



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİ TANILI GEBE HASTALARDA, ANNE VE
FETUSA AİT DOĞUM SONUÇLARI**

DR. AYGÜL TANTİK PAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HACER BOZDEMİR

ADANA-2016



T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİLEPSİ TANILI GEBE HASTALARDA, ANNE VE
FETUSA AİT DOĞUM SONUÇLARI**

DR. AYGÜL TANTİK PAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HACER BOZDEMİR

ADANA-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. Epilepsi: Genel bakış ve tanımlamalar	2
2. 2. Temel Mekanizmalar	2
2. 3. Epileptogenez.....	3
2. 4. Epidemiyoloji.....	5
2. 5. Sınıflama	6
2. 6. Jeneralize Nöbetler	8
2. 6. 1. Absans nöbetler	8
2. 6. 2. Myoklonik nöbetler	8
2. 6. 3. Jeneralize tonik-klonik nöbetler	8
2. 6. 4. Tonik nöbetler	8
2. 6. 5. Klonik nöbetler.....	9
2. 6. 6. Atonik nöbetler.....	9
2.7. Parsiyel epilepsi	11
2. 7. 1. Basit parsiyel nöbetler	11
2. 7. 2. Kompleks Parsiyel Nöbetler.....	12
2. 7. 3. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler	12
2. 8. Kadın ve epilepsi	13
2. 8. 1. Katamenyal nöbetler	13
2. 8. 2. Epilepsili hastada fertilité.....	14
2. 8. 3. Polikistik Over Sendromu	15
2. 8. 4. Epilepsi tanılı gebe hasta.....	16

2. 8. 5. Epilepsi tanılı gebe hastanın takibi.....	22
3 . MATERYAL ve METOD	25
3 . 1 . İstatiksel analiz	26
4 . BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR.....	49
EK 1: ONAY	56
EK 2: ONAM FORMU	57
EK 3: VERİ TOPLAMA FORMU	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyerek yetiŐmemde emekleri olan değerli bÖlüm hocalarıma, tez çalıŐmamın baŐından beri yardımlarını esirgemeyen tez danıŐmanım Prof. Dr. Hacer BOZDEMİR'e, kliniğimizin tüm doktor, hemŐire ve personellerine, emeklerinden ve katkılarından ÖtÖrÖ Őükranlarımı sunarım.

Bu tezi, en değerli varlığım olan anneme ve tüm eğitim sürecimde desteğini hiç eksik etmeyen kardeŐlerime ve hayatıma sonradan girip yaŐamıma anlam katan eŐime ithaf ediyorum.



ÖZET

Amaç: Epilepsi tanılı hastaların, gebelik sürecinde yönetimi zordur. Yüksek oranda sağlıklı (% 92-96) çocuk doğurmalarına rağmen, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal ölüm riski, konjenital malformasyonlar ve gelişme geriliği oranları normal popülasyona göre artış göstermektedir. Nöbetlerin kendisi, kullanılan antiepileptik ilaçlar, genetik ve sosyoekonomik nedenler fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu çalışmada amaç epilepsi tanılı gebelerin, gebelik sonuçları, karşılaşılan doğum sorunları, yeni doğan bebeğin gelişim parametreleri ve karşılaşılabilecek malformasyonların belirlenmesidir.

Metod: On dört Şubat 2014 – 14 Şubat 2016 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen 55 epilepsi tanılı gebe hasta çalışmaya alındı. Nöbet tipi, sıklıkları, kullandıkları antiepileptik ilaçlar, bebeklerin ölçüleri, bebeklerdeki malformasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Bebeklerden % 3,6'sı intrauterin eksitus oldu. Bebek doğum ağırlığının ortalaması 3088 gram, bebeklerin % 20'sinin doğum ağırlığı 2500 gramın altında olup düşük doğum ağırlığına sahiplerdi. Bebek kafa ölçümü 33,98 cm, bebek boy ortalaması 48,44 cm'di. Bebeklerden % 5,5'inde yüz malformasyonu varken, % 7,3'ünde organ malformasyonu (fallot tetralojisi, sekundum atrial septal defekt, gastroşizis, tiroid hipoplazisi) saptandı.

Sonuç: Hastaların % 50'den fazlasının nöbet sıklıklarının gebelik döneminde değişmediği saptandı. Jeneralize nöbeti olan hastaların bebeklerinde malformasyon ve mortalite oranı daha yüksek bulundu. Monoterapi kullanan hastaların ilaçsız hastalara ve politerapi kullanan hastalara göre daha yüksek oranda sağlıklı bebek doğrudukları gözlemlendi. Politerapi kullanan hastaların arasında da valproik asit kombinasyonu olan ve valproik asit dozu 1000mg/gün üstünde olan hastaların malformasyonlu bebek doğurma oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Folik asit tedavisini gebelik öncesi başlayanlarda malforme bebek doğurma riski daha düşük bulundu.

Anahtar Sözcükler: Antiepileptik ilaç, Doğum, Epilepsi, Gebe, Malformasyon.

ABSTRACT

Objective: Management of epileptic patient during pregnancy can be difficult. Even though they give birth to healthy children most of the times (92-96 %), premature birth, low birth weight, fetal and neonatal death, congenital malformations and growth retardation rate are higher in epileptic patients than normal population. Seizures, antiepileptic drugs, genetic and socio-economic factors can have a negative effect on fetal health. Purpose of this study is to determine the pregnancy results, birth complications, developmental parameters of the newborns and possible malformations due to the antiepileptic drugs epileptic patients.

Method: Fifty five epileptic pregnant patients, who gave birth between 14 February 2014 – 14 February 2016 were included in this study. Seizure type, frequency, antiepileptic drugs that were used, size and malformations of the infants were recorded.

Results: Two (3.6 %) of the babies had died intrauterine. The mean birth weight of the babies was 3088 gram, 20 % of the babies had low birth weight under 2500 grams. Babies' mean head circumference was 33.98 cm and mean height was 48.44 cm. There were facial malformations in 5.5 %, organ malformation(tetralogy of Fallot, secundum atrial septal defect, gastroschisis, thyroid hypoplasia) in 7.3 % of the babies.

Conclusion: In more than 50 % of our patients, seizure frequency did not change during pregnancy. Patients with generalized seizures had higher mortality and malformation rate in their babies as compared to patients with partial seizures. Rate of healthy newborns was higher in patients on monotherapy as compared to patients who were on polytherapy or no medication. Among the patients on polytherapy, those with valproic acid combination or with valproic acid more than 1000mg/day had higher rate of newborns with malformation. Patients who were on folic acid treatment before pregnancy had a lower risk of giving birth to malformed infants.

Keywords: Antiepileptic Drugs, Epilepsy , Malformation, Pregnant women

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Hastaların yaşı, nöbet başlama yaşı, epilepsinin süresi, AEİ tedavi süreleri	27
Tablo 2: Antiepileptik ilaç kullanımlarına göre olguların dağılımı	27
Tablo 3: Nöbet sıklığı	28
Tablo 4: MRG bulguları ile EEG bulgularının karşılaştırılması	30
Tablo 5: Nöbet tipi ve EEG bulgularının karşılaştırması.....	32
Tablo 6: Nöbet tipi ile MRG bulgularının karşılaştırılması	32
Tablo 7: AEİ kullanımı ile nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, bebek doğum ağırlığı, boy ölçümü, kafa çevresi ölçümü arasındaki ilişki	35
Tablo 8: Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek survi arasındaki ilişki	36
Tablo 9: Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek yüz malformasyonu arasındaki ilişki	36
Tablo 10: Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek organ malformasyonu arasındaki ilişki.....	37
Tablo 11: Nöbet tipi ile bebek doğum ağırlığı, kafa ölçümü ve bebek boyu arasındaki ilişki	37
Tablo 12: AEİ kullanımı ile bebek doğum ağırlığı, kafa ölçümü, bebek boy ölçümleri arasındaki ilişki ...	38
Tablo 13: Gebelikteki nöbet sıklığı ile bebek doğum ağırlığı, kafa ölçümü, bebek boy ölçümleri arasındaki ilişki.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: AEİ kullanımı ve bebeklerin prognozu	33
Şekil 2: Monoterapi ve politerapi alanlarda malformasyon oranları	34



KISALTMALAR

- ADP:** Adenosine di-phosphate
AEİ: Antiepileptik ilaç
AFP: Alfa-feto protein
AMP: Adenosine mono-phosphate
AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ÇÇAE: Çocukluk çağı absans epilepsisi
DFH: Fenitoin
EEG: Elektroensefalografi
FB: Fenobarbital
FNJE: Febril nöbet artı jeneralize epilepsi
GABA : Gamma amino butirik asit
GBP: Gabapentin
ILAE: İnternational league against epilepsy
İJE: İdiyopatik jeneralize epilepsiler
JAE: Juvenil absans epilepsi
JME: Juvenil miyoklonik epilepsi
JTKN: Jeneralize tonik-klonik nöbetler
KBZ: Karbamazepin
LEV: Levetirasetam
LTG: Lamotrijin
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MAE: Miyoklonik absanslı epilepsi
NMDA: N-Methyl-D-aspartate
NTD: Neural tüp defekti
OKZ: Okskarbazepin
PDK : Paroksizmal depolarizasyon kayması
PKOS: Polikistik over sendromu
PRM: Primidon
TGB: Tiagabin

TPM: Topiramate

UGJK: Uyanırken gelen jeneralize klonik nöbetler

USG: Ultrasonografi

VGB: Vigabatrin

VPA: Valproik Asit



1. GİRİŞ

Epilepsi, inme sonrası en sık görülen nörolojik hastalıktır. Epileptik nöbet ani, paroksizmal, beynin fokal ya da jeneralize elektriksel boşalmaları sonrası ortaya çıkan klinik bulgular ile karakterizedir. Epileptik nöbetler gebelik sürecinde gerek ilaç yan etkileri gerek nöbetin yarattığı hipoksik dönemin bebek üzerindeki etkileri nedeniyle yönetimi zor ve sonuçları karmaşıktır.

Epilepsi tanılı annelerin, bebek ya da anne ilişkili gebelik komplikasyonlarının nedeni oldukça farklıdır. Bunlar içinde; annenin gebelik hakkında bilgi donanımının yetersiz olması, yeterli doktor desteği almaması ya da yanlış bilgi nedeni ile ilaçları düzensiz veya yetersiz kullanmaları sayılabilir.

Gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) fetüsü, nöbetler ise hem annenin hem de fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Ancak, AEİ kullanmayan epilepsili annede karşılaşılabilecek komplikasyonlar, AEİ kullanan epilepsili annede karşılaşılan komplikasyonlarla karşılaştırılamayacak kadar önemli olabileceği bilinmektedir. AEİ kullanan annelerin bebeklerinde düşük, prematür doğum, gelişme geriliği ve malformasyon gelişme riski almayanlara göre daha yüksek olabilir. Bununla birlikte nöbetlerin anne ve bebek sağlığına olan zararlı etkileri de oldukça fazladır.

Bu çalışmada daha önce epilepsi tanılı gebelerde, annelerin gebelik sürecinde ilaç kullanımına yaklaşımları, takiplerinin nasıl yapıldığı ve mevcut takiplerinde (AEİ kullanımı ya da kullanmamasına bağlı) annede gebelik sonlanma şekli, son trimesterde nöbet özelliği fetusa ve anneye ait gebelik sonuçları, bebekte gelişim parametreleri ve olası malformasyonların araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada amaç bilgilendirilmiş ve takipleri yapılmış epileptik gebeler ve sadece doğum için kliniğe baş vurmuş olan epilepsi tanılı gebelerin, gebelik sonuçları, karşılaşılan doğum sorunları, yeni doğan bebeğin gelişim parametreleri ve karşılaşılabilecek malformasyonların belirlenmesi ve bu konu hakkında ön görünümün oluşturulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Epilepsi: Genel bakış ve tanımlamalar

Epilepsi merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı olarak tanımlanır. Daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik işlevi ile ilgili bilinç kaybını, paroksizmal motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, provoke olmayan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozuklukları kapsar.⁽¹⁾ Epilepsi tek bir antite değildir. Her birinin nedeni ve ortaya çıkış şekli farklı olan çeşitli hastalıklardan oluşmuş bir gruptur ve bunlara “Epilepsiler” demek daha doğru olacaktır. Epilepsi, kronik olarak tekrarlayan, non-provoke nöbetlerle giden tabloyu tanımlar, bu nedenle tek bir tetiklenmemiş nöbet epilepsi anlamına gelmez. Nöbet sıklıkları ve tipleri son derece değışken olabilir. Aynı hastada genellikle aynı veya belirli birkaç nöbet tipi tekrarlama eğilimi gösterir.⁽²⁾ Epilepsi sendromu belli nöbet tipleriyle birlikte ona eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgularının tümünü tanımlar. Etyoloji, odağın anatomik yerleşimi, nöbeti tetikleyen faktörler, başlangıç yaşı, prognoz, tedaviye yanıt ve elektroensefalografi (EEG) bulguları sendromun belirlenmesi için önemlidir. Epilepsi hastalığı ise iyi tanımlanmış, özgül tek bir etyolojisi olan durumdur. Örneğın progresif miyoklonus epilepsileri sendromu belirtirken, Lafora hastalığı özgün epilepsi hastalığıdır.⁽¹⁾

2. 2. Temel Mekanizmalar

Yapılan çalışmalarda kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar saptanmıştır. “Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK)” olarak bilinen bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyelin anormal şekilde uzaması ve büyümesi söz konusudur. Böylece nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir ve etraflarındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir kapasiteye ulaşırlar. PDK'nın glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterler ile GABA gibi inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bunun dışında membranlarda bulunan iyon kanallarının bozukluğunun da PDK'nın ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Epileptojenik odak olarak adlandırılan bu bölgede “pacemaker” hücreler yer almaktadır. Bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliğı gösterirler. Etraflarındaki hücreleri de bu ateşlenmeye ortak

edebilecek güçleri vardır. Sonradan katılan bu nöronların miktarı; tablonun EEG'de bir interiktal dikenle sınırlı kalmasını ya da yeterli miktara ulaşabildiğinde EEG' de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını belirler. Epileptik nöbet sırasında beyindeki nöronların hipersenkron ve tekrarlayıcı aktivasyonu söz konusudur. EEG'de görülen diken artmış eksitasyonu, diken izleyen yavaş dalga ise inhibisyonu göstermektedir. Özetle, fokal kortikal bir nöbet aktivitesinin oluşabilmesi için ilgili nöronlarda hipereksitabilite ve senkronizasyon birlikte bulunmalıdır. Nöbet aktivitesinin yayılması ise eksitasyon alanını çevreleyen inhibitör nöronların inaktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Eskiden kabul gören santrensefalik epilepsi, yani jeneralize ve santral yerleşimli bir epilepsi jeneratörü olduğu kavramı tartışmalıdır ve yerini korteksin ön planda rol aldığı kortikoretiküler teoriye bırakmıştır. Bazı nöbet tipleri için (tipik absans nöbetleri gibi) talamusta yer alan T-tipi Ca kanallarının rolü kanıtlanmış olsa da, bütün epilepsi nöbetlerinin kortikal mekanizmalarla tetiklendiği görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır.^(1,2)

2. 3. Epileptogenez

Jeneralize epilepsilerde beyinsapı retiküler formasyonundan, orta hat talamus nukleusları üzerinden taşınan yaygın bir girdinin aşırı uyarılmış durumdaki kortekse etkisi üzerinde durulmakta ve bazı asendan biyojenik aminlerin rolleri vurgulanmaktadır. Bazı araştırmacılar ise tetikleyici bölgenin büyük olasılıkla kortikal olduğunu ve anterograd veya retrograd yolla senkron aktivitenin talamusa yayıldığını savunmaktadırlar. İstirahat membran potansiyelinin instabilitesine neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Buna neden olduğu düşünülen mekanizmalar potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt veya ATP'aza bağlı iyon transportunda bozukluk olarak özetlenmektedir. GABA' erjik inhibitör sistemlerin primer defekti olasılığı veya eksitator nörotransmisyonla rol alan reseptörlerin duyarlılığı ve düzenlenmesindeki olası defektler üzerinde de durulmaktadır. Eksitator nörotransmisyonla yakından ilişkili olan "*mossy fiber*" sistemindeki morfolojik değişiklikler gösterilmiştir. Epileptogenez, tekrarlayıcı spontan nöbetlerin oluştuğu uzun süreli beyin transformasyonudur. Normal bir beynin zaman içinde bir dizi hücresel-moleküler, yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklere maruz kalarak epileptik bir beyin haline dönüşmesi, kalıcı bir şekilde ve spontan olarak nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecini ifade eder. Beynin fokal bir bölgesini (parsiyel epilepsi) veya tüm beyni (jeneralize epilepsi) içerebilir.^(1,2)

Epileptogenez mekanizması ilerleyici bir süreçtir, başlangıç hasarını takiben sessiz bir dönem oluşur. Takiben belli bir süre sonra spontan nöbetler ortaya çıkar. Bu dönemlerde yaş, cins, genetik faktörlerin etkisiyle hücre ölümü, aksonlarda filizlenme, sinaptik reorganizasyon, farklı tipteki lokal reseptörlerin özelliklerinde değişiklikler meydana gelir. Tüm bu süreç günler, aylar veya yıllar içinde gelişir.^(1,2)

Geçmişte epileptogenezin kronik bir süreç olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar akut epileptogenezin de varlığını ortaya koymuştur. Akut epileptogenez dakikalar veya saatler içinde gelişir ve geri dönüşlü olabilir. Akut epileptogenez hayvan deneyleriyle ortaya konmuştur. Bu amaçla uygulanan bazı stimuluslar, kullanılan konvülzan ilaçlar ve iyon konsantrasyonları hipokampus, amigdala ve neokortekste epileptiform boşalmalara yol açar. Mekanizmanın NMDA reseptör aktivasyonu ve AMPA-NMDA sinaptik transmisyonundaki artış sonucu kalsiyum akışı, GABA’erjik sinaptik inhibitör transmisyonda azalma sonucunda eksitator etkide artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nonsinaptik olarak “*gapjunction coupling*”i, demir aracılı Ca osilasyonunda veya glutamat salınımında değişimler, serbest oksijen radikallerinin yayılımı diğer mekanizmalardır. Sonuçta, ilaca yanıtli epilepsi veya ilaca dirençli epilepsi gelişebilir ya da epilepsi gelişmeyebilir. Epileptogenez değişik mekanizmalarla oluşabilir.^(1,2)

Genetik Mekanizmalar: Bugün için, idyopatik epilepsi sendromlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiş 10’u aşkın iyon kanal alt ünitesi geni mutasyonu vardır. Bu hastalıkların ortak özelliği voltaj veya ligand kapılı kanal genlerindeki mutasyonlara bağlı olmasıdır. Dolayısıyla epileptogenez sürecinin kanal patolojilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Farklı dokularda, kanal ekspresyonundan sorumlu spesifik genler vardır ve inhibitör ve eksitator ağlar kompleks bir iletişime yol açar. Aksonal ileti voltaj kapılı kanallarla (aksiyon potansiyeli), sinyal iletimi ise ligand kapılı kanallarla sağlanır (sinaptik transmisyon). Ancak son yıllarda iyon kanallarından bağımsız bazı genlerin de epilepsiye neden olabildiği yani noniyonik mekanizmaların varlığı genetik çalışmalarla kanıtlanmıştır.⁽²⁾

Edinsel Epileptogenez Mekanizmaları: Semptomatik epilepsilerde de çevresel faktörlerin yarattığı hücresel düzeydeki hasarın epilepsiye yol açabilmesinin, kişinin genetik özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Fokal nöbetlerin % 60-70'i temporal lob kaynaklıdır ve bu grupta en sık rastlanan patoloji mezyal temporal sklerozdur (MTS). MTS süreci sinaptik ve aksonal reorganizasyonda değişimler gösterir. Ancak gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir; çevresel ve genetik faktörlerin etkisi net olarak aydınlatılamamıştır.^(1,2) Epileptik nöbetlerde paroksizmal deşarjlarla ilgili olarak bölgesel beyin kan akımının arttığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Nöbet sırasında ATP azalırken AMP, ADP, laktik asid gibi maddeler çoğalmaktadır. Yine hücre içi kalsiyumun artmasıyla aktive olan fosfolipazlar serbest yağ asidlerinin artmasına yol açmakta ve prostaglandinler de artış göstermektedir. ADP ve prostaglandinlerin vazodilatasyondaki rolleri göz önüne alınırsa, iktal dönemdeki bölgesel beyin kan akımının artışı açıklamak kolaylaşmaktadır.^(1,2)

2. 4. Epidemiyoloji

Epilepsi sık rastlanan bir nörolojik hastalıktır. Epilepsi çocukluk çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarının ardından ikinci en sık rastlanan nörolojik hastalık olarak belirmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki insidansı 20-70/100.000 olup gelişmekte olan ülkelerde 64-122/100.000 oranındadır.^(3, 5) Doğumdan 20 yaşına kadar olan zaman diliminde epilepsinin ortaya çıkma riski yaklaşık % 1 civarında olup bu oran 75 yaşında % 3'e kadar çıkar. Yani epilepsinin insidansı yaşamın ilk yılı içinde ve 65 yaşından sonra iki kez pik yapar. Epilepsi çocuklarda erişkinlerden daha sıktır. Bütün nöbetlerin yaklaşık % 75'i 20 yaş altında görülür. En yüksek insidans ise 10 yaş altındadır.^(5, 6, 7, 8) Epilepsinin prevalansı yaklaşık % 1'dir.⁽⁸⁾ Aktif epilepsinin prevalansı, son beş yıl içinde nöbet geçiren veya antiepileptik ilaç alan kişiler için kullanılır. Bu oran gelişmiş ülkelerde 4-10/10.000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 57/10.000'ye ulaşır. Gelişmiş ülkelerde ortalama epilepsi prevalansı ise 6/1.000 olup gelişmekte olan ülkelerde ortalama 18,5/1.000 olarak bildirilmiştir.^(6,7)

Gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin insidansı ve prevalansı yüksektir. Doğum travması, kafa travması, santral sinir sisteminin enfeksiyonu epilepsinin önlenebilecek nedenleri arasında başta gelir ve gelişmekte olan ülkelerde epilepsi insidansını artırır.⁽⁶⁾

Epilepsi tipleri içinde parsiyel nöbetler, sekonder jeneralizasyon olsun olmasın en sık nöbet tipidir. Parsiyel nöbetleri jeneralize tonik klonik nöbetler izler. Bunun dışındaki nöbet tipleri; absans, pür tonik, atonik ve miyoklonik nöbetler ise daha seyrek görülen nöbetlerdir.⁽⁹⁾ Epilepsiye erkeklerde kadınlardan 1.0-2.4 kez daha sık rastlanır.⁽⁹⁾ Ailesinde epileptik üyeler

bulunan kişilerde epilepsi gelişme olasılığı daha yüksektir. Eğer bir ebeveynde idyopatik epilepsi varsa çocuğun riski 1/25, semptomatik epilepsi varsa çocuktaki risk 1/67'dir. Her iki ebeveyn de etkilenmişse bu risk 1/25'den yüksektir.⁽¹⁰⁾

2. 5. Sınıflama

Epilepsilerin sınıflandırılması iki eksen üzerine oturur. Birinci eksen temel ayrımı oluşturur;

1) Başlangıçtaki klinik ve EEG değişikliklerinin her iki beyin hemisferini birden tuttuğu jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsilere “jeneralize epilepsiler” denir.

2) Nöbet semiyolojisinin veya inceleme bulgularının lokalize bir kaynağı gösterdiği parsiyel nöbetlerle seyreden epilepsilere “lokalizasyonla ilişkili (lokal/parsiyel/fokal) epilepsiler” denir. Bunlar beynin belli alanlarından çıkan lokalize deşarjlardır.

3) Hastanın bir arada veya ardı ardına hem fokal hem jeneralize nöbetlerinin izlendiği ve EEG bulgularının olduğu bir başka duruma da “fokal mi jeneralize mi olduğu belirsiz epilepsiler” denir.

İkinci eksen etyolojiyle ilişkilidir;

1) Herediter yatkınlık dışında bir sebebi olmayan epilepsilere “idyopatik epilepsiler” denir.

2) Sebebi bulunan epilepsilere “semptomatik epilepsiler” denir.

3) Semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebep bulunamayan epilepsilere de “kriptojenik epilepsiler” denir (Olası semptomatik).

Nöbet tipleri ve başlangıç yaşları ile tedaviye yanıtı, klinik gidişleri ve ortak EEG bulguları mevcut, fakat etyolojileri farklı olabilen durumlar “epilepsi sendromu” adını alır.⁽¹²⁾ Jeneralize nöbetlerde bilinç bozukluğu, simetrik motor bulgular ve EEG’de her iki hemisferde bilateral senkron deşarjlar vardır.⁽¹²⁾

Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflandırması (ILAE 1981)⁽¹⁴⁾

1) Parsiyel (fokal) nöbetler

- A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)
 1. Motor semptomlu (hareketlerle ilişkili bulgular söz konusudur)
 2. Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu
 3. Otonomik semptomlu
 4. Psşik semptomlu
- B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)
 1. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
 - Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
 - Otomatizmlerle giden
 2. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması
 - Sadece bilinç bozukluğu ile giden
 - Otomatizmlerle giden
- C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler
 1. Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi
 2. Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi
 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

II) Jeneralize nöbetler

1. Absans nöbetleri
 - Tipik Absans nöbetleri
 - Atipik absans
2. Miyoklonik nöbetler
3. Klonik nöbetler
4. Tonik nöbetler
5. Tonik-klonik nöbetler
6. Atonik nöbetler (astatik)

III. Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

2. 6. Jeneralize Nöbetler

Jeneralize epilepsiler klinik belirtileri ile her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilendiği ve EEG bulgularının eş zamanlı bilateral olduğu nöbetlerdir. Tüm nöbetlerin % 24'ünü oluşturur. İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlıktan başka bir etyolojik neden bulunamazken, semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye sekonder olarak ortaya çıkar ve EEG bulguları daha düzensiz, klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır.⁽¹³⁾

2. 6. 1. Absans nöbetler

Nöbetlerin özelliği; devam eden aktivitenin kesilmesi, hastanın etrafını fark etmeyerek, sorulara cevap vermeyerek sabit bakmasıdır. Nöbet ani başlayıp ani bittiği için aura veya postiktal konfüzyon yaşanmaz. Bir gün içinde çok sayıda nöbet görülebilir. Nöbet sırasında EEG'de bilateral 3 cys/sn'lik burstler şeklinde diken dalga deşarjları kaydedilir. Nöbetler sadece bilincin etkilendiği basit bir nöbet olabileceği gibi, bazen klonik, atonik, tonik, myoklonik komponentlerle beraber otomatizmalar ve otonomik bulgular eşlik edebilir.⁽¹³⁾

2. 6. 2. Myoklonik nöbetler

İstemsiz, hızlı, ani başlayan aritmik hareketlerdir. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında, simetrik veya asimetrik olabilir, tüm vücudu veya vücut parçalarını etkileyebilir ve en sık boyun, kol ve omuzda görülür.⁽¹³⁾

2. 6. 3. Jeneralize tonik-klonik nöbetler

Jeneralize tonik-klonik nöbetler en çok bilinen ve en ağır nöbet şeklidir. Ani ortaya çıkan bilinç kaybı ile yaygın tonik kasılma ve takiben tonik-klonik hareketler ile karakterizedir. En sık prodromal belirtiler sinirlilik, huzursuzluktur.⁽¹³⁾

2. 6. 4. Tonik nöbetler

Nadir olarak görülen nöbetlerdir. Çocukluk çağında daha sık olmak üzere her yaşta görülebilir. Yaygın olarak kas tonusunun arttığı ve klonik hareketlerin izlenmediği ve postiktal konfüzyon olan nöbetler olarak tarif edilir.⁽¹³⁾

2. 6. 5. Klonik nöbetler

Jeneralize nöbetlerde tonik dönem olmadan tekrarlayan klonik hareketler olabilir. Bu tür nöbetlerin postiktal dönemleri kısadır.⁽¹³⁾

2. 6. 6. Atonik nöbetler

Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Kısa süren bilinç kaybı ve kas tonusunda azalma ile karakterize olup hastanın aniden yere düşmesine neden olur. Ani düşmeler özellikle yüz ve kafa yaralanmalarına neden olur.⁽¹³⁾

İdiyopatik jeneralize epilepsiler: İdiyopatik adı altında pek çok epilepsi sınıflandırılmıştır. Bunlar bilinen bir nedeni olmayan nöbetler anlamına gelmektedir. İJE sendromlarının çoğunda kompleks kalıtım paterni gösterilmiştir.⁽¹⁴⁾ ILAE sınıflamasına göre İJE'ler başlığı altında incelenen sendromların başlıcaları şunlardır;

- 1) İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları
- 2) İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları
- 3) Çocukluk çağı iyi huylu miyoklonik epilepsi
- 4) Çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇÇAE)
- 5) Juvenil absans epilepsisi (JAE)
- 6) Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)
- 7) Uyanırken gelen JK nöbetleri (UGJK)
- 8) Miyoklonik absanslı epilepsi (MAE)
- 9) Febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE)

ÇÇAE, JAE, JME en sık görülen İJE alt tipleridir.⁽¹⁵⁾ İJE nöbetlerinin EEG bulguları jeneralize diken dalga deşarjları ile karakterizedir. Bunlar 16 talamokortikotalamik döngülerin senkronize hipereksitabilitesini yansıtmaktadırlar.⁽¹⁶⁾

Juvenil Absans Epilepsisi (JAE): ÇÇAE'den daha geç başlamaktadır. Genellikle 10-12 olmak üzere, 7-17 yaşları arasında başlar. Kızlar ve erkeklerde eşit oranda izlenir. Hastaların yaklaşık olarak % 80'inde jeneralize tonik-klonik nöbetler vardır. ÇÇAE'den daha az sayıda retropulsif hareket içerir. Nöbet sıklığı ve şiddeti ÇÇAE'den az, süresi ÇÇAE'den uzundur. Epilepsiler içinde ÇÇAE'den daha seyrek görülür. EEG'de normal zemin aktivitesi ile birlikte jeneralize, bilateral simetrik 3 Hz diken dalga ve çoklu diken dalga aktivitesi görülür. Diken dalga deşarj süreleri ÇÇAE'de görülenlerden daha uzun ve daha kesintili olup yavaş dalgalardan önce görülen dikenler 2'li, 3'lü gruplar halinde olabilir.⁽¹⁷⁾ Absans nöbetlerde etyoloji bilinmemekle birlikte kuvvetli bir genetik yatkınlık söz konusudur. Prognoz hala kesin olarak bilinmemekle birlikte ÇÇAE'den daha kötü olduğu açıktır. Tedavide ilk seçenek olarak VPA tercih edilir, hastaların yaklaşık % 70-80'inde nöbetleri kontrol altına alır. Yeterli kontrol sağlanmadığı takdirde tedaviye Lamotrijin veya Etosüksimid eklenebilir.⁽¹⁷⁾

Juvenil Miyoklonik Epilepsi : Yaşa bağlı başlangıç gösteren İJE sendromlarından biridir. Genellikle 8-26 yaşlarda görülür, en sık 12-16 yaşlar arasında başlar. Juvenil miyoklonik epilepsi; daha çok üst ekstremitelerde gözlenen, bilateral, aritmik, düzensiz miyoklonik sızramalarla karakterize olan epilepsi tipidir. Hastaların yaklaşık 1/3 ünde İJE'ler için tanımlanan her üç nöbet tipi de görülür. Sıklıkla JTKN, daha az oranda absans nöbetler eşlik eder. Nöbetler genelde uyandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve yorgunlukla, alkolle, menstürasyonla, televizyon izlemekle, uyku deprivasyonu ile tetiklenir. JME'de absans eğer varsa genelde ilk başlayan nöbet tipidir. Nadir olarak tüm nöbetler aynı yaş diliminde çıkabilir veya önce JTKN, sonra miyokloni veya absans görülebilir. On bir yaşından daha önce başlayan JME olgularında fotosensitivite daha belirgindir.⁽¹⁸⁾

Juvenil miyoklonik epilepsi, epilepsiler içinde oldukça sık karşılaşılan bir formdur. Tüm epilepsi tipleri 17 içinde bakıldığında % 5-10'luk kısmı JME'nin oluşturduğu görülür. İdiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) hastaların 1/4 veya 1/5'lik oranını oluşturur. Ancak hastalar sıklıkla JTKN'lerden sonra doktora başvurduklarından, miyoklonilerinin yıllardır varolduğu ve gözden kaçtığı görülebilir.⁽¹⁸⁾ Juvenil miyoklonik epilepsili hastaların özgeçmişlerinde % 5-10 oranında basit febril konvülsiyon dışında nörolojik öykü yoktur. Hastalığın cinsiyet dağılımı,

bazı çalışmalarda kızlarda, bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha yüksektir, ancak her iki cinste eşit olduğu kabul gören ortak bir görüştür.⁽¹⁸⁾ EEG’de uyku ve uyanıklıkta temel aktivite normaldir. İktal ve interiktal EEG’lerde, hızlı generalize, sıklıkla düzensiz diken dalga ve çoklu diken dalga aktiviteleri izlenir. Fotosensitivite sıktır (% 75). İlaç tedavisine yanıt iyidir ancak hastaların neredeyse tümü ömür boyu ilaç kullanmak zorunda kalırlar.⁽¹⁸⁾

2.7. Parsiyel epilepsi

Parsiyel nöbetler, beynin bir bölgesindeki nöronların deşarjı sonucu ortaya çıkan, klinik ve EEG bulgusu bu anatomik lokalizasyon ile ilişkili olan nöbetlerdir. Lokalizasyona bağlı epilepsilerin semptomatik grubunda epileptojenik lezyon bir serebral hemisferin bir bölgesinden kaynaklanırken, idiyopatik grupta her iki hemisferin benzer bölgeleri tutulmuş olabilir. Parsiyel nöbetler, bilinç kaybı olmadığı zaman basit, bilinç bozukluğu olduğu zaman kompleks olarak tanımlanmaktadır. Basit parsiyel nöbetler, kompleks parsiyel nöbetlerin içine girebilmekte ve bunların her ikisi de sekonder jeneralize nöbete dönüşebilmektedir. Basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin kaynaklandığı anatomik bölgeye göre klinik ve EEG bulguları değişkenlik göstermektedir.⁽¹³⁾ Basit Parsiyel Nöbetler Tüm epilepsi hastalarının % 60’ında parsiyel, % 10-21’inde ise basit parsiyel nöbetler vardır. Hastalarda bilinç kaybı olmadan lokalize motor ve duyuşal semptomlar vardır.

2. 7. 1. Basit parsiyel nöbetler

Motor semptomlarla birlikte olan basit parsiyel nöbetler: Kortekste motor kortikal alanda temsil edilen bölgeye bağlı olarak nöbet semptomları ortaya çıkar. Fokal motor nöbet başladığı yerde kalabilir veya komşu motor kortekse yayılarak diğer vücut alanlarını etkileyerek Jaksonian nöbetlere neden olabilir. Basit motor nöbetler, karşı hemisferin presantral veya postsantral girusundan veya suplementar motor alandan başlayan deşarjların yayılması ile oluşur. Basit motor nöbetler klonik, tonik, versif veya fonatuar olabilir. Bazen nöbet geçirilen bölgede, nöbet sonrası geçici paralizi oluşabilir. Todd paralizi olarak adlandırılan bu tablo, 48 saate kadar uzayabilen, nöbetin gözleendiği vücut bölgesinde görülen fonksiyonel motor defisittir.⁽¹³⁾

Somatosensoriyel veya özel duyuşal semptomlu nöbetler: Uyuşma, karıncalanma, körlük, vızıltı, ışık çakmaları, iğnelenme, hoşça gitmeyen kokular, baş dönmesi ve batma hissi şeklinde tanımlanır. Sıklıkla derin duyu ve uzaysal algılama bozukluklarına da rastlanır.⁽¹³⁾

Otonomik belirti ve bulgularla seyreden nöbetler: Bu tip nöbetlerde, solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, epigastrik duyular, kusma, geğirme, çarpıntı, göğüs ağrısı ve inkontinans görülür. Deşarjlar sıklıkla temporal ve frontal lobların limbik bölgelerinden kaynaklanır. Otonomik bulgu ve belirtiler tek başına basit parsiyel nöbet oluşturabildiği gibi, kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize nöbetlerin ilk komponenti de olabilir.⁽¹³⁾

Psişik belirtilerle seyreden nöbetler: Sıklıkla kompleks parsiyel nöbetler olarak izlenirler. Disfazik (konuşmanın durması veya afazik konuşma bozuklukları), dimnezik (zamanın algılanmasında değişkenlik, rüya hali), kognitif (algılama bozuklukları), affektif (aşırı zevk, korku, sebepsiz öfke patlamaları), illuzyonlar (algılamada objeler deforme görülür, uzaklıkta değişimler, bedenin yanlış algılanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Psişik nöbetler sıklıkla diğer nöbet tiplerinin gelişimi sırasında da izlenebilir.⁽¹³⁾

2. 7. 2. Kompleks Parsiyel Nöbetler

Bilinç kaybı veya bilinç değişikliği ile seyreden bütün parsiyel nöbetleri içerir. Nöbetler iki tipte görülür. Birinci tip, 0,5 ile 5 dakika arası süren basit otomatik davranışlar, uzun süren auradan sonra donuk bakış, hareketsizlik ve bunu takip eden otomatizmalardan oluşurken, ikinci tip ise genellikle bir dakikadan kısa süren duraksama ve otomatizmanın olmadığı, yarı amaçlı motor aktiviteler şeklinde görülür.⁽¹³⁾

Otomatizmalar, nöbet sırasında veya sonrasında, bilincin bozulduğu sırada görülen ve sıklıkla amnezinin eşlik ettiği istem dışı motor hareketlerdir. Semptomatolojik açıdan en sık görülen otomatizma oroalimenter (dudak emme, çiğneme, yalanma, yutkunma) olanlardır. Gestural (elbise ile oynama, giyinme, soyunma), ambulatuvar (aniden ayağa kalkarak yürüme veya konuşma), verbal (sürekli bazı kelimelerin söylenmesi) şeklinde de otomatizmalar olabilir. Otomatizmalar kompleks parsiyel nöbetlere özgü olmayıp jeneralize nöbetlerde de görülebilir.⁽¹³⁾

2. 7. 3. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler

Tonik-klonik nöbetlerde başlangıçta belli kasların tonusunda artışıyla oluşan tonik faz ve bunu izleyen dönemde ekstremitelerde bilateral simetrik kasılmalar ile oluşan klonik fazdan

oluşur. En sık semptomatik fokal epilepsilerin bir parçası olarak görülür. Nöbetler kaynaklandığı odağa uygun düşen fokal nöbet fenomeni bulgu ve belirtileri ile başlar, sırasıyla tonik ve ardından klonik faz gelişir. Kan basıncı artışı, sfinkter tonusunda artma, kızarıklık, siyanoz, piloereksiyon, terleme, salivasyon ve bronş sekresyonunda artış şeklinde otonomik bulgular preiktal fazda başlayıp, klonik faz sonunda aniden sonlanır ve toplam süresi 5–10 dakika olan nöbetlerdir.⁽¹³⁾

2. 8. Kadın ve epilepsi

Epilepsi, kronik sıklıkla hayat boyu süren bir hastalık olduğundan kadın hastanın yaşamını, cinsel gelişim ve hayat, menstruasyon düzeni, doğum kontrolü, fertilitate gebelik ve fötüsün gelişimi anne çocuk ilişkisi ve menapoz gibi bir çok noktada etkiler.⁽¹⁹⁾

Puberte, doğurganlığı hazırlayan fiziksel hormonal değişikliklerin başladığı dönemdir. Bazı epilepsi sendromları bu dönemde ortaya çıkar, bazıları ise kaybolur. Örneğin JME, fotosensitif epilepsiler bu dönemde ortaya çıkarken, ÇAE ve rolandik epilepsi bu dönemde yatıştır. Pubertenin lokalizasyon ile ilişkili epilepsiler üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır, hem nöbetlerin sıklaştığını, hemde azaldığını bildiren yayınlar vardır.^(19,21)

Epilepsilerin menarş yaşını etkilemediği, ancak hastaların yaklaşık % 30'unda nöbetlerin menarş ile arttığı ve İJE'lerin 1/3'ünden fazlasında nöbetlerin menarştan sonraki 6 ay içinde başladığı gösterilmiştir.⁽¹⁹⁾

2. 8. 1. Katamenyal nöbetler

Östrojen ve progesteronun serebral korteksteki nöronların uyarılabilirliği üzerinde birbirine zıt etkileri vardır. Östrojen, progesteron ve metabolitleri hızlı bir şekilde eksitatör ve inhibitör nörotransmitterlere karşı cevabı potansiyalize ederler, uzun süreli etkileri ise yapısal sinaptik ve molekuler değişikliklere neden olurlar.⁽²¹⁾

Östradiol hızlı etkisi ile nöronların eksitatör nörotransmitter olan glutamata cevabını artırır, ayrıca GABA-A reseptörlerinde membran eksitabilitesi üzerinde etkili olur, östrojen GABA-A reseptörlerine bağlanınca klor geçirgenliğini azaltır GABA'ya bağlı inhibisyonu azaltır. Özet olarak östrojen eksitasyonu artırır inhibisyonu azaltır.⁽¹⁹⁾ Progesteron ise kanalların daha uzun süre açık kalmasını sağlayarak klor geçişini artırır ve inhibitör etki artar, ayrıca temporal lobda glutamat ile uyarılan eksitatör etkiyi azaltır.^(19, 21)

Menstruel siklusda östradiol folikuler fazın ikinci yarısında yükselir ve siklusun ortasında en yüksek düzeye ulaşır, progesteron ise esas olarak luteal fazda artar, mensy-truasyon başlamadan önce düşer, menstruasyon döneminde östradiol bir kez daha progesterona göre daha yüksektir. Nöbetler östrojenin yüksek olduğu ovulasyon döneminde ve progesteronun çekildiği menstruasyon döneminde en yüksek olup, erken ve özellikle progesteronun en yüksek olduğu midluteal fazda en azdır.⁽¹⁹⁾

Nöbetlerin sıklaşması menstruel sıklus ile ilişkili olduğu zaman buna genel olarak katamenyel epilepsi denir. Duncan, katamenyel nöbetler için nöbetlerin en az % 75'nin menstruasyondan önceki 4 ve sonraki 6 gün arasında olmasının kriter olarak almıştır. Herzog ve arkadaşları katamenyel epilepsi tanımı için 3 patern ileri sürmüştür, menstruasyonun başladığı günü 1. gün, ovulasyonu 14. gün olarak kabul etmiştir. Buna göre;

- A) 1. Katamenyel patern (perimenstruel) (-3. günden 3. güne kadar)
- B) 2. Katamenyel patern (periovulatuvar) (10. günden-13. güne kadar)

Yetersiz luteal faz durumunda:

- C) 3. Katamenyel patern (siklusun ikinci yarısı) (10. günden-3. güne kadar)

Herzog' un tanımladığı bu üç tip içinde en sık (% 70) rastlanan form geleneksel form olarakta bilinen perimenstruel formdur.⁽²⁰⁾

2. 8. 2. Epilepsili hastada fertilitte

Epilepsili hastada fertilitte oranı genel topluma oranla 2/3 dür.⁽²⁰⁾ Fertilitedeki azalmanın birçok nedeni olabilir. Hastalığa bağlı olarak evlenmeme, epilepsinin çocuğa geçeceği düşüncesi veya gebelikte sorun olacağı korkusuyla gebelikten kaçınma önemli rol oynar. Bununla beraber, üreme siklusunda ortaya çıkan değişiklikler ve seksüel fonksiyon bozukluğuda bundan sorumlu olabilir. Cinsellik; frontal lob, limbik korteks, hipotalamusuda içeren birden fazla yerde lokalize olmuştur. Bu bölgelerin fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri cinsel işlevleri etkiler. Epilepside gerek yapısal nedenlerle, gerekse ıktal deşarjlarla hipotalamusta olabilecek etkilenmeler, follikül stimulan horman (FSH) ve lüteinizan hormonun (LH) da içinde olduğu pituiter hormonların salınmasının dengesini bozabilir. Amigdala gibi mezial temporal lob yapılarının hipotalamus ile yoğun bağlantıları olduğundan, özellikle temporal lob epilepsisi olan hastalarda endokrin anomali olma riski daha yüksektir. Fertilitenin

azalmasında etkili olabilecek bir diğere nedende AEİ'lar ile steroid hormonların etkileşimi olabilir. Sitokrom P450 enzim sistemini indukleyen DFH, FB, KBZ ile tedavi gören hastalarda gonadal ve adrenal steroidlerin metabolizması artmış dolayısıyla konsantrasyonları azalmıştır.⁽²⁰⁾

2. 8. 3. Polikistik Over Sendromu

Epilepsinin üreme fonksiyonları ve polikistik over sendromu (PKOS) oluşumu üzerine etkisinin nöbetler ve/veya antiepileptik ilaç kullanımı ile olabileceği öne sürülmüştür.⁽²²⁾ Bu faktörler hipotalamus-hipofiz ekseninden gelen uyarılardaki bozukluk nedeniyle indirek ya da direk olarak overlerdeki steroidogenezi etkileyebilmektedir.^(23, 24) Nöbetler sırasında LH ve FSH düzeyinde akut artış olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.⁽²⁵⁾ PKOS'un üreme çağındaki genel kadın popülasyonundaki prevalansı % 4-7 olarak bildirilse de % 11'e kadar çıkabilmektedir.^(26, 27) Epileptik kadınlarda PKOS prevalansının daha yüksek olduğu ve % 10,5 ile % 26 arasında değişebildiği dikkati çekmektedir.^(28,29) Temporal lob epilepsisi olanlarda % 20, primer jeneralize nöbet geçirenlerde ise % 15 oranında PKOS bildirilmiştir.⁽³⁰⁾ Temporal lob epilepsili hastalarda interiktal deşarjlar hipokampus ve amigdalanın hipofizle olan sıkı bağlantısı nedeniyle hormonal değişikliklere yol açmaktadır.^(31, 32) Amigdaladan hipokampusa yayılan epileptik deşarjların gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımını etkilediği gösterilmiştir. Limbik sistemden kaynaklı bu interiktal deşarjlar GnRH pulse frekansında artışa, dolayısıyla LH sekresyonunda FSH'dan daha fazla artışa yol açar ve LH/FSH oranını yükseltir. Bunun sonucunda folikülde matürasyon olmadan steroid sentezi indüklenir ve hiperandrojenizm ortaya çıkar. Matür olmayan follikülde aromataz aktivitesi yetersiz olduğundan androjenlerin estrojenlere dönüşümü yetersiz kalır.⁽³³⁾ Sol temporal lobdan kaynaklanan deşarjların sağdan kaynaklanana oranla LH pulse-frekansında daha fazla artışa yol açtığı, dolayısıyla sol temporal lob epilepsili hastalarda PKOS sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁽³¹⁾ LH pulse frekansında artış, jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda da gösterilmiştir.⁽³⁴⁾ Herzog ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada antiepileptik tedavi alan ve almayan temporal lob epilepsili olguları karşılaştırmışlar; tedavi alanların % 13'ünde, almayanların ise % 30'unda polikistik over ve/veya hiperandrojenizm saptamışlardır. Bu bulgulara dayanarak temporal lob kaynaklı deşarjları olan hastalarda antiepileptik tedaviden ziyade epilepsinin PKOS gelişimine yol açtığını öne sürmüşlerdir.⁽³¹⁾ Bilo ve arkadaşları da

primer jeneralize epilepsisi olan olgularda tespit ettikleri PCOS'un epilepsinin kendisine bağı geliştiğini öne sürmüşlerdir.⁽³⁴⁾

2. 8. 4. Epilepsi tanılı gebe hasta

Epilepsi tanılı bir gebe riskli gebelik grubunda olup, gebelik sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından nöroloji ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından birlikte takip edilmelidir. Epilepsi bir hastanın gebeliği genel popülasyona göre iki üç kat daha sorunlu olmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli olan tüm epilepsi hastalar AEİ'lerin teratojenik yan etkileri, gebelik sırasında nöbet sıklığında etkilenme olabileceği, gebelik ve doğum sırasında olabilecek sorunlar açısından bilgilendirilmelidir. Amaç en iyi nöbet kontrolünü sağlamaktır. Her 1000 doğumdan 3-5'nin epileptik annelerden olduğu düşünülmektedir. Hem anne hem de fetüs için artan bu risklere rağmen epilepsi tanılı gebelerin büyük bir çoğunluğunda ne gebelikte ne doğumda herhangi bir sorun olmamaktadır. Genel popülasyonda sağlıklı çocuk doğurma oranı % 98 iken epilepsili annelerde bu oran % 92-96'dır.⁽³⁵⁾

Gebelikte hastaların büyük bir kısmında nöbetlerde değişiklik olmaz, ancak çoğunluğu çocuğa zararlı olacağı düşüncesi ile tedavisini kesen hastalar olmak üzere yaklaşık 1/3'de nöbet sıklığında artış olabilir.^(36, 37) Nöbetlerdeki artış nöbetin tipi, hastalığın süresi ve daha önceki nöbet sayısı ile ilgili bulunmazken, gebeliğin başında ilaç kan düzeyinin düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur.^(36, 37)

Nöbetlerdeki artışın nedenleri;

- Tedaviye uyumsuzluk: Hastaların AEİ'lerin yan etkilerinden çekinerek tedaviyi kesmeleri veya azaltmaları,
- Gebeliğe bağı fizyolojik değişiklikler sonucunda AEİ farmakokinetiğindeki değişiklikler,

Total vücut sıvısının artması ile ilacın dağıldığı volüm artar, dilusyonel etki ile AEİ seviyesi azalır. Hepatik sitokrom P450 enzim sistemi aktivitesinin ve renal klirensin artması sonucu bazı AEİ'lerin serum konsantrasyonu azalır. Hipoalbuminemi sonucu proteine bağlanan ilaç miktarı azalır ve serbest fraksiyon artar.

- Uyku deprivasyonu
- Anksiyete

Gebelikte serbest ve total PB % 50 oranında azalabilir. Total DFH yaklaşık % 40'lara inmekte ancak serbest kısım daha az etkilenmektedir. DFH kullanan hastalarda gebeliğin 10. haftasında kan düzeyi azalmaya başlar ve doğumdan sonraki ilk ayda doğum öncesi seviyelere döner. KBZ hem serbest hem de total düzeyleri çok az etkilenir. VPA total miktarı bilgileri azalmakla birlikte serbest kısım değişmeden kalmaktadır. LTG'nin ise son trimesterde klirensi belirgin olarak artmakta ve düzeyi azalmaktadır.^(35, 38, 39, 40) Okskarbazepinde (OKZ) gebelikte belirgin olarak azalmaktadır ve bu hastalarda nöbet riski artmaktadır, bu nedenlerle gebelikte eğer mümkünse serbest ilaç düzeylerini takip etmek daha uygundur.^(41, 42)

Tek bir jeneralize nöbet sonrası bebeğe olabilecek etkiler, abdominal travmaya bağlı fiziksel zarar, maternal hipoksi veya plental perfüzyon azalmasına bağlı hipoksik iskemik zedelenme ve asit baz dengesindeki bozulma ve fetal asidoza bağlı fetal kalp hızında değişimlerdir. Tek bir nöbetten sonra intrauterin ölüm nadirdir. KPN'ler ve absansların fetus üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir.^(37, 43)

Fetusta oluşabilecek sorunlar:

Epilepsi tanılı annelerin bebeklerinde spontan abortus, ölü doğum, neonatal/perinatal ölüm, yenidoğanın hemorajik hastalığı, düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, konjenital malformasyonlar daha sıktır. Perinatal mortalite (ölü doğum ve ilk haftada ölüm) oranları 2-3 kat artmıştır.^(37, 43)

A. Konjenital Malformasyonlar

AEİ kullanan epilepsi tanılı annelerin bebeklerinde teratojenite riski, hem kontrol grubuna göre hem de ilaç kullanamayan epilepsili annelere göre artmıştır. Epilepsili annelerin çocuklarında, major malformasyon oranı % 4-6, minör malformasyon oranı ise % 1.25 - 11.5 olup, bu oranlar genel popülasyonun iki katıdır.^(37, 44)

Major malformasyonlar, ölümü veya önemli derecede fonksiyon kaybını engellemek için cerrahi tedaviye gerek duyulan yapısal anomalilerdir, AEİ kullanımı ile en çok görülen major malformasyonlar, yarık çene, yarık damak dudak, nöral tüp defekti (NTD), iskelet anomalileri, kardiyak defektler, hipospadias, gastrointestinal atrezidir.⁽⁴⁶⁾

Minor malformasyonlar ise organ veya ekstremitenin gelişimi sırasında ortaya çıkan fonksiyonu engelleyebilen veya zayıflatabilen, ancak tedavi edilmediği takdirde ciddi hastalık

veya ölüme neden olmayan anomalilerdir.^(36, 45) AEİ kullanımı ile en çok görülen minör malformasyonlar, yüzde dismorfizm (hipertelerozizm, epikantus, burunda yapısal anomaliler, kısa ucu yukarı kalkık burun, geniş burun tabanı, kulak anomalileri, saç çizgisinde düşüklük), distal dijital hipoplazi, tırnak hipoplazisidir.⁽⁴⁶⁾

Artık daha önce düşünüldüğü gibi belli bir ilaca spesifik bir sendromdan değil, fetal antiepileptik sendromundan bahsedilmektedir, çünkü aynı dismorfik yapının birçok ilaçla görülebildiği, ama bazı doğum defektlerinin bazı ilaçlarla daha sık olduğu bilinmektedir.⁽⁴⁷⁾

Fenitoin ile distal falangeal ve tırnak hipoplazisi, dismorfik kroniofasyal anomaliler, ürogenital malformasyonlar, mikrosefali, prenatal ve postnatal gelişme geriliği daha nadiren yarı damak-yarı dudak, konjenital kalp defektleri ortaya çıkabilir.^(37, 48, 49)

Fenobarbital ile daha çok konjenital kalp defektleri, fasyal yarıklar, dismorfik tablolar, mikrosefali, prenatal ve postnatal gelişme geriliği izlenir.^(37,48 , 49, 50, 51, 52)

Valproik asit ile NTD riski % 1-2 olup, özellikle açık lumbosakral meningomiyelosel şeklinde görülmektedir. Genel popülasyonda bu anomalinin oranı % 0,2-0,5'dir. NTD'nin etyolojisi multifaktöryeldir, genetik yatkınlığın, annenin yaşının, obez olup olmamasının, kaçınıcı gebelik olduğunun, daha önceki spontan düşüklerin, annenin gebelikte geçirdiği hastalıkların, sosyoekonomik durum, beslenme ve kullanılan ilaçların, yaşanan coğrafik bölgenin, ırkın rolü vardır.⁽⁵³⁾ VPA kullanımı ile kraniofasyal anomaliler, iskelet anomalileri, ürogenital (özellikle hipospadias), oftalmolojik, kardiyovasküler malformasyonların oranı da artmıştır.^(37, 48, 49, 50, 51, 52) Fötal VPA sendromunda öğrenme ve davranış problemleri, özellikle konuşma alanında belirgin olan gelişme gecikmeside vardır.⁽⁵⁴⁾ VPA'nın dozu ile teratojenite arasındaki ilişkinin gösterilmiş olması önemlidir.^(37, 49)

Karbamazepin ile NTD oranı % 0,5-0,9 olarak bildirilmektedir.Hipospadias, inguinal herni, konjenital kalp defektleri, gelişme geriliği, prematürite, düşük doğum ağırlığı, baş çevresinin küçüklüğü, dismorfik tablolar da bildirilmektedir.^(37, 48, 43, 49, 50, 51)

Yeni AEİ'lerle henüz yeterli çalışma olduğunu söyleyemeyiz. LTG kullanan hastaların bebeklerinde malformasyon riski % 2,9 olup, özel bir malformasyon bildirilmemiştir. Bu oran genel popülasyona yakındır. VPA+LTG kombinasyonunda ise bu oran % 12,5'lere ulaşmakta, LTG'in VPA dışındaki ilaçlarla kombinasyonlarında ise % 2,7 bildirilmektedir.⁽⁵⁵⁾

Hayvan deneylerinde, gabapentin (GBP), tiagabin (TGB)'in malformasyon yarattığı saptanmamış, topiramate (TPM)'in ekstremité agenezisi yaptığı, vigabatrin (VGB)'in ise yüksek dozlarda damak yarıklarına neden olduğu görülmüştür. GBP kullanan 51 gebebnin bebeklerin konjenital malformasyon oranı % 4,5 olarak bulunmuş. OKZ ile bildirilmiş yeterli sayıda gebelik olmamakla beraber, monoterapi olarak kullanıldığı 25 hastanın bebeklerinde malformasyon saptanmamış, politerapide kullanımı ile yarık damak, yüzde dismorfizm ve kardiyak defekt bildirilmiştir. TPM ile de yeterli sayıda gebelik olmamasına karşın politerapi şeklinde kullanan hastalarda malformasyonlar bildirilmiştir.^(44, 49)

Zaman içinde kullanılan AEİ'lerin cinsleri değıştikçe de malformasyonların şekli değışmiş DFH ve FB'in daha çok kullanıldığı dönemlerde, orofasiyal yarıklar, kalp defektleri, dismorfizm ön planda iken, artık KBZ ve VPA daha çok kullanılmaya başlanmış orta hat defektleri yani NTD'leri hipospadias daha sıklaşmıştır, ayrıca politerapi kullanan hasta sayısının azalması ve mümkün olduğunca düşük dozda ilaç kullanan hasta sayısının daha fazla olması nedeniyle malformasyon riski azalmıştır. Japonya'da yapılan bir çalışma yıllar ilerledikçe, monoterapi ve düşük dozda ilaç kullanımına bağılı olarak konjenital malformasyon oranının % 13,5'den % 6,2'ye düştüğü gösterilmiştir.⁽³⁷⁾

Fetus açısından çeşitli etkenlere en duyarlı dönem 21 ve 36 günler arasındır.⁽³⁷⁾ Teratojenite için ileri sürülen mekanizmalar;

AEİ teratojenitesi ile ilgili olarak öne sürülen en eski mekanizma folat mekanizmasıdır. 1950-1960'lı yıllarda folinik asit antagonistleri ile tedavi edilen hastalar ile DFH kullanan annelerin bebeklerindeki malformasyonların benzer olduğu dikkati çekmiştir. İnsanda da gebeliğin erken döneminde veya gebelik öncesinde eğer folat düzeylerinde düşüklük varsa, spontan abortus ve bebekte gelişimsel anomali oranın yüksek olduğu, uzun süre AEİ kullanan hastalarda da serumda ve eritrositlerde folat seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Her ne kadar bunu desteklemeyen çalışmalar da varsa, son yıllarda yapılan birçok çalışmada döllenme döneminde kullanılan folatın özellikle NTD olmak üzere, kalp hastalıkları, orofasiyal yarıklar, üriner sistem anomalileri gibi birçok konjenital malformasyonunun oranını azalttığı görülmüştür.^(39, 46) Temel olarak sitokrom P450 sistemini uyaran ilaçlar (DFH, FB, primidon (PRM) ve KBZ) folat seviyesini düşürürler.⁽⁵⁴⁾

Ancak, folat kullanımı tüm epilepsili annelerde yeterince koruyucu olmamaktadır. VPA kullanan anneler arasında, döllenme öncesinde başlanan, uygun doz ve süre folat kullanmalarına rağmen NTD olan çocuk doğurana rastlanmaktadır, bu da VPA'nın teratojenik etkisine karşı genetik bir duyarlılık olduğunu düşündürmektedir.^(44, 56)

- Diğer bir mekanizma ise AEİ ların epoksit metabolitlerinin, serbest radikallerin birikimidir. DFH, FB, KBZ, Felbamat(FBM), LTG hepatic sitokrom P450 sistemi tarafından epoksite dönüşecektir. Bu ara metabolitler kısa ömürlü ve oldukça reaktifler, kritik hücrelerin makromoleküllerine bağlanarak karsinojenik, mutajenik ve diğer toksik etkilere neden olabilirler.⁽⁴³⁾
- Diğer bir mekanizma ise hipoksi/reoksijenizasyon hipotezi olup, ilaca bağlı embriyonik aritmi ve bunun sonucunda hipoksiye bağlı hasarın ortaya çıkmasıdır. Hipoksi hipotezini destekleyen veriler DFH ile ortaya çıkan malformasyonların uterin damarların klempleneşmesi ile ortaya çıkan tablo (ödem, vasküler akımın kesilmesi, hemoraji ve sonunda doku nekrozu) ile çok benzer olmasıdır. Kısa süreli klempleme ile düşük doz DFH gibi, distal dijital hipoplazi, uzun süreli klempleme ile daha ciddi anomaliler, SSS defektleri, ekstremitte amputasyonları görülür.⁽⁵⁴⁾

Genetik yatkınlık ve annenin epilepsisi;

Annenin epilepsi hastalığı var ancak, ilaç kullanmıyor ve nöbetleri kontrol altında olsa bile özellikle minor anomaliler açısından çok hafif bir risk artışı vardır.⁽³⁷⁾

İdiyopatik jeneralize epilepsilerde, özellikle JME'de ilaç kullanılmasa bile yarı damak ve spina bifida riskinin artmış olduğu bildirilmektedir.^(57, 58)

Nöbet sıklığı;

Genel olarak gebelikte nöbet sıklığı ile konjenital malformasyonlar arasında ilişki saptanmadığı bildirilmişse de bir çalışmada ilk trimesterde nöbeti olan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon oranı % 12,3, gebeliğin diğer dönemlerinde nöbeti olan annelerin bebeklerinde ise % 4 olarak bulunmuştur.^(36, 57) Jeneralize bir nöbetten sonra asit baz dengesinde değişiklikler ortaya çıkar, ortalama arteriyel Ph düşer. Elimizde doğrudan kanıtlar olmamasına karşın annenin nöbetleri sırasında fetusunda asidotik olması mümkündür.⁽⁵⁴⁾ Ayrıca jeneralize bir nöbet sırasında kan basıncı artar, dolaşımda bazı değişiklikler ortaya çıkar, beyne ve kaslara

daha fazla kan gider, iç organlara giden kan miktarı azalır, yine doğrudan kanıtlar olmamakla birlikte uterusu giden kan miktarında azalması mümkündür. Ek olarak intrauterin basıncın artması uterusun dolaşımını daha fazla bozabilir. Nöbet sırasında hastanın düşmesi uterus kontüzyonu ve ardından plasentanın ayrılmasına neden olabilir.⁽⁵⁴⁾

B. Gelişme geriliği

Genel olarak epilepsi tanılı annelerin bebeklerinin düşük doğum ağırlıklı olması, baş çevresinin küçük olması, bazı çalışmalara göre boyunun kısa olması riski daha yüksektir.^(37, 43, 59, 60) Intrauterin gelişme geriliği de bazı otörler tarafından annenin epilepsisine, gebelik sırasında geçirilen nöbetlere, genetiğe, kullanılan tedaviye özellikle politerapiye, daha düşük oranda FB, PRM, DFH ve KBZ monoterapisine ve çevresel faktörlere bağlanmaktadır.^(12, 47, 59, 61, 67) Tedavi almayan annelerin bebeklerinde intrauterin gelişme geriliğinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptayan çalışmalar olduğu gibi, annelerin gebelik boyunca yakın takipte olduğu bazı prospektif çalışmalarda kontrol grubundan daha farklı olmadıklarını gösteren çalışmalarda vardır.^(37, 57)

Aile için önemli olan bir diğer sorun ise çocuğunun zekasının etkilenip etkilenmeyeceğidir. Annenin AEİ kullanmasının çocuğunun zekasını minimal etkilediği, esas önemli faktörün annenin ve babanın genetik predispozisyonu, annenin gebelikte geçirdiği nöbetler, epilepsinin tipi, kalıtsal beyin hastalığı, psikososyal ve ekonomik faktörler olduğu şeklindedir.^(43, 54)

C. Çocukta epilepsi olma riski

Bu annenin epilepsisinin tipine bağlıdır. İJE grubunda bu risk % 9-12 olup, kriptojenik, lokalizasyon ile ilgili nöbetleri olan hastalarda ise % 3'dür.^(49, 51)

Obstetrik komplikasyonlar:

Epilepsi hastası annelerde gebelik ile ilgili riskler, hiperemesis gravidorum, eklempsi, vaginal kanama ve prematüre doğumun (% 9-11) artması olarak sayılabilir.⁽⁴⁶⁾ Ancak son yıllarda yapılan gebelerin daha iyi takip edildiği doğumla ilgili olanakların daha gelişmiş

olduğu çalışmalarda obstetrik komplikasyonlar açısından epileptik annelerde anlamlı artış saptanmayan çalışmalarda vardır.

Doğumun indüksiyonu kontrol grubuna göre dört kat daha fazla, sezeryan, vakum ve forseps kullanımının da 2 kattan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yine bazı çalışmalarda epilepsili annelerin doğumda daha fazla kan kaybettiği gösterilmiştir. Vajinal kanamanın en önemli nedenleri, ablasyo plasenta, vitamin K eksikliği, hipotonik uterusur.^(37, 54)

1977-1981 yılları arasında perinatal mortalite oranı % 4,7 iken 1987-1991 yılları arasında bu oran % 2,1 olarak bulunmuştur.⁽³⁷⁾

2. 8. 5. Epilepsi tanılı gebe hastanın takibi

Çocuk doğurma dönemindeki tüm kadınlar gebelik öncesinde, AEİ' larının teratojenik potansiyelleri, folik asit kullanımının önemi, gebelikte nöbet sıklığında değişme olabileceği, ilaç kullanmanın gerekliliği, nöbetlerin kalıtsal yönü, son ayda K vitamini kullanmanın önemi, emzirmenin yarar ve zararları konusunda bilgilendirilmelidir.

Tüm epilepsili hastalarda olduğu gibi öncelikle monoterapi ve nöbetleri kontrol altına alabilen en düşük doz tercih edilmeli ve bölünmüş dozlarda önerilmelidir. Hayvan deneylerinde VPA'nın tepe yaptığı yüksek dozlarda malformasyon yaptığı gösterildiğinden, kontrollü salınımlı tabletler veya bölünmüş dozlar tercih edilmelidir. Klasik AEİ'ların hepsi teratojenik olduğundan gebelikte AEİ'ı değiştirmek gerekmez, ayrıca başka bir nedenle ilacı değiştirmek gerekiyorsa gebelikten en az 6 ay öncesinde yapılmış olmalıdır.⁽³⁵⁾ Önemli bir diğer noktada ailede malformasyon hikayesinin sorulması ve bunu yapan antiepileptik ilaçtan kaçınılmalıdır. Örneğin spina bifida varsa VPA ve KBZ tercih edilmemelidir. Klasik AEİ'lardan KBZ nin daha teratojenik olduğu ileri sürülsede bu ancak nöbetler için uygun bir seçim olduğunda kullanılmalıdır.⁽³⁷⁾

Politerapiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Özellikle VPA içeren politerapiden kaçınılmalıdır, çünkü VPA diğer antiepileptik ilaçların metabolizmasını inhibe ederek, teratojenitede rolü olan ara ürünlerin artmasına neden olur.^(37, 45, 51)

Yüksek doz AEİ kullanımı ile teratojenitede artar. Doz ile malformasyon artımı VPA ve DFH tedavilerinde en belirgindir. VPA'nın pik dozlar ile spina bifida riskinin artmış olduğu

gösterilmiştir. Bu nedenle VPA 1000 mg/gün üzerine çıkılmamaya çalışılmalı, bölünmüş dozlar veya kontrollü salınım tabletleri tercih edilmelidir.^(45, 47)

Nöral tüp defektleri döllenen sonraki 23-28. günlerde olduğu için folik asit kullanımı gebelikten 1-3 ay önce başlanmalıdır ve döllene sonrası en az 12 ay devam edilmelidir. Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlarda önerilen doz 0,4-0,6 mg/gün olup, nöral tüp defekti olan çocuk doğurma riski olan kadınlarda önerilen folat dozu 4-5 mg/gündür.⁽⁴⁴⁾ Birmingham’ da yapılan bir çalışmada döllene öncesi folik asit kullanan kadınlarda fetal anomali görülmezken folik asit kullanmayan hastalarda % 23 oranda fetal anomaliye rastlanmıştır.⁽³⁷⁾

Hasta gebe kaldıktan sonra gelirse monoterapi ile kontrol altında ise kesinlikle değiştirilmemelidir.⁽⁴⁵⁾ Eğer politerapi ile nöbetleri kontrol altında ise monoterapiye geçiş denenebilir ancak hasta yakın takip altında olmalıdır.⁽⁴⁵⁾

Anatomik USG ve maternal serumda alfafetoprotein (AFP) tayini ile major malformasyonlar büyük ölçüde tanınabilir. 11-13. haftada anatomik USG yapılmalı, 15-16. haftada anne serumunda AFP bakılmalıdır. Bu ölçüm % 75-80 oranında NTD’ nin tanınmasını sağlar. Onaltıncı haftada USG tekrarlanmalıdır. USG ile NTD’ nin tanınma oranı % 94’tür. Hem AFP düzeyi normal hemde USG normal ise NTD oranı % 1’in altındadır. AFP ve USG ile NTD dışlanamıyor ise amniosentez önerilmelidir.⁽⁴⁶⁾

K vitamini kullanımı; hepatik enzimleri indükleyen ilaç kullanan annelerin bebeklerinde K vitamini eksikliğine bağlı hemorajiler olabilir. Hem destekleyen hemde desteklemeyen çalışmalar olsada yenidoğan hemorajisi gerçekleştiğinde geç kalınmış olacağından AEİ kullanan annelere gebeliğin son ayında 10-20 mg/gün K vitamini kullanımı önerilmektedir.^(37, 43, 45, 49)

Epilepsi tanılı hastaların normal doğum yapmasında sakınca yoktur. Doğumda annenin kullandığı AEİ düzenli olarak devam edilmelidir.⁽⁵¹⁾ Nöbet riski doğumda % 1-2, doğumu takibeden 24 saatte de % 1-2 dir. Doğum sırasında annesinde oksijen ihtiyacı artığından geçirilecek nöbette fetusta hipoksi riski artar. Bu nedenle de doğum maternal ve neonatal resusitasyonun mümkün olduğu ortamda yapılmalıdır.^(37, 51) Doğum sırasında aşırı nefes alma, uyku deprivasyonu, ağrı ve emosyonel stres doğumda nöbet riskini arttırabileceğinden, bu etkileri azaltmak için erken dönemde epidural anestezi yapılabilir. Doğum sırasında nöbet

olursa kısa etkili BZD veya DFH kullanılabilir, ancak BZD'ler bebekte ciddi sedasyon apne, hipotoni, yapabileceği unutulmamalı, ayrıca DFH açısından fetal kalp hızı sıkı takip edilmelidir.⁽⁶³⁾ Annede nörolojik veya mental uyum sorunu var ise veya kontrol altında olmayan JTKN var ise elektif sezeryan planlanmalıdır. Doğum sırasında JTKN olması ise fetal asfiksi ve annenin kooperasyon kaybı olacağı için acil sezeryan endikasyonu vardır.^(35, 51)

Gebelik sırasında doz artımı yapılmış ise maternal toksemi riskini azaltmak için puerperal dönemde 1-4 hafta için gebelik öncesi dozuna dönülmelidir.⁽⁴¹⁾

Antiepileptik ilaçların birçoğu annenin plazmasından süte geçer. Ancak plasentadan geçen miktardan daha azdır.⁽⁵¹⁾ Birçok AEİ örneğin DFH, KBZ, VPA kullanan hastalarda emzirme ile ilgili sorun genellikle olmaz. Ancak erken süt çocuğu döneminde sütteki AEİ konsantrasyonları düşük olmakla beraber bebekte ilaç eliminasyonu ile ilgili mekanizmalar gelişmediğinde ilaç birikip farmokolojik etkilerini yapabilir.⁽⁶³⁾ FB ve PRM alan annelerin bebeklerinde sedatif yan etkiler, beslenme güçlükleri, irritabilite ortaya çıkarsa o zaman süt kesilmesi düşünülebilir.⁽⁴⁵⁾ VGB ve GBP idrarla değişmeden atıldıklarından böbrek fonksiyonları tamamen gelişmiş bir süt çocuğunda pek sorun oluşturmazlar. LTG, özellikle VPA ile birlikte kullanıyorsa süte birikebilir.^(37, 49) TPM, LEV ve TGB ile bu konuda yeterli bilgi yoktur.⁽⁴⁶⁾

3 . MATERYAL ve METOD

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 alındı. Hastalara, çalışmanın amacı sözlü ve yazılı anlatılarak anlatılarak onamları alındı. Olguların anamnez ve klinik bulguları göz önüne alınarak ILAE (1981) epilepsi sınıflamasına göre epilepsi tipi belirlendi.

Ailede epilepsi varlığı, anne baba akrabalığı, sistemik hastalık varlığı, kafa travmasının varlığı, annenin perinatal dönemi, nöbet başlama yaşı, epilepsinin süresi kaydedildi. Annelerin kan örnekleri laboratuvara gönderilerek hemogloblin, hemotokrit, feritin düzeyleri ölçüldü. Annenin kaçınıcı gebeliği olduğu; bir, iki, üç ve üstü şeklinde üç gruba ayrıldı. Doğum öncesi ve doğum sonrası annelerin vücut ağırlıkları ölçüldü. Annenin gebelik döneminde gestasyonel diyabetinin olup olmadığı, geçirdiği enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

Kullanılan antiepileptik ilaçlara göre monoterapi ve politerapi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kullanılan AEİ'ler dozlarıyla beraber kaydedildi. Gebelik öncesi ve gebelik sonrası nöbet sıklıkları altı grupta sınıflandırıldı (1. Her gün , 2. Haftada 2-4, 3. Ayda 2-4, 4. Yılda 3-4, 5. Yılda birden az, 6. Tek nöbet) ve her hasta için kaydedildi.

Serebral MRG ve EEG'leri çekildi. MRG normal olanlar ve anormal olanlar şeklinde ayrıldı.

Uluslararası 10-20 sistemine göre 21 elektrot kafa derisine simetrik yerleştirilerek EEG çekildi. EEG çekim süresi 20 dakika olarak planlandı. Çekimlerde longitudinal, transvers ve referans montajlar kullanıldı ve kağıt hızı 15 mm/sn idi. Aktivasyon yöntemlerinden göz açma kapama, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon yapıldı. EEG özellikleri 7 grupta incelendi (1. Normal, 2. Fokal yavaşlama, 3. Fokal aktif epileptik, 4. Sekonder jeneralize olan epileptik aktivite bozukluğu, 5. Subkortikal aktif epileptik, 6. Subkortikal yavaş aktivite, 7. Yavaş aktiviteden oluşan ZR düzensizliği) ve kaydedildi.

Hastalar folik asit ve multivitamin kullanımına göre; gebelik öncesi başlayanlar, gebelik öğrenildiğinde başlayanlar ve hiç kullanmayanlar olarak gruplandırıldı. Doğumun şekli normal

vajinal yolla olanlar için müdahaleli ve müdahalesiz olarak, sezeryan olanlar için genel anestezi, lokal anestezi olarak kaydedildi. Bebeğin survisi, doğum ağırlığı, boyu, kafa çevresi, bebekteki yüz ve organ malformasyonu, bebeğin beslenmesinin anne sütüyle olup olmadığı kaydedildi .

3 . 1 . İstatistiksel analiz

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.

SPSS referansı : IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4 . BULGULAR

Çalışmaya alınan 55 kadın hastanın yaş ortalama 28,51 (min:17, max:40), nöbet başlama yaşı ortalama 16,85 yıl (min:1, max:40), epilepsinin süresi ortalama 11,51 yıl (min:0, max:31), AEİ tedavi süresi ortalama 11,33 (min:0, max:31) yıl olarak saptandı.

Tablo 1: Hastaların yaşı, nöbet başlama yaşı, epilepsinin süresi, AEİ tedavi süreleri

	Yaş	Nöbet başlama yaşı	Epilepsinin süresi	AEİ tedavi süresi
Ortalama	28,51	16,85	11,51	11,33
Minumum	17	1	0	0
Maximum	40	40	31	31

Tablo 2: Antiepileptik ilaç kullanımlarına göre olguların dağılımı

AEİ (Monoterapi)	Hasta sayısı	AEİ (Politerapi)	Hasta sayısı
VPA	8	VPA+LTG	3
KBZ	11	KBZ+LTG	4
LTG	6	KBZ+LEV	4
TPM	1	VPA+KBZ	2
LEV	4	LTG+LEV	1
OKZ	3	TPM+LEV	1
		LEV+OKZ	1
		LTG+TPM	1

Hastaların 8 (% 14,5)'i VPA, 11 (% 20)'i KBZ, 6 (% 10,9)'sı LTG, 1 (% 1,8)'i TPM, 4 (% 7,3)'ü LEV, 3 (% 5,5)'ü OKZ kullanmaktaydı. Monoterapi alan 34 (% 61,8) hasta, politerapi alan 16 (% 29,1) hasta, ilaçsız takip edilen 5 (% 9,1) hasta mevcuttu.

Hastalarda etyolojik nedenler incelendiğinde; 8 (% 14,5)'inin kafa travması, 2 (% 3,6)'sinin febril konvülsiyon, 6 (% 10,9)'sının müdahaleli doğum öyküsü ve 2 (% 3,6)'sinde

geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonu saptandı. Hastaların özgeçmişinde metabolik hastalık saptanmadı. Ancak 2 (% 3,6)'sinde ise multiple skleroz saptandı.

Soy geçmişlerinde; 11 (% 20)'inin ailesinde epilepsi öyküsü, 3 (% 5,5)'ünün ailesinde febril konvülzyon öyküsü, 12 (% 21,8)'sinde anne baba akrabalığı saptandı.

Nöbet tipi sınıflamasında hastaların 25 (% 45,5)'inde parsiyel epilepsi, 29 (% 52,7)'unda jeneralize epilepsi saptandı. Hastalardan biriyle dil nedeniyle iletişim kurulamadı. Öykü veremediği ve yakınları olmadığından başka bir hastanede epilepsi tanısı alan, AEİ kullanan hastanın hastanemizde doğum sonrası kontrollerde tariflenen atağı gözlemlendi ve hasta psödonöbet olarak tanındı.

Gebelik öncesi hastaların 43 (% 78,2)'ü AEİ'lerini düzenli kullanıyordu, 9 (% 16,4)'ü hiç kullanmıyordu, 1 (% 1,8)'i tedaviyi bırakmış, 2 (% 3,6)'si AEİ tedavisini düzensiz alıyordu. Gebelik sonrası 44 (% 80)'ü AEİ'lerini düzenli kullanıyordu. Beş (% 9,1)'i hiç kullanmıyordu, 4 (% 7,3)'ü bırakmış, 2 (% 3,6)'si düzensiz alıyordu.

Tablo 3: Nöbet sıklığı

	Gebelik öncesi nöbet sıklığı	Gebelik sonrası nöbet sıklığı
Her gün	1 (% 1,8)	3 (% 5,5)
Haftada 2-4	2 (% 3,6)	5 (% 9,1)
Ayda 2-4	14 (% 25,5)	10 (% 18,2)
Yılda 3-4	6 (% 10,9)	6 (% 10,9)
Yılda birden az	27 (% 49,1)	13 (% 23,6)
Tek nöbet	1 (% 1,8)	8 (% 14,5)
Nöbetsiz	4 (% 7,3)	10 (% 18,2)

Gebelik döneminde nöbet sıklığındaki değişimler incelendiğinde; 31 (% 56,4)'inde nöbet sıklığının değişmediği, 12 (% 21,8)'sinin nöbet sıklığının arttığı görülürken, 12 (% 21,8)'sinin nöbet sıklığında azalma gözlemlendi.

Hastaların 27 (% 49,1)'sinin ilk gebeliği, 12 (% 21,8)'sinin ikinci gebeliği, 16 (% 29,1)'sinin üçüncü gebeliğiydi. Hastaların 9 (% 16,4)'unun idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği, 7

(% 12,7)'sinin idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle tedavi aldığı, 5 (% 9,1)'inin herhangi bir enfeksiyon nedeniyle antibiyoterapi aldığı saptandı.

EEG incelemesi; 13 (% 23,6)'ü normal, 3 (% 5,5)'ünde fokal yavaşlama, 10 (% 18,2)'unda fokal epileptik, 6 (% 10,9)'sında sekonder jeneralize olan aktif epileptik, 19 (% 34,5)'unda subkortikal aktif epileptik, 2 (% 3,5)'sinde subkortikal yavaş aktivite, 1 (% 1,8)'inde yavaş aktiviteden oluşan diffüz zemin ritmi düzensizliği gösteren EEG bulguları saptandı. Bir hastada EEG incelemesi için verilen randevuya gelmedi.

Serebral görüntüleme; 41 (% 80,4) hastanın incelemesi normal olup, 10 (% 19,6) hastada fokal lezyon (Sağ kortikal vende trombus, sağ frontalde kortikal subkortikal sinyal patolojisi, inaktif demyelinizan plaklar, sol frontalde venöz anjiom, sol temporalde kistik astrositom, serebellar atrofi, sağ frontalde sinyal patolojileri, bilateral periventriküler subkortikal milimetrik sinyal patolojileri, sol frontalde sekel doku kaybı) saptandı. Hastalardan 4' ü serebral görüntüleme için verilen randevuya gelmedi.

Hastaların 47 (% 85,5)'si epilepsi tanısını gebelik öncesinde almışken, 8 (%14,5)'i tanıyı gebelik döneminde (altı hasta tanıyı 2. trimesterde, ikisi 3. trimesterde) aldı.

Kadın doğum kontrolüne düzenli gelen 50 (% 90,9) hasta varken nöroloji kontrolüne düzenli olarak gelen 39 (% 70,9) hasta vardı.

Gebelik öncesi folik asit kullanan 8 (% 14,5), gebeliği öğrendikten sonra folik asit başlayan 43 (% 78,2), hiç folik asit kullanmayan 4 (% 7,3) hasta vardı. Gebelik öncesi multivitamin kullanan 6 (% 10,9), gebeliği öğrendikten sonra multivitamin başlayan 43 (% 78,2), hiç multivitamin kullanmayan 6 (% 10,9) hasta vardı.

Hastaların 17 (% 30,9)'si normal doğum, 36 (% 65,5)'sı sezeryan ile doğum yaptı. İki hastanın bebeği intrauterin eksitus olduğundan kürete edildi. Sezeryan ile doğum yapanların 28 (% 77,7)'i genel anestezi, 8 (% 22,2)'i spinal anestezi aldı. Elli üç canlı doğan bebeğe doğumda K vit yapıldı. Annelerin hiç birine doğum öncesi K vit yapılmadı. Doğumda 11 (% 20) annede minimal kanama olurken, bebeklerde hiç kanama olmadı.

Bebeklerden 2 (% 3,6)'si intrauterin eksitus oldu. Bebek doğum ağırlığının ortalaması 3088 gram (min:1100, max:4200), bebeklerin 11 (% 20)'inin doğum ağırlığı 2500 gramın altında olup düşük doğum ağırlığına sahiplerdi. Bebek kafa ölçümü 33,98 cm (min:25, max:37),

bebek boy ortalaması 48,44 cm (min:39, max:54)' di. Bebeklerden 3 (% 5,5)'ünde yüz malformasyonu varken, 4 (% 7,3)'ünde organ malformasyonu (fallot tetralojisi, sekundum atrial septal defekt, gastroşizis, tiroid hipopilazisi) saptandı. Canlı bebeklerin hepsi anne sütü aldı ancak bir bebek solunum sıkıntısı nedeniyle, bir bebek yarık damak-dudak nedeniyle biberonla anne sütünü alabildi. Anne sütü sarılığı 7 (% 12,7) bebekte gözlemlendi.

Tablo 4: MRG bulguları ile EEG bulgularının karşılaştırılması

MRG/EEG	Normal	Fokal yavaş	Fokal epileptik	Sekonder jeneralize epileptik	Subkortikal aktif epileptik	Subkortikal yavaşlama	Yavaş aktiviteden oluşan zemin ritmi düzensizliği
Normal	9 (% 22)	3 (%7,3)	6 (% 14,6)	5 (% 12,2)	15 (% 36,6)	2 (% 4,9)	1 (% 2,4)
Anormal	4 (% 40)	0	2 (% 20)	1 (% 10)	3 (% 30)	0	0

MRG normal olan 41 hastanın 9 (% 22)'unun EEG si normal, 32 (% 78)'sinin EEG'si anormal olarak saptandı. EEG'si normal olan 13 hastanın 9 (% 69,2)'unun MRG'sinde patoloji saptanırken 4 (% 30,8)'ünün MRG si normaldi (p:0,837).

Kafa travması öyküsü olan hastaların 6 (% 85,7)'sında MRG normal, 1 (%14,3)'inin MRG'sinde anormallik (bilateral periventriküler gri cevherde heterotopi) saptandı. Kafa travması öyküsü olmayan hastaların 35 (% 79,5)'inde MRG normal, 9 (%20,5)'unda anormal olarak saptandı (p:1,0). Kafa travması olan hastaların 2 (%28,6)'sinin EEG'si normal, 5 (% 71,4)'inde ise EEG anormalliği vardı (1:fokal yavaş, 2:fokal epileptik, 2:subkortikal aktif epileptik). Kafa travması olmayan hastaların 11 (% 23,4)'inin EEG si normaldi (p:0,05) Kafa travması olan hastanın 4 (% 50)'ünün nöbet tipi parsiyel, 4 (% 50)'ünün jeneralize özellikteydi (p:1,0).

Febril konvülzyonu olan 2 hastanın MRG incelemeleri normal (p:1,0), 1 (% 50) hastanın EEG incelemesi normal, 1 (% 50) hastanın EEG incelemesi yavaş aktiviteden oluşan diffüz zemin ritmi düzensizliği şeklinde saptandı (p:0,00). Her iki hastanın da ailesinde epilepsi öyküsü mevcuttu (p:0,037). İki hastanın anne baba akrabalığı yoktu (p:1,0). Febril konvülsiyonu olan iki hastanın 1 (% 50)'inin nöbet tipi parsiyel, 1 (% 50)'inin jeneralize özellikteydi (p:1,0).

Santral sinir sistemi enfeksiyonu olan iki hastadan birinin EEG'si normalken, birinin ise subkortikal aktif epileptikti (p:0,956). İkisinin de MRG'ı normaldi (p:1,0). Santral sinir sistemi enfeksiyonu öyküsü olan iki hastadan 1 (% 50)'inin nöbet tipi parsiyel, 1 (% 50)'inin jeneralize özellikteydi (p:1,0).

Ailede epilepsi öyküsü olan 10 hastanın 6 (% 60)'sının nöbet tipi parsiyel, 4 (% 40)'ünün nöbet tipi jeneralizeydi (p:0,485). Anne baba akrabalığı olan 11 hastanın 5 (% 45,5)'inin nöbet tipi parsiyel, 6 (% 54,5)'sının ise jeneralizeydi (p:1,0).

EEG incelemesi normal olan 13 hastanın 12 (% 92,3)'si AEİ kullanmaktaydı. AEİ kullanımı olmayan 5 hastanın 2 (% 40)'sinin EEG incelemesi subkortikal aktif epileptikti (p:0,800). Intrauterin eksitus olan 2 bebeğin annelerinin birinin EEG incelemesi subkortikal aktif epileptik iken birinin EEG si normaldi (p:0,956). Yüz malformasyonu olan üç bebeğin annelerinin 2'sinin EEG incelemesi subkortikal aktif epileptik iken, birinin EEG incelemesi fokal aktif epileptik olarak saptandı (p:0,840). Organ malformasyonu olan dört bebeğin annelerinin 2'sinin EEG incelemesi subkortikal aktif epileptik, biri sekonder jeneralize olan aktif epileptik iken, birinin EEG incelemesi normal olarak saptandı (p:0,890).

MRG incelemesi anormal olan hastaların hepsi antiepileptik ilaç kullanmaktaydı (p:0,569). Intrauterin eksitus olan 2 bebeğin annelerinin MRG incelemesi birininki normal iken, birinde sol frontalde venöz anjiom saptandı (p:0,357). Yüz malformasyonu olan üç bebeğin annelerinin 2'sinin MRG incelemesi normal iken, birinin MRG incelemesinde sol frontalde venöz anjiom saptandı. (p:0,488). Organ malformasyonu olan dört bebeğin annelerinin 3 (% 75)'ünün MRG incelemesi normal, birinin MRG incelemesinde sol frontalde venöz anjiom saptandı (p:1,0) .

AEİ kullanmayan 5 (% 100) hasta sezeryan ile doğum yaparken, AEİ kullananların 31 (% 63,3)'i sezeryan ile doğum yaptı (p:0,157). AEİ kullanan hastaların 23 (% 46,9)'ü doğumda genel anestezi aldı ve ilaç kullanmayanların hepsi genel anestezi aldı (p=0.052). AEİ kullananların 10 (% 20,4)'unda annede minimal kanama olurken, AEİ kullanmayanların 1 (% 25)'inde minimal kanama oldu (p:1,0).

Ailede epilepsi öyküsü olan 11 hastanın bebeklerinde eksitus olmadı (p:1,0), yüz malformasyonu(p:1,0) ve organ malformasyonu gelişmedi (p:0,573). Ailede epilepsi öyküsü olmayan 44 hastanın 2'sinde intrauterin eksitus (p:1,0), 3 (% 6,8)'ünde yüz malformasyonu

(p:1,0), 4 (% 9,1)'ünde organ malformasyonu gelişti (p:0,573). Ailede febril konvülziyonu olan 3 hastanın bebekleri canlı doğdu, yüz ve organ malformasyonu saptanmadı (p:1,0).

Epilepsi tanısı gebelikte konulan 8 hastanın bebekleri canlı doğdu, yüz malformasyonu olmadı, ancak 1 (% 12,5)'inde organ malformasyonu gelişti (p:1,0).

Parsiyel nöbeti olan 25 hastanın 24 (% 96,0)'ü AEİ kullanmaktayken, jeneralize nöbeti olan 29 hastanın 25 (% 86,2)'i AEİ kullanmaktaydı (p:0,358). Parsiyel nöbeti olan 25 hastanın 18 (% 72,0)'i sezeryan ile doğum yaparken, jeneralize nöbeti olan 29 hastanın 18 (%64,3)'i sezeryan ile doğum yaptı (p:0,572).

Jeneralize nöbeti olan annelerin 2 (% 6,9)'sinin bebeği eksitus olurken, parsiyel nöbeti olanların bebekleri canlı doğdu (p:0,493). Jeneralize nöbeti olan hastaların 2 (% 6,9)'sinin bebeğinde yüz malformasyonu gelişirken, parsiyel nöbeti olan hastaların 1 (% 4,0)'inin bebeğinde organ malformasyonu gelişti (p:1,0). Jeneralize nöbeti olanların 3 (% 10,9)'ünün bebeğinde organ malformasyonu gelişirken, parsiyel nöbeti olan hastaların 1 (% 4,0)'inin bebeğinde organ malformasyonu gelişti (p:0,615).

Malformasyonu olan 4 bebeğin annelerinin nöbet tipi; Birinin jeneralize tonik nöbet, birinin basit parsiyel motor nöbeti, ikisinde jeneralize tonik klonik nöbeti mevcuttu.

Tablo 5: Nöbet tipi ve EEG bulgularının karşılaştırması (p:0,002)

Nöbet tipi/EEG	Normal	Fokal yavaş	Fokal epileptik	Sekonder jeneralize epileptik	Subkortikal aktif epileptik	Subkortikal yavaşlama	Yavaş aktiviteden oluşan zemin ritmi düzensizliği
Parsiyel	6 (%46,2)	0	9 (%90)	4 (%80)	4 (%21,1)	1 (%50)	0
Jeneralize	7 (%53,8)	3 (%100)	1 (%10)	1 (%20)	15 (%78,9)	1 (%50)	1 (%100)

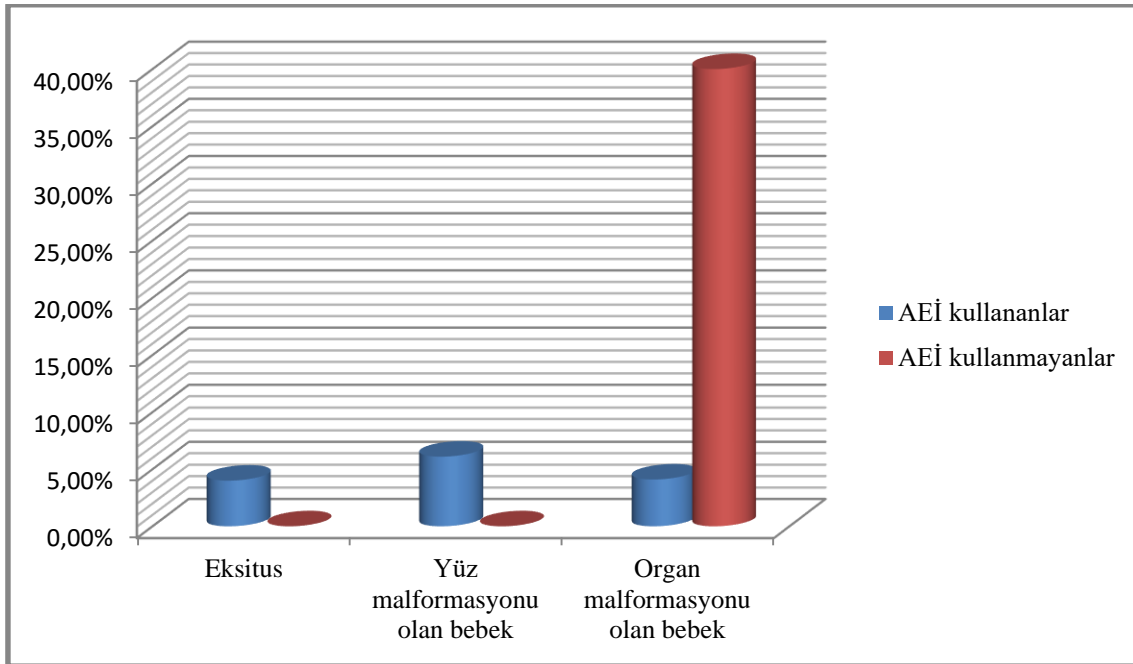
Tablo 6: Nöbet tipi ile MRG bulgularının karşılaştırılması (p:0,084)

Nöbet tipi/MR	Normal	Anormal
Parsiyel	15 (%37,5)	7 (%70)
Jeneralize	25 (%62,5)	3 (%10)

Gebelik öncesi folik asit/multivitamin başlanan hastalar ve gebelikte hiç folik asit/multivitamin kullanmayan hastaların bebekleri canlı doğdu. Gebelik öğrenilince folikasit/multivitamin başlanan 43 hastanın 2 (% 4,7)'sinin bebeği eksitus oldu (p:0,749).

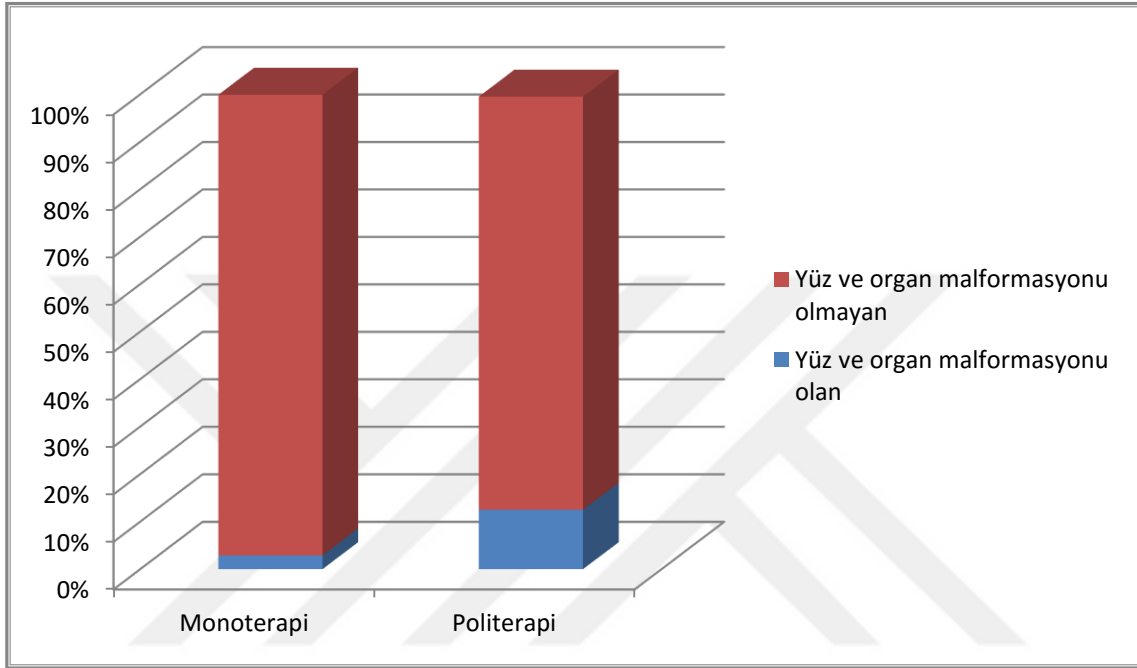
Gebelik öncesi folikasit/multivitamin başlanan hastalar ve gebelikte hiç folik asit/multivitamin kullanmayan hastaların bebeklerinde yüz malformasyonu gelişmedi. Gebelik öğrenilince başlayanlardan 3 (% 7,0)'ünde yüz malformasyonu gelişti (p:0,642). Gebelik öncesi folik asit/multivitamin başlanan hastalar ve gebelikte hiç folik asit/multivitamin kullanmayan hastaların bebeklerinde organ malformasyonu gelişmedi. Gebelik öğrenilince folik asit/multivitamin başlanan hastaların bebeklerinden 4 (% 9,3)'ünde organ malformasyonu gelişti (p:0,548).

Intrauterin eksitus olan iki bebeğin annesinin ilk doğumuydu (p:0,354). Bebekleri kaybedilen, yüz ve organ malformasyonu olan hastalar gebelikte idrar yolu enfeksiyonu geçirmedi (p:0,324) ve herhangi bir antibiyoterapi almadı. Yüz malformasyonu olan 3 bebeğin 2 (% 66,6)'sinin annelerinin ilk gebeliğiiken 1 (% 33,3)'i üç veya daha fazla gebeliği olan gruptaydı (p:0,547). Organ malformasyonu olan 4 bebeğin 2 (% 50)'sinin annelerinin ilk doğumuyken 2 (% 50)' sinin annelerinin ikinci doğumuydu (p:0,543). İntrauterin eksitus olan (p:1,0), yüz (p:0,547) ve organ malformasyonu (p:543) olan bebeklerin doğumu sezeryanlaydı.



Şekil 1: AEİ kullanımı ve bebeklerin prognozu

AEİ kullanan hastaların 2 (% 4,1)'sinde bebekler eksitus olurken, AEİ kullanmayan annelerin hepsi canlı doğum yaptı (p:1,0). AEİ kullananların 3 (% 6,1)'ünde yüz malformasyonu gelişti, kullanmayanlarda yüz malformasyonu yoktu (p:1,0). AEİ ilaç kullanan annelerin 2 (% 4)'sinde organ malformasyonu gelişirken, AEİ kullanmayan annelerin 2 (% 40)'sinde organ malformasyonu gelişti (p:0,325).



Şekil 2: Monoterapi ve politerapi alanlarda malformasyon oranları

Monoterapi alan hastaların bebeklerinin 1 (% 2,9)'i eksitus olurken, politerapi alanların 1 (% 6,2)'si eksitus oldu. Antiepileptik ilaç kullanmayanlarda intrauterin eksitus olmadı (p:0,761). Monoterapi alan annelerin bebeklerinin 1 (% 2,9)'inde yüz malformasyonu gelişirken, politerapi alanların 2 (% 12,5)'sinde yüz malformasyonu gelişti, AEİ almayan annelerin bebeklerinde yüz malformasyonu gelişmedi (p:0,325). Monoterapi alan hastaların bebeklerinin 1 (% 2,9)'inde organ malformasyonu gelişti. İlaçsız takip edilen hastaların 1 (% 20)'inin bebeklerinde organ malformasyonu gelişirken, politerapi alan hastaların bebeklerinin 2 (% 12,5)'inde organ malformasyonu gelişti (p:0,247).

Bebekleri intrauterin eksitus olan iki hastanın 1 (% 50)'inde gebelikte nöbet sıklığı değişmezken, 1 (% 50)'inde nöbet sıklığı azalmıştı (p:0,542). Gebelikte nöbet sıklığı artan hastaların bebeklerinden 1 (% 8,3)'inde yüz malformasyonu gelişirken, gebelikte nöbet sıklığı değişmeyen hastaların bebeklerinin 2 (% 6,5)'sinde yüz malformasyonu gelişti (p:0,623). Gebelikte nöbet sıklığı artan 12 hastanın bebeklerinde organ malformasyonu saptanmazken,

gebelikte nöbet sıklığı değişmeyen 31 hastanın 4 (% 12,9)'ünde organ malformasyonu gelişti (p:0,188).

VPA kullanan hastaların bebekleri canlı doğdu, KBZ monoterapisi alan hastaların 1 (% 9,1)'i intrauterin eksitus oldu, KBZ ve LTG politerapisi alan hastaların 1 (% 25)'i intrauterin eksitus oldu (p:0,994).

KBZ ve LTG kullanan hastaların 2 (% 50)'sinde, VPA ve KBZ kullanan hastaların 1 (% 50)'inde yüz malformasyonu gelişti (p:0,70) .

KBZ ve LTG kullanan hastaların 1 (% 25)'sinde, VPA ve KBZ kullanan hastaların 2 (% 100)'sinde organ malformasyonu gelişti (p:0,32). Organ malformasyonu gelişen bir hastada ilaçsız takip edilmekteydi.

Tablo 7: AEİ kullanımı ile nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, bebek doğum ağırlığı, boy ölçümü, kafa çevresi ölçümü arasındaki ilişki

	AEİ kullanımı var/yok		P
	Var Ort ± Sd Med(Min-Max)	Yok Ort ± Sd Med(Min-Max)	
Bebek doğum ağırlığı (kg)	3083,84 ± 626,711 3250(1100-4200)	3136 ± 1029,796 3400(1380-4100)	0,562
Bebek kafa ölçümü (cm)	33,958±2,3197 34,750(25-37)	34,200±2,3875 35,000(30-36)	0,647
Bebek boy (cm)	48,47±3,342 50,00(39-34)	48,20±4,919 49(40-52)	0,885
Nöbet başlama yaşı (yıl)	17,14±7,928 16(1-40)	14±7,649 14(2-23)	0,449
Hastalığın süresi (yıl)	11,740±8,087 11,0(0-31)	9,216±9,100 8,0(0,08-24)	0,399

AEİ kullanımı ile nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, bebek doğum ağırlığı, boy ölçümü, kafa çevresi ölçümü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,5).

Tablo 8: Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek survi arasındaki ilişki

	Bebek survi Yaşiyor/Eksitus		P
	Yaşiyor Ort ± Sd Med(Min-Max)	Eksitus Ort ± Sd Med(Min-Max)	
Nöbet başlama yaşı (yıl)	16,98±7,789 16(1-40)	13,50±13,43 13,50(4-23)	0,743
Hastalığın süresi (yıl)	11,34±8,14 10(0-31)	16,0±8,48 16(10-22)	0,436
AEİ tedavinin süresi (yıl)	11,14±8,59 10(0-31)	16,0±8,48 16(10-22)	0,410

Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek survi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,5$).

Tablo 9: Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek yüz malformasyonu arasındaki ilişki

	Yüz malformasyonu var/yok		p
	Var Ort ± Sd Med(Min-Max)	Yok Ort ± Sd Med(Min-Max)	
Nöbet başlama yaşı	21,±4,359 23(16-24)	16,62±8,003 16(1-40)	0,673
Hastalığın süresi	9,138±8,325 10(0,42-17)	11,647±8,175 10(0-31)	0,719
AEİ tedavinin süresi	9,138±8,325 10(0,42-17)	11,464±8,638 11(0-31)	0,269

Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek yüz malformasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,5$).

Tablo 10: Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek organ malformasyonu arasındaki ilişki

	Organ malformasyonu var/yok		p
	Var Ort ± Sd Med(Min-Max)	Yok Ort ± Sd Med(Min-Max)	
Nöbet başlama yaşı	16,50±10,149 20(2-24)	16,88±7,809 16(1-40)	0,673
Hastalığın süresi	10,354±9,938 8,5(0,42-24)	11,601±8,078 11(0-31)	0,719
AEİ tedavinin süresi	5,805±4,902 7(0,42-10)	11,668±8,648 11(0-31)	0,269

Nöbet başlama yaşı, hastalığın süresi, antiepileptik tedavinin süresi ile bebek organ malformasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,5$).

Tablo 11: Nöbet tipi ile bebek doğum ağırlığı, kafa ölçümü ve bebek boyu arasındaki ilişki

	Nöbet tipi: Parsiyel/Jeneralize		p
	Parsiyel Ort ± Sd Med(Min-Max)	Jeneralize Ort ± Sd Med(Min-Max)	
Bebek doğum ağırlığı	3160±559 3280(1810-4100)	3045±747 3225(1100-4200)	0,708
Bebek kafa ölçümü	34,060±2,538 35(25-37)	34,019±2,077 35(29-37)	0,867
Bebek boy	48,28±3,336 49(40-52)	48,68±3,642 16(2-30)	0,515

Nöbet tipi ile bebek doğum ağırlığı, bebek kafa ölçümü, bebek boyu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,5$).

Tablo 12: AEİ kullanımı ile bebek doğum ağırlığı, kafa ölçümü, bebek boy ölçümleri arasındaki ilişki

	AEİ kullanımı:İlaçsız/monoterapi/politerapi			p
	İlaçsız Ort ± Sd Med(Min-Max)	Monoterapi Ort ± Sd Med(Min-Max)	Politerapi Ort ± Sd Med(Min-Max)	
Bebek doğum ağırlığı (kg)	3136±1029 3400(1380-4100)	3073±675 3270(1100-4200)	3107±520 3120(1865-3750)	0,829
Bebek kafa ölçümü (cm)	34,200±2,387 35(30-36)	33,909±2,526 35(25-37)	34,067±1,860 34(29-37)	0,821
Bebek boy (cm)	48,20±4,919 49(40-52)	48,76±3,191 50(39-54)	47,80±3,68 49(40-53)	0,642

AEİ kullanımı ile bebek doğum ağırlığı, bebek kafa ölçümü, bebek boy ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,5$).

Tablo 13: Gebelikteki nöbet sıklığı ile bebek doğum ağırlığı, kafa ölçümü, bebek boy ölçümleri arasındaki ilişki

	Gebelikteki nöbet sıklığı:Değişmedi/azaldı/arttı			p
	Değişmedi Ort ± Sd Med(Min-Max)	Azaldı Ort ± Sd Med(Min-Max)	Arttı Ort ± Sd Med(Min-Max)	
Bebek doğum ağırlığı (kg)	3074±636 3205(1380-4200)	3110±767 3110(1100-4100)	3102±665 3420(1810-3600)	0,812
Bebek kafa ölçümü (cm)	34,117±2,479 35(25-37)	33,955±1,980 34(30-37)	33,667±2,269 35(29-35)	0,832
Bebek boy (cm)	48,47±3,451 50(40-53)	49,08±3,777 49(41-51)	47,75±3,306 49(41-51)	0,626

Gebelikteki nöbet sıklığı ile bebek doğum ağırlığı, bebek kafa ölümü, bebek boy ölümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,5$).



5. TARTIŞMA

Antiepileptik ilaç tedavisi alan hastaların üçte biri üreme çağındaki kadınlardır.⁽⁶⁴⁾ Gebelerin ise yaklaşık % 0.3-0.7'si epilepsi hastasıdır.⁽⁶⁵⁾ Epilepsi tanılı kadınlar yüksek oranda sağlıklı çocuk doğurmalarına rağmen, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal ölüm riski, konjenital malformasyonlar ve gelişme geriliği oranları normal popülasyona göre artış göstermektedir.⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾ Nöbetlerin kendisi, kullanılan antiepileptik ilaçlar, genetik ve sosyoekonomik nedenler fetusun sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Normal popülasyondaki kadınlar % 98 oranında sağlıklı çocuk sahibi olurken, epilepsi tanılı kadınlarda bu oran % 92-96 arasında değişmektedir.⁽⁶⁸⁾ Çalışmamızda tamamen sağlıklı doğan bebek oranı % 90,90 bulundu.

Epilepsi tanılı gebelerde, gebelik süresince komplikasyonların daha fazla olduğuna dair bilgiler kesinleşmiş değildir. Bir çalışmada 643 gebe incelenmiş ve spontan abortus, anemi, over kisti ve fibroid uterus dışında diğer pek çok komplikasyonun epilepsi tanısı olan ve olmayan gebelerde benzer olduğu saptanmıştır.⁽⁶⁹⁾ Çalışmamızda yalnızca bir olguda plasenta previa saptandı ve bu hasta sezeryan ile sağlıklı bebek sahibi oldu. Doğum sonrası minimal kanama dışında problemi olmadı. Bu gebelik komplikasyonunu epilepsi tanısının varlığıyla ilişkilendirmek doğru olmaz. Spontan düşüğe neden olan bir AEİ yoktur. Yapılan bir çalışmada AEİ alan ve almayan gebelerin spontan düşük oranında anlamlı farklılık olmadığı dikkati çekmiştir.⁽⁷⁰⁾ Ancak geçirilen nöbetler; plasenta kan akımına olan etkileri ve annedeki metabolik değişikliklerle fetal ölümlere yol açabilmektedir.⁽⁷¹⁾ Normal gebeliklerde spontan abortus oranı tam bilinmemekle beraber % 15-40 arasında olduğu belirtilmektedir.⁽⁷²⁾ Çalışmamızda spontan abortus olmadı. Normal popülasyonda ektopik gebelik insidansı ortalama % 1 dir (1/80-200 gebelik).⁽⁷²⁾ Çalışmamızda ektopik gebeliği olan hasta yoktu.

Epilepsi tanılı kadınların üçte birinde, gebelik sırasında nöbet aktivitesi artmaktadır.⁽⁶⁶⁾ Özellikle fokal epilepsisi olan veya çoklu AEİ tedavisi uygulanan gebelerde nöbet geçirme riski oldukça yüksektir.⁽⁷³⁾ Ancak epilepsi hastası olan gebelerin yaklaşık yarısının bu dönemde nöbet geçirmediği görülmüştür.^(74,75) EURAP'a göre (2006), bin sekiz yüz seksen iki epileptik kadının bin dokuz yüz elli altı gebeliği incelenmiştir. Bu kadınların % 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.⁽⁷⁶⁾ Çalışmamızda

literatür ile uyumlu olarak hastaların % 56,4'ünün nöbet sıklığının değişmediği dikkati çekmiştir.

Gebelik döneminde kontrol edilemeyen konvülsif nöbetler AEİ tedavisinden daha fazla teratojenik etkiye sahiptir.⁽⁶⁴⁾ Gebelikteki epileptik nöbetlerin erken doğum sıklığında ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma oranlarında artışa neden olduğu bilinmektedir.^(77,78) Gebelik döneminde geçirilen epileptik nöbetin uteroplasental hipoksiye neden olduğu bunun da fetal hipoksi, kalp atımında yavaşlama, periventriküler hemoraji, fetal ölüm veya erken doğuma neden olabildiği bildirilmiştir.^(77,79) Status epileptikus annenin ve fetusun hayatını tehdit eden ciddi bir sorundur. Gebelikte nöbetlerin özellikle de jeneralize tonik klonik nöbetlerin ve kompleks parsiyel nöbetlerin kontrolü önemlidir. Fetal hipoksi, iskemik beyin hasarına neden olarak yüksek oranda morbidite veya mortalite ile sonuçlanmaktadır. Prenatal iskeminin beyin matürasyonunu ciddi oranda etkilediği ve önemli nörolojik hasarlara yol açtığı iyi bilinmektedir.⁽⁸⁰⁾ Çalışmamızda jeneralize nöbeti olan annelerin % 6,9'unun bebeği intrauterin eksitus olurken, parsiyel nöbeti olanların bebekleri canlı doğmuştur. Jeneralize nöbeti olan hastaların % 6,9'unun bebeğinde yüz malformasyonu, % 10,9'ununkinde organ malformasyonu gelişirken, parsiyel nöbeti olan hastaların % 4'ünün bebeğinde yüz ve organ malformasyonu gelişti.

Yapılan bir çalışmada, gebelik döneminde AEİ kullanmayan kadınların konjenital malformasyonlu bebek doğurma oranlarının, gebelikte politerapi alan kadınlarıki ile hemen hemen aynı olmakla birlikte, monoterapi alan kadınların neredeyse iki katı olduğu gösterilmiştir.⁽⁸¹⁾ Çalışmamızda monoterapi alan annelerin % 2,9'unun bebeği eksitus olurken, politerapi alan annelerin % 6,2'sinin bebeği eksitus oldu. Monoterapi alan annelerin % 2,9'unun, politerapi alan hastaların % 12,5'sinin bebeğinde yüz ve organ malformasyonu gelişti. AEİ almayan annelerin ise % 20'sinin bebeğinde organ malformasyonu gelişti. Çalışmamızda politerapi alan hastaların ölü doğum oranları ve malformasyonlu bebek doğurma oranları daha yüksek olarak saptandı. Antiepileptik ilaç almayan hastaların bebeklerinde eksitus ve yüz malformasyonu olmasa da, organ malformasyonu monoterapi ve politerapi alanlardan oran olarak daha fazlaydı. Bulgular AEİ almayan hastaların nöbet kontrolünün sağlanamamasıyla ilişkilendirilmiştir.

Antiepileptik ilaçlar, fetal malformasyonların en yaygın sebepleri arasındadır.⁽⁸²⁾ Özellikle ilk trimesterde antiepileptik ilaca maruz kalan kadınların bebeğinde konjenital

malformasyon riski artar.⁽⁷⁸⁾ AEİ'lerin hücre proliferasyonu, nörogenez, migrasyon, programlanmış hücre ölümü, miyelinizasyon ve sinaptogenez üzerine etkili olduğu ve normal beyin gelişiminde defektlere neden olduğu gösterilmiştir.⁽⁸²⁾ Başlıca DFH, KBZ, VPA, FB gibi antiepileptik ilaçların teratojenite ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Değişik antiepileptik ilaçlarla yapılan bir değerlendirmede monoterapide en yüksek konjenital malformasyon gelişme riski VPA ve FB kullanan gebelerdeyken, en düşük konjenital malformasyon gelişme riski LTG ve LEV kullanımında bulunmuştur.⁽⁸³⁾ Waters ve ark. (1994) çalışma sonuçlarına göre, KBZ en düşük, DFH orta, FB en yüksek anomali riskine sahip olarak bulunmuştur.⁽⁸⁴⁾ Koch (1992), VPA'nın malformasyon oranı yüksekliğinde spesifik bir role sahip olduğunu, DFH ve FB'in ise zayıf teratojenik etkiye sahip olduğunu bildirmiştir.⁽⁸⁵⁾ Dravet'in çalışmasında (1992), FB+DFH kombinasyonunun tek başına FB kullanımından daha fazla teratojenik etkiye sahip olduğu ve VPA ile DFH'in en teratojenik etkili ilaçlar olduğu bulunmuştur.⁽⁸⁶⁾ Hopkins (1995), gebelikte KBZ kullanımının uygun olacağı görüşünü bildirmiştir.⁽⁸⁷⁾ Kabul edilen genel görüşe göre, politerapi monoterapiye göre daha yüksek anomali riskine sahiptir. Doz ile malformasyon arasındaki ilişki net değildir, ancak yüksek serum düzeyleri ile malformasyonlara daha fazla rastlanmaktadır.⁽⁸⁸⁾ GATA Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde 1992-2002 yılları arasında takip edilen toplam 84 antiepileptik ilaç kullanan epilepsi tanılı gebenin kayıtları incelendiğinde 8 konjenital malformasyonlu bebek doğumu gözlenmiştir. Bu verilere göre KBZ kullanan gebelerde malformasyon oranı % 0,6; VPA % 11 ve DFH'de ise % 13 olarak saptanmışlardır.

Marrow ve ark. (2012), 3607 olgulu çalışmalarında AEİ'a bağlı major malformasyon riski % 4,2 bulunmuştur. Politerapi kullanan 770 olguda risk % 6, monoterapi alan 2598 olguda % 3,7 dir. AEİ kullanmayan 239 gebede ise, major malformasyon riski % 3,5'tir. Monoterapi riskleri bu çalışmaya göre değerlendirildiğinde; VPA kullananlarda risk % 6,6, KBZ alanlarda % 2,2, LTG alanlarda % 3,2, DFH alanlarda % 3,7, GBP alanlarda % 3,2, TPM kullananlarda ise % 7,1'dir. Levetirasetam alanlarda herhangi bir malformasyon saptanmamıştır. Ancak ikinci jenerasyon AEİ kullanan gebelerin sayısının kısıtlı olması ve AEİ'ların kullanım sürelerinin kısa olması yanı sıra, kullanan hastaların da dünyadaki sayılarının henüz sınırlı olmasından dolayı, özellikle ikinci ve üçüncü jenerasyon AEİ'ların yan etkileri ile ilişkili yorum yapmak için henüz çok erkendir. Bu çalışmaya göre VPA içeren politerapi kombinasyonlarında major malformasyon riski diğer politerapi alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. En tehlikeli kombinasyon VPA ve LTG birlikte kullanıldığında olmuştur.⁽⁸⁹⁾ Çalışmamızda politerapi alan

hastalardan % 23,5 (4/17)'inde malformasyon gelişti. Bu hastaların % 75 (3/4)'inde politerapide VPA bulunmaktaydı. Dört hasta VPA+LTG kullanmaktaydı. Bunlardan birinde gastroşizis gelişti (Malforme bebeklerin anneleri; sırasıyla VPA+KBZ, KBZ+LTG, KBZ, VPA+LTG kullanmaktaydı.).

Hernandez ve ark. (2006) yaptığı bir çalışmada; gebeliğin ilk trimesterında AEİ kullanan gebeler ve major malformasyon oranları değerlendirilmiştir. Buna göre major malformasyon oranları; VPA için % 9,3 (30/323), FB için % 5,5 (11/199), TPM için % 4,2 (15/359), KBZ için % 3 (31/1033), DFH için % 2,9 (12/416), LEV için % 2,4 (11/450) ve LTG için % 2,0 (31/1562)'dir. Valproik asit nöral tüp defekti, hipospadias, kardiyak anormallikler, yarık damak-dudağa daha sık sebep olurken, FB daha çok kardiyak anormallikler ve yarık damak-dudak yapmıştır. İlk trimestırda TPM kullanan 5 bebekte ise (% 1,4) yarık damak-dudak görülmüştür. İlk trimestırda ikinci jenerasyon antiepileptik ilaçlardan LTG ve LEV kullanımı daha emniyetli gibi görünmektedir.⁽⁹⁰⁾ Çalışmamızda dudak-damak yarığı olan bebeğin annesi KBZ ve LTG kullanmaktaydı, down sendromu, multiple kardiyak anamolisi olan hasta KBZ kullanmaktaydı, atriyal septal defekti olan bir bebeğinde annesi KBZ ve VPA kullanmaktaydı, orta hat defekti, gastroşizisi olan ve intrauterin eksitus olan bebeğin annesi VPA ve LTG kullanmaktaydı.

Valproik asitin teratojen etkisinin doz bağımlı olduğunu bildiren çalışmalar oldukça fazla görülmektedir.^(91,92) Konjenital malformasyonla valproik asitin dozu arasında ilişki vardır. Yüksek doz valproik asitin (1000 mg ve üzerinde) malformasyon riski daha yüksektir⁽⁹²⁾. Çalışmamızda VPA monoterapisi alan hastaların hepsinin günlük dozu 1000 mg'nin altındaydı. Valproik asit monoterapisi alan annelerin bebeklerinde malformasyon gelişmedi. Atriyal septal defekti olan bebeğin annesi 1250 mg/gün VPA ve 800 mg/gün KBZ kullanmaktaydı. Bir hastamız 1000 mg/gün VPA ile 200 mg/gün LTG kullanmakta olup bebek sağlıklı doğdu.

Serum ilaç düzeyindeki artış ve politerapinin konjenital malformasyon riskini artırdığı görülmüştür.⁽⁸²⁾ Konjenital malformasyon gelişme riski açısından monoterapi, politerapiden daha güvenlidir ve bu bulgu bir çok çalışmayla gösterilmiştir.^(78,92,93) Deneysel çalışmalarda LTG ve GBP gibi AEİ'ların teratojen etkilerinin olmadığı gösterilmiştir.⁽⁹⁴⁾ Ancak ikinci ve üçüncü jenerasyon ilaçların kullanımı çok uzun süreli olmadığından bu bilgiler henüz yeterli değildir. Çalışmamızda VPA (1000 mg/gün'ün altında) monoterapisi alan hastalar canlı doğum

yaptılar, malformasyon gelişmedi. KBZ monoterapisi alan hastaların % 9,1’de intrauterin eksitus oldu, KBZ ve LTG politerapisi alan hastaların % 25’inde intrauterin eksitus görülürken, % 50’sinde yüz malformasyonu, % 25’inde organ malformasyonu gelişti. VPA ve KBZ kullanan hastaların % 50’sinde yüz malformasyonu, % 100’ünde ise organ malformasyonu gelişti. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısının az olması nedeniyle verilerimizin tüm gruplara genellenmesi doğru olmayacaktır. Çok merkezli, daha uzun süreli ve daha fazla hasta sayısı ile bu çalışmayı yapmak bizi daha doğru ve güvenilir sonuçlara ulaştırabilir.

Epilepsi tanılı kadınların bebeklerinde tanımlanmış en yaygın majör malformasyonlar; konjenital kalp hastalığı, yarı damak ve/veya yarı dudak, ekstremitte anomalileri, genitoüriner malformasyonlar ve nöral tüp defektidir. En sık görülen minör anomaliler ise gözlerde epikantal katlantılar, hipertelorizm, düşük kulaklar, uzun filtrum, mikrostomi, çıkık alt dudak, distal parmak ve/veya tırnak hipoplazisi şeklinde sıralanabilir.⁽⁶⁴⁾ Nöral tüp defekti yapılan çalışmalarla daha çok valproik asit ve karbamazepin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.^(64,83) Çalışmamızdaki annelerin bebeklerinde fallot tetralojisi, sekundum atrial septal defekt, gastroşizis, tiroid hipoplazisi, yarı damak dudak, down sendromu saptandı.

Gebelikte vücutta meydana gelen bazı fizyolojik değişiklikler AEİ’lerin serum düzeyleri üzerinde etkili olmaktadır. Örnek olarak, renal kan akımı ve dolayısıyla glomerül filtrasyon hızı % 50-80 oranında artmaktadır.⁽⁹⁵⁾ Gebelikte artmış östrojen düzeyi antiepileptik ilaçların glukronidasyonunu hızlandırmaktadır. Bu nedenle birinci ve ikinci trimesterde daha fazla olmakla birlikte üçüncü trimesterde göreceli olarak azalan ilaç seviyesinde değişiklikler gözlenmektedir.⁽⁹⁶⁾ Ayrıca bazı ilaçların metabolizmasında etkili olan CYP450 enzim aktivitesi artmaktadır.⁽⁹⁷⁾ Azalan serum albümin düzeyleri proteine bağlı antiepileptik ilaçların konsantrasyonları üzerinde etkilidir. Artmış plazma volümü de antiepileptik ilaç konsantrasyonunda göreceli azalmaya neden olmaktadır.⁽⁹⁵⁾ Gebelikte nöbet kontrolünün sağlanabilmesi için serum ilaç düzeyi takip edilmeli ve gerektiğinde ilaç dozları ayarlanmalıdır.⁽⁹⁸⁾ Gebelerde özellikle son trimesterde LTG klirensi % 50’nin üzerinde artar. Bu etki gebelik sonrası kaybolur. Dolayısıyla LTG kan düzeyi gebelik süresince, doğumda ve doğumdan sonra dikkatlice monitorize edilmelidir.^(99, 100, 101) LTG monoterapisi alan bir hastamızın son trimesterde artan nöbetleri buna bağlandı ve hastanın ilaç dozunun artırılmasıyla nöbetleri kontrol altına alındı. Doğum sonrası birinci ayda ilaç düzeyi tekrar azaltıldı.

Folik asit fetusun santral sinir sisteminin gelişiminde gereklidir, özellikle hızlı hücre bölünmesi gebeliğin ilk trimesterinde önemlidir. Folik asit eksikliği olan gebelerin bebeklerinde, düşük doğum ağırlığı, prematür doğum, nöral tüp defekti gibi sorunların görülme sıklığı artmaktadır. Gebelik öncesinden başlayarak, gebelikte devam eden folik asit desteğinin, intrauterin dönemde antiepileptik ilaca maruz kalan çocukları, kognitif bozulmaya karşı da koruduğu düşünülmektedir.⁽¹⁰²⁾ Epilepsi tanısı olan gebe kadınlara günde 0.4-0.5 mg folik asit desteği önerilmektedir. Özellikle VPA ve KBZ kullanan ve nöral tüp defekti görülme riski yüksek olan gebelere ise günde 4-5 mg dozunda folik asit takviyesi önerilmektedir.⁽¹⁰³⁾ Biz hasalarımıza günde 5 mg folik asit desteği başladık. Gebelik öncesi folik asit kullanmaya başlayanlarda malformasyon gelişmezken gebeliği öğrendikten sonra folik asit desteği başlanan hastaların bebeklerinde % 9,3 oranında organ malformasyonu gelişti.

Antiepileptik ilaçlar değişik oranlarda süte geçmektedir.⁽¹⁰⁴⁾ Proteine düşük oranda bağlanan AEİ'lerin süte pasif geçişi yaygındır.⁽⁹⁵⁾ LTG, GBP ve TPM'in sütteki konsantrasyonları neredeyse anne serum konsantrasyonuna yakındır.^(105, 106) Bebekteki antiepileptik ilaç konsantrasyonunu belirlemede sadece anne sütündeki ilaç düzeyi değil bebeğin metabolik kapasitesi de önemlidir. Yenidoğanda glukronidasyon uzun sürerken, böbrek fonksiyonları da tam olarak gelişmiş değildir.⁽¹⁰⁷⁾ Bu nedenle yenidoğanın yakın klinik takibi gerekmektedir. Başlıca sedasyon ve güçsüzlük gibi nonspesifik nadir yan etkiler bildirilmiştir.⁽¹⁰⁴⁾ Antiepileptik ilaç kullanan annelerin süt vermeleri teşvik edilmelidir. Bizim hastalarımızdan yalnızca KBZ kullanan bir hastanın bebeğinde hiponatremi gelişti. Diğer bebeklerde herhangi bir problem olmadı.

Epilepsi tanılı kadınların dirençli konvülsif nöbetlerinin olması, politerapi almaları, gebelik döneminde düzensiz ilaç kullanımı, yetersiz gelen ilaç düzeyleri ve buna bağlı olarak gebelikte artan nöbet sıklığı malforme bebek doğurma oranını arttırır. Bir diğer neden olarak EEG ve MRG anormalliği olan hastaların malformasyon oranı ile ilişkisine bakacak olursak sadece EEG anormalliği olan annelerin % 7,1'inde, MRG anormalliği olanların % 10'unda, EEG ve MRG birlikte anormal olanların % 16,6'da malforme olan bebek doğumu oldu. Bu sonuç ile epilepsili gebelerin malforme bebek doğurma oranını arttıracak bir nedenin de EEG ve MRG anormalliği olabileceği düşünüldü. Hasta sayımızın az olması nedeniyle bu verinin tüm gruplara genellenmesi doğru olmayacaktır. Ayrıca nöbet sıklığı, nöbet tipleri, kombine antiepileptik ilaç kullanımları, dirençli nöbetlerin varlığının etkisiyle MRG ve EEG

anormalliğinin birlikte olması ve sonuç olarak malforme bebek doğurma riskinin artığı düşünülmüştür. Literatürde bununla ilgili çalışma bulunmadığından korele edilememiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda epilepsi tanılı hastaların % 50'den fazlasının düzenli ilaç kullanımı ve sıkı takipleri ile nöbet sıklıklarının gebelik döneminde değişmediği saptandı. Jeneralize nöbeti olan hastaların bebeklerinde malformasyon ve mortalite oranı daha yüksek bulundu.
2. Monoterapi alan hastaların, AEİ almayan ya da politerapi alan hastalara göre daha yüksek oranda sağlıklı bebek doğurdukları gözlemlendi. Politerapi alan hastaların arasındada VPA kombinasyonu olan ve VPA dozu 1000 mg/gün üstünde olan hastaların malformasyonlu bebek doğurma oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Malforme bebeklerin anneleri (dört olgu); VPA+KBZ, KBZ+LTG, KBZ, VPA+LTG kullanmaktaydı.
3. Çalışmamızda dudak-damak yarığı olan bebeğin annesi KBZ ve LTG kullanmaktaydı. Down sendromu, multiple kardiyak anamolisi olan hasta KBZ kullanmaktaydı, atriyal septal defekti olan bir bebeğin annesi KBZ ve VPA kullanmaktaydı. Orta hat defekti, gastroşizisi olan ve intrauterin eksitus olan bebeğin annesi VPA ve LTG kullanmaktaydı.
4. Gebelik döneminde tek bir hastada plasenta previa gelişti.
5. Karbamazepin monoterapisi alan bir hastanın bebeği anne sütü aldı ve bu bebekte hiponatremi gelişti.
6. Folik asit tedavisini gebelik öncesi başlayanlarda malforme bebek doğurma riski daha düşük bulundu.
7. MRG ve EEG anormalliği olan hastaların malforme bebek doğurma oranları daha yüksek tesbit edildi.
8. Epilepsi tanılı kadında, gebelik öncesi ilaç dozlarının düzenlenmesi çok önemlidir. Hasta gebe kaldıktan sonra hekime baş vurduğunda AEİ değişimi yapılmadan, ilaçlar bölünmüş dozlarda verilerek sıkı takibe alınmalıdır. Teratojenite riski ve bunun minimize edilmesi hasta ile tartışılmalıdır. Doğurganlık çağındaki epilepsili kadınlar en az 2-4 mg/gün folat almalıdır. Gebelik öncesi AEİ kesimi planlanıyorsa, en az 2 yıl nöbeti olmayan olgularda, EEG bulguları ve nöbet tipi göz önüne alınarak, ilaç dozunun azaltılması ya da en az 6 aylık süreçte AEİ kesimi planlanmalı daha sonra gebelik planlanmalıdır. 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. Hastalara

konvülfif nöbetin AEİ'dan daha fazla bebeğe ve kendisine zarar vereceği anlatılmalıdır. Gebelik döneminde klirensi değişen ilaçların doz ayarlaması yapılmalı ve doğum sonrası eski düzeyine çekilmelidir.

9. Yaptığımız çalışmanın daha uzun süre, daha fazla sayıda olguyla ve daha çok merkezle bir arada yapılması ile daha güvenilir sonuçlara ulaştırabilir. Ayrıca öncelikle AEİ alan gebelerin ve doğurganlık çağındaki epilepsi tanılı kadınların takibinin önemi hasta ve yakınlarına anlatılmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. **Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A.** *ITF Nöroloji: Sinir Sistemi Hastalıkları; Epilepsi*, **2011**; 23: 311-312.
2. **Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A.** *ITF Nöroloji: Sinir Sistemi Hastalıkları; Epilepsi*, **2011**; 23: 311-327.
3. **Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden.** *Neurology in clinical practice. The Epilepsies.* **2000**; 71: 17-45.
4. **Wolf P.** *Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins.* **J. Hist. Neurosci.** **2000**; 9 (3): 286-293.
5. *ILAE commiston Report. The epidemiology of the epilepsi: Future directions.* *Epilepsia*, **1997**; 38 (5): 614-61
6. **Bittencourt PRM, Adamolekum B, Bharucha N, et al.** *Epilepsy in the tropics. 1. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology.* *Epilepsia* **1996**; 37: 1121- 1127.
7. **O. Charles Cockerell, Simon D. Shorvon.** *Epilepsy Current Concepts. Epidemiology. London-1996* P: 1.
8. **Rocca WA ,Savettieri G, Anderson DW, ve ark.** *Door –to door prevalance survey of epilepsin three Sicilinmunicipalities.* *Neuroepidemioloji*, **2001**; 20: 237-241.
9. **Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, C. David Marsden.** *Neurology in clinical practice. The Epilepsies.* **2000**; 71: 1745-1746.
10. **Mark mumenthaler, Heinrich Mattle with Ethan Taub.** *Neurology. Epilepsy, Other Episodic Disorders of Neurologic Function, and Sleep Disorders. 4th edition-Germany- 2004*, P: 495.
11. *Child and Adolescent Neurology in:* **Gregory L. Holmes, MD and Carl E. Stafstrom, MD, PhD- 2007**; Chapter 8, The Epilepsies, P: 184.
12. **Engel J Jr.** *Classification of epilepsy syndromes,* *Epilepsy Res*, **2006**; 70 (S2-3): 5-10.
13. *International league against epilepsy commission on classification and terminology: Proposal for revised clinical and elektroencephalographic classification of epileptic seizures.* *Epilepsia.* **1981**; 22: 489-501.
14. **Greenberg, D.A., Durner, M. And Delgado-Escueta, A.V. (1992).** *Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalised epilepsies.* *Neurology*, 42: 56-62.
15. **Duncan, J.** *Gdiopathic generalised epilepsies with typical absences.* *J. Neurol*, 244: 403-411.
16. **Janz, D.** *The idiopathic generalised epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset.* *Epilepsia*, **1997**; 38: 4-11.

17. **Wolf P, Inoue Y (2002)** *Juvenile absence epilepsy in: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence 3d Edn. Eds: Roger M, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P.* London: John-Libbey P: 331-334.
18. **Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P.** *Juvenile Myoklonic Epilepsy Chapter.*2005: Chapter 7; 89-115.
19. **Morrell MJ.** *Epilepsy in women: The science of why it is special. Neurology, 1999;* 53 (S1): 42-48.
20. **Penovich PE.** *The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. Epilepsia, 2000;* 41 (S2): 53-56.
21. **Smith SS, Wooley C.** *Cellular and molekuler effects of steroid hormones on CNS excitability. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2004;* 71 (S2): 4-10.
22. **Schupf N, Ottman R.** *Reproduction among individuals with idiopathic /cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. Epilepsia 1996;* 37: 833-840.
23. **Herzog AG.** *Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: epileptic or iatrogenic? Ann Neurol 1996;* 39: 559-560.
24. **Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG.** *Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. CNS Drugs 2005;* 19: 207-223.
25. **Dana-Haeri J, Trimble MR, Oxley J.** *Prolactin and gonodotrohpin changes following generalized and partial seizures. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983;* 46: 331-335.
26. **Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R.** *Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998;* 83: 3078–3082.
27. **Rasgon N.** *The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs. A review of the evidence. J Clin Psychopharmacol 2004;* 24: 322-334.
28. **Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, Elger CE.** *Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. Epilepsy Res 2000;* 41: 163- 167.
29. **Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C.** *Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. J Clin Endocrinol Metab 2001;* 86: 2950-2956.
30. **Isojarvi JI.** *Reproductive dysfunction in women with epilepsy. Neurology 2003;* 61: 27-34.
31. **Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N.** *Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. Arch Neurol 1986;* 43: 341-346.
32. **Herzog AG.** *A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. Neurology 1993;* 43: 1907-1910.
33. **Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, Herzog AG.** *Altered pulsative secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. Neurology 1994.*

34. **Bilo L, Meo R, Nappi C, Annunziato L, Striano S, Colao AM.** et al. *Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy. Epilepsia* **1988**; 29: 612-619.
35. **Tettenborn B, Genton P, Polon D,** *Epilepsy and womwn's issues:An update.Epileptic disord*, **2002**; 4 (S2): 23-31.
36. **Morrel M, Montouris G.** *Reproductive disturbaces is patients with epilepsy.Cleveland Clinic J Medicine*, **2004**;71 (S2) : 19-24.
37. **Crawford p.** *Epilepsy and pregnansy .Seizure* ,**2001**; 10: 212-219.
38. **Penne PB, Newport DJ, Stowe ZN, ve ark.** *The impact of pregnansy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. Neurology* , **2004**; 27: 62(2): 292-295.
39. **Pennel PB.** *Antiepileptik drug pharmacokinetics during pregnancy and loctation. Neurology*, **2003**; 61 (S9): 35-42.
40. **Tomson T.** *Gender aspects of pharmacocinetics of new and old AEDs: pregnancy and brest- feding Ther Drug Monit*, **2005**; 37 (6): 718-721.
41. **Mazzuccelli I, Onat F, Ozkara C, ve ark.** *Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium.Epilepsia*:**2006**; 47 (3): 504-509.
42. **The EURAP Study Group.** *Seizure control and treatment in pregnancy and the puerperium.Neurology*, **2006**; 66: 354-360.
43. **Yerby M, Kaplan P, Tran T.** *Risks and management of pregnancy in womwn with epilepsy.Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **2004**; 71: 25-37.
44. **Yerby M.** *Clinical care of pregnant women with epilepsy: Neural tube defects and folik acid suplemantation. Epilepsia*, **2003**; 44: 33-40.
45. **Morrel MJ.** *Guudlines fort he care of women with epilepsy.Neurology*, **1998**; 51: 21-27.
46. **S.Naz Yeni, Candan Gürses ;** *Kadın ve epilepsi: Epilepsi* **2008**: 374-375.
47. **Kaneko S.** *Epilepsy pregnancy and the child. Epilepsia* , **2000**; 41: 8-13.
48. **Samren EB, Lindhout D.** *Major Malformations Associeted with Maternal use of antiepileptic drugs. Epilepsy and pregnancy*, **1997**: 43-61.
49. **Crawford P.** *Best practice guudlines fort he management of women with epilepsy. Epilepsia*, **2005**; 46 (S9): 117-124.
50. **Samren EB, van Duijn CM, Christiaens GC, ve ark.** *Antiepileptik drug regimens and major congenitalabnormalities in the offspring. Ann Neurol*, **1994**; 6 (5): 739-746.

51. Crawford P, Appleton R, Betts T, ve ark. *Best practice guidelines for the management of women with epilepsy.* *Seizure*, **1999**; 8: 2010-2017.
52. Arpino C, Brescianini S, Robert E ve ark. *Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE).* *Epilepsia*, **2000**; 41 (11): 1436-1443.
53. Frey L, Hauser A, *Epidemiology of neural tube defects.* *Epilepsia*, **2003**; 44 (s3) :4-13.
54. Barret C, Richens A, *Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop.* *Epilepsy Research*, **2003**; 52: 147-187.
55. Cunnington M, Tennis P, *Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy.* *Neurology*, **2005**; 22: 64 (6) 955-960.
56. Duncan S, Mercho S, Lopes-Cendes I ve ark. *Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality.* *Epilepsia*, **2001**; 42 (6): 750-753.
57. Olafsson E, Hallgrimsson JH, Hauser A ve ark. *Pregnancies of women with epilepsy: A population-based study in Iceland.* *Epilepsia*, **1998** ; 39 (8): 887-892.
58. Canger R, Battino D, Canevini MP, ve ark. *Malformations in offspring of women with epilepsy: A prospective study.* *Epilepsia*, **1999**; 40 (9): 1231-1236.
59. Al Bunyan M, Abo-Talib Z. *Outcome of pregnancies in epileptic women: a study in Saudi Arabia.* *Seizure*, **1999**; 8 (1): 26-29.
60. Hvas CL, Henriksen TB, Obtergaard JR, ve ark. *Epilepsy and pregnancy; Effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight.* *BJOG*, **2000**; 1074 (7): 896-902.
61. Battino D, Kaneko S, Anderman E, ve ark. *Intrauterine growth in the offspring of epileptic women.* *Epilepsy research*, **1999**; 36 (1): 53-60.
62. Wide K, Winbladh B, Tomson T, ve ark. *Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: Observations spanning 25 years.* *Epilepsia* **2000**; 41 (7): 854-861.
63. Schachter SC. *Antiepileptic Drug Therapy: general treatment principles and application for special patient populations.* *Epilepsia*, **1999**; 40 (s9): 20-25.
64. 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.
65. Brosh K, Matok I, Sheiner E, Koren G, Wiznitzer A, Gorodischer R, et al. *Teratogenic determinants of first-trimester exposure to antiepileptic medications.* *J Popul Ther Clin Pharmacol.* **2011**; 18: 89-98.
66. Thomas SV. *Management of epilepsy and pregnancy.* *J Postgrad Med* **2006** Jan-Mar; 52 (1): 57-64.
67. Tomson T. *How should epilepsy be treated in pregnancy? ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* *ILAE Annual Report* **2004**: 28-30.
68. Ataklı D. *Kadın ve Epilepsi.* *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* **2008**, 1 (2): 49-55.

69. **Sindhu K, Thomas SV, Ajaykumar B, Sylaja PN, Sulekhadevi PB, Jacob S.** *Complications of pregnancy and delivery in women with epilepsy. Epilepsia* **2005**; 4.
70. **Annegers JF, Baumgartner KB, Hauser WA et al.** *Epilepsy, antiepileptic drugs and risk of spontaneous abortion. Epilepsia* **1988**; 29: 45.
71. **Aminoff MJ.** *Pregnancy and disorders of nervous system. In: Aminoff MJ ed. Neurology and General Medicine. New-York: Churchill Livingstone, 1995.*
72. **Pennell PB.** *Pregnancy in women who had epilepsy. Neurol Clin* **2004**; 22 (4): 799-820.
73. **Crawford P.** *Epilepsy and pregnancy: good management reduces the risk. Prof Care Mother Child*; **1997**; 7 (1): 17-18.
74. **Thomas SV.** *Managing epilepsy in pregnancy. Neurol. India.* **2011**; 59 (1): 59-65.
75. **Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Devi PB, Sujamol J.** *Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. Seizure.* **2009**; 18 (3): 163-166.
76. **EURAP Study Group.** *Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Neurology.* **2006**; 66: 354-360.
77. **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): 112-119.
78. **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): 484-488.
79. **Cassina M, Dilaghi A, Gianantonio ED, Cesari E, Santis MD, Mannaioni G, et al.** *Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. Reproductive toxicology.* **2013** Aug; 39: 50-57.
80. **Lima DC, do Vale TG, Arganaraz GA, Varella VPP, Filho RF, Cavaleiro EA et al.** *Behavioral evaluation of adult rat exposed in utero to maternal epileptic seizures. Epilepsy and Behavior.* **2010**; 18 (1-2): 45-49.
81. **Hossain MA.** *Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. Epilepsy Behav* **2005**; 7 (2): 204-213.
82. **Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Bernard A.** *Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. Seizure.* **2011**; 20 (9): 667-672.
83. **Ikonomidou C, Turski L.** *Antiepileptic drugs and brain development. Epilepsy Research.* **2010**; 88 (1): 11-22.
84. **Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM.** *Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. Arch Neurol* **1994**; 51: 250-253.
85. **Koch S, Lösche G, Jager-Roman E, Jakob S, Rating D, Deichl A, Helge H.** *Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. Neurology* **1992**; 42: 83-88.

86. **Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, et al.** *Epilepsy, antiepileptic drugs and malformations in children of women with epilepsy. Neurology* **1992**; 42: 75-82.
87. **Hopkins A,** *Epilepsy, menstruation, oral contraception and pregnancy. In Epilepsy. Eds Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. Chapman & Hall. UK, 1995.*
88. **Marrow J, Russell A, Guthrie E.** *Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and pregnancy register. J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2006**; 77: 193-198.
89. **Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB:** *Fort he North American AED Pregnancy Registry. Neurology* **2012 May 2.**
90. **Genton P, Semah F, Trinka E.** *Valproic acid in epilepsy : pregnancy-related issues. Drug Saf.* **2006**; 29 (1): 1-21.
91. **Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ.** *Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. J Clin Neurosci.* **2004 Nov**;11 (8): 854-858.
92. **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 Currents.* **2013**; 13 (1): 15-16.
93. **Meador KJ.** *Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. Curr Neurol. Neurosci Rep* **2002**; 2 (4): 373–8.
94. **Martinez FM, Pena MP, Pe´ rez Lopez-Fraile I, Castro Vilanova MD, EscartinSA, Martin MM, et al.** *Malformations and fetal death in the Spanish antiepilepticdrug and pregnancy registry: results at 6 years. Neurologia* **2009**; 24 (6): 360–365.
95. **Lowe SA.** *Anticonvulsants and drugs for neurological disease. Best Practice & ResearchClinical Obstetrics and Gynaecology.* **2001**; 15 (6): 863-876.
96. **Arne Reimers, Eylert Brodtkorb.** *Second-Generation Antiepileptic Drugs andPregnancy: A Guide for Clinicians. Expert Rev Neurother.* **2012**; 12 (6):707-717.
97. **Reimers A, Helde G, Bråthen G, Brodtkorb E.** *Lamotrigine and its N 2-glucuronideduring pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol. Epilepsy Res.***2011**;94 (3), 198–205.
98. **Anderson GD.** *Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-basedapproach. Clin. Pharmacokinet.* **2005**; 44 (10): 989-1008.
99. **Crawford P.** *Best practice guidelines for management of women with epilepsy. Epilepsia* **2005**; 46 Suppl 9: 117-124.
100. **Kutlu G, Gomceli YB, Sonmez T, Sanivar F, Inan LE.** *Epilepsili kadınların gebelik sırasında takip ve tedavisi. Epilepsi* **2007**; 13 (2-3): 83-86.
101. **Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R.** *Lamotrigine clearance during pregnancy. Neurology.* **2002 Jul 23**; 59 (2): 251-255.


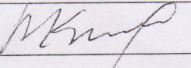
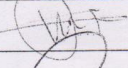
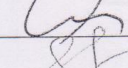
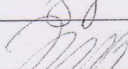
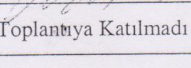
102. **Brodtkorb E, Reimers A.** *Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy.* *Seizure.* **2008**; 17 (2), 160-165.
103. **Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al.** *Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age.* *Brain.* **2011**; 134 (Pt 2), 396-404.
104. **Wilson RD, Davies G, Désilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, et al.** *The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies.* *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2003**; 25 (11): 959-973.
105. **Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S.** *Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mother taking antiepileptic drugs?* *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2010**; 64 (5): 465-468.
106. **Ohman I, Vitols S, Tomson T.** *Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation.* *Epilepsia.* **2000**; 41 (6): 706-713.
107. **Ohman I, Vitols S, Tomson T.** *Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy?* *Epilepsia.* **2005**; 46 (10): 1610-1624.
108. **Blackburn ST.** Renal function in the neonate. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* **1994**; 8 (1): 1-47.

EK 1: ONAY

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
28	14 Şubat 2014

KARAR NO 6- Nöroloji Anabilim Dalı'nda, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın bilimsel işbirliğiyle, Prof. Dr. Hacer Bozdemir yönetiminde, Doç. Dr. Kezban Aslan'ın, Prof. Dr. Fatma Tuncay Özgünen'in, Doç. Dr. Selim Büyükkurt'un katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Aygül Tantik tarafından yürütülmesi öngörülen, "Epilepsi Tanılı Gebe Hastalarda, Anne ve Fetusa Ait Doğum Sonuçları" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadoğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Mülkiye Kasap Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

EK 2: ONAM FORMU

Epilepsi hastalığı, beyinde hücrelerin kontrol dışı çalışması sonrası ortaya çıkan bir takım semptomlardan oluşmaktadır. Hastalık; dalma, sıçrama ve benzeri semptomlar ya da tüm vücutta kasılma gibi bulgularla kendini gösterebilmektedir. Bu hastalığın tedavisinde birinci seçenek ilaç tedavisidir.

Çocuk sahibi olmaya karar vermiş bulunmaktasınız. Gebelik dönemi başlı başına, bu süreç içerisinde gelişecek bazı değişikliklerden dolayı (kilo alma, gebelik şekerinin çıkması vb.), medikal yönden oldukça zor olsa da, sorunsuz bir gebelik geçirebilir ve sağlıklı bir çocuk sahibi olabilirsiniz.

Gebelik planlandıysa, döllenme olmadan önce ilaç tedavisi size en uygun dozda ayarlanmalıdır. İlaç bırakılması nöbetlerin kontrolsüz hale gelmesine neden olarak sizde ve bebekte geri dönüşsüz sonuçların doğmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle mutlaka düzenli ilaç kullanması ve doğuma giderken dahi kullandığınız ilaca mutlaka devam etmeniz ve yanınızda taşımanız gerekmektedir.

Gebelik sırasında nöbet sıklığı artabilir, azalabilir ya da hiç değişiklik göstermeyebilir. Ancak büyük nöbet geçirmenin bebeğe zarar vereceği unutulmamalıdır. Bir çok kadın hasta, sağlıklı bir gebelik geçirebilmekte ve sağlıklı bebekler doğurmaktadır.

Bu çalışmada epilepsi tanılı gebe hastaların, gebelik sürecine yaklaşımlarını, düzenli ilaç kullanımlarını, gebeliğin sonuçlarını ve bebeğin gelişim sürecini kontrol etmek istiyoruz. Bu şekli ile bölgemizde epilepsi tanılı gebe hastaların ve bebeklerinin daha iyi şartlarda kontrol ve takip edilmesi ile en doğru ve iyi sonuçların yaratılması için bilimsel düzeyde değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda gerek bölgemiz, gerek ülkemizde hekim-toplum bilincinin yaratılması istenmektedir.

Yukarıda yazılı olan hastalığım, gebeliğim ve çalışma hakkında bilgileri okudum, anladım ve çalışmaya katılmayı kabul ediyorum. Şahsi bilgilerim (Ad-soyad) korunması şartı ile klinik verilerimin eğitim ve bilimsel amaçlı kullanılmasına izin veriyorum.

Bilgilendirmeyi yapan

Gebenin Adı-soyadı:

Doktor:

İmza:

İmza:

EK 3: VERİ TOPLAMA FORMU

Adı soyadı:.....

Tarih:...../...../201.....

Yaşı:.....DT:...../...../19.....

Cinsi: 1. Kadın

Tel:.....

Ev adresi:.....

Yakınma:

Özet nörolojik muayene:

1.Öykü :

Nöbet başlama yaşı (çok önemli):

Hastalığın süresi :

Nöbet tarifi:.....

2.Özgeçmiş:

Kafa travması: 1. Var 2. Yok

Febril konvülsiyon: 1. Var 2. Yok

Metabolik nedenler: - a. KBY, b. DM (hipoglisemi, hiperglisemi)

c.Tiroid, d. Alkol (toksik, yoksunluk), e. KC yetmezliği, f. Behçet, g. SLE, RA vb.

Diğer metabolik hastalık:.....

Müdahaleli doğum: 1. Var 2. Yok

Enfeksiyon: 1. SSS enf 1. Var 2. Yok

SVH: 1. Var 2. Yok

3. **Soygeçmiş:** - ailede epilepsi- derecesi 1. var (.....) 2. yok

- ailede FK-derecesi 1. var (.....) 2. yok

- Anne- baba akrabalığı derecesi (.....)

Nöbet tipi. 1. Parsiyel

- Basit p. Motor
Duyusal
Otonomik
Fonotuar
Dejavu-Jameisvu

- KSPE

- Sekonder Jen.

2. Jeneralize

- Jeneralize TK -Absans
-Myoklonik -Klonik
- Tonik -Atonik

AEİ Tedavi süresi: (ay/yıl):

Tedavi gebelik öncesi: Alıyor (düzenli): Hiç almamış: Bırakmış:
Düzensiz kullanıyor:

Tedavi gebelik sonrası: Alıyor (düzenli): Hiç almamış: Bırakmış:
Düzensiz kullanıyor:

Neden ilaç kullanmamış:.....(açıklama yaz)

Gebelik öncesi nöbet sıklığı:

1. Her gün 2. Haftada 2-4 3. Ayda 2-4 4. Yılda 3-4
5. Yılda birden az 6. Tek nöbet

Gebelik sonrası nöbet sıklığı:

1. Her gün 2. Haftada 2-4 3. Ayda 2-4 4. Yılda 3-4
5. Yılda birden az 6. Tek nöbet

Kaçıncı gebelik

1-Bir
2-İki
3-Üç ve daha fazlası

Doğum öncesi anne ağırlığı:**Doğum öncesi anne ağırlığı:**

4.Laboratuar incelemeleri : Hb: Htc: Ferritin:
Gestasyonel diyabet: var yok
İdrar yolu enfeksiyonu: var yok
İYE tedavisi var yok
Herhangi bir enfeksiyon tdv: var (...)

EEG :

1. Normal
2. Fokal yavaşlama
3. Fokal aktif epileptik
4. Sekonder jeneralize olan ep. akt
5. Subkortikal aktif epileptik
6. Subkortikal yavaş aktivite
7. Yavaş aktiviteden oluşan ZR düzensizliği

MRG veya BT (hangi inceleme varsa onu işaretleyiniz)

1. Normal
2. Anormal (Açıklama:

7. AEİ (kullanmakta olduğu)

- İlaçsız:.....
- Monoterapi:.....
- Politerapi :.....
-
-

Epilepsi tanısı : 1-Epilepsi tanısı gebelik öncesi

2-Epilepsi tanısı gebelikte

Bilgi donanımı: Düzenli KD uzman takibi: varyok

Düzenli nöroloji uzmanı takibi: varyok

Folik asit kullanımı : 1. Gebelik öncesi başlamış

2. Gebelik öğrendikten sonra başlamış

3. Hiç kullanmamış

Multivitamin kullanımı: 1. Gebelik öncesi başlamış

2. Gebelik öğrendikten sonra başlamış

3. Hiç kullanmamış

Fetüsün ileri USG ile organogenezin takibi:

Yapılmış

Sadece klasik USG yapılmış

Yapılmamış

Doğum öncesi K vit yapılmış mı?:

Doğum:

Normal

C/S

Genel anestezi: Var Yok:
Kanama : Var (Anne/ bebek) Yok:
Bebeye K vit:
Bebek survi: Yaşiyor Exitus:
Bebek doğum ağırlığı:
Bebek kafa ölçümü:
Bebek yüz malformasyonu: var yok
Bebek organ malformasyonu: var yok
Bebek beslenmesi : Anne sütü aldı Anne sütü almadı
Bebekte sarılık : Oldu: Kaçınıcı gün: Süre: Hst'de yattımı:
Olmadı

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: AYGÜL TANTİK PAK

Doğum Tarihi ve Yeri: 1986 - ADANA

Medeni Durumu: Evli

Adres:

Telefon: 0 5072420419

Faks:

E-mail: aa.aygultantik@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet Derecesi: 86/100, 5.

Görev Yerleri:

Hatay Sağlık Müdürlüğü Samandağ Değirmanbaşı Sağlık Ocağı

Hatay Sağlık Müdürlüğü Samandağ Toplum Sağlığı Merkezi

Hatay Sağlık Müdürlüğü Samandağ Devlet Hastanesi Acil Servis

ÇÜTF Nöroloji AD

Dernek Üyelikleri: Türk Nöroloji Derneği

Alınan Burslar:

Yabancı Dil: İngilizce

Diğer Hususlar: