







DOI: 10.38136/jgon.1005697

Gebelikte Epilepsi ve Antiepileptik Tedavinin Anne ve Yenidoğan Üzerine Etkisi
The Impact of Epilepsy and Antiepileptic Therapy in Pregnancy on Mother and NewbornDİLAY KARADEMİR ¹
MUSTAFA KARADEMİR ²
İREM KÜÇÜKYILDIZ ¹
NAZAN YURTCU ¹
İLKİN SEDA CAN ¹
ESRA GÜLTÜRK ³ Orcid ID:0000-0002-9813-4255
 Orcid ID:0000-0002-0734-9040
 Orcid ID:0000-0002-6604-0713
 Orcid ID:0000-0003-4725-043X
 Orcid ID:0000-0002-2029-7281
 Orcid ID:0000-0003-0978-3091¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas³ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Sivas**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada amaç epilepsi tanısı almış ve antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan gebelerde epilepsi hastalığının ve uygulanan antiepileptik tedavi protokolünün, anne, fetüs ve yenidoğan üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015- 2020 tarihleri arasında gebelik takipleri yapılan ve epilepsi tanısı alan 55 gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelerin yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, epilepsi tanı yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), gebelikte sigara kullanımı, gebelik öncesi nöroloji kontrolüne gidip gitmedikleri, gebelik boyunca görülen nöbetlerin türü, hangi trimesterde nöbet geçirildiği ve sıklığı, gebelik sürecinde kullandıkları AEİ'ler ve tedavi protokolleri, gebelikte folik asit kullanımı değerlendirildi. Çalışmaya alınan gebelerde takipleri sırasında ortaya çıkan obstetrik komplikasyonlar ve doğum haftaları kaydedildi. Yenidoğan 1.-5. dk. Apgar skorları, fetal malformasyonlar ve fetal distress gibi erken neonatal sorunlar değerlendirildi.

Bulgular: Yaşların ortanca değeri 26 (17-42) olarak bulunmuştur. Gebelik sayısının ortancası 2 (1-8)'dir. Doğum sayısının ortancası 1 (0-6)'dir. Çalışmaya alınan kadınların epilepsi tanı yaşlarının ortalaması ise 15 (3-29)'tir. Hastaların 34 (%61,9)'ü generalize, 2 (%3,6)'si parsiyel nöbet geçirmiştir. 19 (%34,5)'ü ise gebelik sürecinde nöbet geçirmemiştir. Gebelik takibi boyunca komplikasyon gelişenlerin ortalaması % 43,6, gelişmeyenlerin ortalaması % 56,4 bulunmuştur. Hamilelikte trimesterlerde geçirilen nöbet sayısı ile 1. dakika Apgar skoru arasında istatistiksel farklılık vardır ($p<0,05$). Hamilelikte kadınların nöbet geçirme sıklığı ile bebeklerde 1. dakika Apgar değeri arasında ters yönde zayıf anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($r=-0,351$; $p=0,009$) (Spearman Correlation test; $\alpha=0,01$).

Sonuç: Bu olguların takibi deneyimli obstetrisyen ve nörolog tarafından yapılmalıdır. Mümkünse epilepsi tedavisinde monoterapi uygulanmalı ve prekonsepsiyonel danışmanlık verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, gebelik, monoterapi, yenidoğan

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of epilepsy disease and the antiepileptic treatment protocol on the mother, fetus and newborn in pregnant women, diagnosed with epilepsy and taking antiepileptic drugs. (AED)

Materials and Method: 55 pregnant women who were followed up at Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between 2015 and 2020 and diagnosed with epilepsy were included in the study. Age of pregnant women, number of pregnancies, number of births, age at diagnosis of epilepsy, body mass index (BMI), smoking during pregnancy, whether they went to neurology control before pregnancy, type of seizures during pregnancy, seizures in which trimester and frequency, AED's used during pregnancy and treatment protocols, folic acid use in pregnancy were evaluated. Obstetric complications that occurred during the follow-up of the pregnant women included in the study and the weeks of delivery were recorded. Newborn 1.-5. min. Early neonatal problems such as Apgar scores, fetal malformations and fetal distress were evaluated.

Results: The median age was found to be 26 (17-42). The median number of pregnancies is 2 (1-8). The median of the number of births is 1 (0-6). The average age of epilepsy diagnosis of the women included in the study was 15 (3-29). Thirty-four (61.9%) of the patients had generalized and 2 (3.6%) partial seizures. 19 (34.5%) of them did not have seizures during pregnancy. The average of those who developed complications during pregnancy follow-up was 43.6%, and the average of those who did not develop was 56.4%. There is a statistical difference between the number of seizures in trimesters of pregnancy and the 1st minute Apgar score ($p<0.05$). A weakly significant inverse correlation was found between the frequency of seizures in women during pregnancy and the 1st minute Apgar value in infants ($r=-0.351$; $p=0.009$) (Spearman Correlation test; $\alpha=0.01$).

Conclusion: These cases should be followed up by an experienced obstetrician and neurologist. If possible, monotherapy should be applied in the treatment of epilepsy and preconceptional counseling should be given.

Keywords: Pregnancy, epilepsy, monotherapy, newborn

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Dilay Karademir

Adres:Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas/Merkez

E-mail: dr.dilaykarademir@gmail.com

Başvuru tarihi : 16/05/2022

Kabul tarihi : 07/10/2022

GİRİŞ

Epilepsi, kortikal nöronlardaki ani, tekrarlayıcı, normal olmayan ve aşırı elektriksel uyarım sonucu beklenmedik zamanda ortaya çıkan, nöbetlerle karakterize dramatik bir hastalıktır (1,2). Dünyada 15 milyon epilepsi hastalığına sahip kadının doğurduğu çağda olduğu bilinmektedir (3). Gebeliği komplike hale getirebilen bu durum, hem anne hem de fetüs ve yenidoğan açısından yaşamsal sorunlara neden olabilmektedir. Tüm dünyada gebelikte izlenen epilepsi prevalansı % 0,3-0,7 arasında rapor edilmiştir (4,5).

Epilepsi tedavisindeki güncel gelişmeler, epilepsi hastalığıyla yaşamına devam eden birçok kadının çocuk sahibi olmasına imkan tanımaktadır. Ancak genel popülasyona kıyasla antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan kadınların teratojenik ve nörogelişimsel olarak diğer gebelere kıyasla daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir. Epileptik gebeliklerin; düşük ağırlıklı bebek, intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gebelikte kanama, erken membran rüptürü gibi durumlarla da komplike olabildiğini gösteren çalışmalar da vardır (6,7).

AEİ tedavisi alan gebelerde monoterapi (Tek antiepileptik ilaç) alan ve hiç nöbet geçirmeyenlerde bebekte oluşabilecek zararın en düşük olduğu bildirilmiştir, ayrıca politerapi (Birden fazla antiepileptik ilaç kombinasyonu) alan ve buna rağmen birden çok nöbet geçiren annelerin bebeklerindeki gelişen malformasyonların diğerlerinden daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Bununla birlikte güncel çalışmalarda kullanılan ilaç sayısından ziyade, politerapiye eklenen sodyum valproad ve topiramad gibi ilaçların ana konjenital malformasyonların asıl nedeni olduğu üzerinde durulmaktadır (9).

Gebelikte nöbet sıklığı ile ilgili literatürde veriler farklılık gösterse de kadınların %22.7'sinde gebelik süresince epileptik nöbetlerde azalma olduğu, %24.1'inde nöbet sıklığında artış olduğu, %53.2'sinde ise hiçbir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (8). Gebe kalmadan 1 yıl öncesine kadar nöbet geçirmeyenlerin gebelik sürecinde % 80 ve daha az nöbet geçirdiği, nöbetlerin gebelik sırasında en sık doğum anında geçirildiği gösterilmiştir. Ayrıca gebelik sırasında geçirilen her nöbetin de anne ve bebek açısından risk oluşturduğu da bilinmektedir (9).

Gebelik sırasında geçirilen kontrolsüz tonik-klonik nöbetlerin; fetal bradikardi, asfiksi, düşük 1. dakika Apgar skoru hatta fetal ölüm gibi komplikasyonlara neden olabildiği gösterilmiş, sezaryen doğum oranlarını da artırdığı belirtilmiştir (8,10).

Epilepsiye bağlı gelişebilecek maternal ve fetal komplikas-

yonları engelleyebilmek veya azaltabilmek için gebe adayları konsepsiyondan önce iyice değerlendirilmeli, kişiye uygun antiepileptik tedavi protokolü ve dozu belirlenmelidir. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) tarafından 2016'da yayınlanan kılavuzda gebelik öncesi 5 mg / gün folik asit alımının, AEİ ile ilişkili bilişsel bozukluk riskini azaltmada yardımcı olabileceği bildirilmiştir (11,12).

Bu çalışmamızdaki amaç, epilepsi tanısı almış ve AEİ kullanan gebelerde epilepsi hastalığının ve uygulanan antiepileptik tedavi protokolünün, anne, fetüs ve yenidoğan üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015- 2020 tarihleri arasında gebelik takipleri yapılan ve epilepsi tanısı alan ve düzenli antiepileptik tedavi alan 55 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan alındı (17.06.2020 tarih ve 2020-06/11 sayılı etik kurul onayı). Hastalara ait veriler hastane arşivinde yer alan hasta dosya kayıtlarından sağlandı. Eksik verileri olan hastalara telefonla ulaşılarak veriler tamamlandı.

Epilepsi tanısı olup da düzenli ilaç kullanmayanlar, nöbetleri komplike edebilecek sistemik hastalığı olanlar ve psikiyatrik hastalık nedeniyle ilaç kullanan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Gebelerin yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, epilepsi tanı yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), gebelikte sigara kullanımı, gebelik öncesi nöroloji kontrolüne gidip gitmedikleri, gebelik boyunca görülen nöbetlerin türü, hangi trimesterde nöbet geçirildiği ve sıklığı, gebelik sürecinde kullandıkları AEİ'ler ve tedavi protokolleri, gebelikte folik asit kullanımı değerlendirildi. Çalışmaya alınan gebelerde takipleri sırasında ortaya çıkan obstetrik komplikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin ölüm, doğumun normal spontan vajinal doğum veya sezaryenle gerçekleştirilmesi ve doğum haftaları kaydedildi. Yenidoğan 1.-5. dk. Apgar skorları, fetal malformasyonlar ve fetal distres gibi erken neonatal sorunlar değerlendirildi. 37. haftadan önceki doğumlar erken doğum olarak kabul edildi ve doğum haftasına göre % 10 persentilin altındaki doğum intrauterin gelişme geriliği olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden ölçümle belirtilenlerde arit-

metik ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri sayımla belirtilen kategorik değişkenler için sayı ve yüzde verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile sınıanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde Monte Carlo Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 55 gebe kadın alınmıştır. Yaşların ortanca değeri 26 (17-42) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan kadınların epilepsi tanı yaşlarının ortalaması ise 15 (3-29)'tir.

Hastaların 34 (%61,9)'ü generalize, 2 (%3,6)'si parsiyel nöbet geçirmiştir. 19 (%34,5)'u ise gebelik sürecinde nöbet geçirmemiştir. Hastaların kullandıkları tedaviye (Monoterapi/politerapi/ilaç almayan) göre demografik ve klinik bilgileri ayrıntılı olarak Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Çalışma gruplara göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	Politerapi (n=6)	Monoterapi (n=36)	Hiç ilaç almayan (n=13)	Toplam (N=55)	P
Yaş (yıl) *	27,5 (22-42)	29 (20-39)	23 (17-36)	26 (17-42)	0,217 ^a
Gravide *	2,5 (1-4)	2 (1-6)	1 (1-8)	2 (1-8)	0,356 ^a
Parite *	1 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-6)	1 (0-6)	0,632 ^a
Epilepsi tanı yaşı (yıl) *	15 (3-20)	15,5 (5-29)	14 (10-28)	15 (3-29)	0,567 ^a
BKI (kg/m ²) *	32 (25,3-42,7)	27,8 (20-38)	29,5 (21,5-35,1)	28,7 (20-42,7)	0,144 ^a
1.dakika Apgar skoru*	7 (5-8)	8 (3-9)	7 (4-9)	8 (3-9)	0,009^a
5. dakika Apgar skoru*	8,5 (6-9)	9 (5-10)	8 (7-10)	9 (5-10)	0,012^a
Sigara **					
Aktif	1 (%9,1)	7 (%63,6)	3 (%27,3)	11 (%20,0)	0,639 ^b
Pasif	3 (%20,0)	10 (%66,7)	2 (%13,3)	15 (%27,3)	
Hiç içmemiş	2 (%6,9)	19 (%65,5)	8 (%27,6)	29 (%52,7)	
Gebelik öncesi nörolojik kontrol **					
Evet	2 (%9,5)	17 (%81,0)	2 (%9,5)	21 (%38,2)	0,124 ^b
Hayır	4 (%11,8)	19 (%55,9)	11 (%32,3)	34 (%61,8)	
Gebelikte folik asit kullanımı **					
Evet	4 (%11,1)	25 (%69,4)	7 (%19,5)	36 (%65,5)	0,597 ^b
Hayır	2 (%10,5)	11 (%57,9)	6 (%31,6)	19 (%34,5)	
Doğum haftası **					
<37 hafta	4 (%25,0)	10 (%62,5)	2 (%12,5)	16 (%29,1)	0,039^b
≥37 hafta	2 (%5,1)	26 (%66,7)	11 (%28,2)	39 (%70,9)	
Doğum şekli **					
NVD	2 (%9,5)	15 (%71,4)	4 (%19,0)	21 (%38,2)	0,760 ^b
C/S	4 (%11,8)	21 (%61,8)	9 (%26,5)	34 (%61,8)	
Gebelik komplikasyonu **					
Var	1 (%4,2)	15 (%62,5)	8 (%33,3)	24 (%43,6)	0,064 ^b
Yok	5 (%16,1)	21 (%67,7)	5 (%16,1)	31 (%56,4)	
Major malformasyon **					
Var	4 (%33,3)	4 (%33,3)	4 (%33,3)	12 (%21,8)	0,006^b
Yok	2 (%4,7)	32 (%74,4)	9 (%20,9)	43 (%78,2)	
Fetal distress **					
Var	4 (%28,6)	5 (%35,7)	5 (%35,7)	14 (%25,5)	0,011^b
Yok	2 (%4,9)	31 (%75,6)	8 (%19,5)	41 (%74,5)	

* Ortanca (Minimum - Maksimum)

** Frekans (Yüzde)

^aKruskal – Wallis H testi

^bKi-Kare testi

BKI: Beden kitle indeksi; NVD: Normal vajinal doğum; C/S: Sezaryen doğum

Gebelik trimesterine göre incelendiğinde tüm trimesterlerde nöbet geçirenlerin yenidoğanlarında majör malformasyon görülme durumu % 100 dür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hamilelikte nöbet geçirme durumu ile major malformasyonun değerlendirilmesi Monte Carlo Chi-Square test; Fisher Exact test; $\alpha=0,05$; *farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Hamilelikte nöbet geçirme durumu	Majör malformasyon			p
	n(%)	Yok(%)	Var n(%)	
Hayır	19(34,5)	15 (83,3)	3(16,7)	0,731
Evet	36(65,5)	28(75,7)	9(24,3)	
Gebelikte nöbet geçirilen haftalar				
2. trimester	6(10,9)	5(83,3)	1(16,7)	0,026*
3. trimester	15(27,3)	12(75,0)	3(25,0)	
1.ve 2. trimester	7(12,7)	6(85,7)	1(14,3)	
2. ve 3. trimester	5(9,1)	5(100,0)	0(0,0)	
Tüm trimesterler	3(5,5)	0(0,0)	3(100,0)	
Hiç nöbet yok	19(34,5)	15(83,3)	4(16,7)	

Alınan tedaviye göre (Politerapi/monoterapi/hiç tedavi almayan) dağılımları her ikisi için de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Politerapi alanlar % 10,9, monoterapi alanlar % 65,5 ve hiç ilaç almayanlar % 23,6'dır.

Gebelik takibi boyunca komplikasyon gelişenlerin ortalaması % 43,6, gelişmeyenlerin ortalaması % 56,4 bulunmuştur.

Gebelerin % 29,1'i 37. gebelik haftası öncesi doğum yaparken % 70,9'u 37. gebelik haftasında veya daha sonra doğum yapmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Kadınların % 38,2 si normal vajinal doğum, % 61,8'i ise sezaryen doğum yapmıştır. Yenidoğan 1.dakika Apgar skoru 8 (3-9), 5.dakika Apgar skoru 9 (5-10) olarak bulunmuştur.

Yenidoğanlarda majör malformasyon görülenlerin oranı % 21,8 iken, görülmeyenlerin oranı % 78,2'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Yenidoğanların %25,5'de fetal distres geliştiği görülürken, %74,5'inde gelişmediği görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Majör malformasyon olanlarda ($n=12$) nöbet geçirme sıklığının (geçirilen nöbet sayısının) medyan değeri 1,5 (min=0-maks=9), Majör malformasyon olmayanlarda ($n=43$) medyan değeri 1,0 (min=0-maks=5)'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,120$).

Hamilelikte trimesterlerde geçirilen nöbet sayısı ile 1. dakika Apgar skoru arasında istatistiksel farklılık vardır ($p<0,05$). Bu farklılığı yaratan gruplar tüm trimesterlerde nöbet geçirenler ile hiç nöbet geçirmeyenler, 2. ve 3. trimesterde geçirenler, sadece 2. trimesterde geçirenler ve sadece 3. trimesterde geçirenlerdir (Tablo 3).

Tablo 3. Hamilelikte trimesterlerdeki nöbet sayısı ile 1. dakika Apgar skoru değerlendirilmesi

Kruskall Wallis; Mann whitney U testi ; $\alpha=0,05$; *farklılık istatistiksel olarak anlamlı

	n(%)	Medyan (min-max.)	p
2. trimester ¹	6(10,9)	8,5(5-9)	0,044*
3. trimester ²	15(27,3)	8,0(5-9)	
1.ve 2. trimester ³	7(12,7)	7,0(5-8)	
2. ve 3. trimester ⁴	5(9,1)	8,0(4-9)	
Tüm trimesterler ⁵	3(5,5)	8,0(4-5)	
Hiç nöbet yok ⁶	19(34,5)	8,0(3-9)	
Toplam	55(100)	8,0(3-9)	

Hamilelikte kadınların nöbet geçirme sıklığı ile bebeklerde 1. dakika Apgar değeri arasında ters yönde zayıf anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($r=-0,351$; $p=0,009$) (Spearman Correlation test; $\alpha=0,01$).

TARTIŞMA

Epileptik gebeliklerin büyük bölümü gebeliği boyunca bir komplikasyon yaşamayıp, sağlıklı bir bebek doğurmaktadır. Ancak normal gebeler ile karşılaştırıldığında, kontrolsüz nöbetleri olan epileptik gebelerde maternal mortalite 10 kat daha yüksek bulunmuştur (13). Tonik-klonik nöbetler fetusta hipoksiye ve laktik asidoza sebep olur ve asfiksiye yol açabilir (9).

Gebelikte AEİ kullanımı hem anneyi hem de fetüsü olumsuz nöbet sonuçlarından korumaktadır (14). Ancak artan fetal konjenital malformasyonlardan ve gebelik komplikasyonlarından da yine kullanılan AEİ'ler, geçirilen nöbetler ve annenin epilepsiye yatkınlık oluşturan genleri sorumlu tutulmaktadır (15). Bu yüzden epilepsi hastası olan ve gebelik planlayan tüm kadınlar gebe kalmadan nöroloji ve kadın doğum uzmanı tarafından ayrıntılı değerlendirilmeli ve kar/zarar oranına göre uygun medikal tedavi protokolü başlanmalıdır. Epileptik gebeler gerek kullanılan AEİ'lerden dolayı gerekse nöbetlerin oluşturduğu risklerden dolayı yüksek riskli gebeler olarak kabul edilip daha yakın takibi sağlanmalıdır.

Çilliler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebeliklerin % 8'inde 1. trimesterde, % 24'ünde 2. trimesterde, % 14'ünde 3. trimesterde, % 54'ünde tüm trimesterlerde nöbet geçirdiklerini tespit edilmiştir (16). Literatürde başka bir çalışmada ise 38 epileptik gebenin nöbetlerinin % 47,3'ünü ilk trimesterde geçirdiği görülmüş, en az nöbetin ise 3. trimesterde geçirildiğini belirlemişlerdir (12). 42 ülkeden 3784 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada geçirilen nöbetlerin parsiyel epilepsilerde idiopatik jeneralize nöbeti olanlara göre daha fazla olduğu izlenmiştir (17). Çalışmamızda, sadece 1. trimesterde nöbet geçiren hiç gebe yokken, geçirilen nöbetlerin %10,9'u 2. trimesterde, %27,3'ü 3. trimesterde, %21,8'i birden fazla trimesterlerde olduğu görüldü. Gebelerin %5,5'inin tüm trimesterlerde nöbet geçirdiği dikkati çekti. %34,5'i ise gebelik süresince hiç nöbet geçirmemişti. Bu nöbetlerinse % 61,9 ($n=34$)'ünün generalize, % 3,6 ($n=2$)'sının parsiyel nöbet olduğu belirlendi. Bu bulgular parsiyel epilepsisi olan gebelerin gebeliklerinde yaklaşık olarak % 93 oranında jeneralize nöbet geçirdiklerini gösteren birçok çalışmayla uyumlu bulunmuştur (5,18).

Epilepsinin tek başına malformasyon oluşturduğuna dair veriler

yetersiz olsa da major malformasyonların görülme olasılığı ilaçsız epileptik gebelerde benzerken, herhangi bir AEİ kullanan gebede ise 2-3 kat arttığı izlenmiştir (19). Tonik-klonik nöbet sayısı arttıkça ve süresi uzadıkça maternal ve fetal hipoksi, asidoza sebep olabilir. Bazı çalışmalarda maternal nöbetlerin fetüs üzerinde malformasyona sebep olmayacağını söylemektedir (20). Ancak organogenezis dönemine denk gelen kontrolsüz nöbetlerinse fetusta malformasyona sebep olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Literatürde birçok çalışma epilepside kontrolsüz nöbetlerin gebelikte preeklampsi, düşük, postpartum aşırı kanama gibi komplikasyonları artırdığını; erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliğine ve asfiksi nedeniyle yenidoğan yoğun bakıma ihtiyaca sebep olduğunu ispatlanmıştır (1,21,22). Yine birçok çalışmada bu olumsuzlukların ve konjenital anomalilerin monoterapide görülme ihtimalinin daha az olduğu ispatlanmıştır (17). Epilepsiye sahip gebelerde monoterapi ile nöbetlerin kontrol altına alınabileceği aynı zamanda gebelik komplikasyonlarının daha az olacağını bildiren yurt dışı ve yurtiçi çalışmalar da mevcuttur. Gebelikte ilk tercihin düşük doz monoterapi olması gerektiği ve ilacın gebelikte düzenli kullanımı konusunda literatür fikir birliği içerindedir (9,15,17,23). Biz de bu çalışmada gebeliğinde nöbet geçiren ve geçirmeyen epileptik annelerin yenidoğanlarında majör malformasyon görülmesi açısından anlamlı bir farka rastlamadık ($p>0,05$). Nöbet sıklıklarının artması ile yenidoğanda majör malformasyon görülme riskli açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Birçok çalışma; özellikle tonik klonik nöbetlerin doğum sırasında gerçekleştiği zaman geçici neonatal asfiksiye neden olduğunu doğrulamışlardır. Bu yüzden 5. dakika Apgar skorları ortalama 7 bulunmuştur. 10. dakika Apgar skorları artarak 8-9'a ulaşmıştır (1). Öte yandan Türkiye'de yapılan kontrollü bir çalışmada ise 5. dakika Apgar skoru <5 olanların oranının epileptik grupta sağlıklı gruba göre yaklaşık olarak %10 daha fazla olduğu görülmüştür (12). 1. Dakika Apgarına bakılan başka bir çalışmada da 1. dakika Apgar ortancaları 8 (min.-max 4-9), 5. dakika ortancaları 9 (min.-max 6-10) bulunmuş (24). Sonuç olarak literatüre bakıldığında gebeliğin son dönemlerinde geçirilen generalize nöbetlerin fetüs üzerinde fetal distress yarattığı, tekrarlayan nöbetlerinse kümülatif etkisinden dolayı Apgar skorlarında minimal bir düşüşe sebep olduğu ancak bu durumun kalıcı bir probleme sebep olmadığı ve Apgar skorlarının AEİ kullanan grupta 1. dakikada anlamlı olarak daha düşük çıkarsa da 5. ve 10. dakikada arttığı ve anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmektedir (25–28). Bizim çalışmamızda da bu duru-

mu destekler sonuçlar bulunmuştur. 1. dakika Apgar 8 (3-9), 5. dakika Apgar 9 (5-10) olarak tespit edilmiştir. Artan nöbet sayısı ve bu nöbetlerin gebeliğin son dönemlerinde olmasının, 1. dakika Apgar skorlarında azalmayla ters olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların nöroloji kontrollerine düzenli gitmedikleri, değişen ilaç konsantrasyon miktarının ayarlanamaması ve gebelikteki fizyolojik değişikliklerden dolayı nöbet sayılarının arttığı düşünülmektedir. Gebelikte artan renal klirens nedeniyle kullanılan ilacın konsantrasyonu azalmaktadır. Bu durum ise artan nöbetler ve sonucunda daha ciddi problemlere yol açabilmektedir (29).

Artan kontrolsüz tonik-klonik nöbetler 'Epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP)'e neden olabilmektedir. Epilepside ani beklenmeyen ölüm (SUDEP) şu şekilde tanımlanır: "Otopsi ile belgelenmiş status epileptikus olmayan, epilepsili bir hastada nöbet kanıtı olsun veya olmasın ani, beklenmedik, travmatik olmayan, muayenede toksikolojik veya anatomik bir ölüm nedeni tespit edilmeyen ve boğulma dışı ölüm" (30). Ayrıca epileptik sürenin uzun olması, genetik temel, politerapinin de SUDEP için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Ancak gebeliğin tek başına SUDEP'e neden olup olmadığı hakkında ise yeterli veri mevcut değildir (31). Uygun AEİ tedavisinin başlanması ise SUDEP ihtimalini 7 kat azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32). Tanaka ve arkadaşları 2021'de yayınlanan bir çalışmada 2010- 2018 yılları arasında 407 anne ölümünü araştırmışlar ve bu ölümlerin 6 tanesinin SUDEP' e bağlı olduğunu bulmuşlardır (31). Türkiye'de ise yapılan bir çalışmada Yucel ve arkadaşları 2012- 2019 yılları arasında 13 epilepsili gebe ölümü tespit etmiş ve bunun büyük bir kısmının SUDEP' e bağlı olduğunu altını çizmişlerdir (33). Tüm bu bilgiler ışığında gebeliğin tek başına SUDEP' e neden olmayacağı ancak antiepileptik tedaviyi bırakmak, kontrollere düzenli gitmemek ve uygun tedavi seçiminin yapılmaması gibi durumlarda artan komplikasyonların SUDEP' e neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Gebeye verilecek olan monoterapi-politerapi seçeneklerinin oluşturacağı riskler ile nöbetlerin oluşturacağı problemler iyi değerlendirilmelidir. Mümkünse kişinin nöbet tipine uygun en düşük dozda monoterapi ilk tercih olmalıdır.

Çalışmamızda monoterapi alanların oranı % 65,5 (n=36), politerapi alanların oranı %10,9 (n=6) ve hiç tedavi almayanların oranı % 23,6 (n=13)'dir. Literatüre bakıldığında çalışmalarda politerapi alan gebelerde malformasyon riskinin monoterapi alanlara göre daha fazla olduğu görülmektedir (5,34). Biz de bu çalışmada politerapi alanlarda görülen malformasyon oranını

nı %33,3 (n=4) monoterapi alanlarda malformasyon oranını da %33,3 (n=4) bulduk. Literatürle sonucumuz arasındaki farkın politerapi alan hasta sayısının az olması ve ilaç dağılımındaki farktan kaynaklandığını düşünüyoruz. Ancak genel olarak bakıldığında hiç AEİ almayanlarda alanlara göre %78,2 oranıyla daha az majör malformasyon görülmesi de literatürü destekler niteliktedir (15).

Literatüre bakıldığında politerapi veya monoterapi alanlarda hiç ilaç almayanlara göre, politerapide ise monoterapiye göre daha fazla gebede düşük, düşük kilolu bebek (SGA), 37 haftadan önce doğum, fetal distres ve sezaryen oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. İlaç kullanmayan epileptik grupla kullanılan grup karşılaştırıldığında AEİ kullanan grupta hipertansiyon, üçüncü trimester kanamaları, doğum sonu uterin atoni daha sık görülmüştür (1,22). Monoterapi ve politerapi alan epileptik gebeler arasında takipler sırasında rastlanan gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark görmesek de en çok tespit edilen komplikasyonlar; oligohidramniyoz, SGA bebek, gebelik sırasında vajinal kanama, postpartum atoni, preeklampsi ve erken membran rüptürü olarak sayılabilir. Hastaların sosyal durumu, bilgi düzeyi kontrollerine düzenli gelmelerine etki etmiş olabilir. Bu durumun da gebelik komplikasyonlarının tespitini azalttığı düşünülmektedir.

AEİ alanlarda sezaryen doğum oranları yüksek olsa da sezaryen endikasyonlarının epilepsi ile ilgisi hakkında yeterli veriye ulaşılamamıştır. Doğum anında generalize nöbet ihtimali arttığı, artan fetal distres ve hekim kaygısından dolayı epileptik gebelerde doğumun sezaryen ile sonuçlanmış olma ihtimali yüksektir.

Literatürde birçok çalışmada AEİ kullanan epileptik gebelerde SGA bebek ve erken doğumun arttığının gösterilmesi bu endişeyi daha çok artırmaktadır (6,22,28). Ayrıca epilepsili gebelerde epilepsi hastalığı olmayan gebelere göre erken doğum yapma açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (10). Çalışmamızda sezaryen ile doğum oranında normal vajinal yolla doğum oranına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olması bu durumu desteklemektedir. 55 çalışma hastamızın %29,1 (n=16)'i erken doğum yapmıştır. Bunu sırasıyla monoterapi alanlar, politerapi alanlar, hiç AEİ kullanmayanlar oluşturmuştur. Bulgumuzun literatürle uyumlu olmamasında hasta popülasyonun yetersizliği ve erken doğum endikasyonları verilerinde eksiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Epileptik gebelerde özellikle AEİ kullananlarda 1. ve 5. dakika Apgarların daha düşük olduğu ve fetal distres gelişenlerin sayısının daha çok olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur.

Çalışmalarda genel olarak 1. dakika Apgar ortalaması 7'nin altında, 5. dakika Apgar ortalaması 7 bulunmuştur. 10. dakika Apgarlarda hafif bir artış bulunmuş ama anlamlı fark çıkmamıştır (10,19,27,28,35). Biz de bu çalışmada 1. dakika Apgar ortalamasını politerapi alan gebelerde 7, monoterapi alan gebelerde 8 bulduk. 5. dakika Apgar ortalaması politerapi alan gebelerde 8,5, monoterapi alan gebelerde 9 idi. Ayrıca AEİ kullanan epileptik gebelerin yenidoğanlarında fetal distres gelişme oranını hiç ilaç kullanmayan epileptik gebelere göre anlamlı derece de yüksek bulduk. Politerapi alan hastalarda monoterapi alan hastalara göre düşük Apgarla doğum oranının anlamlı olarak daha fazla olması literatürü desteklemektedir.

Epilepsiye sahip AEİ kullanan gebeler fetal anomali açısından gebelik dönemindeki rutin kontrolleri ve tarama/tanı testlerinin önemi ve devamlılığı konusunda bilgilendirilmelidir (2). Gebe takibinde konjenital malformasyonların ve kromozomal anomaliilerin araştırılmasında serolojik testler, usg takipleri ve amniyon mayi analizinde değişiklikler tespit edilebilir. 14- 16. gebelik haftalarında alfa fetoprotein düzeyine bakılmalı ve yapısal anomaliiler açısından 18-22. gebelik haftalarında detaylı ultrason ve fetal ekokardiyografi incelemeleri yapılmalıdır. Ultrasonografi değerlendirmesinde, fetal yüzün görüntülenmesi ve fetal ekokardiyografi önemlidir (36). Yine literatür gebelikte rutin tarama testlerinin öneminin altını çizirken, gebelikten 3 ay önce 0.4-0.8 mg/ gün folik asit desteğinin ve gebeliğin 36. haftasından itibaren K desteğinin gerekliliği aynı fikirdedir (3,8,37).

SONUÇ

Yaptığımız çalışmada ve incelenen literatür sonucunda, epilepsi tanılı annelerin çoğunlukla sağlıklı bir gebelik geçirdiği ve sonrasında sağlıklı bir bebek dünyaya getirdikleri görülmüştür. Ancak gebelik süresince epilepsi nöbetleri kontrol altına alınmayan ve tedavi için birden fazla antiepileptik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon ve fetal distres görülme olasılığı daha yüksektir. Epilepsi tanılı gebelerde gebelik öncesi danışma, gebelik takibinde çok büyük önem arz etmektedir. Epilepsi tanılı anneler gebelik planladıklarında, gebe kalmadan önce iyi bir nörolojik muayeneden geçirilmeli ve elektroensefalografi vb. tanısız yöntemlerle ayrıntılı tetkik edilerek mümkünse tedavi monoterapi ile sınırlandırılmalıdır. İlaç pozolojisi ve tedavi protokolündeki değişikliklerin gebelik öncesinde tamamlanması sağlanmalıdır.

Konjenital anomaliilerin ve fetal gelişme geriliklerinin tesbiti açısından gebelik süresince anne ayrıntılı fetal USG ile izlenmelidir. Bu olguların takibi tecrübeli kadın hastalıkları ve doğum

uzmanları ile epilepsi alanda uzmanlaşmış nöroloji doktorları tarafından oluşan iyi bir ekip çalışması gerektirmektedir.

Yaptığımız çalışmanın daha fazla sayıda hastaya ulaşarak ve çok merkezle birarada yapılması daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi açısından önemlidir. Epilepsi tanısı olan gebelerin sıkı ve düzenli kontrol altında tutulabilmesi için aileye prekonsepsiyonel danışmanlık sağlanması son derece önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Siddiqi M, Zaman Q, Mehboob N, Mansoor S. A Registry of Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Epileptic Women from Pakistan. *J Neurol Neurosci*. 2019;10(04):1-6.
- Gebelik E. Epilepside Gebelik, Doğum ve Doğum Sonu Sürecin Yönetimi ve Bakımı. 2018;49(1):117-25.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennell PB, et al. Global Survey of Guidelines for the Management of Epilepsy in Pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):366-70.
- Kuszniir Vitturi B, Barreto Cabral F, Mella Cukiert C. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2019;69(May):251-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.009>
- Chawla L. Maternal and Fetal Outcomes of Women with Epilepsy: Study from a Tertiary Care Center in India. *Obstet Gynecol Int J*. 2015;3(1):223-7.
- Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017;82(3):457-65.
- Melikova S, Bagirova H, Magalov S. The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Child's Nerv Syst*. 2020;36(4):775-82.
- Laganà AS, Triolo O, D'Amico V, Cartella SM, Sofo V, Salmeri FM, et al. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):493-503.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019;60(12):2343-5.

10. Crawford P. CPD - Education and self-assessment epilepsy and pregnancy. *Seizure*. 2001;10(3):212–9.
11. RCOG. Epilepsy in Pregnancy (GTG No.68). 2016;(68). Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf
12. Özdemir S, Balç O, Tazegül A, Said M, Demir A, Yüksekaya HA. Assessment of Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancies Complicated by Epilepsy. 2010;(April):8–13.
13. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* [Internet]. 2015 Sep;72(9):981–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147878>
14. Enquiries C. Saving Mothers' Lives. 2011;118(March):2006–8.
15. Kazandı M, Ulusoy D, Mermer TK, Mete TL. Epilepsi Tanısı Almış Kadınlarda Gebelik Sonuçlarının Retrospektif Analizi *Mert*. 2009;(0542).
16. Çilliler AE. Epilepsy and Pregnancy: A retrospective analysis of 101 pregnancies. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2018;25(2):69–75.
17. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621–7.
18. Watila MM, Beida O, Kwari S, Nyandaiti NW, Nyandaiti YW. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: One year prospective study. *Seizure* [Internet]. 2015;26:7–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.007>
19. Pennell PB. Pregnancy , Epilepsy , and Women ' s Issues. :697–714.
20. Steegers-Theunissen RPM, Renier WO, Borm GF, Thomas CMG, Merkus HMWM, de Coul DAWO, et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: A multi-centre prospective study. *Epilepsy Res*. 1994;18(3):261–9.
21. Goodlin RC, Heidrick WP. Fetal malformations associated with maternal hypoxia Schmidt ' s syndrome presenting with intrauterine growth retardation and postpartum addisonian crisis. 1984;228–9.
22. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579–88.
23. Tatum WO. Use of antiepileptic drugs in pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(7):1077–86.
24. Kahvecioğlu D, Tatar Aksoy H, Keskin Güler S, Yılmaz A, Çalışkan Ş, Alioğlu B. Neonatal Outcomes of Epileptic Mothers' Infants in the Tertiary Level Of Neonatal Intensive Care Unit: Results from Single Center. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg*. 2018;10(2):75–80.
25. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(5):415–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
26. Bayrak M, Bozdağ H, Karadağ C, Gunay T, Goynumer G. Retrospective Analysis of Obstetric and Perinatal Outcomes in Pregnant Women with Epilepsy. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg*. 2014;6(3):127–32.
27. Borthen I, Erik Gilhus N. Pregnancy complications in patients with epilepsy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(2):78–83.
28. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: Nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf*. 2013;36(5):359–69.
29. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Epilepsy & Behavior Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2013;29(1):13–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.026>
30. Edey S, Moran N, Nashef L. BRIEF COMMUNICATION SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. 2014;55(7):72–4.
31. Tanaka H, Katsuragi S, Hasegawa J, Tanaka K, Nakamura M. brain sciences Maternal Death Related to Sudden Unexpected Death in Epilepsy : A Nationwide Survey in Japan. 2021;1–5.
32. Pensel MC, Nass RD, Taubøll E, Aurlieu D. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2020;0(0):1. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1754195>
33. Yuçel A, Tanacan A, Atalay F, Altınboga O, Koksall Z, Buz M, et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*

- and Reproductive Biology Maternal deaths with epilepsy : A population-based study in Turkey. *Eur J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;258:33–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.045>
34. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193–8.
35. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2130–9.
36. Özkan E. Epilepsili Kadınlarda Gebelik ve Hemşirelik Bakımı Pregnancy and Nursing Care for Women with Epilepsy. 2021;6(1):83–9.
37. Madazli R. Gebelik ve epilepsi : 44 olgunun değerlendirilmesi. 2014;35(March):126–30.