

Epilepsili Kadınların Gebelik ve Doğum Sonuçları

Maternal and Obstetric Outcome of Women with Epilepsy

Aygül TANTİK PAK,^a
Hacer BOZDEMİR,^b
Kezban ASLAN,^b
Taylan PEKÖZ,^b
İlker ÜNAL,^c
Selim BÜYÜKKURT^d

^aNöroloji Kliniği,
Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

^bNöroloji AD,

^cBiyostatistik AD,

^dKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 16.09.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2018

Yazışma Adresi/Correspondence:

Aygül TANTİK PAK
Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
aa.aygultantik@hotmail.com

ÖZET Amaç: Epilepsili gebelerin ilaç yönetimi zordur. Yüksek oranda sağlıklı (%92-96) çocuk doğurmalarına rağmen, epilepsili hastalarda; prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal ölüm riski, konjenital malformasyonlar ve gelişme geriliği oranları normal popülasyona göre artış göstermektedir. Bu çalışmada amaç epilepsili gebelerin, gebelik sonuçları, karşılaşılan doğum sorunları, yenidoğan bebeğin gelişim parametreleri ve karşılaşılabilecek malformasyonların belirlenmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** On dört Şubat 2014-14 Şubat 2016 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen 55 epilepsi tanılı gebe hasta çalışmaya alındı. Nöbet tipi, sıklıkları, kullandıkları anti-epileptik ilaçlar, bebeklerin ölçüleri, bebeklerdeki malformasyonlar kaydedildi. **Bulgular:** Bebeklerden %3,6'sı intrauterin eksitus oldu. Bebek doğum ağırlığının ortalaması 3.088 g, bebeklerin %20'sinin doğum ağırlığı 2.500 g'ın altında olup, düşük doğum ağırlığına sahiplerdi. Bebek kafa ölçümü 33,98 cm, bebek boy ortalaması 48,44 cm şdi. Bebeklerin %7,3'ünde malformasyon (Fallot tetralojisi, sekundum atriyal septal defekt, gastroşizis, tiroid hipoplazisi, yarık damak veya yarık dudak) saptandı. **Sonuç:** Jeneralize nöbeti olan hastaların bebeklerinde malformasyon ve mortalite oranı daha yüksek bulundu. Monoterapi kullanan hastaların, ilaçsız hastalara ve politerapi kullananlara göre daha yüksek oranda sağlıklı bebek doğurdıkları gözlemlendi. Politerapi kullanan hastaların arasında da valproik asit kombinasyonu olan ve valproik asit dozu 1.000 mg/gün üstünde olan hastaların malformasyonlu bebek doğurma oranlarının daha yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Gebe kadınlar; epilepsiler, parsiyel; epilepsi, genel; antikonvülzanlar

ABSTRACT Objective: The drug management of epileptic pregnant is difficult. Despite the high birth rate of healthy (92-96%) children, premature birth, low birth weight, risk of fetal and neonatal mortality, congenital malformations and growth retardation rates of patients with epilepsy increase compared with normal population. In the study, the aim is to determine the pregnancy outcomes, the birth complications encountered, the development parameters of newborn baby and the determination of the malformations that may be encountered of epileptic pregnant. **Material and Methods:** 55 epileptic pregnant patients who gave birth between February 14th 2014-February 14th 2016 were enrolled to study seizure type, frequency, anti epileptic drugs that were used, infants measurements, malformations in infants were recorded. **Results:** 3.6% of infants were and intrauterine ecsitus. The average weight of baby birth was 3.088 g, 20% of infants were under 2.500 g and birth weight had low birth weight. Baby head measurement was 33.98 cm, the height average was 48.44 cm. In 7.3% of infants, malformations (Tetralogy of Falbt, secundum atrial septal defect, gastroschisis, thyroid hypoplasia, cleft palate-cleft lip) were detected. **Conclusion:** Malformation and mortality rates were found higher in infants of patients with generalized seizures. Patients using monotherapy were observed to give a higher proportion of healthy births than drug-free patients and patients with politerapy. Among patients using politerapy, those with valporoic acid combination and valporoic acid those was higher than 1.000 mg/day were detected to have higher rate of newborns with malformation.

Keywords: Pregnant women; epilepsies, partial; epilepsy, generalized; anticonvulsants

Epilepsi hastalarında nöbet sıklığı gebelik döneminde değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) ın yan etkileri ve/veya epileptik nöbetin yarattığı hipoksik dönemin bebek üzerindeki etkileri nedeni ile, gebe epilepsi hastalarının yönetimi zor ve sonuçları karmaşıktır.

Genel popülasyonda sağlıklı çocuk doğurma oranı %98 iken, epilepsili annelerde bu oran %92-96'dır.¹ Epilepsi tanılı annelerin bebeklerinde perinatal mortalite (ölü doğum ve ilk haftada ölüm) oranları iki-üç kat artmıştır.^{2,3} Son yıllarda gebe epilepsi hastalarının izlemleri hakkında geniş olgu serilerinin olduğu çalışmalar bulunmaktadır. Uluslararası Antiepileptik İlaçlar ve Gebelik Kayıtları [International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy (EURAP)'nın çalışmasında, epilepsi tanılı gebe hastaların malformasyon oranı %6 olarak saptanmış, malformasyon oranı en yüksek olan antiepileptik ilaç valproik asit (VPA) olmuştur. Bu çalışma sonuçları doğrultusunda, gebe epilepsi hasta tedavisi hakkında kılavuzlar geliştirilmiştir.⁴ Ancak, ülkemizde bu konuda yayımlanmış geniş bir prospektif çalışma bulunmamaktadır.⁵ Ülkemizde hasta, hasta yakını ve çevresel faktörler nedeni ile gebe hastanın tedavisi karmaşık hâle gelebilmekte ve gerek anne gerekse bebekte istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir.

Bu çalışmada, bilgilendirilmiş ve izlemleri yapılmış epileptik gebelerin gebelik sonuçları, karşılaşılan doğum sorunları, yenidoğan bebeğin gelişim parametreleri, karşılaşılan malformasyonların belirlenmesi ve bu konu hakkında öngörünün oluşturulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma prospektif olarak yapılmış olup, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan çalışma için onay alınmış ve Helsinki Deklarasyon prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Nöroloji Polikliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine 14 Şubat 2014-14 Şubat 2016 tarihleri arasında başvuran ve doğumu gerçekleştiren 55 epilepsi tanılı gebe hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalara, çalışmanın amacı sözlü ve yazılı olarak anlatılmış ve onamları alınmıştır.

Çalışmada, bu amaç ile hazırlanan yapılandırılmış soru formları ile hastaların bilgileri toplanmıştır. Bu formda aşağıda tanımlanan bilgiler hastalardan, dosya bilgilerinden elde edilmiştir.

1. Hastaların anamnez ve klinik öykü bulguları göz önüne alınarak Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (1981) epilepsi sınıflamasına göre nöbet tipi,
2. Epilepsi poliklinik dosya bilgilerinden; nöbet tipi, epilepsi süresi, etiyolojisi, almakta olduğu AEİ ve dozları,
3. Fizik ve nörolojik muayene,
4. Elektroensefalografi (EEG),
5. Radyolojik görüntüleme,
6. Bir, iki ve üçüncü trimester izlemleri,
7. Gebelik öncesi, gebelik sırasında ve sonrasında (doğumdan bir ay sonra) nöbet sıklıkları,
8. Gebeliğe ait bilgiler (kaçıncı gebelik, gestasyon döneminde karşılaşılan sistemik hastalıklar, doğum şekilleri ve sonuçları),
9. Bebek survisi, bebeğe ait doğum bilgileri (ağırlık, boy, kafa çevresi, malformasyon varlığı, bebeğin beslenmesi) not edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri, ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 55 kadın hastanın yaş ortalaması 28,51±6,1 (min: 17, maks: 40) yıl idi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların gebelikleri süresince %61,8 (n=34)'in monoterapi, %29,1 (n=16)'i politerapi te-

TABLO 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Monoterapi % (n) 61,8 (n=34)	Politerapi % (n) 29,1 (n=16)	İlaç almayan % (n) 9,1 (n=5)	Toplam	p
Yaş ortalaması±SS (min-max)	29,06±5,9 (17-40)	29,0±6,8 (18-39)	23,2±1,9 (21-26)	28,51±6,1 (17-40)	0,12
Nöbet başlama yaşı	17,5±8,9 (1-40)	16,3±5,2 (5-25)	14,0±7,6 (2-23)		0,6
Hastalık süresi (yıl)	11,9±9,05 (0-31)	11,3±5,6 (2-24)	9,2±9,1 (0,08-24)		0,7
AEİ kullanma süresi (yıl)	11,7±9,07 (0,17-31)	12,3± 7,3 (0,08-24)	1,8± 2,02 (0-4)		0,1
Nöbet tipi % (n)					0,36
Parsiyel epilepsi	60 (15)	36 (9)	4 (1)	45,5 (25)	
Jeneralize epilepsi	62,1 (18)	24,1 (7)	13,8 (4)	54,5 (30)	
Gebelik sayısı					0,34
Nullipar % (n)	66,7 (18)	22,2 (6)	11,1 (3)	49 (27)	
Multipar % (n)	5,2 (2)	44,7 (17)	23,7 (9)	51 (28)	
Elektroensefalografi % (n)					0,6
Normal	46,2 (6)	46,2 (6)	7,7 (1)	23,6 (13)	
Anormal	1,9 (7)	71,8 (28)	10,3 (4)	76,4 (42)	
(fokal yavaşlama, epileptik akt. vb.)					
Serebral görüntüleme (n)					0,5
Anormal	70 (7)	30 (3)	0 (0)	18,2 (10)	

davisi aldığı ve %9,1 (n=5)'inin ise gebelik süresinde AEİ almadığı belirlenmiştir. Hastaların demografik ve klinik bilgileri Tablo 1'de görülmektedir.

Kullanılan AEİ'ler şu şekilde idi; monoterapi kullananlar [%61,8 (n=34)]: valproik asit (VPA): 8, karbamazepin (KBZ): 11, lamotrijin (LTG): 6, topiramet (TPM): 1, levitirasetam (LEV): 4, okskarbazepin (OKZ): 3, politerapi alanlar [%29,1 (16)]: VPA+LTG: 3, KBZ+LTG: 4, KBZ+LEV: 4, VPA+KBZ: 2, LTG+LEV: 1, TPM+LEV: 1, LEV+OKZ: 1, LTG+TPM: 1, %9,1 (5)'inin ise ilaç kullanmadığı belirlendi. İlaç kullanmayan gebe hastaların dördünün gebelik öncesi ilaçları kesilmişti. Bu gebelerin üçünün ilaçları gebelikten altı ay önce kesilmişti (birinci hastanın: KBZ, ikinci hastanın LEV, üçüncü hastanın KBZ kullanmakta olduğu öğrenildi. Bu üç hastanın nöbetleri kontrol altında olup, AEİ'leri doktor kontrolü ile kesilmiştir). Bir hastanın, gebe kalınca kullandığı LTG'yi (25 mg/gün) kendi isteği ile kestiği, ilaçsız olan son hastada ise iki-üç ayda bir nöbeti olduğu hâlde 14 yaşında epilepsi tanısı sonrası 1,5 yıl KBZ kullandığı, sonrasında gebelik süresince ilaç kullanmak istemediği için ilacını kestiği belirlendi.

Gebe epilepsi hastalarının %45,5 (n=25)'inde parsiyel, %54,5 (30)'inde jeneralize özellikte nöbet

paternleri olduğu belirlendi. Parsiyel ve jeneralize özellikte nöbetleri olan hastaların kullanmakta oldukları AEİ grupları (politerapi/monoterapi) açısından istatistiksel farklılık yoktu (p=0,36). Bu hastaların %49'u nullipar, %51'i multipardı (p=0,34).

Hastaların %23,6 (n=13)'sının EEG'si normal, %76,4 (n=42)'ünün anormal (fokal yavaşlama, fokal epileptik, sekonder jeneralize epileptik aktivite) olarak belirlendi.

Serebral görüntülemede hastaların %18,2 (n=10)'sinin incelemesinde fokal lezyon saptandı [bulunan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anormallikleri, bir hastada sağ kortikal vende trombus, bir hastada sağ frontalde kortikal subkortikal sinyal patolojisi, bir hastada inaktif demiyelinizan plaklar, bir hastada sol frontalde venöz anjiyom, bir hastada sol temporalde kistik astrositom, bir hastada serebellar atrofi, bir hastada sağ frontalde sinyal patolojileri, bir hastada bilateral periventriküler subkortikal milimetrik sinyal patolojileri, bir hastada da sol frontalde sekel doku kaybı şeklinde idi]. İlaç kullanımı olmayan hastaların MRG incelemesi normal olarak saptandı.

TABLO 2: Gebe epilepsi hastaların izlem ve doğum sonuçları.

	Monoterapi grubu% (n)	Politerapi grubu% (n)	İlaç almayan grup % (n)	Total % (n)	p
Gebelik sırasında nöbet sıklığı					0,85
Değişmedi	55,9 (n=19)	62,5 (n=10)	40 (n=2)	56,4 (n=31)	
Arttı	20,6 (n=7)	18,8 (n=3)	40 (n=2)	21,8 (n=12)	
Azaldı	23,5 (n=8)	18,8 (n=3)	20 (n=1)	21,8 (n=12)	
Doğum sonucu					0,33
Sağlıklı doğum	94,1 (n=32)	81,2 (n=13)	80 (n=4)	89,1 (n=49)	
Ölü doğum	3 (n=1)	6,2 (n=1)	-	3,6 (n=2)	
Malforme bebek	3 (n=1)	12,5 (n=2)	20 (n=1)	7,3 (n=4)	
Malformasyon tipleri					
Fasiyal malformasyon	-	%100 (n=1)	-	%1,8 (n=1/55)	>1
Organ malformasyonu	-	%50 (n=1)	%50 (n=1)	%3,6 (n=2/55)	
Fasiyal + organ malformasyonu	%100 (n=1)	-	-	%1,8 (n=1/55)	

Hastaların %56,4 (n=31)'ünde nöbet sıklığının değişmediği görülmüştür. Gebe epilepsi hastaların izlemleri ve doğum sonuçları Tablo 2'de ayrıntılı olarak görülmektedir.

Doğum şekilleri irdelendiğinde; hastaların %30,9 (n=17)'u normal, %65,5 (n=36)'i ise sezaryen ile doğum yapmıştır. Doğum sonuçları değerlendirildiğinde ise %89,1 (n=49)'inin sağlıklı bebek doğurduğu, %3,6 (n=2)'sinin ölü doğum yaptığı ve %7,3 (n=4)'ünün malforme bebek doğurduğu belirlenmiştir.

Bebek doğum ağırlığının ortalaması 3088±660 g (min: 1.100, maks: 4.200) olup, bebeklerin %20 (n=11)'si düşük doğum ağırlığına (doğum ağırlığı <2.500 g) sahiplerdi. Bebek kafa ölçümü 33,98±2,3 cm (min: 25 maks: 37), bebek boy ortalaması 48,44±3,45 (min: 39 maks: 54) cm idi.

Bebeklerden %3,6 (n=2)'si intrauterin [birinci bebek; 12. haftada polihidroamniyos ve ikinci bebek; 35. haftada gastroşizis nedeni ile] eksitus oldu. Bunlardan biri monoterapi diğeri ise politerapi ilaç kullanan grupta idiler. Hasta sayısına göre değerlendirildiğinde; monoterapi alan hastaların %3'ünün, politerapi alan hastaların %6,2'sinin gebeliği intrauterin eksitus ile sonuçlanmıştı (p=0,761).

Bebeklerin %7,3 (n=4)'ünde malformasyon saptandı. Malformasyon oranı; ilaç almayan grupta %20 (n=1), politerapi grubunda %12,5 (n=2), mo-

noterapi grubunda %3 (n=1) olarak bulunmuştur. İlaç almayan bir hastanın bebeğinde organ malformasyonu saptanır iken, monoterapi grubundaki malformasyon belirlenen bir hastanın (KBZ 400 mg/gün kullanan hasta) bebeğinde hem organ hem de yüz malformasyonu gözlenmiştir. Politerapi grubunda ise bir hastanın (VPA 1.250 mg/gün+KBZ 800 mg/gün kullanan hasta) bebeğinde organ malformasyonu, bir hastanın (KBZ 1.000 mg/gün+LMT 200 mg/gün kullanan hasta) bebeğinde ise yüz malformasyonu belirlenmiştir (Tablo 3). Tablo 3'te malforme ya da ölü doğum ile sonuçlanan bebekleri olan hastaların klinik verileri ayrıntılı olarak görülmektedir.

TARTIŞMA

Prospektif olarak yapılan bu çalışmada, malformasyon oranı %7,3 (n=4), intrauterin eksitus oranı %3,6 (n=2) olarak saptanmıştır. Toplam sağlıklı doğum oranının ise %10,9 (6/55) olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda; ölü doğum ve malformasyonlu bebek doğurma oranları, politerapi alan hastalarda, monoterapi alan hastalara göre daha yüksek olarak saptandı (malforme bebeklerin anneleri; sırasıyla VPA+KBZ, KBZ+ LTG, KBZ, VPA+LTG kullanmakta idi). AEİ almayan hastaların bebeklerinde eksitus ve yüz malformasyonu olmasa da bir hastada organ malformasyonu görüldü.

TABLO 3: Malforme ya da ölü doğum ile sonuçlanan bebekleri olan hastaların klinik verileri.

	Nöbet tipi	Gebelikte nöbet sıklığı	Kullandığı ilaç	Sonuç
1. hasta	Jeneralize epilepsi	Arttı	KBZ 900 mg/gün	İntrauterin eksitus (gastroşizis)
2. hasta	Jeneralize epilepsi	Değişmedi	VPA 500 mg/gün LTG 50 mg/gün	İntrauterin eksitus (polihidroamniyos)
3. hasta	Parsiyel epilepsi (sekonder jeneralize)	Azaldı	KBZ 1.000 mg/gün, LTG 200 mg/gün	Dudak damak yarığı
4. hasta	Parsiyel epilepsi (sekonder jeneralize)	Değişmedi	KBZ 400 mg/gün	Fallot tetralojisi, basık burun
5. hasta	Jeneralize epilepsi	Değişmedi	VPA 1.250 mg/gün LTG 800 mg/gün	Sekundum atriyal septal defekt
6. hasta	Jeneralize epilepsi	Değişmedi	İlaç kullanımı yok	Pnömotoraks, hipotiroidi

KBZ: Karbamazepin; VPA: Valproid asit; LTG: Lamotrijin.

Güveli ve ark., 117 gebe hastanın dâhil edildiği retrospektif bir çalışmada, monoterapi alan hastaların %5,3 (4/76)'ünde, politerapi alanların %20 (3/15)'sinde, ilaçsız izlem altında olan gebe epilepsi hastalarının %3,8 (1/26)'inde majör anormali saptandığını bildirmişlerdir.⁵

Hernandez Diaz ve ark., 4.342 hastanın dâhil edildiği çalışmada, AEİ kullanan gebelerde majör malformasyon oranlarını; VPA için %9,3 (30/323), fenobarbital (FB) için %5,5 (11/199), TPM için %4,2 (15/359), KBZ için %3 (31/1033), difenilhidantoin (DFH) için %2,9 (12/416), LEV için %2,4 (11/450) ve LTG için %2,0 (31/1.562) olarak bildirmişlerdir.⁶ Çalışmamızda, monoterapi alan grupta yalnızca KBZ kullanan hastalarda malformasyon %18 (2/11) olarak saptanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumlu olmamakla beraber, hasta sayımızın az olması ile ilişki olarak düşünülmüştür.

Marrow ve ark., yaptıkları çalışmaya göre, VPA içeren politerapi kombinasyonlarında majör malformasyon riskini diğer politerapi alan hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır. En tehlikeli kombinasyonun VPA ve LTG birlikte kullanıldığı bildirilmiştir.⁷ Çalışmamızda, politerapi alan hastaların %18,75(3/16)'i VPA+LTG kombinasyonu kullanmakta idi. Literatür ile uyumlu olarak bu gruptan bir hasta intrauterin dönemde eksitus olur iken diğerinde ise kardiyak defekt saptanmıştır.

VPA'nın teratojen etkisinin doz bağımlı olduğunu bildiren çalışmalar oldukça fazladır. Yüksek doz VPA'nın (1.000 mg ve üzerinde) malformasyon riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir.^{8,9} VPA monoterapisi alan hastaların hepsinin günlük dozu

1.000 mg'ın altında idi. VPA monoterapisi alan annelerin bebeklerinde malformasyon gelişmedi. Atriyal septal defekti olan bebeğin annesi, 1.250 mg/gün VPA ve 800 mg/gün LTG kombinasyonu kullanmakta idi.

Literatürde hiç tanımlanmamış olsa da çalışmamızda KBZ kullanan bir hastanın bebeğinde dirençli hiponatremi saptandı. Yenidoğan yoğun bakımda izlem altında olan bebekte, genetik inceleme dâhil birçok etiyolojik tarama yapılmış olsa da etiyolojik neden bulunamayıp izlemde süt veren annenin kullanmakta olduğu KBZ'i değiştirilmiştir. Bunun üzerine bebeğin hiponatremisi gerilemiştir.

Literatür incelendiğinde; fasiyal malformasyonlar, kardiyak defektler, karın ön duvarı defektlerinin DFH, FB ve VPA kullanımı ile daha çok ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, AEİ'lerle gastroşizisin geliştiğini bildiren çalışmalara da çok nadir rastlanmaktadır. Literatürden farklı olarak, çalışmamızda KBZ kullanan bir gebenin bebeğinde gastroşizis saptanmıştır. Bu bulgumuz gastroşizisin seyrek görülmesi ve KBZ kullanan gebenin bebeğinde gelişmiş olması nedeni ile vurgulanmaya değer bulunmuştur.

Çalışmamızda intrauterin eksitus (%6,9) ile sonuçlanan gebeliklere sahip olan iki annede de jeneralize özellikte epileptik nöbetleri olduğu, parsiyel özellikte nöbeti olanlarda ise bebek kaybının olmadığı belirlenmiştir. Jeneralize nöbeti olan hastaların %4'ünün bebeğinde organ malformasyonu, %4'ünün bebeğinde yüz ve organ malformasyonu gelişir iken, parsiyel nöbeti olan hastaların %3,4'ünün bebeğinde yüz malformas-

yonu, %3,4'ünün bebeğinde ise organ malformasyonu gelişmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup, konvülsif nöbetlerin teratojenik etkisinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir.¹⁰⁻¹³

Daha önceki çalışmalarda, epilepsi tanılı kadınların üçte birinde, gebelik sırasında nöbet sıklığında artma olduğu rapor edilmiştir.¹⁴ Özellikle fokal epilepsisi olan veya çoklu AEİ tedavisi uygulanan hastalarda, gebelik sırasında nöbet geçirme riskinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Bununla birlikte, epilepsi hastası olan gebelerin yaklaşık yarısının bu dönemde nöbet geçirmediği görülebilmektedir.^{16,17} EURAP (2006) çalışmasında, 1.882 epileptik kadının 1.956 gebeliği incelenmiş ve burada hastaların %58,3'ünde gebelik sırasında nöbet izlenmemiştir. Hastaların %63,6'sında nöbet kontrolü gebelik boyunca değişmemiş ve bunların %92,7'sinde gebelik sırasında nöbet görülmemiştir.⁴ Çalışmamızda gebelik döneminde nöbet sıklığı değişimleri incelendiğinde; %56,4'ünün nöbet sıklığının değişmediği, %21,8'inin nöbet sıklığının azaldığı, bununla birlikte gebelerin sadece %21,8'inde nöbet sıklığının arttığı dikkati çekmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, epilepsi tanılı hastaların %50'den fazlasının düzenli ilaç kullanımı ve sıkı izlemleri ile nöbet sıklıklarının gebelik döneminde değişmediği saptanmıştır. Jeneralize nöbeti olan hastaların bebeklerinde malformasyon ve mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur.

Monoterapi alan hastaların, AEİ almayan ya da politerapi alan hastalara göre daha yüksek oranda sağlıklı bebek doğurdukları gözlenmiştir. Politerapi alan hastaların arasında da VPA kombinasyonu olan ve VPA dozu 1.000 mg/gün üstünde olan hastaların malformasyonlu bebek doğurma oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

KBZ monoterapisi alan bir hastanın bebeği anne sütü almış ve bu bebekte hiponatremi gelişmiştir.

Epilepsi tanılı kadında, gebelik öncesi ilaç dozlarının düzenlenmesi çok önemlidir. Hasta gebe kaldıktan sonra hekime başvurduğunda, AEİ değişimi yapılmadan, ilaçlar bölünmüş dozlarda verilerek sıkı izlem altına alınmalıdır. Teratojenite riski ve bunun

minimalize edilmesi hasta ile tartışılmalıdır. Doğurganlık çağındaki epilepsili kadınların en az 2-4 mg/gün folat alması gerekmektedir. Gebelik öncesi AEİ kesimi planlanıyor ise, en az iki yıl nöbeti olmayan olgularda, EEG bulguları ve nöbet tipi göz önüne alınarak ilaç dozunun azaltılması ya da en az altı aylık süreçte AEİ kesiminin planlanması, daha sonra gebelik planlanmasının yapılması gerekmektedir. AEİ politerapisinden monoterapiye geçilmeye çalışılmalıdır. AEİ, mümkün olan en düşük dozda ve dozlar bölünmüş olarak alınmalıdır. Gebe kadınlar, kadın doğum ve nöroloji uzmanlarınca yakın takibe alınmalı, ilaçlarını düzenli kullanmaları gerektiği vurgulanmalıdır. Konvülsif nöbetin bebeğe ve kendisine AEİ'den daha fazla zarar vereceği hastalara anlatılmalıdır. Gebelik döneminde klerensi değişen ilaçların doz ayarlaması yapılmalı ve doğum sonrası eski düzeyine çekilmelidir.

Yaptığımız çalışmanın daha uzun süre, daha fazla sayıda hastaya ve daha çok merkezle bir arada yapılması ile daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilmektedir. Ayrıca öncelikle AEİ alan gebelerin ve doğurganlık çağındaki epilepsi tanılı kadınların izleminin öneminin hasta ve yakınlarına anlatılması gerekmektedir.

Finansal Kaynak: Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aygül Tantik Pak, Hacer Bozdemir, Kezban Aslan; **Tasarım:** Aygül Tantik Pak, Hacer Bozdemir, Kezban Aslan; **Denetleme/Danışmanlık:** Aygül Tantik Pak, Hacer Bozdemir; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Aygül Tantik Pak, Taylan Peköz, Selim Büyükkurt; **Analiz ve/veya Yorum:** Aygül Tantik Pak, Hacer Bozdemir; **Kaynak Taraması:** Aygül Tantik Pak, Hacer Bozdemir; **Makalenin Yazımı:** Aygül Tantik Pak, Hacer Bozdemir, Kezban Aslan; **Eleştirel İnceleme:** Hacer Bozdemir, Kezban Aslan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hacer Bozdemir.

KAYNAKLAR

1. Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. [ITF neurology: nervous system diseases]. Epilepsi. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp; 2011. p.311-2.
2. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure* 2001;11 Suppl A:212-9.
3. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2: S25-37.
4. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354-60.
5. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15(1):19-27.
6. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mitten-dorf R, Hauser WA, Yerby M, et al; for the North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692-9.
7. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(2):193-8.
8. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004;11(8):854-8.
9. Diaz HS, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Are newer antiepileptic drugs associated with improved safety in pregnancy compared to older antiepileptic drugs? *Epilepsy Curr* 2013;13(1): 15-6.
10. Adab N, Tudur Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD004848.
11. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19(2):112-9.
12. Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy--a matter of importance for the baby? *J Neurol* 2013;260(2):484-8.
13. Cassina M, Dilaghi A, Gianantonio ED, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol* 2013;39:50-7.
14. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2006;52(1):57-64.
15. Tomson T. How should epilepsy be treated in pregnancy? ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *ILAE Annual Report*; 2004. p.28-30.
16. Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol India* 2011;59(1):59-65.
17. Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Sulekha Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure* 2009;18(3):163-6.