

Bölüm 12

GEBELİK VE EPİLEPSİ

Ülkühan DÜZGÜN¹

GİRİŞ

Epilepsi, her yaştan insanı etkileyen kronik bulaşıcı olmayan beyin hastalığıdır. Dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanı etkileyerek en yaygın nörolojik hastalıklar arasında yer almıştır (1). Prevalans kadın ve erkeklerde benzerdir (100.000'de 46,2 ile 100.000'de 50,7) (2). Doğurganlık çağında ise yaklaşık 12,5 milyon kadın epilepsi hastasıdır (3). Epilepsi gebe kadınlarda da gebelik boyunca tedavi gerektiren en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir. Nöbetler tüm gebelerin %0,3 ila %0,8'ini etkilemekte olup, gebelikte en sık görülen majör nörolojik komplikasyonları oluşturmaktadır (4).

Epilepsili gebe hastalar hastalığın kendisine veya kullanılan nöbet önleyici ilaçların (NÖİ) etkilerine bağlı olarak gebelikleri boyunca, doğum sırasında veya sonrasında hem kendilerinde hem de doğacak bebeklerinde bir takım riskler taşırlar. Tüm bu nedenle doğurganlık çağında ve epilepsi tanısı olan kadınlarda gebelik her zaman tartışılan, endişe verici, önem sırasına alınması gereken bir konu olmalıdır. Nörologlar tarafından doğurganlık çağında olan hastalarına, epilepsi ve NÖİ'lerle gebelik geçirmenin riskleri vurgulanarak, gebelik için önceden plan yapmanın gerekliliği, plansız gebeliklerde oluşabilecek olumsuzluklar tüm yönleri ile anlatılmalıdır (4,5).

GEBELİK ÖNCESİ DANIŞMANLIK VE GEBELİĞİN PLANLANMASI

Gebelik öncesi danışmanlık ve gebeliğin planlanması, NÖİ'lerin teratojenik riskini en aza indirmek ve hamile kalmadan önce nöbet kontrolünü optimize etmek için mutlaka gereklidir.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ullkuhanduzgun@sbu.edu.tr

Gebelik öncesi danışmanlık yaparken verilen mesajlar kesin, dikkatli olmalı ve hastalarda panik yaratacak şekilde verilmemelidir. Epilepsi varlığının evlenmeyi, çocuk sahibi olmayı engellemediğini, epilepsinin gebelik için bir kondrendikasyon teşkil etmediğini öncelikle belirtmek gerekir. Tüm ilaç ayarlamalarının gebelik öncesi yapılması gerektiği, gebe kaldıktan sonra müdahale için geç kalınacağı hastalara söylenmelidir. Epilepsili NÖİ kullanan hastalarda konjenital malformasyon riskinin arttığı, ancak özellikle gebelik planlandığında ve beraberinde önlemler alındığında kontrol edilebilir olduğu hastalara anlatılmaktadır. Bunun için, optimal doğum kontrol yönteminin tartışılması, uygulanması hastaların yönetiminde ayrıca önem arz etmektedir (5,6).

NÖİ'lerin olumsuz fetal sonuçları ile karşılaşmamak için gebelik öncesi NÖİ'lerin değerlendirilmesi önemlidir. Terotojenite riskini en aza indirmek için bu konuyu hekim hastası ile etraflıca tartışmalıdır. İlaç kesimi planlanıyorsa önce ilaç kesimine gidilmeli, ilaç kesildikten sonra hastada nöbet tekrarı olmadığı gözlemlenmelidir. Çoklu ilaç kullanan hastalarda geçilebiliyorsa politerapiden monoterapiye geçilmelidir. İlaç dozu nöbet kontrolünün sağlandığı en düşük doza düşürülmelidir. İlaçlar bölünmüş dozlarda verilmeli, yavaş salınımlı formlar tercih edilmelidir. Hasta valproat ile tedavi ediliyorsa, kullanıma bağlı potansiyel riskler hastaya iletilmeli ve daha iyi teratojenik profillere sahip diğer nöbet önleyici ilaçlara geçiş düşünülmelidir. Ayrıca epilepsi cerrahisi düşünülen hastalarda cerrahi sonrası gebelik planlanmalıdır (4,6,7).

FOLİK ASİT

Genel popülasyonda üreme çağındaki kadınlarda gebelik öncesi folik asit takviyesinin, nöral tüp defekti riskini azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (8). Gebelik sırasında fetal beynin yapısal ve fonksiyonel gelişimi için folik asit ihtiyacı artar. Birçok NÖİ özellikle de enzim indükleyiciler folik asit düzeylerini düşürür ve valproat folik asit antagonisti gibi davranır (4,5,9). Bu nedenle özellikle NÖİ alan epilepsili kadınlarda folik asit takviyesi çok daha önem arz etmektedir. NEAD (Antiepileptik İlaçların Nörogelişimsel Etkileri) çalışmasında gebeliğin erken döneminde (yani ilk 12 hafta) 400 mcg/günden daha yüksek bir doz folik asit kullanımı daha iyi bilişsel gelişim ile ilişkilendirilmiştir (10). Erken gebelikte folik asit takviyesinin, yalnızca genel popülasyondaki majör konjenital malformasyonları değil, aynı zamanda fetal NÖİ maruziyetiyle ilişkili dil gecikmesi ve otistik özellikleri de önleyici bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (4). Günlük uygulamada günde en az 0,4 mg dozunda gebelikten 3 ay önce başlanarak ve

özellikle de gebeliğin erken dönemlerinde (yani ilk 12 hafta) alınması ve gebelik boyunca devam edilmesi önerilmektedir (7).

DOĞURGANLIK

Epilepsili kadınlarda menstrüel siklus bozuklukları, anovülasyon, polikistik over sendromu (PKOS) ve erken menapoz daha sık görülmektedir (6). Kullanılan NÖİ'ların türü ve polifarmaside doğurganlıkta azalma ile ilişkilendirilmektedir. Hindistan'da yapılan prospektif kohort çalışmasında 3 veya daha fazla NÖİ kullanımının ve fenobarbital kullanımının daha yüksek infertilite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Başka bir çalışmada lamotrijin alanlarda canlı doğum/gebelik oranı valproat alanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada epilepsili kadınlarda %9,2 oranında infertilite riski ve %20,7 oranında bozulmuş doğurganlık riski olduğu bildirilmektedir (12). Araştırmalarda bildirilen düşük doğum oranlarının bir sebebinin de epilepsiye bağlı sosyal damgalanma nedeni ile kişilerin ilişkilerinin, medeni durumunun, ekonomik durumunun olumsuz etkilenmesi ve çocuk sahibi olmadaki isteksizlikleri olabilir (4,13). Nitekim yapılan çok merkezli prospektif çalışmada; bilinen infertilite veya PKOS dahil ilgili bozuklukları olmayan gebe kalmaya çalışan epilepsili kadınların gebelik elde etme oranı, gebelik elde etme süresi epilepsisi olmayan akranlarıyla benzer bulunmuştur (14).

KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

Epilepsisi olan kadınların çocukları, epilepsisi olmayan kadınların çocuklarına kıyasla daha yüksek konjenital malformasyon riski altındadır (4). Bu risk yaklaşık 3 kat artmaktadır (15). Malformasyonlu bir çocuğa sahip olmak, malformasyonlu başka çocuklara sahip olma riskini artırmaktadır (16). Majör konjenital malformasyonların (MKM) insidansını erken dönemde NÖİ'a maruz kalma (ilk trimester) , politerapi almak, NÖİ'ın dozu ve türü, folik asit serum seviyesi ve anne eğitim seviyesinin düşüklüğü etkilemektedir. NÖİ'ların terotojen etkilerine ilave, bireysel genetik yatkınlık gibi endojen ve eksojen faktörlerinde katkı sağlaması muhtemeldir (4).

En düşük riskin lamotrijin ve levetirasetam alanlarda, en yüksek riskin ise valproat alan anne bebeklerinde olduğu, karbamazepin, lamotrijin, fenobarbital ve valproatta MKM prevalansında doza bağımlı bir risk artışı olduğu bildirilmektedir (4,17). Monoterapi alan epilepsili annelerin bebeklerinde

malformasyon prevalansı; levetirasetam için %0,7-2,8, lamotrijin için 1,9-2,9, okskarbazepin için %2,2-3, topiramate için %3,9-4,3, karbamazepin için %2,6-5,5, fenitoin için %2,9-6,4, fenobarbital için %5,5-6,5 ve valproat için %6,7-10,3'dür. Özellikle topiramate, valproat birlikteliği malformasyon riskini artırmaktadır (7,17).

Epilepsili kadınların çocuklarında en yaygın olarak kardiyovasküler sistem ve kas-iskelet sistemi malformasyonları, sağlıklı bireylere kıyasla ise kulak/buyun/yüz defektleri ve yarı dudak, spina bifida daha fazla görülmektedir (15).

Vagal sinir stimülasyonu takılan gebelerde artan obstetrik müdahaleler bildirilmiş olup teratojeniteye dair net bir bilgi yoktur (18). Responsif nörostimülasyon ilgili olarak hiçbir önemli konjenital malformasyon bildirilmemiştir (19).

Epilepsisi olan tüm gebeler kadın-doğum uzmanlarına konsülte edilerek 15-16 haftalarda alfa-fetoprotein bakılmalı, 18-22 haftalarda yüksek kaliteli USG yapılmalıdır. Nöral tüp defektine dair şüphe varsa amniyosentez tanısalla amaçlı uygulanmalıdır (6).

BİLİŞSEL VE DAVRANIŞSAL PROBLEMLER

Epilepsili kadınlardan doğan çocukların bilişsel gelişimi bozulmuş olabilir. Katkıda bulunan faktörler arasında doğum öncesi özellikle 3. trimesterde nöbet önleyici ilaçlara maruz kalma, gebelikte sık tonik-klonik nöbetler, düşük anne IQ'su ve anne eğitim düzeyi yer alır (4). Gebelikte Valproat (ortalama IQ puanı 97) kullanan annelerin çocuklarında karbamazepin (ortalama IQ puanı 105), lamotrijin (ortalama IQ puanı 108), fenitoin (ortalama IQ puanı 108) kullanan anne çocuklarına göre IQ puanları düşük olarak bildirilmiştir (20). Valproat dozu arttıkça IQ puanlarında düşme, sözel ve sözel olmayan yetenekler ve dil becerisinde azalma gelişmektedir. Levetirasetam ve topiramate kullanımı çocukların bilişsel yeteneklerini etkilememektedir (21).

Annenin gebelikte valproat kullanması ile yavruda otizm spektrum bozukluğu ve çocukluk otizmi riski önemli ölçüde artmaktadır (genel popülasyondaki %1,5'e kıyasla %4,4) (22). Valproat monoterapisi ile otizm riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi olup, valproatın diğer NÖİ'ler ile birlikte kullanımı bu riski daha da artırmaktadır (23). Ayrıca gebeliklerinde valproat alan annelerin çocukları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) için yüksek risk altında olduğu bildirilmektedir (24).

NÖBET ÖNLEYİCİ İLAÇ SEÇİMİ

Nörologlar gebelik planlayan doğurganlık çağındaki kadınlar için NÖİ seçimiinde hem maternal nöbet kontrolünü sağlayabilecek, hem de fetusa yönelik minimal risklere sahip en uygun ilacı seçmelidir. Bunun yanı sıra hastanın nöbet tipi, epilepsi sendrom varlığı, nöbet şiddeti, varsa ilk ilacın başarısızlığı, komorbit durumlar, yan etkiler gibi önemli hususlarında gözönünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda gebelik planlayan doğurganlık çağındaki epilepsili kadınlar için fetusa yönelik terotojenik, yapısal ve nörogelişimsel risk açısından en güvenilir olduğu bilinen lamotrijin ve levetirasetam monoterapileri birinci basamak tedavi seçenekleri olarak tercih edilir (25). Valproat en yüksek riske sahip ilaç iken, lamotrijin, levetirasetam ve okskarbazepin ile risk en düşüktür (26).

Diğer ilaçlar denendiği halde nöbetlerin kontrol altına alınamadığı nadir durumlar haricinde her zaman valproattan kaçınmak gerekir. Başlanacaksa hastaya MKM'lar, olumsuz nörogelişimsel sonuçları ve artmış otizm/otizm spektrum bozukluğu gibi riskler anlatılarak, aydınlatılmış onamları alındıktan sonra başlanmalıdır. Nöbetlerin kontrol altına alındığı en düşük dozlar ve düşük plazma düzeyleri hedeflenmelidir (27).

MKM riskini azaltmak için politerapide topiramet ve valproat kombinasyonlarından kaçınmak gerekir (7,27).

GEBELİK

Epilepsili gebe hastalara yaklaşımda amaç hem annenin hem de bebeğin sağlığını korumak yönünde olmalıdır. Bu yüzden epilepsili kadınlara gebelik öncesi hatta evlilik öncesi gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır. Hastalar nöbetlerinin artacağı, ilaçlarının bebeklerine zarar vereceği ve gebeliklerinin komplikasyonlu geçeceği yönünde pek çok endişeye sahiptir. Hastalara, epilepsili kadınların çoğunun sorunsuz gebelik geçirdiği konusunda güvence verilmelidir (4). Tüm bilgilendirilmeler yapıldıktan sonra hekim ve hasta işbirliği içinde epilepsi yönetimi için bir plan oluşturulmalıdır.

NÖBET SIKLIĞI

Epilepsili kadınlar gebe kalmadan önce nöbet kontrolünün sağlanması önemlidir. Planlı gebeliklerde nöbetsizlik oranı daha yüksektir (28). Tüm epilepsili kadınların %67'sinin gebelik dönemini nöbetsiz geçirdiği bilinmektedir (29).

Gebelikten önceki 9 ayda nöbetsiz olan epilepsili kadınlarının gebeliklerinde nöbetsiz kalma oranlarının yüksek olduğu (%84 ila %92), gebelikten önceki ayda nöbet geçiren epilepsili kadınlarda gebelikte nöbet geçirme riskinin 15 kat arttığı bildirilmektedir. Sonuç olarak gebelik öncesi nöbetlerin olması, gebelik sırasındaki nöbetlerin en önemli belirleyicisidir (4,28,30). Ayrıca politerapi almak ve fokal nöbetlerin olması nöbet geçirme riskini artırmaktadır (31, 32). Özellikle Lamotrijin alanlarda nöbetsiz gebeliklerin oranının daha düşük olduğu görülmektedir (29). Katameniel epilepsili kadınlarda ise gebelikte nöbetlerde azalma olduğu çalışmalarda bildirilmektedir (33).

Epilepsili kadınların çoğu hamilelik sırasında nöbet sıklığında bir değişiklik yaşamaz. (29). Ancak gebelik sırasında annedeki bazı fizyolojik değişiklikler (kan hacmi ve kalp debisinde artma, plazma protein konsantrasyonlarında azalma, gastrik boşalmada gecikme, renal klirens ve hepatik metabolizme değişiklikleri, hızlı farmakokinetik değişiklikler) NÖİ düzeyinde önemli değişikliklere yol açabilir ve hastaları ani nöbet geçirme riskine sokabilir. Bu nedenle hastalarda nöbetsizliğin sağlandığı ilaç düzeyleri gebelik öncesinde bakılarak gebelik sürecinde bu ilaç düzeyi baz alınarak hastaların sık NÖİ takipleri yapılmalıdır ve nöbetler olmadan doz artırımına gidilmelidir (4,7,32). NÖİ düzeylerinin gebe kalmadan önceki bazal düzeye göre %35'ten fazla düşmesi durumunda nöbetlerde artış bildirilmiştir (31). Özellikle glukuronidasyon ile elimine edilen lamotrijinin serum düzeyleri belirgin olarak düşebilir. Bu düşüş en çok 3. trimesterde görülür (4,32). Lamotrijin, levitirasetam ve okskarbazepinde en belirgin (%40 ila %70 arasında), fenobarbital, fenitoin, topiramet, ve zonisamidde orta düzeyde (%30 ila %60 arasında) karbamazepin ve valproatta ise minimal düzeyde (%10 ila %20) serum düzeylerinde düşme görülür (32).

Gerek gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler ve bu değişikliklerle ilişkili ilaç kan düzeylerinde meydana gelen dalgalanmalar, gerekse de bulantı-kusma nedeni ile ilaca uyumsuzluk, bebeğe zarar verecek düşüncesi ile hastanın ilacını almaması, depresyon-anksiyete-uykusuzluk epilepsili gebelerin nöbet sıklığını olumsuz yönde etkileyerek nöbet geçirmesine veya nöbetlerin sıklaşmasına neden olabilir (7).

Doğum sırasında nöbetler nadir olmakla birlikte nöbet nüksü en çok peripartum üç gün boyunca olmaktadır (30,34). Bu yüzden doğuma gelirken mutlaka hastalar kendi NÖİ'lerini yanında getirmeli, ilaçlar doğum sürecinde her

zamanki saatlerinde alınmalıdır. Doğum sırasında nöbetlerin ortaya çıkması halinde intravenöz benzodiazepinlerle derhal tedavi edilmelidir (35). Gecikmeyi engellemek için hastanın başında ilaç bulundurulmalıdır.

NÖBETLERİN FETUSA ETKİSİ

Bilincin korunduğu fokal nöbetlerde fetüse minimal etki oluşturabileceği öne sürülmekle birlikte bilincin korunmadığı fokal nöbetlerde fetal kalp atımının etkilendiğine dair vaka bildirimleri bulunmaktadır (28). Gebelikte meydana gelen jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) uterusu travmaya neden olarak fetusa direkt zarar vereceği gibi annede gelişen asfiksi ve laktik asidozla birlikte fetusta asfiksi, gelişme geriliği, düşüm doğum ağırlığı, prematüre doğum, preterm doğum, daha kısa gebelik yaşı ve ilerleyen dönemlerde kognitif etkilenmelere neden olabileceği bildirilmiştir (7,28,36,37). Nöbetler gebelik ve doğum sırasında fetal kalbi etkileyerek fetal bradikardi yapabilir ve status epileptikusa (SE) dönüşerek anne ve fetüste ölüme neden olabilir. Ancak SE gebelik ve doğum sırasında nadir olarak görülmektedir (6,28-29,38).

OBSTETRİK KOMPLİKASYONLAR VE ANNE ÖLÜMÜ

Genel popülasyona kıyasla epilepsili kadınlar arasında perinatal morbidite ve mortalite artmaktadır. Epilepsili kadınlar gebelikleri boyunca spontan düşük, antepartum kanama, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, doğum indüksiyonu, sezaryen doğum ve erken doğum dahil olmak üzere bir dizi perinatal komplikasyon riski altındadır (4, 34). Epilepsili gebelerde anne ölüm riski genel popülasyona göre 10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (Bu risk %0,1 den daha düşük mutlak artış anlamına gelir.) (37). Bu ölümlerin büyük çoğunluğunun SUDEP kaynaklı olduğu bildirilmektedir (39,40). Bu nedenle özellikle konvülsif nöbetleri önlemek için her türlü çabanın gösterilmesi gerekmektedir.

Epilepsili kadınlar normal vajinal doğum yapabilir (27). Epilepsili kadınlarda elektif sezaryenle doğum yapma (1,5 kata kadar artış) veya acil sezaryenle doğum yapma olasılığı artmıştır (41). Epilepsi tanısının tek başına sezaryen ile doğum endikasyonu olarak değerlendirilmemesi gerektiği bilinmelidir (28). Doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir (27). Tüm bu olumsuzluklara rağmen epilepsili kadınların çoğunun gebeliklerinin sorunsuz geçeceği ve doğan çocukların %90'ının sağlıklı olacağı unutulmamalıdır (4).

DOĞUM SONRASI DÖNEMİN YÖNETİMİ

Doğum sonrası dönemde epilepsisi olan kadınların yönetimi; nöbet önleyici ilaçların dozunun düşürülmesi, uyku düzenindeki bozulmalar nedeni ile nöbetlerin kötüleşmesi ihtimaline karşı önlemlerin alınması ve emzirme ve yeni doğan ile ilgili güvenlik önlemlerini içermelidir.

Doğum sonrasında nöbet önleyici ilaçlar gebelik öncesi doza veya biraz üzerindeki doza getirilmelidir. Gebelikle ilişkili renal ve bazı hepatik enzimatik fonksiyonlardaki (ör. glukuronidasyon) fizyolojik değişiklikler, doğumdan sonra 2-3 hafta içinde normale dönerken, diğer hepatik enzimlerin (sitokrom P450 enzimlerinin çoğu) geri dönmesi 1-2 ay sürebilir. Doğum sonrasındaki 3 gün ilaçları gebelik dozunda tutmak ardından NÖİ için uygun aralıkta azaltmak, örneğin lamaotrijin ve levetirasetamı 2-3 hafta içinde, sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen NÖİ'ları yaklaşık 6 haftada daha yavaş bir şekilde azaltmak yapılan uygulamalar arasındadır (27,32,42).

Doğum sonrasında annenin uyku düzeninin bozulmasına bağlı meydana gelen uyku deprivasyonu nedeni ile nöbet riski artabilir. Bu dönemde annenin kesintisiz ve düzenli gece uykusu alabilmesi için ailelilerden ve bakıcılardan destek alınmalıdır. Anne uzun süredir nöbetsiz olsa dahi uykusuzluk nöbet için güçlü bir tetikleyici olduğundan tekrar düzenli bir uykuya geçene kadar güvenlik tedbirleri artırılmalıdır. Bu dönemde annenin araba kullanmaması, bebeği tek başına yıkamaması, bebek ile birlikte uyumaması, anne myoklonik nöbet riski altında ise bebekle dolaşırken bebek askısı kullanması gerekmektedir. Doğum sonrası erken dönemde artan nöbet riski nedeni ile hem annenin hem de yenidoğanın güvenliği için anne aile bireylerinin gözetiminde olmalıdır (27,42).

Epilepsili anneler emzirmeye teşvik edilmelidir. NÖİ alan annelerin çocuklarında emzirmenin nörogelişimsel olumlu etkileri bildirilmektedir. Emzirmenin yararları göz önüne alındığında NÖİ almak emzirmeye kondrendikasyon teşkil etmez (27,43,44). Ancak özellikle uykusuzlukla tetiklenen nöbetler varlığında dikkatli olunmalıdır. Günde 4 saat kesintisiz uyku almaları aralarda 2 saat daha uyku kestirmeleri yapmaları önerilmelidir. Bu dönemde pompa yardımı ile sağılan süt başka bir yetişkin tarafından yenidoğana verilebilir (42).

Yapılan çalışmalarda NÖİ'ların anne sütündeki düzeylerinin değişken olduğu ancak bebeğin serumundaki düzeylerinin genellikle çok daha düşük olduğu bildirilmiştir. NÖİ'dan fenobarbital, primidon veya benzodiazepinler gibi ilaçlarda bebekte klinik belirtiler ortaya çıkabilir (27,42).

GEBELİKTE İLK NÖBETE YAKLAŞIM

Gebe kadınlar ilk kez nöbet geçirmiş olarak gelebilir. İlk nöbetin tanı ve yönetimine yönelik yaklaşım, birkaç durum dışında gebe olmayan bir bireydeki ile aynıdır. İlk trimesterde metabolik değişiklikler, ilaçlar ve toksik durumlar değerlendirilmelidir. İkinci trimesterde, gebeliğin fizyolojik değişikliklerine bağlı kan basıncında düşme ve vasküler boşlukların genişlemesi ile oluşabilecek senkop benzeri olaylar öncelikli olarak düşünülmelidir. İlerleyen dönemde eklampsi, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu ve venöz sinüs trombozu gibi gebelikle alakalı olasılıklar akla gelmelidir. Kitlesel lezyonlar, enfeksiyonlar ve vasküler malformasyonlardan kaynaklanan nöbetler gebeliğin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir (27,28).

NÖİ başlanma endikasyonu var ise lamotrijin gebelik öncesi planlamada uygun bir seçim olsa da, gebelik sırasında döküntü riski nedeni ile hızlı titrasyon yapılamayacağından ve gebelik sırasında artan klerensden dolayı etkili doza ulaşmak zor olacağından başlamak için iyi bir seçenek değildir. Levetirasetam terapötik dozda başlanabilen, geniş etki spektrumuna sahip ve daha güvenli bir ilaç olduğundan tercih edilmelidir (27).

SONUÇ

Epilepsili gebe hastalar hastalığın kendisine veya kullanılan NÖİ etkilerine bağlı olarak gebelikleri boyunca hem kendilerinde hem de gelişmekte olan fetus için bir takım riskler taşırlar. Gebelik öncesi danışmanlık ve gebeliğin planlanması, NÖİ'lerin teratojenik riskini en aza indirmek ve hamile kalmadan önce nöbet kontrolünü optimize etmek için mutlaka gereklidir.

Gebelik sırasında NÖİ kullanımıyla ilişkili riskler kontrolsüz nöbetlerle ilişkili fetal ve maternal risklere karşı dengelenmelidir. Nörologlar doğurganlık çağındaki kadınlar için NÖİ seçiminde hem maternal nöbet kontrolünü sağlayabilecek, hem de fetusa yönelik minimal risklere sahip en uygun ilacı seçmelidir. Fetusa yönelik teratojenik, yapısal ve nörogelişimsel risk açısından en güvenilir, birinci planda düşünülmesi gereken ilaçlar lamotrijin ve levetirasetam iken, en yüksek riske sahip ilaç olan valproattan ise kaçınılmalıdır. Geçilebiliyorsa politerapidenden monoterapiye, nöbet kontrolünün sağlandığı en düşük doza geçilmelidir. İlaçlar bölünmüş dozlarda verilmeli, yavaş salınımlı formlar tercih edilmelidir.

Epilepsili kadınların çoğu hamilelik sırasında nöbet sıklığında bir değişiklik yaşamaz. Ancak gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler ve bu değişikliklerle ilişkili ilaç kan düzeylerinde meydana gelen dalgalanmalar nedeniyle nöbetler sıklaşabilir. Bu nedenle epilepsili gebeler ilaç kan düzeyleri dahil düzenli aralıklarla izlenmelidir. Gerekli durumlarda ise NÖİ'lerinde doz artımına gidilmelidir.

Epilepsi tanısı tek başına sezaryen ile doğum endikasyonu olarak değerlendirilmemeli, doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir.

Doğum sırasında nöbetler nadir olmakla birlikte nöbet nüksü en çok peripartum üç gün boyunca olmaktadır. Bu yüzden doğuma gelirken mutlaka hastalar kendi NÖİ'lerini yanında getirmeli, ilaçlar her zamanki saatlerinde alınmalıdır. Doğum sırasında nöbetlerin ortaya çıkması halinde intravenöz benzodiazepinlerle derhal tedavi edilmelidir.

Epilepsili NÖİ kullanan anneler emzirmenin çocuğun nörogelişimsel sürecine olan olumlu etkileri nedeni ile emzirmeye teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). Epilepsi Bilgi Sayfası. 2016. (18/01/2023 tarihinde <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/> adresinden ulaşılmıştır.)
2. Savic I. Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol*. 2014;259:38-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.009
3. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü). Epilepsy fact sheet. 2023. (9/2/2023 tarihinde <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/> adresinden ulaşılmıştır.)
4. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(1):34-54. doi: 10.1212/CON.0000000000001056
5. Dupont S, Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? *Revue Neurologique*. 2021;177(3):168-179. doi: 10.1016/j.neurol.2021.01.003
6. Kutlu G. Kadın ve Epilepsi. Yeni N, Gürses C (ed.) *Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi* içinde. Ankara: Türk Nöroloji Derneği; 2015, p. 45-51 (9/2/2023 tarihinde <https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/Epilepsi%202015%20G%c3%bcncellenmi%c5%9f.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)
7. Tekin B, Özkara Ç. Kadın ve Epilepsi. Öztura İ, Kutlu G, Tezer İ, Ağan K, Çokar Ö (ed.) *Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi* içinde. Ankara: Türk Nöroloji Derneği Yayınları; 2021, p. 83-90 ISBN:978-605-74061-7-0
8. Houk VN, Oakley GP, Erickson J, Et al. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. National Center for Environmental Health (U.S.). *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-14): 1-7. (9/2/2023 tarihinde <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/7079> adresinden ulaşılmıştır.)

9. Reynolds EH. Antiepileptic drugs, folate and one carbon metabolism revisited. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107336. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107336
10. Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology.* 2020;94(7): e729-e740. doi:10.1212/WNL.00000000000008757
11. Sukumaran SC, Sarma PS, Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology.* 2010;75(15): 1351-1355. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f73673
12. 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): 1993-1998. doi: 10.1111/epi.16312
13. Artama M, Isojärvi JI, Raitanen J, et al. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2004;159(11): 1057-1063. doi: 10.1093/aje/kwh140
14. Pennell PB, French JA, Harden CL, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurol.* 2018;75(8): 962-969. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0646
15. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. 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. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022
16. Campbell E, Devenney E, Morrow J, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia.* 2012;54: 165-171. doi: 10.1111/epi.12001
17. 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): 530-538. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8
18. Sabers A, Battino D, Bonizzoni E, et al. Maternal and fetal outcomes associated with vagus nerve stimulation during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2017;137: 159-162. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.05.013
19. Li Y, Eliashiv D, LaHue SC, et al. Pregnancy outcomes of refractory epilepsy patients treated with brain-responsive neurostimulation. *Epilepsy Res.* 2021;169: 106532. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020
20. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3): 244-252. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X
21. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology.* 2016;87(18): 1943-1953. doi:10.1212/WNL.00000000000003157.
22. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013;309(16): 1696-703. doi: 10.1001/jama.2013.2270
23. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia.* 2015;56(7): 1047-55. doi: 10.1111/epi.13007

24. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2): 308–315. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.001
25. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4): 811–820. doi: 10.1007/s13311-016-0464-0
26. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(2): 246–252. doi: 10.1097/WCO.0000000000000659
27. Pennell PB, McElrath T. Management of epilepsy during preconception, pregnancy, and the postpartum period. *UpToDate.* 2020. (9/2/2023 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/management-of-epilepsy-during-preconception-pregnancy-and-the-postpartum-period> adresinden ulaşılmıştır.)
28. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure.* 2015;28: 35–38. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.020
29. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia.* 2013;54(9): 1621–1627. doi: 10.1111/epi.12302
30. Thomas SV, Syam U, Devi SJ. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(5): e85–e88. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03439
31. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1): 13–8. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026
32. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019;21(6): 497–517. doi: 10.1684/epd.2019.1105
33. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, et al. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology.* 2014;83: 339–344. doi: 10.1212/WNL.0000000000000619
34. Pennell PB, McElrath T. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period. *Uptodate.* 2019. (19/2/2023 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/risks-associated-with-epilepsy-during-pregnancy-and-postpartum-period> adresinden ulaşılmıştır.)
35. Drislane, FW. Convulsive status epilepticus in adults: Classification, clinical features, and diagnosis. *UpToDate.* 2022. (19/2/2023 tarihinde <https://medilib.ir/uptodate/show/2217> adresinden ulaşılmıştır.)
36. Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy--a matter of importance for the baby? *J Neurol.* 2013;260(2): 484–8. doi: 10.1007/s00415-012-6662-8
37. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75: 1575–1583. doi: 10.1136/jnnp.2003.029132
38. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, et al. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med.* 1979;7: 3–6. doi: 10.1515/jpme.1979.7.1.3
39. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia.* 2014;55(7): e72–4. doi: 10.1111/epi.12621

40. Ellis SP Jr, Szabó CÁ. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Incidence, Risk Factors, and Proposed Mechanisms. *Am J Forensic Med Pathol.* 2018;39(2): 98-102. doi: 10.1097/PAF.0000000000000394
41. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, et al. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2017;74(8): 983-991. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1310
42. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy. *Semin Neurol.* 2017;37(6): 611-623. doi: 10.1055/s-0037-1608932
43. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014;168: 729. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118
44. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013;70: 1367-1374. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4290

