

Epileptik Kadınların Gebelik Sırasında Takip ve Tedavisi

The Follow Up and Treatment of Epileptic Women During Pregnancy

Gülnehal KUTLU*, Yasemin Biçer GÖMCELİ*, Tolga SÖNMEZ*, Fatma SANIVAR*, Levent E İNAN*

* Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Özet

Çalışmaya hastanemiz epilepsi bölümünde takip edilen otuz gebe hasta alındı. Onbir (%40) hasta, bize gebelik planladığını bildirdi ve bu olgulara folate tedavisi başlandı. Diğer olgulara ise gebelik sırasında ilk değerlendirmelerinde replasman tedavisi verildi. Gebelik öncesinde sodyum valproat kullanan dört hastanın tedavisi lamotrijin olarak değiştirildi, gebe kaldıkları gerekçesi ile tedavilerini kesen üç hastanın ilaçları tekrar başlandı ve gebelik sırasında nöbetleri olduğundan beş hastanın ilaç dozu artırıldı. Yirmialtı (%86.7) hasta sağlıklı bebek dünyaya getirirken, üç olguda spontan abortus ve bir olguda ektopik gebelik görüldü. Gebelik sırasında on üç olgunun nöbeti mevcuttu.

Epilepsi hastası kadınlar gebe kalmadan önce bilgilendirilmeli ve yapılması gerekli olan tedavi değişiklikleri bu dönemde yapılmalıdır.

Summary

Thirty pregnant women who were following up in our department were discussed in this study. Eleven (40%) patients were evaluated pre-conception period and folate treatment was begun. This replacement treatment was started to the other patients immediately in the first evaluation during pregnancy. The treatment of four patients, who was used valproate before pregnancy, was changed to lamotrigine, the treatment of three patients, who was stopped treatment because of pregnancy, was restarted, and the dosage of drugs was increased in five patients since they had seizures. Twenty-six (86.7%) women had healthy children, three cases had stillbirth and ectopic pregnancy was determined in the remaining patient. Thirteen women had seizure during pregnancy.

Epileptic women and their treatment were begun to follow up before pregnancy and the treatment was changed if necessary.

Epilepsi sık karşılaşılan nörolojik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda prevalansı ortalama %0.5'tir. Epileptik hastaların önemli bir kısmı da üreme çağıında bulunan kadınlardır. Bu hastalar, nöroloji ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının birlikte takip etmelerinin gerekliliği olduğu bir gruptur.¹ Gebelik düşünen epileptik kadınların tedavisi epilepsinin en önemli sorunlarından birisidir.² Gebelik, hastanın nöbetlerini

etkileyebilir ve nöbet sayısı gebelerin yaklaşık üçte birinde nöbetler artar. Ayrıca anti-epileptik ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri de gebelerde değişmektedir. Ancak en önemli sorun anti-epileptik ilaçların teratojenik etkilerinin olmasıdır.¹

Burada epilepsi polikliniğimizde takip edilen gebe epileptik hastalar tartışılacaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniğinde Haziran 2002-Mart 2006 tarihleri arasında takip edilen otuz epilepsi hastası gebe alındı. Hastalar, epilepsi polikliniğimizde, epilepsi takip formu aracılığıyla takip edildiler. Hastaların tüm demografik verileri, risk faktörleri, nöbet tipleri, sıklıkları ve şiddetleri, aldıkları tüm antiepileptik ve diğer ilaçlar, ilaç değişimleri değerlendirildi. Gebelik süresince hastalar gebe olduklarını öğrendiklerinden itibaren gebeliğin ilk altı ayında ayda bir kez, kalan üç ayda ayda iki kez kadın-doğum uzmanlarınca takip edildiler. Hastalara 16–20 hafta aralığında ve 28–30 hafta aralığında birer kez olmak üzere gebelikleri boyunca en az iki kez obstetrik USG yapıldı. Alfa feta protein düzeyi 16–20. haftalar arasında bakıldı. Malformasyonlar kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca değerlendirildi.

Bulgular

Yaş ortalaması 24.67 ± 5.10 idi. Ortalama epilepsi süreleri 8.77 ± 5.50 yıl idi. Dokuz olguda risk faktörü saptanamazken, on iki olguda febril konvülsiyon, üç olguda kafa travması, iki olguda anoksik doğum, iki olguda geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonu vardı. Juvenil myoklonik epilepsisi olan üç hastada aile öyküsü mevcuttu. Yirmi iki (%73.3) hastada kompleks parsiyel nöbetler ve/veya sekonder jeneralize nöbetler izleniyordu. Kalan yedi hastada myoklonik ve/veya jeneralize tonik klonik nöbetler saptanırken, bir olguda absans nöbetler mevcuttu.

Hastanemizdeki takiplerini değerlendirildiğinde gebelik süresince hastalar ortalama 6.33 ± 2.89 kez başvurdu. On bir (%40) olgu bize gebelik planını bildirdi, bu olgularda ilaç ve doz ayarlaması yapıldı ve gebe kalma planını bildirdiği anda folik asit preparatları başlandı.

On iki olgunun antiepileptik ilacı ve/veya dozu değiştirildi. Bu olguların dördü gebelik planını bize önceden bildiren ve sodyum valporat kullanan olgulardı. Bu olgularda sodyum valporat lamotrijin ile değiştirildi. Bu hastaların antiepileptik ilaç almadan önce aldıkları sodyum valporat doz aralığı 1000–1500 mg/gün idi. Tedavi değiştirildikten sonra kullandıkları lamotrijin doz aralığı 100–200 mg/gün idi. Üç olgu ise, polikliniğimize başvuru sırasında gebeydi, ilaçlarını gebelik nedeniyle kendileri kesmişlerdi ve nöbetleri başlayan hastalardı. Bu olgulara önceden kullandıkları antiepileptik

ilaçları etkin dozda kullanmaları önerildi. Kalan beş olgunun ise ise gebelik sırasında nöbetleri olması sebebiyle doz artımı ilaç kan düzeylerini de takip ederek yapıldı.

Gebelik sırasında yirmi beş olgu monoterapi ile tedavi alırken, kalan beş olgu politerapi ile tedavi edilmekteydi. Monoterapi alan olgular değerlendirildiğinde; yedi olgu sodyum valporat, dokuz olgu karbamazepin, dört olgu okskarbazepin ve beş olgu lamotrijin kullanmaktaydı. Karbamazepin kullanan olgulardan üçü bize başvuru öncesi, gebe kaldığını öğrendikten sonra ilaçlarını kesmişlerdi, ancak polikliniğimiz takibinde ilaçları tekrar başlandı, düzenli ve etkin dozda kullanmaları önerildi. Politerapi alan olgulara bakıldığında; iki olgu karbamazepin ve lamotrijin, diğer iki olgu okskarbazepin ve lamotrijin, kalan son olgu ise okskarbazepin ve sodyum valporat kombinasyonları kullanıyorlardı. Tüm olgulara başvurdukları andan itibaren folik asit 5 mg başlandı. Gebe kaldıktan sonra başvuran hastalara en erken dört hafta en geç dokuz haftalık gebe iken folik asit preparatları verildi. Gebelik takipleri sonucunda, yirmi altı (%86.7) sağlıklı bebek dünyaya geldi. Major ya da minör malformasyon saptanmadı. Üç olguda spontan düşükle gebelik sonlanırken, bir olguda ektopek gebelik nedeniyle sonlandırıldı. Bu dört olgu da kontrol dışı gebelikte ve üçü sodyum valporat monoterapisi alırken, diğer olgu sodyum valporat ve okskarbazepin kombinasyonunu kullanıyordu. Gebelerde herhangi bir obstetrik sorun olmadı. on altı olgu normal spontan vajinal yolla doğum yaparken kalan on bir olguya sezaryen yapıldı.

On üç (%43.3) olgu gebeliğinde nöbet geçirdi. Bunların altısında nöbet sıklığı gebelik öncesi gibiydi. Önceki takiplerinde nöbetsiz olan yedi olgu değerlendirildiğinde; üç olguda anti epileptik ilaç kesimine, bir olguda doz azaltılmasına ve üç olguda ilaç değişikliğine bağlı nöbet meydana gelmişti. İlaç değişikliğine bağlı nöbeti olan üç olgu da gebelik öncesi sodyum valporat tedavisinden lamotrijin tedavisine geçilen olgulardı. İki olguda nöbetler myoklonik tarzda iken, bir olguda myoklonik nöbetlerin yanı sıra bir kez de jeneralize tonik klonik nöbet meydana gelmişti.

Tartışma

Gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçlar fetüsü nöbetler ise hem annenin hem de fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Antiepileptik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde düşük, prematürite, gelişme geriliği ve major malformasyon

riski almayanlara göre daha yüksek olmasına rağmen, konvülfif nöbetlerin anne ve bebek sağlığına olan zararlı etkileri de oldukça fazladır. Epilepsi hastası gebelere gebelik boyunca antiepileptik ilacını nöbetlerini kontrol edebilen en düşük dozda ve mümkünse monoterapi şeklinde kullanmaları önerilmektedir.²

Epileptik kadınlarda fertilitite oranı düşüktür.³⁻⁴ Bu durumda demografik, sosyal, ekonomik ve medikal faktörler etkilidir.⁵ Polikistik over sendromu önemli infertilite nedenlerinden biridir. Valporat tedavisi de polikistik over oluşma riskini arttırmaktadır. Bunun dışında antiepileptik ilaçların bir takım metabolik ve endokrinolojik yan etkileri mevcuttur.⁶

Gebelikte fizyolojik değişiklikler nöbetlerde artışa sebep olabilirler. Bunun en önemli nedeni gebelik süresince görülen bulantı, kusma, renal kleransda artış ve hipoalbuminemiye bağlı serum ilaç kan düzeyi değişiklikleridir.⁷ Gebelikte olan hormonal değişikliklerde nöbet artışına olan etkisi net değildir (8). Yüz otuz dört gebenin incelendiği bir çalışmada fenitoin dozu %85, karbamazepin dozu %70, fenobarbital dozu ise %85 vakada arttırılmak zorunda kalınmıştır.⁹

EURAP çalışma grubunun yapmış olduğu çalışmada bin sekiz yüz seksen iki epileptik kadının bin dokuz yüz elli altı gebeliği incelenmiştir. Bu kadınların %58.3'ünde gebelik sırasında nöbet izlenmemiştir. Nöbetlerin, lokalizasyona bağlı epilepsisi olanlarda, politerapi ve okskarbazepin monoterapisi kullanan hastalarda daha fazla olduğu görülmüştür. Hastaların %63.6'sında nöbet kontrolü gebelik boyunca değişmemiş ve bunların %92.7 sinde gebelik sırasında nöbet görülmemiştir.¹³ Bizim çalışmamızda on üç (%43.3) olguda nöbet izlenmiş olup, bunların altısında nöbetler gebelik öncesi sıklığındaydı. EURAP çalışmasında, otuz altı hasta gebelik sırasında statusa girmiş olup, bunların on ikisi konvülfif statustur.¹³ Bizim çalışmamızda statusa giren vaka olmadı.

Gebelikte lamotrijin kleransı yıkımı %50 nin üzerinde artış gösterir. Bu etki gebelikte olur ve gebelik sonrası kaybolur. Dolayısıyla lamotrijin kan düzeyi gebelik süresince, doğumda ve doğumdan sonra dikkatlice monitorize edilmelidir.¹⁴ Bizim, daha önceden nöbetsiz olan ve gebelik öncesi valporoik asitten lamotrijine geçilen üç olgumuzun gebeliğin 2. trimesterinde geçirdikleri nöbetler bu duruma bağlanarak lamotrijin doz artımına gidildi.

Epileptik gebelerde, gebelik süresince komplikasyonların daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, bunu desteklemeyen çalışmalar da vardır. Bir çalışmada altı yüz kırk üç gebe incelenmiş ve spontan abortus, anemi, over kisti ve fibroid uterus dışında diğer pek çok komplikasyonun epileptik olan ve olmayan gebelerde benzer olduğu saptanmıştır.¹⁰ Yapılan diğer bir çalışmada antiepileptik ilaç alan ve almayan gebelerin spontan düşük oranında bir farklılık yoktur.¹¹ Ancak geçirilen nöbetler plasenta kan akımına olan etkilerinden ve annedeki metabolik değişikliklere bağlı fetal ölümlere yol açabilmektedir.¹² Bizim olgularımızın üçünde spontan abortus ve bir ektopik gebelik mevcuttu. Bunu dışında fetal ölüm olmadı.

Epileptik gebelerin bebeklerindeki artmış malformasyon riski en önemli sorunlardan birisidir. Malformasyonlar major ve minor malformasyonlar olmak üzere iki grupta incelenebilir. Major malformasyonlar ölümü veya önemli derecede fonksiyon kaybını engellemek için cerrahi tedaviye gerek duyulan yapısal anomalilerdir. Minor malformasyon ise organ veya ekstremitenin gelişimi sırasında ortaya çıkan fonksiyonu engelleyebilen veya azaltabilen ancak tedavi edilmediği takdirde ciddi hastalık veya ölüme neden olmayan anomalilerdir.¹

Genel popülasyonda malformasyon oranı %2-5 arasında iken, antiepileptik ilaç kullanan gebelerden doğan çocuklarda bu oran %4-11 arasındadır.^{15,16} Waters ve ark. larının sonuçlarına göre, karbamazepin en düşük, fenitoin orta, fenobarbital yüksek anomali riskine sahip olarak bulunmuştur.¹⁶ Hopkins gebelikte karbamazepin kullanımının daha uygun olacağını düşünmüştür.⁸ Politerapi monoterapiye göre daha yüksek oranda teratojeniktir.

Marrow ve arkadaşlarının yaptığı üç bin altı yüz yedi gebeyi kapsayan bir çalışmada, antiepileptik ilaçlara bağlı major malformasyon riski %4.2 bulunmuştur. Politerapi alan yedi yüz yetmiş olguda bu risk %6 iken, monoterapi alan iki bin beş yüz doksan sekiz olguda bu risk %3.7 dir. Antiepileptik ilaç tedavisi almayan iki yüz otuz dokuz gebede ise, major malformasyon riski %3.5 tir. Monoterapi riskleri bu çalışmaya göre değerlendirildiğinde; valproik asit kullananlarda (n=715) bu risk %6.6, karbamazepinalanlarda (n=900) %2.2, lamotrijin alanlarda (n=647) %3.2, fenitoin alanlarda (n=82) %3.7, gabapentin alanlarda (n=31) %3.2, topiramet kullananlarda (n=28) %7.1, levitirasetam alanlarda (n=22)

%0 dır. Ancak özellikle yeni antiepileptik ilaç monoterapisi alan hasta sayısı çok sınırlı olduğundan, yeni antiepileptikler için bu çalışma bir genelleme teşkil etmemelidir. Bu çalışmaya göre valproik asit içeren politerapi kombinasyonlarında major malformasyon riski diğer politerapi alan hastalara göre daha yüksektir. Bizim çalışmamızda gebeliği sonlanan dört olgudan üçü sodyum valporat monoterapisi alırken, diğer olgu sodyum valporat ve okskarbazepin kombinasyonunu kullanıyordu. Çalışmaların çoğu, valproik asitin teratojen etkisinin de doz bağımlı olduğunu göstermektedir ve yüksek doz valproik asit (1100 mg ve üzerinde) kullanımı ile fetal malformasyon riski artmaktadır.^{18,19}

Normal gebeliklerde spontan abortus oranı tam bilinmemekle beraber %15-40 arasında olduğu belirtilmektedir.²⁰ Bizim çalışmamızda üç (%10) olguda spontan abortus mevcuttur ve normal gebelerden daha yüksek bir oran değildir. Ektopik gebelik insidansı ise ortalama %1'dir (1/80-200 gebelik).²⁰ Bizim çalışmamızda bir (%3.03) olguda ektopik gebelik saptanmıştır.

Folik asit replasman tedavisi için tavsiye edilen doz 0.4-5 mg/gündür.²¹⁻²³ Bizim çalışmamızda da on bir olgu gebe kalma isteğini önceden bildirdiğinden, doz ayarlaması yapılmış ve folik asit replasman tedavisi başlanmıştır. Bu gebeler sağlıklı bebek dünyaya getirmişlerdir. Diğer gebelerde ise folik asit replasman tedavisi bize gebe kaldıktan sonra ilk başvuru tarihlerinde başlanmıştır.

Konsepsiyon öncesi değerlendirme epileptik gebeler için son derece önemlidir. Monoterapi kullanımı, mümkün olan en düşük doz antiepileptik ilaç kullanımı¹⁻² ve folat replasman tedavisi önerilmektedir.^{1-2, 17-19} Epileptik hastalar gebe kalmayı planladığı andan itibaren yakın takibe alınmalı ve tedavileri düzenlenmelidir.

Kaynaklar

1. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. J Postgrad Med 2006 Jan-Mar; 52(1):57-64.
2. Tomson T. How should epilepsy be treated in pregnancy? ILAE Commission on Therapeutic Strategies. ILAE Annual Report 2004: 28-30
3. Morrell MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy Cleve Clin J Med 2004;71:S19-24.
4. Artama M, Isojarvi JI, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. Am J Epidemiol 2004;159:1057-63.
5. Cramer JA, Jones EE. Reproductive function in epilepsy. Epilepsia 1991;32:S19-26.
6. Polson DW. Polycystic ovary syndrome and epilepsy-a gynaecological perspective. Seizure 2003;12:397-402.
7. Yerby MS. Pregnancy and epilepsy. Epilepsia 1991; 32 (suppl 6): 51-9
8. Hopkins A. Epilepsy, menstruation, oral contraception and pregnancy. In Epilepsy. Eds Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Chapman & Hall. UK, 1995
9. Landers C, Eadie J. Plasma antiepileptic drug concentration during pregnancy. Epilepsia 1991, 32: 257-66
10. Sindhu K, Thomas SV, Ajaykumar B, Sylaja PN, Sulekhadevi PB, Jacob S. Complications of pregnancy and delivery in women with epilepsy. Epilepsia 2005;46:84
11. Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser WA et al. Epilepsy, antiepileptic drugs and risk of spontanous abortion. Epilepsia 1988; 29: 451-8
12. Aminoff MJ. Pregnancy and disorders of nervous system. In: Aminoff MJ ed. Neurology and General Medicine. New-York: Churchill Livingstone, 1995
13. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Neurology. 2006;66:354-60
14. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. Neurology. 2002 Jul 23;59:251-5.
15. Dravet C, Julin C, Legras C, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs and malformations in children of women with epilepsy. Neurology 1992; 42: 75-82
16. Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. Arch Neurol 1994; 51: 250-3
17. Marrow J, Russell A, Guthrie E. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and pregnancy register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 193
18. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy : pregnancy-related issues. Drug Saf. 2006;29:1-21
19. Vajda FJ, O'brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. J Clin Neurosci. 2004 Nov;11: 854-8
20. Pernoll ML. Obstetric&Gynecologic Diagnosis &Treatment. 7nd ed., USA: Appleton & Lange 1991
21. Yerby MS. Critical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. Epilepsia 2003; 44: 1465
22. Pennell PB. Pregnancy in women who had epilepsy. Neurol Clin 2004 22: 799-820
23. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. Neurology 2003 1; 61 (suppl 2): 23-6