

## Serum Karnitin Düzeyi Düşük olan Hafif Ensefalopatili Bir Olguda Valproik Asit Kullanımına Bağlı Ağır Ensefalopati

Valproic Acid-Associated Severe Encephalopathy in A Patient with Low Serum Carnitine Level and Slight Encephalopathy

Mustafa ÜLKER, Hüseyin SARI, Dilek ATAKLI, Baki ARPACI

*Epilepsi* 2004;10(3):169-172

Otuz yaşındaki kadın hastada, dört gün önce kullanmaya başladığı valproik asit (VPA) tedavisi sonrasında ortaya çıkan ensefalopati tablosu ile birlikte ağır elektroensefalografi (EEG) disorganizasyonu, düşük serum karnitin düzeyleri ve hafifçe artmış serum amonyak düzeyleri saptandı. Valproik asit kullanımı kesilip, karnitin tedavisine başlanmasıyla birlikte EEG bulguları hızla düzeldi. Düşük serum karnitin düzeyleri zemininde VPA kullanımı, hepatik disfonksiyon olmaksızın da akut ensefalopati tablosuna yol açabilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Antikonvulsan/yan etki; beyin hasarı; karnitin/kan/yetmezlik/terapötik kullanım; valproik asit/yan etki.

A thirty-year-old female patient developed encephalopathy, together with severe EEG disorganization, decreased serum carnitine and slightly elevated ammonium levels after four days of valproic acid (VPA) administration. After cessation of VPA therapy and initiation of carnitine supplementation, a rapid improvement was observed in EEG and clinical findings. Valproic acid may be associated with acute encephalopathy in patients with low serum carnitine levels even in the absence of hepatic dysfunction.

**Key Words:** Anticonvulsants/adverse effects; brain injuries; carnitine/blood/deficiency/therapeutic use; valproic acid/adverse effects.

Proteine bağlı lizin amino asidinden sentezlenen karnitin (3-hidroksi 4-N-trimetilaminobütirikasit) temel bir hücre içi molekülüdür.<sup>[1]</sup> Karnitin başlıca yağ asitlerinin mitokondriyal membrandan taşınması ve potansiyel olarak toksik metabolik ara ürünlerin açıl karnitin şeklinde atılımı olmak üzere, hücre metabolizmasında önemli rol üstlenir.<sup>[2]</sup>

İlk karnitin eksikliği tablosu lipid depo hastalıklarında izole kas karnitin eksikliği olarak tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Gerçek primer sistemik karnitin

eksikliği daha sonraları ortaya konmuştur. Burada defekt, karnitinin sodyuma bağlı membran taşınmasında çeşitli dokularda ortaya çıkan bozukluktur; bu durum klinik tabloya hipoglisemi, ensefalopati, miyopati ve kardiyomiyopati olarak yansiyabilir. Plazma, kas ve karaciğer karnitin düzeyleri bu hastalarda çok düşük düzeydedir.<sup>[1]</sup>

Günümüzde iyi bilinen bir tablo olan ikincil karnitin eksikliği ise beta-oksidasyon bozukluğunun bulunduğu birçok kalıtsal metabolik hastalıkta görülebilmektedir.

Dergiye geliş tarihi: 29.04.2004 Düzeltme isteği: 10.08.2004 Yayın için kabul tarihi: 28.11.2004

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Mustafa Ülker, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, 34147 Bakırköy, İstanbul.  
Tel: 0212 - 543 65 65 / 407 Faks: 0212 - 572 57 57 e-posta: m23ulker@yahoo.com

Yağ asitlerinin beta-oksidasyon bozukluğu plazma ve dokulardaki açıl/serbest karnitin oranını artırarak serbest karnitin depolarında azalmaya yol açar. Mitokondriyal beta-oksidasyon, sık kullanılan bir anti epileptik olan valproik asit (VPA) tarafından inhibe edilir. Kronik VPA kullanımı sırasında yağ asitlerinin beta-oksidasyonunun başka bir yoldan (omega-oksidasyon) gerçekleştiği ve bu sırada serbest karnitin tüketildiği düşünülmektedir. Bir diğer görüş ise, VPA'nın kendisinin bir çeşit kısa zincirli yağ asidi olduğu ve beta- ya da omega-oksidasyona girerek karnitin tüketimine yol açtığı şeklindedir. Bununla birlikte, VPA kullanan hastalarda ortaya çıkan karnitin eksikliğinin kesin nedeni bilinmemektedir.<sup>[3]</sup>

### OLGU

Otuz yaşında kadın hasta polikliniğimize başında ağırlık hissi ve hareketlerinde yavaşlama şikayetiyle başvurdu. Öyküsünde, bir gün önce evde birkaç saat süren bilinç bulanıklığı, bulantı-kusma ve yürümede dengesizlik vardı. Ayrıca, hastanın yaklaşık iki yıldır halsizlik ve başında boşluk hissi gibi spesifik olmayan yakınmaları olduğu ve buna yönelik antidepresanlar da dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar kullandığı öğrenildi. Beş gün önce benzer şikayetlerle başvurduğu bir merkezde çekilen elektro-

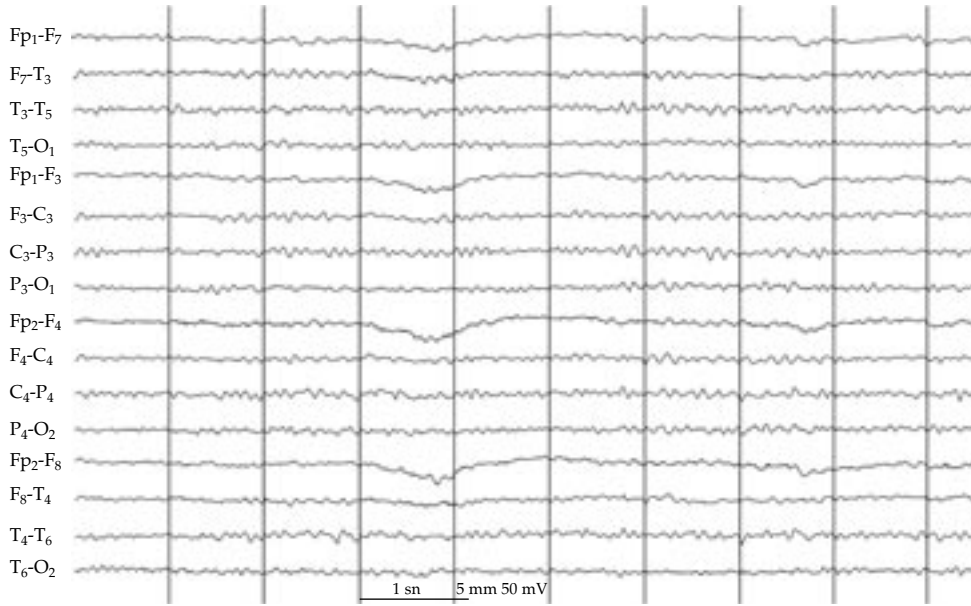
ensefalografide (EEG) kısa süreli simetrik yavaş dalga aktiviteleri görülmesi üzerine 1000 mg/gün VPA tedavisine başlandığı öğrenildi. Özgeçmişinde herhangi bir sistemik veya nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Aile öyküsünde de herhangi kalıtsal bir hastalık veya benzer şikayetleri olan aile bireyi bulunmuyordu. İlk nörolojik muayenesinde, hafifçe yavaşlamış, fakat akıcı bir konuşma ve hafif düzeyde gövde ataksisi dışında bir özellik yoktu.

Kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görünümünde (MRG) anormal bir bulguya rastlanmadı. Başvurduğu gün çekilen EEG'de, her iki hemisferde 2-3 Hz frekanslı yaygın simetrik delta aktivitesi görüldü (Şekil 1). Ertesi gün alınan kandaki VPA düzeyi 103.80 Ug/ml olarak ölçüldü. Aynı gün venöz kandan ölçülen serum amonyak düzeyi 80 mg/dL (üst sınır 80 mg/dL), serum laktat ve piruvat düzeyleri sırasıyla 29.7 mg/dL (üst sınır 22 mg/dL) ve 1.70 mg/dL (üst sınır 1 mg/dL) bulundu. Karaciğer, böbrek ve tiroit fonksiyon testleri ile diğer laboratuvar incelemeleri normaldi. Tekrarlanan EEG çekimlerinde de benzer aktivite gözlemlendi. Valproik asit tedavisi kesilip EEG çekimleri tekrarlandığında EEG'nin hızla düzelmeye başladığı görüldü. Serum karnitin düzeyleri ölçüldüğünde, total karnitin 19.46 µmol/L (alt sınırı 34 µmol/L), serbest



ŞEKİL 1

Valproik asit kullanımının beşinci gününde çekilen EEG'de her iki hemisferde yaygın 2-3 Hz frekanslı delta aktivitesi.



ŞEKİL 2

Valproik asit kesildikten dört hafta sonra çekilen EEG'de hafif biyoelektrik aksama.

karnitin 12.50  $\mu\text{mol/L}$  (alt sınırı 25  $\mu\text{mol/L}$ ) ve açıl karnitin 6.91  $\mu\text{mol/L}$  (referans aralığı 5-30  $\mu\text{mol/L}$ ) bulundu. Açıl karnitinin serbest karnitine oranı 0.55 idi (normal üst sınır 0.4). Primer karnitin eksikliğini araştırmak için yapılan kas biyopsisi normal bulundu. Taniya yardımcı olabileceğini düşündüğümüz elektromiyografi (EMG) incelemesi teknik nedenlerden dolayı yapılamadı. Hastadaki serum karnitin eksikliğinin VPA kullanımına bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü ve 2 gr/gün dozunda oral L-karnitin tedavisine başlandı. İki hafta sonra, serum karnitin düzeylerinde açıl karnitinin serbest karnitine oranı 0.46'ya düştü. Elektroensefalografideki düzelmeye paralel bir şekilde, hastanın şikayetleri ve silik nörolojik bulguları da tamamen düzeldi. Dört hafta sonra çekilen EEG'de hafif biyoelektrik aksama izlendi (Şekil 2). Oral karnitin tedavisinin üç ay sürdürülmesi kararlaştırıldı.

### TARTIŞMA

Olgumuzda beş gün önce başlanan VPA tedavisi sürecinde gelişen ensefalopati tablosu ve bu tabloyu yansıtan EEG bulguları vardı.

Kronik VPA kullanımına bağlı olarak gelişen karnitin eksikliği iyi bilinen ve literatürde sık karşılaşılan bir tablodur.<sup>[4-12]</sup> Fakat kısa süreli VPA kullanımına bağlı gelişen karnitin eksikliği bildirilmemiştir. Olgumuzun, bize başvurusundan

beş gün önce çekilen EEG'sinde izlenen kısa süreli yavaş dalga aktivitesinin neye bağlı olduğunu ve iki yıl öncesine dayanan subjektif yakınmalarının, VPA'ya başlamadan önce var olan hafif bir ensefalopati hali ile ilişkili olup olmadığını yorumlamaya çalıştık. Vardığımız sonuç, hastada VPA'ya başlamadan önce bazal karnitin eksikliği veya düşüklüğü olduğu, VPA'ya başlanmasıyla hızlı bir karnitin tüketimi ve/veya atılımı ile ortaya çıkan karnitin eksikliği ortamında, VPA'nın ensefalopati tablosuna yol açtığıdır.

Coulter<sup>[2]</sup> VPA kullanan hastalarda hipera-monyemi görüldüğünü bildirmiştir. Ayrıca, VPA kullanan olgularda plazma karnitini ile serum amonyak düzeyi arasında ters orantı olduğu ve oral karnitin kullanımı ile serum amonyak düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Olgumuzda bulunan hafif amonyak yüksekliği (80 mg/dL) de bununla ilişkili olabilir. Öte yandan, laktat ve piruvat yüksekliğini ise herhangi bir nedene bağlayamadık.

Karnitin eksikliği her ne kadar uzun süre VPA kullanan kişilerde bildirilen bir tablo ise de, bazal karnitin düzeyinin alt sınıra yakın olduğu kişilerde kısa süreli ve yüksek doz VPA kullanımı da hızlı gelişen bir karnitin eksikliği tablosuna yol açabilir. Buradaki olası mekanizmaların, idrardan azalmış karnitin reabsorpsiyonu<sup>[6,8]</sup> ve/veya açıl karnitin ya da valproil karnitin şeklinde idrardan fazla miktarda kar-

nitin kaybı olduğu öne sürülmüştür.<sup>[1,2,6,13,14]</sup> Serum karnitin düzeyi düşük bulunan kişilerde VPA'ya bağlı ensefalopati, ciddi serebral ödem ve hatta koma tabloları bildirilmiştir.<sup>[15,16]</sup>

Olgumuzda ortaya çıkan ve EEG ile desteklenen ensefalopati tablosunu, daha önceden var olan, ancak VPA kullanımı ile artan karnitin eksikliği zemininde gelişen, VPA'ya bağlı bir akut ensefalopati tablosu olarak değerlendirdik.

### KAYNAKLAR

1. Bohan TP, Helton E, McDonald I, Konig S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001; 56:1405-9.
2. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol* 1991;6:7-14.
3. Carnitine deficiency [Editorial]. *Lancet* 1990;335:631-3.
4. Castro-Gago M, Camina F, Rodriguez-Segade S. Carnitine deficiency caused by valproic acid. *J Pediatr* 1992;120:496.
5. Kossak BD, Schmidt-Sommerfeld E, Schoeller DA, Rinaldo P, Penn D, Tonsgard JH. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine. *Neurology* 1993;43:2362-8.
6. Melegh B, Kerner J, Acsadi G, Lakatos J, Sandor A. L-carnitine replacement therapy in chronic valproate treatment. *Neuropediatrics* 1990;21:40-3.
7. Murakami K, Sugimoto T, Nishida N, Kobayashi Y, Kuhara T, Matsumoto I. Abnormal metabolism of carnitine and valproate in a case of acute encephalopathy during chronic valproate therapy. *Brain Dev* 1992; 14:178-81.
8. Laub MC, Paetzke-Brunner I, Jaeger G. Serum carnitine during valproic acid therapy. *Epilepsia* 1986; 27:559-62.
9. Ohtani Y, Matsuda I. Valproate treatment and carnitine deficiency. *Neurology* 1984;34:1128-9.
10. Stadler DD, Bale JF Jr, Chenard CA, Rebouche CJ. Effect of long-term valproic acid administration on the efficiency of carnitine reabsorption in humans. *Metabolism* 1999;48:74-9.
11. Toksoy HB, Tanzer FN, Atalay A. Serum carnitine, beta-hydroxybutyrate and ammonia levels during valproic acid therapy. *Turk J Pediatr* 1995;37:25-9.
12. Triggs WJ, Gilmore RL, Millington DS, Cibula J, Bunch TS, Harman E. Valproate-associated carnitine deficiency and malignant cerebral edema in the absence of hepatic failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:353-6.
13. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101:782-5.
14. Opala G, Winter S, Vance C, Vance H, Hutchison HT, Linn LS. The effect of valproic acid on plasma carnitine levels. *Am J Dis Child* 1991;145:999-1001.
15. Tein I, DiMauro S, Xie ZW, De Vivo DC. Valproic acid impairs carnitine uptake in cultured human skin fibroblasts. An in vitro model for the pathogenesis of valproic acid-associated carnitine deficiency. *Pediatr Res* 1993;34:281-7.
16. Triggs WJ, Bohan TP, Lin SN, Willmore LJ. Valproate-induced coma with ketosis and carnitine insufficiency. *Arch Neurol* 1990;47:1131-3.