

Okskarbazepin Tedavisine Bağlı Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salıverilmesi: Olgu Sunumu

Dr. Ali Savaş Çilli¹, Dr. Ekrem Algün²

ÖZET:

OKSKARBAZEPİN TEDAVİSİNE BAĞLI UYGUNSUZ ANTİDİÜRETİK HORMON SALIVERİLMESİ: OLGU SUNUMU

Uygunsuz antidiüretik hormon salıverilmesi sendromu (SIADH), pek çok nedenle birlikte karbamazepin, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, metildopa ve son zamanlarda serotonin geri alımını inhibe eden antidepresanlar gibi bazı psikotropik ilaçlara bağlı olarak da gelişebilen ve ciddi hiponatremiye neden olan bir sendromdur. Yetmiş yaşında, bipolar bozukluk nedeniyle yatarak tedavi görmekte olan bir erkek hastaya manik dönem tanısı ile günde 150-600 mg dozlarında okskarbazepin (OKBZ) tedavisi uygulandı. OKBZ tedavisinin 6. haftasında hastada halsizlik, letarji, baş dönmesi, bulantı ve hıçkırık gelişti. Hastada belirgin hiponatremi tespit edilirken (Na^+ 106 mEq/l, K^+ 4.4 mEq/l), renal fonksiyonlar normal bulundu. OKBZ sonlandırıldı ve hastaya günde iki kez furosemid 20 mg (iv) ve izotonik NaCl tedavisi başlandı. Na^+ seviyesi bir hafta içinde normal değerlere ulaştı. Özellikle yaşlı hastalarda OKBZ ve diğer psikotropik ilaçlarla hiponatremi gelişme riski daha yüksektir. Yaşlı hastaların tedavisinde potansiyel olarak ciddi, ancak düzelebilen bu yan etki konusunda dikkatli olunmalıdır. Psikiyatrik hastalarda hiponatreminin belirtileri gözden kaçabilmektedir. Özellikle psikotropik ilaç kullanan yaşlı hastalarda serum elektrolitlerinin yakın takibi önleyici olabilir.

Anahtar sözcükler: uygunsuz antidiüretik hormon salımı sendromu, antikonvülsanlar, okskarbazepin, hiponatremi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:262-265

ABSTRACT:

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION CAUSED BY OXCARBAZEPINE THERAPY: A CASE REPORT

The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) may be associated with several situations and psychotropic drugs e.g., carbamazepine (CBZ), neuroleptics, tricyclic antidepressants, methyldopa and more recently selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and can cause severe hyponatremia. Here we report a case of SIADH with oxcarbazepine use in a 70-year-old male inpatient with bipolar disorder. He was given oxcarbazepine (OCBZ) 150-600 mg daily for manic state. At the sixth week of the OCBZ therapy, weakness, lethargy, dizziness, nausea and hiccups appeared in the patient. Significant hyponatremia was detected (Na^+ 106 mEq/l, K^+ 4.4 mEq/l), but renal functions were normal. OCBZ was stopped and he was given furosemide 20 mg t.i.d. intravenously and isotonic saline infusion. Na^+ levels raised to normal values within a week. Elderly people are especially at increased risk for hyponatremia associated with OCBZ and other psychotropic drug use. Physicians treating elderly patients should be aware of this potentially serious, but reversible adverse effect. Vague signs of hyponatremia may not receive proper attention in psychiatric patients. Close scrutiny of serum electrolytes may be preventive especially for elderly patients having psychotropic medication.

Key words: inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome, anticonvulsants, oxcarbazepine, hyponatremia

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:262-265

GİRİŞ

Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (SIADH) plasma hipotonisinin antidiüretik hormon salınımını inhibe etmesindeki bir yetersizliğe bağlı olarak gelişir. Buna bağlı olarak su retansiyonu, ekstrasellüler sıvı hacminde artma ve ikincil olarak plasma sodyum seviyesinde dilüzyon ve aynı zamanda böbrekten sodyum kaybı gelişir. SIADH merkezi sinir sistemi hastalıkları, kanser ve infeksiyonlar gibi değişik durumlarda görülebilen bir sendromdur. Ba-

zen ilaca bağlı bir yan etki olarak da görülebilmektedir (1).

Giderek artan sayıda ilacın SIADH geliştirdiğine yönelik bilgiler olmakla birlikte, en çok vasopresin ve analogları, tiazid ve tiazid benzeri diüretikler, klorpropamid ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla ilgili veriler yayınlanmıştır (1-3).

Hiponatremi ve SIADH karbamazepin, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, metildopa ve son zamanlarda seçici serotonin geri alımını inhibitörleri olmak üzere pek çok psikotropik etkili ilaca bağlı ola-

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Konya, ²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji Bölümü, Van

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Ali Savaş Çilli, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Akyokuş, PK: 42080 Meram - Konya Turkey
Tel: +90 (542) 583 66 33 Fax: +90 (332) 323 26 43
E-posta: ascilli@selcuk.edu.tr

Kabul tarihi: 20.05.2001

rak da gelişebilmektedir (4-11).

SIADH 'nin sık görülen belirtileri halsizlik, letarji, baş ağrısı, iştahsızlık ve kilo alımıdır. Bu belirtileri konfüzyon, konvülsiyonlar, koma ve ölüm izleyebilir. Erken belirtiler gözden kaçabilen nonspesifik belirtilerdir ve psikiyatrik bozukluğun kendisine bağlı belirtilerle benzerlik gösterebilir. Bütün bu belirtileri bir ilaç yan etkisine bağlamak bazen güç olur, çünkü daha çok şizofreni olmak üzere psikiyatrik hastalarda da psikojenik polidipsiye bağlı olarak SIADH gelişebilmektedir (9,12).

Okskarbazepin (OKBZ) nisbeten yeni olan ve farmakokinetik özellikleri ve etkinliği açısından karbamazepinden daha iyi olduğuna inanılan bir antikonvülsandır. Bu nedenle karbamazepin indikasyonu olan durumlarda ilk seçenek ilaç olarak kullanılması önerilmektedir (13).

OLGU

Bipolar bozukluk tanısıyla psikiyatri kliniğine yatırılan 70 yaşında erkek hasta. Hastada hipertiroidizm (10 yıl önce), valvüler kalp hastalığı (6 yıldır), prostat hipertrofisi (6 yıldır) ve katarakt hikayesi mevcut. Halen bir kardiyalog tarafından önerilen digoksin 0,125 mg/gün, silazapril 2 mg/gün and dok-sazosin 2mg/gün tedavisi altında. Fizik muayenesinde belirgin patolojik bulgu yok, tüm serum hematolojik ve biyokimyasal değerleri normal sınırlarda. Bilgisayarlı beyin tomografisi ve serum tiroid hormon değerleri normal. Hasta ve yakınlarına tedavisi konusunda bilgi verilip onayları alındıktan sonra manik nöbet tanısıyla 150 mg/gün OKBZ tedavisi başlandı ve 3 hafta içinde aşamalı olarak 600 mg/gün dozu-na çıkıldı. OKBZ tedavisinin 6. haftasında hastada halsizlik, letarji, baş dönmesi, bulantı ve hıçkık şikayeti ortaya çıktı. Fiziksel muayenesinde hipotansi-

yon, dehidratasyon veya ödem tespit edilmedi. Serum elektrolit seviyelerinin ölçülmesi sonucunda belirgin hiponatremiye karşın (Na^+ 106 mEq/l, K^+ 4.4 mEq/l) böbrek fonksiyonları normal bulundu. Hiponatremi ve düşük sodyum diyetine rağmen idrar sodyum düzeyi 40mEq/l idi. Hasta iç hastalıkları ile konsülte edildi. OKBZ tedavisi durduruldu ve hastaya furose-mid 20 mg günde iki kez İV ve izotonik sodyum infüzyonu başlandı. Ayrıca hastaya normal sodyum diyeti verilerek su alımında kısıtlamaya gidildi. Aşağıdaki verilere dayanarak hasta SIADH olarak kabul edildi:

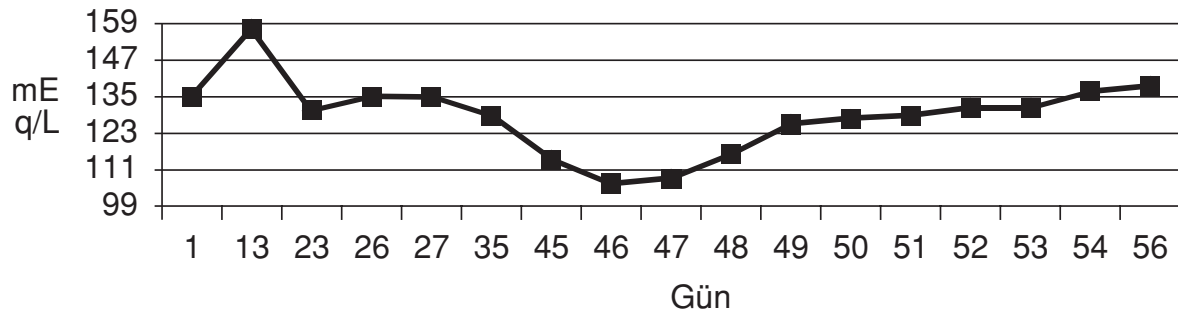
- Serum sodyum seviyesindeki belirgin düşüklük (106mEq/l).
- Belirgin hiponatremiye ve düşük sodyum diyeti almasına rağmen, idrar sodyum düzeyinin 40 mEq/gün bulunması.
- Hipotansiyon, dehidratasyon veya klinik ödem olmaması. Klinik durumun sıvı alımının kısıtlanması ve normal sodyum diyetiyle düzelmesi.

Hastaya bilahare 600 mg/gün lityum başlandı. Serum Na^+ seviyeleri bir hafta içinde normal değerlere yükseldi (Şekil 1). Dört aylık izleme döneminde hiponatremi tekrar gözlenmedi. Hastada ortaya çıkan SIADH OKBZ 'e bağlandı.

TARTIŞMA

Okskarbazepin, vigabatrin ve zonisamid gibi yeni antikonvülsanların eskilerle karşılaştırıldığında daha iyi farmakolojik profile sahip oldukları anlaşılmaktadır (14,15).

Steinhoff ve arkadaşları (16) karbamazepin ile karşılaştırıldığında, OKBZ 'in benzer etkinlik ve daha iyi tolere edilme özellikleriyle ümit vadeden yeni bir antikonvülsan olduğunu öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte hiponatreminin karbamazepine göre daha sık



Şekil 1. Tedavi süresince serum sodyum değerleri.

görüldüğünü tahmin ettiklerini söyleyerek; 115 mEq/l serum Na⁺ düzeyi ile OKBZ 'e bağlı hiponatremik koma gelişen bir hastayı rapor etmişlerdir.

Van Amelsvoort ve arkadaşları (17) epilepsi, nöralji, mental retardasyon ve psikiyatrik hastalarda karbamazepine bağlı hiponatreminin %4.8 ila %40 arası sıklıkta ortaya çıktığını bildirmiş, OKBZ' in de benzer hiponatremik etkileri olduğunu ancak bunun karbamazepinden daha sık olup olmadığının henüz belirgin olmadığını ifade etmişlerdir.

Pendlebury (18) OKBZ tedavisi alan hastalarda ortalama serum Na⁺ seviyesinin 137.5 mE/l'den 128.5 mE/l'ye düştüğünü göstermiştir.

Dam (13) OKBZ kullanımından sonra ortaya çıkan hiponatreminin, akut su zehirlenmesinin etkin bir şekilde tedavi edilmesinden sonra genellikle selim seyrettiğini bildirmiştir. Farmakokinetik üstünlükleri ve etkinliği nedeniyle OKBZ'in karbamazepine üstün olduğunu ifade ederek, karbamazepinin indike olduğu durumlarda OKBZ'in ilk seçenek olarak kullanılması önermiştir.

Rosendahl and Friis (19) OKBZ'le oluşan hiponatremiye bağlı metabolik ensefalopatili bir hasta bildirmişlerdir. Yazılarında hiponatreminin OKBZ kullanan hastalarda %80 gibi yüksek oranda rapor edildiğini ve ilerleyen yaşın ve yüksek doz OKBZ alımının bu açıdan özellikle yüksek risk taşıdığını ifade etmişlerdir.

Borusiak ve arkadaşları da (20) OKBZ tedavisi sırasında gelişen ve ciddi klinik belirtilere yol açan hiponatremili (118 mEq/l) 12 yaşında bir kız çocuk olgusunu rapor etmişlerdir.

OKBZ, psikiyatrik tedavide yeni yeni kullanılmaya başlanan ve giderek daha sık olarak kullanılacak gibi gözükten bir ilaçtır. OKBZ'e bağlı gelişebilen hiponatremi erken dönemde su zehirlenmesinin etkin tedavisi ile selim bir seyir takip etmekle birlikte, bu ilaç yan etkisinin erken belirtilerini yaşlı psikiyatrik hastalarda erkenden fark etmek ve psikiyatrik belirtilerden ayırmak güç olabilir.

Pendlebury (18) sıvı alımının bilinçli olarak kısıtlanmasının hiponatremi derecesini azaltılabileceğini bildirmiştir. Psikiyatri kliniklerinde yatan hastaların %6 ila 17'sinde primer polidipsi görülebildiği düşünüldüğünde, psikiyatrik hastalarda bu konunun daha önemli olduğuna dikkat çekmek gerekir (21).

Yaşlılarda hiponatremi siktir ve bazı fizyolojik değişiklikler, hastalıklar veya ilaçlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Hiponatremi görülen yaşlı hastaların yaklaşık yarısında tipik SIADH özellikleri görülmektedir. Hiponatreminin ilaca bağlı olup olmadığına karar verilmesi önemlidir. Belirtilerin şiddeti hiponatreminin seviyesi ve sendromun gelişme hızına bağlıdır (3).

Vakamızda serum Na⁺ düzeyinin hiponatreminin yerleşmesinden önce değişiklik gösterdiği görülmektedir (Şekil 1). Serum Na⁺ düzeyi tedavinin 13. gününde 157 mEq/l bulunurken 23. gününde 130 mEq/l bulunmuştur. Serum Na⁺ düzeyindeki bu değişiklik SIADH için erken işaretler olabilir. Belirgin klinik semptomları olan hastalarda NaCl infüzyonu önerilmektedir. Hastamızda bu tedavi yaklaşımına iyi cevap alınmış ve serum Na⁺ düzeyi bir hafta içinde normal değerlerine ulaşmıştır. İlaça bağlı SIADH gelişen hastalarda antidepresan veya antipsikotik tedavisine devam edilmesi gerektiği durumlarda, farklı farmakolojik özelliklere sahip olan bir ilaç seçilmeli ve serum Na⁺ düzeyleri yakından takip edilmelidir. Vakamızda antimanik tedavi için lityuma geçilmiştir. Lityumun SIADH tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (22).

Bilgilerimiz özellikle yaşlı hastaların OKBZ veya diğer psikotropik ilaçlara bağlı hiponatremi için risk taşıdığını göstermektedir. Yaşlı hastaların tedavisinde bu ağır sonuçlara yol açabilen fakat geri dönüşümlü yan etki konusunda dikkat olunmalıdır. Bu yan etkisinin gerçek sıklığının belirlenmesi, değişik yaş gruplarındaki hiponatremi ve SIADH riskinin ortaya konması ve değişik psikotropik ilaçlara ilişkin risklerin tespit edilmesi için daha ileri araştırmalar gereklidir.

Kaynaklar:

1. Verstraeten L, Dewier B, Montjoie C, Hassoun A. Drug-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Review of literature. J Pharm Belg 1993; 48:227-232.
2. Castrillón JL, Mediavilla A, Méndez MA, Cavada E, Carrascosa M, Valle R. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and enalapril. J Intern Med 1993; 233:89-91.

3. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997; 11:27-44.
4. Ananth J, Lin KM. SIADH: a serious side effect of psychotropic drugs. *Int J Psychiatry Med* 1986; 16:401-407.
5. Bozzolo M, Noll G, Lüscher TF. Clinical-pharmacological case report: drug-induced inappropriate ADH secretion. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1992; 81:1435-1438.
6. Colgate R. Hyponatremia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of imipramine. *Br J Psychiatry* 1993; 163:819-822.
7. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996; 155:519-527.
8. Pollock BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 20):4-8.
9. Romero SC, Radanowicz V, Schlienger RG. SIADH with epileptic seizures and coma in fluoxetine therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000; 89:404-410.
10. Varkel Y, Braester A, Nusem D, Shkolnik T. Methyldopa-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and bone marrow granulomatosis. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:700-701.
11. Yamaguchi K, Takamoto K, Yagi K, Tanabe H. Neuroleptic malignant syndrome associated with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Rinsho Shinkeigaku* 1995; 35:180-18.
12. Siegel AJ, Baldessarini RJ, Klepser MB, McDonald JC. Primary and drug-induced disorders of water homeostasis in psychiatric patients: principles of diagnosis and management. *Harv Rev Psychiatry* 1998; 6: 190-200.
13. Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3):23-25.
14. Ketter TA, Frye MA, Corá Locatelli G, Kimbrell TA, Post RM. Metabolism and excretion of mood stabilizers and new anti-convulsants. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19:511-532.
15. Walden J, Hesslinger B. Value of old and new anticonvulsants in treatment of psychiatric diseases. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63:320-335.
16. Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, Paulus W. Hyponatraemic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 1992; 11:67-70.
17. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35:181-188.
18. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatremia during oxcarbazepine therapy. *Hum Toxicol* 1989; 8:337-344.
19. Rosendahl L, Friis ML. Metabolic encephalopathy: oxcarbazepine (Trileptal)-induced hyponatremia. *Ugeskr Laeger* 1991; 153:2637-2638.
20. Borusiak P, Korn Merker E, Holert N, Boenigk H-E. Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res* 1998; 30:241-246.
21. Assal F, Chauchot F. Hyponatremia of therapeutic origin. A propose of a case. *Encephale* 1994; 20:527-529.
22. Kinzie BJ. Management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharm* 1987; 6:625-633.