

Ağır Valproik Asit Zehirlenmesinde Kombine Tedavi

Combined Therapy in Severe Valproic Acid Intoxication

Fatma Erseven

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Adıyaman, Türkiye

ÖZ

Valproik asit, bipolar bozukluk, manik depresif psikoz, majör depresif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve epilepsi gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozuklukları olan hastalarda sıklıkla kullanılır. Terapötik aralığının dar olması nedeniyle toksikolojik acil durumlara sık neden neden olan ajanlardan birisidir. Valproik asit zehirlenmesi nedeniyle entübe olan, hemodiyalize alınan ve karbapenem grubu antibiyotik kullanılarak eş zamanlı olarak tedavi edilen bir erişkin hasta burada sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Valproik asit, zehirlenme, hemodiyaliz, karbapenem

ABSTRACT

Valproic acid is frequently given to individuals who suffer from a variety of psychological and neurological conditions, including bipolar disorder, manic-depressive psychosis, major depressive disorder, post-traumatic stress disorder, and epilepsy. Because of its narrow therapeutic spectrum, it is one of agents that frequently cause toxicological emergencies. This case presents an adult patient who had valproic acid overdose, required intubation, hemodialysis, and concurrent treatment with carbapenem group antibiotics.

Keywords: Valproic acid, intoxication, hemodialysis, carbapenem

GİRİŞ

Valproik asit zehirlenmesi ilacın terapötik aralığının dar olması nedeniyle sık görülmektedir. Yüksek dozlarda, solunum yetmezliği, uykuya eğilim, koma, böbrek yetmezliği, akut pankreatit, hepatotoksisite ve kemik iliği depresyonuna neden olabilir. Konfüzyon, letarji ve koma, merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Yine beyin ödem, taşikardi, hipotansiyon, hipotermi, gastrointestinal bulgular, hepatotoksisite, hiperamonyemi, elektrolit dengesizliği, hipernatremi, hipokalsemi, hiperosmolarite ve metabolik asidoz görülebilir (1-3). Valproik asit zehirlenmesi tedavisinin temelini destek tedavisi oluşturur, özel bir antidotu veya tedavisi yoktur. Ancak valproik asit zehirlenmesine ikincil gelişen karaciğer yetmezliği, hiperamonyemi ve koma durumlarında oral L-karnitin'inin antidot olarak kullanılabilmesi bazı çalışmalarda klinik sonuçları net olmasa da bildirilmiştir (1,2,4).

Valproik asit zehirlenmesinde hemodiyalizin faydalı olduğunu gösteren olgu sunumlarına ait az da olsa kanıtlar vardır (5,6). Valproik asit ile karbapenem grubu antibiyotikler arasındaki etkileşimin mekanizması net olmamakla birlikte, valproik asitin emilimi, dağılımı ve metabolizması üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (7).

Bu olguda, ağır valproik asit zehirlenmesinde destek tedavisine yanıt vermeyen hastamızda eşzamanlı uyguladığımız hemodiyaliz ve karbapenem grubu antibiyotiklerin etkinliklerini sunmayı amaçladık.

OLGU

Yirmi yedi yaşında, erkek hasta bipolar bozukluk nedeni ile kullandığı 500 mg valproik asit içeren ilacından intihar amaçlı 14 g aldıktan sonra, solunum depresyonu olması üzerine entübe edilip mide lavaj işlemi ve aktif kömür uygulandı. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu kötü, bilinci kapalıydı. Pupiller miyotik, vücut sıcaklığı 36,6°C, kalp tepe atımı 90 dk⁻¹, solunum sayısı 16 dk⁻¹ (entübe spontan solunumu yok), kan basıncı 100/70 mmHg, periferik oksijen saturasyonu (SaO₂) % 100 olarak saptandı. İlk yatış esnasında laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobün: 15,4 gr dL⁻¹, lökosit: 8.901 mm⁻³, trombosit: 194.700 mm⁻³, glukoz: 81 mg dL⁻¹, alanin aminotransferaz (ALT): 20 IU L⁻¹, aspartat aminotransferaz (AST): 6 IU L⁻¹, total protein: 5,9 gr dL⁻¹, albümin: 3,4 gr dL⁻¹, kan üre azotu: 16 mg dL⁻¹, kreatinin: 1,40 mg dL⁻¹, sodyum: 142 mEq L⁻¹, potasyum: 4,9 mEq L⁻¹, kalsiyum: 8,4 mg dL⁻¹, serum valproik asit düzeyi: 528 µg mL⁻¹ (Normal: 50-100 µg mL⁻¹), amonyak 64 µmol L⁻¹ (Normal: 36-85 µmol L⁻¹), venöz kan gazında pH: 7,35, HCO₃:

Geliş tarihi/Received : 14.09.2022

Kabul tarihi/Accepted : 08.03.2023

Yayın tarihi : 31.07.2023

*Yazışma adresi: Fatma Erseven • dr.fatmagur@hotmail.com

Fatma Erseven © 0000-0001-8177-5657

Atf: Erseven F. Ağır valproik asit zehirlenmesinde kombine tedavi. JARSS 2023;31(3):249-251.



23,8 mEq L⁻¹, BE: -3,9, PCO₂: 34 mmHg, laktat 3,5 mmol L⁻¹ ölçüldü. Hipotansif seyreden hastaya sıvı replasmanı ile pozitif inotropik ajan (noradrenalin) başlandı. Genel durumu kötü, mekanik ventilasyondaki hastaya hemodiyaliz yapılmasına ve intravenöz meropenem 3x1 g uygulanmasına karar verildi. Tam kan değerleri, kan şekeri, elektrolitler, kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve valproik asit düzeyi takibi yapıldı. Mevcut tedaviler sonrası valproik asit düzeyinde düşme ile Glaskow koma skalasında (GKS) düzelme olurken, spontan solunumun geri döndüğü izlendi. Hasta yatışından bir gün sonra ekstübe edildi. Ekstübasyondan bir gün sonra bilinç letarjik, basit emirlere koopere, oryante, patolojik refleksi olmayan hastanın beyin ödemi dışlanabilmesi için kraniyal tomografisi çekildi, sonucu normal olarak raporlandı. Hasta yattığı süre boyunca üç kez ultrafiltrasyonsuz 0,2 cc heparin ile hemodiyalize alındı. Hastaya toplamda 15 doz olmak üzere meropenem tedavisi verildi (her sekiz saatte bir gram). Hastanın valproik asit düzeyi takiplerinde 528-305-38,5-12,5 µg mL⁻¹ olacak şekilde ardışık düşüş izlendi. Üçüncü günün sonunda hastanın pozitif inotrop ihtiyacı ortadan kalktı. Takiplerinde genel durumu iyi, bilinç açık, GKS 15, spontan solunumunda vitalleri stabil olan hasta psikiyatri servisine devredildi.

TARTIŞMA

Valproik asit zehirlenmesi, ABD’de bildirilen ortalama yılda 3000 vaka ile sık görülen toksikoloji acillerinden sayılmaktadır (8). Valproik asit etkisini, gamma amino bütirik asit düzeylerini artırarak ve sodyum kanallarını baskılayarak gösterir. Sonuçta toksisite mekanizmaları, MSS baskılanması ve üre döngüsüne etkisinin yanı sıra aminoasit ve yağ asidi metabolizmasının bozulması olarak sayılabilir. Bu bozulma, karaciğere toksik etki, metabolik bozukluk, beyin ödemi ve kemik iliği baskılanmasını içerir. Baş dönmesi, ataksi, baş ağrısı, tremor ve komaya kadar değişen MSS baskılanması, beyin ödemi ve paradoksal nöbetler, nörotoksik etkilerden bazılarıdır (1,2,9,10). İlaç karaciğerde oksidasyona uğradığında, metaboliti sinir sistemi üzerine toksik etki gösterir ve nöronlara zarar verir. İlaç alımını takiben 48 ila 72 saat içinde beyin ödemi gelişebilir. İlaç alımını takiben 48-72 saat sonra, ilacın karaciğerde oksidasyonu sonucu ortaya çıkan metabolitinin sinir sistemi toksisitesi ve hiperamonyeminin nöronlarda toksik etkisi sonucu beyin ödeme neden olduğu bildirilmiştir (1,4). Ayrıca hiperamonyeminin stupor, koma ve nöbet gelişmesinin nedeni olduğu düşünülmektedir (11). Valproik asitin bazı yan etkileri doz bağımlı olmamakla beraber, 1800 mg’ın üstündeki günlük doz ve 100 µg mL⁻¹ üstündeki kan seviyelerinde toksik etkileri gözlemlenebilmektedir (4).

Valproik asit zehirlenmelerinde halen destek tedavisi öncelikli seçenektir. Ağız yoluyla valproik asit alındıktan sonra midenin yıkanması ve tekrarlayan aktif kömür uygulanması, ilacın emilimini azaltarak kan valproik asit düzeyini azaltabilir (1,2,12).

Ayrıca ağız yoluyla kullanılan L-karnitin, valproik asit alımına ikincil gelişen hiperamonyemi, karaciğer yetmezliği ve koma durumlarında valproik asit antidotu olarak kullanılabilir, ancak klinik sonuçları kesin değildir (1,2).

Yoğun bakım ünitelerinde, zehirlenmelerde uygulanan tedavi yöntemlerinden biri olan hemodiyaliz 500 gr mol⁻¹’den küçük, suda çözünebilir, düşük miktarda dağılım gösteren ve plazma proteinlerine zayıf bağlanan toksinlerin vücuttan uzaklaştırılmasında etkindir (13). Ciddi valproik asit zehirlenmelerinde hemodiyalizin yanı sıra diğer eliminasyon yöntemlerinden hemoperfüzyon ve hemofiltrasyon da tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ancak, valproik asit zehirlenmelerinde hemodiyaliz uygulanmasının etkinliğinin araştırıldığı çok fazla çalışma yoktur. Ghannoum ve ark., valproik asit zehirlenmesi için ekstrakorporeal tedavi üzerinde sistematik bir inceleme yapmış, valproik asitin orta derecede diyalize edilebilir olduğunu, valproik asit zehirlenmesi için aralıklı hemodiyalizin ilk tercih olduğu hemodiyaliz mümkün değilse, aralıklı hemoperfüzyon veya sürekli renal replasman tedavisinin de alternatif tedaviler olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda üç seans hemodiyaliz bildirmişlerdir (14).

Valproik asit ile karbapenem grubu antibiyotikler arasındaki etkileşimin mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, bu etkileşimin valproik asitin emilimi, dağılımı ve metabolizmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (7). Karbapenemler beta glukuronidaz inhibisyonu ile valproik asitin aktif formuna geçişinin önler. Ayrıca, valproik asitin eritrositlerin içine dağılımını artırarak serum konsantrasyonunu düşürdüğü ve hepatik glukuronidasyonu da artırarak valproik asit-glukuronid formasyonundaki ilacın eliminasyonunu da artırdığı düşünülmektedir. Bu ilaç etkileşimi sonucu valproik asit seviyesinin hızlıca düşmesiyle birlikte epilepsisi olan hastalarda epileptik nöbetin tetiklenebildiği gösterilmiştir. Bu yüzden epileptik hastalarda olası toksisite tedavisinde bu etkileşimden yararlanılması uygun değildir. Karbapenem grubu antibiyotikler ile valproik asit arasındaki etkileşim epileptik nöbet öyküsü olmayan ağır valproik asit zehirlenmelerinde tercih edilebilir. Olgumuzda epilepsi tanısı olmayıp beş gün meropenem sekiz saatte bir 1 gram uygulanmıştır.

Valproik asitin beklenen yarı ömrü 9-16 saattir. Ancak, toksikasyon durumunda atılım mekanizmalarının doyması sonucu normalde valproik asitin eliminasyonunda beklenen birinci dereceden kinetiğin, sıfırıncı dereceden kinetiğe dönüşmesi ile bu yarı ömür 30 saate kadar uzayabildiği bildirilmiştir. Bu sebeple, valproik asit tedavisine ait semptom ve bulguların süresi de uzamaktadır. Bu hastalarda, karbapenem grubu antibiyotiklerin faydası daha fazla öne çıkmaktadır ve olası ilaca karşı direnç mekanizmasına fayda/zarar yönünden daha ağır basacağı vurgulanmıştır (14).

SONUÇ

Ağır valproik asit zehirlenmesinde hemodiyaliz ve eş zamanlı karbapenem uygulanması bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Bu olguda erken dönemde hemodiyaliz ve karbapenem grubu antibiyotiğin eş zamanlı uygulanması ile etkili olabileceği gösterilmiştir.

YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri ve tasarımı, veri toplama, makale taslağının hazırlanması, makalenin kritik revizyonu yazara aittir.

Yazar (FE) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

KAYNAKLAR

1. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: Overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(6):789-801.
2. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26(1):110.e3-6.
3. Lackmann GM. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: Discontinuation of treatment? *Pharmacology* 2004;70(2):57-8.
4. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, Zilker T. Acute valproate poisoning: Pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(4):376-80.
5. Mestrović J, Filipović T, Polić B, et al. Life-threatening valproate overdose successfully treated with haemodialysis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008;59(4):295-8.
6. Temel V, Arikan M, Temel G. High-flux hemodialysis and levocarnitine in the treatment of severe valproic Acid intoxication. *Case Rep Emerg Med* 2013;2013:526469
7. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. *Drug Metab Rev* 2007;39(4):647-57.
8. Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity. *Am J Emerg Med* 1997;15(5):504-6.
9. Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, Egbers PHM, Boerma EC, van der Voort PHJ. Valproic acid intoxication: Sense and non-sense of haemodialysis. *Neth J Med* 2004;62(9):333-6.
10. Katiyar A, Aaron C. Case files of the Children's Hospital of Michigan Regional Poison Control Center: The use of carnitine for the management of acute valproic acid toxicity. *J Med Toxicol* 2007;3(3):129-38.
11. Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: A case report and review of therapy. *MedGenMed* 2003;5(1):5
12. Hicks LK, McFarlane PA. Valproic acid overdose and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(7):1483-6.
13. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 annual report of the american association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 32nd annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53(10):962-1147.
14. Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53(5):454-65.