



A Rare Reason of Hyperammonemia: Valproic Acid Poisoning

Hiperamonyeminin Nadir Bir Nedeni: Valproik Asit Zehirlenmesi

Duygu Selen Cengiz¹, Muhammed Semih Gedik¹, Müge Gülen², Erdem Aksay¹, Hayri Çınar¹, Selen Acehan³, Akkan Avcı¹

¹Departement of Emergency Medicine, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

²Departement of Emergency Medicine, Eskişehir Yunus Emre State Hospital, Eskişehir, Turkey

³Departement of Emergency Medicine, Mersin State Hospital, Mersin, Turkey

ABSTRACT

Introduction: Valproic acid (VA) is a broad-spectrum antiepileptic drug that is widely used in the treatment of epilepsy and bipolar affective disorder and also in the prophylaxis of migraine. High doses can cause central nervous system depression ranging from lethargy to coma, respiratory failure, renal failure, acute pancreatitis, hepatotoxicity, and bone marrow depression.

Case Report: In this paper, we attempted to examine a case of acute encephalopathy with hyperammonemia caused by high doses of VA and treated with L-carnitine based on the recent literature.

Conclusion: In patients with hyperammonemia associated with the severe toxicity symptoms of poisoning, L-carnitine administration is a treatment approach to keep in mind based on the rare types of poisoning observed at emergency services.

Keywords: Valproic acid, poisoning, hyperammonemia, L-carnitine

Received: 12.04.2015 **Accepted:** 12.05.2015

Available Online Date: 12.06.2015

ÖZET

Giriş: Valproik asit (VA) epilepsi ve bipolar duygu durum bozukluğu tedavisinde ayrıca migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir antiepileptiktir. Yüksek doz alımlar, letarjiden komaya kadar değişen merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonuna, solunum yetmezliğine, böbrek yetmezliğine, akut pankreatite, hepatotoksisiteye ve kemik iliği depresyonuna neden olabilmektedir.

Olgu Sunumu: Biz bu yazıda akut masif doz VA'ın neden olduğu hiperamonyemik ensefalopatili olgunun L-karnitin ile tedavisini son literatürler ışığında incelemeye çalıştık.

Sonuç: Acil servislerde (AS) nadir görülen bir zehirlenme olan VA zehirlenmelerinde; ciddi zehirlenme bulguları ile beraber hiperamonyemi varsa L-karnitin tedavisi akılda tutulması gereken bir tedavi yaklaşımıdır.

Anahtar Kelimeler: Valproik asit, zehirlenme, hiperamonyemi, L-karnitin

Geliş Tarihi: 12.04.2015 **Kabul Tarihi:** 12.05.2015

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 12.06.2015

Giriş

Valproik asit (VA) geniş spektrumlu bir antiepileptik ve duygu durum düzenleyicisidir (1, 2). Terapötik serum konsantrasyonu 50-100 µg/mL arasındadır (3, 4). Serum konsantrasyonu 100 µg/mL üzerinde olduğunda nöbet sıklığında artma, beyin ödemeine bağlı konfüzyon, letarji, koma, kemik iliğinin baskılanmasına bağlı pansitopeni, pankreatit, hepatotoksisite, elektrolit bozuklukları, metabolik asidoz ve hiperamonyemi görülebilir (1, 3, 5). Hiperamonyemi sadece masif doz alımlarında değil VA tedavisi sırasında yetersiz beslenme, üre döngüsü bozuklukları veya ilaç etkileşimleri nedeniyle de görülebilmektedir (6). Biz bu yazıda akut masif doz VA'nın neden olduğu hiperamonyemik ensefalopatili olgunun L-karnitin ile tedavisini son literatür ışığında incelemeye çalıştık.

Olgu Sunumu

25 yaşında kadın hasta acil servise (AS) bilinç bozukluğu nedeniyle ambulansla getirildi. Hasta yakınından alınan anamneze göre, hastanın 5 saat önce epilepsi hastalığı nedeniyle düzenli olarak kullandığı enterik kaplı valproik asit 500 mg tabletlerden

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Müge Gülen, Departement of Emergency Medicine, Eskişehir Yunus Emre State Hospital, Eskişehir, Turkey.
Phone: +90 506 488 55 78 E-mail: muge-gulen@hotmail.com

©Copyright 2015 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.jaemcr.com

©Telif Hakkı 2015 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.jaemcr.com web sayfasından ulaşılabilir.

(Depakin®) 80 tanesini öz kıyım amaçlı içtiği öğrenildi. Hastanın bulunduğu başka bir ilacı, uyarıcı, uyuşturucu madde, alkol veya sigara bağımlılık öyküsü yoktu. Hasta AS' ye başvurduğunda fizik bakışında kan basıncı: 120/80 mmHg, nabız: 132 atım/dk, solunum sayısı: 20 soluk/dk, vücut ısısı: 37,6 °C Glaskow koma skalası (GKS) skoru 14 (E3M5V6), idi. Çekilen elektrokardiyografisinde (EKG) sinüs taşikardisi saptandı. Hastanın diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımında ve biyokimya panelinde anormal değer saptanmadı. Arteriyel kan gazında pH: 7,253 (7,35-7,45), pO₂: 83 mmHg, (80-100) pCO₂: 36,0 mmHg (35-45), HCO₃: 16,9 mEq/L (22-26), laktat düzeyi: 6 mmol/L (0-2,2 mmol/L) olarak tespit edildi. Hastadan VA düzeyi ve amonyak düzeyi için kan örneği alındı. Arteriyel alınan kanda amonyak düzeyi 178,84 ug/dL (normal referans aralığı: 40-100 ug/dL) idi. Valproik asit düzeyi dış laboratuvarında çalışıldığı için ancak 15 gün sonra değeri >150 µg/mL (normal referans aralığı: 50-100 ug/mL) olarak öğrenildi. Bilinç bozukluğu nedeniyle çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) normal olarak rapor edildi. Multidedektör BT incelemeleri 16 dedektörlü BT (Siemens Sensation Cardiac 16, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) cihazı ile gerçekleştirildi. Hastaya nazogastrik sonda takılıp mide irrigasyonu yapıldı, 1 g/kg dozunda aktif kömür verildi, yoğun bakımda takibe alındı. Takibinin birinci saatinde ajitasyonlarının olması üzerine 0.05 mg/kg dozda intravenöz (IV) midazolam uygulandı. Amonyak düzeyinin yüksek çıkması üzerine hastaya 8 saat arayla 3000 mg L-karnitin infüzyonu uygulandı. Hastanın başvurusunun 24. saatinde bilinci açıldı ve bu sırada bakılan amonyak değeri 98 ug/dL idi. Hastanın 2. gün takibinde kalsiyum düzeyi 6,8 mg/dL olması üzerine kalsiyum glukonat replasmanı yapıldı, sıvı elektrolit desteği sağlandı. Yatışının 3. gününde vital bulguları stabil seyreden, bakılan tetkiklerinde problemi olmayan hasta psikiyatri poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildi.

Tartışma

Valproik asit anti epileptik olarak epilepsi tedavisinde, duyu durum düzenleyicisi olarak psikiyatrik hastalıkların tedavisinde ve migren profilaksisinde kullanılan basit zincirli karboksilik asittir. Gastrointestinal sistemden %100' e yakını absorbe edilir. Zirve konsantrasyonlarına 6. saatte ulaşırken, yavaş salınımlı tabletlerde bu süre 24 saate kadar uzayabilir. Terapötik serum konsantrasyonu 50-100 µg/mL arasındadır. Bu değerlerin üzerinde zehirlenme bulguları ortaya çıkmaktadır. Terapötik konsantrasyonlarda %90' ı proteine bağlanır. Fakat serum konsantrasyonu arttıkça bağlanma yüzdesi azalır (2). Geniş kullanım yelpazesi ve kısmen dar terapötik tedavi aralığı nedeniyle öz kıyım amaçlı çoklu alımları ve kazara yüksek doz alımları acil servise intoksikasyonla başvuru sıklığını arttırmaktadır.

Valproik asit zehirlenmelerinde çeşitli organ sistemlerini etkileyen semptomlar görülebilmektedir. Hipotermi, hipotansiyon, taşikardi, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, hiperosmolarite, hipernatremi, hipokalsemi, hipoglisemi, solunum yetmezliği, rabdomiyozis, akut böbrek yetmezliği, methemoglobulinemi, hiperamonyemi, hipofibrinojenemi görülen metabolik etkilerden bazılarıdır (3, 5, 7). Bizim olgumuzun başvurusunda yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, hiperamonyemi ve 2. gündeki takibinde gelişen hipokalsemi vardı. Metabolik asidoz ve hipokalsemi sıvı ve elektrolit replasmanı ile düzeltildi. Hiperamonyemi için L-karnitin tedavisi verildi. Hastanın başvurusunda veya takibinde böbrek yetmezliği gelişmedi.

Voltaj bağımlı sodyum kanallarını ve gama aminobütirik asit (GABA) transaminazı inhibe ederek etki gösteren VA' nın %95' i karaciğerde uridin difosfat glukoniltransferaz enzimi ve oksidasyon ile metabolize olur. Valproik asit oksidasyonu sırasında karnitin kullanır. Karbamoil sentetaz 1 amonyağı üre siklusuna ilave etmekten sorumlu enzimdir. Karnitin karbamoil fosfat sentetaz 1 aktivatörü, VA ise aynı enzimin inhibitörüdür. Karnitin yeterli miktarda bulunmazsa karbamoil sentetaz 1 aktivasyonu durur ve amonyak üre siklusuna giremez. Plazmada amonyak birikimine neden olur (2). İlacın karaciğerde oksidasyonu sonucu gelişen metabolitinin nörotoksik etkileri ve hiperamonyeminin nöronlarda direk toksik etkisi sonucu ilaç alımını takiben 48-72 saatte serebral ödemin gelişebildiği bildirilmiştir. Ayrıca hiperamonyemi varlığı stupor, koma ve nöbet gelişiminden de sorumlu tutulmaktadır (3, 5, 8). Spiller ve ark. (9) yaptığı çalışmada kan VA düzeyi 850 µg/mL olan tüm hastalarda koma tablosunun geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim olgumuzda kan VA düzeyi >150 µg/mL, kan amonyak düzeyi 178,84 ug/dL olarak ölçüldü. BBT' de serebral ödem yoktu. Letarjik bilinç durumunun hiperamonyemiye ve terapötik değerlerin üzerindeki VA değerlerine bağlı olduğu düşünüldü.

Hepatik ensefalopati modeli ile yapılan çalışmalarda karnitin kullanımıyla serum amonyak düzeylerinde anlamlı düşüşün yanı sıra nörofizyolojik fonksiyonlarda düzelme ile mental ve bilişsel aktivitelere iyileşme sağladığı bildirilmiştir (10). Valproik asit alımına bağlı gelişen hiperamonyemi, koma ve hepatik yetmezlik varlığında, oral yoldan 50 mg/kg/gün L-karnitin antidot olarak kullanılabilceği ve kliniğin düzelmesine yardımcı olacağına yönelik çalışmalar bulunmaktadır (3, 8). Perrott ve ark. (7) yaptığı 674 olguyu kapsayan bir meta analizde; hastaya ilk defa da 100 mg/kg dozda, sonrasında amonyak düzeyleri düşene, klinik bulgular düzeleneye veya L karnitine bağlı yan etkiler ortaya çıkana kadar 8 saatte bir 50 mg/kg dozunda (maksimum 3 gr olacak şekilde) L- karnitin verilmesi önerilmiştir. Bizim olgumuza bolus L-karnitin uygulaması yapılmadı. Hastanın başvurusunun 8. saatinde 30 dakikada 3 gr (maksimum dozdan) olacak şekilde L-karnitin infüzyonu uygulandı. 8 saat sonra bu doz tekrarlandı. Başvurusunun 24. saatinde hastanın şuuru açıldı ve kan amonyak seviyesi düşmeye başladı. L-karnitin tedavisi kesildi. Tedavi süresince herhangi bir yan etki izlenmedi. Ancak burda hatırlanması gereken L-karnitin VA aşırı alımının sebep olduğu tüm yan etkilerin antidotu olmadığı sadece hiperamonyeminin neden olduğu hepatik ensefalopatinin düzeltilmesinde yardımcı bir tedavi modalitesi olduğudur.

Valproik asit zehirlenmelerinde optimal tedavi yöntemi net değildir. Bu tür zehirlenmelerde halen destek tedavisi öncelikli seçenektir. Birçok zehirlenmede olduğu gibi merkezi sinir sistemi (MSS) depresyonu gelişen hastalarda hava yolu korunmalıdır. Sıvı elektrolit, asit baz bozuklukları ve pıhtılaşma bozuklukları izlenmeli ve gerekirse tedavi edilmelidir. Nöbet gelişen olgularda benzodiazepinler ve propofol kullanılabilir. Oral yoldan VA alımını takiben birinci saatte yapılan gastrik lavaj ve tekrarlayan aktif kömür uygulanması ilacın emilimini azaltarak kan VA düzeyini azaltabilmektedir (3, 7).

Hemodiyaliz (HD) hiperamonyemi varlığında alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. HD ile amonyak atılımının diğer metotlara göre 10 kat daha fazla olduğu bildirilmiş olmakla birlikte hemodiyalize ne zaman başlanması gerektiği halen net değildir (8). Ciddi VA zehirlenmelerinde hemodiyalizin yanı sıra diğer ekstrakorporal yöntemlerden hemoperfüzyon ve hemofiltrasyon da tedavi amaçlı kullanılmaktadır

(4). HD ile mental durum ile kardiyovasküler fonksiyonların düzeldiği saptanmıştır (3). Bu yöntemlerin özellikle klinik durumu hızla kötüleşen, hepatik fonksiyon bozukluğu gelişen, ilaç emilimi halen devam eden ve serum VA düzeyi 1000 mg/L üzerinde olan hastalarda HD uygulanması önerilmektedir (2). Olgumuza uygulanan L-karnitin tedavisi sonrası hastanın plazma amonyak düzeyindeki azalmanın yanı sıra, klinik durumunda iyileşme görülmesi ve takibinde metabolik bir bozukluğun görülmemesi nedeniyle hastanın hemodiyalize alınmasına gerek duyulmadı.

Sonuç

Valproik asit zehirlenmelerinde hemodiyaliz bir tedavi seçeneği olsa da ciddi zehirlenme bulguları ile beraber hiperamonyemisi olan ve yüksek kan valproik asit düzeyi olan hastalarda L-karnitin uygulaması alternatif veya destekleyici bir tedavi yaklaşımı olabilir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden ve hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - D.S.C., M.G.; Tasarım - A.A., S.A.; Denetleme - M.S.G., D.S.C., M.G.; Malzemeler - S.A., H.C.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - D.S.C., H.C., E.A.; Analiz ve/veya yorum - M.S.G., D.S.C., M.G.; Literatür taraması - M.G., D.S.C., M.S.G.; Yazıyı yazan - M.G., D.S.C., M.S.G.; Eleştirel inceleme - M.G., D.S.C., M.S.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient and patient's relatives.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - D.S.C., M.G.; Design - A.A., S.A.; Supervision - M.S.G., D.S.C., M.G.; Materials - S.A., H.C.; Data Collection

and/or Processing - D.S.C., H.C., E.A.; Analysis and/or Interpretation - M.S.G., D.S.C., M.G.; Literature Review - M.G., D.S.C., M.S.G.; Writer - M.G., D.S.C., M.S.G.; Critical Review - M.G., D.S.C., M.S.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Temrel TA, İzdeş S, Celik GK, Altıntaş D, Kavaklı HŞ, Ahmedali A. Successful treatment of valproic acid intoxication with hemodialysis and l-carnitine. JAEMCR 2013; 4: 10-2. [\[CrossRef\]](#)
2. Satar S, Bozdemir MN. Antiepileptik ilaçlarla zehirlenmeler. Acilde Klinik Toksikoloji. Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 1th ed. 2009 p. 331-37.
3. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: Overview and management. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 789-01. [\[CrossRef\]](#)
4. Al Aly Z, Yalamanchili P, Gonzalez E. Extracorporeal management of valproic acid toxicity: A case report and review of the literature. Semin Dial 2005; 18: 62-6.
5. Temel V, Arikan M, Temel G. High-flux hemodialysis and levocarnitine in the treatment of severe valproic acid intoxication. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Emergency Medicine Vol. 2013, Article ID 526469, 3 pages, 2013.
6. Eryılmaz G, Gül IG, Ünsalver BÖ, Salçini C, Sağlam E. Valproik asit kullanımına bağlı gelişen hiperamonyemik ensefalopati: Vaka sunumu. Journal of Mood Disorders 2014; 4: 182-5.
7. Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: A systematic review of published cases. Ann Pharmacother 2010; 44: 1287-93. [\[CrossRef\]](#)
8. 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. [\[CrossRef\]](#)
9. Spiller HA, Krenzlok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: Serum concentrations and toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 755-60. [\[CrossRef\]](#)
10. Malaguarnera M, Vacante M, Motta M, Giordano M, Malaguarnera G, Bella R, et al. Acetyl-L-carnitine improves cognitive functions in severe hepatic encephalopathy: A randomized and controlled clinical trial. Metab Brain Dis 2011; 26: 281-9. [\[CrossRef\]](#)