

Tematski rad  
Thematic paper

Medicina 2007;43:303-306  
UDK: 616.853-053.6:612.663

## REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE U ADOLESCENATA S EPILEPSIJOM

### FERTILITY IN ADOLESCENTS WITH EPILEPSY

*Branka Mučić-Pucić<sup>1</sup>, Ingrid Škarpa-Prpić<sup>2</sup>*

*Adolescent je putnik koji je napustio jedno,  
a još nije stigao do drugog mjesta.*

*Sorenson*

#### SAŽETAK

Napredak u neuropedijatriji, a posebno u epilepsiji, ide velikim koracima naprijed, od razumijevanja patogenetskih mehanizama do novih antiepileptika, neurokirurških i ostalih vrsta liječenja. Budući da većina bolesnika s epilepsijom postaje kronično bolesno već u djetinjstvu, taj napredak je jednako značajan i za pedijatre i za neurologe za odrasle.

Čak i zdravi adolescenti imaju specifične probleme s usvajanjem zdravih navika i stila života (debljina, mentalno zdravlje, smrtnost u prometu, samoubojstva, abuzus droga i alkohola koji kasnije rezultiraju asocijalnim ponašanjem, te posebno tinejdžerske trudnoće koje su u porastu, kao i spolno prenosive bolesti).

Teret kronične bolesti u adolescenciji povećava se u svim razvijenim zemljama, budući da tada kada kronično bolesna djeca dožive svoje tinejdžersko doba i dvadesete, moraju istovremeno donositi važne odluke (poput izbora zvanja), međuljudski odnosi unutar obitelji i prijatelja postaju zamršeniji, spomenimo i spolnost, kontracepciju i pitanje koje uvijek visi u zraku – prekinuti terapiju ili ne. Tek nedavno se pažnja usmjerila na važnost i neadekvatno zbrinjavanje te dobne skupine. Treba prepoznati specifične potrebe mladih ljudi koji prolaze kroz period koji je sam po sebi turbulentan, a kada je još opterećen epilepsijom, predstavlja veliki izazov, kako za njih, tako i za njihove liječnike.

*Ključne riječi:* adolescencija, epilepsija, reprodukcija

1 KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju

2 KBC Rijeka, Klinika za neurologiju

Primljeno: 25. 10. 2007.

Prihvaćeno: 29. 11. 2007.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Branka Mučić-Pucić, dr. med., Klinika za pedijatriju, KBC Rebro-Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb.  
E-mail: branka.mucic-pucic@zg.t-com.hr

#### ABSTRACT

Progress in neuropediatrics, especially in pediatric epilepsy is advancing on a broad front, from new understandings of pathogenetic mechanisms to novel pharmacologic, surgical and nonsurgical various treatments. Because most epilepsy patients have epilepsy from childhood, these developments are relevant to both pediatric and adult neurologists.

Even healthy adolescents have specific problems with adopting healthy life habits and life styles (obesity, mental health, traffic traumas, suicide attempts, abuse of recreational drugs and alcohol which later result in asocial behaviour, and especially teenager pregnancies which are in constant uprise, together with sexually transmitted diseases.

The burden of chronic illness in adolescence is increasing in all developed countries, because all chronically ill patients live through their teens until their twenties. This is the time in their lives when young people at the same time have to make serious decisions- the choice of employment, relationships within the family and friends, issue of sexuality, contaception and the ever present question – whether to discontinue the antiepileptic therapy or not.

Recent attention has focused on the importance, but inadequacy, of adolescent medicine and the paucity of medical services for this specific population. Adolescence is in itself, a difficult and traumatic time, when complicated by epilepsy it poses a great challenge not only to the young people themselves, but also to their carers and physicians.

*Key words:* adolescence, epilepsy, reproduction

Adolescencija se najčešće definira kao razdoblje u razvoju čovjeka između djetinjstva i odrasle dobi. U užem smislu početak adolescencije obilježava spolna zrelost, a završetak prestanak rasta i razvoja. U širem smislu uzima se da adolescencija počinje pubertetom, odnosno sazrijevanjem spolnih organa i pojavom sekundarnih spolnih osobina, a završava prestankom rasta. Bitne su karakteristike mladenaštva duboke tjelesne i psihičke promjene koje nastaju postupno i teku nejednoliko, u valovima. Prema nekim tumačenjima ti su skokovi ontogenetski atavizmi, reminiscencija na spolnu zrelost koja je u davnim vremenima čovjekova razvoja nastupala mnogo ranije<sup>1,2,3</sup>.

Najprije dolazi do tjelesnog, prvenstveno spolnog sazrijevanja, a zatim i do psihičkog i socijalnog sazrijevanja. Adolescencija se može dijeliti i na ranu (od 10 do 13 godina), srednju (od 13 do 14/15 godina) i kasnu (do 18 odnosno 20 godina). Adolescenciji, dakle, pripada razdoblje od 10. do 20. godine, približno tzv. *teen*-godine<sup>3</sup>.

Epilepsija je najčešća neurološka ozbiljna bolest na svijetu. Oko 50 milijuna ljudi na svijetu ima epilepsiju. To je i najčešći neurološki poremećaj u adolescenciji. Godišnja incidencija u razvijenom svijetu je 50–70 slučajeva na 100 000 u populaciji. Incidencija jako varira s obzirom na dob, s tim da je visoka u ranom djetinjstvu, da bi se spustila na niske vrijednosti u ranoj odrasloj dobi, te ponovno narasla nakon 65. godine. Epilepsija koja započne u dječjoj dobi često se nastavlja kroz adolescenciju i u odraslu dob. Poseban utjecaj na adolescente imaju kronične bolesti, a naročito epilepsija. Upravo taj prijelaz iz djetinjstva u zrelu dob izuzetno je važan za utvrđivanje dobrih zdravstvenih navika i životnog stila<sup>3,4</sup>.

Sir Charles Locock bio je prvi koji je sredinom 19. stoljeća upotrijebio "antiepileptik" – kalijev bromid za liječenje skupine žena s katamenijalnom epilepsijom (pogoršanje epilepsije/napada netom, prije ili za vrijeme menstruacije). Tako je sasvim nenamjerno upozorio na činjenicu da treba prepoznati i lučiti utjecaj spola na interakciju između epilepsije i liječenja, različito kod muškaraca i kod žena<sup>4,5</sup>.

Učestalost epilepsije u žena je podjednaka kao i u muškaraca, no zbog izrazitih promjena u hormonalnom statusu kod žena, potrebno je samoj bolesti i njenom liječenju pridati posebnu pažnju. Posebnosti liječenja epilepsije u žena zaokupljaju veću pažnju stručnjaka tek zadnjih par desetljeća. Provode se sistematska istraživanja vezana uz posebnosti epilepsije u žena, utjecaj hormonskih

promjena na tijek bolesti i liječenja tijekom puberteta, adolescencije, menstruacijskog ciklusa i menopauze<sup>5,6</sup>.

U žena, ali i u muškaraca s epilepsijom, postoji veći rizik za pojavu smetnji fertiliteta u odnosu na zdravu populaciju. Međutim nedavna istraživanja pokazuju da oko 60% žena s aktivnom epilepsijom ima djecu. U općoj populaciji taj je postotak oko 77%. Najvažniji je faktor kod odluke za reprodukciju postojanje komorbiditeta (ili još neke pridružene bolesti osim epilepsije). Približno jedna četvrtina žena s epilepsijom nema neki poseban razlog da nema djecu, što odgovara brojkama u općoj populaciji<sup>5,6,7</sup>.

Iz toga proizlazi činjenica da, ako se isključi težak i ozbiljan komorbiditet, nema značajnijih razlika u fertilitetu žena koje boluju od aktivne epilepsije i onih u općoj populaciji. Kod dobro informiranih i educiranih žena s aktivnom epilepsijom bez komorbiditeta, nema razlike kod donošenja odluke o začeću<sup>9,10</sup>.

Neplodnost u žena s aktivnom epilepsijom povezuje se s nepravilnošću menstruacijskog ciklusa, anovulatornim ciklusima (žene koje imaju epilepsiju temporalnog režnja imaju povećan broj anovulatornih ciklusa za 35%), poremećajima hormona hipofize, policističnim jajnicima, za razliku od onih s idiopatskom generaliziranom epilepsijom<sup>11</sup>.

Kod muškaraca se utjecaj antiepileptika ne može odraziti na kvalitetu i motilitet spermija, odgođen spolni razvoj i manji volumen testisa. Karbamazepin smanjuje nivo testosterona, za razliku od okskarbamazepina koji nije povezan s promjenama u koncentraciji testosterona u serumu. Liječenje svim tim lijekovima može uzrokovati promjenu u kvaliteti sperme, uključujući koncentraciju, morfologiju i motilitet spermija<sup>12</sup>.

Izbor antiepileptika u reproduktivnoj dobi je, a posebice u adolescentica (budući da je oko 40 – 50% trudnoća u toj dobi neželjeno), izuzetno važan. One trebaju dobivati folate čim postanu seksualno aktivne, bez obzira na to planiraju li imati obitelj ili ne. To se savjetuje zato jer zakašnjeli menstruacijski ciklus prođe nezapaženo barem 15 dana nakon začeća, a rizik za teratogenost je najveći u prvom trimestru. Fenitoin i fenobarbiton treba svakako izbjegavati zbog kozmetičkih i kognitivnih posljedica, ali isto tako i barbiturate koji su (sa i bez alkohola) jedna od najčešćih kombinacija kojima se mladi u toj dobi "predoziraju" u pokušaju samoubojstva ili parasamoubojstva, nerijetkih u toj dobi<sup>13,9</sup>.

Valproat inducira metabolički sindrom s centripetalnim adipozitetom, hiperinzulinemijom, abnormalnostima u lipidogramu i policističnim ovarijima/hiperandrogenizam. Ti rizici mogu biti znatno smanjeni zamjenom lamotrigina umjesto valproata<sup>13-16</sup>. Sama hiperinzulinemija smatra se neovisnim faktorom za koronarnu srčanu bolest i pridruženi nepovoljni profil lipidograma dalje povisuje rizik koronarnih srčanih oboljenja kod osoba s hiperinzulinemijom<sup>14,15</sup>.

Levetiracetam i lamotigin ne utječu na tjelesnu masu<sup>15,16</sup>. Što se pak teratogenosti tiče, valproat povećava rizik za defekte neuralne cijevi (obično torakalni dio) barem deset puta do 2%, a udružen je s "fetalnim valproatnim sindromom" koji se može javiti kod barem 5–10% djece čije su majke uzimale natrijev valproat u prvoj polovini trudnoće. Sindrom karakteriziraju određene crte lica (hipoplazija medijalnog dijela obrva, tanka gornja usnica / plitak filtrum i nosnice okrenute prema van), i druge, ali rjeđe anomalije, npr. hipospadija i aplazija radijusa (palčane kosti) i teškoće u neurološkom razvoju. Teratogena senzibilnost je najveća u 3.–4. tjednu za defekte neuralne cijevi, 4.–8. tjednu za srčane greške, a u 6.–10. tjednu za orofacijalne rascjepe. Mogu imati dodatne učinke na razvoj djeteta, posebno na razvoj govora, te kasnije na razvoj kognitivnih funkcija. Međutim moguće je da ovi specifični neurološki deficiti nastaju kao posljedica kumulativnog ili dodatnog efekta, ne samo antiepileptičke terapije, nego također i rizika za javljanje epilepsije, genetske sklonosti i obiteljske anamneze o poteškoćama u savladavanju školskog gradiva<sup>14,15</sup>.

Antiepileptici koji induciraju enzime djeluju na sniženje hormona štitnjače. Nedavne studije upućuju na smanjenu koncentraciju hormona štitnjače u serumu. Međutim klinički su svi bolesnici bili eutiroidni.

Od izuzetne je važnosti prepoznati svaki od ovih endokrinoloških poremećaja, jer to može ukazati na potrebu za promjenom antiepileptika. U dodatku treba reći da postoje mnogobrojne terapije za liječenje policističnih jajnika, neplodnosti i osteoporoze<sup>16</sup>.

Sve žene u reproduktivnoj dobi s aktivnom epilepsijom trebaju biti dobro informirane o kontracepciji, naročito zbog teratogenosti vezane za antiepileptičku terapiju. Za te je žene najbolje da planiraju trudnoću. Hormonska kontracepcija može se preporučiti većini žena. Alternativa je intrauterini uložak ili, ako žena više nema namjere rađati – kirurška sterilizacija<sup>17,18</sup>.

Postoje antiepileptici koji induciraju enzime jetre, tako da se povećava brzina razgradnje hormonskih kontraceptiva, stoga doza kontraceptiva treba biti udvostručena ili utrostručena. Intermenstruacijsko krvarenje za vrijeme uzimanja oralne kontracepcije znak je da kontracepcija nije uspjela. Međutim čak i s dobrom kontrolom ciklusa, efikasna kontracepcija nije osigurana<sup>18,19</sup>.

Adolescencija, "period između", kada pojedinac nije ni dijete ni odrastao čovjek, u svakom je pogledu zahtjevna za obitelj, bližu i širu okolinu, zdravstvene djelatnike, pedagoge, čak i samog adolescenta, stoga traži veliko ulaganje znanja, napora, strpljivosti i pažnje, kako bi se izbjegle greške, a time i vrlo štetne posljedice za kasnije razdoblje. Adolescencija zahtijeva posebne timove ljudi koji trebaju imati potrebno obrazovanje, kako u području somatske medicine, tako i iz drugih popratnih grana<sup>19-21</sup>.

Adolescenti s epilepsijom zahtijevaju više edukacije s obzirom na njihovu seksualnost, efikasnu kontracepciju i planiranje obitelji<sup>22,23</sup>.

Mnogi mladi ljudi zaziru od odlazaka na kontrole u pedijatrijsku polikliniku. Jedno od mogućih rješenja za praćenje tinejdžera s epilepsijom je "tranzitna" klinika za epilepsiju, u kojoj bi sudjelovali neuropedijatar, ginekolog, neurolog za odrasle, te ev. endokrinolog. Svakako bi trebalo uključiti i medicinsku sestru specijaliziranu za brigu o bolesnicima s epilepsijom. Važno je da adolescent dobije priliku – čak da bude i ohrabren da sam odlazi liječniku i sam bude s liječnikom u ordinaciji. Takva specifična "tranzitna" klinika za adolescente mogla bi poslužiti kao prijelazni period za dugoročniju adultnu kliniku<sup>24-26</sup>.

## LITERATURA

1. Appelton R, Gibbs J. Epilepsy and adolescence. U: Epilepsy in Childhood and Adolescence. London and New York; Martin Dunitz 2004:85–92.
2. Edmeads J. Management of epilepsy throughout the reproductive cycle. *Neurology* 1999;53(Suppl 1):81-83.
3. Jouko I, Isorjarvi T, Rattya J, Myllyla V. Valproate, Lamotrigine, and Insulin-mediated Risks in Women with Epilepsy. *Annals of Neurology* 1998;43(4).
4. Viner R, Booy R. ABC of adolescence-Epidemiology of health and illness. *BMJ* 2005;330:411–4.
5. Hunt J, Morrow J, Craig J. Are we failing those With "The Falling Sickness"? Time to modernise the approach to epilepsy care.
6. Austin J, Dunn D, Perkins S, Shen J. Youth With Epilepsy: Development of a Model of Children? Atti-

- tudes Toward Their Condition. *Child Health Care* 2006;35(2):123–40.
7. Appelton R, Neville B. Teenagers with epilepsy. *Arch Dis Child* 1999;81:76–9.
  8. Zajednički autor. Adolescent Epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl. 6):73–4.
  9. Baker G, Spector S, McGrath Y, Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: A UK controlled study. *Epilepsy@Behavior* 2005;6:556–62.
  10. Bullinger M, Schmidt S, Petersen C. DISABKIDS Group. Assessing quality of life of children with chronic health conditions and disabilities: a European approach. *Int J Rehabil Res* 2002;25(3):197–206.
  11. Zajednički autor. Epilepsy and Puberty in Women. *Epilepsy Ontario For 51 Years 1956-2007-12-01*.
  12. Nnoaham K. Health and illness begin at home. *BMJ* 2005;330:411–4.
  13. EURAP Study group. Seizure Control and treatment in Pregnancy: Observations Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006;354–60.
  14. Lofgren E, Tapanainen J, Koivunen R, Pakarinen A, Isojarvi J. Effects of Carbamazepine and Oxcarbamazepine on the Reproductive Endocrine Function in Women with Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(9y): 1441–6.
  15. Cassels C. Lowering of Lamotrigine Blood Levels Linked to Increased Seizure Risk During Pregnancy. *Medscape Medical News* 2005;6:300–65.
  16. Morell M, Flynn K, Done S, Flaster E, Kalayjian L, Pack A. Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy@Behavior* 2007-12-01.
  17. Lossius M, Tauboll E, Mowinckel P, Morkird L, Gjerstad L. Reversible Effects of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Men and Women. *Epilepsia* 2007;48(10y):1875–82.
  18. Penell P. Current Review in Clinical Science. *Epilepsy Currents* 2005;5(2):45-51.
  19. Sawin K, Buran C, Brei T, Fastenau P. Sexuality Issues in Adolescents with a Chronic Neurological Condition. *The Journal of Perinatal Education* 2002;11(1).
  20. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons I, Robertson I, Waddell R. Do the Results of Pregnancy Registries Contradict One Another? *American Epilepsy Society. Epilepsy Currents* 2006;6(3):73–5.
  21. Haas J, Jackson R, Fuentes-Afflick E, Stewart A, Dean M, Brawarsky P. Changes in the Health Status of Women During and After Pregnancy. *J Gen Intern Med* 2004;20:45–51.
  22. Wiebe S. Managing women with epilepsy. *BMJ* 2000;320(7226):3–4.
  23. Detmar S, Muller M, Wever L, Schornagel J, Aaronson N. Patient. Physician Communication During Outpatient Palliative Treatment Visits. *JAMA* 2001;285(10).
  24. Flick L. Paths to Adolescent Parenthood: Implications for Prevention. *Public Health Reports* 1999;101(2).
  25. Langfitt J. Do we know quality epilepsy care when we see it? *Neurology* 2007;69:1968–9.