OLGU SUNUMU / CASE REPORT

AKUT VALPROİK ASİT İNTOKSİKASYONUNUN TEDAVİSİNDE L-KARNİTİN KULLANIMI

L-CARNITINE USAGE IN TREATMENT OF ACUTE VALPROIC ACID INTOXICATION

Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN[1], Erdal ÖZCAN[1], Ebru ÇANAKÇI[2], Filiz KARACA[3], AyşegüL ELBİR ŞAHİN[2], Pelin ŞEN[4]

[1]Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Erzurum Palandöken Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye
[3]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye
[4]Patnos Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ağrı, Türkiye

[1]Atatürk Training and Research Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinics, Ankara, Turkey
[2]Erzurum Palandöken State Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Erzurum, Turkey
[3]Erzurum Regional Training and Research Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinics, Erzurum, Turkey
[4]Patnos State Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Ağrı, Turkey

ÖZET

Valproik asit (VPA), günümüzde yaygın olarak kullanılan bir antiepileptiktir. Epilepsi tedavisi yanı sıra bipolar affektif bozukluk, şizoaffektif bozukluk, şizofreni ve migren proflaksisinde reçete edilmektedir (1). Kaza veya kasıtlı alımıyla akut intoksikasyonları bildirilmiştir. Olgularda koma, solunumsal yetmezlik, renal yetmezlik, akut pankreatit, santral sinir sistemi depresyonu, hepatotoksisite, lökositopeni, trombositopeni ve ölüm rapor edilmiştir (2). Bu yazıda antidepressan ve antipsikotik ilaç ile birlikte toksik doz VPA alan bir özkıyım olgusu sunularak, çoklu ilaç alımıyla gerçekleştirilen özkıyım gişimlerinde ayırıcı tanının önemi vurgulandı.

ANAHTAR KELİMELER: *Valproik asit, Karnitin, İntoksikasyon*

SUMMARY

Valproic acid (VPA) is a commonly used antiepileptic today. Apart from epilepsy, it has also been prescribed for bipolar affective disorder, schizo affective disorder, schizophrenia and migraine prophylaxis (1). Acute intoxication has been reported after it is taken by accident or deliberately. In the cases, coma, respiratory failure, renal failure, acute pancreatitis, central nervous system depression, hepatotoxicity, leukocytopenia, thrombocytopenia and death have been reported (2). In this article, the importance of differential diagnosis in suicide attempts that take place after multiple drug intake was stressed by presenting a suicide case which took VPA in toxic doses as well as antidepressant and antipsychotic drugs.

KEY WORDS: *Valproic acid, Carnitine, Intoxication*

GİRİŞ

Valproik asidin (VPA) kasıtlı veya kaza ile yüksek doz alımına bağlı akut intoksikasyon olguları görülebilmektedir (3). Terapötik aralığının dar olması ve epilepsi tedavisi yanısıra psikiyatrik tedavilerde de kullanılıyor olması, zehirlenme olgularında artışa yol açmaktadır (4). Valproik asitin bazı yan etkileri doz bağımlı olmamakla beraber, 1800 mg'ın üstündeki günlük doz ve 100 µg mL^{-1} üstündeki kan seviyelerinde toksik etkileri gözlemlenebilmektedir (5). Valproik asit intoksikasyonu ağır seyreden olgularda koma, hemodinamik instabilite, kemik iliği depresyonu, serebral ödem, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölümle sonuçlanabilir (6). Mekanik ventilasyon desteği, serebral ödem gelişen veya solunumu deprese olan hastalarda havayolunun koruması amacıyla uygulanabilir (2). Karnitin tedavisinin VPA intoksikasyonuna bağlı komanın geri döndürülmesinde, hepatotoksisiteden korunmada önemli yeri bulunmaktadır (7). Bu olgu sunumunda özkıyım amacıyla antidepresan ve antipsikotik ilaç yanında yüksek doz VPA alımı da olan bir hastanın tanı ve tedavisi tartışılmıştır.

Çıkar çatışması/*Conflict of Interest*: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ *Authors do not report any conflict of interest.*
Geliş tarihi/*Received*: 29/01/2016 Kabul tarihi/*Accepted*: 05/03/2016
Yazışma Adresi (Correspondence):
Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Bilkent Ankara, Türkiye
E-posta (E-mail): draycaozcan@gmail.com

OLGU

Yirmidört yaşında, 163 cm boyunda ve 68 kg bayan hasta, özkıyım amaçlı oral olanzapin, essitalopram, fluoksetin ve VPA alması nedeniyle uykuya meyilli olarak acil servise başvurdu. Özgeçmişinde depresyon tanısı olan hastaya mide lavajı ve aktif kömür uygulandı. Genel durumunun ve bilincinin bozulması nedeniyle yoğun bakım ünitemize kabul edildi. İnvaziv olarak arteriyel kan basıncı, elektrokardiyogram (EKG) ve oksijen saturasyonu (SpO_2) monitörize edildi. Fizik muayenesinde, genel durumu orta, uykuya meyilli, glaskow koma skoru (GKS): 13 (E3V4M6), kan basıncı: 120/75 mmHg, nabız: 100 dk^{-1}, solunum sayısı: 14 dk^{-1}, ateş: 37°C, SpO_2: % 96 olan hastanın EKG'sinde sinüs taşikardisi gözlemlendi. Solunum sistemi muayenesinde; her iki hemitoraks solunuma eşit olarak katılıyordu ve solunum sesleri normal olarak değerlendirildi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde, S1 ve S2 ritmik ancak taşikardikti. Ek ses ve üfürüm yoktu. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Kan gazı değerleri normaldi. Plazma VPA düzeyi 556 µg mL^{-1} olarak bulundu. Hastanın biyokimyasal parametrelerinde; Na:149 mEq L^{-1}, Ca:6,9 mg dL^{-1}, hemogramında lökosit sayısı 3800 mm^{-3} olarak tespit edildi. Olgumuzun ilaç alımından 12 saat sonra bilinci kapandı. Yapılan nörolojik muayenesinde bilinç kapalı, okülosefalik refleks +/+, kornea refleksi +/+, pupiller izokorik, bilateral alt ekstremitelerde indüklenebilir klonusu mevcuttu. Hunter'ın Serotonin Toksisite kriterlerine (8) göre indüklenebilir klonus yanı sıra ajitasyon veya terleme bulunmadığından "Serotonin Sendromu" tanısından uzaklaşıldı. Oksijen altında (4 L dk^{-1}) kan gazı değerleri Ph: 7,23, PCO_2: 62 mmHg, PO_2: 90 mmHg, HCO_3: 26 mEq L^{-1}, BE: -2, SPO_2: %89 olarak belirlendi. Asidotik ve hiperkapnik olan hasta GKS: 5 (E1-2V1M2) puana gerilemesi üzerine entübe edildi. Valproik asit intoksikasyonu ile uyumlu olarak koma, solunum depresyonu gelişen, hipernatremi, hipokalsemi ve lökositopenisi olan hastaya L-karnitin, 100 mg kg^{-1} 30 dk^{-1} IV yükleme tedavisi, devamında bilinci açılana kadar 15 mg kg^{-1}, 6x1 idame tedavisi uygulandı. Bu tedavi ile VPA'nın kan düzeyleri önce 303 ve sonra 124 µg mL^{-1} olarak bulundu. Bilinci açılan, solunumsal parametreleri normale dönen hasta ekstübe edildi. Hemodinamik olarak stabil, karaciğer ve renal fonksiyonları normal olan hasta mobilize edildi. Özkıyım düşünceleri devam eden hasta ileri tetkik ve tedavi için psikiyatri bölümüne devir edildi.

TARTIŞMA

Çoklu ilaç alımıyla gerçekleşen özkıyım olgularında tanı dikkatli bir anamnez alınarak ve klinik bulgular değerlendirilerek konulabilmektedir. Hastamızın aldığı serotonin reuptake inhibitörleri ve valproik asid serotonin sendromuna yol açan ilaçlar arasında bulunmaktadır. Serotonin sendromunun klinik bulguları; mental durum değişiklikleri, otonomik disfonksiyon ve nöromuskuler uyarılmadan oluşan bir triadı içermektedir. Serotonin sendromu tanısı için "Hunter kriterlerinin" daha hassas ve spesifik olduğu bildirilmektedir (8). Isbister ve ark (9) klonus gibi serotonin sendromuna daha spesifik belirtileri kapsayan Hunter kriterlerini önermektedir. Hastamızda öncesinde seratonin reuptake inhibitörleri kullanımının olması, bilincinin kapanması, indüklenebilir klonusunun varlığı serotonin sendromunu desteklerken, Hunter Serotonin Toksisite kriterlerini tam karşılamayan kliniği nedeniyle bu ön tanıdan uzaklaşılmıştır.

Literatürde bizim olgumuza benzer olarak major depresyon tanısı olan, yüksek doz essitalopram, mirtazapin ve VPA alan ve ölümle sonuçlanan özkıyım olgusu bildirilmiştir (10). Serotonin reuptake inhibitörlerinin trisiklik antidepresanlar gibi klasik antidepresan ilaçlara göre daha az toksik olduğu düşünülmesine rağmen, çoklu ilaç alımlarında ve aşırı dozlarında ölümcül olabileceği rapor edilmiştir (10).

Valproik asidin kullanım sıklığının artmasına ve endikasyonlarının fazlalığına bağlı olarak akut VPA intoksikasyonu bildirimleri gün geçtikçe artmaktadır (11). Valproik asitin bazı yan etkileri doz bağımlı olmamakla beraber, 1800 mg'ın üstünde günlük doz ve 100 µg mL^{-1} üstündeki kan seviyesinde toksik etkileri gözlenmektedir (5). Toksisitenin en sık belirtisi, koma ve serebral ödemden hafif sersemliğe kadar değişen santral sinir sistemi depresyonudur. Kan seviyeleri 180 µg mL^{-1}' nin üzerinde ağır santral sinir sistemi depresyonu gelişmektedir. Serebral ödem 12 saatten 4 güne kadar değişen bir aralıkta klinik olarak belirti verebilir. Kalp bloğu, pankreatit, akut renal yetmezlik, lökositopeni, trombositopeni, anemi, optik sinir atrofisi, akut solunumsal sıkıntı sendromu (ARDS) gelişebilmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik, hiperamonyemi, metabolik asidoz, hipernatremi ve hipokalsemi tespit edilebilir (12). Hastamızda biyokimyasal olarak hipernatremi, hipokalsemi ve hemogramında lökositopeni olması VPA intoksikasyonu tanısıyla uyumludur.

Tedavide; erken dönemde aktif kömür verilmesi, elektrolit ve kan gazı takibi, hemodinami açısından sıvı resusitasyonu ve gerekirse inotrop ilaç uygulanması önerilmektedir (6). Hastalarda solunum depresyonu gelişirse havayolunu korumak amaçlı entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilmektedir (2). Bu olguda da karaciğer enzimlerinde yükselme gözlemlenmezken, koma ve solunum depresyonu oluşmuştur. Plazma VPA düzeyi 556 µg mL^{-1} olan hastaya L-karnitin 100 mg kg^{-1} 30 dk^{-1} IV yükleme tedavisi, devamında bilinci açılana

kadar 15 mg kg^{-1} , 6x1 idame tedavisi uygulanmıştır. Tedavi protokolünde kesin bir uygulama olmamakla beraber 50 mg kg^{-1} $gün^{-1}$ uygulanan hastalar da vardır (13). Hastamızın kontrol kan VPA düzeyleri sırasıyla 303 ve 124 µg mL^{-1}''ye gerilemiştir. Bilinci açılmış, solunumsal parametreleri normale dönmüş ve ekstübe edilmiştir. Karnitin tedavisinin komanın geri döndürülmesinde, hepatotoksisiteden korunmada önemli yeri bulunmaktadır (3). Ishikura ve ark (7) L-karnitin tedavisinin komadan geri dönüşümü hızlandırdığını belirtmiştir. Sonuçta tedavi ile verilen ekzojen karnitin, VPA'e bağlanarak, β- oksidasyon sürecini ve asetil-CoA üretimini artırarak, üre sentezinin inhibisyonunu azaltmakta ve amonyak seviyelerini düşürmektedir. Valproik asit ile indüklenen hiperamonyemik ensefalopati tedavisinde amonyak seviyelerinin karnitin tedavisiyle etkili şekilde düştüğü gösterilmiştir (14). Hiperamonyemi veya karaciğer disfonksiyonu olmayan VPA intoksikasyonu olgularında da karnitin tedavisiyle VPA metabolizmasının normale döndüğü gözlenmiştir (15). "Pediatric Neurology Advisory Committee" VPA'nın yüksek kullanım dozlarında karnitin desteğini önermektedir (2). Perrott ve ark (16) tarafından bildirilen olgularda, karnitin ile hastaların klinik olarak iyileştiği ve bu tedavinin yan etkisi olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca intoksikasyon tedavisinde karnitin tedavisine ek olarak hemodiyaliz uygulanabilmektedir. Minville ve ark (13) VPA intoksikasyonunda karnitin ve hemodiyaliz tedavisini kombine kullanarak sekelsiz iyileşme sağlamışlardır. Yine aynı şekilde akut ensefalopati gelişen başka bir olguda da serebral ödemin oluşması karnitin ve hemodiyaliz uygulamaları ile önlenmiştir (17). Graudins ve ark (18) hemoperfüzyonun yarar sağladığı kanaatindedir, ancak aksini bildiren yayınlar da mevcuttur (6). Diyaliz, terapötik serum konsantrasyonlarında etkili olmamakla beraber, serbest ilaç fraksiyonunun arttığı yüksek doz maruziyetlerinde etkilidir (19). Bizim olgumuzda ise diyaliz planlanmış ancak karnitin tedavisiyle bilincinin açılması, VPA düzeylerinin düşmesi üzerine uygulanmamıştır. İnvaziv girişim olan hemodiyalize gerek kalmaksızın, sadece karnitin tedavisiyle sekelsiz iyileşme sağlanmış, VPA intoksikasyonuna bağlı komanın iyileşmesinde karnitin etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, VPA intoksikasyon olgularının ölümcül seyredebileceği unutulmamalıdır. Ağır olgularda destek tedavi yanında hemodiyaliz ve karnitin tedavisi akılda tutulmalıdır. Ancak karnitin tedavisinin ağır zehirlenme olgularında yaygın kullanımı olmasına ve zararlı etkisi henüz gözlenmemesine rağmen kesin bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Biz de bu tedavinin etkili olduğunu düşünmekle beraber özellikle doz, süre ve protokol konularıyla ilgili daha çok çalışmanın yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, Egbers PH, Boerma EC, van der Voort PH. Valproic acid intoxication: sense and non-sense of haemodialysis. Neth J Med 2004; 62: 333-336.
2. Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? Crit Care 2005; 9: 431-440.
3. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 755-760.
4. Gök Ş. Antiepileptik İlaç Zehirlenmeleri. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006; 2:112-120.
5. Tank JE, Palmer BF. Simultaneous "in series" hemodialysis and hemoperfusion in the management of valproic acid overdose. Am J Kidney Dis 1993; 22: 341-344.
6. Hicks LK, McFarlane PA.Valproic acid overdose and haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1483-1486.
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: 55-58.
8. Majewska M, Szponar J, Pyra E, Kostek H, Kujawa A. Serotonin syndrome in the course of drug-poisoning--case presentation. Przegl Lek 2011; 68: 523-526.
9. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. Med J Aust 2007; 187: 361-365.
10. Salomone A, Di Corcia D, Gerace E, Vincenti M. A fatal case of simultaneous ingestion of mirtazapine, escitalopram, and valproic acid. J Anal Toxicol 2011; 35: 519-523.
11. Sztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 789-801.
12. Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33: 279-284.
13. Minville V, Roche Tissot C, Samii K. Haemodialysis, L-carnitine therapy and valproic acid overdose. Ann Fr Anesth Reanim 2004; 23: 357-360.
14. Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. Clin Toxicol (Phila) 2009; 47: 101-111.
15. Murakami K, Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Muro H. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. Epilepsia 1996; 37: 687-689.
16. Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. Ann Pharmacother 2010; 44: 1287-1293.
17. Alluin A, Jezequel J, Gauthier N, Desmaretz JL, Canevet C. Acute valproic acid intoxication: interest of a treatment by extracoporeal elimination combined with L-carnitine. Ann Fr Anesth Reanim 2011; 30: 752-754.
18. Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose--treatment with charcoal hemoperfusion. J Toxicol Clin Toxicol 1996; 34: 335-341.
19. Pinkston R, Walker LA. Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity. Am J Emerg Med 1997;15: 504-506.