

Epilepsili Gebelerde Nöbetlerin Seyri ve Teratojenite Riski

Seizure Frequency and Risk of Teratogenicity in Pregnant Women with Epilepsy

Zeki GÖKÇİL, Şeref DEMİRKAYA, Erdal EROĞLU, Ridvan AKIN, Okay VURAL

Epilepsi 1999;5(1):8-11

Amaç: Epilepsili kadınlarda gebeliğin nöbetler üzerine etkisini ve antiepileptik ilaçların teratojenite riskini araştırmak.

Hastalar ve Yöntemler: Bu çalışmada 1992-1998 yılları arasında 22 epilepsili kadında 27 gebelik (gebelik yaş. ort. 25.6) retrospektif ve prospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 10 hasta gebelik sırasında nöbet geçirmezken, 13 hastanın nöbet sıklığında değişme olmadı. Üç epilepsili gebede nöbet sıklığında artış gözlemlendi. Yirmi yedi gebeliğin 20'sinde sağlıklı bebekler dünyaya gelirken, karbamazepin kullanan anneden doğan bir bebekte hipospadias şeklinde malformasyon saptandı. Karbamazepin ve fenitoin kullanan iki gebede intrauterin fetal ölüm gelişti. Epilepsili dört kadında istek dışı gelişen gebelik, antiepileptik ilacın malformasyon riski nedeniyle sonlandırıldı.

Sonuç: Epilepsili gebelerde tedavi stratejisi, prenatal ve ilk trimester dönemlerinde folik asit ve son trimesterde K vitamini kullanımı, tek antiepileptik ile en düşük etkili dozda monoterapi ve serum ilaç düzeylerinin periyodik takibi şeklinde olmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Anormallikler, ilaca bağlı/etyoloji/önleme ve kontrol; epilepsi/fizyopatoloji/ilac tedavisi/komplikasyonlar; antikonvülzanlar/yan etkiler; gebelik komplikasyonları/fizyopatoloji/ilac tedavisi; risk faktörleri; teratojenler.

Objectives: To evaluate the effect of pregnancy on seizure frequency and to determine the risk of teratogenicity of antiepileptic drugs.

Patients and Methods: Twenty-two women with epilepsy were included. Between 1992 and 1998, 27 pregnancies (mean age 25.6 years) were studied on retrospective and prospective basis.

Results: Ten patients did not experience seizures during pregnancy while 13 patients exhibited no changes in seizure frequency. In three patients the frequency of seizures increased. Of twenty-seven pregnancies, 20 resulted in healthy babies. Hypospadias was detected in a baby born to a mother using carbamazepine. Intrauterine fetal death was observed in two women using carbamazepine and phenytoin. Four unplanned pregnancies were terminated because of possible malformation risk of antiepileptic drugs.

Conclusion: Management of pregnant women with epilepsy includes prenatal use of folic acid during the prenatal and first trimester and vitamin K during the last trimester of pregnancy, monotherapy with a single antiepileptic drug, and periodic monitoring of serum drug levels.

Key Words: Abnormalities, drug-induced/etiology/prevention&control; epilepsy/physiopathology/drug therapy/complications; anticonvulsants/adverse effects; pregnancy complications/physiopathology/drug therapy; risk factors; teratogens.

Dergiye geliş tarihi: 10.07.1998 Düzeltme isteği: 17.08. 1998 Yayın için kabul tarihi: 21.10.1998

* 1. Ulusal Epilepsi Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (11-13 Haziran 1998, İstanbul).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, (Gökçil) Doç. Dr., (Demirkaya, Eroğlu) Yrd. Doç. Dr., (Vural) Prof. Dr.; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, (Akın) Doç. Dr.

İletişim adresi: Dr. Zeki Gökçil, GATA Nöroloji Anabilim Dalı, 06018 Etlik - Ankara. Tel: 0312 - 304 44 73 Fax: 0312 - 304 44 75 e-posta: zgokcil@gata.edu.tr

Epileptik kadınlardaki gebelik, nöbet sıklığındaki değişimler ve kullanılan antiepileptik ilaçların teratojenik etkileri nedeniyle riskli gebelik olarak kabul edilmektedir. Gebelik sırasında, özellikle organogeneze uyan ilk trimester sırasında antiepileptik ilaç kullanan annelerden doğan çocuklardaki malformasyon oranı, genel populasyondaki malformasyon oranlarından belirgin derecede yüksektir. Gebelik ayrıca hastaların yaklaşık yarısında önceki dönemlere göre nöbetlerde artışa neden olmaktadır.^[1-3]

Son yıllarda gelişen tanı ve tedavi yöntemleri, epileptik kadınlara daha iyi sosyal uyumla birlikte evlenme ve çocuk sahibi olma imkanı sağlamaktadır. Bu çalışmada, epileptik kadınlarda gebeliğin nöbetler üzerine etkisi ve antiepileptiklerin teratojenite riski araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, GATA Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde 1992-1998 yılları arasında izlenen 22 epileptik hastada 27 gebelik retrospektif ve prospektif olarak incelendi. Prospektif olarak izlenen hastalar ile gebelik öncesinde görüşüldü; kendileri ve bebeklerini bekleyen riskler anlatıldı. Görüşme sonrasında tedavileri düzenlendi; nöbet durumlarına göre mümkünse kullandıkları ilaçlar azaltılarak veya kesilerek gebeliklerine izin verildi. İlaç azaltmak ya da kesmek için en az iki yıl nöbetsiz dönem geçirilmesi ve EEG'nin normal veya nonspesifik bulgulara sahip olması kriterleri esas alındı. Prospektif olarak izlenen tüm gebelere folik asit 5 mg/gün verilmeye başlandı.

Hastaların gebelik yaşı, nöbet tipi, birinci trimester ve gebelik süresince nöbet sıklığı, kullan-

dığı antiepileptik ilaç ve dozu ile doğum şekli ve bebeğin durumu forma kaydedildi. Gebeler periyodik aralıklarla obstetrisyen, doğan bebekler pediyatrik nörolog tarafından muayene edildi. Gebelik süresince 13 hasta karbamazepin (KBZ) (200-1000 mg/gün), üç hasta fenitoin (FT) (100-250 mg/gün), üç hasta valproik asit (VPA) (500 mg/gün), iki hasta fenobarbital (FB) (100 mg/gün) ve bir hasta primidon (PRM) (500 mg/gün) kullandı. Beş hasta ise gebeliğini ilaç kullanmadan geçirdi. Retrospektif olarak kaydedilen beş olgu hariç, tüm hastalar gebelik süresince nöroloji ve kadın doğum uzmanı tarafından belli aralıklarla izlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan epileptik kadınların gebelik yaşı ortalaması 25.6 (yaş dağılımı 18-32) bulundu. On hasta gebelikte nöbet geçirmezken 13 hastada, gebelik öncesinde yılda 0-4 kez olan nöbet sıklığında değişme olmadı. Üç epileptik gebede nöbet sıklığında özellikle üçüncü trimesterde artış gözlemlendi. Bu hastaların durumları incelendiğinde, bir hastanın gebelik kararı öncesinde ilacı kesilen jeneralize tonik-klonik nöbetli, bir hastanın kullandığı KBZ-PRM kombinasyonundan PRM'nin kesildiği kompleks parsiyel nöbetli, diğer olgunun ise VPA dozunun azaltıldığı myoklonik-jeneralize tonik-klonik nöbetli hasta olduğu belirlendi. Bir hasta ise, ilk kez gebelik sırasında üçüncü trimester başında ortaya çıkan epileptik nöbet nedeniyle çalışmaya alındı.

Yirmi yedi gebeliğin 20'sinde (5 sezaryen doğum, 15 normal doğum) sağlıklı bebekler dünyaya geldi. Karbamazepin kullanan anne-

TABLO 1
Epileptik Gebelerin Özellikleri

Kullanılan AEİ	Hasta sayısı	Nöbet tipi			1. trimesterde nöbet		Gebelikte nöbet durumu			Doğum şekli			Gebelik sonucu				
		JTK	JTK-Myo	JTK-KPN	BPN	Var	Yok	Yok	Aynı	Artma	Azalma	ND	S	SB	FE	K	M
Karbamazepin	13	5	3	4	1	2	11	5	6	2	-	5	4	8	1	3	1
Fenitoin	3	3	-	-	-	1	2	1	2	-	-	2	-	2	1	-	-
Valproik asit	3	1	2	-	-	2	1	1	1	1	-	1	1	2	-	1	-
Fenobarbital	2	-	2	-	-	-	2	2	-	-	-	2	-	2	-	-	-
Primidon	1	1	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-
Tedavisiz	5	3	2	-	-	3	2	1	3	1	-	5	-	5	-	-	-
<i>Toplam</i>	27	13	9	4	1	8	19	10	13	4	-	15	6	20	2	4	1

JTK: Jeneralize tonik-klonik; KPN: Kompleks parsiyel nöbet; Myo: Myoklonik; BPN: Basit parsiyel nöbet; ND: Normal doğum; S: Sezaryen; SB: Sağlıklı bebek; FE: Fetal ölüm; K: Gebelik sonlandırma; M: Malformasyon.

den doğan bir bebekte hipospadias şeklinde malformasyon saptandı. Karbamazepin ve FT kullanan iki gebede intrauterin fetal ölüm gelişti; ancak bu olgularda antiepileptik ilaca bağlanabilecek bir neden bulunamadı. Dört epileptik kadında istek dışı gelişen gebelik, antiepileptik ilacın malformasyon riski nedeniyle sonlandırıldı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Epileptik kadınların yaklaşık %20-45'inde gebelik sırasında çeşitli faktörlere bağlı olarak nöbet sıklığında artış, %5-25'inde azalma gözlenirken, %40-55'inde nöbet sıklığında değişme olmaktadır. Nöbet oluşma riskinin travay ve doğum sırasında, gebeliğin diğer dönemlerine göre 10 kat fazla olduğu bildirilmiştir.^[1-5] Epileptik kadınlardaki nöbet artışını açıklamaya yönelik birçok görüş öne sürülmüştür. Bu nedenler arasında, hormonal (serum östrojen artışı), metabolik (artmış sodyum ve su retansiyonu), psikolojik (stres ve anksiyete), fizyolojik (uyku depresyonu) ve farmakokinetik mekanizmalar sayılabilir. Ayrıca, intestinal malabsorbsiyon, azalmış plazma proteinlerine bağlanma ve azalmış albumin konsantrasyonuna bağlı olarak serum ilaç düzeyinde düşme en sık nedenler arasındadır.^[6,7] Olgularımızın %14'ünde nöbet artışı izlenmiş, ilaç dozunun düşürülmesi ya da ilacın kesilmesi bu olgularda nöbet artış nedeni olarak saptanmıştır. Ancak nöbetlerin son trimesterde artış göstermesi göz önüne alındığında, bunun nöbete yol açan tek faktör olmadığı düşünülmüştür. Olguların %48'inde nöbet sıklığında değişme olmaz iken, %38'inde gebelik süresince nöbet gözlenmemiştir.

Epileptik kadınların %90'ından fazlası normal, sağlıklı bir bebeğe sahip olurlar.^[2,8,9] Ancak, antiepileptik ilaç kullanan gebelerden doğan çocuklarda malformasyon oranları, normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu durum, özellikle organogenez dönemi olan ilk üç ayda ilaç kullananlarda anlamlı derecede belirgindir. Genel popülasyonda %2-5 olan malformasyon oranı, antiepileptik ilaç kullanan gebelerden doğan çocuklarda %4-11 arasındadır.^[2,10-12] İlaçların teratojenik etkilerinin mekanizması tam açıklanamamakla birlikte, folat metabolizması ile ilişki, toksik metabolitlerin oluşumu ve ilaçların neden olduğu fetal hipoksi öne sürülen nedenler arasındadır. Teratojenik etkilerin oluşmasında genetik predispozisyon da öne sürülmektedir.

Antiepileptik ilaçlar, genellikle kraniyofasiyal anomali ve nöral tüp defektleri gibi teratojenik

etkilere sahiptir. Ancak bu ilaçların teratojenite oranları hakkında çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Genel olarak, FT, FB ve PRM özellikle konjenital kalp defektleri, dudak ve damak yarıklarına neden olurken, VPA ve KBZ spina bifida riskini artırmaktadır. Felbammat, gabapentin, lamotrigine gibi yeni antiepileptiklerin hayvanlarda teratojenik etkiye sahip oldukları bulunmamıştır. İnsanlarda teratojenik etkileri hakkında da pek az bilgi vardır.^[1,3,5,13] Waters ve ark.nın^[14] sonuçlarına göre, KBZ en düşük, FT orta, FB en yüksek anomali riskine sahiptir. Koch,^[15] malformasyon oranının yüksekliğinde VPA'nın önemli bir rol oynadığını; FT ve FB'nin ise zayıf teratojenik etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Dravet'in^[10] çalışmasında, FB+FT kombinasyonunun tek FB kullanımından daha fazla teratojenik etkiye sahip olduğu ve VPA ile FT'nin en yüksek teratojenik etkiye sahip ilaçlar olduğu gösterilmiştir. Hopkins,^[5] gebelikte KBZ kullanımının uygun olacağı görüşünü bildirmiştir. Genel olarak kabul gören görüş, politerapinin monoterapiye göre daha yüksek anomali riski taşıdığıdır. Doz ile malformasyon arasındaki ilişki net değildir; ancak ilaçların yüksek serum düzeyleri ile malformasyonlara daha fazla rastlanmaktadır.^[16] Olgularımızda KBZ kullanan anneden doğan bebeklerden birinde hipospadias saptanmış; KBZ ve FT kullanan birer olguda intrauterin fetal ölüm gelişmiştir.

Maternal çağdaki epilepsili kadınlar, doğabilecek kötü sonuçları mümkün olduğunca azaltabilmek için, gebelikle birlikte görülebilecek riskler hakkında eğitilmelidir. Hamilelik sırasında kullanılacak olan antiepileptik ilaç, gebelikten önce mutlaka yeniden değerlendirilmelidir. Gebelik sırasında oluşan hormonal değişiklikler de nöbetleri etkileyebilmektedir. Konvülsan etkiye sahip olan östrojen, gebeliğin ilk dönemlerinde artmakta ve bu nedenle ilk trimesterde nöbetlerde artışa rastlanmaktadır. Bu risk, ilacın düzenli kullanımı ve epilepsiyi hızlandıracak faktörlerden kaçınmakla en aza indirilebilir. Uyum, gebelik sırasında önemli problemlerden birisidir. Hasta, kendisi ve bebeği için özellikle tonik-klonik nöbetlerin riski hakkında eğitilmelidir. Epileptik kadınlar, vajinal hemoraji, eklampsi, doğum ve sezaryen açısından normal gebelere göre iki kat riske sahiptir. Epilepsili anneden doğan bebeklerde doğum sonrası ilaç kesilmesi ve hemoraji olasılığı için özellikle fenobarbital kullananlarda dikkatli olunmalıdır. Gebelikte tedavi mümkünse düşük doz-monoterapi şeklinde olmalı ve hastalar

diğer dönemlerine göre daha sık periyotlarla izlenmelidir.^[3,5,17]

Antiepileptik ilaçların ve epilepsinin gebelik ve fetus üzerine etkileri hakkında halen pek çok bilinmeyen nokta vardır. Bu nedenle, hastanın sağlıklı, normal bir çocuğa sahip olması için, her iki faktörün de göz önüne alındığı bir yaklaşım önemlidir. Epileptik gebelerde tedavi stratejisi, prenatal ve ilk trimester dönemlerinde folik asit ve son trimesterde K vitamini kullanımı, tek antiepileptik ile en düşük efektif dozda monoterapi ve serum ilaç düzeylerinin periyodik takibi şeklinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy. Reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12(3):479-95.
2. Yerby MS. Pregnancy and teratogenesis. In: Trimble MR, ed. *Women and epilepsy*. London: John Wiley&Sons, 1991:167-92.
3. Eşkazan E. Gebelik ve epilepsi. *Biosif* 1993;2:2-5.
4. Sabers A, aRogvi-Hansen B, Dam M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998;97:164-70.
5. Hopkins A. Epilepsy, menstruation, oral contraception and pregnancy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, eds. *Epilepsy*. London: Chapman & Hall, 1995:521-33.
6. Samren EB, Lindhout D. Major malformations associated with maternal use of antiepileptic drugs. In: Tomson T, Gram L, Sillanpaa M, Johannessen SI, eds. *Epilepsy and pregnancy*. Bristol: Wrightson, 1997:43-62.
7. Doğrul A, Gökçil Z. Antiepileptiklerin terapötik ilaç monitörizasyonu. *Sendrom* 1997;9:16-20.
8. Rochester JA, Kirchner JT. Epilepsy in pregnancy. *Am Fam Physician* 1997;56:1631-6, 1638.
9. Eller DP, Patterson CA, Webb GW. Maternal and fetal implications of anticonvulsive therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:523-34.
10. Dravet C, Julian C, Legras C, et al. Epilepsy, anti-epileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):75-82.
11. Eşkazan E, Aslan S. Antiepileptic therapy and teratogenicity in Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:261-4.
12. Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992;33 Suppl 4:S41-8.
13. Dansky LV. The teratogenic effects of epilepsy and anticonvulsant drugs. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, eds. *Epilepsy*. London: Chapman & Hall, 1995:535-55.
14. Waters CH, Belai Y, Gott PS, et al. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1994;51:250-3.
15. Koch S, Losche G, Jager-Roman E, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):83-8.
16. Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988;29:459-67.
17. Montouris GD, Fenichel GM, McLain LW Jr. The pregnant epileptic: a review and recommendations. *Arch Neurol* 1979;36:601-3.