

DOI: 10.4274/tpa.46.692

## Valproat tedavisi ile nöbetleri sıklaşan sütçocuğu: tanısal bir ipucu

### *Valproate-induced worsening of seizures in an infant*

#### Sayın Editör,

Valproat, beyinde gama aminobütirik asit düzeyini artırarak antikonvülzan etki gösteren güçlü bir antiepileptiktir (1). Valproat kullanımı sonrası nöbetlerin artması nadiren bildirilmiş bir durum olup, ilaç zehirlenmesine veya eşlik eden metabolik hastalıklara bağlanmıştır (2-4). Burada valproat kullanımı sonrası nöbetlerin artması nedeniyle tanı alan bir olgu bildirmek istiyoruz.

Dirençli nöbetleri olan altı aylık erkek hastanın iki aylıktan itibaren göz kırpma, ağızda yalanma ve kolda atımlar şeklinde yoğun nöbetleri olduğu tarifleniyordu. Birinci derece kuzen evliliği olan anne ve babanın dördüncü çocuğu idi ve ailede benzer hastalık öyküsü yoktu. Fizik bakısında kilosu 6500 g (10-25. persantil), boyu 67 cm (50-75. persantil) ve baş çevresi 44 cm (50-75. persantil) idi. Çevreye ilgisiz olan hastanın göz takibi yoktu. Pupilleri izokorik, ışık refleksi mevcut idi. Baş kontrolünü kazanamamış, oldukça hipotonik olan bebeğin derin tendon refleksleri iki taraflı alınıyordu. Nöbetler için öncesinde tedaviye eklenen fenobarbital, topiramet ve okskarbazepin'e rağmen nöbetleri devam ediyordu. Elektroensefalografide epileptik ansefalopatiye işaret eden yoğun epileptiform deşarjlar saptandı. Kraniyal manyetik rezonans incelemede her iki beyin küresinde miyelinizasyonda gecikme ve korpus kallozum hipoplazisi saptandı. Doğumsal metabolik hastalıklar açısından yapılan metabolik testlerden Tandem Mass spektroskopisi ve idrar organik asit incelemesi normaldi. Antiepileptik tedavisine valproat eklendikten sonra hastanın nöbet sıklığı, süresi ve uykuya eğiliminde artma gözlemlendi. Amyonyak düzeyi 31 µmol/L idi (N: 17-55). Hastanın hikayesi derinleştirildiğinde yenidoğan döneminden itibaren sıçramalarının olduğu anlaşıldı. Valproat sonrası nöbet sıklığında artma gözlenen olguda nonketotik hiperglisinemi (NKH) tanısı düşünüldü. Aminoasit çalışmasında plazma glisin düzeyi: 708 nmol/ml (74-290) ve eş zamanlı beyin omurilik sıvısındaki glisin düzeyi 148 nmol/ml (3-8) olarak bulundu. Beyin omurilik sıvısı/plazma glisin düzeyleri oranı 0,20 (bu oranın 0,02 üzerinde olması nonketotik hiperglisinemi için tanı koydurucu olarak kabul edilmektedir) olarak hesaplandı.

Nonketotik hiperglisinemi glisin ansefalopatisi olarak da adlandırılan otozomal çekinik (resesif) geçişli bir metabolik

hastalıktır. Mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim sisteminin bozukluğu glisinin sinir dokusunda birikmesine yol açar. Hastalığın en sık gözüken yenidoğan şekli hayatın ilk günlerinde ilerleyici letarji, hipotoni, hıçkırık ve nöbetlerle seyredir. Atipik şekiller daha ileri yaşlarda ve farklı klinik durumlarla ortaya çıkar. Beyin omurilik sıvısı/plazma glisin oranının yüksekliği tanımı destekler (5). Valproat ile yapılan hayvan çalışmalarında, ilacın mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim sisteminin sentezini engellediği, glisin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (6). Valproata bağlı ansefalopati tablosu üre döngüsü defekti ve karnitin eksikliği olan hastalarda daha sık bildirilmiştir (3,7). Bu olgu nedeniyle atipik şekilleri de olan nonketotik hiperglisineminin, valproat sonrası nöbet sıklığının arttığı veya bilinç düzeyinin bozulduğu durumlarda akla getirilmesi gereken diğer bir metabolik hastalık olduğunu vurgulamak istiyoruz.

#### Bariş Ekici, Erhan Aygün\*, Burak Tatlı

*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

*\*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### Kaynaklar

- Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 Suppl 2: 17-24.
- Dhamija R, Gavrilova RH, Wirrell EC. Valproate-induced worsening of seizures: clue to underlying diagnosis. *J Child Neurol* 2011; 26: 1319-21.
- Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs. *Int J Clin Lab Res* 1999; 29: 36-40.
- Gerstner T, Buesing D, Longin E, et al. Valproic acid induced encephalopathy--19 new cases in Germany from 1994 to 2003--a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* 2006; 15: 443-8.
- Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 61-9.
- Kochi H, Hayasaka K, Hiraga K, Kikuchi G. Reduction of the level of the glycine cleavage system in the rat liver resulting from administration of dipropylacetic acid: an experimental approach to hyperglycinemia. *Arch Biochem Biophys* 1979; 198: 589-97.
- Gerstner T, Bell N, König S. Oral valproic acid for epilepsy--long-term experience in therapy and side effects. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 285-92.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Barış Ekici, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: ekicibaris@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 24.07.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.09.2011

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*