



# Hemodiyalize Yanıt Veren Ağır Valproik Asit Zehirlenmesi

## Severe Valproic Acid Intoxication Responding to Hemodialysis

Ali Ertuğ Arslanköylü<sup>1</sup>, Mehmet Alakaya<sup>1</sup>, Esra Akyılmaz<sup>2</sup>, Yalçın Çelik<sup>2</sup>, Ali Delibaş<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Öz

Valproik asit epilepsi hastalarında yaygın olarak kullanılmakta ve terapötik aralığının dar olması nedeniyle kolaylıkla zehirlenmelere yol açabilmektedir. Burada valproik asit zehirlenmesinde hemodiyalizin etkili olduğu bir çocuk olgu sunulmuştur. Epilepsi ve mental motor retardasyon tanıları ile izlenmekte olan 14 yaşında erkek hasta yüksek doz valproik asit alma sonrası çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Serum valproik asit düzeyi 710 µg/mL saptandı. İzlem sırasında yaşamsal bulguları dengede olan ve destek tedavi ile serum valproik asit ve amonyak düzeylerinde düşme gözlenen hasta, yatışının üçüncü gününde genel durumunun kötüleşmesi ve serum amonyak ve laktat düzeylerinin yükselmesi nedeniyle hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz sonrası genel durumu düzelen, serum valproik asit ve amonyak düzeyleri düşen hasta çocuk servisine devir edildi. Ağır valproik asit zehirlenmesinde hemodiyaliz etkili bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Bu olguda destek tedavi ile takip edilen hastalarda, genel durumun bozulması durumunda geç dönemde de hemodiyalizin etkili olabileceği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Valproik asit, zehirlenme, hemodiyaliz

### Abstract

Valproic acid is a commonly used antiepileptic drug which causes intoxication easily due to its narrow therapeutic window. Here, we present a child with valproic acid poisoning who responded to hemodialysis. A 14-year-old male patient with epilepsy and mental motor retardation was admitted to the pediatric intensive care unit due to valproic acid intoxication. Plasma valproic acid level was 710 µg/mL. The patient's vital signs were stable and a decrease was observed in the valproic acid and ammonia levels with supportive treatment at the beginning. On the third day of the admission, hemodynamic and mental status of the patient deteriorated, plasma ammonia and lactate levels elevated, thus, we decided to perform hemodialysis. After hemodialysis, the patient's hemodynamic status and mental function improved in conjunction with the reduction in valproic acid, ammonia and lactate levels. Thus he was transferred to the pediatric ward. Hemodialysis may be considered an effective treatment choice for severe valproic acid intoxication. Here, it was shown that hemodialysis may also be effective in patients with deteriorated general status under supportive treatment in the late phase of valproic acid intoxication.

**Keywords:** Valproic acid, intoxication, hemodialysis

### Giriş

Valproik asit (VA), epilepsi hastası çocuklarda yaygın olarak kullanılan ve terapötik aralığının dar olması nedeniyle kolaylıkla zehirlenmelere neden olabilen anti-epileptik bir ilaçtır. VA zehirlenmesi hafif bilinç bozukluğu ve letarjiden koma ve ölüme kadar farklı klinik tablolara neden olabilir. VA'nın gastrointestinal sisteme olan yan etkileri arasında bulantı, diyare, kusma, pankreatit, metabolik etkiler arasında lökopeni, anemi, trombositopeni, kanama, hipofibrinojenemi, 'yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, hiperosmolarite, hipernatremi, hipokalsemi, hipoglisemi, methemoglobinemi, rabdomiyozis,

akut böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, hipotermi, hipotansiyon, taşikardi sayılabilir.<sup>1,3</sup> Tedavinin temelini destek tedavisi oluşturur. VA zehirlenmesinin özgül bir antidotu veya tedavi rehberi yoktur. Ancak bazı çalışmalarda klinik sonuçları net olmasa da, VA alımına ikincil gelişen hiperamonyemi, karaciğer yetmezliği, koma varlığında, ağızdan verilen L-karnitin antidot olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir.<sup>1,2,4</sup> VA zehirlenmesinde hemodiyalizin etkili olduğuna dair nadir olgu sunumları bulunmaktadır.<sup>5,6</sup> Bu olgu sunumunda amacımız ağır VA zehirlenmesinde destek tedavisine yanıt vermeyen çocuk hastalarda hemodiyalizin etkin olduğu bir olgu sunarak ağır

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mehmet Alakaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

**E-posta:** drmehmetalakaya@mersin.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4424-7051

**Geliş Tarihi/Received:** 19.11.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.01.2017

©Telif Hakkı 2017 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği  
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

VA zehirlenmesi olgularında hemodiyaliz etkili olabileceğinin bildirilmesidir.

## Olgu

Epilepsi ve mental motor retardasyon tanıları ile izlenmekte olan 14 yaşında erkek hasta VA zehirlenmesi nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hastanın epilepsi nedeni ile kullandığı 500 mg VA içeren tablettten sekiz adet ağız yoluyla aldığı, ailesi tarafından dış merkeze götürüldüğü, burada hastaya mide yıkama işlemi yapıldığı ve aktif kömür uygulandığı ardından yoğun bakım ünitesinde izlenmek üzere birimimize sevk edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; genel durumu kötü, bilinç kapalıydı, pupiller izokorik, ışık yanıtı alınıyor. Ağrılı uyarıyı lokalize ediyor, sözel uyarıya yanıtı yoktu. Vücut sıcaklığı: 36,2 °C, kalp tepe atımı: 92/dk, solunum sayısı: 28/dk, kan basıncı: 100/60 mm/Hg, SaO<sub>2</sub>: %100 saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. İlk yatış esnasında laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 12,1 gr/dL, beyaz küre: 9840/mm<sup>3</sup>, eritrosit ortalama volümü: 81 fL, platelet: 234000/mm<sup>3</sup>, glukoz: 80 mg/dL, alanin aminotransferaz: 6,5 IU/L, aspartat aminotransferaz: 16 IU/L, Tpro/Alb: 7/4,2 gr/dL, üre: 10 mg/dL, kreatinin: 0,3 mg/dL, sodyum: 143 mEq/L, K: 4,1 mEq/L, kalsiyum: 8,4 mg/dL, P: 4,5 mg/dL, venöz kan gazı: pH: 7,31, HCO<sub>3</sub>: 21,8 mEq/L, BE: -2,9, PCO<sub>2</sub>: 47 mmHg, protrombin zamanı: 13,6 sn (11-15), uluslararası düzeltme oranı (INR): 1,1 (0,75-1,5), aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 32 sn (25-40), serum VA düzeyi: 710 µg/mL (50-100 µg/mL), amonyak 161 µmol/L (36-85 µmol/L), laktat 7,5 mmol/L (4,5-19,8 mmol/L) saptandı. Acil serviste çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi normal saptandı. Monitörize edilerek yakın takip edildi. Karnitin 100 mg/kg/gün, en çok 3 gr olacak şekilde başlandı. Kan gazı, kan şekeri, elektrolit, karaciğer ve böbrek işlev testleri ve hemogram takibi yapıldı. Hastanın 6. saat tetkiklerinde kan şekeri yüksekliği (430 mg/dL) saptanması üzerine üzerine kristalize insülin uygulandı. Serum kalsiyum düzeyinin düşük saptanması (5,8 mg/dL) üzerine kalsiyum-glukonat verilmeye başlandı. Sodyum (128 mEq/L), K (3 mEq/L) değerlerine göre sıvı elektrolit tedavisi yeniden düzenlendi. Hastanın solunum sıkıntısının başlaması ve oksijen saturasyonunun düşmesi üzerine hastaya rezervuarlı maske ile oksijen verildi. Bilinci kapalı olarak takip edilen hastanın yatışının üçüncü günü serum VA değeri düşerken amonyak (227 µmol/L) ve laktat (25 mmol/L) değerleri artmaya devam etti. Hastanın kan basınçlarının düşük seyretmesi üzerine serum fizyolojik ile yükleme yapıldı. Hastanın destek tedaviye rağmen Glasgow koma ölçeğinde artış olmaması, solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacının artması, yaşamsal bulgularının bozulması amonyak ve laktat düzeylerinin artmaya devam etmesi üzerine hemodiyaliz yapılmasına karar verildi. Diyaliz sonrası VA, amonyak ve laktat düzeyleri düşen hastanın

solunum sıkıntısı kayboldu, genel durumu iyileşti. Hemodiyaliz sonrası Glasgow koma ölçeği 7'den 15'e yükselen hasta çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine devir edildi.

## Tartışma

VA'nın toksik etki düzeneği gamma amino bütirik asit düzeyinin artması, sodyum kanallarının baskılanması, merkezi sinir sistemi baskılanması, üre döngüsüne etkisiyle aminoasit ve yağ asidi metabolizmasının bozulması (karaciğere toksik etki, metabolik bozukluk, beyin ödemi ve kemik iliği baskılanması) ile gerçekleşmektedir. Nörotoksik etkileri arasında baş ağrısı, ataksi, baş dönmesi, tremor ve komaya kadar değişen merkezi sinir sistemi baskılanması, beyin ödemi ve paradoksal nöbet sayılabilir.<sup>1,2,7,8</sup> İlacın karaciğerde oksidasyonu sonucu ortaya çıkan metabolitin sinir sistemi toksisitesi ve hiperamonyeminin nöronlarda toksik etkisi sonucu ilaç alımını takiben 48-72 saatte beyin ödeminin gelişebildiği bildirilmiştir.<sup>1,4</sup> Ayrıca hiperamonyeminin stupor, koma ve nöbet gelişmesinin nedeni olduğu düşünülmektedir.<sup>9</sup>

VA zehirlenmelerinde halen destek tedavisi öncelikli seçenektir. Ağız yoluyla VA alımı sonrasında yapılan mide yıkama işlemi ve tekrarlayan aktif kömür uygulanması ilacın emilimini azaltarak kan VA düzeyini azaltabilmektedir.<sup>1,2,10</sup> Ayrıca klinik sonuçları kesin olmasa da, VA alımına ikincil gelişen hiperamonyemi, karaciğer yetmezliği ve koma varlığında, ağız yoluyla kullanılan L-karnitin antidot olarak kullanılabilir.<sup>1,2,8</sup>

Karnitinin etki düzeneğinin VA zehirlenmesinde koma gelişmesine katkıda bulunun amonyak düzeyini düşürmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup> Papaseit ve ark.<sup>11</sup> karnitin ile başarılı şekilde VA inoksikasyonun olgularını tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Ancak bizim hastamız karnitin tedavisine yeterli yanıt vermedi. Temel ve ark.<sup>6</sup> en çok olgusuna benzer şekilde hemodiyaliz tedavisine yanıt verdi. Karnitin tedavisinin özellikle karnitin eksikliği olan olgularda daha etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Hastamızın karnitin tedavisine yanıt vermemesi hastada karnitin eksikliği olmamasına bağlı olabilir. Literatürde karnitine yanıt veren olgular olduğundan VA zehirlenmesi tedavisinde önce karnitin tedavisi başlanması ve tedaviye yanıt alınmaması halinde hemodiyaliz uygulanmasının yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Hemodiyaliz çocuk yoğun bakım ünitelerinde ağır zehirlenme olgularında kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir.<sup>12</sup> Hemodiyaliz 500 gr/mol'den küçük, suda çözünebilir, düşük miktarda dağılım gösteren ve plazma proteinlerine zayıf bağlanan toksinlerin vücuttan uzaklaştırılmasında etkindir.<sup>13</sup> Ciddi VA zehirlenmelerinde hemodiyalizin yanı sıra diğer beden dışı eliminasyon yöntemlerinden hemoperfüzyon ve hemofiltrasyon da tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Ancak literatürde VA zehirlenmelerinde hemodiyaliz uygulanmasının

etkinliği konusunda kapsamlı çalışmalar mevcut değildir. Konu ile ilgili çalışmalar genellikle olgu sunumları şeklindedir.<sup>5,6</sup> Mestrovic ve ark.<sup>5</sup> bizim olgumuza benzer şekilde VA zehirlenmesi olan 16 yaşında kız çocukta hemodiyalizin etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim hastamızda tek seans hemodiyaliz yeterli olurken Mestrovic ve ark.'nın<sup>5</sup> bildirdiği olguda üç seans hemodiyaliz yapılmıştır. Bunun nedeninin Mestrovic ve ark.<sup>5</sup> hastalarının başlangıç VA düzeyinin bizim hastamızdaki değerden daha yüksek olması olduğunu düşünmekteyiz. Gerçekten de Temel ve ark.<sup>6</sup> bizim hastamıza yakın VA düzeyi ile başvuran hastalarında tek seans hemodiyaliz tedavisinin yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca hemodiyaliz VA eliminasyonunu yaklaşık 10 kat arttırmaktadır.<sup>4</sup> Bu özelliklerinden ötürü akut zehirlenmelerde hemodiyaliz yararlı olabilir. Ayrıca hemodiyaliz ile kardiyak işlevlerin ve mental durumun düzeldiği gösterilmiştir.<sup>1</sup> Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon VA atılımını arttırmakta ve klinik sonuçlarda iyileşme sağlamaktadır. Bu yöntemlerin özellikle kliniği hızla kötüleşen, ilaç emilimi devam eden, karaciğer işlev bozukluğu gelişen ve serum VA düzeyi yüksek hastalarda uygulanması önerilmektedir.<sup>14</sup> Ancak hemodiyaliz halen VA zehirlenmelerinde öncelikli bir tedavi seçeneği olarak görülmemektedir. Ayrıca hemodiyalizin uygulama zamanı konusunda da görüş birliği yoktur. Bizim olgumuzda zehirlenmeden üç gün sonra hemodiyaliz uygulanması ve tedaviye yanıt alınması VA zehirlenmesinin geç dönemlerinde de hemodiyalizin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ağır VA zehirlenmesinde hemodiyaliz bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Bu olguda destek tedavisi ile takip edilen hastalarda, genel durumun bozulması durumunda geç dönemde de hemodiyalizin etkili olabileceği gösterilmiştir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.E.A., M.A., E.A., Konsept: A.E.A., M.A., Dizayn: A.E.A., M.A., Veri Toplama veya İşleme: A.E.A., M.A., A.D., Analiz veya Yorumlama: A.E.A., M.A., Literatür Arama: E.A., Y.Ç., A.D., Yazan: M.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:789-801.
2. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med.* 2008;26:110.e3-6.
3. Lackmann GM. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: discontinuation of treatment? *Pharmacology.* 2004;70:57-8.
4. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, et al. Acute valproate poisoning: pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism, and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:376-80.
5. Mestrovic J, Filipovic T, Polic B, Stricevic L, Omazic A, et al. Life-threatening valproate overdose successfully treated with haemodialysis. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2008;59:295-8.
6. Temel V, Arikan M, Temel G. High-flux hemodialysis and levocarnitine in the treatment of severe valproic Acid intoxication. *Case Rep Emerg Med.* 2013;2013:526469.
7. Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity. *Am J Emerg Med.* 1997;15:504-6.
8. Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, Egbers PH, Boerma EC, et al. Valproic acid intoxication: sense and non-sense of haemodialysis. *Neth J Med.* 2004;62:333-6.
9. Katiyar A, Aaron C. Case files of the Children's Hospital of Michigan Regional Poison Control Center: the use of carnitine for the management of acute valproic acid toxicity. *J Med Toxicol.* 2007;3:129-38.
10. Houghton BL, Bowers JB. Valproic acid overdose: a case report and review of therapy. *MedGenMed.* 2003;5:5.
11. Papaseit E, Farré M, López MJ, Clemente C, Campodarve I. A case acute valproic acid poisoning treated successfully with L-carnitine. *Eur J Emerg Med.* 2012;19:57-8.
12. Tekerek NÜ, Dursun A, Akyıldız BN. Çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen zehirlenme olgularının geriye dönük değerlendirilmesi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2016;3:21-6.
13. Hicks LK, McFarlane PA. Valproic acid overdose and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1483-6.
14. Doyon S. Anticonvulsants. In: Goldfrank LR, Howland MA, Flomenbaum NE(eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 7th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2002:614-30.