

Okskarbazepin tedavisi sırasında gelişen hiponatremi

Faruk İNCECİK (*), Özlem HERGÜNER (**), Kenan ÖZCAN (*), Şakir ALTUNBAŞAK (***)

SUMMARY

Oxcarbazepine induced hyponatremia

Oxcarbazepine, which is believed to be better than carbamazepine in pharmacokinetic features and efficacy, is a new anti-epileptic drug used for partial and generalized tonic-clonic seizure treatment. We have detected a case with hyponatremia related with oxcarbazepine usage. We believe that for patients on treatment of oxcarbazepine because of this probable adverse effect, monitorisation for hyponatremia must be considered.

Key words: Oxcarbazepine, hyponatremia

Anahtar kelimeler: Okskarbazepin, hiponatremi

Okskarbazepin, nisbeten yeni olan ve farmakokinetik özellikleri ve etkinliği açısından karbamazepinden daha iyi olduğuna inanılan antiepileptik bir ilaçtır. Çocuk ve erişkinlerde parsiyel (basit, kompleks ve ikincil jeneralize olan) ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde kullanılır. Hem monoterapi, hem de kombine tedavide kullanılır. Karbamazepin ile aynı oranda etkilidir. Yan etki ve ilaç etkileşiminin minimal olması avantajı da bulunmaktadır. Bu nedenle karbamazepin endikasyonu olan durumlarda ilk seçenek ilaç olarak kullanılması önerilmektedir (1).

Okskarbazepin kullanımına bağlı olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonları, depresyon, nistagmus, tremor, aritmi, karaciğer enzimlerinde yükselme, vertigo ve hiponatremi gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Hiponatremi, kan sodyum değerlerinin <135 mEq/L olması olarak tanımlanmaktadır. Hiponatremi, genellikle önemli bir klinik belirti vermemesine rağmen, tedavi gecikmesi ya da elektrolit bozukluğunu hızlı bir şekilde düzeltmeye yönelik müdahaleler hastanın bilinç düzeyinde değişikliklere ve kalıcı beyin hasarı gibi ciddi

komplikasyonlara yol açabilir (2). Biz de okskarbazepin kullanımına bağlı olarak hiponatremi gelişen bir olguyu saptadık ve okskarbazepin kullanımı sırasında hiponatremi gelişebileceğinden, belirli aralıklarla serum sodyum değerinin ölçülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

OLGU

Fenil ketonüri hastalığına ikincil mental motor retardasyon ve epilepsi nedeniyle takip edilen hastanın öyküsünden, anne-baba arasında akrabalık olduğu, 2 yaşında gelişme geriliği araştırılırken fenil ketonüri tanısı konduğu ve çocuk metabolizma polikliniğinde takip edildiği öğrenildi. Hastanın takiplerinde kompleks parsiyel nöbet gelişmesi ve çekilen EEG tetkikinde epileptik odak saptanması üzerine olguya 15 mg/kg dozunda okskarbazepin tedavisi başlandı. Bir hafta sonra 30 mg/kg şeklinde idame tedavi planlandı. Ancak, tedavinin 5. gününde bulantı, kusma ve ajitasyonu ortaya çıktı.

Olgunun yapılan fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 16.5 kg (10-25 p), boy 107 cm (10-25 p) idi. Hipotansiyon, dehidratasyon veya ödem bulgusu saptanmadı. Sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemesinde, serum elektrolit seviyelerinin ölçümü sonucunda serum Na 119 mEq/l, K 3.3 mEq/l, BUN 6 mg/dl ve Cr 0.4 mg/dl olarak bulundu.

Hiponatreminin okskarbazepin kullanımına bağlı olarak geliştiği düşünülerek tedavi sonlandırıldı. İlk tedavi değerlendirilmesinden sonra sodyum replasman tedavisi uygulandı. Günlük sodyum, potasyum, aldığı-çıkarıldığı sıvı takibi, ateş, nabız ve tansiyon arteriyel takibi yapıldı. 3. günde klinik tablo ve biyokimyasal parametreler tamamen düzeldi.

TARTIŞMA

Karbamazepin ile karşılaştırıldığında, okskarbazepin benzer etkinlik ve daha iyi tolere edilme özelliklerinden dolayı ümit vadeden yeni bir antiepileptik ilaç olarak öne sürülmüştür.

Hiponatremi, antineoplastik ajanlar (vinkristin, vinblastin, siklofosfamid), hipoglisemik ajanlar (klorpropamid,

tolbutamid) ve trisiklik bir antidepresan olan amitriptilin gibi birçok ilaca bağlı gelişebilmektedir (3,4). Epilepsi tedavisinde etkin şekilde kullanılan karbamazepin ve okskarbazepinin hiponatremiye yol açtığı bildirilmiştir (5,6).

Hiponatremi, serum Na değerinin <135 mEq/l olmasıdır. Genel olarak hastalar asemptomatiktir ve tedavide ayarlama gerektirmez. Ancak, ağır hiponatremi (serum Na değeri <128 mEq/l) gelişen olgularda letarji, halsizlik, baş ağrısı, vücut ağırlığında artma, konfüzyon, konvulsiyon ve koma şeklinde klinik semptomlar görülebilir (7). Klinik çalışmalarda okskarbazepin tedavisi kesildiğinde ya da konservatif tedavi (ör. sıvı kısıtlanması) uygulandığında serum sodyum düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür.

Steinhoff ve ark. (8), okskarbazepin kullanımına bağlı olarak gelişen hiponatreminin karbamazepine göre daha sık görüldüğünü tahmin ettiklerini bildirerek, 115 mEq/l serum Na düzeyi ile okskarbazepine bağlı hiponatremik koma gelişen bir hastayı rapor etmişlerdir. Van Amelsvoort ve ark. (9) karbamazepine bağlı hiponatreminin % 4.8 ile % 40 arası sıklıkta geliştiğini bildirmişler, okskarbazepinin de benzer hiponatremik etkileri olduğunu ifade etmişlerdir. Pendlebury ve ark. (10), okskarbazepin tedavisi alan hastalarda ortalama serum Na değerinin 137.5 mEq/l'den 128.5 mEq/l'ye düştüğünü göstermişlerdir.

Farmakokinetik üstünlükleri ve etkinliği nedeniyle karbamazepine tercih edilen okskarbazepinin kullanımına bağlı olarak gelişen hiponatremi oranı % 23-80 olarak bildirilmektedir (10,11). Hiponatremi gelişen olguların çoğu asemptomatik olarak saptanmış. Rosendahl ve Fris (12) okskarbazepin ile oluşan hiponatremiye bağlı metabolik ensefalopatili bir hasta bildirmişlerdir. Hiponatreminin okskarbazepin kullanan hastalarda % 80 gibi yüksek oranda rapor edildiğini ve ilerleyen yaşın ve yüksek doz okskarbazepin alımının bu açıdan özellikle yüksek risk taşıdığını ifade etmişlerdir. Dong ve ark. (13) yaptıkları çalışmada, karbamazepin alan grupta % 13.6, okskarbazepin alan grupta ise % 29.9 oranında hiponatremi saptadıklarını belirtmişlerdir. Borusiak ve ark. (14) da okskarbazepin tedavisi sırasında gelişen ve ciddi klinik belirtilere yol açan hiponatremili (118 mEq/l) 12 yaşında bir olguyu bildirmişlerdir.

Karbamazepin dozu ile hiponatremi gelişimi arasında

ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur (15-17). Arasında ilişki olduğunu ileri süren çalışmaların yanı sıra ilişki olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Aynı şekilde, Dong ve ark. (1), okskarbazepin dozu ile hiponatremi arasında ilişki olmadığını bildirirken, Nielsen ve Pendlebury (10,11) ise yaptıkları çalışmada okskarbazepin dozu ile hiponatremi arasında bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Okskarbazepinin daha çok erişkinlerde ve kombine tedavi kullanan yaşlı hastalarda hiponatremiye neden olduğu gözlenmiştir. Risk, özellikle valproik asit ile kombine tedavi edilen yaşlı hastalar veya bir diüretik ile kombine tedavi alanlarda yüksektir (12). Çocuklarda bildirilen hiponatremi olguları erişkinlere oranla oldukça azdır. Gelişen hiponatremi ile ilgili birçok teori ileri sürülmüştür ancak tam olarak mekanizması açıklığa kavuşmamıştır. Ancak sodyum atılımının, direkt böbrek tübüler fonksiyonlarının etkilenmesi veya arjinin vazopressin sekresyonunun stimülasyonu ile sağlandığına inanılmaktadır (18).

Epilepsi tedavisinde etkinliği bilinen okskarbazepin kullanımını sırasında hiponatremi geliştiği gözlenen birçok olgu sunumu ve çalışma olduğu görülmektedir. Olgumuzda hiponatreminin okskarbazepin başlanmasından beş gün sonra geliştiği saptandı. Hayati önem taşıyan bu klinik tablonun tanınması ve acilen tedavisi, ancak böyle bir durumun olabileceğinin tedavi öncesinde göz önünde bulundurulması ile gerçekleşebilir. Bu olgu sunumunda, literatür bilgilerini gözden geçirerek halen epilepsi tedavisi için önemli bir ilaç olan okskarbazepinin bu yan etkisine dikkati çekmek istedik. Geri dönüşümlü bu yan etkinin gerçek sıklığının belirlenmesi, değişik yaş gruplarındaki hiponatremi riskinin ortaya konması ve değişik ilaçlara ilişkin risklerin tespit edilmesi için daha ileri araştırmalar gereklidir. Ayrıca, okskarbazepin ile tedavi edilen hastaların tedavi süresince ortaya çıkabilecek yan etki olarak hiponatremi açısından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Dam M: Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 35:23-25, 1994.
2. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL: Hyponatremia and death, or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 304:1218-1222, 1992.
3. Pollock BG: Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 60:4-8, 1999.
4. Colgate R: Hyponatremia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of imipramine. *Br J Psychiatry*

163:819-822, 1993.

5. Neppe VM: Carbamazepine in the psychiatric patient. *Lancet* 7:334, 1982.

6. Yassa R, Iskandar H, Nastase C, et al: Carbamazepine and hyponatremia in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 145:339-342, 1988.

7. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, et al: Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 102:164-168, 1985.

8. Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, et al: Hyponatraemic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 11:67-70, 1992.

9. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, et al: Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 35:181-188, 1994.

10. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ: Hyponatremia during oxcarbazepine therapy. *Hum Toxicol* 8:337-344, 1989.

11. Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B: Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 2:269-271,

1988.

12. Rosendahl L, Friis ML: Metabolic encephalopathy: oxcarbazepine (Trileptal)-induced hyponatremia. *Ugeskr Laeger* 153:2637-2638, 1991.

13. Dong X, Leppik IE, White J, et al: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 65:1976-1978, 2005.

14. Borusiak P, Korn Merker E, Holert N, et al: Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res* 30:241-246, 1998.

15. Gandelman MS: Review of carbamazepine-induced hyponatremia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18:211-233, 1994.

16. Lahr MB: Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 37:693-696, 1985.

17. O'Hare J, O'Driscoll D, Duggan B, et al: Hyponatraemia and carbamazepine intoxication. *Ir J Med Sci* 149:10-14, 1980.

18. Jouko IT, Usko EJ, Arto JP, et al: The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 42:741-745, 2001.