

Nöroşirürji'de Hiponatremi ve Vaptanlar

Vaptans in Neurosurgery

Bülent BAKAR¹, İsmail Hakkı TEKKÖK²

¹Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²TOBB-ETÜ Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Bülent BAKAR / E-posta: bulentbanrs@yahoo.com

ÖZ

Hiponatremi, hastanede yatmakta olan hastaların %6-22' sinden fazlasını etkileyen bir elektrolit dengesizliği olup tedavi edilmediği koşulda morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir. Nöroşirürji kliniklerinde gelişen hiponatreminin başlıca iki ana mekanizması vardır: uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu veya serebral tuz kaybı. Buna bağlı olarak hiponatremi tespit edilen nöroşirürji hastalarında takip edilecek en önemli yol bu durumu oluşturan fizyopatogenezin net bir şekilde ortaya konmasıdır. Çünkü bu iki sendromun teşhis ve tedavi prensipleri birbirinden tamamen farklıdır ve yeterli tanı konulmadığında yapılacak olan medikal tedavi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bu olumsuzlukları bertaraf etmeye yönelik son dönemde literatürde ADH reseptör antagonistleri (vaptan grubu ilaçlar) üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. Bu ilaçların kullanım alanı bugün için normovolemik ve hipervolemik hiponatremi hastaları ile sınırlı olup uzun dönem tedavi sürecinde ve/ veya diğer ilaç tedavileri ile (demoksisinil, furosemid gibi) kombine kullanımı sonrasında ortaya çıkabilecek etkiler hakkında henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu ilaçların başka hastalıklarda kullanım endikasyonları ise halen araştırma konusudur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hiponatremi, Vaptan, Vasopressin

ABSTRACT

Hyponatremia is an electrolyte imbalance that occurs in as many as 6-22% of hospitalized patients; and has high morbidity and mortality rates when not treated. Hyponatremia in neurosurgery clinics could commonly occur with two different mechanisms that have different treatment: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and cerebral salt wasting. Consequently, the aetiopathogenesis of the hyponatremia should be clearly identified to consider the correct treatment protocol; and to avoid the adverse effects of the sodium replacement treatment. New drugs that are arginine-vasopressin-receptor antagonists (named vaptans) are recently being investigated. Although no data are available for the comparison of the effectiveness and toxicities of these drugs with other therapeutic approaches (such as demeclocycline, furosemide etc.) in the chronic stage, the only accepted indication of these drugs is for the treatment of euvoalaemic or hypervolaemic hyponatremia. Other indications for treatment with these drugs will probably emerge.

KEYWORDS: Hyponatremia, Vaptan, Vasopressin

GİRİŞ

Hiponatremi, hastanede yatmakta olan hastaların % 6-22' sinden fazlasını etkileyen bir elektrolit dengesizliği olup serum sodyum düzeyinin 130 mEq/ L' nin altına inmesi sonrası bir dizi klinik bulgu ile kendini gösteren bir tablodur (17). Birçok hastalığın klinik bulgularına eşlik edebilir ve tedavi edilmediği koşulda morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir (5, 16). Bu derlemede nöroşirürji hastalarında sıkça karşılaşılan hiponatremi tablosunun tedavi seçenekleri tartışılmaya çalışılmış ve yeni tedavi yöntemlerinden birisi olan antidiüretik hormon (ADH) reseptör antagonistlerinin (=vaptanlar) tedavideki potansiyel önemi ortaya konmak istenmiştir.

HİPONATREMİ

Etiyoloji

Nöroşirürji kliniklerinde gelişen hiponatreminin başlıca sebepleri arasında kafa travmaları, subaraknoid kanamalar,

subdural hematomlar, supratentoriyel tümörler, transsfenoidal hipofiz ameliyatları, suprasellar tümörler ve bunların cerrahi tedavisi (özellikle kraniyofarenjioma ve menenjiomalar), intrakranial abseler, bakteriyel menenjit, ensefalit, hidrosefali, akustik nörinom rezeksiyonları, serebral/serebellar atrofi, Guillain-Barré sendromu, Shy-Drager sendromu ve ilaç kullanımı yan etkileri (antiinflamatuvar ilaçlar, trisiklik antidepressanlar, antipsikotikler, antikongulanlar, serotonin selektif geri alım inhibitörleri, antineoplastik ilaçlar vb.) yer alır (2).

Patofizyoloji

Böbreklerin atabileceğinde daha fazla miktarda serbest su alımı ve/veya böbreklerden su atılımının azalması ya da sodyum atılımının artması hiponatremide temel mekanizmalar olarak savunulmaktadır.

Klinik olarak hiponatremi üç ana başlık altında değerlendirilir: 1) hipovolemik hiponatremi (yanıklar, Addison hastalığı, gastrointestinal ya da renal kayıplar vb.); 2) normovolemik

hiponatremi (uygunsuz ADH salınımı sendromu, hipotiroidizm, glukokortikoid hormon yetmezlikleri vb.) ve 3) hipervolemik hiponatremi (kalp yetmezlikleri, siroz, nefrotik sendrom, böbrek yetmezlikleri vb.) (2, 5).

Serum sodyum dengesi genel anlamda antidüretik hormon (=arjinin vazopressin=AVP=ADH), natriüretik peptitler ve renin-anjiyotensin-aldosteron gibi hormonal mekanizmalar tarafından düzenlenir (Tablo I).

ADH nefronların V2 reseptörleri üzerinden renal distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda serbest su permeabilitesini arttırarak etki eder. Bu hormonun net etkisi nefronlardan serbest su geri alımını arttırmaktır. ADH'nın nefronlar üzerine olan etkisi aynı zamanda serum sodyum düzeylerinin düzenlenmesinde de ana faktörlerden birini oluşturur (5). ADH'nın hipotalamik nükleuslardan salınmasında en önemli faktörler serum osmolalitesinde artış ve/ veya intravasküler hacimde azalmadır (2). Öte yandan ozmotik kontrolün dışında da ADH sekresyonu regüle edilebilmektedir. Örneğin sistemik kan basıncı düştüğünde ya da dolaşımdaki kan hacmi azaldığında baro-reseptörler aracılığıyla ve/ veya natriüretik peptit salınımı ile ADH sekresyonu regüle edilir ve efektif kan basınç ve hacmi yeniden sağlanmaya çalışılır (16).

Ayrıca natriüretik peptit ailesi de serum sodyum düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynamakta olup bu ailede beyin natriüretik peptit (BNP), atrial natriüretik peptit (ANP) ve C-tipi natriüretik peptit yer alır. Genel anlamda natriüretik peptitler damar dışı (ekstravasküler) kompartmanda yer alan sıvıların damar içi (intravasküler) kompartmana taşınmasını regüle ederler. Bu peptitlerin plazma düzeyi özellikle kalp yetmezliği ve kardiyak hipertrofi gibi durumlarda artış gösterir. ANP aynı zamanda renal nefronlarda sodyum geri alımını azaltırken (natriürez) serbest su absorpsiyonunu da bozar ve ADH etkilerini antagonez eder (5, 12).

Semptomatoloji

Hiponatremi genellikle akut ve kronik süreç olmak üzere iki aşamada incelenmektedir. Akut hiponatremi 48 saatte ortaya çıkar ve hızlı gelişir. Buna bağlı olarak ta semptomlar tablosu

beyin bu sürece uyum sağlayacak vakit bulamadığı için gürültüdür. Öte yandan kronik süreçte gelişen hiponatremide semptomlar çoğu zaman hafiftir ya da yoktur (16). Nöroşirürji hastalarında gelişen hiponatremide serum sodyum değerleri 120 mEq/L altına inmesi durumunda hücre dışı (ekstraselüler) ortamdaki su, hücre içi (intraselüler) mesafeye ulaşır ve buna bağlı nöronal ödem ve hipoksi gelişmeye başlar. Oluşan beyin ödemi kendisini baş ağrısı, bulantı-kusma, ateş, huzursuzluk, kas krampları, güçsüzlük, huzursuzluk (ajitasyon), apati, konfüzyon, letarji ile ortaya koyar. Bu tablo ilerlemeye devam ederse stupor, konvülsiyonlar, koma, kalıcı beyin zedelenmesi ve ölüm gerçekleşebilir (1, 5, 16, 17).

Tanı

Genel anlamda bu hastalarda gelişen hiponatreminin iki ana mekanizması vardır: "uygunsuz ADH sendromu" (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone = SIADH) veya "serebral tuz kaybı" (cerebral salt wasting=CSW) (5, 17).

SIADH tablosunda (en sık transsfenoidal pituitier cerrahiler ve subaraknoid kanama sonrası gelişir) plazma osmolalitesi düşerken (<275 mosm/l) eş zamanlı ADH sekresyonunda, renal sodyum atılımında (<40 mosm/l) ve idrar osmolalitesinde artış (>100 mosm/l) ve buna ikincil hiponatremi vardır. Ancak klinik bulgulara ödem veya volüm kaybı eşlik etmez (euvoemia) ve genelde böbrek ve adrenal bez fonksiyonları normal sınırlardadır (2, 7, 16). SIADH fizyopatolojisinde hipotalamo-hipofizer yolda oluşan lezyon(lar) sonrası ADH sekresyonunda stimülasyon artışı sorumlu tutulmaktadır (3). Sonuçta hastanın susuzluk hissini bastırmaya negatif feedback kontrolü azalmış, toplamda vücut su düzeyi artmış ve buna bağlı dilüsyonel hiponatremi ortaya çıkmış olur (7).

Hiponatremiyi oluşturan ikinci durum ise "serebral tuz kaybı" sendromudur (5, 15). Bu sendromun oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu tablonun oluşmasında bazı araştırma sonuçları artmış ANP ve BNP serum düzeylerini sorumlu tutarken (6, 14, 15, 20) diğer bazı araştırma sonuçları bu hipotezi desteklememiştir (8, 9). Bu sendroma sahip hastalarda sodyumun bozulmuş renal geri alımına bağlı hücre dışı sıvıda negatif yönde hacim açığı vardır ve buna bağlı

Tablo I: Vücut Sodyum Düzeylerinin Düzenlenmesinde Görev Alan Başlıca Hormonlar ve Etki Mekanizmaları

Hormon	Etki mekanizmaları
Antidiüretik hormone (ADH)	- Böbrekten serbest su geri alımının artırılması - Vazokonstrüksiyon
Natriüretik peptidler - Atrial natriüretik peptid (ANP) - Beyin natriüretik peptid (BNP) - C-tipi natriüretik peptid (CNP)	- Vazodilatasyon - Suyun damar dışı alana geçmesinin artırılması - Böbrek proksimal tübülünden sodyum/ su transportunun inhibisyonu ADH antagonizması - Böbrek medüller toplayıcı kanallarından sodium geri emiliminin blokajı
Mineralokortikoidler	- Böbrekte aldosteron yolu üzerinde agonistic etki - Sıvı retansiyonu - Kan basıncını yükseltme serum sodium düzeyini artırma - Serum potasyum düzeyini azaltma

hematokrit, serum albumin, serum üre/ kreatinin oranı artmış tespit edilirken serum potasyum ve ürik asit değerleri normal ya da azalmış bulunabilir. Bu hastalarda santral venöz basınç normalden düşük olup kalp hızı kompensasyon amacıyla artmıştır (Tablo II) (5, 11).

HİPONATREMİDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Nöroşirürji hastalarında hiponatreminin tedavi seçeneklerini belirlerken altta yatan sebebin ve oluşum süresinin bilinmesi en önemli faktördür. Tedavide temel amaç kaybedilen sodyumun yerine konması olmakla birlikte beraberinde gelişen sıvı hacim değişikliklerinin de göz önünde bulundurulması gerek koşuldur.

Sodyum yerine koyma tedavisi

Akut gelişmiş hiponatremide hızlı verilen sodyum tedavisi genelde komplikasyon oluşturmaz. Oysa kronik süreçte gelişmiş hiponatreminin gerekenden fazla miktarda sodyum verilerek ve/ veya kısa sürede tedavi edilmeye çalışılması sırasında santral pontin miyelinoz (ozmotik demiyelinizasyon) denen bir tablo ortaya çıkabilir ve bu hastalarda dizartrik konuşma, bilinç ve uyanıklık düzeyinde bozulma, spastik kuadriparezi ve pseudobulbar paralizisi gelişebilir. Bu nörolojik disfonksiyon bazen ilerleyici olup konvülsiyonlar, koma ve ölümle sonuçlanabilir (16). Bu disfonksiyonun oluşmasında pons, bazal ganglionlar ve serebellum gibi bölgelerde iyi korunmuş olan nöronların etrafında yer alan oligodendroglial hücrelerin ve/veya myelin yapının yıkıma uğraması sorumlu tutulmaktadır (13). Bu yıkımın oluşmasındaki en geçerli hipotez, hiponatreminin başlangıç döneminde, beyin hücrelerinin hücre içi mesafedeki sodyum iyonlarını hücre dışına pompalamaya

çalışarak ödemden korunması hipotezidir. Bu hipotezde ayrıca uzayan hiponatremik süreçte hücre içi aminoasitlerin de hücre dışına çıkarılmaya başlandığı ileri sürülmektedir. Her iki durumda da uzamış hiponatremi tablosunu düzeltmek için verilen hipertonic salin solüsyonlarında bulunan sodyum iyonları, bu tedavi sırasında sodyum dengesi negatif yönde olan beyin hücrelerine aminoasitlerden daha hızla nüfuz ettiği ve hücresel ödeme neden olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak kan-beyin bariyerinde bozulma olduğu ve sonrasında kompleman sisteminin aktive olup myelin yapıları dejenerasyona uğrattığı ileri sürülmektedir (13, 18, 21). Bazı kliniklerde özellikle kronik hiponatremi hastalarında oral sodyum yükleme sırasında ve/ veya hipertonic salin solüsyonları verilirken eş zamanlı diüretik ilaçlarla da (furosemid gibi) net su atılımı sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu durum sık aralıklı serum sodyum konsantrasyonu ve idrar çıkış hacim takibini zorunlu kılmakta ve bu da yoğun bakım koşullarını gerektirerek maliyeti yükseltmektedir (1).

Mineralokortikoid tedavisi

Özellikle CSW hastalarında mineralokortikoid (fludrokortizon gibi) tedavisinin sodyumun renal kaybını azaltarak negatif sodyum dengesini düzelttiği ve bazı hastalarda gelişebilen pulmoner ödem haricinde yan etki profilini oldukça düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak hiponatremi oluşturan diğer klinik antitelerde etkinliği halen tartışmalı olup sodyum yanı sıra su tutulumu da oluşturduğu için özellikle sıvı kısıtlama tedavisi gerektiren SIADH hastalarında etkinliği bilinmemektedir.

ADH-reseptör antagonistleri

Son dönemde literatürde hiponatremi tablosunu düzeltmeye yönelik olarak ADH-reseptör antagonistleri (vaptan grubu

Tablo II: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu ile Serebral Tuz Kaybı Sendromu Tanısında Genel Farklar ve Benzerlikler Tablosu

Değişken	CSW	SIADH
Hücre dışı sıvı hacmi	Azalmış	Artmış
Vücut ağırlığı	Normal veya azalmış	Normal veya artmış
Sıvı dengesi	Negatif	Negatif
İdrar hacmi	Normal veya artmış	Normal veya azalmış
Taşikardi	+	-
Hematokrit	Artmış	Normal
Serum albumin düzeyi	Artmış	Normal
Serum bikarbonat düzeyi	Artmış	Normal veya azalmış
Kan üre nitrojen düzeyi	Artmış	Normal veya azalmış
Serum ürik asit düzeyi	Normal veya azalmış	Azalmış
İdrar sodyum düzeyi	Artmış	Artmış
Sodyum dengesi	Negatif	Normal veya pozitif
Pulmoner köşe (=wedge) basıncı	Azalmış	Normal veya hafif artmış
Kreatinin klerensi	Normal veya artmış	Normal veya azalmış
Hacim durumu	Evolemik	Hipovolemik

CSW: Serebral tuz kaybı, **SIADH** uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu.

ilaçlar) üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. Vaptanlar oral ya da parenteral yoldan kullanılabilen, peptit yapıda olmayan ADH-reseptör antagonistleridir (Tablo III).

V1a reseptör antagonistleri:

OPC-21268 ve Relcovaptan (SR-49059): Hiponatremi tedavisinde etkinlikleri ispatlanmamıştır.

V1b reseptör antagonistleri:

SSR-149415: Hiponatremi tedavisinde etkinlikleri ispatlanmamıştır.

V2 reseptör antagonistleri:

Tolvaptan (OPC-41061), (SAMSCA®, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan): Bu ajanın sodyum ve diğer elektrolitlerin böbrek atılımını etkilemeden serbest su geri alımını (hipotonik diürez) bloke ettiği ve intravasküler volüm depresyonu yaptığı; böylece oluşan hipotonik diürez sayesinde serum sodyum ve diğer elektrolit değerlerinin rölatif olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Günlük doz 60 mg olup en sık görülen yan etkileri susuzluk, sık idrar yapma ve ağız kuruluğudur (7).

Satavaptan (SR-121463-B), (AQUILDA®, Sanofi-Aventis, Paris, France): Plazma yarı ömrü oldukça uzundur. Çalışmalarda en önemli yan etkinin susuzluk hissi olduğu tespit edilmiştir (11).

Lixivaptan (VPA-985): Bu ajan, faz III deneysel çalışmaları tamamlanmış ancak henüz farmasötik formu onay almamış olan bir selektif V2 reseptör antagonistidir. Bu ajanın plaseboya göre anlamlı düzeyde serum sodyum seviyelerinde düzeltme sağladığı ve özellikle SIADH hastalarında cevabın daha iyi olduğu gösterilmiştir (4, 7, 11).

V1a/V2 reseptör antagonistleri

Hem V2 reseptör inhibisyonu ile renal su atılımını artırır ve

hem de V1a reseptör akvitesini inhibe ederek bu reseptörlerin negatif hemodinamik ve kardiyak etkilerini bloke ederler (16).

Mezovaptan (OPC-31260): Benzazepin grubu bir ajan olup onay almış farmasötik formu yoktur. V1 reseptör etkinliği biraz daha zayıftır. Paraneoplastik sendrom kökenli SIADH hastalarında serum sodyum değerlerini kuvvetle düzeltbildiği gözlemlenmiştir. Ancak en önemli yan etkileri ciddi ağız kuruluğu, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) enzimlerinde yükselme, hipernatremi ve hiperpotasemi olarak bildirilmiştir (4).

Conivaptan (YM-087) (VAPRISOL® Ampule, Astellas Tokai Co., Ltd., Shizuoka, Japan; VAPRISOL in INTRAVIA® Plastic Container, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL): Bu madde ile yapılan erken dönem klinik (konjestif kalp yetmezliği ve SIADH hastalarında) ve deneysel araştırmalar bu ajanın idrarla su çıkışını artırarak idrar osmolalitesini azalttığı ve eş zamanlı serum osmolalitesini artırdığı gösterilmiş; bu etkilerin birkaç gün içinde tedricen ortaya çıktığı, serum sodyum düzeyinin yavaşça yükseldiği ve yükselen serum sodyum değerlerinin birkaç hafta süre ile korunduğu savunulmuştur (17). Ayrıca konjestif kalp yetmezliği, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın dağılımı, metabolizması ve atılımı bozulduğu için kullanımında dikkatli olunması önerilmiştir. Öte yandan bu ilacın hipovolemik hiponatremide kullanımının kontrendike olduğu da ispatlanmıştır (Tablo IV) (11).

TARTIŞMA

Hiponatremi tespit edilen nöroşirürji hastalarının tedavisinde takip edilecek en önemli yol bu durumu oluşturan fizyopatogenezin net bir şekilde ortaya konmasıdır. Çünkü SIADH ile CSW tablolarının tedavi prensipleri birbirinden tamamen farklıdır ve yeterli tanı konulamadığında yapılacak olan medikal tedavi olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir (5). Öte yandan öncelikli olarak hastada varsa sistemik

Tablo III: Vazopressin Reseptör Antagonisti Olan İlaçların Etki Mekanizmalarının Tanımı

Reseptör	Antagonist	Fonksiyon
V1a	Relcovaptan (SR-49059)	- V2 reseptör inhibisyonu ile renal su atılımı - V1a reseptör inhibisyonu üzerinden negatif hemodinamik ve kardiyak etkilerin engellenmesi
	OPC-21268	- Adrenokortikotropik hormondan bağımsız adrenal hipertrofiye serum kortizol düzeyleri üzerine etki
V1b	SSR-149415	- Kuvvetli bir şekilde vasopressin ve kortikotropin salıverici hormon (CRH) kaynaklı ACTH sekresyon inhibisyonu - Anksiyolitik ve antidepresan etki
V2	Tolvaptan (OPC-41061)	- Diüretik ilaçların etki mekanizmalarından farklı olarak sodyum ve diğer elektrolitlerin böbrek atılımını etkilemeden serbest su geri alımının engellenmesi
	Satavaptan (SR-121463-B)	- intravasküler volüm depresyonu
	Lixivaptan (VPA-985)	- intravasküler volüm depresyonu
V1a/V2	Mozavaptan (OPC-31260) Conivaptan (YM-087)	- V2 reseptör inhibisyonu ile renal su atılımının artırılması - V1a reseptör inhibisyonu üzerinden negatif hemodinamik ve kardiyak etkilerin bloke edilmesi

Tablo IV: Vazopressin Reseptör Antagonisti İlaçların Klinikte Kullanım Alanları

Reseptör	Antagonist	SIADH	KKY	Yan etki
V1a	Relcovaptan (SR-49059)	-	-	
	OPC-21268	-	-	
V1b	SSR-149415	-	-	
V2	Tolvaptan (OPC-41061)	+	-	Hipernatremi
	Satavaptan (SR-121463-B)	+	-	Hipernatremi
	Lixivaptan (VPA-985)	+++	+	Hipernatremi
V1a/V2	Mozavaptan (OPC-31260)	++	-	Hipernatremi
	Conivaptan (YM-087)	+++	+	Susuzluk

bozuklukların (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, hipotansiyon gibi) tedavi edilmesi ön koşuldur (5, 19).

Özellikle uzun süreli hiponatremi tablosu olan hastalarda tedavi protokolü oldukça sıkıntılıdır. Bu koşulda özellikle komplikasyonlar açısından bakıldığında tedavi protokolünün daha selektif ve kabul edilebilir olması hasta ve hekimin konforlu olmasını sağlayacaktır. Öte yandan özellikle SIADH hastalarında uygulanması önerilen sıvı kısıtlaması tedavisi bu tip bazı hastalarda (subaraknoid kanama, serebrovasküler oklüzyon, ağır kafa travması gibi) kabul edilemeyebilmektedir. Ayrıca hızlı düzeltilen hiponatremide komplikasyon olarak ortaya çıkabilen santral pontin myelinosis sendromu, hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Bu öngörüler ışığında, mekanizmadaki bozukluğu geri döndürmeye yönelik vaptan türevi ajanların kullanımı -literatürde oldukça yeni bir kavram olmakla birlikte- hızla artış göstermekte ve tedavi sonuçları oldukça olumlu bir tablo sergilemektedir (5). Bu konuda özellikle V2 reseptör antagonisti olan ajanların SIADH hastalarında genelde birbirine benzer düzeyde etki oluşturduğu ve serum sodyum düzeylerini iyileştirebildiği gösterilmiştir (4). Satavaptan ve lixivaptan ile yapılan araştırma sonuçlarında bu iki ilacın da (özellikle lixivaptan) SIADH hastalarındaki kullanımı sonrası etkili serum sodyum değer artışı kaydedildiği ve bu değerlerin uzun süreli korunabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda, bu ajanların denekler tarafından iyi tolere edilebildiği ve oluşan yan etkilerin plasebo grubu ile benzerlik gösterdiği de gözlemlenmiştir (4). Ancak satavaptanın potent etkisi nedeni ile bazı hastalarda hipernatremi tablosu oluşturabildiği ve/veya kan basıncı değerlerinde orta düzeyde etkilenmelere neden olabildiği gösterilmiştir (4).

Öte yandan V1b-V2 reseptör antagonisti olan vaptanların da özellikle SIADH hastalarında terapötik etkinliğinin olduğu rapor edilmiştir. Fakat bu grup ilaçların kullanımı V2 reseptör antagonisti ilaçlara göre daha kısıtlıdır. Bu gruptan olan mezovaptan, özellikle paraneoplastik sendrom kökenli SIADH hastalarında etkili olmakla birlikte uzun süreli kullanımda karaciğer enzimleri üzerinde bozucu etkiye sahiptir ve hipernatremi ve hiperpotasemi yapma potansiyeli diğer vaptan türü ilaçlara göre oldukça yüksektir. Buna yönelik yapılan bir çalışmada bu ilacın furosemid benzeri diüretiklerle kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir (4, 16). Yine

bu gruptan olan tolvaptanın konjestif kalp yetmezliği hastalarında intravenöz ya da oral kullanımı sonrası plaseboya göre sodyum kan değerlerinde belirgin düzelme oluşturduğu ve bunun yanı sıra hızlı kilo kaybına neden olduğu ve ödemi hızlı düzelttiği gösterilmiştir. Bu ilacın kalp hızı, kan basıncı, serum potasyum düzeyi veya böbrek fonksiyonları üzerinde bozucu etki oluşturmadığı gösterilmiştir. Tolvaptan ile yapılan çalışmalarda bu ilacın özellikle normovolemik ve hipervolemik hiponatremi tablolarında terapötik etkili olduğu Faz II ve Faz III çalışmalarla gösterilmiştir (7). Ancak literatürde bu ilacın SIADH veya CSW kökenli hiponatremideki etkileri hakkında detaylı bir bilgi henüz yoktur (10). Diğer yandan Conivaptan isimli ilacın da SIADH hastalarında plaseboya göre belirgin terapötik etkiye sahip olduğu ve bu etkiyi birkaç hafta süre ile koruyabildiği gösterilmiştir; ancak bu grup ilacın hipovolemik hiponatremide kullanımının kontrendike olduğu da ispatlanmıştır. Ayrıca 84 hastayı kapsayan bir klinik çalışmada bu ilacın kullanımı sırasında infüzyon yerinde reaksiyon ve flebit, ortostatik hipotansiyon, hipokalemi, baş ağrısı, susuzluk hissi, periferik ödem, diare ve kusma gibi minör yan etkilerin sık görüldüğü kaydedilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda Conivaptan isimli ilacın özellikle normovolemik hiponatremi hastalarında kullanılmasının uygun olacağı ileri sürülmüştür (10, 11, 16).

ADH reseptör antagonistleri kullanılarak uygulanan tedavi süreci sırasında gelişebilecek komplikasyonlara yönelik literatürde önerilen genel prensip tıpkı sodyum yerine koyma tedavisinde olduğu gibi tedavinin yavaş ve aşamalı verilmesi yönündedir. Özellikle kronik hiponatremisi olan hastalarda bu ilaçlarla sodyum düzeyinin hızlı iyileştirmeye çalışılmasının ozmotik demyelinasyona ve eş zamanlı ciddi vücut sıvı hacminde azalmaya neden olabileceği bildirilmektedir (16).

Özet olarak, hiponatremi tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan ADH reseptör antagonistleri bugün için sadece normovolemik ve hipervolemik hiponatremide endike olup (Tablo IV) yan etki profili bakımından henüz araştırma aşamasındadır. Ayrıca bu ilaçların diğer hastalık gruplarındaki (glokom, subaraknoid kanama sekonder serebral vazospazm, Cushing sendromu, beyin ödemi gibi) etkinlikleri halen araştırma aşamasındadır. Öte yandan bu ilaçların uzun dönem tedavi sürecinde ve/veya diğer ilaç tedavileri ile (demoksisilin, furosemid gibi) kombine kullanımında ortaya çıkabilecek yan

etkiler ve komplikasyonlar hakkında literatürde henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Sınırdaki serum sodyum laboratuvar değerleri olan hiponatremik hastalarda kullanımı da halen tartışılmaktadır.

SONUÇ

Hiponatremi tespit edilen nöroşirürji hastalarının tedavisinde takip edilecek en önemli yol bu durumu oluşturan fizyopatogenezin net bir şekilde ortaya konmasıdır. Akut gelişen hiponatremide tedavi seçeneği genelde komplikasyon yaratmazken kronik süreçte gelişen hiponatreminin tedavisi oldukça zor olabilmektedir. Buna yönelik bir tedavi seçeneği olarak geliştirilen ADH reseptör antagonistlerinin (özellikle V2 ve V1b-V2 reseptör antagonistleri) SIADH hastalarında serum sodyum düzeylerini iyileştirebildiği ve yan etki profilinin kabul edilebilir sınırlarda olduğu gösterilmiştir. Ancak serebral tuz kaybı sendromu üzerinde etkinlikleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Arieff AI: Treatment of hyponatremic encephalopathy with antagonists to antidiuretic hormone. *J Lab Clin Med* 138: 8-10, 2001
2. Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 35: 1495-1499, 2003
3. Casulari LA, Costa KN, Albuquerque RC, Naves LA, Suzuki K, Domingues L: Differential diagnosis and treatment of hyponatremia following pituitary surgery. *J Neurosurg Sci* 48: 11-18, 2004
4. Decaux G, Soupart A, Vassart G: Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: The vaptans. *Lancet* 371:1624-1632, 2008
5. Fraser JF, Stieg PE: Hyponatremia in the neurosurgical patient: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurgery* 59: 222-229, 2006
6. Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Otani N, Ooigawa H, Toyooka T, Ohnuki A, Miyazawa T, Nawashiro H, Shima K: Focal brain edema and natriuretic peptides in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 11: 507-511, 2004
7. Gassanov N, Semmo N, Semmo M, Nia AM, Fuhr U, Er F: Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Eur J Clin Pharmacol* 67: 333-346, 2011
8. Juul R, Edvinsson L, Ekman R, Frederiksen TA, Unsgard G, Gisvold SE: Atrial natriuretic peptide-LI following subarachnoid haemorrhage in man. *Acta Neurochir (Wien)* 106:18-23, 1990
9. Kojima J, Katayama Y, Moro N, Kawai H, Yoneko M, Mori T: Cerebral salt wasting in subarachnoid hemorrhage rats: Model, mechanism, and tool. *Life Sci* 76: 2361-2370, 2005
10. Leirich RW, Greenberg A: Hyponatremia and the Use of vasopressin receptor antagonists in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2011 May 13. [Epub ahead of print]
11. Lemmens-Gruber R, Kamyar M: Vasopressin antagonists. *Cell Mol Life Sci* 63: 1766-1779, 2006
12. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339: 321-328, 1998
13. Lien YH, Shapiro JI: Hyponatremia: Clinical diagnosis and management. *Am J Med* 120: 653-658, 2007
14. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, Friedman AH, Alexander MJ, Laskowitz DT, Lynch JR: Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 54: 1369-1374, 2004
15. Palmer BF: Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab* 14: 182-187, 2003
16. Rabinstein AA: Vasopressin antagonism: Potential impact on neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 29: 87-93, 2006
17. Rai A, Whaley-Connell A, McFarlane S, Sowers JR: Hyponatremia, arginine vasopressin dysregulation, and vasopressin receptor antagonism. *Am J Nephrol* 26: 579-589, 2006
18. Sterns RH, Silver SM: Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 119 (7 Suppl 1): S12-16, 2006
19. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, Razumovsky A, Tamargo RJ, Bhardwaj A, Ulatowski JA: Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 11:178-184, 1999
20. Svirid GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF: Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 145: 851-860, 2003
21. Yancey PH, Clark ME, Hand SC, Bowlus RD, Somero GN: Living with water stress: Evolution of osmolyte systems. *Science* 217: 1214-1222, 1982