

GEBELİKTE KARBAMAZEPİN KULLANIMINA BAĞLI NADİR BİR TERATOJENİK ETKİ: BÜYÜK ARTER TRANSPOZİSYONU

A RARE TERATOGENIC EFFECT DUE TO CARBAMAZEPINE USE IN PREGNANCY

Gizem DOĞAN¹, Melek AKAR², Fırat ERGİN³, Tülay DEMİRCAN⁴, Mehmet Yekta ÖNCEL⁵

¹Gizem Doğan, Uzm. Dr., SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ORCID No:0000-0002-2913-717X

²Melek Akar, Doç. Dr., SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, ORCID No: 0000-0002-0178-2011

³Fırat Ergin, Uzm. Dr., SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği ORCID No: 0000-0003-0742-7579

⁴Tülay Demircan, Uzm. Dr., SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Kardiyoloji, ORCID No: 0000-0002-2529-2906

⁵Mehmet Yekta Öncel, Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Neonatoloji Bilim dalı, ORCID No: 0000-0003-0760-0773

Anahtar Sözcükler: Doğumsal kalp hastalıkları, epilepsi, karbamazepin, teratojenite

Keywords: Carbamazepine, congenital heart diseases, epilepsy, teratogenicity

ÖZ

Epilepsi sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan birisidir. Epilepsili kadınlarda gebelikte geçirilen nöbetler ve kullanılan anti-epileptik ilaçlar fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Gebelikte kullanılan anti-epileptik ilaçların fetusta majör malformasyon sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Antiepileptik ilaçların teratojen etkileri klinisyenin ilaç seçimini belirleyen en önemli kriterlerden birisidir. Karbamazepinin gebelikte kullanımının güvenli olduğu düşünülmele birlikte az sayıda makalede karbamazepine bağlı fetusta majör malformasyonlar gelişebileceği bildirilmiştir.

Bu olgu sunumunda gebelik döneminde karbamazepin kullanan, takipsiz, epilepsili bir gebenin doğum sonrası izleminde büyük arter transpozisyonu tanısı alan bebeği sunulmuştur.

SUMMARY

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. Seizures and anti-epileptic drugs used during pregnancy in women with epilepsy can adversely affect the health of the fetus. It is known that anti-epileptic drugs used during pregnancy increase the frequency of major malformations in the fetus. The teratogenic effects of antiepileptic drugs are one of the most important criteria that determine the clinician's drug selection. Although the use of carbamazepine during pregnancy is thought to be safe, few articles have reported that major malformations may develop in the fetus due to carbamazepine.

In this case report, a neonate who was diagnosed with transposition of the great artery in the postnatal follow-up of a pregnant woman with epilepsy who was using carbamazepine during pregnancy will be presented.

GİRİŞ

Epilepsi en sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan birisidir, ülkemizde ve dünyadaki sıklığı %0,5-%1 oranında bildirilmektedir (1). Üreme çağındaki kadınların % 0,4'ü gebelik sürecinde anti-epileptik ilaç kullanmaktadır. Epilepsili kadınlarda gebelikte geçirilen nöbetler ve kullanılan antiepileptik ilaçlar fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Gebelikte kullanılan anti-epileptik ilaçların fetusta majör doğumsal malformasyon sıklığını arttırdığı bilinmektedir (2). Gebelikte antiepileptik kullanımıyla ilişkili en sık görülen doğumsal malformasyonlar; kardiyovasküler ve ürogenital sistem anomalileri, orofasiyal defektler, nöral tüp defektleri, iskelet anomalileri ve dismorfik görünümüdür. Fetal dönemde anti-epileptik kullanımına maruz kalan bebeklerde uzun dönemde davranış bozukluğu ve IQ düşüklüğü görülebileceği de bildirilmektedir (1).

Antiepileptik ilaçların teratojen etkileri klinisyenin gebelik döneminde ilaç seçimini belirleyen en önemli kriterlerden birisidir. Gebelikte monoterapi olarak düşük yan etki profili nedeniyle en sık karbamazepin ve lamotrijin tercih edilmektedir (3). Karbamazepinin gebelikte kullanımının güvenli olduğu düşünülmekle birlikte az sayıda makalede karbamazepin kullanımına bağlı olarak fetusta majör malformasyonlar gelişebileceği de bildirilmiştir. (4)

Bu olgu sunumunda karbamazepin kullanan epilepsili, takipsiz gebenin doğum sonrası izleminde büyük arter transpozisyonu (BAT) tanısı alan bebeği sunulacaktır.

OLGU

Epilepsi nedeniyle çocukluk döneminden itibaren karbamazepin kullanan yirmidört yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak 35. gestasyon haftasında, sezaryen ile 2595 gram doğurtulan erkek olgunun doğum sonrasında APGAR skoru 1./5. dakikalarda 7/8 olarak değerlendirildi. Olgunun annesinin gebelikte karbamazepin dışında ilaç kullanmadığı, herhangi bir perinatolojik muayeneye gitmediği, tarama testlerini yaptırmadığı ve gebelik döneminde nöbet geçirmediği öğrenildi. Anne-babası arasında akrabalık belirtilmeyen olgunun diğer kardeşlerinin sağlıklı olduğu ve ailede doğumsal kalp

hastalığı öyküsü olmadığı öğrenildi. Annenin doğumdan sonra bakılan Hba1c değeri normal olarak değerlendirildi.

Rutin doğum salonu bakımı uygulanan olgunun vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi 10-50 percentildeydi. Doğum sonrası santral siyanozu saptanan olgunun fizik muayenesinde takipne dışında anormal bir bulguya rastlanılmadı. Nazal CPAP'a alınan olgu ileri tetkik ve tedavi için yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Olgunun PA-Akciğer grafisinde akciğer parankimi normal olmakla birlikte yan yatmış yumurta görünümü saptandı (Resim 1). Olgunun laboratuvar incelemelerinde hemogram, kan şekeri, böbrek-karaciğer fonksiyon testleri ve serum elektrolitleri normal olarak değerlendirildi. Arteriyel kan gazında parsiyel oksijen basıncı 40 mmHg olan olguya %100 konsantrasyonda oksijen verilmesini takiben oksijen satürasyonunda değişiklik izlenmedi. Ekokardiyografisinde büyük arter transpozisyonu (BAT) ve patent duktus arteriosus saptanan olguya prostoglandin E1 infüzyonu başlandı. Kranial ve batin ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Postnatal dördüncü saatinde pediatrik kalp ve damar cerrahisi tarafından acil arteriyel switch operasyonuna alınan olguya operasyon sırasında bradikardi nedeniyle pace-maker takıldığı öğrenildi. Ameliyat sonrası entübe olarak yenidoğan yoğun bakım servisine yeniden kabul edilen olgunun izleminin birinci saatinde kardiyak arrest gelişmesi nedeniyle resüsitasyon uygulandı, yanıt alınamayan olgu eksitus kabul edildi.

TARTIŞMA

Epilepsili gebelerin çoğunluğu gebelik süresince antiepileptik ilaç kullanmaya ihtiyaç duymaktadır. Antiepileptik ilaçlar gebelik döneminde epilepsi dışında migren, psikiyatrik bozukluklar ve ağrı sendromları gibi durumlarda da sıkça kullanılmaktadır (2).

Antiepileptik ilaç kullanımına maruz kalan fetüslerde majör doğumsal anomali sıklığının 2-3 kat arttığı özellikle çoklu ilaç kullanımında bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Gebelikte antiepileptik ilaçların kullanımı spontan abortusa yol açmasının yanı sıra fetüste intrauterin büyüme geriliği ve majör doğumsal anomalilerle; yaşaamın daha sonraki dönemlerinde ise kognitif

fonksiyonlarda gerilik ve davranış problemleri ile ilişkili bulunmuştur (5,6). Gebelikte anti-epileptik kullanımına bağlı olarak en sık görülen majör doğumsal malformasyonlar; kardiyovasküler ve ürogenital sistem anomalileri, orofasiyal defektler, nöral tüp defektleri, iskelet anormallikleri ve dismorfik görünümdür (1).



Resim 1. PA-Akciğer grafisi, yan yatmış yumurta görüntüsü

Epilepsi tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar olan valproat ve fenobarbitalin diğer antiepileptik ilaçlara kıyasla fetus üzerinde çok daha olumsuz etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir. İngiltere ve ABD’de 25 merkezde yapılan bir çalışmada majör doğumsal malformasyon ve fetus ölümü görülme olasılığı %20,3 oranı ile en yüksek valproat kullanan gebelerde saptanmıştır. Bu nedenle gebelik süresince valproat kullanımı önerilmemektedir. Aynı çalışmada gebelerde kullanımı en güvenli antiepileptik ilacın karbamazepin olduğu bildirilmiştir (7). Geniş bir meta analizde gebelikte lamotrijin ve levetiresetam kullanımının da diğer anti-epileptiklere oranla daha az doğumsal malformasyona yol açtığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada lamotrijin ile ilgili çok daha fazla çalışma olması nedeniyle daha güvenli olabileceği vurgulanmıştır (8).

Karbamazepin düşük yan etki profili nedeniyle Avrupa’da ve ülkemizde gebelikte en çok tercih edilen antiepileptik ilaçlardan birisidir (9). Ancak karbamazepin folik asit antagonisti olması nedeniyle nadir de olsa nöral tüp defektlerine neden olabilmektedir. Bu nedenle epilepsili kadınlarda prekonsepsyonel folik asit kullanımı önemlidir (10).

Gebelikte karbamazepin kullanımına bağlı olarak nöral tüp defektlerinden başka hipospadias, kraniofasiyal defektler ve kardiyak anomalilerin de görülebileceği bildirilmiştir (11,12). Gebelikte karbamazepin kullanımına bağlı literatürde az sayıda çoklu organ malformasyonu bildirilen olgular bulunmaktadır. Bir olgu sunumunda gebelikte karbamazepin kullanımına bağlı olarak bebekte sağ hemihipoplazide, fasiyal dimorfizm, pes ekinovarus, tırnak anomalileri, anal atrezi, renal agenezi ve kuşkulu genitalia bildirilmiştir (4).

Literatür incelendiğinde gebelikte monoterapi olarak karbamazepin kullanımı ile bildirilen spesifik kardiyak anomali oldukça nadirdir (13,14). İki olguda BAT bildirilmiştir. Bu olguların bir tanesinde ek olarak atriyal septal defekt (ASD) de rapor edilmiştir (13). Bizim olgumuzun da annesinin gebelikte monoterapi olarak karbamazepin kullandığı öğrenilmiş ve postnatal ekokardiyografisinde BAT ve patent duktus arteriosus saptanmıştır. Olgumuzun annesi gebeliğinde perinatalojik takiplere gelmediğinden erken tanı koyabilmek ve gebeliğin sonlandırılması seçeneğini anneye sunmak mümkün olmamıştır.

Karbamazepin hepatit c450 enzimini indüklediği için yenidoğanlarda K vitamini eksikliğine de yol açabilmektedir. Doğum sonrasında profilaktik uygulanan 1 mg K vitamini bu eksikliğin giderilmesi ve böylece K vitamini eksikliğinden kaynaklanabilecek yenidoğanın hemorajik hastalığının önlenmesi açısından önemlidir (15). Bizim olgumuza da doğumdan sonra 1 mg K vitamini intramusküler olarak uygulanmıştır.

Gebelikte bakılan tarama testlerinde alfa-feto protein yüksekliği, fetal ultrasonografi ve fetal magnetik rezonans görüntüleme ile nöral tüp defektlerine; gebeliğin 20. haftasından itibaren yapılan fetal ekokardiyografi ile de kardiyak anomalilere erken tanı koymak ve böylece doğum sonrası tedavi sürecini planlamak mümkün olabilmektedir. Gebelik döneminde kullanılacak

antiepileptik ilaç seçimi dikkatli olarak yapılmalıdır. Gebelikte epilepsi tedavisinde karbamazepin güvenli bir seçenek gibi görünmekle birlikte bizim olgumuz ve literatürde bildirilen majör malformasyon geliştiği bildirilen diğer olgular nedeniyle antiepileptik kullanan tüm gebeler özellikle doğumsal kalp hastalığı ve nöral tüp

defektleri olmak üzere morbidite ve mortalite nedeni olabilen tüm anomalilerin taranması, erken tanı koyulup postnatal dönemde mümkün olan en erken dönemde tedavi planının yapılabilmesi için deneyimli perinatoloji merkezlerinde yakın olarak takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:246-52.
2. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11:803-13.
3. Petersen I, Collings SL, McCrean RL, Nazareth I, Osborn DP, Cowen PJ, et al. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol.* 2017;9:95-103.
4. Akar M, D. Dilli, Y. Yılmaz, O. Erdeve, S. Oguz, N. Uras, et al. A case of fetal carbamazepine syndrome with right hemihypoplasia of the entire body. *Genet Couns.* 2012;23:19-24.
5. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008; 81:1-13.
6. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology.* 2009;73:133-41.
7. Kinney MO, Morrow J, Patterson CC, et al Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:1320-23.
8. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017;15:95.
9. Soydinc Ender H, Turgut A, Sak M, Ozler A, Evsen M S ,Basaranoğlu S, et al. Gebelik ve epilepsi: 46 olgunun retrospektif analizi ve perinatal sonuçlarının sağlıklı gebelerle karşılaştırılması. *Perinatoloji Dergisi.* 2013;21:12-16.
10. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000;343:1608-14.
11. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010;341:c6581.
12. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol.* 2002;16:9-17.
13. Gupta G, Bansal A, Singh M. Antenatal carbamazepine use associated with d-TGA and ASD. *Indian Pediatr.* 2002;39:101-2.
14. Mısırlıoğlu ED, Aliefendioğlu D, Doğru MT, Sanli C, Oktay A. Transposition of the great arteries in a newborn whose mother was treated with carbamazepine during pregnancy. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7:344-5.
15. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollée L, Eskes T, Motohara K, Monnens L. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:884-8.