

Valproik Asit Zehirlenmesi Olan Çocuk Hastanın Hemodiyaliz ile Başarılı Tedavisi

The Successful Treatment of Pediatric Valproic Acid Intoxication with Hemodialysis

Ahmet Osman KILIÇ¹, Selman KESİCİ²

¹Kızılcahamam Devlet Hastanesi, Kızılcahamam, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Valproik asit, epilepsi, duygudurum bozuklukları, migren profilaksisi gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Terapötik aralığının dar olması ve kullanım endikasyonlarının genişliği sebebiyle valproik asit zehirlenmeleriyle sıkça karşılaşmaktadır. Burada valproik asit zehirlenmesi olan ve hemodiyaliz ile tedavi edilen bir olgu bildirilmiştir. Bilinen hiçbir hastalığı olmayan 14 yaşındaki kız hasta intihar amaçlı valproik asit alma sebebiyle çocuk yoğun bakım birimine kabul edildi. Hastanın ilaç alımından üç saat sonra başvurusunda yapılan tetkiklerinde serum valproik asit seviyesi 347.8 µg/mL olarak saptandı. Kan gazında yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve laktat yüksekliği dikkati çekti. Metabolik asidozun kötü prognoza işaret etmesine istinaden, hastaya organ yetmezliği bulguları gelişmeden hemodiyaliz uygulandı. Dört saatlik hemodiyaliz sonrası hastanın uykuya meyilli ortadan kayboldu, serum valproik asit seviyesi azalarak normal referans aralıklarına geldi. Hastanın metabolik asidozu düzeldi, laktat yüksekliği ortadan kalktı. Tedavi sonrası bulguları düzelen hasta sağlık ile taburcu edildi. Yüksek doz valproik asit zehirlenmesi olgularında hemodiyaliz tedavisi başarılı olabilir. Bu olguda yüksek doz valproik asit zehirlenmesi olan hastalarda organ yetmezliği bulguları gelişmeden yapılan hemodiyalizin etkili olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Hemodiyaliz, Valproik asit, Zehirlenme

ABSTRACT

Valproic acid (VPA) is an antiepileptic drug that has been used for various indications. VPA intoxication is frequent because of its narrow therapeutic range and widespread prescription for different clinical situations. We reported a pediatric VPA intoxication case who was treated with hemodialysis. A 14-year-old previously healthy girl was admitted to the pediatric intensive care unit three hours after ingestion of 15 tablets of controlled release VPA (7500 mg) VPA ingestion for suicidal attempt. She was lethargic while other physical examination findings were normal. Serum VPA level was 347.8 µg/mL on admission. Blood gas analysis revealed high anion gap metabolic acidosis and elevation of lactate. Because of metabolic acidosis is indicating poor prognosis, hemodialysis was performed. After four hours of hemodialysis her consciousness was improved and serum VPA level decreased and blood gas analysis revealed normal pH and lactate level. After the first hemodialysis session, the serum VPA level continued to decrease and there was no abnormality on blood gas analysis during follow-up. She was discharged on the third day of her hospitalization. Hemodialysis treatment is effective in VPA intoxication because it removes the drug and treats the acidosis. In this case report, it is shown that in case of high amount of VPA ingestion especially controlled release drug and early initiation of metabolic acidosis, performing hemodialysis before the organ failure symptoms would be protective for further organ failure development.

Key Words: Child, Hemodialysis, Valproic acid, Intoxication

GİRİŞ

Valproik asit (VPA) ilk defa 1978 yılında Amerika Birleşik Devletler'inde anti epileptik ilaç olarak üretilen ancak ilerleyen yıllarda, başta parsiyel ve jeneralize nöbetler olmak üzere, duyu

durum bozuklukları ve migren tedavisinde sıklıkla kullanılan bir etken maddedir (1).

Kullanım endikasyonlarının fazlalığı ve terapötik aralığının dar olması sebebiyle VPA zehirlenmeleriyle her geçen gün daha fazla karşılaşmaktadır. VPA zehirlenmesi, hipotansiyon, taşikardi,

hipertermi gibi vital bulgularda anormalliklerle, hiperamonyemi, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, hipernatremi, hipokalsemi gibi laboratuvar bulgusu değişiklikleriyle bulantı, kusma, ajitasyon, tremor, myoklonus gibi bulgularla ve santral sinir sistemi baskılanması, solunum depresyonu gibi organ sistemi yetersizlikleriyle karşımıza çıkabilir (2).

Çoğu olgunun yönetiminde destek tedavisi yeterli olurken, aktif kömür, levokarnitin desteği, naloksan uygulaması ve hemodiyaliz ihtiyacı olan olgular da olabilmektedir (3). Bu olgu sunumunda amaç, yüksek doz VPA zehirlenmelerinde hemodiyalizin başarılı bir tedavi yöntemi olduğuna dikkat çekmektir.

OLGU

Bilinen bir hastalığı olmayan 14 yaşındaki kız hasta VPA zehirlenmesi tanısıyla çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hastanın intihar etmek amacıyla, annesine ait olan, uzun etkili VPA preparatından 7500 mg (15 tablet) içtiği öğrenildi. İlaç alımından üç saat sonra ailesi tarafından bir dış merkeze götürülen hastaya mide lavajı ve aktif kömür uygulandığı öğrenildi. Hastanın ileri tetkik ve tedavi için merkezimize sevk edildiği anlaşıldı. Hastanın kabulünde yapılan fizik muayenesinde genel durumunun iyi olduğu, bilincinin açık, Glaskow Koma Skalası puanının 15 olduğu ancak uykuya meyilli olduğu görüldü. Kalp tepe atımı 80/dk, tansiyon arteriyel 110/60 mm Hg, solunum sayısı 16/dk, vücut sıcaklığı 36,4°C olarak ölçüldü. Vücut ağırlığı 50 kg'dı. Hastanın sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi. Yatış anında alınan tetkiklerinde beyaz küre sayısı 6.65/mm³ hemoglobin 13.3 G/dl, trombosit sayısı 228000/mm³, glukoz 68 mg/dl, BUN 18 mg/dl, kreatinin 0.84 mg/dl, sodyum 141 mEq/L, potasyum 4.04 mEq/L, klor 110 mEq/L, kalsiyum 8.4 mg/dl, fosfor 5.7 mg/dl, total protein 7 g/dl, albumin 4.5 g/dl, venöz kan gazında pH:7.23, HCO₃: 13.8, BE: -14.7, PCO₂: 30.9, PO₂: 33.7, laktat 65.8 mmol/L(4.5-19.8), anyon açığı 21.24 (8-16), protrombin zamanı 14.7 sn(10-14.7), uluslararası düzeltme oranı (INR) 1.21 (0.8-1.2), aktive parsiyel tromboplastin zamanı 27.6 sn (22-34), serum VPA seviyesi 347.8 (µg/mL), serum amonyak 54 µmol/L olarak saptandı. Hastanın çekilen EKG'sinde normal sinüs ritminde olduğu, aksının normal olduğu, pr: 0.16 msn qrs: 0.04 msn, qtc: 0.43 olduğu görüldü. Hastaya intravenöz hidrasyon ve oral karnitin 3 gr/gün olacak şekilde başlandı. Hastanın başvuru anında yüksek anyon açıklı metabolik asidozunun saptanması, serum VPA seviyesinin 347.8 µg/mL olması ve serum laktik asit seviyesinin 65.8 mmol/L olması üzerine hastaya hemodiyaliz yapılmasına karar verildi. Dört saatlik hemodiyaliz sonrası hastanın serum VPA seviyesinin 153 µg/mL'e gerilediği, kan gazı değerlerinin pH:7.48 HCO₃:23.1 BE:-2.5, PCO₂:28.3, Laktat: 18.2 mmol/L olduğu görüldü. Hastanın tekrar hemodiyaliz ihtiyacı olmadı. Hastanın karnitin tedavisine devam edildi. Hastanın takibinde VPA seviyesi tedricen 107.6 µg/mL, 80.4 µg/mL,67.9 µg/mL'ye geriledi. Taburculuk öncesi bakılan son VPA seviyesi <12.5 olarak ölçüldü. Kan gazı değerleri normal aralıklarda seyretti.

Takibinin üçüncü gününde genel durumu iyi, vital bulguları stabil seyreden kan gazında asidozu olmayan, serum VPA seviyesi eser miktara gerileyen hasta salah ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Valproik asit, epilepsi, duyu durum bozuklukları ve migren profilaksisinde sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Oral yolla alındığında hemen hemen tamamına yakını gastrointestinal kanaldan emilir. Plazmada pik konsantrasyonuna altı saatte ulaşır, uzun etkili ve geç salınımlı formlarının pik konsantrasyon zamanı 24 saate kadar ulaşabilir. Terapötik konsantrasyonlarında %90 oranında plazma proteinlerine bağlıdır. Ancak bu bağlanma oranı, plazma VPA seviyesi 300mg/L'yi aştığında %35'e kadar gerileyebilir. (3)

Valproik asit metabolizması karaciğerde glukuronidasyon ve oksidasyon üzerinden ilerler. Metabolizmanın %80'ini glukuronidasyon oluşturur. Oksidasyon işlemi hepatositsitozölü ve mitokondrisinde gerçekleştirilir. Oksidasyon işleminde levokarnitin molekülü kofaktör olarak işlev görür (3).

Sunulan olgu başvurudan üç saat önce intihar etmek amaçlı 15 adet uzun salınımlı 500 mg tablet almıştı. Hastanın aldığı miktar 7500 mg'di. Uzun salınım formülü ilaçla zehirlenme gerçekleşmişti. Hastanın gastrointestinal sisteminden ilacı uzaklaştırmak için mide lavajı, ilaç emilimini engellemek için de aktif kömür uygulanmıştı fakat bu işlemler ilaç alımından üç saat sonra yapılabildiği için, ilacın kana geçmesini engelleyemediği ve hastada metabolik asidoz geliştiği saptandı. Hastanın başvuru anında bakılan serum VPA seviyesi 347.8 (µg/mL)'di.

Valproik asit zehirlenmelerinin tanısında ayrıntılı anamnezin önemi büyüktür. Hangi ilaç preparatının alındığı, kaç saat önce ve ne kadar alındığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Uzun etki süreli ve geç salınımlı preparatlarla olan zehirlenmelerin takibinin daha uzun süre gerektirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Eşlik eden başka ilaç, alkol ve uyuşturucu alımının olup olmadığı, ilacın kazaen mi yoksa bilerek mi alındığı sorgulanmalıdır. Serum VPA seviyesi tüm olgularda mutlaka ölçülmelidir. Tek ölçümle yetinilmemeli 4-6 saat aralıklarla serum VPA seviyesinin değerlendirilmesi aralıklı olarak yapılmalıdır. Elektrolit ölçümü, kan gazı, kan şekeri, serum amonyak seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı tetkikleri değerlendirilmelidir (1-3).

Serum VPA seviyesinin yükselmesi oldukça geniş spektrumda bulgularla karşımıza çıkabilir. Hastaların bir kısmı asemptomatik olabilir. Klinik bulguların şiddeti ile serum VPA seviyesi arasında ilişki vardır. Klinik bulgular içinde en sık santral sinir sistemi bulguları görülür. Letarjiden komaya kadar santral sinir sistemi baskılanması VPA zehirlenmelerinde görülebilir (4).

Spiller ve ark. (5) çalışmasına göre serum VPA seviyesi 850 mg/L'nin üzerindeki tüm olgularda koma, olguların %63'ünde entübasyon gerektiren solunum depresyonu, %25'inde hipotansiyon gözlenmiştir. Metabolik sorunlardan, hipernatremi,

hipokalsemi, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve hiperamonyemi ile karşılaşılabılır (5).

Özellikle yüksek anyon açıklı metabolik asidoz kötü prognoz göstergesidir. Kemik iliği süpresyonuna bağlı trombositopeni ve pansitopeni gözlenebilir. Akut zehirlenmede nadiren pankreatit, hepatotoksisite ve böbrek yetmezliği görülebilir. Valproik asit ilişkili hiperamonyemik ensefalopati (VHE) bilinç değişiklikleri, tek veya iki taraflı nörolojik bulgular ve artış nöbet sıklığı şeklinde tanımlanmış bir klinik durumdur. VHE, serum VPA seviyesinden bağımsız olarak görülebilir (3).

Bizim olgumuzda başvuru anında yapılan fizik muayenede anormal bir bulgu saptanmadı. Genel durumu iyi, Glaskow Koma Skalası puanı 15'ti ancak uykuya meyilliydi. Vital bulguları normal olarak değerlendirildi. Hastanın kan sayımında patolojik bulgu görülmedi. Serum amonyak seviyesi normal referans aralıklarındaydı. Hastanın elektrolit imbalansı yoktu. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri olağandı. Ancak kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve laktat yüksekliği dikkati çekmekteydi.

Yüksek doz VPA alan olguların çoğunda destek tedavisi yeterli olmaktadır. İlaç alımından itibaren 18 saatte kadar 1g/kg dozunda aktif kömür uygulanması önerilmektedir (6). Aktif kömür uygulanırken nazogastrik yol ile verilmemesi, özellikle santral sinir sistemi baskılanması olan hastalarda ancak kafli entübasyon kanülü ile entübe edildikten sonra nazogastrik tüp ile aktif kömür uygulanması önemlidir. Geliş anında bilinç durumu, solunum yolunu korumakta güçlük çekebilecek hastalarda entübasyon seçeneği değerlendirilmelidir. Vital bulgulardaki anormalliklerin, örneğin hipotansiyonun uygun yaklaşımlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. VPA zehirlenmelerinde, oksidasyon mekanizmalarında etkili olan levokarnitin kullanımı tavsiye edilmektedir (7). Semptomatik olgularda damardan 100 mg/kg dozunda maksimum doz 6 gram olacak şekilde 30 dakikada levokarnitin yüklemesi yapılabilir. Yükleme sonrasında 15mg/kg'dan günde 4-6 defa olacak şekilde idame tedavisine geçilmelidir. Asemptomatik olgularda oral L-karnitin uygulanabilir.

Arslanköylü ve ark. (8) 4000 mg uzun etki süreli valproik asite maruz kalmış bir olguyu bildirmişlerdir. Bu olguda başvuru anındaki fizik muayenede hastanın genel durumunun kötü ve bilincinin kapalı olduğu, başlangıç tedavisi olarak levokarnitin başlandığı ancak solunum sıkıntısı ve hava yolunu korumada güçlük sebebiyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (8).

Bizim olgumuzda da, rutin destek tedavilerinin yanısıra levokarnitin tedavisi 3x1 g olacak şekilde oral yolla başlandı.

Yüksek doz (300mg/L'den fazla) serum VPA seviyesi varlığında, molekülün plazma proteinlerine bağlanma oranlarında azalmaya bağlı olarak serbest serum VPA miktarı artış göstermektedir. Ayrıca valproik asitin düşük molekül ağırlığına ve düşük dağılım hacmine sahip olması ekstrakorporeal yöntemlerle uzaklaştırılmasını daha olanaklı hale gelmektedir (9).

Temel ve ark. (10), yüksek doz VPA alımı sonrası santral sinir sistemi baskılanması olan hasta hemodiyaliz ile etkili şekilde tedavi ettiklerini bildirmiştir.

Al Aly ve ark.nın çalışmasında, inotrop ihtiyacı ve solunum yetmezliği olan VPA zehirlenmesi olgusunun hemodiyaliz ile tedavi edildiği bildirilmiştir (2).

Yine sunulan bir olgu örneğinde serum VPA seviyesi 300 mg/L'nin üzerindeyse ekstrakorporeal yöntemlerin başarılı olabileceği bildirilmiştir (11).

Ghannoum ve ark. Valproik asit zehirlenmelerinde mutlak hemodiyaliz endikasyonlarını, serum VPA konsantrasyonu 1300 mg/L (9000 μ mol/L)'nin üzerindeyse ve VPA zehirlenmesine bağlı şok veya serebral ödem varlığı olarak, rölatif endikasyonlarını ise, serum VPA konsantrasyonu 900 mg/L (6250 μ mol/L)'nun üzerindeyse, mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektiren solunum depresyonu ve koma varlığı, akut hiperamonyemi, kan gazında serum pH \leq 7.10 olarak bildirmişlerdir (12).

Hastanın başvuru anında alınan kan gazında pH değeri 7.23 olarak ölçülmüştü. Artmış anyon açıklı metabolik asidozunun ve laktat yüksekliğinin ilaç alımının üçüncü saatinde ortaya çıkması sebebiyle hastaya bir seans hemodiyaliz uygulandı. Hemodiyaliz sonunda hastanın serum VPA seviyelerinin hızla düştüğü, kan gazında metabolik asidozun ve laktat yüksekliğinin ortadan kalktığı görüldü. Düşüncemize göre zehirlenmenin erken saatlerinde hemodiyaliz ile ilacın uzaklaştırılması ve asidozun tedavi edilmesi hastada izlemde gelişebilecek daha ağır laktik asidoz ve organ yetmezliklerini engelledi.

Thanacoody'nin çalışmasında da serum VPA düzeyinin 850 mg/L'nin üzerinde olması, ciddi hiperamonyemi varlığı, elektrolit imbalansı ve asid baz dengesizliği durumunda, VPA'nın ekstrakorporeal yolla uzaklaştırılması önerilmiştir (13).

Valproik asitin ekstrakorporeal olarak uzaklaştırılması ile ilgili yayınlanmış randomize kontrollü çalışma yoktur. Bundan dolayı VPA zehirlenmesinde sınırları tam olarak belirlenmiş bir ekstrakorporeal tedavi endikasyonu yoktur. Bu sebeple her hastanın kendi klinik durumu göz önünde bulundurularak tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önemlidir. Hastanın aldığı ilacın miktarı, alım süresi, fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları kadar klinik gidişinin takibi de mühimdir.

Olgumuzun ilaç alımını takiben üç saat içinde kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz saptanması, uykuya meyil bulgusunun ortaya çıkması ve laktat yükselmesi hastanın kötü prognozunu olabileceğini düşündürmüştür (3). Valproik asit plazma düzeyinin altıncı saatte en yüksek seviyesine çıkacağı bilindiğinden ve hastamızın da geç salınımlı tablet aldığı göz önünde bulundurulduğunda hastada proaktif davranılmış ve ekstrakorporeal yöntemle ilaç uzaklaştırma yöntemine başvurulmuştur. Sunulan vaka literatürdeki diğer vakalardan hastanın klinik bulguları ağırlaşmadan ve organ yetmezlikleri gelişmeden ilaç uzaklaştırılması yapıldığı için farklılık göstermektedir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların ekstrakorporeal yöntemlerle uzaklaştırılmasında plazma

değişimi kullanılmasına rağmen valproik asitin farmakolojik özellikleri nedeniyle yüksek doz alım sonrası zehirlenme durumunda hemodiyaliz ilaç uzaklaştırmada etkilidir (12). Valproik asit zehirlenmelerinde alınan dozun miktarına bağlı olarak plazma proteinlerine bağlanmasının azalması, serumda serbest miktardaki VPA seviyelerinin artmasına ve toksik etkilerin daha fazla ortaya çıkmasına sebebiyet verebilmektedir. Valproik asit molekül yapısı itibarıyla diyalize edilebilir bir maddedir. Yüksek doza maruziyet durumlarında plazma proteinlerine bağlanan miktarın azalması, serbest VPA molekül miktarının artmasına bağlı olarak toksik etkilerin daha fazla olması kaçınılmaz olacaktır. Bu sebeple hastaların maruz kaldığı VPA miktarının fazla olduğu durumlarda ve özellikle metabolik asidoz ve laktat yüksekliği varlığında, plazma proteinlerine bağlanmamış, serbest halde bulunan VPA moleküllerinin ekstrakorporeal yolla uzaklaştırılmasının izlemde gelişebilecek organ yetmezlikleri için koruyucu olacağı düşünülmüştür. Son olarak ilaç zehirlenmeleri gibi dinamik klinik süreçlerin takibinde gelişen bulguların titizlikle takip edilmesi ve eğer hasta başvurusu birinci ve ikinci derece sağlık kuruluşlarına yapılmışsa hastalara ilk müdahalelerin yapılmasının ardından ileri merkezlere yönlendirilmesi, tedaviye erken başlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: Overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:789-801.
2. 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.
3. Doyon S. Anticonvulsants. In: Goldfrank LR, Howland MA, Flomenbaum NE (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York, NY: McGraw Hill, 2011:47-705,706.
4. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26:110.e3-6
5. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:755-60.
6. Farrar HC, Herold DA, Reed MD. Acute valproic acid intoxication: Enhanced drug clearance with oral-activated charcoal. *Crit Care Med* 1993;21:299-301.
7. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996;20:55-8.
8. Arslanköylü AE, Alakaya M, Akylmaz E, Çelik Y, Delibaş A. Severe valproic acid intoxication responding to hemodialysis. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2017;4:77-9.
9. Jung J, Eo E, Ahn KO. A case of hemoperfusion and l-carnitine management in valproic acid overdose. *Am J Emerg Med* 2008;26:388.e3,4.
10. Temel V, Arıkan M, Temel G. High-flux hemodialysis and levocarnitine in the treatment of severe valproic Acid intoxication. *Case Rep Emerg Med* 2013;2013:526469.
11. Ghannoum M, Laliberte M, Nolin TD, Mactier R, Lavergne V, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP work group. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:454-65.