

Bölüm 14

GEBELİK VE EPİLEPSİ

Bergen LALELİ KOÇ¹

Epilepsi, genel nüfusun yaklaşık %1'ini etkiler ve gebeliğin en sık görülen nörolojik komplikasyonudur. Epilepsisi olan insanların büyük bir kısmı, antiepileptik ilaçlarını (AEİ) kullandığı süre boyunca uzun süreli nöbet remisyonuna sahip olmaktadır. Bu durumda olan epilepsili kadınlar da hastalıklarından etkilenmiş olsalar da kronik hastalığı olmayan kadınlarda olduğu gibi aile planlaması yapabilmekte ve bir gün çocuklarını ellerine alma umudu ile yaşamaktadırlar. Bu hastalara tıbbi durumları hakkında bilgi verirken mevcut tıbbi durumlarında gebe kalmalarının güvenli olup olmadığı ve en uygun AEİ tedavisi konusunda bilgilendirmek gerekmektedir. Burada önemli olan bir konu da gebeliklerin en az yarısı planlanmamış gebelik olduğu için bu bilgilerin verilmesi ve tartışılması gerekirse klinisyen tarafından başlatılmalı, mümkünse gebelik çağında olan kadın hastaların her klinik değerlendirilmelerinde gündeme getirilmeli ve tedavileri doğurganlık çağında gebelik için optimize edilmelidir.

Çocuk doğurma kararı çok kişisel, duygusal ve aile yaşamı için de temel bir durumdur. Epilepsili kadınlarda gebelikte birçok risk söz konusu olmaktadır. Epilepsinin tedaviye dirençli olup olmaması, çoklu AEİ kullanımı, epileptik nöbetlerin sıklığı ve şiddeti risk durumunu doğrudan etkilemektedir. Hem annenin hem de fetüsün sağlığı risk altında olmaktadır (1). Epilepsi ile ilişkili stigma, kişilerarası ilişkiyi etkilemekte, evlilik durumu, ekonomik statü ve gebelik kalma isteğini etkileyebilmektedir. Bu psikososyal faktörler bu sonuçlara katkı sağlamakla birlikte reproduktif endokrin sistemin epilepsili kadınlarda bozulduğuna dair mantıklı bir hipotez de mevcuttur. 2018 yılında yapılan bir çalışmada Epilepsili kadınlardaki gebeliklerin %81.5'i kontrol grubunda da gebeliklerin %81.5'i canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmaya göre hiçbir epilepsi faktörü anlamlı farklılığa yol açmamıştır ancak bu çalışmada hastaların çoğunluğu ya levetirasetam ya da lamotrijin monoterapisinde olan hastalardır (2). Kullanılan AEİ tedavisi ve politerapi durumu düşük fertilitite ile ilişkilidir. Örneğin fenobarbital kullanımı düşük infertilite ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fenobarbital alan kadınların yarısı yıllarca denemelerinde rağmen gebe kalamamışlardır (3). Gebeliğin canlı doğum ile

¹ Dr. Bergen Laleli Koç, Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji, bergen.laleli@gmail.com

sonuçlanması oranı da AEİ tedavisine göre değişmektedir. 2019 yılındaki Amerika Birleşik Devletleri epilepsi doğum kontrol kayıtlarına göre gebelikte canlı doğum oranının lamotrijinde %89.1, valproatta ise %63.3 olduğunu göstermiştir (4).

Kontrasepsiyon ve aile planlaması

Aile planlaması yapabilmek, doğurganlık çağındaki kadınlarda istediği sayıda çocuk sahibi olabilmek ve doğumlar arasındaki süreyi ayarlayabilmek imkânını verir. Epilepsili gebelerin yarısından fazlası planlanmamış gebelik olarak gelmektedir genel popülasyonda da gebeliklerin yarısı planlanmamış gebelik olarak gelmektedir (5). Epilepsili gebe kadınlarda iyi planlanmış bir gebelik, AEİ kullanımını, nöbet sıklığını azaltarak gebelik sürecinin daha az riskli geçmesini sağlayacaktır. Genel popülasyonda planlanmamış gebeliğin kötü fetal ve maternal etkileri olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında erken doğum eylemi ve düşük doğum ağırlığı gelmektedir. Ayrıca gebe kadınlarda planlanmamış gebelikte spontan fetal kaybın iki kat fazla olduğu da bulunmuştur. İşte bu yüzden aile planlaması özellikle gebe kadınlarda önemli olmaktadır (5).

Kontrasepsiyon yöntemleri

Gebe kadınlarda birçok kontrasepsiyon yöntemi kullanılabilir. En yaygın kullanılan kontraseptifler arasında oral kontraseptifler, dermal yamalar, depo medroksiprogesteron asetat enjeksiyonları, vaginal intrauterin cihazlar gelmektedir. Genel olarak uzun etkili geri dönüşümlü kontraseptifler en az başarısızlık oranlarına sahiptir. En etkisiz metod olarak kondomlar, geri çekme ve ovulasyon günü hesaplamaya bağlı metodlar gelmektedir. Genel popülasyonda hormonal kontraseptiflerin başarısızlık oranları %6-9 arasında değişmektedir (3). Ancak epilepsili kadınlarda hormonal kontraseptiflerin kullanımında ilaç etkileşimlerinden dolayı ayrıca önem göstermek gerekmektedir. Enzim inhibe edici AEİ'ler ile enzim aktivite edici AEİ'ler kullanımında hormonal kontraseptiflerin etkinliği de değişecektir. Oral kontraseptifler bağırsaklar tarafından emilmektedirler ve CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmektedir. CYP3A4 enzimini indükleyen antiepileptik ilaçların kullanımında kontraseptiflerin hepatik metabolizmaları aktive olacaktır ve dolaşımdaki seviyeleri azalacak, yoğunlukları azalacak ve potansiyel olarak etkisizlik riskleri artacaktır. Enzim indükleyici AEİ kullanan hastaların hormonal kontraseptif kullanırken yüksek dozda kullanmaları önerilmektedir. En az 50 mcg etinil estradiol kullanmaları ve kondom gibi ek bir koruyucu yöntem kullanmaları önerilmektedir. Levoneorgestrel rahim içi araçlar etkinlikle kullanılabilir ancak sadece progesteron içeren haplar, progestin/progesteron implantlar, kombine kontraseptif yamaların etkinlikleri azaldığı için

önerilmemektedir. Lamotrijin, levetirasetam, zonisamid gibi CYP3A4 indüklemeyen AEİ'ler, hormonal ilaçlar da önemli bir etki yapmamaktadırlar. Tablo 1 de enzim indükleyici ve enzim indüklenme özelliği olmayan AEİ'ler hakkında bilgi verilmiştir.

Tablo1. Antiepileptik ilaçlar ile hormonal kontraseptiflerin etkileşimi	
Antiepileptik ilaçlar	Birlikte hormonal kontraseptif kullanırken dikkate alınacaklar
Enzim indükleyici olanlar Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon, okskarbazepin, topiramamat (≥200 mg)	En az 50 mcg estradiol içeren yüksek doz ilaçlar kullanılmalı Eğer depo medroksiprogesteron asetat kullanılıyorsa 12 hafta değil 10 hafta aralıklarla kullanılmalı Ek koruyucu yöntem kullanılması önerilir Rahimiçi araçlar AEİ'lerden etkilenmez
Enzim indükleyici olmayanlar Klobazam, levetirasetam, lakozamid, gabapentin, lamotrijin, pregabalin, valproat, zonisamid	Bu ilaçlar hormonal ilaçların etkisini değiştirmezler Lamotrijin seviyesi etinil estradiol/levonorgestrel tedavisi ile azalabilir, bu yüzden lamotrijin tedavisinin dozunu artırmak gerekebilir, doz seviyesi takibi önerilir

Doğurganlık çağındaki epilepsili kadınlarda yaklaşım

Aile planlaması ve gebelik, doğurganlık çağındaki bütün epilepsili kadınlarda konuşulmalıdır. Özellikle AEİ başlandığında o sırada gebelik düşünmeler bile bu konu hakkında bilgi verilmelidir. Bu konuda kılavuzların önerisi riskler hakkında bilgi vermek ancak bunu hastanın endişelenmesini artıracak seviyede yapmamaktır. Politerapidenden monoterapiye geçiş ve dozu mümkün olan en düşük seviyeye düşürmek önerilmektedir. Hasta valproat ile tedavi ediliyorsa daha az teratojenik etkisi olan bir ilaç ile değişimi düşünülmelidir. Hasta seksüel olarak aktif ise gebelik düşünme bile 0.4-4 mg/gün folik asit alımı önerilmektedir. Gebelikte folik asit ihtiyacı gebe olmayanlara göre 5-10 kat artmaktadır. Perikonsepsiyonel folik asit alımı AEİ tedavisi alan epilepsili kadınlarda özellikle önemlidir. Özellikle sitokrom P450 indükleyen ilaçlar folat seviyesini düşürmektedirler. Günde 400 mcg'dan fazla perikonsepsiyonel folik asit alımı uzun süreli değerlendirmede epilepsili kadınlardan doğan çocuklarda daha iyi nörogelişimsel sürecin olduğunu göstermiştir. AEİ alan kadınlar için optimal folik asit dozu bilinmemektedir ve optimal dozu belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Amerikan Nöroloji Akademisi 0.4-4 mg/gün folik asit takviyesini perikonsepsiyonel

olarak önermektedir (6). Genellikle birçok klinisyen folatın 4 mg/gün dozunda ve prekonsepsiyonel başlanıp gebelik boyunca kullanımını önermektedir.

Gebelikte antiepileptik ilaçların kullanımı

Gebelikte hiç ilaç kullanımının olmaması ideal bir durum olarak değerlendirilmektedir. Ancak epilepsi hastalığında epileptik nöbetlerin oluşması hem maternal hem de fetal riskleri ve AEİ kesimi veya azaltılması da epileptik nöbet riskini artıracığı için AEİ azaltımının yapıp yapılamayacağını değerlendirmek çok komplike bir karardır. Epileptik nöbetin anneye ve gelişmekte olan fetüse vereceği zarar ile in utero AEİ maruziyetinin gelişmekte olan fetüse vereceği zarar göz önüne alınmalıdır. Burada önemli olan bir durum da epilepsili kadınların planlı bir gebelik yapmalarıdır. Kliniğe çoklu AEİ kullanırken bir anda gebe kaldım diye gelen bir hastada AEİ kullanımını yönetmek çok zor bir durumdur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik konusundan mutlaka bahsetmek aileyi bilgilendirmek ve gebe kalmadan önce folik asit kullanımı, mümkün olan en düşük sayıda ve dozda AEİ kullanımını sağlamak gerekmektedir. Anne primer hasta olduğu için klinisyen öncelikle risk değerlendirmesini anneyi düşünerek yapmaktadır ancak bu da tartışılabilir bir durumdur. Ayrıca anne fetüsün sağlığını kendinden daha önce düşünebilmektedir. Gebe epilepsi hastasına ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgi verilmeli, AEİ dozunu artırma ihtiyacı olup olmadığına bakılmalı ilaç serum seviyeleri takip edilmeli hasta ile birlikte karar verilerek hastanın tedaviye uyumu sağlanmalıdır.

AEİ'lerin teratojenik etkileri

Epilepsili kadınların çocuklarında konjenital malformasyon olma riski epilepsili olmayan kadınların çocukları ile kıyaslandığında artmış olarak bulunmaktadır. Özellikle ilk trimesterde AEİ maruziyetine kalmak, monoterapi yerine politerapi kullanılması, AEİ dozu ve tipi, düşük serum folat seviyeleri ve düşük anne eğitim seviyesi konjenital malformasyon ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (7).

Major konjenital malformasyonlar yaşamı tehdit eden malformasyonlar veya cerrahi olarak tedavi ihtiyacı olan malformasyonlar olarak değerlendirilmektedir. Ancak kognitif etkilenme gibi daha az belirgin olabilecek etkilenmelerde daha uzun süreli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Araştırmacıların bu durumu değerlendirebilmeleri için hangi AEİ'ye maruziyet olduğunu bilmeden araştırma yapmaları uygun olacaktır. Ayrıca bu çalışmalar için yüksek seviyede araştırma yapmak gerekmektedir. Ayrıca maternal IQ değerlendirmesi de yapılmalıdır, çünkü çocuğun IQ seviyesi ile bu durum yakından ilişkilidir (1). Epilepsi tipi veya gebelik süresince nöbetlerin tipinin minör veya major malformasyon ile ilişkili

olmadığı tespit edilmiştir (8). Epilepsili kadınlar epilepsili babalardan veya normal bireylerden daha fazla minör veya major malformasyonlu çocuk sahibi olmaktadır. Daha önce malformasyonlu bir çocuğu olan epilepsili kadının sonraki çocuklarında malformasyon olma riski artmıştır. İlk çocuğu malformasyonlu olmayan epilepsili kadınlarda sonraki gebeliklerde malformasyon riski artmış olarak bulunmamıştır. İlk gebeliğinde major konjenital malformasyon olduğunda, ikincisinde olma riski %35.7 , ilkinde major konjenital malformasyon yok ise ikincisinde olma riski %3.1 olarak bulunmuştur ve rölatif risk 17.6 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu durum da teratojenik risk de genetik yatkınlığı ön plana getirmektedir. Sonuç olarak multifaktöryel etki söz konusudur (3).

Valproat ile teratojenite riski %6-9 arasında olmaktadır ve bu oran AEİ tedavi almayan epilepsili gebe kadınlar ve lamotrijin, karbamazepin kullananlara göre 3 kata kadar riski artırmaktadır. Spina bifida özellikle valproat kullanımı ile ilişkilidir. Ayrıca politerapi monoterapiye göre riski artırmaktadır. Valproat nörokognitif ve davranışsal defisitler ve özellikle sözel IQ seviyesinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (9). Valproatın major konjenital malformasyon konusunda diğer ilaçlardan daha yüksek riske sahip olduğu ve kognitif etkilenmeye yol açtığı iyi olarak bilinmektedir. Bu yüzden doğurganlık çağındaki kadın epilepsi hastalarında kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Spina bifida, yarı damak, atriyal septal defektler ve hipospadias valproat kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. İlk trimesterde valproata maruz kalma sonucu major konjenital malformasyon riski 3 kat artmaktadır. İlk olarak valproata bağlı major konjenital malformasyon riski 1984 yılında tespit edilmiş ve birçok çalışma ile de teyit edilmiştir. Valproat ile spina bifida oluşma riski 11-14.7 kat artmaktadır. The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) vaka-kontrol yaklaşımı AEİ veri bankasında 3.8 milyon doğumda 98075 malformasyonlu vakayı incelemiş iki AEİ'nin spina bifida oluşma riskini artırdığını tespit etmiştir, valproat (OO: 12.7, %95 GA 7.7-20.7) ve karbamazepin (OO 2.6, %95 GA 1.2-5.3) bu iki ilaçtır (10, 11).

Topiramatin ilk trimester maruziyeti ile yarı damak oluşma riski artmaktadır. Mart 2011 yılında Amerika yemek ve ilaç yönetimi (FDA) gebelik risk kategorisini C'den D'ye değiştirmiştir. Bu durum da hem baş ağrısı hem de epilepsi tedavisinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Topiramatin ile yarı damak oluşması bir çok çalışma ile gösterilmiştir ve ilk trimesterde maruziyet ile görülme sıklığı %1.4 olarak bulunmuştur bu normal topluma göre 10 kat fazla risk içerdiğini göstermektedir. Yarı damak dudak oranı lamotrijin, karbamazepin ve fenitoin ile %0.5, valproat ile %1.2, fenobarbital ile % 4 olarak bulunmuştur. (12).

Spina bifida in utero valproata maruz kalma ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunsa da yeni kanıtlar karbamazepine maruziyetin de ilişkili olduğunu göstermektedir. 2010 yılına EUROCAT kullanılarak yapılan çalışmada karbamazepin ile spina bifida riskinin 2.6 kat arttığı bulunmuştur (11). Karbamazepin ile risk valproata göre %80 daha az ancak özellikle lamotrijin, levetirasetam, fenobarbital ve klonazepam olmak üzere diğer AEİ'lere göre benzer bulunmuştur. EUROCAT çalışması, karbamazepine maruz kalma ile yarık damak, diyafragma hernisi, hipospadias ve total anormal venöz dönüş anomalisi gibi malformasyonlar arasında spesifik bir ilişki bulamamıştır.

EUROCAT çalışmasında lamotrijine maruziyet ile yarık damak dudak arasında ilişki bulunmamıştır (1). Prenatal olarak lamotrijine maruz bırakılan bebeklerin gelişim skorları kontrol gruplarından farklı bulunmamıştır. Ailelerin çocuklarındaki dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve otistik davranış özellikleri ile ilgili endişeleri yapılan araştırmalarla doğrulanamamıştır.

Levetirasetam çok sık kullanılan AEİ'lerden birisidir ve teratojenik etkisi ile ilgili bilgiler önem arz etmektedir. Leveterasetama ilk trimesterde maruz kalan ve monoterapi alan 304 hastada 2 tane (%0.7) major konjenital malformasyon tespit edilmiştir, başka bir çalışmada da levetirasetam monoterapisine maruz kalan 33 gebede major konjenital malformasyon izlenmemiştir (13, 14). 4000 mg/gün dozunda kullanım ile inguinal herni ve 2000 mg/gün dozunda kullanım ile ameliyat gerektiren reflü tespit edilmiştir. Normal gebelik sonucu ile ilgili günlük ortalama doz 1680 mg olarak belirlenmiştir.

Intrauterin fenitoin maruziyeti ile ilişkili spesifik bir fetal hidantoin sendromu tarif edilmiştir. Bu sendrom tırnak ve distal falanksların hipoplazisi, yarık damak dudak ve ekstremitelerdeki anomalilerini içeren kraniofasial anomaliler ve büyüme gelişme gecikmesini içermektedir. Ancak yapılan çalışmalar tam olarak bu sendromu doğrulamamaktadır. Fenitoin maruziyetine bağlı karşılaşılan fetal malformasyonlar genellikle hidantoin sendromunun tüm komponentlerini karşılamamaktadır ve bu nedenle güncel literatürden büyük ölçüde düşmüştür.

AEİ dozlarına bağlı olarak teratojenite riskine bakıldığında bu konuda EURAP çalışması ön plana çıkmaktadır. En çok kullanılan AEİ'ler incelendiğinde karbamazepin, valproat, fenobarbital ve lamotrijin ile ilgili bilgiler vardır. Lamotrijin 300 mg /gün dozundan az kullanıldığında risk azalmaktadır, karbamazepinde ise 400 mg/gün dozundan az olduğunda risk azalmaktadır. Fenobarbital ve valproat kullanımında her dozda risk olmakla birlikte her ilaç için doz arttığında risk de artmaktadır. 2016 yılında yapılan Cochrane derlemesinde AEİ ile ilgili yapılan meta analizde monoterapi malformasyon prevalansı gabapentinde %1.47, leve-

tirasetamda %1.77, okskarbazepinde %2.39, topiramatta %4.28, karbamazepinde %4.93, fenitoinde %6.26, fenobarbitalde %7.10, primidon için %8.49 ve valproat için %10.93 olarak bulunmuştur (15).

Minör malformasyonlar ise yaşamı tehdit eden durumlardan ziyade kozmetik malformasyonlar olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca valproat maruziyetine bağlı verbal IQ'de düşüklük tespit edilmiştir. Gene valproat kullanımına bağlı otizm spektrum bozuklukları ile ilgili ikna edici ilişki 2008 yılında raporlanmıştır. Valproat kullanımında otizm gelişme riski 7 kat artmış olarak bulunmuştur (1). Fenobarbital ile de düşük IQ riski söz konusudur. Karbamazepin, fenitoin, lamotrijin, levetirasetam ve topiramata ile düşük IQ tespit edilmemiştir (3).

Vagal sinir stimülasyonu, direkt beyin stimülasyonu ve derin beyin stimülasyonu gibi nöromodülasyon yöntemleri dirençli epilepsilerde kullanılmaktadır. Bu tedavilerin epilepsili gebe kadınlarda kullanımının güvenliği ise bilinmemektedir. Güncel literatürde bu yöntemlerden en çok kullanılan yöntem olan vagal sinir stimülasyonuna bağlı teratojenite net olarak gösterilememiştir (3).

Tablo 2. AEİ ilaçların teratojenite riskleri

Muhtemelen Düşük Riskli AEİ	Lamotrijin Levetirasetam Okskarbazepin Gabapentin Karbamazepin Zonisamid
Diğer AEİ'lerden daha çok riskli	Topiramata (Yarı damak, dudak) Fenitoin Fenobarbital (Kardiyak defektler) Primidon Valproat (Spina bifida, hipospadias)

Gebelikte nöbet riski

Retrospektif çalışmalar gebelik öncesi bir yıl nöbetsizliği olan epilepsili kadınların gebelikte de nöbetsiz olma ihtimalinin yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (14). Bu bulgular gebelikteki fizyolojik değişikliklerin nöbet eşiğini çok etkilemediğini göstermektedir. EURAP çalışmasında prospektif olarak bakıldığında da ilk trimester ile ikinci ve üçüncü trimester arasında nöbet sıklığında fark tespit edilmemiştir (16). Konvulziv nöbetler epilepsili kadınlarda tehlikeli bir durumdur. Hem nöbete bağlı düşmeler, künt travmalar tehlikelidir hem de nöbet sırasında fetüs üzerinde hipoksemi ve asfiksi problemi olabilmektedir. Fokal başlangıçlı nöbetler sekonder bilateral tonik klonik nöbete dönmedikleri zaman fetüs üzerine büyük

bir etki yapmazlar ancak fetal distrese neden olabilirler. İşte bu yüzden epilepsili kadınlarda gebelik boyunca AEİ kullanımına devam edilmektedir. Epilepsili kadınların büyük bir çoğunluğu gebelik süresince nöbet sıklıklarında değişiklik yaşamamaktadır. Doğum sırasında nöbetler tetiklenebilir ancak bu da %1-2'den fazla değildir (3, 14). Yakın zamanda yapılan bir prospektif çalışmada epileptik gebe kadınlar ile gebe olmayan epileptik kadınlarda aynı zaman diliminde nöbet sıklıklarında bir farklılık saptanmamıştır. Epilepsili gebe kadınlarda gebe olmayan epilepsili kadınlara göre AEİ dozlarında daha sıklıkla değişiklik yapılmıştır (%74'e %31). Bu durum gebe epilepsili kadınlarda yakın doz monitörizasyonu yapılmasının gerekliliğini göstermektedir. Gebelik süresince ilaç atılımı değişmekte olduğu için serum seviyelerini takip etmek gerekmektedir (17). AEİ metabolizasyonu gebelikteki yüksek hormon seviyeleri yüzünden indüklenmektedir ve serum AEİ seviyeleri azalmaktadır. Glukorinazasyon gebelikte artarak lamotrijin ve okskarbazepinin metabolik olarak etkinliğini azaltmaktadır. Bu yüzden bu ilaçların kullanımında nöbet riski artmaktadır. Karbamazepin seviyesi çok etkilenmemektedir sadece biraz değişmektedir. Topiramet ve valproat diğer AEİ'lerden daha az azalmaktadır. Levetirasetam, fenitoin, fenobarbital ve zonisamid %40-70 oranında azalmaktadır. Bütün bu değişiklikler kişiler arasında da değişiklik göstermektedir. Pregabalin ve lakozamid ile ilgili bilgiler sınırlıdır (18)

Obstetrik yönetim

AEİ kullanan epilepsili kadınların AEİ kullanmayan epilepsili kadınlara göre gebelik sürecinde hafif preeklampsi geliştirme riski 1.8 kat, gestasyonel hipertansiyon geliştirme riski 1.5 kat, geç gebelik döneminde vaginal kanama riski 1.9 kat ve preterm doğum yapma riski 1.5 kat artmış olarak bulunmuştur ancak AEİ almayan epilepsili kadınlarda normal popülasyona göre fark bulunmamıştır (19). Epilepsili kadınlarda global olarak spontan abortus oranı %9.1 olarak bulunmuştur. Hastaların fetal anomali taraması için 18-22. Haftalar arasında deneyimli bir obstetrisyen tarafından ultrasonografik muayenesi yapılmalıdır. AEİ alan kadınların bebeklerinde en çok görülen malformasyonlar arasında konjenital kalp hastalıkları da yer almaktadır. 2009 İtalya rehberleri AEİ alan tüm gebelere rutin olarak fetal EKO yapılmasını önermektedir (20).

Sezaryen doğum uygulamasına orijinal olarak hem anne hem de bebeğin yaşamını kurtarmak için yapılan bir prosedür olarak başlanmıştır. Risk profillerinin değişimi ve hastanın isteği gibi elektif nedenler dolayısı ile sıklığı artmıştır. Epilepsili kadınlarda sezaryen oranının normal popülasyona göre iki kat arttığı tespit edilmiştir. Epilepsili kadınlarda sezaryen endikasyonları olarak önceki sezaryen öyküsü olması (%20), doğum sırasında nöbet olması (%11.4) ve epilepsi tanısı

taşıyor olması (%11.4) bulunmuştur. Burada multidisipliner yaklaşım ile sadece epilepsi tanısının olmasının sezaryen endikasyonu için yeterli olmadığının tespit edilmesi gerekmektedir.

Doğum esnasında ve postpartum ilk 24 saat içerisinde nöbet gelişme sıklığı %2'dir ve bunların %12,5'inde primer jeneralize tonik klonik nöbet tarif edilmiştir (21). Nöbet eşliğini düşürmesi nedeniyle spesifik bir analjezik ajan olan meperidinden kaçınılmalıdır. Doğum sırasında nöbet olması durumunda en iyi tedavi edilme yöntemi hızlı etkili benzodiazepin verilmesidir (3). Benzodiazepinler yüksek doz uygulandıklarında respiratuvar depresyon, bradikardi ve apne yapabilir, bu nedenle yakın monitörize takip etmek gereklidir.

AEİ'ların birçoğu K vitamininin plasentadan geçişini inhibe etmektedir. Bu nedenle intrakranial neonatal kanama riskinden kaçınmak için yenidoğana doğumda 1 mg iv veya im K vitamini uygulaması önerilmektedir. Gebelikte K vitamini takviyesi almanın anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür. Rutinde antenatal K vitamini takviyesi önerilmemektedir.

Nöbet kontrolü ve tedavi yaklaşımları

Akut nöbet yönetimi, solunum ve dolaşım fonksiyonu da dahil olmak üzere hastanın klinik stabilitesinin sağlanmasını içerir. Nöbet geçiren hastanın ağzına hiçbir şey koyulmamalı, oksijen desteği verilmelidir. İdeal olarak, fetüsün kan dolaşımını arttırmak için hasta sol tarafına çevrilmelidir. Kısa etkili benzodiazepinler, tipik olarak laurazepam 0.1- 0.2 mg/kg , maksimum 10 mg akut nöbet tedavisinin temel ilacıdır. Çoğu vakada nöbetler devam ederse iv fenitoin tedavisi başlanır. 5 dakikadan fazla süren nöbetler status epileptikus olarak tanımlanır. Fetal monitörizasyona mümkün olan en erken sürede başlanmalıdır. Nöbet sırasında geçici fetal kalp hızı değişiklikleri görülebilir ve geçici olarak tolere edilebilir. Fakat fetal bradikardi devam ederse, fetal distress veya ablasyo plasenta açısından dikkatli değerlendirilmeli ve gerekirse sezaryen planlanmalıdır.

Daha önce epilepsi tanısı olmayan hasta ilk nöbetini gebeliğin özellikle son üç ayında geçirdi ise ayırıcı tanı yapılana kadar hasta eklampsi kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Eklampsiyi epilepsi nöbetinden ayırmak genellikle zordur çünkü bir epileptik nöbet sonrası hasta başlangıçta hipertansif olabilir ve ortaya çıkan myoglobinüri rutin idrar tahlilinde proteinüri olarak bulgu verebilir. Tanı ilerleyen zamanda daha açık hale gelir ancak iki durumda da çabuk ve özenli müdahale gerekir. Hasta ilk kez gebeliğinde nöbet geçiriyorsa elektroensfalografi (EEG) ve intrakranial görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Eklampsiden şüphelenilirse MRG yararlı olabilir.

Postpartum bakım

Epilepsili kadınlarda postpartum bakım fiziksel, psikolojik, sosyal iyi olma anlamında çok önemlidir. Epilepsili kadınlarda emzirme oranının az olduğu tespit edilmiştir. Ancak emzirme hem anne hem de bebek için önemlidir. Anne için tip 2 diyabet, meme ve yumurtalık kanseri olma riskini azaltmaktadır. Anne sütü alan bebekler için de enfeksiyon, astım, obezite, diyabet, çocukluk çağı lösemisi ve ani ölüm riski azalmaktadır. Hastalar genellikle kullanılan AEİ'lerin süt yolu ile çocuklarına geçerek onları etkileyeceğinden korkmaktadırlar. Valproat, fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin klinik olarak önemli seviyede anne sütüne geçmemektedir. Ancak lamotrjin, levetirasetam, primidon, gabapentin ve topiramet anne sütüne geçmektedir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada anneden bebeğe geçen AEİ konsantrasyon yüzdesi okskarbazepin için %0.3, levetirasetam için %5.4, karbamazepin için %5.4, topiramet için %17.2, valproat için %21.4, lamotrijin için %28.9, zonisamid için %44.2 olarak bulunmuştur ve hepsi de anne kan seviyesinden daha düşüktür. Yine epilepsili kadınların bebekleri anne sütü alanlar ve almayanlar olarak kıyaslandığında anne sütü alanlarda gelişimleri daha iyi olarak bulunmuştur. Yeni AEİ'ler için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olsa da epilepsili kadınlar emzirme konusunda kullandıkları AEİ'lere bakılmaksızın desteklenmelidir (3, 19).

Fragmente uyku ve yorgunluk postpartum süreçte sıklıkla karşılaşılan bir durumdur ve nöbet sıklığında artışa neden olabilir. Bu durumda hasta alabildiği kadar sosyal destek almalıdır. Gerekirse sütünü sağarak gece kendisi değil aile yakınlarının bebeği beslemesini istemelidir. Bu sayede uykusu bölünmeden uyuyabilmesi sağlanmalıdır. Uyku deprivasyonu ve ilaçlarını almamak nöbet riskini artırmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak doğurganlık çağındaki epilepsili kadınlarda en başından itibaren dikkatli olunmalı ve gebeliğin plansız olmaması sağlanmalıdır. Doğum kontrolü, konsepsiyon, gebelik, postpartum bakım epilepsili kadınlarda hep zorluklar oluşturmaktadır. AEİ kullanımı ve doz düzenlemesi nöbetsizliği sağlamak ve devam ettirmek ile yan etkilerin oluşmaması adına bir dengede tutulmalıdır. Epilepsili gebe kadınlar ile ilgilenen hekimler güncel kılavuzları yakından takip etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):60-79.
2. Pennell PB, French JA, Harden CL, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):962-9.
3. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2022;28(1):34-54.
4. MacEachern DB, Mandle HB, Herzog AG. Infertility, impaired fecundity, and live birth/pregnancy ratio in women with epilepsy in the USA: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsia*. 2019;60(9):1993-8.
5. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, et al. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728-33.
6. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):142-9.
7. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-8.
8. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*. 2003;60(4):575-9.
9. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):126-32.
10. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-93.
11. Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
12. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2008;71(4):272-6.
13. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013;80(4):400-5.
14. Koc G, Keskin Guler S, Karadas O, et al. Fetal safety of levetiracetam use during pregnancy. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(3):503-8.
15. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD010224.
16. Group ES. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66(3):354-60.
17. Pennell PB, French JA, May RC, et al. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2547-56.
18. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54(3):405-14.
19. Borthen I, Eide MG, Veiby G, et al. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG*. 2009;116(13):1736-42.
20. Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 1:7-23.
21. Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery? *Seizure*. 2003;12(4):217-9.