

## In Utero Sodyum Valproata Maruz Kalan 13-14 Haftalık

### Omfalotel Olgusu

Aysun Aybatlı, Petek Balkanlı Kaplan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Edirne

**Yazışma Adresi :** ZTarkya Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı 3.kat Edirne - Türkiye

**Cep:** 05062053975 **e-mail:** aysun.aybatli@mynet.com

#### ÖZET:

*Omfalotel 1/3200 ile 1/10 000 canlı doğum arasında görülen nadir bir durumdur. Abdominal içeriğin orta hattın herniye olması olarak tanımlanabilir. Vakaların yaklaşık yarısı diğer malformasyonlarla ilişkilidir. Ayrıca multipl anomali sendromları (Beckwith-Wiedemann ve CHARGE gibi), trizomi 13, 18, 21 ve triploidiler de eşlik edebilmektedir. Valproik asid ve tuz formu sodyum valproate konvülsif hastalıkların tedavisinde kullanılan antikonvüzanlardır. İlaç, plasentadan fetüse hızla geçmektedir. Gebelikte valproik asid ve sodyum valproate kullanımında görülen fetal ve neonatal sorunlar arasında majör ve minör konjenital anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, hiperbilirubinemi, hepatotoksisite, geçici hiperglisinemi, fetal ve neonatal distres sayılabilmektedir. Makalede, gebeliği esnasında valproik asid kullanan ve 13-14 haftalık iken yapılan ultrasonografide omfalotel tespit edilen olgu sunularak, konu güncel literatürün ışığında tartışılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** Valproik asid, omfalotel, gebelik

#### SUMMARY:

***Omphalocele in a fetus at 13 weeks' gestation exposed to sodium valproate in utero***

*Omphalocele occurs in 1/3200 to 1/10 000 livebirths. It is a defect in the anterior abdominal wall with extrusion of abdominal contents into the base of the umbilical cord. In nearly 50 % of cases, the omphalocele is associated with other malformations. Also it may be a manifestation of multiple anomaly syndromes including Beckwith-Wiedemann and CHARGE, trisomies 13, 18, 21 and triploidy. Valproic acid and valproic acid sodium are anticonvulsive drugs used in the treatment of epileptic disorders. Drug passes fetus through placenta rapidly. It causes major and minor congenital anomalies, intrauterine growth restriction, hyperbilirubinemia, hepatotoxicity, transient hyperglycemia, fetal and neonatal distress when used in pregnancy. In the present article, a fetus with omphalocele diagnosed at 13 weeks gestation exposed to sodium valproate in utero are presented and the subject is discussed in the light of contemporary literature.*

**Key words:** Valproic acid, omphalocele, pregnancy

#### GİRİŞ

Omfalotel her 10 000 doğumda 2.5 oranında görülen konjenital bir malformasyon olup erkek-kız oranı 1:1 dir (1). İlerleyen maternal yaş ile birlikte görülme sıklığı artmakta olup, insidansı eşlik eden kromozomal anomaliler açısından da yüksektir. % 50-88 oranında ek anomaliler ile birlikte iken %40-60 oranında kromozomal anomaliler ile birlikte görülmektedir (2). Bunlar arasında trizomi 18, 13, 21 en sık görülenleridir. Santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve genitouriner sistem anomalileri beraberliği fazladır. Prenatal tanı ile cerrahi prosedürlerin erken dönemde planlanması bile neonatal mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde değiştirememektedir. Valproik asid (VPA) epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülsan bir ilaçtır. İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA

'nın serebral konsantrasyonunu arttırarak etkili olduğu düşünülmektedir. Diğer pek çok gelişimsel teratojenik ilaçlar gibi VPA 'ya bağlı oluşan malformasyonların da nedeni bilinmemektedir. Gebelik esnasında VPA kullanımına bağlı olarak pek çok sistemin etkilendiği bildirilmiştir. Nöral tüp defektleri en sık görülen anomaliler olmakla birlikte, kardiyovasküler sistem, baş, boyun ve yüz, ürogenital sistem, cilt, kas ve iskelet sistemi ilgili diğer bölgelerdir.

Makalede, VPA kullanan bir gebede tespit edilen omfalotel olgusu sunulacak ve literatür ışığı altında sözkonusu defektin ilaç kullanımı ile ilişkisi tartışılacaktır.

## OLGU SUNUMU

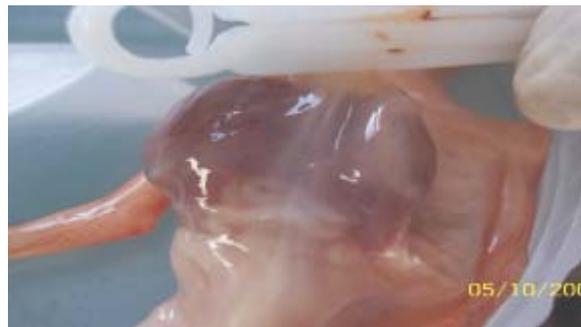
22 yaşında primigravid son adet tarihine (SAT) göre 16-17 hafta ultrasonografiye (USG) göre 13-14 hafta gebe, takiplerini yaptırdığı merkezce batın ön duvarında defekt saptanması üzerine kliniğimize sevk edildi. Dokuz yıldır epilepsi öyküsü mevcut olan hastanın, son 4-5 yıldır kullandığı VPA 250 mg/gün ile bulunduğu merkezce nöbetsiz olarak takip edildiği öğrenildi. Hasta VPA kullanımına gebeliği süresince devam etmiş idi ve başka bir ilaç kullanım hikayesi bulunmamakta idi. Transabdominal USG'de; inrauterin gebelik haftasıyla uyumlu olmayan 13-14 haftalık tek canlı fetüsün yanı sıra, batın ön duvarda 18\*17 mm. kitle izlendi. Ön planda omfalosel olduğu düşünülen kitlenin dışında yapılan detaylı incelemede ek malformasyon izlenmedi (**Resim 1**).

**Resim 1:** Abortus sonrası fetüsün görünüm



Gelişme geriliği de mevcut olgunun laboratuvar tetkiklerinde; AFP değerinde yükselme (28,3 U/mL, normal değer aralığı: 0,5-5,5 U/mL) olduğu görüldü. Hastaya omfalosele eşlik edebilecek kromozomal anomali sıklığının % 40-60 olduğu ve diğer olası malformasyonlar anlatıldı. Ailenin ileri invaziv girişimi de kabul etmemesi üzerine aile ile birlikte gebeliği sonlandırma kararı verildi. Hastaya Misoprostol (Cytotec, 200 mcg tablet, Ali Raif, Türkiye) ile medikal abortus uygulandı. Doğar doğmaz eksitüs olan fetüsün yapılan değerlendirilmesinde, batın orta hat ön duvarda içinde barsakların da bulunduğu üzeri bir zar ile örtülü herniye olan kitle izlendi (**Resim 2**).

**Resim 2:** Orta hatta içinde barsakların olduğu omfalosel kesesi



Ek anomali tespit edilmedi. Ailenin isteği üzerine fetüs inceleme amacıyla patolojiye gönderildi. Otopsi sonucu omfalosel olarak rapor edildi.

## TARTIŞMA

Erken gebelik döneminde tespit edilen omfalosel varlığında ek anomaliler artmakta olup, trizomi 18 en sık gözlenen kromozomal anomali olmaktadır. (3). Benzer şekilde Stoll ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 86 omfalosel olgusu incelenmiş ve 64 (%74.4) olguda ek malformasyon izlenmiştir (4) Ayrıca son zamanlarda Chen ve ark. omfalosel etiyojisine yönelik geniş kapsamlı bir derleme hazırlamışlardır. Bu derlemede fetal valproate sendromu omfalosel nedeni olarak düşünülmeye gereken bir sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Sodium valproate günümüzde sıklıkla kullanılan bir antikonvülzan ajan olup, bipolar ve affektif bozukluklarda da kullanımı giderek artmaktadır (6). GABA metabolizmasını inhibe ederek ya da mitokondri üzerine direkt etki ile hücrel enerji metabolizmasını hasara uğratarak etki ettiği düşünülmektedir (6).

Valproik asid teratojenitesine pek çok faktör etkili olabilmektedir; bunlar arasında beraberinde kullanılan ilaçların sayısı, ilaç dozu, maternal ve fetal metabolizmalar arasındaki farklar ile maruziyet esnasındaki gestasyonel yaş sayılabilir. Valproik asid plasentayı geçip fetüste annedekinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir (7,8). Fetal VPA sendromu in utero valproik aside maruz kalan gebelerde görülen bir durum olup gebelikte VPA kullanımına bağlı pek çok fetal ve neonatal sorunlar ile majör ve minör konjenital anomaliler bildirilmiştir. 1980 'den önce maternal VPA kullanımının fetüs üzerinde bir riske yol açmadığı düşünülmekte iken yine bu yılda VPA kullanımının ardından konjenital anomalili bir bebek ile ilgili konfirme edilmiş ilk yayın ortaya çıkmıştır (9). Gebeliği boyunca günde 1000 mg VPA alan bu anne, fasiyal dismorfizm, kalp ve ekstremitte anomalileri ile gelişme geriliği tespit edilen bir bebek doğurmuştur. Bebek 19 günlükken kaybedilmiştir. Bu ilk rapordan itibaren in utero ya VPA monoterapisi ya da kombinasyon terapisi kullanımı olan anomalili yenidoğanlar ile ilgili bir grup çalışma ve vaka raporu tanımlanmıştır (10,11,12,13). Bu çalışmalarda izlenen anomaliler pek çok minör ve majör anomalileri kapsamaktadır. Bunlar arasında nöral tüp defektleri, yarı damak ve dudak, kardiyovasküler anomaliler, genitouriner defektler, gelişimsel gecikme, endokrinolojik sorunlar, ekstremitte defektleri ve otizm sayılabilir. Yine bu

çalışmalarda valproik aside maruz kalan annelerin bebeklerinde malformasyon oranı 6-7 kat daha fazla bulunmuştur. Gebelikte VPA kullanımına bağlı oluşabilecek en ciddi anomalinin nöral tüp kapanmasındaki defektler olduğu tespit edilmiştir (14). Diğer sık görülen anomaliler arasında kalp, genital bölge ile yüz ve ekstremitelerdeki anomaliler sayılabilir. Karakteristik bir minör fasiyal anomali paterni VPA'ya mal edilmiştir. Etkilenen hastalarda trigonosefali, bifrontal darlık ile uzun alın, epikantal katlantılar, infraorbital çukur, geniş burun kökü, antevort burun delikleri, kalın alt dudak ve küçük, aşağıya dönük ağız görülmektedir (15,16). Nöral tüp defektleri arasında ise spina bifida, sakral ve lomber defektler ile anensefali bildirilmiştir. Pek çok vakada konjenital kalp defektleri tanımlanmış olup bunlar arasında septal defektler ve kapaksal problemler önde gelmektedir. Aort kapak stenozu, sekundum tip atrial septal defekt, pulmoner atrezi, perimembranöz ventriküler septal defekt, hipoplastik sol kalp sendromu da rapor edilmiştir (17). Son zamanlarda Kozma ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada 69 valproik asid sendromlu olgu derlenmiş ve bu vakaların %62'sinde kas-iskelet sistemi anormallikleri, %30'unda minör dermal problemler, %26'sında kardiovasküler anomaliler, %22'sinde genital, %16'sında pulmoner ve %3'ünde de nöral tüp defektlerinin tespit edildiği bildirilmiştir. Vakaların %15'inde gelişme geriliği saptanıp, vakaların %12'si yenidoğan döneminde kaybedilmiş, yaşayan olguların %29'unda ise gelişimsel ve mental retardasyon izlenmiştir. Bizim olgumuzda da 3-4 haftalık bir gelişme geriliği mevcut idi. VPA alan gebelerin bildirilmiş olası abdominal duvar defektleri arasında ise umbilikal herniler, linea alba hernisi ve diyastazis rekti abdominis yer almaktadır (19). Literatürde VPA ile omfalosel arasındaki muhtemel ilişki ratlarda ilk olarak Ond ve ark.(20) tarafından ve insanlarda ise Winter ve ark. tarafından tespit edilip yayımlanmıştır (21). Bu olguda tüm gebeliği süresince sadece VPA (2400 mg/gün) ile tedavi edilen anneden, 32. gestasyonel haftada prematür olarak doğan bebekte, karakteristik dismorfik bulgular olmamakla birlikte omfalosele ek olarak geniş bir ventriküler septal defekt izlenmiştir (21). Ayrıca Boussemart ve ark. ise gebeliği esnasında VPA 500 mg/gün kullanıp 12. gestasyonel haftada omfaloseli tespit edilen ve 37. gebelik haftasında vajinal yol ile doğumu yaptırılan bir olguyu sunmuşlardır. Bu bebekte büyük bir omfalosel izlenmiş olup, kese içerisinde karaciğerin tamamı, mide, dalak ve ince barsaklar görülmüştür. Omfaloseli yenidoğan döneminde opere edilen bebeğin cerrahi sonrası prognozu iyi olarak takip edildiği bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda, literatüre göre VPA kullanımının yol açtığı batın ön duvarı defektlerinden omfalosel gelişiminin bildirildiği üçüncü vaka olan olgumuzu prezente ettik. Vakamızın gebelikte VPA kullanımının batın ön duvarı defektlerine yol açmakta olduğu savını destekleyeceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Callen WP. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed, 2000: 498. WB Saunders.
2. Günel S, Tuncer S. *Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tanı ve Tedavi*. 1. baskı, 2004: 48. Pelikan Yayıncılık.
3. Chen CP, Chang TY, Lin HH, Chern SR, Wang W. *Concomitant omphalocele and anencephaly associated with trisomy 18 and arthrogryposis diagnosed in early pregnancy*. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008 Mar;47(1):93-94.
4. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. *Omphalocele and gastroschisis and associated malformations*. *Am J Med Genet A*. 2008 May 15;146A(10):1280-5.
5. Chen CP. *Syndromes and disorders associated with omphalocele (III): single gene disorders, neural tube defects, diaphragmatic defects and others*. 2007 Jun;46(2):111-20.
6. Brown JK. *Valproate toxicity*. *Dev Med Child Neurology* 1988; 80: 115-125
7. Clayton Smith J, Donnai D. *Fetal valproate syndrome*. *J Med Genet* 1995; 32: 724-727.
8. Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, Koch S, Rating D, Steldinger R et al. *Fetal growth, major malformation and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid*. *J Pediatr* 1986; 108 : 997-1004.
9. Dalens B, Raynaud E-J, Gaulme J. *Teratogenicity of valproic acid*. *J Pediatr* 1980;97:332-3
10. Gomez MR. *Possible teratogenicity of valproic acid*. *J Pediatr* 1981;98:508-9
11. Thomas D, Buchanan N. *Teratogenic effects of anticonvulsants*. *J Pediatr* 1981;99:163
12. Clay SA, McVie R, Chen H. *Possible teratogenic effect of valproic acid*. *J Pediatr* 1981;99:828

13. Koch S, Jager-Roman E, Rating D, Helge H. Possible teratogenic effect of valproate during pregnancy. *J Pediatr* 1983;103:1007-8

14. Robert E, Guilbaud P. (1982) Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* II:1142

15. Dilberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984; 19 : 473-381.

16. Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome : is there a recognisable phenotype? *J Med Genet* 1987; 24: 692-695.

17. Jones KL(ed). *Smith's recognizable patterns of human malformation, fifth edition, Philadelphia; WB Saunders Company 1997; 566-567.*

18. Kozma C. Valproic acid embryopathy : report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and review of the literature. *Am J Med Genet* 2001; 98: 168-175.

19. Bantz E (1983) Valproic acid and congenital malformations, a case report. *Clin Pediatr* 23:352-353

20. Ong LL, Schardein JL, Petrere JA, Sakowski R, Jordan H, Humhrey RR, Fitzgerald JE, de la Iglesia FA. Teratogenesis of calcium valproate in rats. *1983 Mar-Apr;3(2):121-6*

21. Winter RM, Donnai D, Burn J, Tuckers SM (1987) Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype? *J Med Genet* 29:692-695

22. Boussemart T, Bonneau D, Levard G, Berthier M, Oriot D. Omphalocele in a newborn baby exposed to sodium valproate in utero. *1995 Mar;154(3):220-1.*