

Valproik Asit Kullanımına Bağlı Trombositopeni ve Fulminan Karaciğer Yetersizliği: Olgu Sunumu

Thrombocytopenia And Fulminant Hepatic Failure Due To Valproic Acid Use: A Case Report

Fatih YILMAZ¹, Feyza BORA², Esin AVŞAR³

1 Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Antalya, Türkiye

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Fatih YILMAZ

Antalya Atatürk Devlet Hastanesi,
Nefroloji Bölümü,
Antalya, Türkiye
fthylmz79@gmail.com

Geliş tarihi / Received : Eki 10, 2019
Kabul tarihi / Accepted : Eyl 16, 2020
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021
Online published

Bu makalede yapılacak atf:

Cite this article as:

Yılmaz F, Bora F, Avşar E.

Valproik Asit Kullanımına Bağlı
Trombositopeni ve
Fulminan Karaciğer Yetersizliği:
Olgu Sunumu

Akd Med J / 2021; 7(3):483-486

Fatih YILMAZ

ORCID ID: 0000-0003-4599-3299

Feyza BORA

ORCID ID: 0000-0003-2379-2090

Esin AVŞAR

ORCID ID: 0000-0002-7584-2232

ÖZ

İlaç kullanımına bağlı hepatotoksiteler, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden, yoğun bakım şartlarında multidisipliner takibi gereken ve tek tedavisinin karaciğer transplantasyonu olduğu fulminan karaciğer yetersizliği arasında geniş bir yelpazede izlenirler. İlaç kullanımına bağlı karaciğer yetmezliği karaciğer transplantasyonunun sık gözlenen endikasyonudur. İlaç kullanımına bağlı fulminan karaciğer yetersizliğinde karaciğer transplantasyonu yapılamaması mortal iken, transplantasyonun gecikmesi de morbiditeye neden olmaktadır. Bu vaka sunumunda yirmi yaşında erkek hastada, valproik asit kullanımına bağlı trombositopeni ve fulminan karaciğer yetersizliği gelişmiş ve karaciğer transplantasyonu ile şifa sağlanmıştır. Fulminan karaciğer yetersizliği gelişen olgularda karaciğer transplantasyonu hayat kurtarıcıdır.

Anahtar kelimeler:

Valproik asit, Fulminan karaciğer yetersizliği, Transplantasyon

ABSTRACT

Drug-induced hepatotoxicity is observed in a wide range from asymptomatic liver enzyme elevation to fulminant hepatic insufficiency, which requires multidisciplinary follow-up under intensive care and the only treatment is liver transplantation. Drug-induced liver failure is a common indication for liver transplantation. In fulminant hepatic failure due to drug use, failure to transplant liver is mortal, while delayed transplantation causes morbidity. In this case report, thrombocytopenia and fulminant hepatic failure due to valproic acid use developed in a 20-year-old male patient and healed with liver transplantation. Liver transplantation is life-saving in patients with fulminant hepatic failure.

Key words:

Valproic acid, Fulminant hepatic failure, Transplantation

GİRİŞ

Valproik asit (VPA) epilepsi, migren profilaksisi ve bipolar affektif bozukluk tedavisinde kullanılır ve hücre membranındaki sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir (1-3). Yarı ömrü mutad dozda 7-10 saat, yüksek dozlarda bu süre 30 saate kadar uzayabilir. Gastrointestinal sistemden kısa sürede emilim gerçekleşir ve 1-4 saatte plazma pik düzeyine ulaşır (3). Karaciğerde glukoronidasyon-oksidasyon ile metabolize olur ve %90-95'i plazma proteinlerine bağlanır(3). VPA'nın yüksek dozlarda plazma proteinine bağlanması azalır. VPA kullanımı

na bağlı hepatotoksisite kendini karaciğer enzim yüksekliği, geri dönüşümlü hiperamonyemi, hepatik disfonksiyon ve fulminan karaciğer yetersizliği ile gösterir (4).

İlaç kullanımına bağlı gelişen hepatotoksisiteler, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden, yoğun bakım şartlarında multidisipliner takibi gereken ve tek tedavisinin karaciğer transplantasyonu olduğu fulminan hepatik yetersizliği arasında geniş bir klinik yelpazede izlenir. İlaç kullanımına bağlı karaciğer hasarı karaciğer transplantasyonunun sık gözlenen endikasyonudur (5,6).

Bu olgu sunumunda epilepsi nedeniyle bir ay süre ile VPA kullanan ve fulminan karaciğer yetersizliği gelişen, canlı donörden karaciğer transplantasyonu yapılan genç erkek hasta sunuldu.

OLGU

Yirmi yaşında erkek hasta bir haftadır süren bulantı ve kusma nedeniyle acil serviste değerlendirildi. Özgeçmişinde altı aydır epilepsisi vardı ve bir aydır düzenli olarak VPA 100 mg/gün kullanıyordu. Fizik muayenesinde genel durumu kötü, ajite, huzursuz idi. Arteriyel kan basıncı: 115/70 mm-Hg, nabız: 74/dakika idi. Tüm vücutta ve skleralarda ikter ve idrar renginde koyulaşma mevcuttu. Ateş, ense sertliği, meningeal irritasyon bulgusu, flapping tremoru yoktu. Bir ay öncesinde çekilen kranial manyetik rezonans incelemesi normal olarak değerlendirilmiş ve elektroensefalografik incelemede temporal bölgede aktivite artışı saptanarak epilepsi tanısı konularak VPA 100 mg/gün başlanmıştı. Hasta son bir haftadır bulantı, kusma ve şuur bulanıklığı nedeniyle VPA kullanmıyordu. Acil servise müracaatının altıncı saatinde hastanın şuuru tamamen kapandı. Tekrarlanan kranial görüntülemeleri (MR, Bilgisayar tomografi) normaldi. Anamnezinde etil alkol ve parasetamol kullanımı yoktu. Hastanın acil servise ilk kabulünde ve altıncı saatte yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo1 de gösterildi.

Tablo 1. Hastanın acil servise ilk müracaatında ve takibindeki laboratuvar değerleri

Parametreler	0. saat	6. saat	Referans aralık
Glukoz (mg/dL)	75	97	80-110
Üre (mg/dL)	30	26	21-43
Kreatinin (mg/dL)	0.9	0.8	0.6-1.1
Sodyum (mmol/L)	137	137	136-145
Potasyum (mmol/L)	4.56	3.9	3.5-5.2
ALT (IU/L)	4223	4531	0-55
AST(IU/L)	4113	4357	5-34
T.Bil/D.Bil. (mg/dL)	14.7 / 8.3	21.5 /13.7	0.2-1.2/0-0.8
PTZ (saniye)	37.2 (aktivite %18)	>70	9.4-12.5
INR	2.76	3.31	
APTT (saniye)	34.2	40.2	25.4-36.2
Lökosit/x10 ³ cells/uL	13.2	11.2	4.49-11.56
Hemoglobin (g/dL)	13.2	12.9	12.5-16
Platelet/x10 ³ cells/uL	96	98	150-400
Amonyak (mg/dL)	243	-	0-53

Kısaltmalar: ALT,
Alanin aminotransferaz ; AST,
Aspartat aminotransferaz ; PTZ,
Protrombin zamanı ; APTT,
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

Hastanın viral hepatit serolojisinde AntiHAV IgM, HbsAg , AntiHbcIgM , Anti HCV ,AntiHIV negatif idi. Diğer viral serolojik tetkikler, seruloplazmin, antinükleer antikor, AMA, antiLKM-1 çalışılmadı. Batın ultrasonografisinde karaciğer parankim ekojenitesi ve boyutu normaldi, splenomegali yoktu. Trombositopeni nedeni ile yapılan periferik yaymada trombosit sayısı yüzbin olarak değerlendirildi. VPA düzeyi çalışılmadı.

Hastada viral hepatit serolojisinin negatif olması, ilaç kullanım anamnezi, transaminaz (SGOT, SGPT) ve protrombin zamanının progresif olarak artması nedeni ile ilaç kullanımına bağlı fulminan karaciğer yetersizliği tanısı konuldu ve destek tedavisi başlandı. Naranjo skalasına göre total puanı 6 idi ve muhtemel advers etki olarak değerlendirildi (20). CIOMS-RUCAM skoru 3 ve muhtemel ilaç reaksiyonu olarak değerlendirildi (21). Karaciğer transplantasyonu için transplantasyon merkezi ile irtibat kuruldu. Destek tedavisi olarak 45 derecelik baş elevasyonu, 2 lt/dk O2 inhalasyonu, %10 dekstroz 500 cc, furosemid 20 mg/intravenöz, mannitol 4x100 mg, hepatamin 500 cc başlandı. Hastaya acil servise kabulünden 48 saat sonra canlı donörden karaciğer nakli gerçekleştirildi.

TARTIŞMA

Karaciğer gastrointestinal sistemdeki konumu nedeni ile birçok toksik madde ve ilaca maruz kalmaktadır. Akut karaciğer yetersizliklerinin %50'den fazlasından ilaçlar sorumludur (5). Karaciğer biyotransformasyon ile safra ve idrarla atılması için ilaçları hidrofilik yapıya dönüştürür. Sitokrom p-450 enzim sisteminin genetik polimorfizmi, yaş, cinsiyet, viral-otoimmün hepatitler ve diğer karaciğer hastalıklarının varlığı, birlikte kullanılan ilaçlar nedeniyle aynı ilaca aynı dozda kullanılmasına rağmen kişiler farklı cevap verebilirler. İdiosenkrazik ilaç reaksiyonların % 75'den fazlası karaciğer transplantasyonu veya ölümle sonuçlanır (6). İlaça bağlı hepatotoksisiteler viral hepatit gibi halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, bulantı ve sarılık gibi bulgularla başlar. Bu semptomlar günler-haftalar içinde gelişir ve ilacın kesilmesine rağmen devam eder (6). Bu hastada VPA tedavisine başladıktan dört hafta sonra şikayetler başladı ve bir hafta VPA kullanılmamasına rağmen kliniği daha da kötüleşti. İlaça bağlı hepatotoksisite tanısı ilaç kullanım öyküsü, karaciğer hasarının ortaya çıkışı ile ilaç kullanımının zamansal ilişkisi ve diğer nedenlerin dışlanması gerekir (7). Bu hastada hepatit markerlarının negatif olması ile viral hepatit dışlandı. VPA'nın karaciğerde mitokondriyal disfonksiyon ile hepatosit hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon direkt mitokondri DNA'sına etki, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu ya da yağ asidi beta oksidasyonunun inhibisyonu ile olmaktadır. Bazı ilaçlar hem

beta oksidasyonu hem de solunum zinciri enzimlerini inhibe eder. Serbest yağ asitlerinin metabolize olması engellenince laktat ve serbest oksijen radikalleri birikir ve mitokondri DNA'sını zedelerler (8,9). Bunun sonucunda hepatositlerde ATP sentezi bozulur. Mikroveziküler steatozis, steatohepatitis ve hepatosit nekrozu gerçekleşir. Anaerobik metabolizma ile laktik asidoz ve trigliserid birikimi olur. (Hücre içi mikroveziküler yağ birikimi) (9,10). VPA kullanımına bağlı toksisitede anyon gap ve proteine bağlanma özelliğinin önemli olduğu, hemodiyalizin hemofiltrasyondan daha etkili olduğu belirtilmektedir (11). Bu hasta kısa sürede nakil merkezine sevk edildiği için hemodiyaliz/hemofiltrasyon uygulanamadı.

Hastanın şuurunda progresif bozulma nedeni ile tekrarlanan kranial görüntülemeler (MR, BT) ile nörolojik patolojiler dışlandı. Hastada sarılık sonrası 1 hafta içinde ensefalopati tablosu geliştiği için fulminan karaciğer yetersizliği tanısı konuldu.

Hiperamonyemi VPA kullanımına bağlı nadir görülen, önemli bir yan etkidir (12). VPA kullanan hastalarda karaciğer fonksiyonları bozulmadan hiperamonyemik ensefalopati gelişebilir. Deutsch ve arkadaşları VPA kullanımına bağlı karaciğer fonksiyonlarının normal olduğu ve VPA'nın kesilmesinden bir gün sonra amonyak düzeylerinin normale geldiği hiperamonyemik ensefalopati vakası sunmuşlardır (13). Bu hastada da amonyak düzeyi yüksek bulundu ancak karaciğer fonksiyonlarında da progresif kötüleşme izlendi.

Fulminan karaciğer yetersizliğinde %60-80 oranında etyolojik ajan belirlenir. İlk sırayı viral hepatitler almakta, daha sonra ilaçlar ve toksinler gelmektedir. İlaç toksisitelerinde ilk yapılması gereken ilaca maruziyetin sonlandırılmasıdır. Spesifik antidot çok az ilaç için kullanılabilir. Bu hastada VPA tedavisi sonlandırıldı, karaciğer fonksiyon testlerinde ilerleyici kötüleşme, protrombin zamanında uzama ve hiperbilirubinemi izlendi.

Koagülopati ve ensefalopati varsa hasta karaciğer transplantasyonu merkezine gönderilmelidir. Bu hastada destek tedavisi altında, 48 saat içinde canlı donörden karaciğer transplantasyonu yapıldı.

VPA kullanımına bağlı kemik iliği baskılanması sonucu hematolojik anormallikler gözlenir. En sık trombositopeni izlenir ve hastaların %5-60'da tespit edilir (14). Bu hastada periferik kan yaymasında trombosit sayısı trombositopeni ile uyumlu idi. Trombositopeni VPA kullanımına bağlandı.

VPA toksisitesinin tedavisinde L-karnitin kullanılmaktadır. Karnitin iki fizyolojik fonksiyonu vardır; birincisi uzun zincirli serbest yağ asitlerini açıl karnitine dönüştürerek mitokondri içine transportunu sağlar ve mitokondride açıl koenzim A'nın serbest koenzim-A ya oranını korur (15). VPA karnitinin karaciğerde biyosentezini bozarak ve transportunu inhibe edip renal ekskresyonunu artırarak eksikliğine neden olur (15). L-karnitin, VPA ve karbamazepin kullanımına bağlı yan etkilere karşı korur (16,17). Klinik sonuçları net olmakla beraber VPA'ya bağlı hiperamonyemi, koma ve karaciğer yetersizliği tablosunda L-karnitin antidot olarak kullanılabilir (18,19). Bu olguda L-karnitin temin edilemediği için kullanılmadı.

Sonuç olarak ilaç kullanımı fulminan karaciğer yetersizliğinin sık gözlenen sebeplerindendir ve destekleyici tedavi ile hastanın transplantasyon yapılan bir merkeze nakli gerekmektedir.

Hasta onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Yazar katkıları: Yazarlar, vakanın takibine, literatür taramasına ve makalenin yazımına eşit derecede katkıda bulunmuşlardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması belirtmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek belirtmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC, et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine (Baltimore)*.2014;93(11):e66.
2. Engbersen R, Kramers C. Enhanced extracorporeal elimination of valproic acid in overdose. *Neth J Med* 2004;62:307-308.
3. Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: a case report and review of therapy. *Med Gen Med* 2003;5:5.
4. Cotariu D, Zaidman JL. Valproic acid and the liver. *Clin Chem*. 1988;34(5): 890-897.
5. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349: 474-485.
6. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al.; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954.
7. Lammert F, Matern S. Hepatic diseases caused by drugs. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:1167-1171.
8. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity *Toxicol Sci* 2002; 65:166-176.
9. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:57-69.
10. Jonsson JR, Edwards-Smith CJ, Catania SC, Morotomi Y, Hogan PG, Clouston AD, et al. Expression of cytokines and factors modulating apoptosis by human sinusoidal leucocytes. *J Hepatol* 2000; 22: 27-42.
11. Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT, de Jong J, Go G, Stegeman CA, et al. *Ther Drug Monit*. 1999;21(3):289-292.
12. Mittal V, Muralee S, Tampi RR. Valproic Acid-induced hyperammonemia in the elderly : a review of the literature. *Case report Med*. 2009;802-21.
13. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32 (6) :350-352.
14. Hebert SA, Bohan TP, Erikson CL, Swinford RD. Thrombotic microangiopathy associated with Valproic acid toxicity. *BMC Nephrol*. 2017; 3;18(1):262. doi: 10.1186/s12882-017-0677-4.
15. Cattaneo CI, Ressico F, Valsesia R, D'Innella P, Ballabio M, Fornaro M. Sudden valproate-induced hyperammonemia managed with L-carnitine in a medically healthy bipolar patient: Essential review of the literature and case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 ;96(39):e8117. doi: 10.1097/MD.00000000000008117.
16. O'Connor JE, Costell M, Miguez MP, Grisolia S. Influence of the route of administration on the protective effect of L-carnitine on acute hyperammonemia. *Biochem Pharmacol* 1986; 18: 3173-3176.
17. Matsuda I, Ohtani Y, Ninomiya N. Renal handling of carnitine in children with carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproate therapy. *J Pediatr* 1986; 109: 131-134.
18. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26:110.e3-6.
19. 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;25:376-80.
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. *Clin. Pharmacol. Ther* 1981; 30 (2): 239-245.
21. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-30.