

Epileptik Kadın Hastalarda Gebelik ve İzlem

Pregnancy in Women with Epilepsy and Monitoring: Review

Dr. H. Işın ÖZİŞİK KARAMAN,^a
Dr. Sibel CANBAZ KABAY,^b
Dr. Özden KAMIŞLI,^c
Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ^d

^aNöroloji AD,
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çanakkale

^bNöroloji AD,
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kütahya

^cNöroloji AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

^dNöroloji AD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 18.03.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 07.06.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. H. Işın ÖZİŞİK KARAMAN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Çanakkale,
TÜRKİYE/TURKEY
handan@comu.edu.tr

ÖZET Epilepsi prevalansı yaklaşık %0.5-1'dir ve bu sayının yarısından biraz azını kadınlar oluşturur. Epilepsi gebelikte sık görülen nörolojik bozukluklardandır. Gebe kalmayı planlayan epilepsili kadınlarda genelde gebelik sırasında önemli bir sorun olmaz ve normal bebeklere sahip olurlar. Epilepsili kadınlarda bazı gebelik komplikasyonları daha fazladır. Anemi, hiperemesis gravidarum, vajinal kanama, preeklampsi, eklampsi, D ve K vitamin yetmezlikleri, azalmış folata bağlı megaloblastik anemi, prematür doğum ve postpartum kanama gibi gebelik komplikasyonları daha fazladır. Epilepsi üzerine gebeliğin etkilerine gelince; kadınların çoğunluğunda gebelik sırasında nöbet sıklığında bir değişiklik olmaz ancak yaklaşık %25'inde nöbetler artar. Nöbet sıklığındaki artış daha çok ilk trimesterin sonu veya ikinci trimesterin başında olur. Gebelik sırasında nöbet sıklığının artması multifaktöriyeldir. İlaç uyumsuzluğu, ilacın absorpsiyon ve metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak gelişen azalmış serum antiepileptik ilaç (AEİ) düzeyleri, uyku deprivasyonu ve stres nedenleri arasında sayılabilir. Gebelik süresince AEİ'ye maruz kalmak konjenital anomali riskini arttırmaktadır. Gebelerin yaklaşık %0.3 ila 0.6'sı AEİ kullanmaktadır. Bu riskler gebelik öncesi danışmanlık ile azaltılabilir. Gebelik sırasında önemli olan durumlar; terapötik ilaç monitörizasyonu, obstetrik komplikasyonlar ve intrapartum ve postpartum dönemdeki nöbetlerin ortaya çıkışıdır. Epileptik bir gebe hasta özel bir dikkat gerektirir ve izleminde nöroloji uzmanı ile kadın hastalıkları ve doğum uzmanının yakın iş birliği içinde olması gerekmektedir. Bu makalenin amacı, gebe epileptik hastaların sık sordukları sorulara yanıt vermektir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; epilepsi; antikonvülzanlar

ABSTRACT The prevalence of epilepsy is about 0.5-1.0%, and slightly less than half of those affected are women. Epilepsy is more frequent neurological disorder during pregnancy. Women with epilepsy that plan to become pregnant can in general look forward to uneventful pregnancies and to giving birth to normal children. Women with epilepsy do have an increased risk of certain obstetrical complications. There is an increased risk of vaginal bleeding, anemia, hyperemesis gravidarum, vitamin D and K deficiency, megaloblastic anemia, pre-eclampsia, eclampsia, premature labor, and postpartum bleeding. The effect of pregnancy on seizure frequency is variable and unpredictable between patients. Approximately 25% of patients have an increase in their seizures. Pregnancy is associated with several physiologic and psychologic changes that can alter seizure frequency, including changes in sex hormone concentrations, changes in antiepileptic drug metabolism, sleep deprivation, and new stresses. The risk for congenital malformations is higher in women on antiepileptic drug regimens. These risks can be reduced with appropriate pre-pregnancy counseling. During pregnancy, important considerations include; therapeutic drug monitoring, surveillance for obstetric complications and vigilance for seizures during the intrapartum and postpartum period. The care of pregnant women with epilepsy requires attention and close cooperation between neurologist and gynecologist is recommended. In this article we answer the questions commonly asked by epileptic patients regarding pregnancy.

Key Words: Pregnancy; epilepsy; anticonvulsants

Epilepsi, popülasyonun %0.5-1'den fazlasını etkiler ve epilepsili kişilerin çoğunluğu uzun dönem ilaç tedavisi kullanır.^{1,2} Epilepsili kadınlar cinsiyetleri ile ilişkili çok sayıda soruna sahiptir.³ Bunlar arasında gebelikte karşılaşılabilecek sorunlar da vardır. Epileptik bir kadın gebe kaldığında, gebelik üzerine epilepsinin ve kullanılan anti-epileptik ilaçlar (AEİ)'in etkileri olur. Ayrıca gebeliğin de epilepsi ve kullanılan AEİ'ler üzerine etkileri vardır. Büyük olasılıkla epileptik bir gebede tedavi gebelik süresince devam edecektir. Gebelerin yaklaşık %0.3 ila 0.6'sı AEİ kullanmaktadır.^{1,2}

Gebelik üzerine epilepsinin etkilerinden kısaca söz etmek gerekirse; epileptik kadınlarda hiperemesis gravidarum, vajinal kanama, preeklampsi, eklampsi, D ve K vitamin yetmezlikleri, azalmış folata bağlı megaloblastik anemi, prematür doğum ve postpartum kanama gibi gebelik komplikasyonları daha fazladır.⁴ Bu komplikasyonlar 20 yaş öncesinde nöbeti başlayan ve lokalizasyon ilişkili epilepsisi olan kadınlarda daha sıktır.⁵ Ölü doğum ve perinatal ölüm ise genel popülasyonun iki katıdır.⁵ Jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler, bu sırada gelişen kan basıncı artışı, oksijenizasyon ve elektrolit değişiklikleri nedeniyle fetus için zararlıdır. Nöbet ile ilişkili travmalar, spontan düşük ve inutero ölüm de olabilir.⁶ İlk trimesterde gelişen nöbetlerin malformasyon riskini arttırdığını bildiren çalışmaların yanı sıra bunu reddeden çalışmalar da vardır.⁷ Mikrocefali, kronik statik ensefalopati ve serebral palsi in utero nöbetlerden etkilenen çocuklarda çok daha belirgindir.⁸ JTK nöbetlerin zarar verici olduğu geniş oranda tanımlanmasına rağmen, parsiyel nöbetlerin etkileri önemsiz gibi görünmektedir. Ancak doğum sırasında kompleks parsiyel nöbet geçiren bir hastada uzamış uterus kontraksiyonları, fetal bradikardinin geliştiği ve fetal hipoksinin ortaya çıktığı bildirilmiştir.⁹

Epilepsi üzerine gebeliğin etkilerine gelince; kadınların çoğunluğunda gebelik sırasında nöbet sıklığında bir değişiklik olmaz ancak yaklaşık %25'inde nöbetler artar.¹⁰ Nöbet sıklığındaki artış daha çok ilk trimesterin sonu veya ikinci trimesterin başında olur.¹¹ Gebelik sırasında nöbet sıklığının artması multifaktoriyeldir. İlaç uyumsuzluğu, ilacın absorpsiyon ve metabolizmasındaki değişik-

liklere bağlı olarak gelişen azalmış serum AEİ düzeyleri, uyku deprivasyonu ve stres nedenleri arasında sayılabilir.³ Serum AEİ düzeyleri genellikle gebelik süresince azalır. Bu azalma, hızlanmış hepatik metabolizma, kusma, plazma hacim değişiklikleri, emilim ve proteinlere bağlanmada gebelikte meydana gelen değişiklikler nedeniyledir. Total ilaç düzeyleri azalmasına rağmen, azalmış serum albümini nedeniyle serbest düzeylerin artabileceği de akılda tutulmalıdır.¹² Gebelik süresince, serbest ve total AEİ düzeyleri izlenmeli ve ilaç dozları, serum düzeyleri hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır.³

Gebelik süresince AEİ'ye maruz kalmak konjenital anomali riskini arttırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı kadınlarda fetal malformasyon riski %2-3'tür.¹³ Epilepsili kadınlarda ise bu risk majör malformasyonlarda iki (%4-6) katıdır (bildirilen aralık %1-11.5).¹⁴ Önceleri malformasyon oranının çok daha fazla olduğuna inanıldığı için, epilepsili kadınların çoğuna gebe kalmaması önerilmekteydi. Günümüzde ise yapılan çalışmalarla saptanan epileptik anneden doğan çocuklardaki malformasyon oranlarının genel popülasyondan farkının korkutucu boyutlarda olmaması nedeniyle epilepsili çoğu kadına gebe kalması önerilebilmektedir.³ Temel olarak her eski AEİ doğum defekti gelişimine neden olabilir ama teratojenitenin mekanizması multifaktoriyeldir. AEİ'nin toksik ara metabolitleri, folat yetmezliği, iskemi ve hipoksi, nöronal baskılanma ve olası genetik yatkınlık bu nedenler arasında sayılabilir. Diğer etkenler; politerapi ve yüksek AEİ düzeyleridir. Politerapi malformasyon riskini artırır.^{3,15}

Akılda tutulması gereken en önemli konu, epilepsi ve gebelik olgularının çok önemli bir kısmının (%90'dan fazla) sorunsuz olarak sonuçlanabildiğidir.¹⁶

Amacımız, doğurganlık dönemindeki kadın epilepsi hastalarının izleminde sık karşılaştığımız bir sorun olan gebelik yönetiminin nasıl yapılacağını konuyla ilgili araştırmalar eşliğinde, nöroloji ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanları yanısıra birinci basamakta hizmet veren hekimlerinde yararlanabileceği şekilde derlemektir. Sırasıyla, epi-

leptik kadının gebelik öncesinde gebe kalmaya karar vermesinden başlayarak gebelikte, doğum sırasında ve doğum sonrasındaki sorunları ve önerilen çözümleri sunulacaktır.

GEBELİK ÖNCESİ EPİLEPTİK HASTA İZLEMİ

Doğurganlık dönemindeki tüm epileptik kadınlara gebelik öncesinde danışma hizmetleri verilmeli ve gebeliklerin çoğunda herhangi bir sorun olmayabileceği söylenmelidir. Kullanılan ilaçların majör malformasyon riskleri, potansiyel uzun dönemli etkileri ve gebelik süresince uygulanacak testler anlatılmalıdır.¹⁷ Majör malformasyona ait bir kanıt olduğunda gebeliğin elektif sonlandırılması hakkında hasta ve eşinin düşüncesi de öğrenilmelidir.

Fetusun temel organ sistemleri ilk trimesterin sonunda şekillenir. Nöral tüp, gebeliğin 22 ila 28. gününde ve damak gebeliğin 47. gününde kapanır. Bu bilgilere göre, epileptik gebenin ilaçlarında herhangi bir değişiklik yapma ve folik asit verme için ideal olan zaman gebelik öncesi dönemdir.

Öncelikle epileptik hasta, AEİ tedavisine devam edilmesinin gerekliliği açısından gözden geçirilmelidir. Nörolojik muayenesi, zeka düzeyi ve EEG bulguları normal, tek bir tip nöbete sahip, nöbetleri 2-5 yıldır iyi kontrol altında olan veya yalnızca basit parsiyel nöbetli kadınlarda gebelikten önce ilaç tedavisi kesilebilir veya ilaç dozu azaltılabilir.^{3,17} AEİ tedavisinin kesilmesi prensipleri epileptik herhangi bir kişinininki ile aynıdır. Bunun için gebelikten önce dikkatlice planlanmış aylara gereksinim vardır ve ayrıca kişinin araç kullanması ve tekrarlayan nöbet riskleride tartışılmalıdır. AEİ kesilmesi remisyondaki idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE)'li kadınlarda önerilmesine rağmen nöbetin tekrarlama riski yüksektir.² Hastanın ilaca devam etmesi düşünülürse, AEİ'ye ilk trimester süresince veya mümkünse tüm gebelik boyunca daha düşük dozlarda devam edilmelidir.³ Tedaviye gereksinimi olan kadınlarda amaç mümkün olan en düşük dozda monoterapi ile nöbetleri kontrol altına alabilmektedir. Mümkünse politerapiden kaçınılmalıdır.² Bir AEİ'den daha fazla ilaç alan kadınlarda gebelikten önce monoterapiye geçilmeye çalışılır. Hastada nöbet tipi el-

verdiği ölçüde daha güvenli bir ilaca geçilebilir. Bunun için ideal olan gebelikten önce tedavinin değiştirilmesi ve en az 6 ay süresince nöbet izleminin yapılmasıdır.³

2008 yılında yayınlanan ve internet veri tabanlarından toplanan 59 çalışmanın verilerinin gözden geçirildiği derlemede, epileptik gebelerin çocuklarında konjenital malformasyon oranının sağlıklı kadınların çocuklarından üç kat daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, bu riskin tüm AEİ monoterapi alanları kapsadığı ve politerapi alanlarda çok daha fazla olduğu belirtilmiştir. Valproat (VLP) alanlarda, iki veya daha fazla AEİ alanlarda ve ilaç kombinasyonunda fenobarbital (FB), difenilhidantoin (DFH) ve VLP bulunanlarda risk daha fazladır.¹⁸ Henüz hiçbir AEİ'nin gebelik süresince üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Kişilerin nöbetleri için en etkili olan tedaviler uygulanmalıdır. Nöbetleri iyi kontrol altında olan bir kadın hastanın AEİ'sini bir başka AEİ'ye çevirmek genelde önerilmez.³

AEİ seçimi epilepsinin tipine göre yapılmalıdır. Özgün monoterapinin rölatif riskleri için AEİ'ler arasında seçim yapmak zordur. Ancak, çeşitli çalışmalardan toplanan bilgiler ışığında, inutero valproata maruz kalma hem majör malformasyonlar hem de gelişme geriliği açısından en fazla risk taşımaktadır. Ancak nöbet kontrolü için VPA'nın üstünlüğünü gösteren gözlemsel veriler ve ortak kararlar vardır ve İJE'li kadın hastalarda, risklerle ilaç arasında her hasta için kişiselleştirilmiş bir denge kurmak gereklidir. Nöbet kontrolünü sağlamak ve yan etkilerden kaçınmak arasında dengeyi sağlamak ise zordur. VPA'nın mümkünse 1000 mg/gün'lük dozun altında verilmesi bu dengeyi sağlayabilir. Doğurganlık dönemindeki kadında VPA'nın alternatif ilaca çevrilmesinin gerekliliği ile ilgili yeterli kanıt yoktur ama lamotirijin (LTJ) bazı hastalar için daha güvenli bir seçenek olabilir. LTJ'nin 200 mg'ın üzerindeki dozları, avantajlarını sınırlayan ve VPA'nın düşük dozlarına benzer riskler taşıyabilir. Yine de LTJ ve diğer yeni kuşak AEİ'nin uzun dönemli yan etkileri bilinmemektedir. İJE'lerde lisanslı topirammat (TOP) ve levetirasetam (LEV) gibi ilaçların gebelikte güvenli olup olmadıklarına ilişkin veriler

yetersizdir. Lokalizasyonla ilişkili nöbeti olan kadınlarda, karbamazepin (KBZ) gibi pek çok alternatif ilaç vardır.²

Gebe kalma olasılığı olan ve AEİ alan tüm kadınlara günde en az 4 mg folik asit verilmesi önerilmektedir.² Primer ve sekonder korunma çalışmalarından elde edilen kanıtlar gebelik döneminde alınan folatın genel toplumdaki kadınların çocuklarında nöral tüp defekti gelişme riskini azalttığını göstermiştir.¹⁹ Folat desteği diğer malformasyonların riskini azaltabilir.²⁰ Desteğin optimum dozajı bilinmemektedir ve 0.4 ila 4 mg/gün arasında önerilmektedir. Fenitoin (F), fenobarbital (FB), primidon ve KBZ kullanımı folat yetmezliği yapabilir. LTJ ve VLP folat metabolizmasını etkileyebilir. AEİ alan annelerin folat düzeylerinin düşük olması, yenidoğanın malformasyon riskini arttırabilir.^{21,22} Epilepsili kadınlar arasında malformasyon riskinin folat verilmesi ile azaldığına ilişkin direkt kanıtlar yoktur. Gerçekte, yakın zamanda yapılan bir olgu kontrol çalışmasında AEİ kullanan kadınlar arasında folik asit desteklemesinin riski azaltmadığını bildiren bir çalışma yayınlanmıştır.²⁰ Ancak, söz konusu çalışma yalnızca eski kuşak AEİ alan kadınları kapsayan ve folat miktarının standardize olmadığı bir çalışma olması nedeniyle sonuçlarının daha iyi şekillendirilmiş başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.³ Yüksek doz folik asidin uzun dönem güvenilirliği son zamanlarda yeniden gözden geçirildi. İngiltere de önerilen folik asit dozu günde 4 mg'dır ve gebe kalmadan önce başlanıp gebeliğin ilk trimestirinin sonuna kadar devamı önerilmektedir. Ancak çoğu gebelik planlanmadan olduğu için, AEİ alan doğurganlık dönemindeki tüm kadınlar folik asit kullanması önerilmektedir.²

GEBELİK DÖNEMİ

Epileptik gebe, nöroloji ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanı doktorları tarafından gebelik süresince düzenli olarak değerlendirilmelidir (Tablo 1).

Gebelikte nöbet sıklığı değişkendir. Nöbet sıklığı hastaların üçte ikisinde değişmez veya azalırken geri kalanında artabilir. Nöbet sıklığı aynı kadında gebelikten gebeliğe farklılık gösterebilir.^{23,24}

TABLO 1: Epilepsili kadınlarda gebelik sırasında ve öncesinde muayene/vitaminler/ölçümler için öneriler.

Gebelik Haftası	Muayeneler ve vitamin başlama
Gebelik Öncesi	Folik asit başlanması
6-10	AEİ düzeyleri
16	AEİ düzeyleri Maternal serum alfa-fetoprotein Valproat/KBZ kullananlarda amniyotik alfa-fetoprotein
18-19	Nöral tüp defekti için USG
22-24	Kalp anormallikleri ve yarık-dudak damak için USG AEİ düzeyleri
34-36	K vitamini başlanması AEİ düzeyleri

Epileptik bir hastanın gebeliğinde normal bir gebeden farklı olarak gelişebilecek riskler bulunduğu hasta yakından izlenmelidir. Gebelikte gelişen nöbetlerle ilişkili riskler hakkındaki veriler, güvenilir geniş olgu serileri ve yayınlar sınırlıdır. JTK nöbetler, fetal ve maternal hipoksi ve asidoza neden olabilir. Tonik klonik nöbetlerde de fetal distres tanımlanmıştır. Olgu serilerinde fetal intrakraniyal kanamalar, tek bir JTK nöbet sonrası ölü doğumlar ve düşükler bildirilmiştir.² Kontrol altında olmayan sık nöbetlerde risk daha fazladır. Yakın zamanda Avrupa'dan elde edilen veriler temelinde AEİ kullanan 1956 gebe epileptik kadınlar içinde status epileptikus (SE)'lu 36 (%1.8) olgu bildirilmiştir. Nöbet kontrolü ile spontan düşük, ölü doğum veya maternal mortalite arasında açık bir ilişki bulunamamıştır. Otuz altı gebenin birinde ölü doğum olmuştur.²⁵ Gebeliği sırasında SE gelişen 29 annelik bir başka seride 9 maternal ölüm ve 14 infant ölümü olmuştur.²

Non-konvülviz nöbetlerin fetus için çok daha az riskli olduğuna inanılmasına rağmen, bu nöbetler anne için psikososyal ve sosyoekonomik sorunlara neden olur. Non-konvülviz nöbetler sırasında fetal bradikardi geliştiğini bildiren olgu çalışmaları vardır ancak bunun nedenleri tam bilinmemektedir.^{9,26}

Aktif epilepsili kadınlarda ilaçların potansiyel teratojenik etkilerine rağmen kontrol altında olmayan nöbetlerin de risk oluşturduğu ortak görüşü

vardır ve gebelik süresince ilaç tedavisine devam edilmesi önerilmektedir.²

Serbest ve total AEİ serum düzeyleri yakından izlenmelidir. Nöbetleri kontrol altında iyi tutulan kadınlarda, AEİ düzeyleri her trimesterde ve doğumdan önceki son ay kontrol edilmelidir.²⁷ Nöbetler devam ederse, AEİ düzeyleri daha sık kontrol edilmeli ve ilaç dozu sonuçlara göre ayarlanmalıdır. Dirençli nöbetleri olan veya AEİ düzeyleri giderek azalan kadınlarda ilaç düzeyleri aylık olarak kontrol edilmeli ve folik aside ek olarak vitaminler ile devam edilmelidir.³

Epilepsi veya nöbetlerle doğumsal defekt riskinin arttığını destekleyen veya reddeden kanıtlar onlarca yıldır tartışılmaktadır. Tedavi edilmeyen epilepsili ve 2492 sağlıklı kadından elde edilen verilerin incelendiği bir meta-analizde, epilepsinin yenidoğanlarda konjenital malformasyon riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunamadığı bildirildi.²⁸

Tedavi almayan epileptik kadınlarla karşılaştırıldığında tedavi edilen epilepsili kadınlarda malformasyon oranları daha yüksektir.^{15,21,29,30} On çalışmanın meta-analizi olan yakın tarihli bir çalışmada, epilepsili annelerin ilaç etkisine maruz kalmayan çocuklarında da konjenital malformasyon riski saptandı ancak bu oran epilepsi hastalığı bulunmayan kadınların çocuklarından daha yüksek değildi. Bu çalışmadan sonra yapılan iki prospektif çalışmada tedavi görmeyen annelerden doğan çocuklarda malformasyon oranı %0.8 ile %3 olarak saptandı.^{21,31} Düşük doz ilaç verilmesi ve günlük toplam dozun genel uygulamadan daha fazla bölünerek verilmesi, plazma düzeylerinde dalgalanmalara yol açmayan kontrollü veya yavaş salınımlı ilaçların tercih edilmesinin fetal malformasyon riskini azalttığına dair kanıtlar vardır.²⁴

Migren tipi baş ağrısı gibi epilepsi dışı endikasyonlarla AEİ alan kadınların (%9.3) çocukları arasında majör malformasyonların oranı epilepsili kadınlardan (%5.7) doğan çocuklarla benzerdir.¹⁵

Epileptik anneden doğan bebeklerde bazı özel risklerde vardır. Örneğin; fetal kayıp genel popülasyon oranları ile karşılaştırıldığında epilepsili

kadınlar arasında 2 kat artmıştır.³² Ancak, çalışmaların çoğunluğunda bu kayıplar özgün bir AEİ ile ilişkilendirilememiştir.²

İntrauterin gelişme geriliği, bir başka özel riskdir. AEİ'ye maruz kalan bebekler ortalama 200 g daha düşük doğum ağırlığı ile doğar.³³ Politerapiye maruz kalan çocuklar arasında düşük doğum ağırlığı (< 2500 g) belirgin olarak çok daha sıktır.³⁴

Çalışmaların çoğunluğunda genel popülasyonla karşılaştırıldığında inutero AEİ'ye maruz kalan çocuklarda majör malformasyonlar 2 ila 3 kat artmış olarak saptanmıştır.³⁵

Majör malformasyonlar tıbbi ve cerrahi tedavi gerektiren yapısal defektlerdir.³⁶ En sık karşılaşılan AEİ ile ilişkili defektler; konjenital kalp hastalıkları, nöral tüp defektleri, ürogenital defektler ve orofasiyal yarıklardır. Kesin oranlar genel popülasyondaki %2-3 oranları ile karşılaştırıldığında %1.25 ila %11.5 arasında değişir.³⁷ Risk organogenezis sırasında ilk trimesterde en yüksektir.² AEİ'nin teratojenik rolü açısından çalışmalar özetlenecek olursa, teratojenite tedavi edilen epilepsili kadınlarda tedavisiz olanlardan ve politerapi alanlarda monoterapi alanlardan çok daha yüksektir.^{29,37} Daha önce sözü edilen bazı AEİ'de doz-yanıt etkisi bulunur.^{31,38} Retrospektif ve prospektif çalışmalarda, genel toplumdaki kontrollerle karşılaştırıldığında epilepsili annelerden doğan çocuklarda gelişimsel gecikme prevalansı özellikle ilk 2 yılda daha yüksek bulunmuştur. Okul çağına kadar uzanan uzun dönemli çalışmaların sonuçları ise tartışmalıdır.³⁹ Birkaç araştırmada, klinik olarak belirgin bilişsel hasarlanma %1.7 ila %30 oranında yayınlanmıştır.^{40,41} Bu çalışmalar, küçük örnek sayılarına sahip olmaları, seçim şekilleri ve etki eden diğer faktörleri kontrol etmedeki sınırlılıkları nedeniyle çıkan sonuçların tartışılmasında zorluk yaratmıştır.²

Spina bifida, gebeliğin 16 ile 20. haftaları arasında amniyotik sıvıda alfa-fetoprotein analizi ile prenatal olarak tanınabilir. Alfa-fetoprotein serum analizleri, VPA tarafından indüklenen nöral tüp defektlerini tanımlamada daha az değerlidir. On sekizinci haftada ki ultrasonografi (USG) %95'ten daha fazla bir kesinlikle nöral tüp defekt-

lerinin tanımlanmasında kullanılır. Bir defekt saptanırsa, yerleşimi ve ciddiyeti tanımlanabilir. Gebeliğin devam etmesine karar verilirse, doğum sırasında gelişebilecek olan omurga zedelenmesinden korunmak için sezaryen planlanmalıdır. Yirmi iki ila 24. haftalarda ikinci USG yapılırsa kalp anomalileri ve yarık-dudak damak gibi anormallikler tanımlanabilir.^{2,3,24,42}

Yüksek riskli ilaç alan planlanmamış gebeliği olan kadınlarda bile tedavide ani kesmeler veya değişiklikler önerilmez. İlk trimesterden sonra tıbbi tedavideki değişiklikler organogenezis tamamlandıktan sonra nörogelişimsel gecikme riskleri nedeniyle düşünülebilir ancak kâr ve zarar oranları iyi değerlendirilmelidir. Böylesi değişiklikler nöbet sıklığında artma ile sonuçlanabilir. Ek olarak, monoterapide değişiklikler sırasında bir AEİ'den diğerine geçişte bir dönem iki ilaç kullanımının gerekliliği fetusun belirli bir dönemde politerapiye maruz kalmasına neden olur. Genelde, tedavi değişiklikleri veya ani ilaç kesme anne ile risklerin dengesi hakkında seçenekleri sunarak ve görüşülerek değerlendirilmelidir.²

Kadınlar yeterli uyku uyumaları konusunda uyarılmalıdır. Uyku deprivasyonu nöbetleri ortaya çıkarabilir. Nöbet kontrolü basitçe daha fazla dinlenmeye olanak sağlayan sınırlı çalışma takvimleri ile sağlanabilir.²⁴ Anne ve yenidoğanda kanama riskini azaltmak için doğumdan önceki 4 hafta süresince ağızdan günde 10 mg K vitamini verilmelidir.³

DOĞUM SIRASINDA

Epilepsili kadınlar daima maternal ve neonatal resüsitasyon için uzmanlaşmış bir merkezde doğum yapmalıdır. Gebelik ve doğum sırasında nöbetlerin tedavisi epileptik herhangi bir kişinin tedavisi gibi yönetilmelidir ve bir epileptolog ile birlikte hareket edilmelidir. Tekrarlayıcı veya uzamış tek bir tonik-klonik nöbet, dil altı midazolam, intravenöz lorazepam veya rektal diazepam ile sonlandırılabilir. Peripartum dönemde nöbetlerdeki artış günde iki kez uygulanan oral 10 mg klobazam ile tedavi edilebilir. Gebelikte klobazam kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır fakat benzodiazepinlerin (BZD) yenidoğanda sedasyona yol açabileceği unutulmalıdır.²

Epilepsili kadınların çoğu normal vajinal yolla doğum yapabilir fakat doğum sırasında kanama ve uzamış doğum eylemi gelişimi oranı hafife artar.^{3,17} Bu uzamış doğum eyleminin bir açıklaması uterus kasılmalarını zayıflatan fenitoin gibi belirli AEİ'nin olası etkileridir. Bazı epilepsi hastası annelerde sezaryen uygulanır. Nöbetleri yeterli oranda kontrol edilemeyen hastalarda elektif sezaryen uygulanabilir. Aktif epilepsili kadınların %1-2'sinde doğum sırasında tonik-klonik nöbetler olabilir ve bu hastaların %1-2'sinde ise konvülsiyonlar doğum sonrası ilk günde de devam edebilir. JTK nöbetler, hipoksiye neden olarak fetus üzerinde olumsuz etkiler yapabilir. JTK sırasında uygulanan diazepam (DZP) fetal kalp atımı üzerine etki eder. 20 mg intravenöz DZP fetal kalp hızının kaybolmasına neden olabilir. Etkisi verilmesinden 2 dakika sonra başlar ve yaklaşık 1 saatte sonlanır.³

AEİ ilaçlar doğum eylemi süresince devam edilmelidir ve kan ilaç düzeylerine bakılmalıdır.³

DOĞUM SONRASI

Annenin kan AEİ düzeyleri, doğumdan 12 hafta kadar sonra büyük oranda gebelik öncesi düzeylerine geri döner.³ Anne uyku deprivasyonundan kaçınılmalı, emzirme ve bebek bakımı konusunda bilgilendirilmelidir.¹⁷

Epilepsili pek çok kadın güvenli bir şekilde emzirebilir fakat çocuklar yan etki açısından izlenmelidir. Sütteki AEİ miktarı görmezden gelinecek kadar düşük düzeydedir. Konsantrasyon anne kanındaki düzeye, ilacın proteine bağlanma derecesine ve lipofilitesine bağlıdır.^{3,17} İlacın proteinlere daha fazla bağlanması sütteki daha düşük düzeylere neden olur. Örneğin; fenitoin ve VPA yüksek oranda proteine bağlanması ilacın anne sütünde düşük düzeylerde bulunmasına neden olur. Bebekteki AEİ düzeyleri kötü gastrointestinal emilim söz konusu olduğunda daha da düşebilir. Yenidoğanda ilaçların yavaş eliminasyonu daha uzun süreli yarılanma ömrüne neden olur. Neonatal depresyon fenobarbital (PHB) veya BZD'lerde gözlenebilir. Yenidoğan bebekte aşırı uyuma hali varsa, emme zayıflaması olursa ve kilo kaybı gelişirse emzirmeye ara verilmelidir.³

AEİ'ye maruz kalan bebeklerde, klinik olarak önemli yan etkiler enderdir. KBZ ile hepatik disfonksiyon, fenitoin ile methemoglobinemi, VPA ile anemi ve trombositopeni ve PHB ile sedasyon bildirilmiştir.³ Epileptik annelerin bebeklerinin hazır mamalarla desteklenmesi hem anneye ek bir uyuma olanağı sağlar hem de kan ilaç düzeyi yüksek olan annelerde anne sütünün azaltılması veya kesilmesi olanağını verir.

Kontrol altına alınamamış nöbeti olan epileptik anneler tek başına iken bebeği banyo yaptırmalı, yemek pişirirken bebek kucaklarında

bulunmamalı, bebeğin bezleri yerde değiştirilmeli ve bebek yerde beslenmelidir.

Doğurganlık dönemindeki epileptik bir kadın nöroloji polikliniğine ilk başvurusundan itibaren çocuk sahibi olma, gebelik öncesi, gebelik sırasında yapılacaklar, doğum ve doğum sonrası ile ilgili olarak bilgilendirilmeli. Gebe kaldıktan sonra ise kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile birlikte yakından izlenmelidir. Epileptik bir kadın gebe kalmaya karar verdiği andan itibaren hekimle iş birliği içinde olmaya başlamalıdır.

KAYNAKLAR

- Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321(7262):674-5.
- Adab N. Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2006;6(6): 833-45.
- Liporace J, D'Abreu A. Epilepsy and women's health: family planning, bone health, menopause, and menstrual-related seizures. *Mayo Clin Proc* 2003;78(4):497-506.
- Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985;26(6):631-5.
- Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for spontaneous abortion. *Epilepsia* 1997;38(7):824-9.
- Teramo K, Hillesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979;7(1):3-6.
- Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):94-110.
- Nelson KB, Ellenberg JH. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in the children. *Neurology* 1982;32(11):1247-54.
- Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998;51(3):904-6.
- Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(8):751-5.
- Knight AH, Rhind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975;16(1):99-110.
- Yerby MS, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):12-6.
- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations (second of two parts). *N Engl J Med* 1983;308(9):491-7.
- Yerby MS, Leppik I. Epilepsy and the outcomes of pregnancy. *J Epilepsy* 1990;3:193-9. Derginin sayısı eksik!!
- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344(15):1132-8.
- Madazli R, Öncül M, Albayrak M, Uludağ S, Eşkazan E, Ocak V. [Pregnancy and epilepsy: Evaluation of 44 case]. *Cerrahpasa Journal of Medicine* 2004;35(3):126-30.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 9):117-24.
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13.
- Morrow JI, Craig JJ. Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(4):445-56.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343(22):1608-14.
- Kaaja E, Kaaja R, Hillesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60(4):575-9.
- Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. *Epilepsy Res* 1991;8(1):75-8.
- Pack AM. Therapy Insight: clinical management of pregnant women with epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(4):190-200.
- Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2006;52(1):57-64.
- EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354-60.
- Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol* 2005;62(8):1304-5.
- Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement): report of the Quality of Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;51(4):944-8.
- Fried S, Kozar E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27(3):197-202.
- Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs: analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 1988;29(4):459-67.
- Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999;46(5):739-46.
- Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33(2-3):145-58.

32. Yerby MS. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 2000;55(5 Suppl 1):S21-31.
33. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR. Birth weight in offspring of women with epilepsy. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):275-82.
34. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Kallen B. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia* 2000;41(7):854-61.
35. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45(10):1171-5.
36. Kalter H. Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25(2):131-282.
37. Pennell FB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003;61(6Suppl 2):S35-42.
38. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hillesma VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(9):981-90.
39. Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004848.
40. Dean JC, Hailey H, Moore SJ, Lloyd DJ, Turnpenny PD, Little J. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002;39(4):251-9.
41. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granström ML. Specific cognitive dysfunction in children with epileptic mothers. *Dev Med Child Neurol* 1990;32(5):403-14.
42. O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 2005;81(955):278-85.