

# Psikotik Özellikli Bipolar Bozukluğu Olan Bir Hastada Valproatın Neden Olduğu Hipoaktif Deliryum Tabloları

Dr. Şakir ÖZEN<sup>1</sup>, Dr. İsrail BÜLBÜL<sup>2</sup>, Dr. Etem SOYUÇOK<sup>3</sup>

## Özet / Abstract

Deliryum hiperaktif, hipoaktif veya karışık bir klinik tabloda seyredebilir. Hipoaktif deliryumda uyuşukluk, şaşkınlık, apati, aşırı uykuya eğilim, mırıltılı konuşma, dikkat dağınıklığı, komutları anlama ve yerine getirme becerisinde yetersizlik gözlenir. Valproat, epilepsi ve bipolar bozukluk tedavisinde sık kullanılır. Ayrıca, alkol yoksunluğu deliryumunda ve ajite-agresif deliryumlarda tedavi için kullanılmaktadır. Buna karşın, valproatın deliryuma yol açan yan etkisinden söz eden sadece birkaç yayın vardır. Bu yazıda, 14 yıldır bipolar bozukluğu olan 46 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Hastanın psikiyatri kliniğine son iki yatışında, psikotik özellikli manik epizod tanısı konarak valproat tedavisi başlanmıştır. Valproat tedavisinin ilk haftasında 2-3 gün süren 3 hipoaktif deliryum tablosu ortaya çıktı. Hastada; kusma, tükürük artışı, konfüzyon, uyku hali, konuşma ve motor hareketlerde yavaşlık belgindi. Deliryum tablolarının ilk gününde serum valproat düzeyleri terapötik sınırlardaydı (sırasıyla; 98.4, 117.1, ve 65.6, µg/ml). Hastanın beyin magnetik rezonans görüntülemesi, tam kan sayımı, idrar incelemesi, elektrokardiyografisi, ALT, AST, albumin, bilirubin, BUN, kreatinin ve elektrolit değerleri normal bulundu. Laboratuvar hizmetlerindeki kısıtlılıklar nedeniyle hastanın serum amonyak düzeyine bakılmadı. Hastanın valproatı kesilip, destek tedavisine başlandı ve ilaç kesildikten sonraki 2-3 gün içinde bilinci tamamen açıldı.

Sonuç olarak, valproat bazı hastalarda terapötik kan düzeylerinde çeşitli mekanizmalarla deliryuma yol açabilmektedir ve bu yan etkiye karşı dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Bipolar bozukluk, valproat, hipoaktif deliryum

## **SUMMARY: Valproate Induced Hypoactive Delirium in a Bipolar Disorder Patient with Psychotic Features**

Delirium may present with hyperactive, hypoactive or mixed clinical pictures. The signs of hypoactive delirium are lethargy, confusion, apathy, hypersomnia, muttering, difficulty in maintaining attention, and difficulty in understanding and performing commands. Valproate is commonly used for the treatment of epilepsy and bipolar disorders. It is also used for the management of alcohol withdrawal delirium and agitative-aggressive deliriums. However, few reports are available about the valproate-induced delirium. In this report, we present a 46 years-old woman with bipolar disorder for 14 years. During her last two hospital admissions, she had been diagnosed with manic episode with psychotic features and she had received valproate. She experienced three hypoactive delirium episodes lasting 2-3 days throughout the treatment period of first week. The patient predominantly had the following signs; vomiting, hypersalivation, confusion, drowsiness, dysphasia, and hypoactivity. At the first day of delirium episode, serum valproate level was found to be within the therapeutic range (98.4, 117.1, and 65.6 µg/ml; respectively). In addition, she had normal results of cranial MRI, complete blood count, urine analysis, electrocardiogram, ALT, AST, albumin, bilirubin, BUN, creatinine and electrolytes. The serum ammonia level of the patient could not be measured due to limitations of laboratory facilities. The patient's consciousness improved dramatically 2-3 days after cessation of valproate.

In conclusion, valproate can induce delirium at therapeutic blood levels in some patients via various mechanisms and this side effect has to be considered during valproate use.

**Key Words:** Bipolar disorder, valproate, hypoactive delirium

Geliş Tarihi : 04.05.2009 - Kabul Tarihi : 02.11.2009

<sup>1</sup>Doç., <sup>2</sup>Asis., Dicle Ü Psikiyatri AD., Diyarbakır. <sup>3</sup>Uzm., Mardin Devlet Hastanesi Psikiyatri AD., Mardin.  
Dr. Şakir Özen, e-posta: ozensakir@gmail.com

## GİRİŞ

Deliryum, organik nedenlere bağlı olarak kısa sürede gelişen, bilinç dalgalanmalarının ön planda olduğu, uygun ve erken tedavi ile tümüyle iyileşebilen beynin yaygın bir işlev bozukluğudur. Bilinç bulanıklığı ya da varsanırları nedeniyle hastayla sağlıklı iletişim kurmak güçtür. Genelde huzursuz hastalar olup uygunsuz ve dürtüsel hareketleri olabilir. Hastaların yönelim, dikkati toplama, dikkati sürdürme, algılama, konuşma yetilerinde ve uyku düzenlerinde bozulma ortaya çıkabilir, duygulanımları hızla değişebilir. Bir grup hastada, motor yavaşlık, şaşkınlık, apati, uykuya eğilim, konuşmada yavaşlık, dikkat dağınıklığı, komutları anlama ve yerine getirme becerisinde yetersizlik hali ön planda olabilir ve bu tipteki klinik görünümler hipoaktif deliryum olarak adlandırılır (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994, Aşkın 2008).

Deliryumun sık rastlanan nedenleri çoklu ilaç kullanımı, ilaç-alkol-madde zehirlenmeleri veya yoksunlukları, serebrovasküler olaylar, şiddetli kafa travması, yaygın vücut travması, enfeksiyonlar, neoplastik hastalıklar, metabolik düzensizlikler, sıvı-elektrolit düzensizlikleri, asit-baz dengesizliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kalp-akciğer hastalıkları, endokrin hastalıkları, hipo-hiperglisemiler, beslenme bozuklukları, ağır ameliyatlar, zehirlenmeler, epilepsi, hipoksi ve hipovolemidir. Çocuklar ve yaşlılar, önemli organ yetmezliği olanlar, nörolojik ya da psikiyatrik ciddi bir sorunu olanlar daha fazla deliryum riski altındadır (Aldemir ve ark. 2001, Aşkın 2008, Voyer ve ark. 2009).

Bipolar bozukluk; hafif öfori halinden, sanrı ve varsanırların bulunduğu ağır psikotik tablolara kadar değişebilen geniş belirti kümesine sahip, alevlenmelerle kendini gösteren ve kronikleşme eğilimi taşıyan psikiyatrik bir bozukluktur. Günümüzde lityum tuzu, valproat ve atipik antipsikotikler bipolar bozukluğun tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Bipolar bozukluğu olan hastaların tedavisinde valproatın lityum kadar etkili olduğunun saptanması üzerine, valproat bu hasta grubunda ilk tercih edilen ilaçlardan biri haline gelmiştir (Buckley 2008, Wilting ve ark. 2008). Bipolar hasta değerlendirilirken; çok sayıda geçmiş duygudurum nöbeti, çabuk öfkelenme, saldırganlık, dürtüsellik ve hiperaktivite öyküsü alınıyorsa, tedavide valproata öncelik verilmesi önerilmektedir (Swann ve ark. 2002). Ciddi bedensel hastalığı nedeniyle hastanede yatan, ajitasyon gösteren ve deliryum süreci yaşayan hastaların kontrolünde, antipsikotiklerin ve kısa etkili benzodiazepinlerin fayda vermediği durumlarda, valproatın iyi bir seçenek olduğunu bildiren birkaç çalışma da vardır (Kahn et al. 1988, Bourgeois et al. 2005).

Manik epizod tedavisinde valproatın 50-125 µg/ml serum düzeylerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda üst seviyede bir tedavi cevabı için 150-200 µg/ml serum düzeylerine çıkmak gerekebileceği, fakat 100 µg/ml üstünde ilaç yan etkilerinin arttığı bildirilmiştir. Valproat gastrointestinal irritasyon, bulantı, kusma, dispepsi, ishal, sedasyon, uyuşukluk, uykululuk, bilinç bulanıklığı, aspirasyon, bulanık görme, ataksi, disartri, tremor, hipotansiyon, taşikardi, saç dökülmesi, libido azalması ve kilo alma problemlerine yol açabilir ve bu yan etkiler daha çok yüksek dozlarda ortaya çıkar (McElroy ve ark. 2000, Vijayan ve Spillane 1995). Akut zehirlenmelerde, serum valproat düzeylerinin 450 µg/ml üstünde olması orta-şiddetli yan etkilere yol açarken, 850 µg/ml üstünde olması büyük oranda koma, solunum depresyonu, aspirasyon ve metabolik asidoza yol açar (Spiller ve ark. 2000). Terapötik sınırlarda valproatın, bir yan etki olarak, deliryum oluşturduğuna dair bilgiler kısıtlıdır ve birkaç olgu sunumuyla sınırlıdır (Puryear et al. 1995, Weng et al. 2004, Shulman et al. 2005).

20 Nisan 2009 tarihi itibarıyla PubMed'de "delirium, valproate" kelimeleri ile yapılan taramada 69 yayına rastlandı. Bu yayınlardan yedi tanesinde valproatın tek başına ya da başka ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında ortaya çıkan deliryum yan etkisinden söz edilmektedir. Bu yayınlarda, karaciğer fonksiyon testlerinin ve serum valproat düzeylerinin normal sınırlarda olmasına karşın letarji ve deliryum oluşması şu şekilde açıklanmıştır. Valproat kullanımı ile, karbamil fosfat sentetaz ve ornitin karbamil transferaz enzimlerinin yetersizliği/baskılanması sonucunda karaciğerde üre sentezi aksar ve toksik bir madde olan amonyak kanda yükselir. Valproat karnitin eksikliğine de yol açabilmektedir. Karnitin vücutta esansiyel aminoasitlerden olan metionin ve lizinden sentezlenir. Valproat alfa-ketoglutarat konsantrasyonunu düşürerek Karnitin biyosentezini inhibe eder. Karnitin yağ asitlerinin ve valproatın beta oksidasyonunda rol alan bir kofaktördür. Valproatın beta oksidasyonla mitokondrilerde yıkılmasında aksama olursa, karaciğer hücre sitoplazmasında omega-oksidasyonla yıkılmasına daha çok ihtiyaç duyulur ve dolayısıyla bazı toksik maddelerin oluşma riski artmış olur. Ayrıca, valproatın böbreklerde mitokondri membranından glutamin geçişini artırdığı ve bunun sonucunda kanda amonyak birikmesine katkı yaptığı bildirilmiştir. Kanda amonyak artışı beyinde (özellikle astrositlerde) glutamin düzeyini artırır, bunun sonucunda hücre içi ozmolarite artar, nöron içine su girişi olur. Astrositlerde şişme sonucu beyin ödemi oluşur ve amonyak yükselmesine paralel gittikçe ağırlaşan ensefalopati tablosu ortaya çıkar (Eze ve ark. 1998, Eubanks

ve ark. 2008, Segura-Bruna ve ark. 2006, Lheureux ve Hantson 2009).

Bu yazıda, DSM-IV kriterlerine göre (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) psikotik özellikli bipolar bozukluk tanısı konarak yatışı yapılan bir hastada valproata bağlı ortaya çıkan ve 2-3 gün kadar süren 3 ayrı hipoaktif deliryum tablosu anlatıldı ve konuyla ilgili makaleler gözden geçirildi.

## OLGU

Hasta 46 yaşında bir ev hanımı. Alkol ya da madde kullanmıyor, ancak 13 yaşından beri sigara içeriyor. Yatıştan önceki birkaç ayda sigara kullanımını günde 3 pakete çıkarmış. Hasta ilk kez 1995 yılında; kocasının akrabalarının çocuklarına zarar vereceğini düşünme, korkma, sürekli yere bakma, günlerce konuşmama, yemek yememe, kendini güçsüz ve değersiz görme şikayetleri ile doktora götürülmüş. Klorpromazin ve biperiden ve adını hatırlamadıkları bir ilaç başlanan hastanın yakınmaları 25-30 gün içinde geçmiş. Hasta birkaç ay ilaçları kullandıktan sonra tedaviye ara vermiş. Yaklaşık 6-7 yıl boyunca hiçbir şikayeti olmamış. Fakat 7 yıl önce şikayetleri tekrar başlamış ve doktorlar tarafından çeşitli tedaviler önerilmiş. Beş yıl önce bir ara hastaya 4 mg/gün risperidon ve biperiden de verilmiş. Bu ilaçlardan yarar gören hasta zaman zaman bu ilaçları kullanmış. Yaklaşık üç yıl önceki bir atağında hastaya lityum başlanmış fakat hasta bu ilaçtan belirgin bir fayda görmemiş.

İlk yatış: Hasta ilk kez kliniğimize 2007 Aralık ayında; uykusuzluk, huzursuzluk, hareketlilik, çok konuşma, çok öfkeli olma, sürekli başkalarının kendine ve çocuklarına zarar vereceğini söyleme yakınmalarıyla getirilerek bipolar bozukluk tanısı ile yatırılmış.

Hastaya ketiyapin 600 mg/gün, valproat 1000 mg/gün başlanmış ve agresyonunu azaltmak için birkaç kez haloperidol ve biperiden ampul karıştırılıp kas içine uygulanmış. Dört gün sonra zuklopentiksol 200 mg depo ampul yapılmış ve tedaviye haloperidol 10 mg tb 1x1, biperiden tb 2x1 eklenmiş. Yatışından 5 gün sonra serum valproat düzeyi 95.3 µg/ml bulunmuş. Yatıştan bir hafta sonra, hafif ateş (maximum 37,7 C°), öksürük, iletişim kısıtlılığı, uykulu hal ve bilinç bulanıklığı ortaya çıkmış. Valproat düzeyi 98.4 µg/ml bulunmuş. Beyin tomografisi, batın ultrasonografisi, EKG, tam idrar incelemesi, tiroit hormonları ve rutin biyokimya incelemelerinde patolojik bulgu saptanmamış. Sadece beyaz küre değeri 17300 /ml (nötrofil %89.2) bulunmuş ve ön-arka akciğer grafisinde silik bazı enfeksiyon belirtileri saptanarak "solunum yolu enfeksiyonu kaynaklı deliryum" düşünülmüş, ilaçlar

kesilmiş ve damar içine sıvı ile birlikte geniş spektrumlu ikili antibiyotik tedavisine başlanmış (seftriakson disodyum 1gr amp 2x1, klaritromisin 1 gr tb 2x1). O gün ve sonraki birkaç gün içinde yapılan inceleme ve muayenelerde klinik tabloyu açıklayabilecek patolojik ek bir bulgu saptanmamış. Yatışının onuncu günü yapılan incelemede beyaz küre 8100 /ml bulunmuş. Hastanın bilincindeki dalgalanmalar 2-3 gün sonra tamamen geçmiş.

Hastanın bilinci açıldıktan sonra, maniye bağlı aşırı huzursuzluk nedeniyle, tedaviye antibiyotiklere ek olarak lorazepam 3 mg/gün eklenmiş ve bazı yaşamsal göstergelerin takibi sıklaştırılmış. Ateşinin genelde normal sınırlarda olduğu, atardamar kan basıncının 90-60 mm-Hg ile 110-70 mm-Hg arasında değiştiği, zaman zaman da hafif taşikardisinin olduğu saptanmış. Yatışından 15 gün sonra zuklopentiksol depo ampul tekrar yapılmış ve günlük lorazepam, antibiyotik ve ekspektoran tedavisine devam edilmiş. Yatışının yirminci gününde hastaya günlük 2 mg lorazepam alması ve 15 gün ara ile zuklopentiksol depo ampul yaptırması önerilmiş ve kısmi remisyon haliyle taburcu edilmiş.

İkinci yatış: Taburcu olduktan iki ay kadar sonra; yaygın vücut ağrısı, çok az uyuma, yerinde duramama, eşine saldırgan, hızlı ve fazla konuşma, sık sık üstün yeteneklerinden ve zulme uğradığından söz etme yakınmaları ile kliniğe getirilen hasta ikinci kez yatırıldı. Ruhsal durum muayenesinde psikotik özellikli maniye uyan belirtiler saptandı. Rutin biyokimya, tam kan sayımı, idrar incelemesi ve elektrokardiyografi (EKG) sonuçları olağan sınırlardaydı.

Hastaya yatıştan bir hafta önce poliklinik kontrolünde 1 ampul zuklopentiksol acuphase yaptırması, günlük 160 mg ziprasidon alması önerilmiştir. Bu nedenle, yatıştan sonra 160 mg/gün ziprasidona devam edilmesinin ve ek olarak 2x2.5 mg lorazepam tablet verilmesinin uygun olacağı düşünüldü. Motor huzursuzluğu, suçlayıcı ve grandiyöz içerikli konuşmaları devam ettiği için yatıştan beş gün sonra, tedaviye 1000 mg/gün valproat eklendi. Birkaç gün sonra, valproat 1500 mg/gün'e çıktı. Valproatın 1500 mg/gün'e çıkmasından üç gün sonra hastada deliryum tablosu başladı; hasta güçsüzdü, yatakta oturmakta zorlanıyordu, bilinci bulanıktı, tükürüğünü yutamıyor ağzının kenarından akıyordu, bazen mırıltı şeklinde anlaşılabilir şeyler söylüyordu, yeme-içme ve tuvalet işlevleri aksiyordu, birkaç defa kusması oldu. Bu tablo karşısında ilaçları kesildi. Damar yoluyla sıvı verilerek destek tedavisi düzenlendi ve yaşamsal fonksiyonları yakından takip edildi. O sırada yapılan nörolojik muayenesinde; bilinç konfuze, pupiller kısmen dilate fakat

pupil refleksleri normal, tüm ekstremitelerde kas gücü 2-3 /5 oranında, rijidite (-), ense sertliği (-) Babinski (-), derin tendon refleksleri hipoaktif bulundu. Tekrarlanan laboratuvar incelemelerinde, beyin görüntüleme incelemelerinde ve fizik muayenesinde deliryum tablosunu açıklayabilecek deliryumun sık görülen nedenleriyle ilgili bir bulgu elde edilemedi. Tam kan sayımı, rutin biyokimya incelemeleri (ALT, AST, bilirubin, BUN, kreatinin, ürik asit, kan lipitleri, kan proteinleri, elektrolitler), EKG ve serum valproat düzeyi (117.1 µg/ml) normal sınırlardaydı. Serolojik testlerde (sedimantasyon hızı, ASO, CRP) kısmi yükseklik saptandı. Hastanın kusma yakınması için batın ultrasonografisi ve dahiliye konsültasyonu istendi fakat belirgin patolojik bir bulgu saptanmadı. İki gün sonra hastanın deliryum tablosu büyük ölçüde ortadan kalktı.

Hastanın bilinci açıldıktan sonra, yeniden manik tablonun tedavisine geçildi. Üç hafta kadar yeterli dozda kullanıldığı halde belirgin bir terapötik etkisi gözlenmediği ve deliryum tablosunda rolü olabileceği düşünülerek ziprasidonun verilmemesi kararlaştırıldı. Birkaç yıl önce lityum tuzu kullanıldığı ve tam bir yanıt alınmadığı için lityum verilmesi de düşünülmedi. Hastanın bilinci açılır açılmaz kötülük görme ve büyüklük sanrılarıyla dolu konuşmaları, eşini ve yakınlarını suçlamaları ve uykusuzluğu belirginleşti, bu nedenle bilinci açıldıktan bir gün sonra hastaya tekrar 1000 mg/gün valproat başlandı. Valproat tedavisinin üçüncü gününde hastanın tekrar bilinci bulanıklaştı, uykulu hal oluştu, konuşması ve motor hareketleri belirgin olarak yavaşladı, tuvalet kontrolü kayboldu, yatakta oturamıyor ve tükürüğünü yutamıyordu. Hastanın tekrar deliryuma girdiği görüldü ve yine valproat kesildi ve damar yoluyla sıvı verilerek destek tedavisine başlandı. Aynı gün serum valproat düzeyi 65.6 µg/ml olarak bulundu. O günlerde ortaya çıkan laboratuvar hizmetlerindeki geçici kısıtlılık nedeniyle kan amonyak düzeylerine bakılamadı. İki gün içinde hastanın deliryum tablosu düzelinece, deliryumun kesin olarak valproat etkisiyle oluştuğu sonucuna varıldı.

Manik tablonun tedavisi için hastaya risperidon 4 mg/gün, lorazepam 2 mg/gün başlandı. Dokuz-on gün içinde hastanın kliniğinde orta düzeyde düzelme oldu, 4 mg/gün risperidon ve 0,5 mg/gün alprazolam önerilerek taburcu edildi. Birkaç hafta ara ile kontrol muayeneleri yapılan hastanın genel durumunun büyük ölçüde düzeldiği gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Deliryum tablolarına psikiyatri kliniklerinde az rastlanır, buna karşın hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde ve

acil servislerinde sıklıkla karşılaşılan tablolardır. (Aldemir ve ark. 2001). Sunumu yapılan bu hastada valproatla ilişkisi açısından ilki şüpheli, son ikisi kesin üç deliryum tablosu ortaya çıkmıştır. Hastada oluşan ilk deliryum tablosu, tedavi ekibinin 3. deliryumdan sonra geriye dönük inceleme ve yorumlarıyla valproatla ilişkili olduğu kanısına vardıkları bir tablodur. İkinci ve üçüncü deliryum tabloları hastanın ikinci yatışı sırasında ilk 10 gün içinde ve hasta yakın gözlem altındayken ortaya çıkmıştır. Özellikle üçüncü deliryum tablosu valproata ek herhangi bir ilaç henüz başlanmamışken bir-iki gün içinde oluşmuş ve valproatin kesilmesinden iki gün sonra geçmiştir.

Hastanın ilk yatışında ortaya çıkan deliryum tablosunda, serum valproat düzeyleri terapötik sınırlarda bulunduğundan, ilaç yan etkisinden ziyade, ön-arka akciğer grafisinde kuvvetli bulgular olmamasına rağmen, solunum yolu enfeksiyonuna odaklanılmıştır. Hastada bir enfeksiyonu destekler nitelikte kanda beyaz küre yüksekliği, öksürük ve hafif ateş de saptanmıştır. İntaniye ve göğüs hastalıkları bölümlerinin önerileri doğrultusunda geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmıştır. Deliryum tedavisi sürecinde, valproat da dahil psikiyatrik ilaçlar kesilmiş ve hastanın bilinci 2-3 gün içinde tamamen açılmıştır. Hasta farklı zamanlarda farklı hekimler tarafından izlendiği için, sebebi tam bilinmemekle birlikte, ilk deliryumu takip eden günlerde bipolar bozukluğun tedavisi için valproat tedavisine devam edilmemiştir. Solunum yolu enfeksiyonlarında deliryuma yol açan ana etken; yüksek ateş ya da hipoksi oluşmasıyla beyinde nöronal fizyolojinin aksamasıdır (Cremer ve Kalkman 2007, Calvano ve ark. 2008). Hastada hipoksi oluşmamış, ateş 37.7 C° üstüne çıkmamış ve ön arka akciğer grafilerinde pnömoni gibi solunum yüzeyini azaltan ciddi enfeksiyon bulgusuna da rastlanmamıştır. Bu veriler ışığında o günkü öksürük, aşırı sigara içmenin yol açtığı solunum yolu tahrişi ya da kısmi tükürük aspirasyonu ile ilişkili bir durum nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

İlk deliryum tablosunun başlamasından önceki günlerde hastaya; valproat yanında ketiyapin, zükloperitksol, haloperidol ve biperiden de verilmiştir. Çoğul ilaçların sedatif ve antikolinergik etkileri konfüzyon ve deliryum gelişmesine katkı yapmış olabilir (Voyer ve ark. 2009). Bununla birlikte, o sırada kullanılan antipsikotiklerin ve biperidinin dozları ciddi bilinç bulanıklığı yapacak düzeyde yüksek değildi. İlk deliryum tablosunun ayırıcı tanılarında nöroleptik malign sendrom ihtimali düşünülmedi. Çünkü hastada kas gerginliği yoktu, aksine kas güçsüzlüğü vardı, ateşi çok yüksek değildi, kas enzimleri normaldi ve bu tabloyu destekleyecek diğer bulgular da belirgin değildi (İşeri ve

Selekler 2005). Hastanın biyokimya incelemesinde; kan elektrolitleri, ALT, AST, bilirubin, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri olağan sınırlarda saptandığı için deliryum nedeni olarak önemli organ yetmezliği de düşünülmedi. Solunum ve kalp fonksiyonları da olağan sınırlardaydı. Bu bilgiler ışığında, sonradan oluşan iki deliryum tablosunun klinik benzerliği de dikkate alınarak, psikiyatri ve göğüs hastalıkları uzmanlarıyla hasta dosyası geriye dönük olarak tekrar tartışıldığında; ilk ortaya çıkan deliryum tablosunun da büyük ihtimalle valproat etkisiyle oluştuğu kanısına varıldı.

Ziprasidonun sık görülen yan etkileri; somnolans, baş dönmesi, mide bulantısı ve sersemlik hissi olarak bildirilmiştir (van Kammen ve Marder 2000). Hastanın ikinci deliryum tablosunda ziprasidon ile beraber lorazepam ve valproat kullanımı söz konusuydu. İlaç etkileşim sitesine bakıldığında ([www.gjpsy.uni-goettingen.de/interactions\\_calculator.php](http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/interactions_calculator.php)); bu ilaçların birlikte kullanımlarında sedasyon artışı yapacağı belirtilmiştir, fakat tükürük artışı, kusma, letarji ve deliryumdan söz edilmemiştir. İkinci deliryum sürecinde valproatın dozu ve kan düzeyi bipolar hastalar için psikiyatri kliniklerinde sık kullanılan düzeylerdeydi. ALT, AST, bilirubin değerleri ve batın ultrasonografisi sonuçları normal sınırlarda saptandığı ve kliniğimizde valproatın böyle bir yan etkisiyle daha önce hiç karşılaşılmadığı için deliryum nedenleri arasında hiperammonemi ilk suçlanan etkenlerden biri olmadı. Hastanın bilinci açıldıktan sonra maninin tekrar tedavisi için, 3 hafta kadar kullanıldığı halde yeterli antimanik etkisi gözlenmediği ve yan etkileri içinde söz edilmemekle birlikte deliryumda rolü olabileceği düşüncesiyle ziprasidonun artık kullanılmamasına ve tekrar valproata başlanmasına karar verildi.

Yalnız başına kullanılan valproatın kan düzeyinin normal sınırlarda (65.6 µg/ml) bulunduğu bir süreçte birkaç gün içinde üçüncü kez deliryum ortaya çıkınca, deliryumun kesin olarak valproattan kaynaklandığı düşünüldü, ilaç hemen kesildi ve destek tedavileri uygulandı. Üçüncü deliryum sürecinin yaşandığı iki gün içinde, o günlerdeki laboratuvar kısıtlılığı nedeniyle, kandaki amonyak miktarının ölçülmemiş olması bu olgu sunumunun bir eksikliğidir. Bununla birlikte, her üç deliryum tablosunda da, kanda akut amonyak yükselmelerinde görülen (Duarte ve ark. 1993, Segura-Bruna ve ark. 2006) ve ani ortaya çıkan bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı, uykululuk, letarji ve zihinsel işlevlerde yavaşlık yakınmaları ortaya çıkmıştır.

Bu yazıda sunulan hastanın klinik tablosuna ve laboratuvar değerlerine benzer özellikler gösteren bipolar

bozukluk tanılı ve daha önce yayımlanmış birkaç olgu sunumu vardır. Bu sunumlarda valproat düzeyleri 100 mg/L'nin biraz üstündedir ve BUN, ALT, AST düzeyleri normal sınırlardadır. Bu hastaların da tedavi sürecinin ilk günlerinde deliryum-koma benzeri ani bilinç bulanıklığı ortaya çıkmış ve etken araştırmasında kan amonyak düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Olgu sunumlarından birinde 33 yaşında bir kadın hasta anlatılmıştır (Eubanks ve ark. 2008). Hastanın bipolar bozukluk tanısına ek olarak travma sonrası stres bozukluğu, madde bağımlılığı, borderline kişilik bozukluğu tanıları da vardır. Bu hastanın kanındaki valproat miktarı 120 mg/L, amonyak miktarı 283 µmol/L (referans aralığı: 2-30) olarak bulunmuştur. Bu hasta 1500 mg/gün valproata ek olarak venlafaksin, hidroksizin, mirtazapin, bupropion ve klonazepam da almaktadır. Tüm ilaçları kesildikten sonra hastaya önce 100 ml sıvı içinde damar yoluyla 3 gr karnitin, sonra da ağız yoluyla karnitin ve laktuloz verilmiştir. Hastanın bilinci aynı gün içinde açılmış ve kliniği birkaç gün içinde tümüyle düzelmiştir. Karnitin ve laktuloz tedavisi yaklaşık bir hafta sürmüştür.

Bir diğer olgu sunumunda ise 69 yaşında kadın hasta anlatılmıştır (Eze ve ark. 1998). Bu hastada bipolar bozukluk tanısına ek olarak benzodiazepin bağımlılığı da vardır. Hastanın kanındaki valproat miktarı 107 mg/L, amonyak miktarı 143 µmol/L olarak bulunmuştur. Hasta 750 mg/gün valproata ek olarak trazodon 50 mg/gün ve klonidin 2 mg/gün almaktadır. Tedavinin dördüncü gününde hastada konfüzyon başlamış, beşinci gününde stupor ortaya çıkmıştır. Hemen hiperammonemiye yönelik tablonun tedavisine başlanmış; kullandığı ilaçlar kesilmiş, intravenöz sıvı verilmiş, solunum yolu açık tutulmuş ve oksijen verilmiştir. Ayrıca, albuterol aerosol, naloksan hidroklorid ve nazogastrik yolla laktuloz verilmiştir. Hastanın bilinci amonyak düzeyinin düşmesine paralel olarak beş gün içinde normalleşmiştir. Bu iki olgu sunumunda da anlatıldığı gibi, valproatla ilişkili hiperammonemi tablolarının akut tedavisinde, destek tedavilerine ek olarak, karnitin ve laktuloz verilmesi yararlı olmaktadır (Eubanks ve ark. 2008, Lheureux ve Hantson 2009).

Sonuç olarak; bazı hastalarda, valproatın 50-125 µg/ml plazma düzeyleri dahi deliryuma neden olabilir. Bu nedenle valproat başlanan hastalar ilk hafta daha dikkatli takip edilmelidir. Ayrıca, herhangi bir hastaya psikiyatrik tedavi başlanırken, hastanın önceki tedavi öyküleri ve gözlem bilgileri ayrıntılı olarak öğrenilmeli, etkin ve az riskli bir tedavi süreci oluşturulmaya çalışılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Aldemir M, Ozen S, Kara IH ve ark. (2001) Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care*, 5(5):265-270.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Körođlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Aşkın R (2008) Demans dışı organik beyin sendromları. Güncel Klinik Psikiyatri, Işık E, Taner E, Işık U (Ed), Ankara, Golden Print Matbaası, s.461-476.
- Bourgeois JA, Koike AK, Simmons JE ve ark. (2005) Adjunctive valproic acid for delirium and/or agitation on a consultation-liaison service: a report of six cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(2):232-238.
- Buckley PF (2008) Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Spectr*, 13(2 Suppl 1):1-12.
- Calvano TP, Sill JM, Kemp KR ve ark. (2008) Use of a high-flow oxygen delivery system in a critically ill patient with dementia. *Respir Care*, 53(12):1739-1743.
- Cremer OL, Kalkman CJ (2007) Cerebral pathophysiology and clinical neurology of hyperthermia in humans. *Prog Brain Res*, 162:153-169.
- Duarte J, Macias S, Coria F ve ark. (1993) Valproate-induced coma: case report and literature review. *Ann Pharmacother*, 27(5):582-583.
- Eubanks AL, Aguirre B, Bourgeois JA ve ark. (2008) Severe acute hyperammonemia after brief exposure to valproate. *Psychosomatics*, 49(1):82-83
- Eze E, Workman M, Donley B ve ark. (1998) Hyperammonemia and coma developed by a woman treated with valproic acid for affective disorder. *Psychiatr Serv*, 49(10):1358-1359.
- [http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/interactions\\_calculator.php](http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/interactions_calculator.php)
- İşeri P, Selekler M (2005) Nöroleptik malign sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 1(5):39-42.
- Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ ve ark. (1988) Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am J Psychiatry*, 145(8):1010-1011.
- Lheureux PE, Hantson P (2009) Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*, 47(2):101-111.
- McElroy SL, Pope HG, Keck PE ve ark. (2000) Valproate. *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition, volume two*, Sadock BJ, Sadock VA (Ed), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, s. 2289-2299.
- Puryear LJ, Kunik ME, Workman R Jr ve ark. (1995) Tolerability of divalproex sodium in elderly psychiatric patients with mixed diagnoses. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 8(4):234-237.
- Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V ve ark. (2006) Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand*, 114(1):1-7.
- Shulman KI, Sykora K, Gill S ve ark. (2005) Incidence of delirium in older adults newly prescribed lithium or valproate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*, 66(4):424-427.
- Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W ve ark. (2000) Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*, 38(7):755-760.
- Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR ve ark. (2002) Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology*, 26(4):530-536.
- Van Kammen DP, Marder SR (2000) Serotonin-dopamin antagonists. *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition, volume two*, Sadock BJ, Sadock VA (Ed), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, s.2455-2474.
- Vijayan N, Spillane T (1995) Valproic acid treatment of chronic daily headache. *Headache*, 35(9):540-543.
- Voyer P, Richard S, Doucet L ve ark. (2009) Predisposing factors associated with delirium among demented long-term care residents. *Clin Nurs Res*, 18(2):153-171.
- Weng TI, Shih FF, Chen WJ ve ark. (2004) Unusual causes of hyperammonemia in the emergency department. *Am J Emerg Med*, 22(2):105-107.
- Wiltling I, Souverein PC, Nolen WA ve ark. (2008) Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005. *J Affect Disord*, 111(1):94-99.