

Sodyum Valproat Tedavisine Bağlı Gelişen Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu ve Hiponatremi: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Ömer Asan¹, Erol Göka²

¹Uzm. Dr., Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Ömer Asan, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya /Türkiye

Telefon: 0505 255 2978

Faks: 0264 275 91 92

E-mail: omerasan@hotmail.com

Geliş tarihi: 04 Ocak 2019

Kabul tarihi: 13 Mart 2019

ÖZ

Hiponatremi, serum sodyum düzeyinin 135 mEq/l'den düşük olması olarak tanımlanmaktadır ve tedavi edilmediğinde mortalite ve morbiditeyi artıran önemli bir klinik durumdur. Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu (UAHSS), normovolemik hiponatreminin en sık nedenidir. UAHSS birçok klinik durum ve ilacın yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Şizoafektif bozukluk, bipolar bozukluk ve epilepsinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan sodyum valproat nadiren hiponatremi ve UAHSS'ye neden olmaktadır. Sodyum valproat ile ilişkili bu yan etkinin altında yatan mekanizma halen kesin olarak bilinmemektedir. Bu yazıda sodyum valproatın tekrarlayan kullanımında ortaya çıkan bir hiponatremi ve UAHSS olgusunu sunmayı ve bu konudaki literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, hiponatremi, sodyum valproat, Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu

ABSTRACT

The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Hyponatremia due to Sodium Valproate Treatment; A Case Report and Review of the Literature

Hyponatremia is defined as a serum sodium level of <135 mEq/l, and it is an important clinical entity that increases mortality and morbidity when not treated. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is the most common cause of the normovolemic hyponatremia. SIADH may occur in a variety of clinical entity and also as an adverse effect secondary to many drugs. Sodium valproate, an agent widely used for the treatment of schizoaffective disorder, bipolar disorder and epilepsy, rarely cause SIADH and hyponatremia as an adverse effect. The mechanism of sodium valproate associated SIADH and hyponatremia is not exactly known. We aimed to present a case of hyponatremia and SIADH due to repeated use of sodium-valproate and to review the relevant literature.

Key words: Bipolar disorder, hyponatremia, sodium valproate, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

GİRİŞ

Sodyum valproat günümüzde bipolar bozukluk, şizoaffektif bozukluk, epilepsi ve dürtüselliğin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır.¹ Sodyum valproata bağlı en sık görülen yan etkiler; trombositopeni, titreme, mide bulantısı, pankreatit ve karaciğer yetmezliğidir.² Hiponatremi, sodyum valproata bağlı görülebilen nadir fakat önemli bir yan etkidir.

Hiponatremi, serum sodyum düzeyinin 135 mEq/l'den düşük olması olarak tanımlanan, hızlı bir şekilde müdahale edilmediğinde mortalite ve morbiditeyi artıran ciddi bir klinik durumdur.^{3,4} Serum sodyum düzeyi 125 mEq/l'nin altına inene kadar genellikle asemptomatiktir. 120 mEq/l'nin altına indiğinde baş ağrısı, halsizlik, sersemlik hissi, beyin ödemi, konvulzyon ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir.^{5,6} Semptomların ortaya çıkmasında bir diğer önemli etken de sodyum düzeyinin düşme hızıdır. Kronik hiponatremi olgularında serum sodyum düzeyi daha düşük seyretse de serebral uyum nedeniyle semptom şiddeti daha az olabilir.⁷ Hiponatremi, birçok farklı tıbbi durumun yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara ikincil bir yan etki olarak ta ortaya çıkabilir.⁸ Antidepressanlar, antipsikotikler, diüretikler, antiepileptikler, kemoterapötikler hiponatremiye neden olabilen ilaçlardır. Literatür incelendiğinde antiepileptik ajanlara ikincil gelişen hiponatremi ile ilgili yayınların çoğunluğunun karbamazepin ve okskarbazepinle ilişkili olduğu, sodyum valproata bağlı az sayıda vaka bildirimi olduğu görülmüştür.⁹⁻¹²

UAHSS normovolemik-hipotonik hiponatreminin en sık görülen nedenlerinden biridir.¹⁰⁻¹³ UAHSS'nin etiolojisinde çok farklı klinik durumlar görülebilmektedir. Santral sinir sistemi patolojileri, tümörler, akciğer hastalıkları, ilaç yan etkisi en sık görülen nedenlerdir.¹⁴

Bu yazının amacı, sodyum valproat kullanımına bağlı gelişen bir hiponatremi ve UAHSS olgusunu sunmak, bu konudaki literatürü incelemek ve bu nadir ancak hayatı tehdit edici olabilen yan etkiye klinisyenlerin dikkatini çekmektir.

OLGU

Otuz sekiz yaşında kadın hasta, hastanemiz acil servisine uykusuzluk, hızlı konuşma, özgüvende artış, riskli davranışlarda bulunma yakınmalarıyla başvurdu. Acil serviste yapılan hemogram, biyokimya ve kranial BT tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmaması üzerine DSM-5 tanı kriterlerine göre Bipolar Bozukluk, Manik Epizod ön tanısıyla servisimize yatırıldı. Yapılan ruhsal durum muayenesinde bilinci açık, kooperasyon kurulabiliyor ve yönelimi tamdı, konuşması hızlı ve basınçlıydı, çağrışmaları hızlanmıştı, düşünce içeriğinde grandiyöz temalar mevcuttu, duygulanımı irritabl idi, psikomotor hareketliliği artmıştı. Ayırıcı tanı yapmak amacıyla hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit testleri, tiroid fonksiyon testleri, kranial MR, EEG, idrarda uyuşturucu madde analizi tetkikleri yapıldı. Yapılan incelemelerde herhangi bir patoloji saptanmadı. Günde 6 kez yapılan ateş, nabız, tansiyon takipleri normaldi. Hastadan ve yakınlarından alınan öyküde geçmiş psikiyatrik hastalığının olmadığı, geçtiğimiz ay boyunca yasadışı madde, ilaç, besin destek ürünü kullanmadığı öğrenildi. Hastaya DSM-5 tanı kriterlerine göre Bipolar Bozukluk Manik Epizod tanısı konularak, sodyum valproat 1250 mg/gün, ketiyapin 100 mg/gün tedavisi başlandı. Yatışının 8. gününde şikayetleri kısmen düzelen hasta, tedavisi devam ederken kendisinin ve yakınlarının talebi üzerine yazılı onam alınarak taburcu edildi. Taburculuktan bir ay sonraki poliklinik kontrolünde halsizlik, yorgunluk yakınması ile başvurdu. Hastanın istenen laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum düzeyi 119 mEq/l olarak saptandı. Hastanın servisimize yatışı sırasında sodyum valproat tedavisi başlanmadan önce yapılmış olan kan tetkikinde serum sodyum düzeyi 141 mEq/l idi. Muayene sırasın-

da kan basıncı 141/93 mmHg, nabızı 76/dk olarak saptandı. Fizik muayenede asit, ödem ve herhangi bir hipovolemi ya da hipervolemi bulgusu yoktu. Son bir ay içerisinde sodyum valproat ve ketiyapin dışında herhangi bir ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Hastadan ve yakınlarından, son zamanlarda su alımının artmadığı öğrenildi. Serum potasyum düzeyi 3,3 (3,5-5,1) mEq/l, serum klor düzeyi 91 (98-106) mEq/l, üre 18 (17-43) mg/dl, ürik asit 2,3 (2,6-6,0) mg/dl, kreatinin 0,88 (0,51-0,95) mg/dl, idrar sodyum düzeyi 88 mmol/24 saat, ADH düzeyi 11,1 (2-12) pg/ml idi. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT), serum albümin düzeyi normal sınırlar içerisindeydi. Serum sodyum valproat düzeyi 78,3 mg/dl idi. Hastanın serum osmolalitesi 253 (275-295) mOsm/kg, idrar osmolalitesi ise 380 (300-900) mOsm/kg olarak saptandı. Yapılan PA Akciğer grafisi ve kranial MRI tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Hasta mevcut tetkik sonuçlarıyla birlikte dahiliye kliniğine konsülte edildi, SIADH sendromu ön tanısı konuldu. Mevcut klinik tablonun ilaç yan etkisine bağlı olabileceği göz önüne alınarak hastanın ilaçları kesildi ve dahiliyenin önerileri doğrultusunda sıvı kısıtlaması önerildi. İki ve dört hafta sonraki kan tetkiklerinde serum sodyum düzeyi sırasıyla 141 ve 139 mEq/l olarak saptandı. Hastanın halsizlik, yorgunluk şikayetlerinin düzelmesi üzerine sodyum valproat 1000 mg/gün tedavisi kademeli olarak tekrar başlandı. İki hafta sonra yapılan kan tetkikinde serum sodyum düzeyi 125 mEq/l saptandı. Hiponatreminin sodyum valproat tedavisinin bir yan etkisi olduğu düşünülerek tedavi kesildi. Tedavi kesildikten iki hafta sonra yapılan tetkikte serum sodyum düzeyi 140 mEq/l olarak saptandı.

Hastadan olgu sunumu için yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Hiponatremi, sodyum valproat kullanımına bağlı olarak nadiren ortaya çıkan fakat önemli klinik sonuçları olan bir yan etkidir. Bu olgu sunumunda hastada tespit edilen hiponatremi, düşük serum osmolalitesine rağmen idrar osmolalitesi >100mOsm/kg olması, idrarda artmış sodyum atılımı, klinik muayenede hastada hipovolemi ya da hipervolemi bulgusu saptanmaması UAHSS tanısı ile uyumludur (Tablo-1). Hiponatremiye neden olabilecek hipotiroidizm, adrenal ve böbrek yetmezliği gibi diğer nedenler yapılan tetkikler sonucunda dışlanmıştır.

Olgumuzda başlangıçta sodyum valproat tedavisi ile birlikte kullanılan ketiyapine bağlı nadir bir yan etki olarak hiponatremi görülebilmektedir.¹⁵ Hiponatremi tablosunun sodyum valproat ve ketiyapin tedavisinin birlikte kullanımı sırasında ortaya çıkmasına rağmen, ilaç tedavisi kesildikten sonra sodyum valproat tedavisinin tek başına tekrar başlanmasıyla yeniden ortaya çıkması bu yan etkinin sodyum valproat tedavisine ikincil olarak geliştiğini düşündürmektedir. Olgumuz Naranjo'nun ilaç yan etki değerlendirme ölçeğine (NADRS) göre değerlendirildiğinde; sodyum valproat tedavisine bağlı hiponatremi yan etkisinin görülebildiğine dair literatürde daha önceden yayınlar olması (1 puan), yan etkinin şüpheli ilaç verildikten sonra ortaya çıkması (2 puan), ilaç kesildikten sonra yan etkinin düzelmesi (1 puan), yan etkiye neden olabilecek başka bir neden saptanmaması (2 puan), yan etkinin objektif bir kanıtla ortaya konması (laboratuvar tetkikleri) (1 puan), yan etkinin şüpheli ilacın tekrar denemesiyle yeniden ortaya çıkması (2 puan) ile toplam 9 puan almaktadır. Bu veri NADRS'ye göre yayınladığımız olguda sodyum valproat tedavisi ile hiponatremi yan etkisi arasında kesin bir ilişki olduğu anlamına gelmektedir.¹⁶

UAHSS'de plazma osmolalitesi düşük olmasına rağmen ADH salınımının uygunsuz olarak devam etmesi söz konusudur.^{17,18} Sendrom normovolemik hiponatremi, azalmış serum osmolalitesi ve artmış idrar osmolalitesi ile karakterizedir.¹⁹ Sodyum valproat kullanımına bağlı

olarak ortaya çıkan UAHSS'nin altında yatan mekanizma halen kesin olarak tespit edilmiş değildir. Bu konuda literatürde yer alan yayınlarda nörohipofizden artmış ADH salınımı, böbrekteki reseptör hücrelerinde ADH'ya karşı artmış duyarlılık, ilacın böbrek fonksiyonları üzerindeki direkt etkisi, vazopressinaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla ADH yarılama ömrünün uzaması ilaç yan etkisine bağlı UAHSS'nin altında yatan olası mekanizmalar olarak tartışılmıştır.²⁰⁻²³ Bazı yayınlarda sodyum valproat kullanımına bağlı hiponatreminin doz bağımlı olduğu bildirilmiştir.^{9,14}

UAHSS'nin tedavisinde altta yatan tıbbi durumların tedavisi ve neden olan ilaçların kesilmesinin yanı sıra sıvı kısıtlaması, oral sodyum klorid, ciddi vakalarda demoksisiklin, %3'lük hipertonic salin infüzyonu kullanılabilir.²⁴ Avrupa Hiponatremi Tedavi Kılavuzu'nda birinci sırada sıvı kısıtlaması, ikinci sırada ise oral üre önerilmektedir.²⁵

Tablo 1

UAHSS Tanı Kriterleri ¹⁷	
Temel Tanı Kriterleri	Yardımcı Tanı Kriterleri
Efektif Serum Osmolalitesi < 275 mOsm/kg	Serum ürik asit < 0,24 mmol/l (< 4 mg/dl)
Efektif serum osmolalitesinin azaldığı durumlarda idrar osmolalitesi > 100 mOsm/kg	Serum üre < 3,6 mmol/l (< 21,6 mg/dl)
Klinik normovolemi	Sıvı kısıtlaması ile hiponatreminin düzelmesi
İdrar sodyum konsantrasyonu > 30 mmol/l, normal diyet ve su alımında	Hiponatreminin %0,9'luk tuz infüzyonu ile düzeltilmesinde başarısızlık
Adrenal, hipofiz, tiroid ve böbrek yetmezliği olmaması	Fraksiyonel sodyum atılımı > %0,5
Yakın zamanda diüretik kullanım öyküsünün olmaması	Fraksiyonel üre atılımı > %5
	Fraksiyonel üre atılımı > %12

Bipolar bozukluk hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan antiepileptik ajanlar hiponatremi ve UAHSS'ye yol açabilmektedir. Karbamazepin ve okskarbazepin bu ilaçlar arasında hiponatremi riski ile en fazla ilişkili olan ajanlardır. Ancak literatürde sodyum valproat ve lamotrijin ile ilişkili vaka bildirimleri de mevcuttur.²⁶ Sodyum valproat tedavisine bağlı hiponatremi ve UAHSS gelişen olgularda tercih edilebilecek ajanlarla ilgili literatürde net bir çalışma bulunmamaktadır. Okskarbazepin tedavisine bağlı hiponatremi gelişen bir olguda sodyum valproat kullanımı sonrasında bu yan etkinin tekrarlamadığı bildirilmiştir.²⁷ Sadece karbamazepin kullanan hastalarda karbamazepin ile birlikte lityum tedavisi kullananlara göre hiponatremi gelişme riskinin daha fazla olduğu, lityumun akut ve kronik UAHSS'yi düzelttiğini bildiren çalışmalar mevcuttur.^{28,29} Bu nedenle bipolar bozukluk tedavisinde duygudurum düzenleyici ilaçlara bağlı hiponatremi olgularında lityum uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

Sonuç olarak; bu olgu ve literatürde bu konuda daha önce yayınlanmış olgu bildirimleri ve araştırmalar, hiponatremi ve UAHSS'nin sodyum valproat tedavisine bağlı bir yan etki olarak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Bu yan etki doz bağımlı olabilir. Hiponatremi yan etkisi birçok olguda asemptomatik seyretmekle birlikte, zamanında müdahale edilmediğinde bilinç bulanıklığı, epileptik nöbet, koma ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle klinisyenlerin sodyum valproat tedavisinin bu yan etkisini göz önünde bulundurması, tedavi altındaki hastaların serum elektrolit düzeylerinin yakın takip edilmesi oldukça önemlidir. Sodyum valproat tedavisine ikincil hiponatremi ve UAHSS'nin altında yatan mekanizma halen kesin olarak bilinmemektedir. Bu yan etkinin gerek görülme sıklığı gerek etiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Orum MH, Kalenderoğlu A, Eğilmez OB, Özen ME, Kapıcı Y. Hyponatremia associated with repeated use of sodium valproate. *Psychiatry Behav Sci* 2018;8(2):93-94.
- Dreifus FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;84(1A):34-41.
- Çilli AS, Algün E. Okskarbazepin tedavisine bağlı uygunsuz antidiüretik hormon saliverilmesi: Olgu Sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001;11:262-265.
- Değirmenci Y, Yılmaz Y, Örs CH, Karaman HIÖ. Okskarbazepin kullanımına bağlı ağır hiponatremi olgusu *Epilepsi*, 2011;17(2):58-60.
- 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.
- Elmas B, Tabanlı G. Febril konvulziyona yaklaşım. *Sakarya Med J* 2016;6(4):254-261.
- Thompson CJ. Hyponatremia: new associations and new treatments. *Eur J Endocrinol* 2010;162(Suppl.1):S1-3.
- Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A Review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):144-153.
- Branten AJ, Wetzels JFM, Weber AM, Koene RAP. Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol* 1998;43(2):265-267.
- Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Kishi T, Ishino H, Horugichu C. Contribution of sodium valproate to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(1):59-61.
- Bavbek N, Alkan R, Uz E, Kaftan O, Akçay A. Hyponatremia associated with sodium-valproate in a 22-year-old male. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23(1):410-440.
- Patel KR, Meesala A, Stanilla JK. Sodium-Valproate induced hyponatremia: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12(5).
- Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967;42(5):790-806.
- Beers E, van Puijenbroek EP, Bartelink IH, van der Linden CM, Jansen PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatremia associated with valproic acid. *Drug Saf* 2010;33(1):47-55.
- Atalay A, Turhan N, Aki OE. A challenging case of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in an elderly patient secondary to quetiapine. *South Med J* 2007;100(8):832-833.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, ve ark. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-245.
- Janjic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(2):459-481.
- Clayton JA, le Jeune I, Hall IP. Severe hyponatremia in medical-in patients: aetiology, assessment and outcome. *Q J Med* 2006;99:505-511.
- Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: asystematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002;166:1056-1062.
- Amelvoort TV, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-188.
- Gupta E, Kunjal R, Cury JD. Severe hyponatremia due to valproic acid toxicity. *J Clin Med Res* 2015;7(9):717-719.
- Miller M. Hyponatremia and arginin vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(2):345-353.
- Gandhi S, McArthur E, Mamdani MM, Hackam DG, Mc Lachlan RS, Weir MA, ve ark. Antiepileptic drugs and hyponatremia in older adults: Two population-based cohort studies. *Epilepsia* 2016;57(12):2067-2079.
- Spasovski G, Vanholder R, Allohio B, Annane D, Ball S, Bichet D, ve ark. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(Suppl.2):i1-i39.
- Çipil H, Demircioğlu S. Hiponatremi ve Uygunsuz ADH Sendromu. *Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2016;9(3):16-20.
- Stelmac E, Holownia O, Slotwinsky M, Gerhant A, Olajossy M. Hyponatremia

in the practice of a psychiatrist Part 1: SIADH syndrome and drug-induced hyponatremia. *Curr Probl Psychiatry* 2017;18(2):120-137.

27. Bozkurt-Zincir S, Bařođlu E, Yildirim G. Severe hyponatremia due to oxcarbazepine use in Bipolar Mood Disorder: A case report. *Bull Clin Psychopharmacol* 2012;22(Suppl. 1):S98.

28. Vieweg V, Glick JL, Herring S, Kerler R, Godleski LS, Barber J, Spradin W. Ab-

sence of carbamazepine-induced hyponatremia among patients also given lithium. *Am J Psychiatry* 1987;144(7):943-947.

29. White MG, Fetner CD. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med* 1975;292(8):390-392.