

# Okskarbazepin Kullanımına Bağlı Ağır Hiponatremi Olgusu

## A Case of Oxcarbazepine-Induced Severe Hyponatremia

Yıldız Değirmenci, Yeliz Yılmaz, Ceyda Hayretdağ Örs, Handan Işın Özışık Karaman

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale

### Özet

Okskarbazepin (OKBZ) karbamazepinin bir keto analogudur. OKBZ ile tedavi edilen hastalarda gelişen hiponatremi çoğunlukla asemptomatiktir ve çok ender olarak ilaç kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olur. Bu yazıda, epilepsi tanısı alan OKBZ ve valproat tedavisi altındaki olan ve ilaç kullanımı sonrası baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma yakınması ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğine başvuran 51 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Rutin biyokimya incelemesinde serum sodyum düzeyi düşük, idrar sodyumu ve ozmolaritesi yüksek bulundu. Renal ultrasonografi normaldi. OKBZ'ye bağlı uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ön tanısıyla ilaç kesilmesini takiben şikayetleri dramatik olarak düzelen hastanın üç gün sonra bakılan idrar ve serum sodyum düzeyi normal sınırlarda bulundu.

Anahtar sözcükler: Hiponatremi; okskarbazepin; uygunsuz antidiüretik hormon salınımı.

### Summary

Oxcarbazepine is a keto-analogue of carbamazepine. Hyponatremia seen in the patients treated with oxcarbazepine is usually asymptomatic and rarely severe which leads to drug withdrawal. Here we presented a 51-year old female patient with epilepsy under oxcarbazepine and valproate treatment, who presented to our outpatient neurology clinic with vertigo, nausea and vomiting after the usage of her antiepileptic drugs. Routine biochemistry evaluations revealed a decreased serum sodium level with increased urine sodium and osmolarity levels. Renal ultrasonography was normal. The patient was pre-diagnosed as inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome. Three days after the oxcarbazepine withdrawal, serum and urine sodium levels were found to be normal.

Key words: Hyponatremia; oxcarbazepine; inappropriate antidiuretic hormone secretion.

## Giriş

Okskarbazepin (OKBZ) karbamazepinin bir keto analogudur. OKBZ nisbeten yeni olan ve farmakokinetik özellikleri ve etkinliği açısından karbamazepinden daha iyi olduğuna inanılan bir antiepileptik ilaçtır.<sup>[1]</sup> Karbamazepinle karşılaştırıldığında daha iyi tolere edildiği bilinmesine rağmen, yapılan çalışmalarda hastaların özellikle hiponatremi açısından sıkı takip edilmeleri gerektiği bildirilmektedir.<sup>[1-3]</sup> Hiponatremi sıklıkla serum sodyum değerinin 135 mEq/L'nin altında olması olarak tanımlanır. Genellikle 125 mEq/L'nin altına inene kadar klinik bulgu vermez. OKBZ ile tedavi edilen hastalarda gelişen hiponatremi de çoğunlukla asemptomatiktir ve çok ender olarak ilaç kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olur. Serum sodyum değeri 120 mEq/L'nin altında olduğunda baş ağrısı, nöbet, beyin ödemi ve herniasyonu ile ölüm gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.<sup>[4]</sup> Steinhoff ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 115 mEq/L serum Na<sup>+</sup> düzeyi ile OKBZ'ye bağlı hiponatremik koma gelişen bir hasta rapor edilmiştir.<sup>[5]</sup> Kronik hiponatremi iştahsızlık, baş dönmesi, bulantı, kusma, kramplar, kişilik değişiklikleri ve ender olarak da nöbetlerle karakterizedir.<sup>[2,3]</sup>

OKBZ kullanımına bağlı hiponatremi olgularında altta yatan patofizyolojik mekanizma uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılamasıdır.<sup>[4]</sup> Bu sendromun özelliği, hiponatremiye uygun olmayan biçimde idrarda sodyum yoğunluğunun artması, yüksek yoğunluklu idrar ve damar içi sıvı hacminin normal veya hafifçe artmış olmasıdır. Bu hipotonik hiponatremi tablosu ADH artışına neden olur.<sup>[6]</sup> Daha nadir olmakla birlikte sodyum valproat kullanımı da, aynı mekanizma üzerinden hiponatremi yapabilmektedir.<sup>[7,8]</sup>

Bu olgu, OKBZ ve/veya sodyum valproat kullanan hastalarda hiponatremi gelişimine dikkat çekmek ve kombinasyon tedavilerinde serum sodyum düzeylerinin yakından izlenmesinin önemini vurgulamak amacıyla sunuldu.

## Olgu Sunumu

Elli bir yaşında kadın hasta, baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma yakınmaları ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi nöroloji polikliniğine başvurdu. On dört yaşında epileptik nöbetlerinin başladığı öğrenilen hasta, yaklaşık 2 haftadır 1200 mg/gün dozda OKBZ ve 2000 mg/gün dozda sodyum valproat kullanmaktaydı. Antiepileptik ilaçları dışında ilaç kullanım öy-

küsü olmayan hastanın soy geçmişinde de özellik yoktu. Nörolojik muayenesi normaldi.

Rutin biyokimya incelemelerinde serum sodyum düzeyinin düşük (118 mEq/L, normal sınırlar= 136-145 mEq/L) saptanması üzerine servise yatırılı ve idrar ozmolaritesi yüksek (1400 mosmol/kg, normal sınırlar= 50-1200 mosmol/kg) bulunan hastanın, idrar sodyum düzeyi de yüksekti (131 mmol/L, normal sınırlar= 40-120 mmol/L). Renal ultrasonografi tetkiki normaldi. Yüksek ADH düzeyi (10 pikogram/ml, normal sınırlar= 0-8 pikogram/ml) saptanan hastada, kullandığı antiepileptik ilaçlara (OKBZ ve/veya sodyum valproat) bağlı uygunsuz ADH salgınımı sendromu geliştiği düşünüldü. OKBZ'ye bağlı uygunsuz ADH sendromu gelişme olasılığının daha yüksek olduğunun bilinmesi nedeniyle öncelikle OKBZ tedavisi kesildi.<sup>[4,9,10]</sup> İlaç kesiminden 3 gün sonra yakınmalarının dramatik olarak düzeldiği görülen hastanın yinelenen laboratuvar incelemelerinde, serum ve idrar sodyum düzeylerinin normale döndüğü izlendi.

## Tartışma

Klinik uygulamada en sık görülen elektrolit bozukluğu olan hiponatreminin günlük insidansı %0.97 ve prevalansı %2.48'dir. Patogenezi %95 oranında ADH'nin nonozmotik salgılanması sorumlu tutulmaktadır. Çeşitli ilaç ve kombinasyonlarının kullanımı sonucu ortaya çıkan hiponatremi, "İlacı bağlı" veya "İlaçla indüklenen" hiponatremi olarak adlandırılır.<sup>[11]</sup> Yapılan bir çalışmada, ilaçla indüklenen hiponatremi vakalarının %75.5'inde uygunsuz ADH salgınımına bağlı hiponatremi geliştiği ve bu vakaların seçici serotonin geri alım inhibitörü (n=15), antiepileptik (n=7), proton pompa inhibitörü (n=7) veya hormon, antipsikotik, antineoplastik ilaçlar gibi diğer ilaçları kullanmakta oldukları bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, vakaların %12.2'sinde, hiposmolar hipovolemik hiponatremi sebebi olarak tiyazid grubu diüretiklerin kullanıldığı saptanmıştır.<sup>[12]</sup>

Antiepileptikler içinde hiponatremiye en çok sebep olanlar OKBZ ve sodyum valproattır.<sup>[8,12-14]</sup> Daha az sıklıkla olmakla birlikte levatirasetam ve pregabalin de hiponatremi sebebi olarak bildirilen antiepileptik ilaçlardır.<sup>[15,16]</sup>

OKBZ kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada, hiponatremi sıklığı %24.7 (n=18) olarak bulunmuş ve bu hastaların %8.2'sinde hiponatreminin ciddi olduğu bildirilmiştir (Serum sodyumu ≤ 128 mEq/L). Yüksek dozlarda ve uzun süre-

li OKBZ kullanımı ile hiponatremi riskinin artabildiği, kombine antiepileptik kullanımının bu riski daha da yükseltebileceğini bildirilmektedir.<sup>[13]</sup> Bu görüşün aksine, karbamazepin ve OKBZ kullanan yapılan bir çalışmada kullanılan karbamazepin ve/veya OKBZ dozu ve süresi ile hiponatremi gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı öne sürülmektedir.<sup>[17]</sup>

OKBZ'ye bağlı hiponatremi patofizyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte, karbamazepinin bilinen etkilerinin uygunsuz ADH salınımına yol açması, dolaşımda artmış arjinin vazopressin (AVP) düzeyleri ve buna bağlı hasarlı su atılımı olduğu görüşü hakim olmaya başlamıştır. Dolayısıyla OKBZ kullanımına bağlı uygunsuz ADH sendromu gelişimi, hiponatremi oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.<sup>[18,19]</sup>

OKBZ kullanımına bağlı ortaya çıkan hiponatremi çoğunlukla asemptomatik seyrederek. Ancak gözden kaçırıldığı veya uygun tedavi edilemediği durumlarda bulantı, kusma, bilinç değişikliği, nöbet, ensefalopati, görme bozuklukları ve hatta ölüm gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir.<sup>[17]</sup>

Erken dönemde fark edildiğinde geri dönüşümlü olan bu yan etkinin, geç kalındığında ölümcül sonuçlara kadar uzanabileceği akıldan tutulmalıdır. Bu nedenle özellikle yaşlı hastalar başta olmak üzere, OKBZ alan hastaların serum sodyum düzeylerinin yakından izlenmesinin gerektiği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, olgumuz OKBZ ve/veya sodyum valproat kullanan hastalarda hiponatremi gelişebileceğini vurgulaması ve kombinasyon tedavilerinde serum sodyum düzeylerinin yakından izlenmesine bir kez daha dikkati çekmesi açısından önemlidir.

## Kaynaklar

1. Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):23-5.
2. Çilli AŞ, Algün E. Okskarbazepin tedavisine bağlı uygunsuz antidiüretik hormon saliverilmesi: Olgu sunumu. *Klinik Psiko-farmakoloji Bülteni* 2001;11:262-5.
3. Borusiak P, Korn Merker E, Holert N, Boenigk H-E. Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res* 1998;30:241-6.
4. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The Syndrome of Inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011;119:62-73.
5. Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, Paulus W. Hyponatraemic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 1992;11:67-70.
6. Muglia, LJ, Majzoub JA. Disorders of posterior pituitary. In: Sperling MA, editor. *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 335-73.
7. Herment N, Herlem E, Germain ML, Trenque T. Hyponatremia induced by sodium valproate. A case report. *Therapie* 2006;61:544-7.
8. Beers E, van Puijenbroek EP, Bartelink IH, van der Linden CM, Jansen PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic Acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf* 2010;33:47-55.
9. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
10. Kloster R, Børresen HC, Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Seizure* 1998;7:419-20.
11. Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi: Güncel tanı ve tedavisi. *Türk Neph Dial Transpl* 2011;20:115-31.
12. Fenoglio I, Guy C, Beyens MN, Mounier G, Marsille F, Mismetti P. Drug Induced hyponatremia. About a series of 54 cases notified to the regional center of pharmacovigilance of Saint-Étienne. *Therapie* 2011;66:139-48.
13. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:293-6.
14. Bève E, Beck E, Pinto E, Ansseau M. Inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by sodium valproate. *Rev Med Liege* 2010;65:6-9.
15. Blum A, Simsolo C, Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. *Isr Med Assoc J* 2009;11:699-700.
16. Córdoba López A, Granado Martínez D, Pérez Frutos MD, Jimeno Torres B. Levetiracetam-associated hyponatremia. *Med Clin (Barc)* 2010;135:429-30.
17. Polat F, Güllüoğlu H, Araç N. Karbamazepin ve okskarbazepin tedavisi ile ilişkili hiponatremi. *Epilepsi* 2010;16:107-12.
18. Salawu F, Danburam A. Hyponatraemia during low-dose carbamazepine therapy. *Ann Afr Med* 2007;6:207-8.
19. Krysiak R, Okopień B. Carbamazepine-induced hyponatremia. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:73-5.