

Valproik Asit Kullanımında Nadir Bir Yan Etki: Ödem

A Rare Side Effect of Valproic Acid Use: Edema

Merve BÜYÜKBAYRAM¹, İbrahim Cemal MASLAK²

¹ Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Isparta, TÜRKİYE

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Alerji İmmünoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Büyükbayram M, Maslak İC. A Rare Side Effect of Valproic Acid Use: Edema. Med J SDU 2024; 31(2): 191-193.

Öz

Valproik asit; epilepsi, bipolar bozukluk ve migren gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır. Valproik asitin en sık görülen yan etkileri saç dökülmesi, gastrointestinal sistem ilişkili semptomlar ve kilo alımıdır. Akut karaciğer yetmezliği, pankreatit, kanama diyatezi, ensefalopati ciddi yan etkileridir. Valproat kullanan hastalarda periferik ödem gelişmesi nadir görülen bir yan etkidir. Çoğunlukla uzun dönem yan etkisi olarak görülmekle beraber, kısa dönem kullanımlarda da bildirilen vakalar mevcuttur. Akut başlayan periferik ödem, geniş ayırıcı tanı spektrumuyla kapsamlı araştırmayı gerektirir. Olgumuzda 16 yaşındaki erkek hastada akut alt ekstremitte ödemi, valproik asit kullanımına bağlı nadir görülen ilaç yan etkisi olarak karşımıza çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit, Ödem.

Abstract

Valproic acid is used in the treatment of diseases such as epilepsy, bipolar disorder and migraine. The most common side effects of valproic acid are hair loss, gastrointestinal system-related symptoms and weight gain. Acute liver failure, pancreatitis, bleeding diathesis, and encephalopathy are serious side effects. Peripheral edema is a rare side effect in patients using valproate. Although it is mostly seen as a long-term side effect, there are also cases reported in short-term use. Acute onset peripheral edema requires comprehensive investigation with a wide spectrum of differential diagnosis. In our case, acute lower extremity edema in a 16-year-old male patient occurred as a rare drug side effect due to valproic acid use.

Keywords: Valproic acid, Edema.

Giriş

Bilateral alt ekstremitelerde ve genital bölgede akut gelişen ödem varlığında birçok farklı sistemin patolojilerini düşünüp, ayırıcı tanı yapmak gerekir. Bu tabloya sahip hastalar, nefrotik sendrom, hipoalbuminemi, nefritler, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer patoloji

leri, lenfatik veya venöz obstrüksiyon gibi altta yatan durumlar açısından değerlendirilmelidir. Biz bu vaka sunumunda uzun dönem valproik asit kullanımında nadir görülen bir ilaç yan etkisi olan, ani başlayan bilateral alt ekstremitte ödemi ile karşımıza çıkan bir hastayı sunmak istedik.

Corresponding Author and Contact Address: M.B. / drmervepdtr@gmail.com

Application Date: 13.10.2023 • Accepted Date: 17.01.2024

ORCID IDs of the Authors: M.B:0000-0001-7998-9656; İ.C.M:0000-0001-9708-549

Olgu Sunumu

16 yaşında erkek hastaya, iki yaşındayken epilepsi tanısıyla çocuk nöroloji uzmanı tarafından valproik asit tedavisi başlanmış. İzlemede nöbet tekrarı olmamasına rağmen yapılan elektroensefalografik değerlendirmede epileptik deşarjların devam etmesi nedeniyle valproik asit tedavisine devam edilmiştir. Son 5 yıldır 10 mg/kg/gün dozunda olacak şekilde, son iki yıldır 500 mg/ gün sodyum valproat kullanan hasta tarafımıza bir hafta önce testislerde aniden başlayan ve sonrasında günler içerisinde her iki bacağına yayılan şişlik ile başvurdu. Şişliğe eşlik eden ağrı, kızarıklık, ısı artışı yoktu. Ateş ve üriner sistem yakınmaları bulunmuyordu. Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yoktu. Yürüme zorluğu, çabuk yorulma, bacaklarda soğukluk, solukluk tariflemiyordu. Daha önce benzer şikâyeti hiç olmamıştı. Ailede bilinen böbrek veya karaciğer hastalığı yoktu.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, oryante, koopere idi. Kalp tepe atımı 80 /dk; tansiyon arteriyel sağ kolda 110/72 mmHg, sol kolda 115/76 mmHg idi. Testisler bilateral ödemli idi. Hassasiyet, kızarıklık, ısı artışı yoktu. Bacaklarda pretibial bölgede +2 derecede gode bırakan ödem mevcuttu. Homans bulgusu negatifti. Posterior tibial ve dorsalis pedis başta olmak üzere tüm bilateral alt ekstremitte nabızları eşit ve +2 grade palpabl idi. Göz çevresinde ödem yoktu. Solunum sesleri eşit ve doğaldı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde patoloji yoktu. Nörolojik muayenede özellik yoktu.

Nefrotik ve nefritik sendromları ayırt etmek için yapılan idrar tetkiklerinde dansite 1015, spot idrar protein negatif, spot idrarda protein/kreatinin oranı: 0,05; mikroskopik bakıda özellik yoktu. Serum kreatinin: 0,5 mg/dl; albümin: 4,2 g/dl; AST: 20 U/L; ALT: 18 U/L; trombosit sayısı: 171.000 /µl; TSH:0,9 µIU/ml; sT4:0,8 ng/dl; total kolesterol: 120 mg/dl; trigliserit: 140 mg/dl; HDL: 48 mg/dl; LDL: 90 mg/dl; serum valproik asit düzeyi: 35 µg/ml idi. Elektrokardiyografide normal sinüs ritmi izlendi. Kalp yetmezliği, efüzyon taramasından çocuk kardioloji tarafından yapılan ekokardiyografik değerlendirmede patoloji saptanmadı. Çekilen akciğer grafisinde özellik yoktu. Vasküler obstrüksiyon veya yetmezlik açısından yapılan alt ekstremitte venöz ve arteriyel Doppler ultrasonografide derin ven trombozu veya venöz yetmezliğe rastlanmadı. Lenfatik drenajda patoloji saptanmadı. Takibinde çocuk nöroloji tarafından valproat kesildi. Ödemler 1 ay içinde belirgin şekilde geriledi, normale döndü.

Tartışma ve Sonuç

Valproat ve onun valproik asit, sodyum valproat ve

valproat semisodyum formları, öncelikle epilepsi ve bipolar bozukluğu tedavi etmek ve migren tipi baş ağrılarını önlemek için kullanılan ilaçlardır. Valproik asitin en sık görülen yan etkileri saç dökülmesi, gastrointestinal sistem ilişkili semptomlar ve kilo alımıdır. Akut karaciğer yetmezliği, pankreatit, kanama diyatezi, ensefalopati ciddi yan etkilerdir (1,2). Nadir görülen yan etkiler arasında periferik ödem de yer almaktadır (2-6). Akut başlayan periferik ödem, geniş ayrıcı tanı spektromuyla kapsamlı araştırmayı gerektirir. Olgumuz, periferik ödemin valproatın nadir fakat klinik olarak önemli bir advers ilaç reaksiyonu olduğunu ileri süren, kısıtlı sayıda literatüre katkıda bulunmaktadır. İlk çalışmalar, valproatın neden olduğu karaciğer hasarının sonucu olarak valproata bağlı ödemi bildirmiştir (7). Ancak daha yeni vaka sunumlarında hepatotoksisite olmayan veya kan ilaç düzeyi terapötik dozun altındaki hastalarda valproata bağlı ödem saptanmıştır (1,2). Valproatın periferik ödem yapma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Benzodiazepin grubu gibi γ-aminobütirik asit (GABA) sistemini etkileyen ilaçların bu nadir yan etkiye neden olabileceği bildirilmiştir (8). Benzodiazepinlerden farklı olarak valproat, GABA'nın kullanılabilirliğini artırır (6,9). GABA reseptörlerinin periferik dokularda bulunması, GABAerjik ilaçların bölgesel vasküler direnç üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir(10). Bu mekanizma daha önceki vaka raporlarında öne sürülmüştür ancak henüz çalışmalarla kanıtlanmamıştır (2).

Valproat kullanan hastalarda periferik ödem gelişmesi durumunda klinisyenlerin bu nadir ilaç yan etkisinden haberdar olması gerektiği düşüncesindeyiz. Mekanizması bilinmemekle birlikte literatürde çoğunlukla uzun süreli valproik asit kullanımında alt ekstremitede ve testislerde ödem gelişen vakalar bildirilmekle beraber (1,3,4,6); kısa süreli kullanımda da gelişen az sayıda vaka mevcuttur (2,6). İlaç kesilince ödemlerin gerilediği gözlenmiştir (1,2,4). Bizim vakamızda da ilaç kesiminden sonra 1 ay içinde bacaklarda ve skrotumdaki ödem tamamen gerilediği gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak bu yan etkinin saptandığı hastalarda ilacın değiştirilmesi veya kesilmesi düşünülmelidir. Tedavi alan hastalar ödem konusunda bilgilendirilmeli ve takiplerinde ödem açısından fizik muayene yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlanması için yazılı izin alınmıştır.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler, gizlilik veya diğer kısıtlamalar nedeniyle yalnızca yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

MB: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

İCM: Görselleştirme; Makalenin düzenlenmesi.

Kaynaklar

1. Prajapati H, Kansal D, Negi R. Magnesium Valproate-Induced Pedal Edema on Chronic Therapy: A rare Adverse Drug Reaction. *Indian Journal of Pharmacology* 2017;49(5):399.
2. Lin S-T, Chen C-S, Yen C-F, Tsei J-H, Wang S-Y. Valproate-related peripheral oedema: A Manageable But Probably Neglected Condition. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12(7):991-3.
3. Chuang K, Patel S. Valproate-Induced Lower Extremity Swelling. *Federal Practitioner* 2020;37(8):388.
4. Maneerot T, Jenraumjit R, Kijsawatpaiboon S, Reungyos J. Low-Dose Valproate-Related Peripheral Edema in Patients With Bipolar Disorder: Two Case Reports. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2019;39(4):412-3.
5. Ettinger A, Moshe S, Shinnar S. Edema Associated with long-Term Valproate Therapy. *Epilepsia* 1990;31(2):211-3.
6. Haviv Y, Kuper A. Severe Peripheral Oedema Associated with Valproic Acid. *Clinical Drug Investigation* 2000;19:385-7.
7. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-Induced Hepatic Injury: Analyses of 23 Fatal Cases. *Hepatology* 1982;2(5):591S-7S.
8. Mathew T, D'Souza D, Nadimpally US, Nadig R. Clobazam-Induced Pedal Edema: "An Unrecognized Side Effect of a Common Antiepileptic Drug". *Epilepsia* 2016;57(3):524-5.
9. Bourin M, Chenu F, Hascoet M. The Role of Sodium Channels in the Mechanism of Action of Antidepressants and Mood Stabilizers. *Current Drug Targets* 2009;10(11):1052-60.
10. Takemoto Y. Effects of Gamma-Aminobutyric Acid on Regional Vascular Resistances of Conscious Spontaneously Hypertensive Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1995;22:S102-S104.