

Valproik Asit Kullanımına Bağlı Gelişen Hiperamonyemik Ensefalopati: Olgu Sunumu

Valproic acid induced hyperammonemic encephalopathy: A case report

Ferda Apa¹, Figen Çulha Ateşci², Gülfizar Sözeri Varma³

¹Dr., ²Prof.Dr., ³Doç.Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Ana Bilim Dalı, Denizli

ÖZET

Valproik asit (VPA), çeşitli psikiyatrik ve nörolojik durumlarda yaygın olarak kullanılan antikonvülzan ve duygudurum düzenleyicisidir. Geniş terapötik penceresiyle güvenli bir ilaç olduğu düşünülmektedir. Nadiren valproat kullanımına bağlı hiperamonyemi gelişebilmekte ve VPA ile indüklenen ve karaciğer dışı nedenlerden kaynaklanan hiperamonyemi deliryum oluşturabilmektedir. Bu durumun zamanında fark edilmemesi ensefalopati ve hatta ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Amonyak seviyesinin ölçülmesi, ölümcül olabilecek ama geri döndürülebilir bir durumu ortaya koyması bakımından önemlidir. Bu olgu sunumunda, geçmişte bipolar bozukluk dışında tıbbi bir hastalığı olmayan, VPA ve antipsikotik kullanımı sırasında hiperamonyemi gelişen bir olgunun sunulması ve psikotrop ilaç kullanımı ile ilişkili hiperamonyeminin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Valproik asit, non-hepatik ensefalopati, hiperamonyemi

SUMMARY

Valproic acid (VPA) is commonly used drug to treat variety of anticonvulsant and mood stabilizer in psychiatric and neurologic cases. It is thought to be a safe drug with a large therapeutic aspect. Uncommonly, hyperammonemia can be progressed by the usage of valproate and VPA induced hyperammonemia delirium-like condition by extrahepatic origin can be constituted. Being unrecognized of this situation in a timely manner can result in encephalopathy and even death. The measurement of the level of ammonia is important to establish a potentially lethal but reversible situation. In this case study, it is aimed that to present hyperammonemia related to the use of psychotropic drugs and to present a patient with hyperammonemia during VPA and antipsychotic use without a medical disease except bipolar disorder in the past.

Key Words: Valproic acid, non-hepatic encephalopathy, hyperammonemia

(Klinik Psikiyatri 2018;21:102-106)

DOI: 10.5505/kpd.2018.19970

GİRİŞ

Valproik asit (VPA), farklı psikiyatrik ve nörolojik durumlarda yaygın kullanılan antikonvülsan ve duygudurum düzenleyici bir ilaçtır. Nörolojide epilepsi, nöropatik ağrı, tremor ve migren profilaksisinde kullanılmaktadır. Akut mani tedavisinde ve maninin önlenmesinde kullanımı T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından; akut mani tedavisinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bipolar bozukluk yanı sıra dürtü kontrol bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, tedaviye dirençli depresyon ve tedaviye dirençli şizofreni tedavisinde kullanılabilir (1). Diğer antikonvülzan ilaçlarda olduğu gibi VPA'nın temel etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yaygın olarak kabul edilen etki mekanizması VPA'nın voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinden gama amino bütirik asidin (GABA) etkilerini arttırmasıdır. Ayrıca sinyal transdüksiyon sistemi ara kademeleri üzerinde düzenleyici etkileri bulunmakta ve voltaj kapılı sodyum kanallarından iyonların geçişini yavaşlatarak abartılı nöronal iletiyi hafifletmektedir. VPA'nın sodyumun nöronlara geçişini azaltarak glutamat salınımını azalttığı ve eksitator nöronların inhibe olmasını sağladığı; GABA'nın saliverilmesini arttırarak, geri alımını azaltarak ve/veya yıkımını yavaşlatarak inhibitör etkiyi arttırdığı bilinmektedir. Bu etkilerden hangilerinin terapötik etkilere aracılık ettiği tam olarak bilinmemektedir (1,2)

VPA geniş terapötik penceresiyle oldukça güvenli bir ilaçtır. Bununla birlikte, bulantı, kusma, ishal, iştah ve kilo artışı gibi gastrointestinal; trombosit ve lökosit sayısının azalması gibi hematolojik; menstrüel düzensizlik, polikistik over, hiperandrogenizm, obezite ve insülin direnci gibi hormonal yan etkiler görülebilmektedir (1). VPA nadiren hiperamonyemi ve buna bağlı deliryuma yol açabilmektedir. Amonyak yüksekliğinin farkedilmemesi, belirtilerin mani ya da psikozun kötüleştiği şeklinde yorumlanması ölümcül olabilen bu tabloda müdahaleyi geciktirebilmektedir (3). Hiperamonyemi asemptomatik olabileceği gibi yol açtığı ensefalopati, fokal nörolojik defisit, epileptik nöbet, belirgin sedasyon ve komaya neden olabilmektedir (4). Bu çalışmada, VPA kullanımına bağlı hiperamonyemi olduğu düşünülen bir olgunun sunulması

ve VPA'ya bağlı amonyak yüksekliğinin olası nedenlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşındaki erkek hasta yaklaşık 9 yıldır bipolar bozukluk tanısı ile psikiyatri polikliniğinde izlenmekte olup VPA 1000 mg/g, haloperidol dekanolat 50mg/1ml/ay tedavisi ile remisyonda idi. Geçmişte 3 manik dönemi olan hastanın başka tıbbi bir hastalığı yoktu. Acil servise başvuran hastanın yaklaşık 1 aydır sinirlilik, uykusuzluk, hareketlilik yakınmalarının olduğu; 6-7 aydır anti-psikotik ilacını, 2 aydır duygudurum düzenleyicisini kullanmadığı öğrenildi. Bipolar bozukluk manik dönem tanısıyla VPA 1000mg/g ve zuklopentiksol acuphase uygulanan hasta, ajitasyonunun devam etmesi üzerine psikiyatri servisine yatırıldı, depo ilacının zuklopentiksol dekanolat olarak değiştirilerek devam edilmesi planlandı.

Hastanın servisteki izleminde vital bulguları ve fizik muayenesi olağandı. Tedavisi VPA 1000 mg/g, olanzapin 20 mg/g olarak düzenlendi. Birinci haftanın sonunda VPA düzeyi 96.8 mEq/lt (normal düzeyi: 50-100) olarak belirlendi. Duygudurum belirtilerinde gerileme izlenen hastada yatışının 11. gününde bilinçte ve yönelimde bozulma, psikomotor ajitasyon ve dezorganize davranışlar gelişti. Deliryum ön tanısıyla yapılan ilk tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testleri normal gelen hastanın tekrarlanan tetkiklerinde kan amonyak (NH₃) düzeyi 301.1 mcg/dl (normal düzeyi 27.2-102 mcg/dl), VPA düzeyi: 99.5 mEq/lt bulundu. Hastanın tüm ilaçları kesildi. Nöroloji konsültasyonu istendi. Hastanın nörolojik muayenesinde, bilinç letarjik, kooperasyon yoktu, oryantasyon bozulmuştu. Bilateral ışık refleksi vardı, anizokori yoktu, hasta emirlere uyamıyordu, sözel uyarana göz açması mevcuttu. Bilateral üst ve alt ekstremitede ağırlı uyarana çekme yanıtı ve bilateral şüpheli babinski pozitifliği vardı. Kranial BT normaldi. EEG'de serebral biyoelektrik aktivitede lateralizasyon ve lokalizasyon göstermeyen diffüz olarak ağır düzeyde etkilenim saptandı. Metabolik ensefalopati düşünülen hastanın gastroenteroloji konsültasyonunda amonyak yüksekliği dışında hepatik ensefalopati düşündürülecek bulgusu olmadığı belirlendi.

Hasta anestezi yoğun bakım ünitesinde yatırıldı, ek ilaç kullanılmadan sadece destekleyici tedavi ile izlendi. İlaçlarının kesilmesini takiben bilinç bozukluğu dramatik şekilde düzelen hasta 3 gün sonra tekrar servisimize yatırıldı. Yapılan tetkiklerinde NH₃ düzeyi 53.1 mcg/dl olarak saptandı. Hastada hiperamonyemi ile ilişkili ensefalopatinin VPA'ya bağlı olduğu kanaatine varıldı. Belirgin yararlanım görmesinden dolayı olanzapin tekrar başlandı, kademeli arttırılarak 30mg/g olarak düzenlendi. İlaç uyumu kötü olan hastanın antipsikotik ilacının depo olarak devam edilmesi ve süreçte olanzapinin kademeli azaltılarak kesilmesi planlandı. Duygudurum belirtileri düzelen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bu olguda, bipolar bozukluk manik dönem tanısıyla izlenen, VPA ve antipsikotik kullanan hastada deliryum gelişmiştir. Yapılan fizik ve nörolojik muayene, labotaruvar tetkikleri sonucunda amonyak yüksekliği ile ilişkili ensefalopati düşünülmüştür. Hasta VPA yanı sıra züklopentiksol acuphase, züklopentiksol dekanolat ve olanzapin kullanmıştır. Depo antipsikotik uygulanmış olan hastanın oral ilaçlarının kesilmesini takiben deliryum tablosunun düzelmesi bu durumun VPA kullanımına bağlı olduğunu düşündürmüştür. VPA'ya bağlı hiperamonyemik ensefalopati (VIHE) bilgilerimizin çoğunluğu nöroloji veya farmakoloji çalışmalarından gelmektedir (5). Twilla ve Pierce (2014), VPA ve topiramamat birlikte kullanımı sırasında gelişen amonyak yüksekliği belirlenen bir olguyu sunmuşlar ve çoklu ilaç kullanımının bu riski arttırdığına dikkat çekmişlerdir. Bu yayında psikiyatri alanından bildirilmiş yaklaşık 36 olgu olduğu belirtilmiştir (6). Olgu sunumlarında, psikotik özellikli bipolar bozukluk tanısı ile VPA kullanılan bir hastada 3 kez hiperamonyemiye bağlanan hipoaktif deliryum (7); 11 yıldır VPA tedavisi alan bir hastada akut hiperamonyemi ve deliryum (8) ve serum VPA düzeyi normal sınırlardayken hiperamonyemik ensefalopati geliştiği (9) bildirilmiştir. Hiperamonyemi durumunda sıklıkla bilinçte bozulma, letarji, koma görülmekte ve bu durum ölümle sonuçlanabilmektedir. Bazı çalışmalarda VPA plazma konsantrasyonu ile plazma amonyak seviyesi arasında pozitif ilişki bildirilirken (10,11); diğerlerinde ilaç düzeyi ile hiperamonyemi

arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (12,13).

Valproik asit ve türevlerinin hiperamonyemi oluşturmalarının altında olası birçok mekanizma bulunmaktadır. Topiramamat, fenobarbital, fenitoin ve karbamazapin gibi diğer anti epileptik ilaçların birlikte kullanılması, üre siklüs bozuklukları, düşük plazma karnitin seviyeleri, zengin proteinli diyet ve açlık bilinen risk etmenleridir. Hiperamonyemi, genel olarak VPA tedavisinde asemptomatik seyir gösterirken, risk etmenlerinin birlikteliği semptomatik hiperamonyemi oluşmasına zemin hazırlamaktadır (10,14). VPA'nın indüklediği hiperamonyemik ensefalopati patogenezinde üre siklüs bozuklukları, amonyak kullanımının azalması ve ardından hiperamonyemik durumun oluşması bulunmaktadır. VPA, karaciğerde glukuronidasyon yolu ile metabolize olmakta ve aktif metabolitine dönüşmektedir. Bu metabolitleri, karaciğerde üre metabolizmasında yer alan karbamoil fosfat sentetaz ve ornitin karbamoil transferaz enzimlerini engellemektedir. Bu enzimlerin engellenmesi karaciğerde üre sentezini aksatmakta ve kanda toksik bir madde olan amonyak yükselmektedir (15,16,17).

VPA, mitokondriyal zardan glutamin taşınmasını sağlamakta, glutaminaz aktivitesini arttırmaktadır. Glutaminin glutamata dönüşmesinin bir sonucu olarak amonyak serbest bırakılmaktadır (18). VPA ile tedavinin, karnitinin sekonder eksikliğine neden olabileceği gösterilmiştir. Karnitin yağ asitlerinin ve VPA'nın beta oksidasyonunda rol alan bir kofaktördür. Karnitin biyosentezinde azalma, VPA'nın beta oksidasyonla mitokondride yıkılmasını azaltmakta ve bazı toksik maddelerin oluşma riskini arttırmaktadır (10,19). Hiperamonyemi, astrositlere glutamat alımını önleyerek, nöronal hasar ve serebral ödem oluşturabilmektedir. Glutamin üretimi artmasına rağmen, amonyağa maruz kalan astrositlerden glutamin salınımı önlenmektedir. Artan glutamin, intraselüler osmolariteyi arttırabilir, sonuçta oluşan astrositik şişme, astrosit enerji metabolizmasında bozulmaya neden olabilir ve serebral ödeme sonuçlanabilir. Bunun sonucu olarak hiperamonyemik ensefalopati gelişebilmektedir (10).

Çoklu ilaç kullanımının hiperamonyemi oluşumunda risk oluşturduğu bilinmektedir (6). Bizim olgu-

muзда hasta VPA yanı sıra zuklopentiksol ve olanzapin kullanmıştır. 2017 yılında, olanzapin kullanımı ile hiperamonyemi gelişen bir şizofreni olgusu bildirilmiştir (20). VPA ile ketiapin, aripirazol ve risperidon birlikte kullanımı sırasında görülen hiperamonyemi olguları bulunmaktadır (21,22,23). Olanzapinin hiperamonyemiye yol açmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte olasılıkla VPA ile benzer süreçleri etkilemektedir (20). Olanzapinin yaygın olarak önerilen dozu 5-20 mg/g olup (24), olgumuzda yüksek dozlarda kullanılmıştır. Bu konuda farklı görüşler bulunmaktadır. Amerikan mutabakat kılavuzunda (consensus guideline) tavsiye edilen en yüksek doz olan 40 mg/g'dır (25). Bu aynı zamanda şu anda Danimarka'daki klinik uygulamadır (26). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, olanzapinin 40 mg/g'nin üzerindeki dozlarında hastaların çoğunluğunda oldukça iyi tolere edildiği ancak yine de yan etki riskinin arttığı gösterilmiştir (26). Olgumuzda olduğu gibi, klinik pratikte hastayı iyileştirmek için yüksek dozlar ve çoklu ilaç kullanımı tercih edilebilmektedir. Psikotrop ilaçların yüksek dozlarda ve birlikte kullanımı yan etki riskini arttırmaktadır (25,27). Hastaya müdahale edilirken "önce zarar verme" ilkesi bağlamında hareket edilmesi her zaman hatırlanmalıdır.

İlaç kullanımına bağlı hiperamonyemi tedavisinde düşük proteinli diyet ve laktuloz kullanımı önerildiği gibi (20), olgumuzda olduğu gibi sadece ilişkili olduğu düşünülen ilaçların kesilmesi ve destek tedavisi ile iyileşmenin sağlanabileceği bildirilmektedir (28,29).

Valproik asitin yalnız ya da antipsikotiklerle birlikte kullanımı sırasında hiperamonyemi ve buna bağlı deliryum gelişebilmektedir. İlaç kullanımı sırasında deliryum geliştiğinde hem altta yatan diğer organik nedenler hem de ilaçların yan etkileri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Yazışma adresi: Doç. Dr. Gülfizar Sözeri Varma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D., Denizli gulfizar@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Tunca Z, Özerdem A. Duygudurum Dengeleyici İlaçlar. Temel Psikofarmakoloji, Editör: N. Yüksel, Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları Ankara, 2010, pp. 729-732.
2. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Duygudurum Dengeleyici Olarak Antikonvülzanlar. Dördüncü Baskı, (Çev.ed: Alkın T.) İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2015, pp. 373-375.
3. Pradeep RJ. Valproate monotherapy induced-delirium due to hyperammonemia: A report of three adult cases with different types of presentation. *Indian J Psychiatry* 2008; 50:121-23.
4. Dixit S, Namdeo M, Azad S. Valproate induced delirium due to hyperammonemia in a case of acute mania: A diagnostic dilemma. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9:1-2.
5. Settle EC Jr. Valproic acid-associated encephalopathy with coma. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1236-37.
6. Twilla J, Pierce A. Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid and topiramate interaction. *Case Reports in Psychiatry* 2014;2014:1-3.
7. Özen S, Bülbül I, Soyuçuk E. Valproate induced hypoactive delirium in a bipolar disorder patient with psychotic features. *Türk Psikiyatri Derg.* 2010; 21:79-84.
8. Stewart JT. A case of hyperammonemic encephalopathy after 11 years of valproate therapy. (Letters to editör) *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 3:361-362.
9. Bega D, Vaitkevicius H, Boland TA, Murray M, Chou SHY. Fatal hyperammonemic brain injury from valproic acid exposure. *Case Reports in Neurology* 2012; 4:224-230.
10. Verrotti A, Trotta D, Morgese D, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002; 17:367-73.
11. Kugoh T, Yamamoto M, Hosokawa K. Blood ammonia level during valproic acid therapy. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1986; 40:663-8.
12. Williams CA, Tiefenbach S, McReynolds JW. Valproic acid-induced hyperammonemia in mentally retarded adults. *Neurology* 1984; 34:550-3.
13. Murphy JV, Marquardt K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch. Neurol.* 1982; 39:591-2.
14. Carr RB, Shrewsbury K. Hyperammonemia due to valproic acid in the psychiatric setting. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1020-27.
15. Laub MC. Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia* 1986; 27:55-9.
16. Oechsner M, Steen C, Sturenburg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:680-2.
17. Segura-Bruna N, Rodríguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114:1-7.
18. 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; 9:431-44.
19. Wadzinski J, Franks R, Roane D, Bayard M. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med.* 2007; 20:499-502.
20. Wu YF. Recurrent Hyperammonemia Associated With Olanzapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2017; 37:366-367.
21. Halaby A, Haddad R, Naja WJ. Hyperammonemia induced by interaction of valproate and quetiapine. *Curr Drug Saf.* 2013; 8:284-286.
22. Lin MW, Chang C, Yeh CB, Tai YM, Chang HA, Kao YC, Tzeng NS. Aripiprazole-related hyponatremia and consequent valproic acid-related hyperammonemia in one patient. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; 51:296-297.
23. Carlson T, Reynolds CA, Caplan R. Case report: valproic acid and risperidone treatment leading to development of hyperammonemia and mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:356-361. 9.
24. Tohen M, Sanger T, McElroy S, Tollefson G, Chengappa R, Daniel D, Petty F, Centorrino F, Grundy S, Greaney M, Jacobs T, David S, Toma V and The Olanzapine HGEH Study Group. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156:702-709.
25. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:5-19.
26. Petersen AB, Andersen SE, Christensen M, Larsen HL. Adverse effects associated with high-dose olanzapine therapy in patients admitted to inpatient psychiatric care. *Clin Toxicol (Phila).* 2014; 52:39-43.
27. Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC, Chang CC, Chang WN, Chuang YC. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93:1-7.
28. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: An update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:290-98.
29. Mittal V, Muralee S, Tampi R. Valproic acid-induced hyperammonemia in the elderly: A review of the literature. *Case Reports in Medicine.* 2009; 2009:1-5.