

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Hülya KANDEMİR

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Perinatoloji BD.
Antalya, Türkiye

dr.hulya.kandemir@gmail.com

Geliş Tarihi : Ocak 07, 2021

Received

Kabul Tarihi : Mayıs 31, 2021

Accepted

E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

Kandemir H, Sanhal CY, Sakıncı M.
Levetirasetam Kullanan Gebede
Fetal Sol El Yokluğu: Olgu Sunumu

Akd Tıp D 2022; 8(3): 360 - 363

Hülya KANDEMİR

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji BD. Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-8218-1893

Cem Yaşar SANHAL

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji BD. Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0007-5769

Mehmet SAKINCI

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji BD. Antalya, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-5074-0005

Levetirasetam Kullanan Gebede Fetal Sol El Yokluğu: Olgu Sunumu

Fetal Left Acheiria in Levetiracetam Use During Pregnancy: A Case Report

ÖZ

Epilepsi gebelik sırasında da görülebilen, kronik bir hastalıktır. Epileptik nöbet geçirmenin ciddi maternal ve fetal riskleri vardır, bu nedenle gebelikte tedaviye devam etmek gerekir. Konjenital malformasyon (KM) oranları özellikle birinci kuşak antiepileptik kullanımı ile artmaktadır. Levetirasetam (LEV) ise ikinci kuşak antiepileptik olup, teratojenik yan etkileri daha azdır. LEV kullanan gebede KM ile ilgili yayınlar olmasına rağmen, bu ilaca özgü herhangi bir malformasyon bildirilmemiştir. Biz, gebeliği boyunca LEV kullanan ve fetüste sol el yokluğu (acheiria) izlenen bir vakayı bildirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler:

Konjenital malformasyon, Fetal el yokluğu, Levetirasetam, Antiepileptik ilaç

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease that can also occur during pregnancy. There are serious maternal and fetal risks of having an epileptic seizure, so it is necessary to continue treatment during pregnancy. Congenital malformation (CM) rates increase especially with first-generation antiepileptic use. Levetiracetam (LEV) is a second generation antiepileptic with relatively few teratogenic side effects. Although there are publications about CM in pregnant women using LEV, no malformation specific to this drug has been reported. We report a case of LEV use during pregnancy and absence of the left hand (acheiria) in the fetus.

Key Words:

Congenital malformation, Fetal acheiria, Levetiracetam, Antiepileptic drug

GİRİŞ

Epilepsi gebelikte %0.3- 0.7 oranında görülür (1). Epileptik nöbetlerin maternal ve fetal riskleri olduğundan gebelik sırasında da tedaviye devam edilmelidir. Majör fetal malformasyon oranı genel popülasyonda %2-3 iken antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımı olan gebelerde %11'e kadar çıkabilmektedir. İkinci kuşak antiepileptik kullanımında ise daha azdır (2). Levetirasetam (LEV) ikinci kuşak antiepileptik ilaçtır ve kullanan gebelerde majör veya minör fetal malformasyon oranında artış bildirilmemiştir (3, 4). Acheiria, bir veya her iki elin konjenital yokluğudur. Rutin ikinci trimester ultrasonografi ile ekstremitelerinin saptama oranları %5-75 arasında değişmekte olup bu oranlar izole el yokluğunu saptamada %7 kadardır (5). Literatürde birinci kuşak AEİ kullanımı ile el yokluğu vakaları bildirilmiştir, ancak ikinci kuşak AEİ kullanımı ile spesifik anomaliler bildirilmemiştir (6). Bu olgu sunumunda amacımız ikinci kuşak AEİ

kullanımı ile izole fetal el yokluğu gibi vakaların görülebileceğini vurgulamaktır.

Vaka Sunumu:

Otuzbeş yaşında G2P0A1 olan hasta kliniğimize 20. gebelik haftasında fetal ekstremitte anomali şüphesi ile refere edildi. Hastanın sigara, alkol, narkotik madde kullanımı ve epilepsi haricinde ek hastalığı yoktu. Hastanın gebeliğinde, LEV ve folik asit dışında ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti, teratojen maruziyeti, enfeksiyon öyküsü yoktu. Hastada herediter hastalıklar, kromozomal anomaliler, tanımlanmış spesifik sendromlar yoktu. Aile öyküsünde özellik yoktu. Eşiyle akrabalığı yoktu. Hastanın beş yıldır epilepsi tanısı vardı ve son nöbetini iki yıl önce geçirmişti. Tanı konulduğu günden itibaren düzenli olarak LEV kullanılmaktaydı. Başka herhangi bir AEİ kullanım öyküsü yoktu.

Yapılan 11-14 tarama testinde trizomi 21 riski, düşük risk olarak raporlanmıştı. Hasta 18. gebelik haftasında fetal ekstremitte anomali nedeni ile dış merkezde değerlendirilmiş, amniyosentez yapılmıştı. Amniyosentez sıvısından kromozom analizi, FISH, ARRAY-CGH ve ayırıcı tanıda yer alan epidermolizis bülloza çalışılmış ve sonucunda herhangi bir anomali saptanmamıştı.

Tarafımızca 20. gebelik haftasında yapılan ikinci trimester detaylı ultrasonografide; fetal sol el bilekten itibaren izlenmedi, güdüğün ucunda fetal parmaklara ait olabilecek yumuşak doku tomurcukları izlendi (Şekil 1).



Şekil 1: Fetüsün 2 D ultrasonografisinde sol el bilekten itibaren izlenmiyor ve güdüğün ucunda fetal parmaklara ait olabilecek yumuşak doku tomurcukları izleniyor.

Üç boyutlu ultrasonografi ile bulgular doğrulandı (Şekil 2).



Şekil 2: Fetal 3D ultrasonografide sol üst ekstremitte görüntüsü.

Fetusta ek anomali ve amniyotik bant sendromu izlenmedi. Ortopedi, plastik cerrahi ve tarafımızdan oluşan konseyde hasta görüşüldü. Doğum sonrası oluşabilecek sorunlar, protez tedavisi ve sonlandırma seçenekleri hakkında aile bilgilendirildi. Hasta ve eşinin gebeliği sonlandırma isteği üzerine sonlandırma kararı alındı. Gebelik 20. haftada sonlandırıldı. Fetüsün doğum sonrası muayenesi ultrasonografi bulguları ile benzer izlendi (Şekil 3).



Şekil 3: Fetüsün doğum sonrası üst ekstremitte görüntüsü.

Yukarıda verilen tüm bilgi ve belgelerin tıbbi araştırma amaçlı kullanılması için hastanın izni ve yazılı onamı alındı.

TARTIŞMA

Epilepsi, gebelikte %0.3-0.7 oranında görülen ve tedavi gerektiren nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi tanılı gebelerde ölüm oranı 80/100000 iken, gebe olmayanlarda 6/100000 olarak bulunmuştur (1). Status epileptikus gebelikte genel popülasyona göre daha sık izlenmekte olup fetal (ölüm, nörogelişimsel ve davranışsal sorunlar) ve maternal risklerden (ölüm, sakatlık) dolayı nöbetleri kontrol altına almak gerekir. Bu nedenle gebelikte AEİ tedavisine devam edilmelidir (7).

AEİ kullanmayan epileptik gebelerde KM sıklığı artmazken, AEİ kullanımı ile bu oran artmaktadır. Özellikle valproik asit ve fenitoin gibi birinci kuşak AEİ kullanımı ile nöral tüp defektleri, kardiyovasküler anomaliler, yarı dudak-damak, mikrosefali, büyüme geriliği, üriner yol anomalileri, hipertelorizm, epikantal katlantı ve parmak hipoplazisi gibi KM'lar artmaktadır (6). AEİ'ların normal embriyolojik gelişime hangi mekanizmalar üzerinden teratojenik etki gösterdiği tam olarak bilinmese de, oksidatif metabolizma, reaktif ara ürün ve metabolit oluşumu veya detoksifikasyondan sorumlu olan epoksit hidrolaz enzim inhibisyonu ile teratojenik etki gösterebileceği düşünülmektedir (13). Ancak LEV'in bu mekanizmalar üzerinden etki etmesi beklenmemektedir (13). KM'lar en fazla sodyum valproat kullanımı (%11.3) ile görülmekte olup (8), LEV kullanımı ile bu oranlar değişik çalışmalarda %0.7 (4), %2.8 (3), %3.6 (9) olarak bildirilmiştir.

LEV, 1999 yılında onaylanan ve sıklıkla kullanılan ikinci kuşak AEİ'dir. Günde iki kez kullanımı, ilaç etkileşiminin az oluşu, daha az yan etki profili, karaciğerde metabolize olmayışı, hidroliz ile metabolize olup üçte ikisinin idrarda değişmeden atılışı ile gebelerde kullanıma daha uygundur.

Vajda ve arkadaşları gebede kullanılan valproik asit ile spina bifida, lamotrijin ile kalp anomalileri, karbamezapin ile üriner anomaliler arasında anlamlı ilişki saptamış ancak LEV'e spesifik bir anomali tanımlamamışlardır (9).

LEV kullanılan 579 gebede yapılan bir çalışmada; VSD, ASD, hipoplastik sol kalp, aort koarktasyonu, yarı dudak/damak, pes ekinovarus, kraniyosinostoz izlenmiştir, ancak bu çalışmada da spesifik bir anomali ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (10).

Hayvanlarda LEV kullanımı ile iskelet defektleri görülme sıklığı artmıştır (11). Tavşan, fare ve ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda görece güvenli bulunmuş olup, gecikmiş falanks ossifikasyonu gibi minör iskelet anomalileri raporlanmıştır (12). Fare çalışmalarında LEV dozunun ≥ 1200 mg/kg/gün olduğu vakalarda fetal ağırlıkta azalma ve özellikle hipoplastik falanks olmak üzere iskelet anomalisi sıklığında artma izlenmiştir. Bu çalışmada en sık iskelet anomalisi falanks ossifikasyonunda gecikme olup insidansı anlamlı olarak artmıştır (13).

Konjenital transvers ekstremitte reduksiyon defekti 2-7/10000 canlı doğumda görülen nadir bir anomalidir (5). Ekstremitte defektleri kompleks bir anomali veya sendromun parçası olarak izlenebilirler (14). Ekstremitte reduksiyon defekti ile en sık birlikte olan durumlar; Adams-Oliver, Amniyotik bant, De Lange sendromu, Fanconi pansitopenisi, Goltz sendromu, Holt-Oram sendromu, Robert's sendromu, Trombositopeni-Radius yokluğu, VATER asosiyasyonu ve fetal hayatta kokain, talidomit, valproik asit gibi ilaçlara maruziyettir. Bahsi geçen bu anomalileri dışlamak için detaylı anamnez alınması, ultrasonografi muayenesi ve genetik analiz yapılması önerilir. Bizim vakamızda intrauterin ultrasonografide, amniyosentez materyalinden çalışılan genetik testlerde ve postpartum fetal fizik muayenede bu hastalıklara ait herhangi bir bulguya rastlanmadı. Fetal otopsi, aile kabul etmediğinden yapılmadı.

Ultrasonografik olarak femur, humerus dokuzuncu haftada, tibia, fibula, radius, ulna onuncu haftada, el ve ayak ise 11. haftada saptanabilirler. On ikinci haftadan itibaren bu kemikler ölçülebilir ve ekstremitte hareketleri görülebilir. Ultrasonografik anomali taramasının yapıldığı 18-22. gebelik haftalarında tüm ekstremiteler hem morfolojik hem de biyometrik yönden muayene edilmelidir. Ölçüm her zaman mümkün olduğunca yakın planda ve ekstremitte horizontal planda iken yapılmalıdır. Prenatal dönemde izole el-ayak parmağı yokluğu saptama oranı %15, izole el-ayak yokluğu saptama oranı %25, ekstremitte reduksiyon defekti saptama oranı %35.6, ameli, mikromeli saptama oranı %70.5 olarak bildirilmiştir (5). Fetüste izole ekstremitte anomalisini saptama oranı %24 iken ek anomali varlığında bu oran %49'a çıkmaktadır (14).

SONUÇ

Gebelikte ilaç tedavisi maternal ve fetal denge sağlanarak verilmelidir. Gebelik düşünen epileptik hastalara, en uygun AEİ başlanmalı ve ilacın teratojenik riskleri hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Sıklıkla kullanılan ikinci kuşak AEİ bağlı KM oranları genel popülasyona göre artış göstermese de nonspesifik malformasyonlar görülebilir. Bu vakada saptanan malformasyonlar kesin olarak LEV kullanımı ile ilişkilendirilemez, ancak AEİ kullanan hastalarda rutin ikinci trimester ultrasonografisi sırasında izole el yokluğu gibi kolaylıkla saptanamayan durumlar göz önünde bulundurulmalı ve dört ekstremitte de morfolojik ve biyometrik olarak dikkatle değerlendirilmelidir.

Finansal Destek:

Tüm yazarlar bu vaka sunumu için finansal destek almadıklarını beyan ederler.

Çıkar Çatışması:

Tüm yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Aydınlatılmış Onam:

Sunumdaki hastanın hakları korunmuş ve Helsinki Deklarasyonuna göre her prosedürlerden önce yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

1. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA neurology* 2015; 72(9):981-8.
2. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt, S.J. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013; 80(4):400-5.
3. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F: Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology* 2018; 17(6):530-8.
4. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig, J, Morrow, J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014; 85(9):1029-34.
5. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Evaluation of prenatal diagnosis of limb reduction defects by a registry of congenital anomalies. *Prenatal diagnosis* 1994; 14(9):781-6.
6. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *The New England journal of medicine* 2001; 344(15):1132-8.
7. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54(9):1621-7.
8. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, Kerr L, Kini U, Kuzmyshcheva L, Lucas SB, Wyatt L, Clayton-Smith, J. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010; 19(2):112-9.
9. Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure* 2019; 65:6-11.
10. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthuis I, Goulet V, Rouget F, Zureik M, Coste J, Dray-Spira R: Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019; 93(2):e167-e80.
11. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016; 86(3):297-306.
12. Chaudhry SA, Jong G, Koren G: The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2014; 46:40-5.
13. Isoherranen N, Spiegelstein O, Bialer M, Zhang J, Merriweather M, Yagen B, Roeder M, Triplett AA, Schurig V, Finnell RH. Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butyric acid, and its enantiomer (R)-alpha-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia* 2003; 44(10):1280-8.
14. Gramellini D, Fieni S, Vadora E. Prenatal diagnosis of isolated limb defects: an updated review. *Fetal diagnosis and therapy* 2005; 20(2):96-101.