlarından farklı olarak serum urat düzeyleri hipoürisemik sınırlarda, urat fraksiyonel ekskresyonu yüksek bulunur (11).

Hipervolemik hiponatreminin klinikteki geleneksel örnekleri nefrotik sendrom, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve akut veya kronik böbrek yetmezliğidir.

Hiponatremik Hastalarda Klinik

Hastaların çoğunluğunda hiponatremi hafif veya orta şiddettedir ve asemptomatiktir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, apati, disoryantasyon, bayılma hissi, ajitasyon, kas krampları ve konvülsiyonlar başlıca semptomlardır. Fizik muayenede dehidratasyon bulguları, bilinç bozuklukları, ataksi, derin tendon reflekslerinde azalma, patolojik refleksler, pseudobulber paralizisi, kafa içi basınç artış sendromu (KİBAS), hipotermi, Cheyne-Stokes solunumu gözlenebilir. Ağır hiponatreminin klinik semptom ve bulguları öncelikle santral sinir sistemine (SSS) yöneliktir. SSS hücrelerinin ozmolal değişikliklere ve serum sodyum değişikliklerine uyumu, diğer vücut hücrelerinden farklılık gösterir. Astrositlerin uzantıları *ile kapiller endotel hücreleri çok yakın komşuluk ve etkileşim halindedir (12). Kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) arasındaki metabolik etkileşim direkt olarak beyin hücrelerine ulaşır. Beyin hücrelerinin hiponatremiye ilk saatlerdeki uyumu, interstisyel sıvının BOS'a yönlendirilmesi ve aşırı sodyum ve suyun uzaklaştırılmasıdır. Sonra hücre içindeki Na, K ve diğer ozmotik aktif solütler hücre dışına atılmaktadır. Hiponatremi devam ederse bu koruyucu mekanizmalar yetersiz kalır. Hücre içindeki bazı aminoasitlerin (idyojenik ozmol) metabolize edilerek yok edilmesi yoluna gidilir (13). Hiponatremi oluştuktan sonra, beyin bu cevabının 6- 12 saat içinde başladığı ve 72 saat içinde tamamlandığı tahmin edilmektedir. Serum sodyum değişikliklerinin çok yavaş veya çok hızlı düzeltilmesinin SSS disfonksiyonuna, ölümcül veya sekel olarak kalabilecek klinik tabloları yol açtığı bilinmektedir (14). Santral pontin myelinolizisi denilen bu tablonun, ozmotik değişiklikler sonucu endotel hücrelerinden myelinotoksik faktörlerin salınması ile ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir.

Hipovolemik hiponatreminin klinikte oluşturduğu, dehidratasyon reaksiyonu dediğimiz, organizmanın humoral- hormonal yanıtı sonucu gelişen dolaşım bozukluğu, organların perfüzyon bozukluğu, şoka kadar ulaşan patolojiler çok iyi bilinmektedir.

Sodyum, bebeklerin özellikle prematürelerin büyümesini uyarıcı bir büyüme faktörü özelliğindedir. Sodyum eksikliğinin büyümeyi inhibe ettiği, vücut ve beyin ağırlığını azalttığı, kas ve beyin dokularında protein ve RNA miktarlarını azalttığı, sodyum yerine bulunduğu bu bulguların düzeltilmesi deneysel olarak gösterilmiştir (15). Hayatın erken dönemlerinde, sodyum kaybının eşlik ettiği fizyolojik veya fizyopatolojik antitelere (prematürelilik, tuz kaybı ile giden tubuler hastalıklar v.s.) büyüme ve gelişme geriliğinin olduğu bilinmektedir.

Hiponatremiye Klinik ve Laboratuvar Testleri Olarak Yaklaşım

Hiponatremi saptanan (serum sodyumu < 130 meq /L) bir hastada, bu değer yalancı hiponatremi olmadığı dışlandıktan ve gerçek hipozmolal bir tablo olduğu belirlendikten sonra, klinik olarak hastanın intravasküler volümünün değerlendirilmesi gerekir. Hipovolemik veya hipervolemik (ödemle birlikte) kliniğin yanısıra, normovolemik olup olmadığı irdelenir.

Hiponatremiye yaklaşımda sonraki basamak idrar ozmolalitesinin belirlenmesidir. İdrar ozmolalitesi, böbreğin suyu ekskrete etme kapasitesinin bir göstergesidir. Gerçek hiponatremide ADH salgılanması baskılanır ve idrar ozmolalitesi 100- 150 mOsm' dan düşük bulunur (idrar yoğunluğu 1003- 1005 dolayındadır). Aşırı ADH salgılanan durumlarda idrar ozmolalitesi bu değerlerden yüksek bulunur.

İdrardaki sodyum konsantrasyonunun ölçülmesi ise hiponatreminin etyolojisini göstermede idrar ozmolalitesi veya idrar yoğunluğundan daha anlamlı bilgiler verir (**Tablo 6**). Hipovolemik hiponatremide idrar sodyumu düşük bulunur ise (< 15 - 20 meq /L) ekstrarenal veya gastrointestinal sodyum kaybı ile giden hastalıklar söz konusudur. İdrar sodyumu yüksek bulunur ise tuz kaybeden nefritler, diüretik kullanımı, hipoaldosteronizm gibi renal kaynaklı tablolar akla gelmelidir. İdrar sodyumunun 20 meq/L' den fazla bulunduğu, ancak hastanın normovolemik olduğu antite SIADH' dir. Burada serum sodyumu düşük, idrar ozmolalitesi ve idrar sodyumu yüksektir. Şüpheli ve sınırda olan değerlendirmelerde hastaya NaCl infüzyonu yapıldığında, SIADH' da idrar sodyumunun hızla 100 meq/L' nin üzerine yükseldiği gözlenir.

Hiponatremi Tedavisi

İlk yapılacak olan etyolojinin doğru tanımlanmasıdır. Bazen birçok neden (özellikle ilaç alımı) bir arada olabilir. Dikkatli bir öykü ve fizik inceleme, normovolemik, hipovolemik veya ödemli hastayı ayırdettirir. Öykü ile akut veya kronik olup olmadığı , asemptomatik veya semptomatik olduğu da belirlenir. Dolaşımın yeterli olup olmadığı santral venöz basınç monitorizasyonu, kapiller dolum zamanı, santral ve periferik ısı farkının bakılması gibi yöntemlerle araştırılır.

Akut ve semptomatik (dolaşım bozukluğu ve/ veya SSS semptomları) hiponatremide, serum sodyumunun hemen 4-5 meq/L yükseltilmesi bazı olgularda yeterli olabilir. Bunun için 5-6 ml/ kg % 3 NaCl veya 20 - 30 ml / kg % 0,9 NaCl'ün 20- 60 dakika içinde verilmesi öngörülür. Klinik düzelme olmaz ise bu dozlar bir kez daha tekrarlanabilir. Yine düzelme gözlenmez ise SSS patolojisi araştırılır veya damar direncine yönelik pozitif

inotrop ajanlara başvurulur. Semptomatik hastalarda başlangıç tedavisine olumlu yanıt alınırsa bundan sonra yapılacak olan, sodyum defisitinin hesaplanması $\{(130 - \text{hastanın sodyum değeri (meq / L)}) \times \text{hastanın total vücut suyu (L)} (\text{Ağırlık} \times 0,60)\}$ ve bu sodyumun saatte 0,5 meq/ L veya günde 12-15 meq IV den daha fazla olmayacak şekilde yükseltilmesidir.

Asemptomatik ve akut hiponatremilerde güvenli yaklaşım, serum sodyumunun 24 saatte maksimum 12 meq/ L (0,5 meq/ L / saat) olacak şekilde ve 24 eşit zaman birimine dağıtılarak yükseltilmesidir.

Kronik asemptomatik hiponatremilerde önce etyoloji tedavi edilmelidir. Serum sodyumunun ilk 24 saat içinde 125 meq/ L'ye yükseltilmesi öngörülür. İkinci 24 saatte 130 meq/ L' ye ulaşması güvenceli yöntemdir.

Ödem ve hiponatremi ile birlikte giden klinik tablolarda, altta yatan hastalığa yönelik tedaviler öngörülür. Sodyum yüklemek yerine sodyumun organizmadan uzaklaştırılması esas alınır.

, SIADH' nin tedavisinde esas, neden olan hastalığın tedavi edilmesidir. Asemptomatik hiponatremi durumunda yalnız suyun kısıtlanması yeterli olabilir. Serum sodyumunun 120 meq/L' ye yükseltilmesi, 125 meq/L üzerine çıkılmaması öngörülür. Semptomatik olgularda Furosemid gibi lüp diüretiklerinin 1-2 mg/ kg verilmesi, aşırı miktardaki serbest suyun uzaklaştırılması, çıkarılan idrar kadar, ancak sodyum içeriği yüksek sıvının intravenöz verilmesi uygulanabilir. Kronik olgularda demeclocyline 600 - 1000 mg/ gün, 8 gün süre ile önerilmektedir.

Son yıllarda oral olarak verilen, nonpeptid AVP antagonistlerinin (Aquaretic) kullanımı gündeme gelmiştir (16). Bu ajanların renal ADH reseptörlerine bağlanarak suyun atılmasını sağladığı, ayrıca nefrotik sendrom, siroz veya konjestif kalp yetmezliğinde de kullanılabilmesi ileri sürülmektedir.

Hiponatremide morbidite ve mortalite, serum sodyumunu düzeltme hızı ile yakından ilişkilidir. Akut ve ciddi hiponatreminin hızlı ve yeterli düzeltilmemesi kadar, kronik hiponatreminin hızlı ve aşırı sodyum ile düzeltilmesi de risklidir. Ponsun sentral kısımlarında hücrelerin ozmolaliteye karşı adaptasyonu daha yavaş olduğundan demiyelinizasyon en çok bu bölgelerde oluşur. Mortalite veya kalıcı beyin hasarı olabilir. CT, MRI yöntemleri ile gösterilebilir. Son yıllarda bu komplikasyonlara yönelik tedaviler de geliştirilmektedir (17,18).

KAYNAKLAR

1. Koffman BM, Dalakas MC. Effect of high-dose intravenous immunoglobuline on serum chemistry, hematology and lymphocyte subpopulations. *Muscle-Nerve*. 1997; 20: 1102 -7.

2. Sjoblom E, Hojer J, Ludwigs U, Pirskanen R. Fatal hyponatremic brain edema due to common gastroenteritis with accidental water intoxication. *Intensive Care Med*. 1997; 23: 348- 50.
3. Gouyon JB, Bernardini S, Semama DS, Francoise M. Salt depletion and dehydration in hypertensive preterm infants. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 201-40.
4. Chelimsky G, Davis ID, Kliegman RM. Neonatal hyponatremia associated with congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr* 1997; 36: 177-80.
5. Rault RM. Case report: hyponatremia associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med Sci* 1993;305:318-20.
6. Kirch C, Gachot B, Germann N, Blot F, Nitenberg G. Recurrent ifosfamide-induced hyponatremia. *Eur J Cancer* 1997;33:2438-9.
7. Schwab M, Ruder H. Hyponatremia and cerebral convulsion due to DDAVP administration in patients with enuresis nocturna or urine concentration testing. *Eur J Pediatr* 1997; 156:668.
8. Arisaka O, Yabuta K. Hyponatremia caused by a reset osmostat. *J Pediatr* 1997; 130: 162-3
9. Haycock GB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Pediatr Nephrol* 1991; 9: 375-81.
10. Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Serebral salt-wasting syndrome : Does is exist? *Nephron* 1999; 82: 100- 109.
11. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone *N Eng J Med* 1979; 301: 528-530.
12. Shapiro JI, Chan L. Blood- brain barrier has tight junctions between capillary endothelial cells and astrocytes. *J Clin Invest* 1991; 88: 303- 9
13. Yeong- Hau HL, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; 88: 303-309.
14. Brunner JE, Redmons JM, Haggar AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1990;27:61-66.
15. Haycock GB. The influence of sodium on growth in infancy *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 871- 75.
16. Hansen J, Buchfelder M, Gross P. Aquaretic drugs- a new therapeutic principle in treatment of hyponatremia? *Fortschr Med* 1997; 1 15: 46- 50.
17. Fraser CL, Arieff AI.. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102:67-77.
18. Kumar S, Beri T. Sodium. *Lancet* 1998; 352: 220- 28.