



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA NUMUNE
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİğİ**

Klinik şefi: Prof. Dr. Zeynep Neşe ÖZTEKİN

**EPİLEPTİK HASTALARDA GEBELİK DÖNEMİNDE DÜZENLİ
KONTROLLERLE NÖBET KONTROLÜ SAğLAYABİLİYOR
MUYUZ?**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi Polikliniğinde 2014-2018 Tarihleri
Arasında Takip Edilen Gebe Epilepsi Hastalarında Nöbet Kontrolü
Sağlanabildi mi? Nöbet Kontrolü Açısından Trimesterler Arası
Farklılıklar ve Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak
Karşılaştırılması**

**Dr. Belin KAMILOğLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ANKARA/2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik şefi: Prof. Dr. Zeynep Neşe ÖZTEKİN

**EPİLEPTİK HASTALARDA GEBELİK DÖNEMİNDE DÜZENLİ
KONTROLLERLE NÖBET KONTROLÜ SAĞLAYABİLİYOR
MUYUZ?**

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi Polikliniğinde 2014-2018 Tarihleri
Arasında Takip Edilen Gebe Epilepsi Hastalarında Nöbet Kontrolü
Sağlanabildi mi? Nöbet Kontrolü Açısından Trimesterler Arası
Farklılıklar ve Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak
Karşılaştırılması**

**Dr. Belin KAMILOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Pınar TİTİZ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki yarı süreli asistanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen klinik eğitim ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Zeynep Neşe Öztekin'e, çalışmanın konusu, yönlendirilmesi ve yazımı aşamasındaki katkılarından ve deneyimlerini paylaşımından dolayı Doç. Dr. Ayşe Pınar Titiz'e teşekkürü borç bilirim.

Mesleğimin önemli aşamasında eğitimime yaptıkları katkılardan dolayı Doç. Dr. Şule Bilen'e, Doç. Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ'a, Doç. Dr. Oğuzhan Kurşun'a, Doç. Dr. Semra Mungan'a, Uzm. Dr. Hava Özlem Dede'ye ve diğer uzman hekimlere,

Tanımdan ve mesleğimizin başında birlikte çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Fatme Kurt'a, Asistan Dr. Damla Erimhan'a ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini hep hissettiğim, manen her an yanımda olan canım arkadaşlarım Dr. Dt. Fatma Öner ve Dr. Yasemin Çınar'a teşekkür ederim.

Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi'ndeki yarı süreli eğitimim boyunca bana hekimlik mesleğini öğreten, sevdiren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, öğrencileri olmaktan onur duyduğum Uzm. Dr. Sıla Usar İncirli ve Uzm. Dr. Ferda Selçuk Muhtaroglu'na şükranlarımı sunarım.

Tezimin istatistik aşamasında birlikte çalışma fırsatı bulmaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Altunok'a teşekkür ederim.

Hayatımın tüm aşamasında olduğu gibi, zorlu eğitimim süresince de yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam, canım kardeşim, teyzem ve anneanneme sonsuz teşekkür ederim.

Belin Kamiloğlu

Mayıs 2019

ANKARA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
GRAFİK LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	65
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	73
EKLER.....	75

ÖZET

Kamiloğlu, B. EPİLEPTİK HASTALARDA GEBELİK DÖNEMİNDE DÜZENLİ KONTROLLERLE NÖBET KONTROLÜ SAĞLAYABİLİYOR MUYUZ? S.B. Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi Polikliniğinde 2014 -2018 Tarihleri Arasında Takip Edilen Gebe Epilepsi Hastalarında Nöbet Kontrolü Sağlanabildi mi? Nöbet Kontrolü Açısından Trimesterler Arası Farklılıklar ve Etkileyen Faktörlerin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması. S.B. Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.

Amaç: Gebelikte epileptik hastaların çoğunda nöbet sıklığı değişmese de %15-32 oranında artış yaşanabilmekte, genel popülasyona göre antepartum ve postpartum hemoraji, preeklamsi gibi riskler artmış olmakla birlikte nöbet kontrolünün sağlanması ile gebeliklerin sağlıklı sonlanması beklenmektedir. Gebelik sırasında beklenen nöbet sıklığının tahminindeki en önemli belirteç gebelik öncesi bir yıldaki nöbet sıklığı olarak kabul edilmektedir. Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda gebe epileptiklerin gebelik öncesi ve doğum sonrası bir yıldaki nöbet sıklıklarını, gebelikteki nöbet sıklıkları ile karşılaştırıp, frekans değişikliğine yol açacak olası faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi Dal Polikliniğimizde Ocak 2014 - Haziran 2018 dönemleri arasında takip edilen 47 hastanın 52 gebeliğinin verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş olup, iki gebelik spontan abortus, bir gebelik medikal olarak sonuçlandığı için 46 hastanın 49 gebeliği analiz edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri belirlenmiş, gebelik öncesi bir yıl, gebelik ve doğum sonrası bir yıldaki aylık nöbet frekansları hesaplanmıştır. Hastaların nöbet frekansında dönemlere göre artış, azalma olup olmadığı değerlendirilmiştir. Epilepsi alt tipi, etiyoloji, lokalize edici lezyonun olup olmaması, ilaç uyumu, ilaç düzeyinin etkin olup olmaması, postpartum dönemdeki uykusuzluk ve ilaç uyumu olası nöbet tetikleyici etkenler olarak kabul edilmiş ve nöbet frekansındaki artışa katkıda bulunup bulunmadıkları araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen gebelerin %34,7'sinde anne yaşı 18-24, %53,1'inde 24-34 yaş aralığında, %12,2'sinde ise 35 yaş ve üzerindedir. Nöbet tipine göre gebelikler gruplandırıldığında %57,1 JTK, %2,0 absans, %8,2 farkındalığın korunduğu fokal, %32,7 ise farkındalığın korunmadığı fokal nöbet geçiriyordu.

Çalışmamızda üç gebelik abortus ile sonuçlandırılan için 49 gebelik analiz edilmiş, gebelik öncesi bir yıldaki nöbet frekansı ile gebelikteki nöbet frekansı kıyaslandığında %54,17 nöbet sıklığı değişmemiş, %39,58 azalmış, %6,25 artmıştır. Ortalama nöbet frekansının gebelik öncesi bir yıl, birinci, ikinci, üçüncü trimesterler ve doğum sonrası bir yılın üç aylık takip dönemlerine bölünerek karşılaştırılması sonucunda ise, gebelik boyunca ortalama nöbet frekansında gebelik öncesine göre belirgin düşüş olurken, doğum sonrası birinci ve üçüncü üç aylık dönemlerde nöbet frekansı gebelikteki göre belirgin düzeyde artmıştır. Çoğu çalışmada fokal epilepsi gebelikte nöbet kontrolünün kötüleşmesi için risk faktörü iken çalışmamızda fokal epilepsisi olan gebelerde nöbet sıklığında artış saptanmamıştır.

Tartışma: Epileptik hastalarda gebelikte komplikasyon gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksek olmak ile birlikte nöbet kontrolünün sağlanması riskin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Gebelik öncesi bir yıldaki nöbet frekansı gebelikteki nöbet frekansını tahmin etmekte önemli bir veridir. Çeşitli etkenler nöbet kontrolünün sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre gebelik öncesi dönem ile kıyaslandığında, gebelikte ve postpartum dönemde nöbet sıklığı azalmıştır. Gebelikte aylık poliklinik kontrolleri nöbet kontrolünün sağlanmasına katkıda bulunmuştur. Gebelik öncesi nöbet kontrolü iyi olan hastaların gebelikte nöbet frekansında değişim olmamıştır. Mevcut verileri desteklemek için daha fazla hastanın yer alacağı, prospektif çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, gebelik, nöbet frekansı, postpartum

ABSTRACT

Kamiloğlu, B. MONTHLY FOLLOW-UPS DURING PREGNANCY PROVIDE OPTIMAL SEIZURE CONTROL. A Retrospective Study on Seizure Frequencies of Pregnant Patients Followed in Outpatient Epilepsy Clinic of S.B. Ankara Numune Training & Research Hospital between years 2014 – 2018 and Evaluation of Contributing Factors. Ankara, 2019

Objective: Most of the epileptic women do not experience any changes in seizure frequency during pregnancy, while another %15-32 may experience an escalation. Although the risks such as antepartum and postpartum hemorrhage and preeclampsia are increased in pregnant epileptic patients, most pregnancies terminate healthily when seizure control is provided. The most important factor in predicting the seizure frequency during pregnancy, is the seizure frequency of one year prior to pregnancy. In our study, we aimed to compare seizure frequencies of epileptic women before pregnancy and after childbirth with the seizure frequency during pregnancy and to evaluate the possible factors that could contribute to any changes.

Methods:The data of 52 pregnancies of 47 patients, followed-up between January 2014 -June 2018 in our outpatient Epilepsy Clinic in the Department of Neurology, in Ankara Numune Training and Research Hospital, were evaluated retrospectively. Two pregnancies resulted in spontaneous abortus, while another one has been terminated medically, thus their data were not included for further analysis. Along with demographic characteristics, seizure frequencies were analysed in three periods respectively, one year prior to pregnancy, during pregnancy and one year after childbirth. Epilepsy subtype, etiology, localizing lesions, drug compliance, drug plasma levels and postpartum insomnia were considered as possible factors contributing to seizure frequency changes.

Results:Out of 49 pregnancies 34,7% of the pregnant women were between the ages of 18-24, 53,1% between 24-34, and 12,2% of the pregnant women were 35 years of age or older. When the pregnancies were grouped according to the seizure type, 57,1% generalized tonic-clonic seizures (GTCS), 2,0% absences, 8,2% focal seizures with impaired awareness and 32,7% of them had focal seizures without impaired awareness.

In our study, the seizure frequency during pregnancy was compared with both one year prior to pregnancy and one year after childbirth. Although seizure frequency decreased both in pregnancy and postpartum period when compared with one year prior to pregnancy, no statistically significant difference was found. Many studies state that focal epilepsy is a risk factor for the worsening of seizure control during pregnancy, but in our study the seizure frequency of pregnant women with focal epilepsy were either unchanged or decreased.

Discussion:The risk of developing complications in epileptic pregnancies is higher than that of normal population, and seizure control contributes to risk reduction. Seizure frequency of one year prior to pregnancy is an important data in predicting the frequency of seizures during pregnancy, although various factors contribute to seizure control.

Conclusion:In our study, the seizure frequency during pregnancy and postpartum one year decreased when compared to one year prior to pregnancy. This difference may be attributed to monthly follow-ups. To support existing data, prospective studies enrolling more patients must be executed.

Keywords:epilepsy, postpartum, pregnancy, seizure frequency.

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik ilaç
CBC	: Complete Blood Count, Tam Kan Sayımı
CBZ	: Karbamazepin
CLZ	: Klonazepam
CPS	: Complex Partial Seizure, Kompleks Parsiyel Nöbet
ÇAE	: Çocukluk çağı absans epilepsisi
DS	: Doğum sonrası
EEG	: Elektroensefalografi
ESM	: Etosuksimid
EURAP	: European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
EUROCAT	: European Surveillance of Congenital Anomalies
FE	: Fokal Epilepsi
FSH	: Folicule Stimulating Hormone
GBP	: Gabapentin
GEFS (+)	: Jeneralize Epilepsi Febril Nöbet +
GFR	: Glomerular Filtration Rate, Glomerular Filtrasyon Hızı
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone, Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
GÖ	: Gebelik öncesi
HRT	: Hormon Replasman Terapisi
İJE	: İdiyopatik Jeneralize Epilepsi
İLAE	: International League of Epilepsy
JME	: Jüvenil miyoklonik epilepsi
JTK	: Jeneralize tonik klonik
LEV	: Levetirasetam
LGI1	: Leucine-rich glioma inactivated 1
LH	: Luteinizing Hormone
LTG	: Lamotrijin
MHD-OXC	: Monohidroksikarbazepine
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTS	: Meziyal Temporal Skleroz
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
OXC	: Okskarbazepin
PB	: Fenobarbital
PGB	: Pregabalin
PHB	: Fenobarbital
PHT	: Fenitoin
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRM	: Primidon
SCN1A	: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 1
SUDEP	: Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testi
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
TPM	: Topiramamat
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
USG	: Ultrasonografi
VGB	: Vigabatrin
VPA	: Valproik Asit
WHO	: World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa
2.1.	2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması, Değişmiş Terimler..... 8
2.2.	2017 ILAE Epilepsi Sınıflandırması; Nöbet tiplerinin sınıflandırması..... 10
2.3.	2017 ILAE Epilepsi Sınıflandırması; Tanıdaki epilepsi derecesi 10
2.4.	Gebelikte nöbet sıklığını etkileyen faktörler 18
4.1.	Gebelik öncesi bir yıl, gebelikteki ve doğum sonrası bir yıldaki ortalama nöbet frekansları. 29
4.2.	Gebelik öncesi bir yıl, gebelikte bir, iki, üçüncü trimesterlerdeki ve doğum sonrası bir yılın üç aylık dönemlere ayrılarak ortalama nöbet frekanslarının karşılaştırılması. 31
4.3.	Gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansının gebelik öncesi vs gebelikte nöbet frekansı karşılaştırması. 34
4.4.	Gebelik ve doğum sonrası nöbet frekansı değişiminin gebelik öncesi ve doğum sonrası frekans değişimi ile karşılaştırılması. 35
4.5.	Gebelikte nöbet frekansı ilaç uyumuna göre değerlendirilmesi. 36
4.6.	Jeneralize ve fokal nöbet tiplerine göre gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansları. 38
4.7.	Gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının ilaç uyumuna göre değerlendirilmesi. 39
4.8.	Gebelik öncesi ve doğum sonrası dönemdeki nöbet frekanslarının gebelikteki ilaç uyumuna göre değerlendirilmesi. 40
4.9.	Birinci trimester ilaç düzeylerine bakılarak, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının karşılaştırılması. 41
4.10.	İkinci trimester ilaç düzeylerine bakılarak, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının karşılaştırılması. 42
4.11.	Üçüncü trimester ilaç düzeylerine bakılarak, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının karşılaştırılması. 43
4.12.	Trimesterlere göre ilaç dozları..... 45
4.13.	Birinci trimester ilaç düzeylerine göre nöbet frekansının değerlendirilmesi. 47
4.14.	İkinci trimester ilaç düzeylerine göre nöbet frekansının değerlendirilmesi. 48
4.15.	Üçüncü trimester ilaç düzeylerine göre nöbet frekansının değerlendirilmesi. 49
4.16.	Gebelikteki nöbet kontrolünün EEG bulgularına göre karşılaştırılması. 50

- 4.17.** Gebelikteki nöbet kontrolünün MRG’de patolojik bulgu olup olmamasına göre karşılaştırılması. 51
- 4.18.** Gebelik sırasındaki yaşın gebelikteki nöbet kontrolü üzerine etkisi. 54
- 4.19.** Gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansının ilaç uyumuna göre karşılaştırılması. 55



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
2.1. 2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması, Basit Versiyon	9
2.2. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması, Etiyoloji.....	11
4.1. Nöbet tiplerine göre gebeliklerin dağılımı	28
4.2. Gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki nöbet frekanslarının değişimi.....	33
4.3. Gebelik öncesi ve doğum sonrası hastaların nöbet frekans değişimi.....	36
4.4. Gebelikteki nöbet kontrolünün ilaçlara göre değerlendirilmesi.....	44
4.5. Gebelikteki nöbet kontrolün gebelik sırasındaki yaş grubuna göre değerlendirilmesi.....	53

GRAFİK LİSTESİ

Grafik	Sayfa
4.1. Gebelik sırasındaki yaş gruplarına göre gebeliklerin dağılımı	27
4.2. Gebelik öncesi, gebelikte ve doğum sonrasındaki ortalama nöbet frekansları.....	30
4.3. Ortalama nöbet frekansının gebelik öncesi bir yıl, birinci, ikinci ve üçüncü trimesterler, doğum sonrası bir yıldaki üç aylık takip dönemlerine göre dağılımı.	33
4.4. İlaç uyumu olan hastalar ile olmayanların nöbet frekansının karşılaştırılması.	37
4.5. Gebelikteki nöbet kontrolünün, EEG’de patolojik bulgu olup olmasına göre karşılaştırılması.....	51
4.6. Febril konvulziyon ve hipotiroidisi olan hastaların nöbet kontrollerinin dağılımı.....	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, serebral korteks nöronlarının, tekrarlayan, ani, yaygın ve/veya senkron deşarjları sonucunda bilincin, mental işlevlerin ve hareketlerin bozulması halidir (1). Nörolojik hastalıklar arasında dördüncü sırada olan epilepsi, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO; World Health Organization) 2010 yılında yayınladığı Global Hastalık Yüğü çalışmasında, özürlere göre düzeltilmiş yaşam yıllarına bakıldığında, ekonomik açıdan en çok yük oluşturan nörolojik hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır (2). Aktif epilepsinin, yüksek gelirli ülkelerdeki prevalansı her 1000 kişilik popülasyonda %0,5-0,8 iken, düşük gelirli ülkelerde, kırsal bölgelerde daha da yüksek olmak üzere, her 1000 kişilik popülasyonda 10'dan yüksektir (3). Epilepsisi olan kadınların her üç tanesinden biri üreme çağındayken, gebelerdeki epilepsi prevalansı %0,5-1'dir ve ölüm riski epileptik gebelerde, epilepsisi olmayanlara göre 10 kat daha fazladır (4).

Epileptik gebelerde, nöbet sıklığında, maternal morbidite ve mortalitede artış, epileptik anne bebeklerinde ise antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımına bağı konjenital anomali gelişmesi gibi riskler bulunmaktadır (5). Epilepsisi olan gebe kadınlarda, nöbet sıklığındaki artışın nedeni tam olarak netleştirilememiş olmakla beraber, birden fazla etkenin katkıda bulunduğu varsayılmakta; gebelikteki fizyolojik, endokrinolojik, psikolojik faktörlerin nöbet eşiğini düşürdüğü düşünülmektedir (6).

Gebelerdeki antiepileptik tedavinin amacı minimal in utero maruziyet ile optimal nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Gebeliğin neden olduğu fizyolojik değişiklikler, AEİ farmakokinetiğini değiştirir, kandaki ilaç düzeyleri düşer, nöbet sıklığında artış meydana gelebilir (6). Gebelik öncesi son bir yıldaki nöbet sıklığı, gebelikteki nöbet sıklığını öngörmek açısından en önemli bilgi olarak kabul edilmektedir (7). AEİ alan epileptik anne bebeklerinde, major konjenital malformasyon riskinin arttığı bilinmekte, valproik asit (VPA) başta olmak üzere AEİ maruziyetinin nörolojik gelişimi etkilediği düşünülmektedir (8,9). Ancak çocukta gelişebilecek nörokognitif komplikasyonlardan korkulması sebebi ile annenin AEİ kullanmaması veya gereken/önerilen dozdan düşük kullanması, gebelikte nöbetlerin, dolayısı ile SUDEP riskinin artmasına neden olmaktadır (10). Nöbet kontrolünde kötüleşmenin nöbet alt tipi ile de ilgili olduğu düşünülmekte, kötü

kontrollü tonik-klonik nöbetler SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) için en önemli risk faktörü kabul edilmektedir. SUDEP, epilepsisi olan gebe kadınlardaki esas ölüm nedenidir (7,11).

Sonuç olarak epilepsisi olan gebelerde nöbet kontrolünü sağlamak anne ve çocuk sağlığı açısından önem teşkil etmektedir. Retrospektif olarak yürüttüğümüz bu çalışmada kliniğimizce 2014 Ocak-2018 Haziran tarihleri arasında, epilepsi dal polikliniğinde takip edilen 47 hastanın 52 gebeliğinin verileri retrospektif olarak incelenmiş, üç gebelik abortus ile sonuçlandığı için 49 gebelik analiz edilmiştir. Trimesterlere göre nöbet sıklığındaki farklılıklar, gebelik öncesi ve postpartum dönemler ile karşılaştırılmış, hastaların demografik özellikleri ve nöbet sıklıklarındaki değişikliklerin olası nedenleri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ VE TANIMLAR

2.1.1. Nöbet, Epileptogenez ve diğer tanımlar

2.1.1.1. Nöbet ve Epileptogenez:

Nöronların aşırı, hipersenkron deşarjları sonucunda nörolojik fonksiyonda paroksizmal değişiklikler meydana gelir (12). Geçici olan ve zaman içerisinde yayılan, stereotipik, birbiri ile benzer elektriksel ve davranışsal değişiklikler bütününe epileptik nöbet denir. Nöbetlerin patofizyolojik tanımı halen Jackson'ın önerdiği şekilde yapılmaktadır (13,14). Epileptogenez nöronal aktivite üzerindeki aktivatör ve inhibitor dengenin bozulması olarak tanımlanır. Aktivasyon ve inhibisyon arasındaki dengenin değişmesine yol açacak herhangi bir değişiklik potansiyel bir epileptojenik mekanizma olarak tarif edilebilir. Nöronların hiperaktivasyonu sonucunda nöbetler tetiklenir, senkronize olur, yayılır ve sonlanır (15).

İnsanlarda en sık görülen nöbet tipi kompleks parsiyel (CPS), 2017 ILAE Epilepsi sınıflandırmasındaki yeni isimlendirmelere göre farkındalığın korunmadığı fokal nöbetler, ikinci sıklıkta görülen ise jeneralize tonik klonik nöbetlerdir (JTK) (16).

2.1.1.2. Febril Nöbet:

6 ay-5 yaş arası çocuklarda görülen febril nöbetler, gelişmekte olan beynin ateşe verdiği bir yanıt olarak düşünülür. İnsidansı %2-5 olan febril nöbetlerin genel popülasyona kıyasla, etkilenen ailelerde yaklaşık üç kat fazla görülmesi genetik yatkınlığa işaret etmektedir (17). Meziyal temporal skleroza (MTS) bağlı temporal lob epilepsisi (TLE) olan yetişkinlerin çoğunun özgeçmişinde uzamış (> 15 dakika) febril konvülsiyon öyküsü saptanmıştır (15). Febril nöbetler farkındalığın korunduğu ve farkındalığın korunmadığı nöbetler olmak üzere ikiye ayrılır.

- i. Farkındalığın korunduğu febril nöbetler; 15 dakikadan kısa süreli, jeneralize nöbetlerdir, 24 saat içerisinde tek bir epizod olur.

- ii. Farkındalığın korunmadığı febril nöbetler; 15 dakikadan uzun süren, fokal nörolojik özelliklerin eşlik ettiği veya 24 saat içerisinde tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanabilir (17).

2.1.1.3. Aura ve Otomatizma:

Aura; nöbetten önce görülen, saniyeler ile dakikalar arası süren ve hastanın görsel, işitsel, tat, somatosensoryel vb duyumsamalar olarak tariflediği iktal bir fenomendir. Bazı makalelerde jeneralize nöbetlerde de görüldüğü ifade ediliyorsa da auralar fokal nöbetlerin bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Somatosensoryel, işitsel, epigastrik, vertijinöz auralar olabilir (18).

Otomatizmalar; bozulmuş farkındalık ile birlikte görülen, yarı koordine, stereotipik motor hareketlerdir. Nöbet sırasında veya sonrasında görülebilirler. Hem fokal hem de jeneralize nöbetlere eşlik edebilir. En sık oroalimenter otomatizmalar görülür (19).

2.1.2. Epilepsi nedir?

Nöronlar ve nöronal ağların malfonksiyonu sonucunda ortaya çıkan dramatik semptomlar topluluğu olarak tanımlanan epilepsi, kronik bir hastalıktır (20). Bilimsel tanımlamasını 1873’de ilk kez yapmış olan John Hughlings Jackson, epilepsiyi “beynin özellikle gri cevherinin akut, lokal deşarjları” olarak tanımlamıştır (13). ILAE 2014 yılında epilepsi tanısı için gerekli koşulları revize etmiştir. Buna göre epilepsi tanısı için gerekli olan koşullar aşağıdaki gibidir.

- i. Arasında 24 saatten uzun zaman olan, provoke edilmemiş en az iki nöbet;
- ii. Bir provoke edilmemiş nöbet ve takip eden 10 yıl içerisinde meydana gelen iki provoke edilmemiş nöbetten sonra, genel tekrarlama riskine (en az %60) yakın başka nöbet olasılığı;
- iii. Bir epilepsi sendromu tanısı almış olmak (21).

Ateş, hipoglisemi gibi düzelmesi beklenen tetikleyicilerin sonucunda ortaya çıkan tek veya tekrarlayan nöbetleri, kronik bir durumun sonucunda ortaya çıkmadıkları için epilepsi tanımı altında değerlendirmemek gerekmektedir (21,22). Nöbetlerin ortaya çıkmasını beyindeki eksitator ve inhibitör mekanizmalar arasındaki

dengeinin bozulması tetiklediğinden, travma, ateş gibi tetikleyici sebep olmadan iki veya daha fazla epileptik nöbetin görülmesi epilepsi olarak tanımlanır (15,23).

Epilepsi Sendromu benzer nöbet tipleri, başlangıç yaşı, EEG bulguları, tetikleyici faktörler, genetik, prognoz ve AEİ'ye benzer yanıt ile seyreden, sıklıkla beraber ortaya çıkan bir grup klinik özelliği ifade eder (20).

Epilepsi, aşağıdaki şartlar altında “sonlanmış” olarak kabul edilir;

- i. Yaş bağımlı epilepsi sendromu tanısı olan bir hasta, sendromun aktif olduğu yaş aralığını geçtiğinde,
- ii. 10 yıl ve daha uzun bir süre boyunca nöbetsiz olan, beş yıl boyunca hiç antiepileptik ilaç kullanmayıp nöbetsiz olan hasta (24).

2.1.3. Epilepsinin Tarihçesi:

Tıp tarihinde izi eski çağlardaki yazıtlara kadar sürülebilen oldukça az hastalık bulunmaktadır. Bunlardan biri olan epilepsi ile ilgili bilinen en eski yazılı kayıt Mezopotamya Uygarlığı'nda Babil Kralı Hammurabi'nin yasalarındadır. Epilepsi 278. maddede o dönemdeki ismi olan “bennu” deyimini ile yer almaktadır. Hipokrat epilepsiyi anlattığı Kutsal Hastalık kitabında, yaşadığı çağa hâkim olan mistik görüşlerden uzak, günümüzdeki yaklaşıma benzer bir şekilde hastalığın beyinden kaynaklandığını belirtmiştir (15). Hastalığın ailesel olduğunu düşünmüş, semptomların beyinde oluşan soğuk flegmona (bağ dokusu iltihabı) bağlı olduğu kanısına varmıştır (25).

Çeşitli uygarlıklarca, farklı deyimler ile anılsa da epilepsi sözcüğünün kökeni antik Yunan dönemine dayanmaktadır. Yunanca “yakalamak”, “kavramak” anlamlarına gelen “epilambanein” eyleminden türeyen epilepsi sözcüğünün, günlük hayatımızda, dilimizdeki karşılığı olarak kullanılan Arapça kökenli “sar'a” ise “yere serme” anlamına gelmektedir. Türklerin tarihinde epilepsiyi tanımlamak amacı ile kullanılan ilk söz, Kaşgarlı Mahmud'un XI. yüzyılda yazdığı Divanü Lûgati't Türk adlı Türkçe sözlükte yer almaktadır. Eserde “talgan” veya “talganig”, sar'anın Öz Türkçe' deki karşılığı olarak verilmektedir. XV. ve XVI. yüzyıllarda ise “uçuk” ve “tutarık” sözcükleri epilepsinin Anadolu Türkçe'sindeki karşılığı olarak kullanılmıştır (15).

Orta çağ batı dünyasında epilepsinin nedeninin cin, şeytan gibi doğa dışı varlıklar olduğuna inanılıp, “demonicus”, “lunaticus” gibi sözcükler ile adlandırılmış, aynı dönemde akıl hastaları için de “lunaticus” deyimini kullanılmıştır. Tedavi denemesi olarak dini ayinler yapılmıştır. Benzer dini yaklaşımların dönemin İslam dünyasında da kullanılmış olduğu bilinmektedir (15,20). İlerleyen dönemlerde ise hem İslam dünyasında hem de rönesansın etkisi ile batı dünyasında, hastalığın nedenine ve tedavisine yönelik daha akılcı yaklaşımlar başlamıştır. İslam dünyasında epilepsinin akılcı tanımlanmasında, tedavilerin denenmesinde Râzî ve İbn-i Sina öne çıkmıştır (15).

Epilepsilerin tedavisinde gerçekten etkili olduğu görülen ilk ilaç 1857 yılında E. H. Sieveking tarafından bildirilmiş, ikinci ilaç ise 1912 yılında Hauptmann tarafından fenobarbital olarak duyurulmuştur (15,20). İlginç olan bir diğer bildiri ise Sir Charles Locock tarafından hazırlanmıştır. Histeri nöbetleri olan bir hastasında potasyum bromürün etkili olduğunu görmesi üzerine, katameniyal nöbetleri olan hastalarına ki bunları histerik epilepsi tanısı ile izlemiştir, bahsi geçen maddeyi denemiş ve bir hasta haricinde tedavinin etkin olduğunu bildirmiştir (26).

2.2. EPİLEPSİNİN İNSİDANS VE PREVALANSI

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO; World Health Organization) 2010 yılında yayınladığı Global Hastalık Yüğü çalışmasında, epilepsi özörlere göre düzeltilmiş yaşam yıllarına bakıldığında, ekonomik açıdan en çok yük oluşturan nörolojik hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır (2).

Epilepsi insidansına yönelik yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde gelişmekte olan ölkelerdeki oranların, gelişmiş ölkelere göre oldukça yüksek olduğu görölmektedir. Sırası ile 1996 ve 1997 yıllarında yayınlanmış çalışmalarda gelişmiş ölkelerdeki epilepsi insidansı 20-70/100.000 iken, gelişmekte olan ölkelerde yapılan çalışmaların sonucunda saptanan insidans 64-122/100.000 olarak bulunmuştur (27, 28). İnsidans farklılıkları öncelikli olarak çalışmaların farklı metodolojiler ile yapılmasına bağlansa da gelişmekte olan ölkelerdeki sağlık ile ilgili alt yapı yetersizliklerinin, semptomatik, özellikle perinatal sebeplere bağlı epilepsi oranlarındaki yüksekliğin, etnik farklılıkların da katkıda bulunduğu kanısına varılmıştır (15). 2017 yılında yayınlanan bir literatür derlemesinde ise toplam 222

çalışma gözden geçirilmiş, yıllık kümülatif epilepsi insidansı 100.000 kişi başına 67.77 iken, insidans oranı 100.000 kişi-yılda 61,44 olarak saptanmış (27,28).

Aktif epilepsi prevalansı, son beş yıl içinde nöbet geçirmiş olan veya antiepileptik ilaç alan bireyleri değerlendirmede kullanılmaktadır. Aktif epilepsinin, yüksek gelirli ülkelerdeki prevalansı her 1000 kişilik popülasyonda 5-8 iken, düşük gelirli ülkelerde, kırsal bölgelerinde daha da yüksek olmak üzere, her 1000 kişilik popülasyonda 10'dan yüksektir (3). 2017 yılında yayınlanan bir literatür derlemesinde aktif epilepsinin nokta prevalansı 1000 kişi başına 6,38 iken, yaşam boyu yaygınlık 1000 kişi başına 7,60 idi (2). Hastaların % 70'lik bir bölümünde remisyon beklenmektedir (29). Epilepsi prevalansının, insidansın aksine yaş grubu, cinsiyet veya çalışma kalitesi açısından farklılık göstermediği görülmüştür. Sonuç olarak aktif yıllık dönem prevalansı, yaşam boyu prevalans ve epilepsi insidansı düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek olarak bulunmuştur (2).

Epilepsinin ortaya çıkması üzerine cinsiyetin etkisi olduğu pek düşünülmesine dahi, epilepsi insidansındaki farklılıklarda rol oynadığı geniş çevrelerde kabul görmektedir (30). Epidemiyolojide cinsiyet oranları tam olarak oluşturulamamakla beraber farklı epilepsi tiplerinin prevalansında, minimal cinsiyet farklılıkları olduğu bilinmektedir (31). İnsidans kadınlarda daha yüksektir ve epilepsisi olan kadınların her üç tanesinden biri üreme çağındadır (30,32). Gebelerdeki epilepsi prevalansı ise %0,3-0,7'dir. Ölüm riski epileptik gebelerde, epilepsisi olmayanlara göre 10 kat daha fazladır (4,33).

2.3. NÖBET VE EPİLEPSİ SINIFLAMASI

ILAE 1909 yılındaki kuruluşundan itibaren tanı, tedavi karmaşasını azaltmak için pek çok nöbet ve epilepsi sınıflandırması yayınlamış, esas ilgiyi geniş çevrelerde kabul gören ilk modern sınıflandırmanın, Henri Gastaut'un epilepsileri sınıflandırma önerilerinin yayınlanması sonucunda 1964 yılında yakalamıştır (24,34). Son güncellemeler ışığında 2017 ILAE Epilepsi Sınıflandırması yayınlanmıştır (24). Nöbetlerin tiplendirilmesi, bireyde hangi nöbet tipinin/tiplerinin olabileceği, nöbetler için potansiyel tetikleyicileri ve prognozu ön görmek için sınıflandırma temel alınmaktadır (35).

ILAE, epilepsileri nöbet, epilepsi ve epileptik sendromlar olmak üzere 3 alt grupta sınıflandırmaktadır. 2017 yılında yayınlanan ILAE Nöbet ve Epilepsi Sınıflandırmasında; nöbetler artık kliniğe bakılarak değerlendirilmeli kanısına varılmış, sınıflandırma bu yönde değiştirilmiştir (36). Yeni sınıflandırmaya göre nöbetler başlangıç şekline göre; fokal, jeneralize, bilinmeyen veya sınıflandırılmayan olarak tanımlanmaktadır. “Fokal”, eski “parsiyel” terimi yerine kullanıma girmiş, “jeneralize” terimi ise değişmeden korunmuştur. “Bilinmiyor” olarak sınıflandırılan nöbetler, nöbet başlangıcının bilinmediği ancak diğer belirtilerin bulunduğu nöbetleri bir çatı altına toplamaktadır. Epileptik nöbetin var olduğuna kanaat getirilmiş ancak jeneralize veya fokal gruplarına dâhil edilmek için gerekli kriterler karşılanamıyorsa “sınıflandırılmıyor” terimi kullanılmaktadır (24).

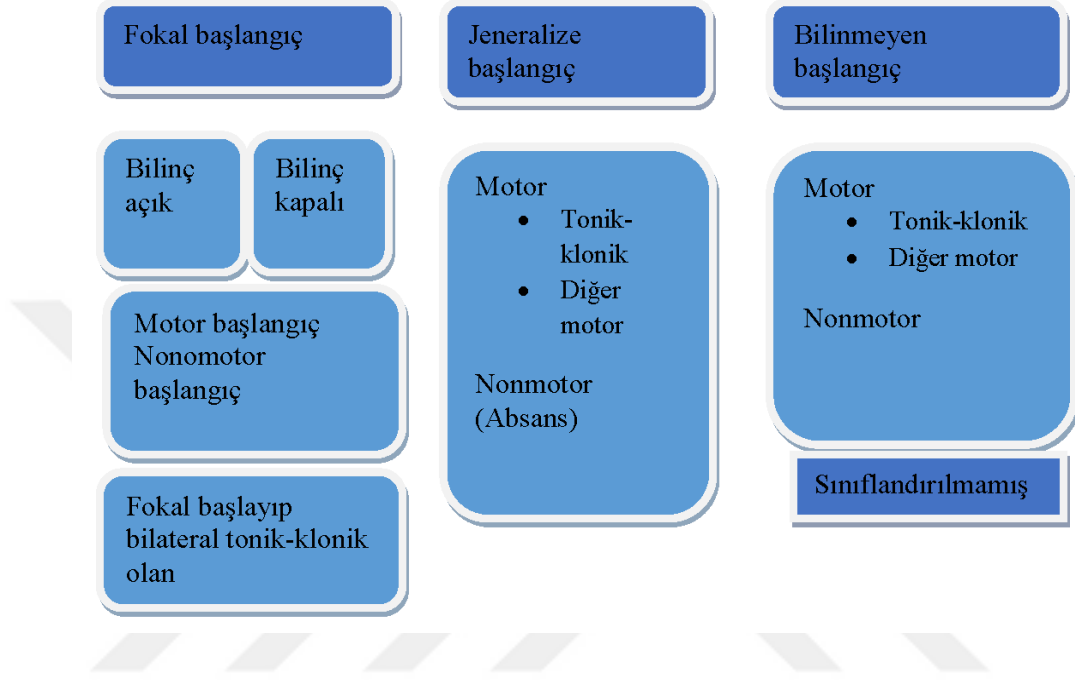
Tablo 2.1. 2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması, Değişmiş Terimler

Eski terimler	Yeni terimler
Bilinç kapalı	Farkındalığın korunmadığı
Parsiyel	Fokal
Basit parsiyel	Fokal, farkındalık korunmuş
Kompleks parsiyel	Fokal, farkındalık korunmamış
Diskognitif	Fokal, farkındalık korunmamış
Psşik	Kognitif
Sekonder Jeneralize	Fokal başlayıp bilateral tonik-klonik

Fokal epilepsi (FE) tek hemisferden kaynaklanan nöbetlerin yanı sıra, tek veya çok odaklı bozuklukları içerir. Fokal nöbetler, farkındalığın etkilenmediği fokal nöbetler, farkındalığın etkilendiği fokal nöbetler, fokal motor nöbetler, fokal motor olmayan nöbetler ve bilateral tonik klonik nöbetler olarak alt sınıflara ayrılmaktadır. İnteriktal EEG’de tipik olarak fokal epileptiform deşarjlar izlenir (24, 35).

Jeneralize başlangıçlı nöbet, her iki hemisferden (muhtemelen asimetric olarak) kaynaklanır. Jeneralize epilepsisi (JE) olan hastalarda EEG’de tipik olarak jeneralize diken dalga aktivitesi izlenir. Bu kişilerde, absans, miyoklonik, atonik, tonik ve tonik-klonik nöbetlerin farklı kombinasyonları görülebilir (35). Jeneralize nöbetler sınıflandırılırken, çoğunda farkındalık bozulmuş olduğundan, motor ve

non-motor (absans) ayrımı yapmak ön plana çıkar. Jeneralize motor nöbetlerin diğer alt sınıflandırmasında ise tonik-klonik veya diğer motor nöbetler bulunmaktadır. Başlangıcı bilinmeyen nöbetlerde de tonik-klonik ve diğer motor ayrımı gereklidir (24).



Şekil 2.1. 2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması, Basit Versiyon

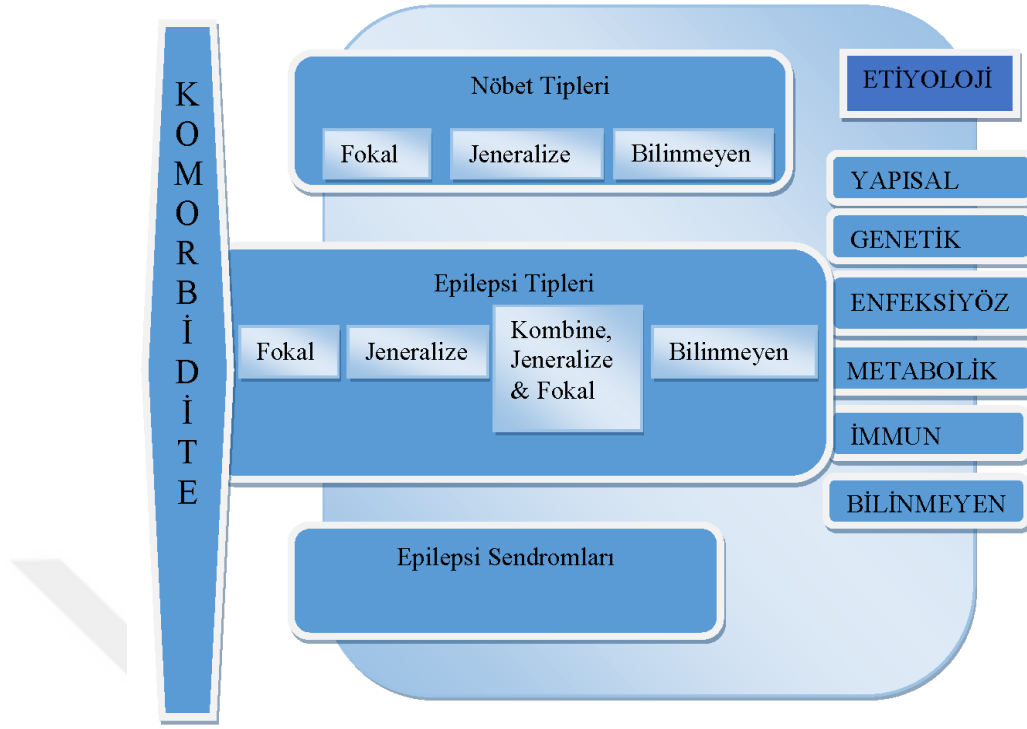
Önceki sınıflandırmalardan farklı olarak 2017 yılında yayınlanan rehberde hem jeneralize hem de fokal nöbetleri olan hastaların ayrıca sınıflandırıldığı “kombine” grup yer almaktadır. Tanı, diğer gruplar gibi klinik belirtiler ve destekleyici EEG bulguları ile konulmaktadır. Birden fazla nöbetin görüldüğü hastalıklar arasında Dravet Sendromu ve Lennox-Gastaut Sendromu gösterilebilir (35).

Tablo 2.2. 2017 ILAE Epilepsi Sınıflandırması; Nöbet tiplerinin sınıflandırması

2017 ILAE Nöbet Sınıflandırması				
Fokal Başlangıç	Farkındalık Korunmuş	Motor Başlangıç	Otomatizmalar Atonik Klonik Epileptik Spazmlar Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	Fokal ve bilateral tonik-klonik
	Farkındalığın bozulduğu	Nonmotor Başlangıç	Otonomik Hareketlerin durması Kognitif Duyusal Duyusal	
Jeneralize başlangıç		Motor	Tonik-klonik Klonik Tonik Myoklonik Myoklonik-tonik-klonik Miyoklonik –atonik Epileptik Spazmlar	
		Nonmotor (absans)	Tipik Atipik Miyoklonik Gözkapağı miyoklonisi	
Bilinmeyen Başlangıç				

Tablo 2.3. 2017 ILAE Epilepsi Sınıflandırması; Tanıdaki epilepsi derecesi

2017 ILAE Epilepsi Sınıflaması			
Birinci Derece Fokal başlangıçlı nöbetler	İkinci Derece Fokal Epilepsiler	Üçüncü Derece Epilepsi Sendromları	Etiyolojiler Yapısal Genetik Enfeksiyöz Metabolik İmmun Bilinmeyen
Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler	Jeneralize Epilepsiler Kombine (jeneralize & fokal) Bilinmeyen Epilepsiler		
Bilinmeyen başlangıçlı Nöbetler			



Şekil 2.2. ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması, Etiyoloji

2.4. EPİLEPTİK NÖBETLER

2.4.1. Fokal Motor Nöbetler

Fokal motor nöbetlerin klinik belirtileri köken aldıkları motor korteks alanlarından çıkan deşarjlar ile oluşan basit ya da kompleks motor fenomenlerden oluşur. Basit motor nöbetler, premotor korteksin elektriksel uyarımı ile elde edilene benzer tipte basit ve doğal hareketlere benzemeyen motor hareketlerle şekillenir. Kompleks motor nöbetler ise; doğal hareketlere benzeyen ancak duruma uygun olmayan ve görece olarak daha kompleks hareketlerle biçimlenir. Fokal motor nöbetler; klonik, tonik, versif nöbetler, baş ve gözlerde deviasyon, vokalizasyon ve vokalizasyonun durması ile şekillenen nöbetler olarak tanımlanabilir (15).

2.4.1.1. Klonik Nöbetler:

Çeşitli kas gruplarında silkinme ya da seyirme hareketi ile ortaya çıkan kısa süreli, tekrarlayıcı kontraksiyonlardır. Çoğunlukla 1-2 dakikadan daha az sürer, bir bölgede sınırlı kalır ya da Jackson tipi yayılım gösterir (15).

2.4.1.2. Tonik Nöbetler:

Genellikle 5-10 saniyeden uzun süren kas kontraksiyonu sonucunda ekstremitenin ya da tüm vücudun postür almasıyla oluşur (15).

2.4.2. Farkındalığın Etkilendiği Fokal Nöbetler

Bilateral limbik, unilateral temporal yapılara yayılan neokorteks lezyonlarından, orbital ve meziyal frontal, limbik korteks, inferior oksipital korteks alanlarından kaynaklanırlar. Farkındalığın etkilendiği fokal nöbetler dialeptik, hipomotor, otomotor ve hipermotor nöbetler olarak alt gruplara ayrılır (37).

2.4.3. Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler

Her iki hemisferin eş zamanlı olarak etkilenecek klinik oluşturduğu ve EEG bulgularının eş zamanlı, bilateral olduğu nöbetlerdir (38). İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Nöbetler çoğu zaman spontan, bazen de hiperventilasyon ve fotik stimülasyonla aktive olmaktadır. Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin (JTKN) klinik belirtileri; uyarıcı belirti ve bulgular, nöbetin hemen öncesindeki erken pretonik-klonik faz, tonik-klonik faz, nöbetin hemen sonrasındaki erken postiktal faz, postiktal iyileşme fazlarının görüldüğü beş evrede ortaya çıkar (39,40).

2.4.4. Absans Nöbetler

Bilinç kaybı ile birlikte motor aktivitenin durması hastanın hareketsiz olarak bir noktaya boş bakması ve etrafla ilişkisinin kesilmesidir. Aura veya postiktal konfüzyon yaşanmaz. Nöbet sırasında EEG'de bilateral 2,5-4 Hz bilateral, senkron diken-dalga deşarjları kaydedilir (41,42).

2.4.5. Myoklonik Nöbetler

İstemsiz, hızlı, kısa süreli ani başlangıçlı aritmik kas kontraksiyonlarıdır. Uykusuzluk nöbetleri tetikler (43).

2.5. ETİYOLOJİ

Hasta ilk epileptik nöbetini geçirdiğinde, etiyojolojiye yönelik araştırma muhakkak yapılmalıdır. Yapılan ilk araştırma genellikle nörogörüntülemedir. Nörogörüntüleme etiyojolojide yapısal bir nedenin olup olmadığını kararlaştırmada önemlidir. Yapısal nedenlerin yanı sıra genetik, enfeksiyöz, metabolik, immün kaynaklı ve etiyojoloji bilinmeyenler/bulunamayanlar şeklinde beş grup daha bulunmaktadır (35).

2.5.1. Yapısal Etiyojoloji

Yapılan çalışmalara göre yapısal lezyonu olan bireylerde epilepsi gelişme ihtimali yüksektir (38). Epilepsinin yapısal anomaliye bağlı olduğunu söylemek için lezyon ile uyumlu bir kraniyal görüntüleme ve bunları destekleyecek klinik bulgular olmalıdır. Yapısal bir anormallik, genetik ve/veya edinsel olabilir (35). Edinilmiş yapısal etiyojolojiler arasında inme, travma ve enfeksiyonlar yer alırken, kortikal bozukluklara yol açan genetik etkenler de bulunmaktadır (45).

2.5.2. Genetik Etiyojoloji

Genetik epilepsi, bilinen veya varsayılan bir genetik mutasyonun yol açtığı ve esas semptomlardan birinin nöbet olduğu hastalıklar topluluğu olarak tanımlanabilir (45). Epilepsilerin en az %40'ında etiyojolojide genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. İdiyopatik epilepsi sendromlarında semptomatik epilepsilere oranla daha fazla aile öyküsü olduğu bilinmektedir (15). En iyi bilinen epilepsi sendromu, olguların %80'den fazlasında SCN1A'nın patojenik bir varyantı tanımlanan Dravet Sendromu'dur (31). Monogenik bir etiyojoloji, farklı spektrumlarda epilepsilere yol açabilir. Örneğin SCN1A mutasyonları sonucunda Dravet Sendromu ve GEFS(+) gibi farklı hastalıklar gelişebilmektedir (46,47). İJE'lerde karakteristik olarak aynı ailedeki etkilenmiş kişiler arasında farklı fenotipler görülebilir. Örneğin bir bireyde ÇAE varken, diğer bireyde JME olabilir (48,49).

2.5.3. Enfeksiyöz Etiyoloji

Dünya genelinde epilepsinin en sık görülen nedeni enfeksiyonlardır (50). Menenjit veya ensefalit gibi enfeksiyonların akut dönemi sırasında gelişen nöbetleri olan kişilerden ziyade, bahsi geçen hastalıklara sekonder epilepsisi olan kişileri bu etioloji altında toplamak daha doğrudur (35).

2.5.4. Metabolik Etiyoloji

Metabolik epilepsi, nöbetlerin hastalığın ana belirtisi olduğu, bilinen veya varsayılan bir metabolik bozukluktan kaynaklanır. Porfiri, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksine bağlı nöbetler metabolik nöbetler olarak sıralanabilir (35).

2.5.5. Bağışıklığa bağlı Etiyoloji

Bağışıklık sistemindeki bir bozukluğa bağlı gelişen epilepsilerdir (35). Örnekler arasında anti-NMDA reseptör ensefaliti ve anti-LGI1 ensefaliti bulunmaktadır (51).

2.5.6. Bilinmeyen Etiyoloji

Epilepsinin nedeninin henüz bilinmediği anlamına gelir (35).

2.6. EPİLEPSİ VE KADIN

Epilepsisi olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında epilepsisi olan kadınlarda üreme sorunları daha sık görülmektedir (52). Epilepsisi olan kadınlar, epilepsisi olan erkekler ile kıyaslandığında ise hastalık sürecinde belirgin farklılıklar görülmektedir. Kadınlarda epilepsi tedavisi düzenlenirken, aile ve toplum içinde üstlendikleri roller, cinsiyete özgü konular ve bunların hastalar üzerinde yaşam boyu oluşturacağı etkiler muhakkak göz önünde bulundurulmalıdır (53).

2.6.1. Epilepsi ve Puberte

Bazı epileptik sendromlar (benign rolandik epilepsi, çocukluk çağı absans epilepsisi) adolesan çağa erişildiğinde gerilerken, bazılarının (JME) ise bu dönemde başlıyor olması hormonal değişikliklerin ve puberte dönemindeki olgunlaşmanın

epilepsi üzerindeki olası etkilerini düşündürmektedir (54,55). Pubertenin başlangıç döneminde, kızlarda FSH ve LH düzeyleri yükselir, devamında östrojen seviyelerinde kademeli artış gerçekleşir. Menarş başladığında ise cinsiyet-steroid hormonları bir döngü içerisine girer, progesteron üretimi başlar (56). Hormonal değişikliklerin beyin eksitabilitesi üzerinde yarattığı etkilerin gözlemlenmesi üzerine, menarşın ve/veya pubertenin epilepsi için önemli bir tetikleyici olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Bazı çalışmalarda pubertenin başlaması ile gelişen epilepsi oranı %20-30 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur (55,57).

2.6.2. Epilepsi ve Üreme

Epilepsisi olan kadınlarda en sık görülen endokrin-üreme hastalığı PKOS'dur. Hiperandrojenizm, multipl over kistleri, anovulasyon döngüleri, hirsutizm ve obezitenin görüldüğü PKOS'un epilepsisi olan kadınlardaki prevalansının %4 ile %19 arasında olduğu tahmin edilmektedir (58,59). Çoğu çalışmada VPA alan kadınlarda PKOS görülme oranının, CBZ ve LTG kullananlara kıyasla arttığı saptanmış, özellikle 20 yaşından gençlerde daha sık rastlandığı, tedavi kesildiğinde ise etkinin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (60,61,62). Epilepsisi olan kadınlarda görülen seksüel disfonksiyonun multifaktöriyel olduğu, fiziksel ve psikolojik etkenlerin de katkıda bulunduğu düşünülmektedir (63,64).

2.6.3. Katameniyal Epilepsi

Bilinen epilepsi tanısı olan kadınlarda menstrüel döngünün farklı dönemlerinde nöbetlerin sıklaşmasına katameniyal epilepsi denilmekte, bu durum epilepsisi olan kadınların yaklaşık yarısında görülmektedir (65,66,67). Katameniyal epilepsinin nedenlerinin; östrojen/progesteron oranının değişmesi, progesteron çekilmesi, kalsiyum düzeylerindeki değişiklikler, AEİ'ler ve steroid hormonların interaksyonu, TSH düşüklüğü, LH veya testosteron düzeylerinde yükselmeler olabileceği çeşitli çalışmalar sonucunda görülmüştür (68). Östrojenlerin prokonvulzan, progesteronların ise antikonvulzan olduğu bilinmekte, bu hormonal değişikliklerin katameniyal epilepside başrolü oynadığı tahmin edilmektedir (53).

Menstrüel döngü bozukluklarının epilepsisi olan kadınlarda, olmayanlara göre iki buçuk kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir (67). Nöbetlerdeki özellikle

jeneralize tonik-klonik nöbetlerlerdeki sıklaşma, serum östradiol/progesteron oranında artışın olduğu anovuluar döngülerde daha sık görülmekte, bu dönemlerdeki nöbetler, infertilite riskini artırmaktadır (69,70,71).

AEİ'lerin menstrüel döngü üzerinde etkisi olduğu bilinmekte, nöbetlerin yarattığı nöroendokrin aksamanın bu duruma katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Politerapi alan ve nöbet frekans yüksek olan hastalarda özellikle menstürel bozuklukların arttığı bilinmektedir (72). Katameniyal epilepsi tedavisinde kesin tedavi tam olarak bilinmese bile, nöbetin olacağı tahmin edilen zaman diliminde AEİ dozunu artırmak bir seçenek olabilir. Yapılan randomize klinik çalışmalarda, aralıklı klobazam (5-30 mg/gün) kullanımının oldukça etkin olduğu kanıtlanmıştır. Tedavide progesteron, GnRH analogları, progesteron, asetazolamid de kullanılabilir (59,73,74).

2.6.4. Epilepsi ve Gebelik

Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen hastalıklardan biri olan epilepsi, maternal morbiditeyi, epilepsisi olmayan kadınlara göre 10 kat artırmaktadır. Farklı çalışmalarda epilepsi ile düşük, preterm doğum, antepartum ve postpartum kanama, sezaryen, fetal gelişme geriliği yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gibi gebelik komplikasyonları arasında görüş birliğini sağlayacak sonuçlar elde edilememiştir (75).

Farklı nöbet tiplerinin anne ve fetus üzerine olan etkilerini kavramak oldukça güçtür, ancak genel kanıya göre farkındalığın etkilenmediği fokal nöbetlerin fetus üzerine ciddi bir etkisi bulunmamaktadır. Jeneralize nöbetler en çok endişeye yol açan nöbetlerdir. Bu nöbet tiplerine travmanın eşlik edebilmesi, elektrolit, kan basıncı ve oksijenasyon değişikliklerinin fetüse zarar verebileceği düşünülmektedir; gelişmekte olan beyin tüm bunlardan daha çok etkilenmektedir (76).

Epilepsisi olan hastaların çoğu (%54-80), gebelik sırasında nöbet frekansında bir değişiklik yaşamazken, %15-32'lik bir kısmında nöbet frekansı ve ciddiyeti değişebilmektedir. Östrojen ve progesteronun nöronal eksitabiliteyi, dolayısı ile nöbet eşiğini değiştirmesi sonucunda nöbet sıklığındaki artışın meydana geldiği düşünülmektedir. Genel kanıya göre gebelik öncesi dönemdeki nöbet kontrolü, gebelikte beklenen nöbet sıklığını tahmin etmekteki en önemli belirteçlerden biridir.

Gebelik öncesindeki bir yılda nöbetsiz olduğu bilinen kadınların %84-92'lik bir kısmının, kullanmakta oldukları tedaviye devam ettikleri sürece, gebelik süresinde nöbetsiz olduğu görülmüştür (77). Gebelik sırasındaki nöbet sıklığının belirleyicisi olarak bazı çalışmalar gebelik öncesindeki dokuz aylık, bazıları ise gebelik öncesindeki 12 aylık nöbet frekansını temel almaktadır (7,77).

Gebelikteki nöbetlerin artışı pek çok nedene bağlanmaktadır (77). Gebelik sürecindeki endişelerin ve psikososyal sorunların nöbet sayısında artışa neden olduğu düşünülmektedir (78). Bacak krampları gibi nedenler uyku bozukluğuna yol açmaktadır ve uykusuzluğun nöbet kötüleşmesi üzerine ciddi bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bunların yanı sıra annenin, AEİ'lerin doğmamış bebek üzerine olası yan etkilerinden korkması nedeni ile ilaçlarını kullanmaması ya da önerilenden düşük dozda kullanması gebelikte nöbeti kolaylaştıran nedenler arasındadır (79). Hasta uyumsuzluğunun yanı sıra gebeliğin erken dönemlerindeki aşırı bulantı ve kusma düzenli ilaç kullanımına engel oluşturabilir. Gebelik süresince progesteron ve östrojen konsantrasyonlarında süreğen bir artış olur. Katameniyal epilepside olduğu gibi, gebelikteki nöbetlerin sıklığının fizyolojik hormon değişikliklerinden etkilenip etkilenmediği henüz tam olarak bilinmemektedir. Özellikle gebeliğin son haftalarında östriol/progesteron oranı arttığından, katamenial epilepsi ile nöbet kontrolünün kötüleşmesi arasında bir ilgi olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (70).

Tablo 2.4. Gebelikte nöbet sıklığını etkileyen faktörler

Gebelikte nöbet sıklığını etkileyen faktörler

Davranışsal Faktörler

- Duygular (pozitif/negatif)
- Psikososyal değişiklikler
- Uykusuzluk
- Kötü nöbet beklentisi, özellikle doğum sırasında
- Emzirmenin güvenilirliğine yönelik endişeler
- Hastalığın bulaşıcı olduğuna dair yanlış düşünceler
- AEİ'lerin fetüs üzerine yan etkisi olacağı endişesi
- Tedaviye uyumsuzluk

Fiziksel Değişiklikler

- Bulantı ve kusma
- Yorgunluk
- Sık uyanma/bacak krampları
- Hormon düzeylerindeki değişiklikler

AEİ'lerin farmakokinetik değişiklikleri

- Bağırsaktaki emilimin azalması
- Yayılım hacminin artması
- İlacın proteine bağlanmasının değişmesi
- Renal kleransın artması

Nöbet frekansındaki doğal değişiklikler

2.7. EPİLEPSİ VE LAKTASYON

Yapılan çalışmalar sonucunda VPA, PHT ve PHB ile kıyaslandığında LEV ve PRM süte belirgin miktarlarda geçtiği görülmüştür (81). Ancak genel kanı olarak AEİ alan annelerin emzirmesi, süte az miktarda ilaç geçtiğinden sakıncalı değildir. 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada AEİ alan anne bebeklerine parenteral K vitamini verilmesi önerilmiştir (82). Emzirmenin yararları, AEİ maruziyetinin neden

olabileceği yan etkilerden daha fazla olduğundan epileptik annelerin emzirmesi gerektiği konusunda bir görüş birliği bulunmaktadır (83).

Yenidoğanın maruz kaldığı AEİ miktarı, ilacın plazma konsantrasyonuna, süte geçen AEİ miktarına, yenidoğanın absorpsiyon ve eliminasyon kapasitesine bağlıdır. AEİ'ler süte proteine bağlanma oranı ile ters orantılı olarak geçtiğinden proteine bağlanması az olan, düşük molekül ağırlıklı ve lipofilitesi yüksek AEİ'lerin sütte birikme olasılığı daha yüksektir. PHT ve VPA'nın %90'dan fazlası proteine bağlanır, dolayısıyla sütte az bulunur, ancak CBZ, OXC, LTG ve TPM'nin sütteki miktarı az-orta düzeydedir. ESM, VGB, GBP, PGB ve LEV proteine az bağlanır, dolayısıyla anne sütüne fazla miktarda geçer. Yapılan çalışmalarda proteine az bağlanan AEİ'lerin annenin plazma miktarı ile eşit düzeyde sütte bulunduğu saptanmıştır (47,50,61).

2.8. EPİLEPSİ VE MENAPOZ:

Epilepsisi olmayan kadınlarda 45-55 yaş arasında menapoz beklenmektedir. Epilepsisi olan kadınlar daha erken menapoz girme riski altındadır (84). Nöbet frekansı ve hayat boyu geçirilen nöbet sayısı ortalamasına göre epilepsisi olan kadınlarda yaklaşık 40 yaş civarında menapoz gelişebilmektedir (85). Menapoz başlangıcında meydana gelen gonadal hormonlardaki ciddi dalgalanmalar ve bu hormonların menapoz döneminde giderek azalmasının nöbet frekansını etkilediği düşünülmektedir. Ancak Harden ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada katameniyal nöbet paterni olmayan hastaların nöbet sıklığının menapozda ya arttığı ya da değişmediği, katameniyal nöbetleri olanların ise menapoz girdiklerinde nöbet sıklığının azaldığı görülmüş (86). Bir başka çalışmada ise epilepsisi olan kadınların %40'ında menapoz sonrası nöbetlerde kötüleşme olurken, %18'inde azalma olmuş, bazılarında ise yeni nöbetler başlamıştır (87). Retrospektif yapılan çalışmalarda sıcak basmaları ve osteoporozu önlemek için kullanılan HRT'nin normal popülasyona kıyasla epilepsisi olan kadınlara daha az reçete edilmiş olduğu görülmüştür. Ancak epilepsisi olan kadınlarda CBZ, OXC, PB, PHT, PRM, TPM veya VPA gibi enzim indükleyici antiepileptiklerin kullanımı sonucunda vitamin D değerleri düşük bulunmuş, osteoporoz ve osteomalazi riski normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır (88). HRT'nin nöbet frekansına olan

etkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Güncel çalışmalar preparatlarda kullanılan östrojen türünün önemine dikkat çekmektedir. Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar konjuge östrojenlerin (ki bunlar β -östradiol içermez) nöbetleri artırdığını göstermektedir (89).

2.9. GEBELİK VE FARMAKOKİNETİK FAKTÖRLER

Çeşitli çalışmalara rağmen gebelik sürecinde seçilecek olan AEİ üzerindeki tartışmalar halen devam etmekte olup, fikir birliğine varılamamasının esas nedeni olarak hem epilepsinin hem de tedavisinin anne ve yenidoğanda yaratacağı hasarlar öne sürülmektedir. Uzun süredir kullanımda olan AEİ'lerin fetüs üzerine teratojenik etkileri olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile gebelikte annenin komorbiditeleri ile uyumlu ancak fetüs üzerine olası teratojenitesi en az olan AEİ seçilmelidir (90).

Gebelik süresince meydana gelen fizyolojik değişiklikler AEİ'lerin farmakokinetiğini değiştirir. Plazma hacminin artması ve/veya vücuttaki total sıvının artması, ilaç metabolitlerinin dağılımının artmasına, dolayısı ile AEİ'lerin serum konsantrasyonunun azalmasına yol açar. Plazma hacminin artması, buna ek olarak, serum albumin konsantrasyonlarının azalmasına neden olarak AEİ'lerin proteine bağlanmasını ve plazma konsantrasyonunu etkiler. Renal kan akımının ve glomerular filtrasyon hızının (GFR) artması sonucunda özellikle böbrek atılımı olan AEİ'lerin serum konsantrasyonları düşebilir. Özellikle son 30 yılda, gebeliğin AEİ farmakokinetiği üzerine etkileri birçok çalışmada araştırılmış, gebelik süresince olabilecek değişikliklerin ilacın farmakolojik özelliklerine bakılarak kısmen tahmin edilebileceği öne sürülmüştür. Ancak birçok faktör bu öngörüğü yetersiz kılmaktadır. Özellikle enzimleri indükleyen veya inhibe eden AEİ'lerin, beraber kullanılması bu konuyu daha karmaşık hale getirmektedir. Dolayısı ile bu değişiklikleri kişi bazında değerlendirmek gerekmektedir (78).

2.9.1. Fenitoin (PHT)

Serum düzeyleri gebeliğin başından itibaren düşmeye başlar, son trimestere gelindiğinde bu düşüş yaklaşık %60 olur. Doğum sonrası dönemde ise serum düzeyleri gebelik öncesi döneme döner (91). Ancak fenitoinin total kan düzeyi ile nöbet kontrolü arasında kesin bir ilişki saptanamamış, bunun nedeni olarak ise

kandaki serbest ilaç miktarı gösterilmiştir. PHT'in proteine bağlanma miktarı yüksektir, bu da plazma albuminindeki değişikliklerden fazlaca etkilenmesine neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada gebelik sırasında serbest, proteine bağlanmamış kısmı ve plazma klirensi artmış olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise serbest PHT miktarının sadece %18 azaldığı, ancak total miktarın %61'e varan oranlarda düştüğü saptanmıştır (92,93).

2.9.2. Karbamazepin (CBZ)

Plazma klirensi gebelikte artar ve son trimesterde maksimum düzeye ulaşır. Protein bağlanması %70 civarında olan karbamazepinin serum konsantrasyonu %40'dan fazla düşebilir, ancak proteine bağlanmayan ilaç miktarı daha az etkilenir (94). Bir çalışmada total CBZ düzeyinin son trimesterde bazale kıyasla sadece %10 düştüğü, serbest miktarın ise çok değişmediği görülmüştür. Ancak gebelik boyunca CBZ düzeyine bağlı belirgin klinik değişiklik izlenmediği kanaatine varılmıştır (92-93).

2.9.3. Valproik Asit (VPA)

Toplam valproik asit serum konsantrasyonları gebelik sırasında %50 oranında düşebilir ve doğumdan sonraki ilk hafta içinde gebelik öncesi seviyelere yükselmesi beklenir (94). Valproik asitin proteine bağlanma kapasitesi oldukça yüksektir, bu nedenle serum albümin konsantrasyonlarında gebeliğe bağlı azalma olduğunda VPA düzeyi etkilenir (78).

2.9.4. Lamotrijin (LTG)

Lamotrijinin nispeten düşük bir protein bağlama derecesi (%55) olup, serum albumin konsantrasyonlarından belirgin etkilenmesi beklenmemektedir. Son trimesterde klirensi, bazale kıyasla iki katına çıkar, doğum sonrası 1-2 hafta içinde gebelik öncesi seviyelere geri dönmesi beklenir (78).

2.9.5. Topiramet (TPM)

Topirametin sadece küçük bir kısmı metabolize olur, oral olarak alınan dozun %40'i değişmeden, böbrekten atılır. Dolayısı ile gebelikte renal kan akımının artması

sonucunda renal atılımın artması ve serum TPM konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Ancak bu görüşleri kanıtlayacak herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (78).

2.9.6. Okskarbazepin (OXC)

Oral alımdan hemen sonra, okskarbazepin hızlı bir şekilde, farmakolojik olarak aktif formu olan monohidroksikarbazepine (MHD-OXC) metabolize edilir. MHD-OXC'nin protein bağlanması %50'den azdır. Serum MHD-OXC konsantrasyonları hamilelik sırasında gebelik öncesi veya sonrası değerlere göre en az %36 daha düşüktür. Lamotrijinde olduğu gibi, artmış bir glukuronidasyon oranı sorumlu mekanizma olabilir (78).

2.9.7. Levetirasetam (LEV)

Gebelik sırasında levetirasetam kullanımının nöbet kontrolünde etkin olmasının yanı sıra, teratojenik etkilerinin görece az olduğu düşünülmektedir (90). Proteine bağlanması yok denilebilecek kadar azdır. Klirensi gebelikte belirgin olarak artar (78).

2.10. GEBELİK VE TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI:

Bilinen hipotiroidisi olan kadınlar için gebelik planı yapılırken TSH'nin normal aralığa çekilmesi önerilmektedir. Tiroksin yetersizliği prematür doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük riski artırdığından gebelikte tiroid disfonksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır (95). Birçok çalışma AEİ'lerin TSH homeostazı üzerine etkileri olduğunu göstermektedir (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2014 - Haziran 2018 döneminde epilepsi polikliniğimizde takipli olan 47 hastanın 52 gebeliğinin verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş olup, etik kurul onayı 15 Kasım 2018 tarihinde alınmıştır.

Hastaların bilgileri tarafımızca düzenlenmiş olan epilepsi polikliniği hasta takip formu kullanılarak kayıt altına alınmıştır. Hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi sırasında hastane işletim sistemindeki poliklinik kayıtları kullanılmıştır.

Epilepsi polikliniğimize aylık olarak takibe gelen epileptik gebe hastalar, başvurularından itibaren çalışmamıza dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, gebelikten önce epilepsi tanısının kesinleşmiş olması, epilepsi polikliniğimizde gebelik öncesinde de takipli olmak ve nöbet frekanslarının hesaplanabilmesi için gerekli olan verilerin tam olarak elde edilmiş olması şeklinde belirlenmiştir. Epilepsi polikliniğimize gebelik öncesi rutin izlemlerinde 3 ayda bir takibe gelen hastalar, gebelikleri süresince aylık olarak takip edilmiştir. Hastaların gebelik tespiti sonrasındaki ilk başvurularında vitamin B12, folik asit, vitamin D3, demir-demir bağlama parametreleri, TFT değerlendirilmiştir. CBC ve kan biyokimyası aylık, ilaç kan düzeyleri ve TFT ise üç aylık dönemlerde takip edilmiştir. Kan parametrelerinde patoloji saptanması halinde hastalar, patolojik değere göre kadın doğum hastalıkları, endokrin ve metabolizma bölümlerine konsulte edilmiş, tedavileri öneriler doğrultusunda düzenlenmiştir.

Hastaların yaş, dominant el, gebelik esnasındaki epilepsi süresi, epilepsi alt tipi, etiyoloji, başvuru sırasındaki nörolojik muayene bulguları, kranial MRG ve EEG özellikleri, kullandıkları ilaçlar, gebelik sırasında TFT bozukluğu olup olmadığı kaydedildi. EEG’de lokalize edici patoloji saptanan hasta grubunda dominant hemisfer ile bağlantı olup olmadığı değerlendirildi. Semiyolojik özellikler değerlendirilirken, hastaların nöbetlerine aura veya otomatizmanın eşlik edip etmediği ve yakınlarından da ek bilgi alınarak uykuda nöbet öyküsü olup olmadığı sorgulandı.

Hastalar yaşlarına göre gruplandırılırken, 18-24, 24-34, 35 ve üzeri yaşta kişiler olarak ayrıldı. 35 yaş üzerindeki hastalar riskli gebelik grubuna dâhil edildi. Gebelik

sirasındaki epilepsi süreleri hesaplandı. Hastalar epilepsi tanısı aldıkları yaşa göre de gruplandırıldı. Bu ayırım için alt gruplar; 0-9, 10-17, 18 yaş ve üstü olarak belirlendi.

Nöbet sıklıklarını karşılaştırmak için hastaların gebelikteki nöbet sıklıklarının yanı sıra, gebelik öncesi ve doğum sonrası bir yıllık süreçteki nöbet sıklıkları değerlendirildi. Nöbet kontrolünün iyi olup olmadığı hastanın üç aylık nöbet toplamına göre değerlendirilmiş olup, üç ve altı nöbet sayısı olanlar iyi kontrollü, dört ve üzeri nöbeti olanlar ise kötü kontrollü olarak değerlendirilmiştir. Hastaların gebelikteki ve doğum sonrası bir yıldaki izlem dönemleri üç aylık periyodlara ayrılarak incelendi. Hastaların yedi tanesi hariç hepsinin kraniyal görüntülemesi merkezimizde yapılmıştı. Diğer yedi hastanın nörogörüntülemesi daha önce başvurdukları dış merkezde yapılmıştı, CD'leri görülemediği için MRG bulguları çalışmamıza dâhil edilmedi. Tüm hastalarımızın merkezimizde çekilen EEG'leri mevcuttu, takip sırasında nöbet şekli değişen/sıklığı artan hastalarımızın kontrol EEG'leri yapılmıştır.

Yenidoğanların doğum ayı, herhangi bir sağlık sorunu olup olmadığı yönündeki bilgiler; hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde doğum yapılmış ise işletim sisteminden, hastanemiz dışında doğum yapılmış ise anneden sözel olarak ve dış merkez Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü epikrizlerinden edinilmiştir.

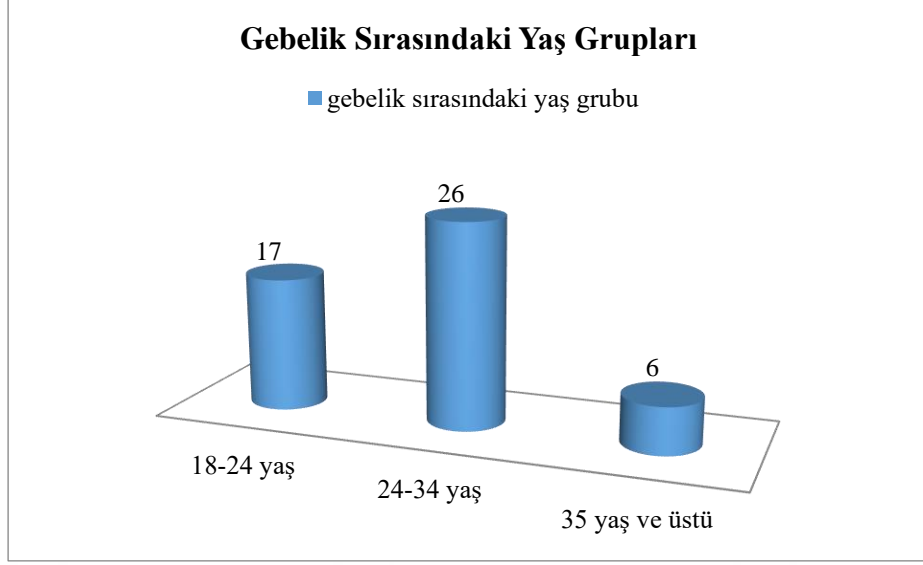
Nöbet frekansları değerlendirilirken verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş olup, verilerin normal dağılıma uygun olmadığı belirlenmiştir ($p < 0,05$). Ölçümler normal dağılıma uygun olmadığı için gebelik öncesi, gebelikte ve postpartum nöbet frekanslarının karşılaştırılması Friedman testi ile yapılmıştır. Friedman testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmış, elde edilen p değerleri Bonferroni testi ile değerlendirilmiştir. Gebelikte öncesine göre gebelikteki frekans değişimi ile gebelik öncesine göre doğum sonrasındaki nöbet değişiminin değerlendirilmesi için Mc Nemar testi uygulanmıştır. Gebelikte ilaç uyumu olmayan hastaların toplam frekans değeri Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiştir. Epilepsi türüne göre gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansındaki değişimi, düzenli ilaç kullanımının gebelik öncesi ve doğum sonrası dağılımı, gebelikte ilaç uyumunun gebelik öncesi ve doğum sonrası dağılımı Ki-Kare Testi ile analiz edilmiştir.

Trimesterlerdeki ilaç uyumunun gebelikteki nöbet kontrolünün iyi ve kötü olmasına göre değerlendirilmesi, hipotiroidi varlığının gebelik öncesi ve doğum sonrası dağılımı, trimesterlere göre ilaç etkinliklerinin değerlendirilmesi, gebelikteki nöbet kontrolünde febril konvulsiyon geçirmiş olmanın rolü olup olmadığı da Ki-Kare Test ile analiz edilmiştir. Gebelikte kullanılan AEİ'lerin gebelikteki nöbet frekansına göre değerlendirilmesi, gebelik kontrolünün EEG bulguları, EEG'de dominant hemisferde patolojik bulgu olup olmaması, MRG'de patoloji olup olmaması, doğum zamanı, uykuda nöbet olup olmamasının değerlendirilmesi Fisher Kesin Olasılık Testi ile yapılmıştır. Gebelik öncesi ve doğum sonrasındaki nöbet frekansının uykuda nöbet olup olmaması, gebelikteki ilaç uyumu ile karşılaştırılması Ki-kare Test ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 47 hastanın 52 gebeliğinin nöbet sıklıkları retrospektif olarak değerlendirilmiş, gebelik öncesi ve doğum sonrası bir yıldaki nöbet sıklıkları ile karşılaştırılmıştır. İzlem süresince 52 gebeliğin ikisi spontan abortus, biri ise medikal müdahale ile sonuçlanmıştır. Gebeliği spontan abortus ile sonuçlanan hastalardan bir tanesi CBZ, bir tanesi LTG, medikal müdahale ile sonlanan hasta ise VPA kullanmaktaydı. VPA kullanan hastanın gebeliği 24. haftada perinatal USG'de kardiyak anomali saptanması üzerine, ailenin onamı ile dış merkez kadın hastalıkları ve doğum kliniğince medikal olarak sonlandırıldı. CBZ kullanan hastanın gebeliği 17., LTG kullananın ise sekizinci haftada spontan olarak sonlandı. Gebelik sayısına bakıldığında LTG kullananın ikinci, CBZ kullanmakta olan hastanın birinci gebeliği idi. VPA kullanmakta olan hastanın ise dördüncü gebeliği idi. CBZ ve LTG kullanmakta olan hastaların izleyen gebelikleri yine tarafımızca takip edilmiş olup, her iki gebelik sağlıklı olarak sonuçlanmıştır. Nöbet frekansları tüm verileri tam olan gebelikler kullanılarak analiz edilebileceğinden gebelikleri abortus ve medikal müdahale ile sonuçlanan hastalar analiz dışı bırakılmıştır.

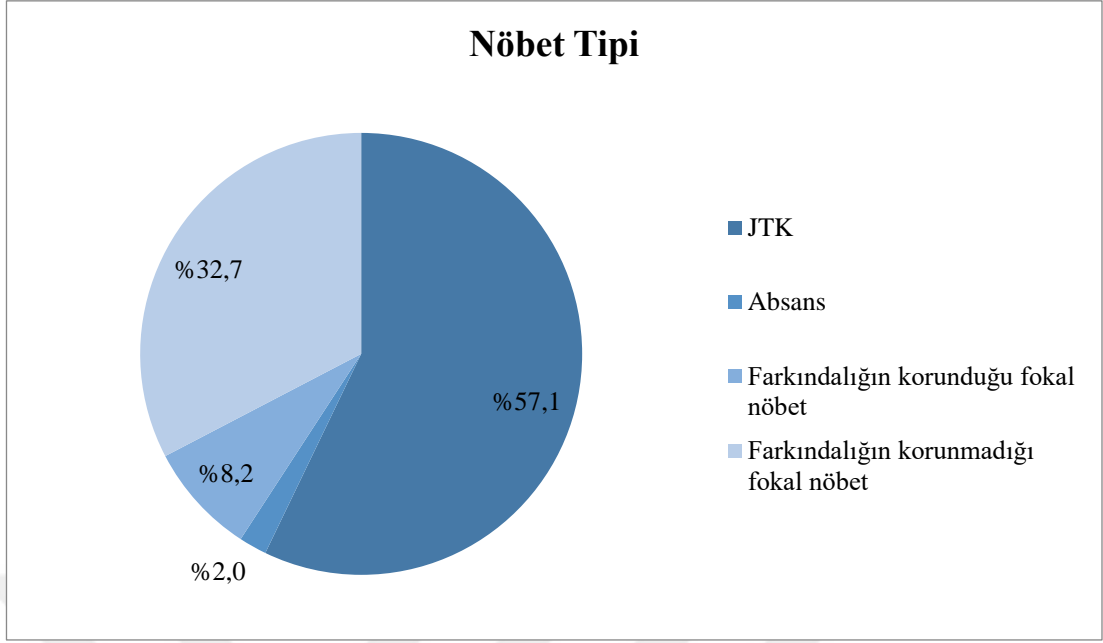
Çalışmamıza dâhil edilen 26 gebelik (%53) ilk gebelik olarak izlenirken, diğer 23 gebelik (%47) hastaların iki ve üzerindeki gebeliği olarak izlendi. 30 (%65,2) hastanın uykuda nöbeti yok iken, 16 (%34,8) hastanın vardı. Otomatizma ve auralar değerlendirildiğinde ise 46 hastadan %4,3'ü otomatizma, %13'ü ise aura bildirmişti. Hastalardan %13'ünün sol el tercihi vardı. 45 gebelik monoterapi, 4 gebelik ise politerapi ile takip edilmişti.



Grafik 4.1. Gebelik sırasındaki yaş gruplarına göre gebeliklerin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaşı minimum 18, maksimum 38'di. Yaş aralığı değerlendirildiğinde takip edilen gebeliklerde %34,7 (n=17) anne yaşı 18-24, %53,1 (n=26) 24-34 aralığındayken, %12,2'sinde (n=6) ise 35 yaş ve üzerindediydi. Takip edilen ikinci ve üçüncü gebeliklerde 35 yaş ve üzerinde hastamız yokken, %60 (n=3) 24-34 yaş arasında, %40 (n=2) ise 18-24 yaş aralığındaydı. 35 yaş ve üzerindeki hastalar riskli gebelik kategorisinde izlendi.

Gebelikteki epilepsi süresi yıl üzerinden ortalama (ortalama±standard sapma) 16.66 ± 7.44 (min=2,5, max=33,0) olarak hesaplandı.



Şekil 4.1. Nöbet tiplerine göre gebeliklerin dağılımı

Nöbet tipine göre gebelikler gruplandırıldığında %57,1 (n=28) JTK, %2,0 (n=1) absans, %8,2 (n=4) farkındalığın korunduğu fokal, %32,7 (n=16) ise farkındalığın korunmadığı fokal nöbet geçiriyordu.

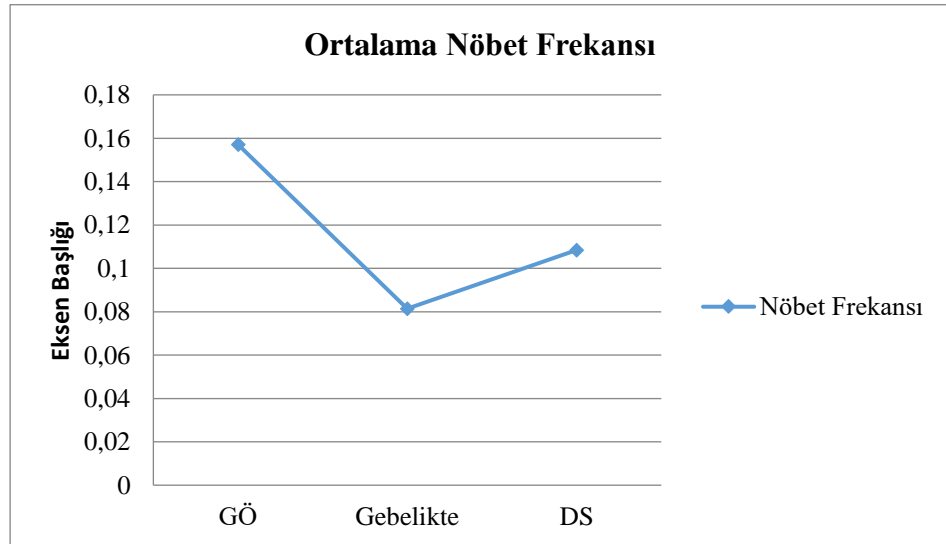
Etiyolojilere göre gruplandırma yapıldığında ise %71,4 (n=35) etiyolojisi bilinmezken, %4,1 (n=2) enfeksiyöz, %12,2 (n=6) yapısal lezyon, %12,2 (n=6) ise genetik etiyolojiye sahipti. İmmunite ve metabolik etiyoloji ile ilişkilendirilen epileptik hastamız bulunmamaktaydı.

Komorbiditeler değerlendirildiğinde hastalardan yedi tanesinin anemisi, altı tanesinin hipotiroidisi, bir tanesinin SLE, bir tanesinin Sturge Weber, bir tanesinin post partum psikoz, bir tanesinin suisid, bir tanesinin Behçet Hastalığı, bir tanesinin fenilketonürisi vardı. Bir hasta ise mental retardeydi ve bu hasta ilaç uyumu, nöbet takibi en kötü olan hastaydı. Gebelik öncesi dönemde hipotiroidisi olan hastalardan bir tanesi gebelik süresince ötiroid olarak izlendi.

Tablo 4.1. Gebelik öncesi bir yıl, gebelikteki ve doğum sonrası bir yıldaki ortalama nöbet frekansları

	N	Ortalama	St. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	P değeri
GÖ nöbet frekansı	49	,1571	,31389	,0000	,00	1,66	,012
Gebelikte	48	,0814	,16799	,0000	,00	,66	
Doğum sonrası	49	,1084	,25836	,0000	,00	1,16	

Gebelik öncesindeki dönemde 49 hastanın nöbet frekansı incelenmiş ve ortalama frekans $0,15 \pm 0,313$ (min=0, max=1,66) olarak hesaplanmıştır. Gebelikte ise bir hastamız erken doğum yaptığı için nöbet frekansı incelenen 48 hastanın ortalaması $0,08 \pm 0,167$ (min=0, max=0,66) bulunmuştur. Doğum sonrası bir yıldaki nöbet frekansı incelenen 49 hastanın nöbet frekansı ortalaması $0,10 \pm 0,258$ (min=0, max=1,16) olarak hesaplandı. Friedman Testi p değeri, Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p < 0,016$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Yukarıdaki tabloda verilen sonuçlara göre frekanslar bakımından zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olsa dahi, Bonferroni düzeltmesi yapılmış Wilcoxon testi p değerlerine (adj. Sig) göre hiçbir ikili karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Grafik 4.2. Gebelik öncesi, gebelikte ve doğum sonrasındaki ortalama nöbet frekansları

Gebelikte, gebelik öncesine göre nöbet frekansı belirgin azalmıştır. Bu değişiklik hastaların gebelik süresince rutin üç aylık takipler yerine aylık takibe gelmelerine ve ilaçlarını daha düzenli kullanmalarına bağlı olabilir. Doğum sonrası bir yılda gebelikteki göre nöbet sıklığında bir miktar artış olsa da nöbet frekansı gebelik öncesindeki değerinkindedir.

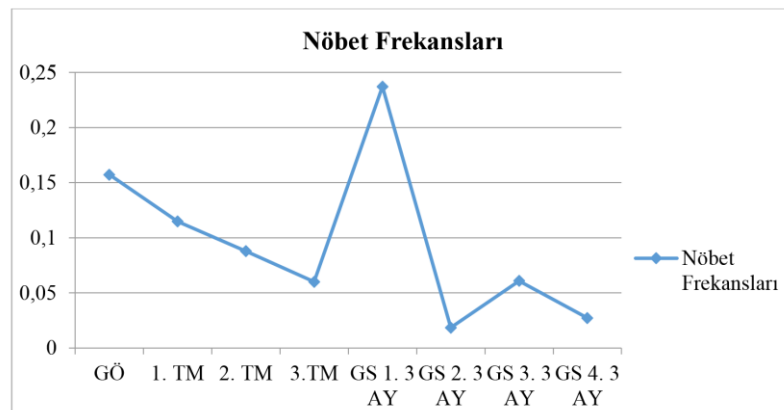


Tablo 4.2. Gebelik öncesi bir yıl, gebelikte bir, iki, üçüncü trimesterlerdeki ve doğum sonrası bir yılın üç aylık dönemlere ayrılarak ortalama nöbet frekanslarının karşılaştırılması

	GÖ nöbet frekansı	1. trimester nöbet frekansı	2. trimester nöbet frekansı	3. trimester nöbet frekansı	DS 1. 3 ay nöbet frekans	DS 2. 3. ay nöbet frekans	DS 3. 3. ay nöbet frekans	DS 4. 3.ay nöbet frekans
(n)	49	49	49	48	49	49	49	49
Ort.	,1571	,1147	,0878	,06	,2371	,1084	,0608	,0271
St. Sapma	,31389	,22974	,24184	,162	,55562	,34164	,22126	,14950
Ortanca	,0000	,0000	,0000	,00	,0000	,00	,0000	,0000
Min	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00
Max	1,66	1,00	1,33	1	2,66	1,66	1,33	1,00
P değeri	0,000							

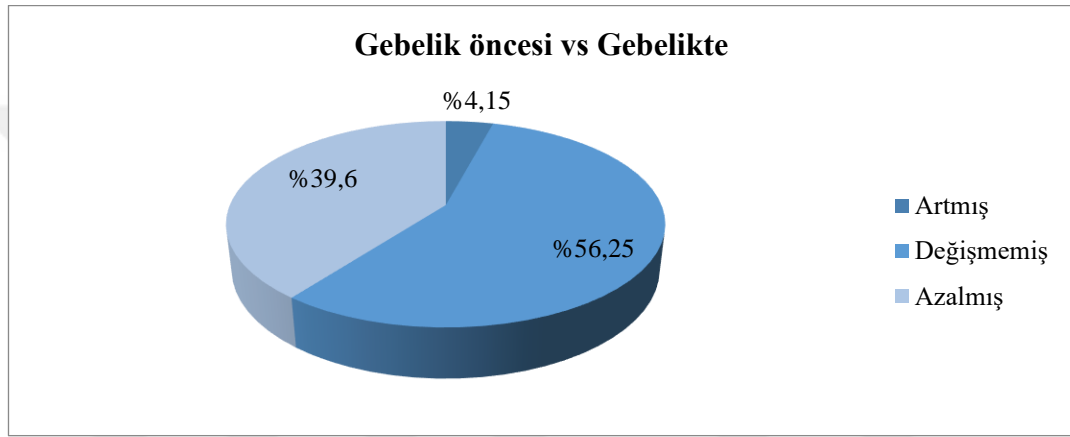
GÖ: Gebelik öncesi, DS: Doğum sonrası

Gebelik öncesindeki 49 hastanın ortalama nöbet frekansı incelenmiş ve ortalama frekans $0,15 \pm 0,313$ (min=0, max=1,66) olarak hesaplanmıştır. Gebelik sırasındaki nöbet frekansları trimesterlere göre incelendiğinde ise birinci trimesterde 49 hastanın ortalaması $0,11 \pm 0,229$ (min=0, max=1,00), ikinci trimesterde yine 49 hastanın nöbet frekansı ortalaması $0,08 \pm 0,241$ (min=0, max=1,33) olarak hesaplanmıştır. Üçüncü trimesterde ise bir hastamız erken doğum yaptığı için 48 hastanın ortalama nöbet frekansı $0,06 \pm 0,162$ (min=0, max=1,00) olarak hesaplanmıştır. Doğum sonrasındaki bir yıldaki nöbet frekansları üç aylık dönemlere bölünerek ayrıca analize edilmiştir. Doğum sonrasındaki birinci üç aylık dönemde nöbet frekansları değerlendirilen 49 hastanın ortalaması $0,23 \pm 0,555$ (min=0, max=2,66), ikinci üç aylık dönemde ise yine 49 hastanın ortalama frekansı $0,10 \pm 0,341$ (min=0, max=1,66) olarak hesaplandı. Doğum sonrası üçüncü üç aylık dönem analiz edildiğinde ise 49 hastanın ortalama nöbet frekansı $0,06 \pm 0,221$ (min=0, max=1,33), olarak hesaplanırken, son üç aylık dönem $0,02 \pm 0,149$ (min=0, max=1,00) olarak analiz edilmiştir. Bu analiz Friedman Testi p değeri, Bonferroni düzeltmesi yapılarak $p < 0,0017$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek şekilde yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aşağıdaki tabloda verilen sonuçlara göre frekanslar bakımından zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olmasına rağmen, Bonferroni düzeltmesi yapılmış Wilcoxon testi p değerleri de (adj. Sig) hiçbir ikili karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).



Grafik 4.3. Ortalama nöbet frekansının gebelik öncesi bir yıl, birinci, ikinci ve üçüncü trimesterler, doğum sonrası bir yıldaki üç aylık takip dönemlerine göre dağılımı

Gebelik boyunca ortalama nöbet frekansında gebelik öncesine göre belirgin düşüş olurken, doğum sonrası birinci ve üçüncü üç aylarda nöbet frekansı gebelikteki göre belirgin düzeyde artış saptanmıştır. Takip eden üç aylık izlem dönemlerinde nöbet sıklığı gebelik öncesindeki değerlerin altına inmiştir.



Şekil 4.2. Gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki nöbet frekanslarının değişimi

Gebelik öncesi ve gebelikteki nöbet frekansı değişimlerine bakıldığında frekansın %56,25 (n=27) değişmemiş, %4,15 (n=2) artmış, %39,6 (n=19) azalmış olduğu görülmüştür.

Tablo 4.3. Gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansının gebelik öncesi vs gebelikte nöbet frekansı karşılaştırması

			GÖ vs Gebelikte nöbet frekans değişimi			Total	P değeri
			Azalmış	Aynı	Artmış		
GÖ ve DS	Azalmış	Frekans	12	0	0	12	0,102
		GÖ ve DS %	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
		GÖ vs gebelikte değişim %	66,7%	0,0%	0,0%	25,5%	
	Aynı	Frekans	2	23	2	27	
		GÖ ve DS %	7,4%	85,2%	7,4%	100,0%	
		GÖ vs gebelikte değişim%	11,1%	88,5%	66,7%	57,4%	
	Artmış	Frekans	4	3	1	8	
		GÖ ve DS %	50,0%	37,5%	12,5%	100,0%	
		GÖ vs gebelikte değişim %	22,2%	11,5%	33,3%	17,0%	
Total		Frekans	18	26	3	47	
		GÖ ve DS %	38,3%	55,3%	6,4%	100,0%	
		GÖ vs gebelikte değişimi	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Gebelikte, gebelik öncesine göre nöbet frekansı değişimi ile gebelik öncesine kıyasla doğum sonrasındaki nöbet değişiminin değerlendirilmesi için Mc Nemar testi uygulanmıştır. Gebelikte ve doğum sonrası değişim karşılaştırıldığında değişimlerin istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Bu karşılaştırma Mc Nemar testi p değeri 0,102 anlamlı kabul edilecek şekilde yapılmıştır.

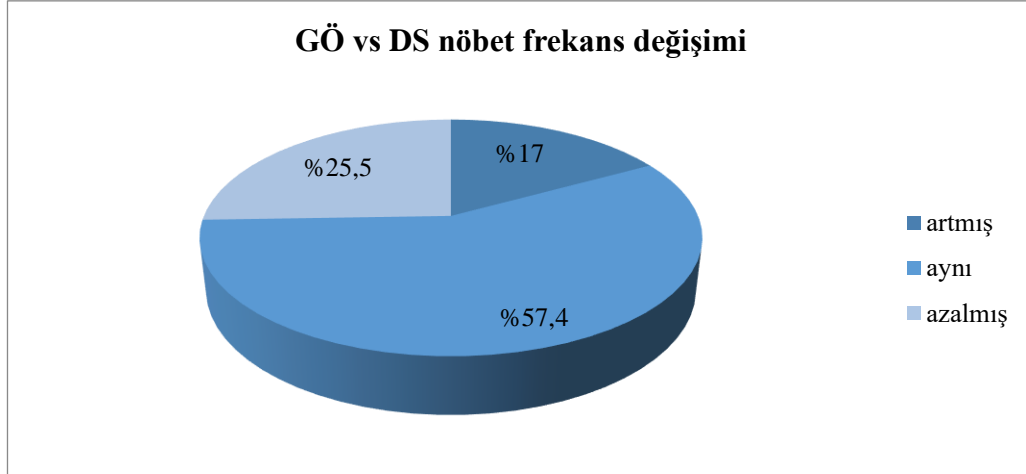
GÖ: Gebelik öncesi, DS: Doğum sonrası

Tablo 4.4. Gebelik ve doğum sonrası nöbet frekansı değişiminin gebelik öncesi ve doğum sonrası frekans değişimi ile karşılaştırması

		GÖ ve DS			Total	P değeri
		Azalmış	Aynı	Artmış		
Gebelikte ve DS nöbet frekansı değişimi	Azalmış	Frekans	6	2	1	9
		Gebelikteve DS değişimi %	66,7%	22,2%	11,1%	100,0%
		GÖ ve DS içinde %	50,0%	7,4%	12,5%	19,1%
	Aynı	Frekans	5	23	0	28
		gebelikteve DS değişimi %	17,9%	82,1%	0,0%	100,0%
		GÖ ve DS içinde %	41,7%	85,2%	0,0%	59,6%
	Artmış	Frekans	1	2	7	10
		Gebelikte ve DS değişimi içinde %	10,0%	20,0%	70,0%	100,0%
		GÖ ve DS %	8,3%	7,4%	87,5%	21,3%
Total		Frekans	12	27	8	47
		Gebelikte ve DS değişimi %	25,5%	57,4%	17,0%	100,0%
		GÖ ve DS %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Gebelikteki ve doğum sonrası değişim ile gebelik öncesi ve gebelikten sonraki değişim karşılaştırıldığında değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Bu karşılaştırma Mc Nemar testi p değeri 0,350 anlamlı kabul edilecek şekilde yapılmıştır.

GÖ: Gebelik öncesi, DS: Doğum sonrası



Şekil 4.3. Gebelik öncesi ve doğum sonrası hastaların nöbet frekans değişimi

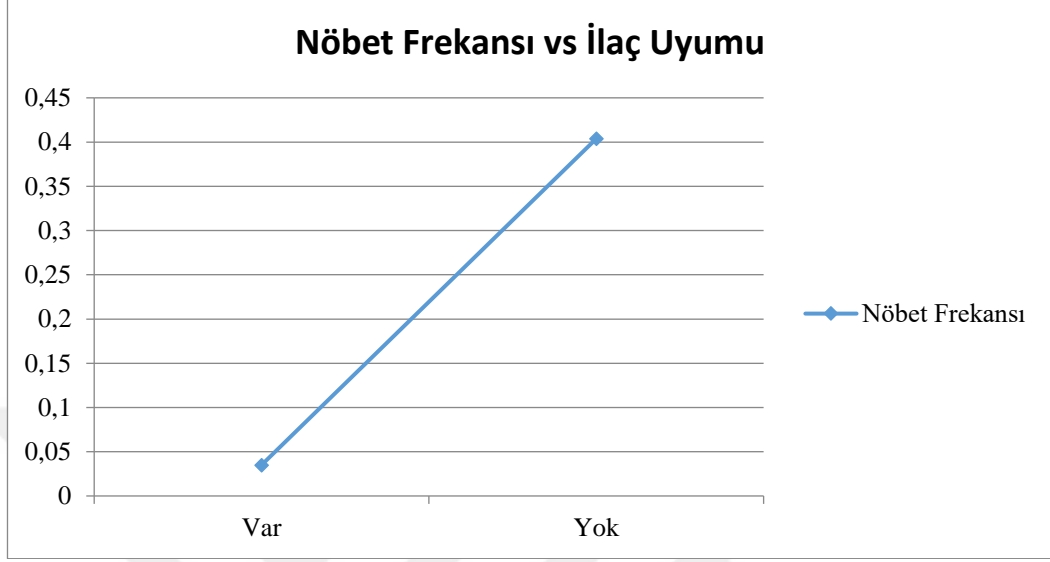
Tüm verileri tam olan 47 hastanın bir yıllık takibi süresince hastaların ortalama nöbet frekansları karşılaştırıldığında %17 (n=8) nöbet frekansının arttığı, %25,5 (n=12) nöbet sıklığının azaldığı ve %57,4 (n=27) ise nöbet sıklığının değişmediği izlenmiştir.

Tablo 4.5. Gebelikte nöbet frekansı ilaç uyumuna göre değerlendirilmesi

Gebelikte Toplam Frekans							
Gebelikte ilaç uyumu	N	Ortalama	St. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
Var	43	,0358	,08561	,0000	,00	,44	0,019
Yok	6	,4083	,25143	,4000	,11	,66	
Total	49	,0814	,16799	,0000	,00	,66	

İlaç uyumu olan 43 hastanın ortalaması 0.03 ± 0.408 (min=0, max=0,44), ilaç uyumu olmayan altı hastanın ise $0,40 \pm 0,251$ (min=0, max=0.11) olarak hesaplandı. Hastaların tamamının ortalaması ise $0,08 \pm 0,167$ (min=0, max=0,66) olarak hesaplandı. Gebelikte ilaç uyumu olmayan hastaların, ilaç uyumu olanlara kıyasla toplam frekans değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < 0,05$). Dolayısıyla ilaç uyumsuzluğu ortalama nöbet frekansının artmasına katkıda bulunmuştur. Bu karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

İlaç uyumu olmayan hastalarda nöbet frekansının ilaç uyumu olan hastalara kıyasla belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir.



Grafik 4.4. İlaç uyumu olan hastalar ile olmayanların nöbet frekansının karşılaştırılması

Tablo 4.6. Jeneralize ve fokal nöbet tiplerine göre gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansları

		Epilepsi tipine göre GÖ ve DS				Total	P değeri
		GÖ ve DS					
		Azalmış	Aynı	Artmış			
Epilepsi tipi	Jeneralize	Frekans	6	14	5	25	0,841
		Epilepsi tipi türü %	24,0%	56,0%	20,0%	100,0%	
		GÖ ve DS %	50,0%	51,9%	62,5%	53,2%	
	Fokal	Frekans	6	13	3	22	
		Epilepsi tipi türü %	27,3%	59,1%	13,6%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	50,0%	48,1%	37,5%	46,8%	
Total	Frekans	12	27	8	47		
	Epilepsi tipi türü %	25,5%	57,4%	17,0%	100,0%		
	GÖ ve DS %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Jeneralize nöbeti olan 25 hastanın gebelik öncesi ve doğum sonrası değişim dağılımları kıyaslandığında %24,0 (n=6) nöbet sıklığı azalmış, %56,0 (n=16) değişmemiş, %20,0 (n=3) artmıştır. Fokal nöbeti olan 22 hastanın gebelikleri değerlendirildiğinde %27,3 (n=6) nöbet sıklığının azaldığı, %59,1 (n=13) değişmediği, %13,6 (n=3) ise arttığı izlenmiştir. Epilepsi türüne göre gebelik öncesi ve doğum sonrası değişim dağılımları istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bu karşılaştırma Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır.

GÖ: Gebelik öncesi, DS: Doğum sonrası

Tablo 4.7. Gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının ilaç uyumuna göre değerlendirilmesi

			GÖ ve DS			Total	P değeri
			Azalmış	Aynı	Artmış		
İlaç Uyumu (GÖ)	Var	Frekans	6	26	5	37	0,002*
		İlaç Uyumu (GÖ) içinde %	16,2%	70,3%	13,5%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	50,0%	96,3%	62,5%	78,7%	
	Yok	Frekans	6	1	3	10	
		İlaç Uyumu (GÖ) içinde %	60,0%	10,0%	30,0%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	50,0%	3,7%	37,5%	21,3%	
Total	Frekans	12	27	8	47		
	İlaç Uyumu (GÖ) içinde %	25,5%	57,4%	17,0%	100,0%		
	GÖ ve DS içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

İlaç uyumu olduğunu ifade eden hastaların nöbet frekansı %70,3 (n=26) değişmezken, %16,2 (n=6) azalmış, %13,5 (n=5) ise artmıştır. İlaç uyumu olmayan hastalarda ise gebelik öncesi ve doğum sonrası karşılaştırıldığında %60 (n=6) nöbet frekansı azalmış, %10 (n=1) aynı kalmış, %30,0 (n=3) ise artmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ise ilaç uyumu olan hastaların %57,4 (n=27) nöbet frekansı değişmemiş, %25,5 (n=12) azalmış, %17 (n=8) ise artmıştır. Tüm bu analizler ışığında gebelik öncesi ve doğum sonrası bir yıldaki nöbet frekansları ile ilaç uyumu değerlendirildiğinde, ilaç uyumunun gebelik öncesi ve doğum sonrası dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Bu analiz Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır.

GÖ: Gebelik öncesi, DS: Doğum sonrası

Tablo 4.8. Gebelik öncesi ve doğum sonrası dönemdeki nöbet frekanslarının gebelikteki ilaç uyumuna göre değerlendirilmesi

			GÖ ve DS			Total	P değeri
			Azalmış	Aynı	Artmış		
Gebelikte İlaç Uyumuyu	Var	Frekans	9	27	6	42	0,023*
		Gebelikte ilaç uyumu içinde %	21,4%	64,3%	14,3%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	75,0%	100,0%	75,0%	89,4%	
	Yok	Frekans	3	0	2	5	
		Gebelikte ilaç uyumu içinde %	60,0%	0,0%	40,0%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	25,0%	0,0%	25,0%	10,6%	
Total		Frekans	12	27	8	47	
		Gebelikte ilaç uyumu içinde %	25,5%	57,4%	17,0%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Gebelikte ilaç uyumu değerlendirilen hastaların gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet sıklıkları karşılaştırıldığında, ilaç uyumu olanlardan %64,3 (n=27) hastanın nöbet sıklığı değişmezken, %21,4'ünün (n=9) azalmış, %14,3'ünün (n=6) artmıştır. İlaç uyumu olmayan hastalara bakıldığında ise %60 (n=3) nöbet sıklığı azalmış, %40 (n=2) ise artmıştır. Analizlere göre ilaç uyumunun gebelik öncesi ve doğum sonrası dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Bu analiz Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır.

GÖ: Gebelik öncesi, DS: Doğum sonrası

Tablo 4.9. Birinci trimester ilaç düzeylerine bakılarak, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının karşılaştırılması

			GÖ ve DS			Total	P değeri
			Azalmış	Aynı	Artmış		
Birinci trimester ilaç düzeyi	Bakılamıyor	Frekans	4 _a	9 _a	3 _a	16	0,721
		1. trimester ilaç düzeyi %	25,0%	56,3%	18,8%	100,0%	
		GÖve DS %	33,3%	33,3%	37,5%	34,0%	
	Etkin değil	Frekans	2	5	3	10	
		1. trimester ilaç düzeyi %	20,0%	50,0%	30,0%	100,0%	
		GÖ ve DS %	16,7%	18,5%	37,5%	21,3%	
	Etkin	Frekans	6	13	2	21	
		1. trimester ilaç düzeyi %	28,6%	61,9%	9,5%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	50,0%	48,1%	25,0%	44,7%	
Total		Frekans	12	27	8	47	
		1. trimester ilaç düzeyi%	25,5%	57,4%	17,0%	100,0%	
		GÖ ve DS %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Birinci Trimester ilaç düzeyi değerlendirildiğinde ilaç düzeyi bakılamayan hastaların %25 nöbet frekansı azalırken, %56,3 değişmemiş, %18,8 ise artmıştır. İlaç düzeyi etkin olmayan hastaların ise %20,0 nöbet frekansı azalmış, %50,0 değişmemiş, %30,0 ise artmıştır. İlaç düzeyi etkin olan hastaların %61,9 nöbet frekansı değişmez iken, %28,6 azalmış, %9,5 artmıştır. Birinci trimester ilaç etkinliği gebelik öncesi ve doğum sonrası değişim dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bu analiz Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır.

GÖ: Gebelik Öncesi, DS: Doğum Sonrası

Tablo 4.10. İkinci trimester ilaç düzeylerine bakılarak, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının karşılaştırılması

			GÖ ve DS			Total	P değeri
			Azalmış	Aynı	Artmış		
İkinci trimester ilaç düzeyi	Bakılamıyor	Frekans	4 _a	9 _a	3 _a	16	0,690
		2. trimester ilaç düzeyi içinde %	25,0%	56,3%	18,8%	100,0%	
		GÖ ve DS %	33,3%	33,3%	37,5%	34,0%	
	Etkin değil	Frekans	2 _a	2 _a	2 _a	6	
		2. trimester ilaç düzeyi içinde %	33,3%	33,3%	33,3%	100,0%	
		GÖ ve DS %	16,7%	7,4%	25,0%	12,8%	
	Etkin	Frekans	6 _a	16 _a	3 _a	25	
		2. trimester ilaç düzeyi %	24,0%	64,0%	12,0%	100,0%	
		GÖ ve DS %	50,0%	59,3%	37,5%	53,2%	
Total		Frekans	12	27	8	47	
		2. trimester ilaç düzeyi %	25,5%	57,4%	17,0%	100,0%	
		GÖ ve DS %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

İkinci trimester ilaç etkinliği gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekans değişimine göre değerlendirildiğinde ilaç etkinlik düzeyi tayin edilemeyen hastalardan %25,0 (n=4) nöbet frekansı azalmışken, %56,3'ünün (n=9) ise nöbet sıklığı aynı kalmış, %18,8 (n=3) hastanın ise nöbet sıklığı artmıştır. İlaç düzeyi etkin aralıkta olan 25 hastanın %24,0 (n=6) nöbet sıklığı azalmışken, %64,0 (n=16) değişmemiş, %12,0 (n=3) ise artmıştı. İlaç düzeyi etkin olmayan 6 hastanın ise %33,3 (n=2) nöbet sıklığı azalmış, %33,3 (n=2) değişmemiş, %33,3 (n=2) artmıştı. İkinci trimesterdeki ilaç düzeyleri nöbet frekanslarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu analiz Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır.

GÖ: Gebelik Öncesi, DS: Doğum Sonrası

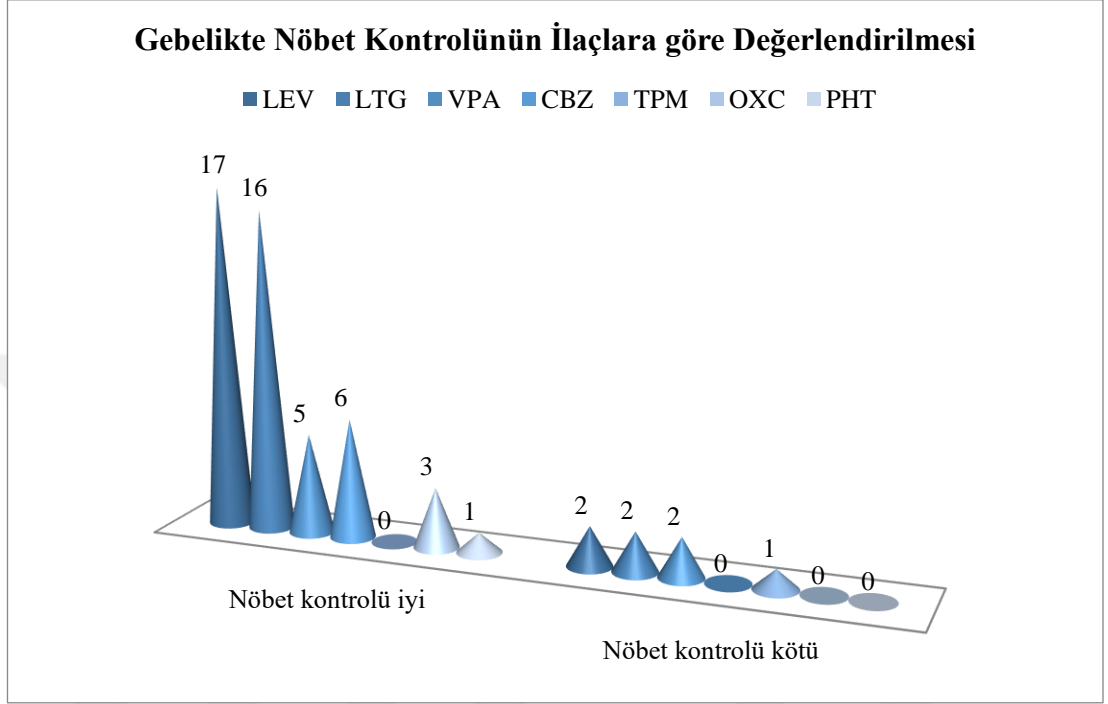
Tablo 4.11. Üçüncü trimester ilaç düzeylerine bakılarak, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının karşılaştırılması

		GÖ ve DS			Total	P değeri	
		Azalmış	Aynı	Artmış			
Üçüncü trimester ilaç düzeyi	Bakılamıyor	Frekans	4 _a	9 _a	3 _a	16	0,923
		3. trimester ilaç düzeyi %	25,0%	56,3%	18,8%	100,0%	
		GÖ ve DS %	33,3%	33,3%	37,5%	34,0%	
	Etkin değil	Frekans	2 _a	2 _a	1 _a	5	
		3. trimester ilaç düzeyi %	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%	
		GÖ ve DS %	16,7%	7,4%	12,5%	10,6%	
	Etkin	Frekans	6 _a	16 _a	4 _a	26	
		3. trimester ilaç düzeyi %	23,1%	61,5%	15,4%	100,0%	
		GÖ ve DS %	50,0%	59,3%	50,0%	55,3%	
Total	Frekans	12	27	8	47		
	3. trimester ilaç düzeyi %	25,5%	57,4%	17,0%	100,0%		
	GÖ ve DS %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Üçüncü trimester ilaç etkinliği gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekans değişimine göre değerlendirildiğinde ilaç etkinlik düzeyi tayin edilemeyen hastaların %25,0 (n=4) nöbet frekansı azalmışken, %56,3 (n=9) nöbet sıklığı aynı kalmış, %18,8 (n=3) ise nöbet sıklığı artmıştır. İlaç düzeyi etkin olan 26 hastadan %23,1'inin (n=6) nöbet sıklığı azalmışken, %61,5'inin (n=16) değişmemiş, %15,4'ünün (n=4) ise artmıştı. Etkin olmayan 5 hastanın nöbet sıklığı %40 (n=2) azalmışken, %40,0 (n=2) değişmemiş, %20,0 (n=1) ise artmıştı. Üçüncü trimesterdeki ilaç düzeyleri nöbet frekanslarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu analiz Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır.

GÖ: Gebelik Öncesi, DS: Doğum Sonrası

Gebelikteki nöbet kontrolü kullanılan ilaçlara göre değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu analiz Fisher kesin olasılık testi ile yapılmıştır.



Şekil 4.4. Gebelikteki nöbet kontrolünün ilaçlara göre değerlendirilmesi

Tablo 4.12. Trimesterlere göre ilaç dozları

	N	Ortalama	St. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
LEV (1. trimester)	49	540,816	877,0021	,000	,0	3000,0
LTG (1. trimester)	49	33,163	56,6853	,000	,0	200,0
VPA (1. trimester)	49	112,245	270,3259	,000	,0	1000,0
CBZ (1. trimester)	49	70,408	226,3658	,000	,0	1200,0
TPX(1. trimester)	49	2,041	14,2857	,000	,0	100,0
OCZ (1. trimester)	49	55,102	224,3613	,000	,0	1200,0
PHN (1. trimester)	49	4,082	28,5714	,000	,0	200,0
LEV (2. trimester)	48	661,458	921,7952	,000	,0	3000,0
LTG (2. trimester)	49	41,837	81,2320	,000	,0	400,0
VPA (2. trimester)	49	127,551	302,4313	,000	,0	1000,0
CBZ (2. trimester)	49	45,918	155,4016	,000	,0	800,0
TPX (2. trimester)	49	2,041	14,2857	,000	,0	100,0
OXC (2. trimester)	49	58,163	234,8197	,000	,0	1200,0
PHN (2. trimester)	49	,000	,0000	,000	,0	,0
LEV (3. trimester)	49	698,980	990,8167	,000	,0	3000,0
LTG (3. trimester)	49	64,286	120,3294	,000	,0	600,0
VPA (3. trimester)	48	130,21	326,122	,00	0	1000
CBZ (3. trimester)	48	59,38	199,642	,00	0	1000
TPX (3. trimester)	48	2,08	14,434	,00	0	100
OXC (3. trimester)	48	75,00	298,400	,00	0	1500
PHN (3. trimester)	48	4,17	28,868	,00	0	200

Birinci ve ikinci trimesterlerde hasta sayımız 49 iken, üçüncü trimesterde bir hastamız erken doğum yaptığı için hasta sayımız 48'e düşmüştü. LEV birinci trimester ortalama dozu 540,81±877,00 (min=0, max=3000,0), ikinci trimester ortalama dozu 661,45±921,79 (min=0, max=3000,0) üçüncü trimesterde ise 698,98±990,81 (min=0, max=3000,0) olarak hesaplandı. LTG birinci trimester ortalama dozu 33,16±56,68 (min=0, max=200,0), ikinci trimester ortalama dozu 41,83±81,23 (min=0, max=400,0) üçüncü trimesterde ise 64,28±120,32 (min=0, max=600,0) olarak hesaplandı. VPA birinci trimester ortalama dozu 112,24±270,32 (min=0, max=1000,0), ikinci trimester ortalama dozu 127,55±302,43 (min=0, max=1000,0) üçüncü trimesterde ise 130,21±326,12 (min=0, max=1000,0) olarak

hesaplandı. CBZ birinci trimester ortalama dozu $70,40 \pm 226,36$ (min=0, max=1200,0), ikinci trimester ortalama dozu $45,91 \pm 155,40$ (min=0, max=800,0) üçüncü trimesterde ise $59,38 \pm 199,64$ (min=0, max=1000,0) olarak hesaplandı. TPM birinci trimester ortalama dozu $2,04 \pm 14,28$ (min=0, max=100,0), ikinci trimester ortalama dozu $2,04 \pm 14,28$ (min=0, max=100,0) üçüncü trimesterde ise $2,08 \pm 14,43$ (min=0, max=100,0) olarak hesaplandı. OXC birinci trimester ortalama dozu $55,102 \pm 224,36$ (min=0, max=1200,0), ikinci trimester ortalama dozu $58,163 \pm 234,81$ (min=0, max=1200,0) üçüncü trimesterde ise $75,00 \pm 298,40$ (min=0, max=1500,0) olarak hesaplandı. PHN birinci trimester ortalama dozu $4,08 \pm 28,57$ (min=0, max=200,0), ikinci trimester ortalama dozu 0 ± 0 (min=0, max=0) üçüncü trimesterde ise $4,17 \pm 28,86$ (min=0, max=200,0) olarak hesaplandı.

VPA kullanmakta olan hastaların hepsi uzun süredir tedavi almaktaydı. Hastalar plansız gebelik yaşadıkları için zaten VPA altında gebe kalmışlardı. Gebelik öncesinde VPA kullanmakta olan hastalardan nöbet kontrolü iyi olanlara diğer tedavilere geçiş denemesi yapılmış, ancak nöbetleri arttığından VPA monoterapisine devam edilmişti. Gebelik sırasında ilaç değişimi nöbet sıklığının artmaması ve tedavi değişimi sırasında hastanın politerapiye maruz kalmaması için planlanmamıştır.

Tablo 4.13. Birinci trimester ilaç düzeylerine göre nöbet frekansının değerlendirilmesi

			Birinci Trimester İlaç Düzeyi			Total	P değeri
			Bakılmıyor	Etkin değil	Etkin		
Gebelik Nöbet Kontrolü	İyi	Frekans	14 _a	9 _a	21 _a	44	0,666
		Gebelik nöbet kontrolü içinde %	31,8%	20,5%	47,7%	100,0%	
		1. trimester ilaç düzeyi içinde %	87,5%	90,0%	95,5%	91,7%	
	Kötü	Frekans	2 _a	1 _a	1 _a	4	
		Gebelik nöbet kontrolü içinde %	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%	
		1. trimester ilaç düzeyi içinde %	12,5%	10,0%	4,5%	8,3%	
Total	Frekans	16	10	22	48		
	Gebelik nöbet kontrolü içinde %	33,3%	20,8%	45,8%	100,0%		
	1. trimester ilaç düzeyi içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Gebelikte nöbet kontrolü iyi olan hasta grubu değerlendirildiğinde, birinci trimesterde %31,8 (n=14) ilaç düzeyi bakılamadı, bakılabilenlerin %20,5'i (n=9) etkin aralıkta değilken, %47,7'si (n=21) ise etkin düzeydeydi. Nöbet kontrolü kötü olan hastaların %50'sinin (n=2) ilaç düzeyine bakılmıyorken, %25'inin (n=1) ilaç düzeyi etkin, %25'inin (n=1) ise etkin değildi. Ki kare testi ile değerlendirilen bu ölçümler anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.14. İkinci trimester ilaç düzeylerine göre nöbet frekansının değerlendirilmesi

			İkinci Trimester İlaç Düzeyi			Total	P değeri
			Bakılmıyor	Etkin değil	Etkin		
Gebelik nöbet kontrolü	İyi	Frekans	14 _a	5 _a	25 _a	44	0,451
		Gebelik nöbet kontrolü içinde	31,8%	11,4%	56,8%	100,0%	
		2. trimester ilaç düzeyi içinde %	87,5%	83,3%	96,2%	91,7%	
	Kötü	Frekans	2 _a	1 _a	1 _a	4	
		Gebelik nöbet kontrolü içinde	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%	
		2. trimester ilaç düzeyi içinde %	12,5%	16,7%	3,8%	8,3%	
Total	Frekans	16	6	26	48		
	Gebelik nöbet kontrolü içinde	33,3%	12,5%	54,2%	100,0%		
	2. trimester ilaç düzeyi içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Gebelikte nöbet kontrolü iyi olan hasta grubu değerlendirildiğinde, ikinci trimesterde %31,8 (n=14) ilaç düzeyi bakılmadı, bakılabilenlerin %11,4 (n=5) etkin değil, %56,8 (n=25) ise etkin düzeydeydi. Nöbet kontrolü kötü olan hastaların ise %50'sinin (n=2) ilaç düzeyine bakılmıyorken, %25'inin (n=1) ilaç düzeyi etkin, %25'inin (n=1) ise etkin değildi. Ki kare testi ile değerlendirilen bu ölçümler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.15. Üçüncü trimester ilaç düzeylerine göre nöbet frekansının değerlendirilmesi

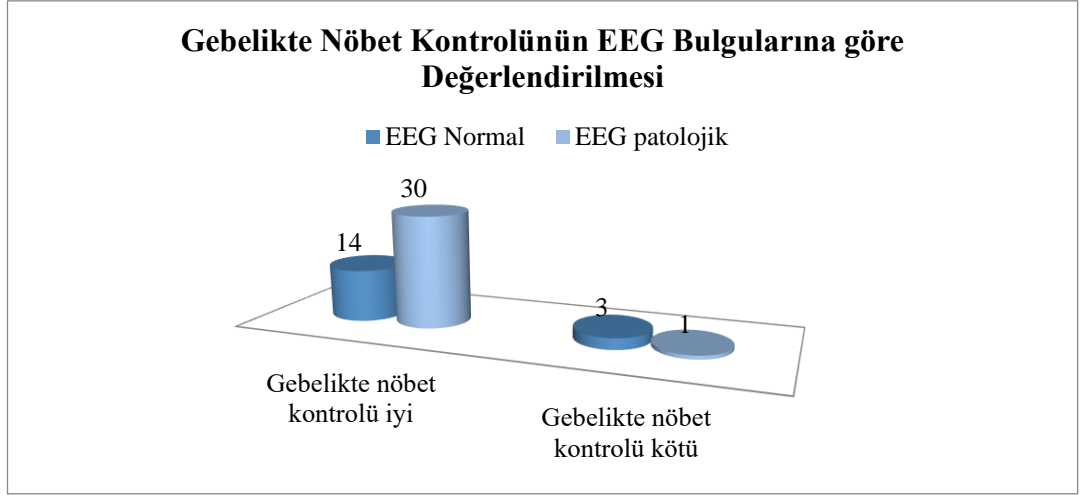
			Üçüncü Trimester İlaç Düzeyi			Total	P değeri
			Bakılmıyor	Etkin değil	Etkin		
Gebelikte Nöbet kontrolü	İyi	Frekans	14 _a	4 _a	26 _a	44	0,366
		Gebelikte Nöbet kontrolü içinde %	31,8%	9,1%	59,1%	100,0%	
		3. trimester ilaç düzeyi içinde %	87,5%	80,0%	96,3%	91,7%	
	Kötü	Frekans	2 _a	1 _a	1 _a	4	
		Gebelikte Nöbet Kontrolü içinde %	50,0%	25,0%	25,0%	100,0%	
		3. trimester ilaç düzeyi içinde %	12,5%	20,0%	3,7%	8,3%	
Total		Frekans	16	5	27	48	
		Gebelikte nöbet kontrolü içinde %	33,3%	10,4%	56,3%	100,0%	
		3. trimester ilaç düzeyi içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Gebelikte nöbet kontrolü iyi olan hasta grubu değerlendirildiğinde, üçüncü trimesterde %31,8 (n=14) ilaç düzeyi bakılmadı, bakılabilenlerin %9,1'i (n=4) etkin değil, %59,1'i (n=26) ise etkin düzeydeydi. Nöbet kontrolü kötü olan hastaların ise %50'sinin (n=2) ilaç düzeyine bakılmıyorken, %25'inin (n=1) ilaç düzeyi etkin, %25'inin (n=1) ise etkin değildi. Ki kare testi ile değerlendirilen bu ölçümler anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.16. Gebelikteki nöbet kontrolünün EEG bulgularına göre karşılaştırılması

Gebelikte Nöbet Kontrolü * EEG						
			EEG		Total	P değeri
			Normal	Normal değil		
Gebelikte nöbet kontrolü	İyi	Frekans	14 _a	30 _a	44	0,121
		Gebelikte Nöbet Kontrolü içinde %	31,8%	68,2%	100,0%	
		EKG içinde %	82,4%	96,8%	91,7%	
	Kötü	Frekans	3 _a	1 _a	4	
		Gebelikte Nöbet Kontrolü içinde %	75,0%	25,0%	100,0%	
		EKG içinde %	17,6%	3,2%	8,3%	
Total	Frekans	17	31	48		
	Gebelikte Nöbet Kontrolü içinde %	35,4%	64,6%	100,0%		
	EKG içinde %	100,0%	100,0%	100,0%		

Gebelikte nöbet kontrolü iyi ve kötü olan hastaların EEG bulguları değerlendirildiğinde, gebelik süresince nöbet kontrolü iyi olan 44 hastadan %31,8'inin (n=14) EEG'sinde patolojik bulgu yokken, %68,2'sinin (n=30) ise EEG'sinde patolojik bulgu saptanmıştı. Nöbet kontrolü gebelik süresince kötü olan hastalardan ise %75'inin (n=3) EEG'si normalken, %25'inin (n=1) ise EEG'sinde patolojik bulgu mevcuttu. Fisher olasılık testi ile yapılan değerlendirmede p değeri 0,121 olarak hesaplanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Gebelikte nöbet kontrolü EEG bulguları ile değerlendirildiğinde, gebelik süresince nöbet kontrolü iyi olan 41 hastadan %85,4'ünün (n=35) dominant hemisferde odağı yokken, %14,6'sının (n=6) dominant hemisferde epileptik odağı mevcuttu. Nöbet kontrolü kötü olanların %100'ünde (n=2) ise aynı tarafta epileptik odağı yoktu. Fisher olasılık testine göre p değeri 1,000 olarak hesaplanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).



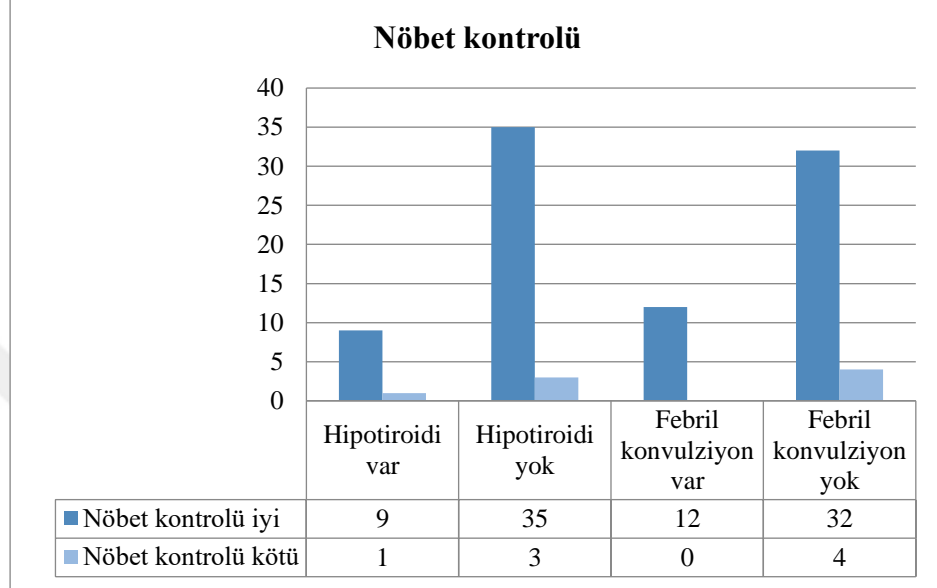
Grafik 4.5. Gebelikteki nöbet kontrolünün, EEG’de patolojik bulgu olup olmamasına göre karşılaştırılması

Tablo 4.17. Gebelikteki nöbet kontrolünün MRG’de patolojik bulgu olup olmamasına göre karşılaştırılması

Gebelikte Nöbet Kontrolü * MRG bulguları						
		MRG Bulguları			Total	
		Normal	Patolojik			
Gebelikte Nöbet Kontrolü	İyi	Frekans	29	8	37	1,000
		% gebelikte nöbet kontrolü	78,4%	21,6%	100,0%	
		% MRG	90,6%	88,9%	90,2%	
	Kötü	Frekans	3	1	4	
		% gebelikte nöbet kontrolü	75,0%	25,0%	100,0%	
		% MRG	9,4%	11,1%	9,8%	
Total		Frekans	32	9	41	
		% gebelikte nöbet kontrolü	78,0%	22,0%	100,0%	
		% MRG	100,0%	100,0%	100,0%	

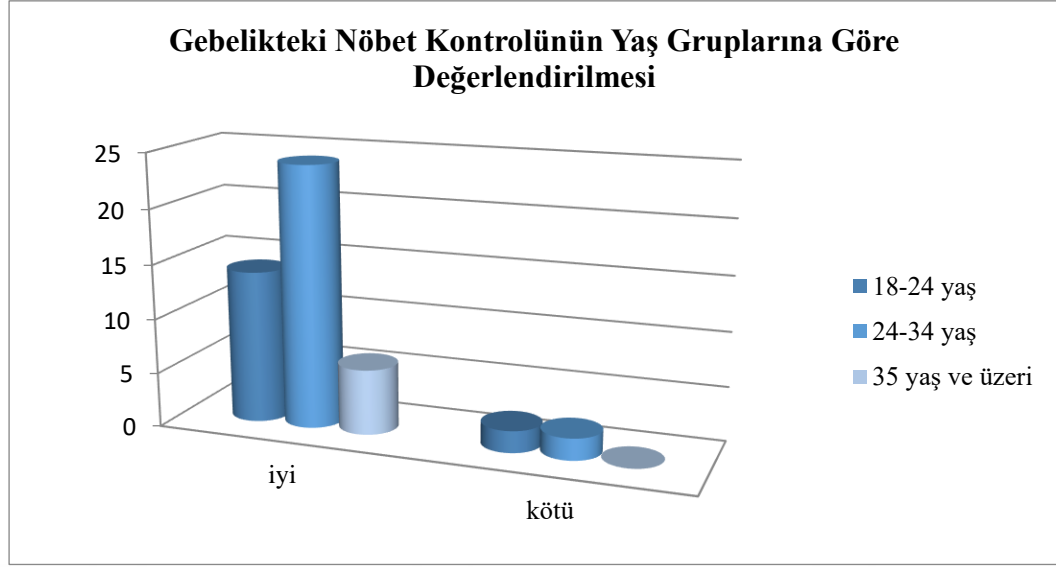
Kraniyal görüntülemesi olan hastaların gebelik sırasında nöbet kontrolüne bakıldığında, nöbet kontrolü iyi olan 37 hastadan %78,4’ünün (n=29) kraniyal MRG’sinde patolojik bulgu yokken, %21,6’sında (n=8) ise MRG’sinde patolojik

bulgu vardı. Nöbet kontrolü kötü olan 4 hastanın % 75,0'ünün (n=3) kraniyal MRG'leri normalken, %25,0'inde (n=1) ise patoloji mevcuttu. Bu analiz Fisher olasılık testi ile yapılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).



Grafik 4 6. Febril konvulziyon ve hipotiroidisi olan hastaların nöbet kontrollerinin dağılımı

Febril konvulziyon öyküsü olan ve olmayan hastalar nöbet kontrolüne göre değerlendirildiğinde, nöbet kontrolü iyi olan hastalarda %72,7'sinin (n=32) febril konvulziyon öyküsü varken, %27,3'ünün (n=12) yoktu. Nöbet kontrolü kötü olan dört hastadan hiçbirinin febril konvulziyon öyküsü yoktu. Febril konvulziyon öyküsü olan ve olmayan hastaların nöbet kontrolüne göre değerlendirilmesi Ki-kare Test ile yapılmış olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hipotiroidisi olan ve olmayan hastaların nöbet frekansları Ki kare testi ile karşılaştırıldığında, hipotiroidisi olan %21 (n=10) hastanın gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansları değerlendirildiğinde, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansı dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).



Şekil 4.5. Gebelikteki nöbet kontrolünün gebelik sırasındaki yaş grubuna göre değerlendirilmesi

Gebelik sırasında nöbet kontrolü iyi olan 44 hastadan %31,8'i (n=14) 18-24 yaş, %54,5'i (n=24) 24-34 yaş, %3,6'sı (n=6) ise 35 yaş ve üzerindedir. Nöbet kontrolü kötü olan dört hastadan %50'si (n=2) 18-24, %50'si (n=2) ise 24-34 yaş grubundaydı. 35 yaş ve üzeri hiçbir hastamızın nöbet kontrolü kötü değildi.

Gebelikteki nöbet kontrolü, bebeklerin doğum zamanı ile karşılaştırıldığında nöbet kontrolü iyi olan 44 hastadan %2,25'si (n=1) preterm doğum yaparken, %95,5'i (n=42) term doğum yapmıştı. %2,25 (n=1) ise postterm bebek doğurmuştu. Nöbet kontrolü kötü olan dört hastadan %25'i (n=1) preterm doğum yaparken, %75'i (n=3) ise term doğum yapmıştır.

Tablo 4.18. Gebelik sırasındaki yaşın gebelikteki nöbet kontrolü üzerine etkisi

Gebelikte Nöbet Kontrolü * Gebelik Sırasındaki Yaş Grubu							P değeri
		Gebelik Sırasındaki Yaş Grubu			Total		
		18-24	25-34	35 üstü			
Gebelikte Nöbet kontrolü	İyi	Frekans	14 _a	24 _a	6 _a	44	0,630
		Gebelikte nöbet kontrolü içinde %	31,8%	54,5%	13,6%	100,0%	
		Gebelik sırasındaki yaş grubu içinde %	87,5%	92,3%	100,0%	91,7%	
	Kötü	Frekans	2 _a	2 _a	0 _a	4	
		Gebelikte nöbet kontrolü içinde %	50,0%	50,0%	0,0%	100,0%	
		Gebelik sırasındaki yaş grubu içinde %	12,5%	7,7%	0,0%	8,3%	
Total	Frekans	16	26	6	48		
	Gebelikte nöbet kontrolü içinde %	33,3%	54,2%	12,5%	100,0%		
	Gebelik sırasındaki yaş grubu içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

Gebelik sırasındaki yaş grupları; nöbet kontrolü iyi olan 44 hastadan %31,8'i (n=14) 18-24 yaş, %54,5'ü (n=24) 24-34 yaş aralığındaydı, %13,6'sı (n=6) ise 35 yaş ve üzerindeydi. Nöbet kontrolü kötü olan dört hastanın ise %50'si (n=2) 18-24 yaş, %50'si (n=2) 24-34 yaş aralığındaydı. Bu analiz Ki-kare testi ile yapılmış olup, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Gebelikteki nöbet kontrolü uykuda nöbeti olan ve olmayanlar arasında karşılaştırıldığında. Nöbet kontrolü iyi olan 44 hastadan %65,9'unun (n=29) uykuda nöbeti yokken, %34,1'inin (n=15) ise uykuda nöbeti vardı. Nöbet kontrolü kötü olan dört hastadan ise %25,0'inin (n=1) uykuda nöbeti yokken, %75,0'inin (n=3) ise uykuda nöbeti vardı. Fisher olasılık testine göre p değeri 0.229 olup, istatistiksel

olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Gebelik öncesi ve doğum sonrasındaki nöbet frekansları uykuda nöbetin varlığı ve yokluğu ile değerlendirildiğinde, nöbet frekansı azalan hastalardan %50'sinin ($n=6$) uykuda nöbeti varken, %50'sinin ($n=6$) yoktu. Nöbet frekansı değişmeyenlerin %63'ünün ($n=17$) uykuda nöbeti yokken, %37'sinin ($n=10$) ise uykuda nöbeti vardı. Nöbet frekansı artmış olanlardan ise %87,5 ($n=7$) uykuda nöbeti yokken, %12,5 ($n=1$) ise uykuda nöbeti vardı. Ki-kare test ile yapılan değerlendirmeler sonucunda p değeri 0,229 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.19. Gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansının ilaç uyumuna göre karşılaştırılması

GÖ ve DS * Gebelikte İlaç Uyumu						P değeri
			Gebelikte İlaç Uyumu		Total	
			Var	Yok		
GÖ ve DS	Azalmış	Frekans	9 _a	3 _a	12	0,023*
		GÖ ve DS içinde %	75,0%	25,0%	100,0%	
		Gebelikte İlaç Uyumu içinde %	21,4%	60,0%	25,5%	
	Aynı	Frekans	27 _a	0 _b	27	
		GÖ ve DS içinde %	100,0%	0,0%	100,0%	
		Gebelikte İlaç Uyumu içinde %	64,3%	0,0%	57,4%	
	Artmış	GÖ ve DS içinde %	6 _a	2 _a	8	
		Gebelikte İlaç Uyumu içinde %	75,0%	25,0%	100,0%	
		GÖ ve DS içinde %	14,3%	40,0%	17,0%	
Total		Frekans	42	5	47	
		GÖ ve DS içinde %	89,4%	10,6%	100,0%	
		Gebelikte İlaç Uyumu içinde %	100,0%	100,0%	100,0%	

Gebelik öncesi ve doğum sonrası ortalama nöbet frekansı karşılaştırıldığında nöbet frekansı azalan 12 hastadan %75'inin ($n=9$) gebelikte ilaç uyumu varken, %25'inin ($n=3$) yoktu. Nöbet frekansı aynı kalan hastalardan ise %63'ü ($n=17$)

ilaçlarını düzenli kullanmış, %37'si (n=10) ise ilaçlarını düzensiz kullanmıştı. Nöbet frekansında artış olan hastalardan %87,5'si (n=7) ilaçlarını düzgün olarak kullanırken, %12,5'si (n=1) aksatmıştı. Bu karşılaştırma Ki-kare testi ile yapılmıştır.

GÖ: Gebelik öncesi, DS: Doğum sonrası

İzlem süresince hiçbir hastamızda SE veya SUDEP gelişmedi. Doğum esnasında ve postpartum ilk 24 saatte hiçbir hastamızın nöbeti olmadı. Erken doğum yapan hastamızın doğumu araç içi trafik kazası geçirmesi sonrası tetiklenmiş, bebekte intrakranial hematoma saptanmıştı. Bir bebekte fenilketonüri, bir bebekte ise epilepsi saptanmıştı. Epilepsisi olan bebeğin annesi 24 yaşında tanı almış olup, ailesinde epilepsi öyküsü yoktu, gebeliği süresince LEV 1500 mg/gün ile izlenmişti ve nöbet frekansı azalan gruptaydı. Fenilketonürisi olan bebeğin annesi ise 17 yaşında epilepsi tanısı almıştı ve kendisinin de fenilketonüri tanısı vardı. Hastanın ailesinde epilepsi öyküsü yoktu, gebeliği boyunca nöbet frekansı azalmıştı ve CBZ 450 mg/gün ile takip edilmişti. Takip ettiğimiz gebeliklerde abortuslar haricinde ölü doğum ve maternal ölüm olmamıştır.

5. TARTIŞMA

Gebelikte epileptik kadınlar çoğunlukla sorun yaşamasa da genel populusyona göre preeklamsi, hemoraji, ölü doğum, fetal gelişme geriliği ve maternal mortalite riski artmıştır (75,97,98,99,100). Epileptik gebelerde, nöbet sıklığındaki artışın nedeni tam olarak netleştirilememiş olmakla beraber, birden fazla etkenin katkıda bulunduğu varsayılmakta; gebelikteki fizyolojik, endokrinolojik, psikolojik faktörlerin nöbet eşiğini düşürdüğü düşünülmektedir (6). Gebelik sırasında nöbet geçirme riskinin en önemli belirteci olarak, son bir yıldaki nöbet sıklığı dikkate alınmalıdır. Fokal epilepsi tanısı almış olmak, AEİ politerapi kullanılması, kullanılan AEİ tipi (LTG, OXC), hasta uyumsuzluğu, ilaç düzeyinde düşüş epileptik gebelerde, gebelik süresince nöbet geçirme riskini arttıran faktörlerdir (101). Gebelikte nöbet sıklığı artmış olan hastaların bir kısmında uykusuzluk ön planda iken, bazı anne adaylarının ise AEİ'lerin gelişmekte olan fetus üzerine olası kötü etkileri düşüncesi ile ilaçlarını az kullanmasının neden olduğu görülmüştür (102,103). Gebeliğin yol açtığı fizyolojik değişiklikler sonucunda AEİ farmakokinetiğinin gebelikte değişmesi ise nöbet frekansının artmasına katkıda bulunan bir diğer etkidir (101). Nöbet kontrolünde kötüleşmenin nöbet alt tipi ile de ilgili olduğu düşünülmekte, kötü kontrollü tonik-klonik nöbetler SUDEP için en önemli risk faktörü kabul edilmektedir. Epileptik gebelerdeki nöbet sıklığı üzerine yapılan çoğu çalışma retrospektif olmakla birlikte, prospektif olarak planlanan çalışmalarda nöbet sıklığındaki değişimlerin hangi olası etkenler sonucunda yaşandığı araştırılmaktadır (7,11).

Epilepsisi olan kadınlarda nöbet sıklığının gebelik süresince nasıl seyredeceği halen tartışmalı bir konudur. Schmidt tarafından derlenen ve 1980 yılına kadar çeşitli çalışmalar ile bildiri yapılan toplam 2065 hastanın gebeliğinin gözden geçirildiği bir derlemede gebelikteki nöbet frekansı, gebelik öncesi ile karşılaştırıldığında gebelikte nöbet frekansının %24 arttığı, %23 azaldığı ve %53 oranında değişmediği saptanmış. 1983 yılında prospektif olarak yürütülen bir çalışmada ise 136 gebelik takip edilmiş, nöbet sıklığının %50 değişmediği, %37 arttığı, %13 azaldığı raporlanmıştır (104,105). EURAP (2006) çalışmasında ise 1882 kadının 1956 gebeliği değerlendirilmiş ve nöbetsizlik oranı %64 olarak bulunmuştur (77). Gebelik

öncesi dönemdeki verilerin yetersiz olması nedeni ile ikinci ve üçüncü trimesterlerdeki nöbet kontrolü, birinci trimesterinkiyle karşılaştırılmış olup, tüm trimesterlerde değişmeyen nöbet sıklığı %64 olarak bildirilmiştir. Gözlem süresi boyunca nöbetsizlik oranı %58 olarak saptanmıştır. Gebelik sırasında %16 oranında nöbet sıklığında azalma, %17 oranında artma izlenmiştir. Nöbet geçiren %42'lik grubun, %18'i tonik-klonik nöbetler yaşamıştır. Doğum sırasında ise kadınların %3,5'ü nöbet geçirmiş, bu hastaların dosyaları incelendiğinde tümünün gebelik sırasında da nöbeti olduğu görüşülmüştür. 36 (%2) SE vakası bildirilmiş, ancak bunlardan sadece 12 tanesinin konvülsif olduğu kanaatine varılmıştır. Değerlendirmenin sonucuna göre, katılımcılardan neredeyse %60'ı hamilelik sırasında tamamen nöbetsiz olarak izlenmiş olup, elde edilen sonuçlar gebe popülasyonda nöbet kontrolünün zor olduğu ön yargısını biraz da olsa kırmıştır (78). Thomas ve ark. tarafından 2012 yılında yayınlanan çalışmanın sonuçlarına göre fokal nöbeti olan, AEİ politerapisi alan veya gebelikten önceki son 1 ayda nöbeti olan hastaların gebelik boyunca nöbet geçirme ihtimali daha yüksekti. Çalışmacılar gebelik öncesi dönemdeki nöbet sıklığını, gebelik sırasındaki ve doğum sonrası dönemdeki nöbet sıklığını tahmin etmekte oldukça güvenilir bir veri olarak değerlendirmişlerdir. Nöbetsizlik oranı EURAP (2006) çalışmasına göre daha az bulunmuştur (%47,5). EURAP (2006) çalışmasına göre nöbetsizlik oranının daha düşük olması çalışmada AEİ kullanımı olmayan epileptik gebelerin dâhil edilmesine veya AEİ alan hastaların ilaç dozlarının EURAP (2006) çalışmasına kıyasla daha düşük olmasına bağlanabilir. Bahsi geçen çalışmada Bardy (1987), Tomson ve ark. (1994), Wilhelm ve ark. (1990) tarafından yapılan çalışmalara benzer şekilde gebelikte nöbet sıklığında belirgin bir artış olmuştur (106). Epilepsisi olan kadınların incelendiği, Battino ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada ise gebelikte %66,6 oranında nöbetsizlik izlenmiştir. Geriye kalan %33,4'ünde gebelik sırasında nöbet izlenmiştir, %15,2 JTK ve %18,2 nonkonvulzif nöbet geçirmiştir (6). 2016 yılında Patel ve ark. tarafından yayınlanan bir kohortta ise nöbet sıklığı %70,5 değişmemiş, %12,0 azalmış ve %15,8 artmıştır. Nöbet sıklığında artış olan grupta %32 ikinci trimesterde, %39 üçüncü trimesterde artış yaşanmışken, %29'luk bir hasta grubu ise hem ikinci hem de üçüncü trimesterde artış yaşamıştır. 21 tane SE dokümanede edilmiş, bunlardan bir tanesi perinatal ölüm ile sonuçlanmış, maternal

ölüm olmamıştır (7). Bir başka çalışmada ise gebelik öncesi ile kıyaslandığında %38,3'ü AEİ dozlarının arttırılmasına rağmen nöbet geçirmiş, %44,3'ünün nöbet sıklığı değişmemiş ve %17,4'ünün nöbet sıklığında azalma olmuştur (107).

Gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki nöbet sıklıklarını karşılaştırdığımızda retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda hastalarımızın nöbet sıklığı gebelik öncesine göre belirgin düşüş göstermiştir. Gebelik öncesi bir yıldaki nöbet frekansı ile gebelikteki nöbet frekansı kıyaslandığında %54,17 nöbet sıklığı değişmemiş, %39,58 azalmış, %6,25 artmıştır. Çalışmamızdaki nöbet frekanslarını EURAP (2006) çalışması ile karşılaştırdığımızda çalışmamızda nöbet frekansında değişim olmayan grup daha az, ancak azalma olan grup daha fazlaydı. Ortalama nöbet frekansının gebelik öncesi bir yıl, birinci, ikinci, üçüncü trimesterler ve doğum sonrasındaki bir yılın üç aylık takip dönemlerine bölünerek karşılaştırılması sonucunda ise gebelik boyunca ortalama nöbet frekansında gebelik öncesine göre belirgin düşüş olurken, doğum sonrası birinci ve üçüncü üç aylarda nöbet frekansı gebeliktekine göre belirgin düzeyde artmıştır. Bu durum postpartum dönemdeki fizyolojik ve hormonal değişikliklere, uykusuzluğa, ilaç aksatmaya bağlı olmuş olabilir. Takip eden üç aylık izlem dönemlerinde nöbet sıklığı gebelik öncesindeki değerlerin altına inmiştir. Postpartum dönemde uykusuzluğa bağlı olarak aylar boyunca nöbet geçirme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (108). Gebelikteki ve doğum sonrası değişim ile gebelik öncesi ve doğum sonrasındaki değişim karşılaştırıldığında değişimlerin farklılık göstermediği belirlenmiştir. Nöbet sıklığının gebelik öncesine göre %39,58 azalması ve %54,17 gibi yüksek bir oranda değişmemesi çalışmamızın sonuçlarının mevcut literatür ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdaki nöbet kontrolündeki başarı oranlarının bu denli yüksek olması hastaların gebelik konusunda takip süresince bilinçlendirilmiş olmaları, ilaçlarını düzenli kullanmaları ve takiplerin gebelik öncesindeki rutin takibe göre daha sık, aylık, yapılmış olması ile açıklanabilir.

Bazı çalışmalarda özellikle fokal nöbeti olan epileptik kadınların birinci trimesterde nöbet frekansı artarken (Knight & Rhind, 1975; Schmidt ve ark., 1983), bazı çalışmalarda ise geç dönemlerde nöbet sıklığının arttığı belirtilmiştir (Bardy, 1987; Tomson ve ark., 1994). Fokal nöbeti olan kadınların, jeneralize nöbeti olanlara kıyasla gebelik boyunca nöbet geçirme ihtimalinin daha yüksek olduğu çeşitli

çalışmaların sonucunda görülmüştür, bu bulgular EURAP (2006) gözleminin lokalizasyona bağlı epilepsilerde gebelik sırasında nöbet geçirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermesi ile desteklenmiştir (106). Bizim çalışmamızda ise gebelik öncesi ve gebelikteki nöbet frekansları karşılaştırıldığında nöbet frekansı artan sadece iki hastamız vardı ve bu hastaların jeneralize nöbetleri oluyordu. Bir hastamız erken doğum yaptığı için 48 hastanın verileri kullanılarak yapılan değerlendirmede fokal nöbeti olan hastalarda %27,28 nöbet frekansı azalırken, %72,72'sinin nöbet frekansı ise değişmemiş olarak bulunmuştur. Bahsi geçen 16 hastanın hepsi gebelik öncesi bir yılda nöbetsiz olarak izlenmiş, nöbetsizlikleri gebelik sırasında devam etmiştir. Jeneralize nöbeti olan hastalar değerlendirildiğinde ise nöbet frekansı %42,3 değişmezken, %7,6 artmış, %59,1 azalmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre fokal nöbet geçirmek nöbet kontrolünün kötü olması için bir risk faktörü değildir. Ancak jeneralize nöbetler klinik olarak daha gürültülü bir tablo olduğu için, jeneralize nöbeti olan hastaların atakları yakınları ve kendileri tarafından daha hassas tespit ve takip yapılarak daha sık bildirilmiş, aksine fokal nöbetler kliniğin daha hafif olması nedeniyle gözden kaçmış olabilir. Jeneralize ve fokal nöbet tiplerine göre gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansları da değerlendirilmiştir. Tüm verileri eksiksiz olan 47 hastadan jeneralize nöbeti olan 25 hastanın gebelik öncesi ve doğum sonrası değişim dağılımları kıyaslandığında %24'ünün nöbet sıklığı azalmış, %56'sının değişmemiş, %20'sinin ise artmıştır. Fokal nöbeti olan 22 hastanın gebeliklikleri değerlendirildiğinde %27,3 gebelikte nöbet sıklığının azaldığı, %59,1 gebelikte değişim olmadığı, %13,6'sında ise arttığı izlenmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre gebelik süresince ilaç uyumsuzluğu ortalama nöbet frekansının artmasına katkıda bulunmuştur. Gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekanslarının ilaç uyumuna göre değerlendirilmesi sonucunda ilaç uyumu olduğunu ifade eden hastaların nöbet frekansı %70,3 değişmezken, %16,2 azalmış, %13,5 ise artmıştır. İlaç uyumu olmayan hastalarda ise gebelik öncesi ve doğum sonrası karşılaştırıldığında %60 nöbet frekansı azalmış, %10 aynı kalmış, %30,0 ise artmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ise ilaç uyumu olan hastaların %57,4 gebelik öncesi ve doğum sonrası dönem kıyaslandığında nöbet frekansı değişmemiş, %25,5 azalmış, %17 ise artmıştır. Tüm

bu analizler ışığında gebelik öncesi ve doğum sonrası bir yıldaki nöbet frekansları ile ilaç uyumu değerlendirildiğinde, ilaç uyumunun gebelik öncesi ve doğum sonrası dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Gebelikte ilaç uyumu değerlendirilen hastaların gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet sıklıkları karşılaştırıldığında, ilaç uyumu olanlardan %64,3 hastanın nöbet sıklığı değişmezken, %21,4'ünün azalmış, %14,3'ünün artmıştır. İlaç uyumu olmayan hastalara bakıldığında ise %60 nöbet sıklığı azalmış, %40 ise artmıştır. Analizlere göre geneldeki ilaç uyumu ve gebelikteki ilaç uyumu gebelik öncesi ve doğum sonrasındaki nöbet frekansı ile ilişkili olup, ilaç uyumu beklendiği gibi nöbet kontrolünü artırmaktadır ($p<0,05$). Patel ve ark. Tarafından 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada sadece ilaç uyumsuzluğunun dahi nöbet frekansını artıracağı, nöbet kontrolünü kötüleştireceği belirtilmiştir (7). Çalışmamızda elde edilen verilere göre ilaç düzeylerinin etkin olup olmamasının nöbet sıklığı üzerine herhangi bir etkisi bulunamamıştır. Yayınlanan çalışmalara göre ilaç uyumsuzluğunun yanı sıra, gebelik sırasında AEİ'lerin plazma düzeyinin düşmesi, metabolizmalarındaki değişiklikler, hormonal değişimler, uykusuzluk ve psikososyal stres gibi birçok neden nöbet kontrolünü kötüleştirmekteyken çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile sadece uykusuzluk, ilaç uyumu ve ilaç düzeyi faktörleri değerlendirilebilmiş, nöbet kontrolüne bakılarak elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur (7).

Febril konvulziyon öyküsü olan ve olmayan hastalar nöbet kontrolüne göre değerlendirildiğinde, nöbet kontrolü iyi olan hastalarda 32 tanesinin febril konvulziyon öyküsü varken, 12 tanesinin ise yoktu. Nöbet kontrolü kötü olan 4 hastanın ise hiçbirinin febril konvulziyon öyküsü yoktu. Hipotiroidisi olan ve olmayan gebelikteki nöbet frekansları Ki kare testi ile karşılaştırıldığında, hipotiroidisi olan %21 gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansları değerlendirildiğinde, gebelik öncesi ve doğum sonrası nöbet frekansı dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Febril konvülziyon öyküsü ve hipotiroidi nöbet sıklığı üzerine anlamlı bir etkiye sahip değildi.

Reisinger ve ark. tarafından 2013 yılında yayınlanmış bir çalışmada lokalizasyonla ilişkili nöbeti olan kadınların gebelik sırasında nöbet kontrolünün kötüleşmesi daha olası bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda ise lokalizasyon ile

ilişkili veya dominant hemisferde patolojik EEG bulgusu olan hastalarda nöbet kontrolünde kötüleşme izlenmemiştir.

Gebelikteki nöbet kontrolü ve bebeklerin doğum zamanı değerlendirildiğinde; nöbet kontrolü iyi olan 44 hastadan bir tanesi preterm doğum yaparken, 42 tanesi term doğum yapmıştı. Bir hastamız ise postterm bebek doğurmuştu. Nöbet kontrolü kötü olan dört hastadan bir tanesi preterm doğum yaparken, üç hasta ise term doğum yapmıştı. Nöbet kontrolü kötü olan hastalardan hiçbiri postterm doğum yapmamıştı. 2019 yılında yayınlanan ve ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmada ise erken doğum oranı % 4,9 olarak bildirilmiştir (109). Bazı çalışmalarda epileptik gebelerde doğumların %5,36 ile %33,3 arasında preterm doğum ile sonuçlandığı bildirilmiştir (109,110). AEİ kullanan kadınlarda ölü doğum riski daha yüksek olmakla beraber epileptik olmayan popülasyon ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (111).

Birçok çalışma in utero AEİ maruziyetinin nörogelişimsel anomalilere yol açtığını göstermiştir (112). Epileptik olmayan gebelerde %15-40 civarı spontan abortus görülmekteyken, AEİ almakta olan kadınlarda spontan abortus oranının %13 oranında artış olmuştur (111,113). Çalışmamızda; takip süresince 52 gebeliğin üç tanesi abortus ile sonuçlanmıştır. Gebeliği abortus ile sonuçlanan hastalardan bir tanesi CBZ, bir diğeri ise LTG kullanmaktaydı. LTG monoterapisi altında spontan abortusu olan hastamız üç yaşında epilepsi tanısı almıştı ve ikinci gebeliğiydi. Hastanın birinci gebeliği yine LTG monoterapisi altında dış merkezde takip edilmiş ve sağlıklı doğumla sonuçlanmıştı. Herhangi bir komorbiditesi olmayan hastanın ikinci gebeliği sekizinci haftada spontan olarak sonlanmıştı. Abortus sonrası suisid girişimi olan hasta psikiyatri bölümünce de takip edilmiş, tarafımızca takip edilen üçüncü gebeliği LTG 100 mg/gün monoterapisi altında sağlıklı doğumla sonuçlanmıştır. CBZ kullanan hastanın gebeliği 17. haftada spontan olarak sonlanmıştı. 17 yaşında epilepsi tanısı alan hasta gebeliği sırasında 33 yaşındaydı ve ilk gebeliğiydi. JTK nöbetleri olan hasta gebelik boyunca CBZ 300 mg/gün kullanmıştı. Fenilketonüri tanısı olan hastanın ikinci gebeliği de tarafımızca takip edilmiş olup, gebelik boyunca 450 mg/gün CBZ kullanmış ve gebeliği term dönemde sağlıklı sonuçlanmıştır. 1995-2005 yılları arasında takip edilen gebelerin EUROCAT (2005) çalışmasında CBZ monoterapisine maruziyetin, hiçbir AEİ almayan anne

bebeklerine göre daha fazla spina bifidaya yol açtığı görülmüştür. Ancak bu riskin VPA maruziyetinden daha düşük olduğu bilinmektedir. Ek olarak VPA dışındaki diğer AEİ'ler ile karşılaştırıldığında; CBZ maruziyeti ile spina bifida, hipospadias gelişimi arasında anlamlı bir bağ bulunmamakla beraber, dudak-damak yarığı gelişme riski daha düşük bulunmuştur (114). 16 yaşında epilepsi tanısı alan ve VPA kullanırken plansız gebe kalan hastamızın gebeliği 24. haftada perinatal USG'de kardiyak anomali saptanması üzerine ailenin onamı ile dış merkez kadın hastalıkları ve doğum kliniğince sonlandırıldı. Dördüncü gebeliği olan ve daha önce postpartum psikoz öyküsü olan hasta gebelik öncesindeki dozu olan 750 mg/gün ile takip edilmiş olup, izlemi süresince nöbeti olmamıştır. Kuzey Amerikan Gebelik Dairesinin prospektif olarak AEİ kullanmakta olan 3000 gebe üzerinde yaptığı çalışmada in utero VPA monoterapisine maruz kalan çocuklarda %6,5 oranında major malformasyon geliştiği görülmüştür (115). Daha önce yapılan çalışmalarda VPA ve TPM'nin spontan abortuslara neden olduğu bulunmuş olmakla birlikte 2014 yılında Bech ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada yüksek dozlarda VPA, CLZ ve CBZ kullanan hastalarda spontan abortus riskinin arttığı bildirilmiştir (112). Konjenital malformasyon gelişmesi için belirlenen VPA maruziyet dozu yapılan çalışmalar sonrasında 1400 mg ve üzeri olarak belirlenmiş olup, bu dozlarda ilacı kullanan anne bebeklerinde fetal malformasyonların belirgin derecede arttığı izlenmiştir (116). Çalışmamızda gebelik öncesi ve gebelikte hiçbir hastamız 1400 mg ve üzerinde doza maruz kalmamıştır. In utero VPA maruziyeti nöral tüp defektine yol açmasının haricinde özellikle ilk trimesterde maruziyet dudak-damak yarığı, kardiyovasküler ve urogenital malformasyonlara yol açabilmektedir (117). VPA kullanmakta olan hastaların hepsi uzun süredir tedaviyi almaktaydı. Hastalar plansız gebelik yaşadıkları için zaten tedavi altında gebe kalmışlardı. Gebelik öncesinde VPA kullanmakta olan hastalardan nöbet kontrolü iyi olanlara, diğer tedavilere geçiş yapılması denenmiş ancak nöbetleri arttığından VPA monoterapisine devam edilmişti. Gebelik sırasında ilaç değişimi nöbet sıklığının artmaması ve tedavi değişimi sırasında hastanın politerapiye maruz kalmaması için planlanmamıştır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalar in utero LTG maruziyetinin oldukça iyi tolere edildiğini belirtirken, üç büyük çalışma sonrası major malformasyon insidansının %1,9-3,2 arasında değiştiğini bildirmiştir. Bu oran normal popülasyon

temelli kohortlar ile uyumlu bulunmuştur (118). Gebelikte LTG dozları üzerine çelişkili görüşler bulunmaktadır. Uluslararası Lamotrijin Gebelik Dairesi, 400 mg/güne kadar lamotrijin dozunun, önemli malformasyonların insidansı üzerinde bir etkisi bulunmamasına rağmen, Birleşik Krallık Epilepsi ve Hamilelik Kayıt Dairesi, 400 mg/güne varan dozlarda takip edilen gebeliklerde major malformasyon insidansı ile doz arasında belirgin bir ilişki bulamamışken, Birleşik Krallık Epilepsi ve Gebelik Dairesi ise 200 mg / gün VPA'ya benzer bir risk sunmuştur (119,120,121). Başka bir çalışmada ise herhangi bir LTG dozunda fetal malformasyon insidansı oldukça düşükken, 325mg/günden fazla doz alan hastalarda, daha düşük doz alanlara göre daha yüksek olabildiği raporlanmıştır (119).

Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızın sonuçlarına göre takip ettiğimiz epileptik hastalarda gebelik sürecinde sık takip ve kontrollerle, ortalama nöbet frekansı gebelik öncesine göre azalmıştır. Gebelik öncesinde nöbet kontrolü iyi olan hastaların gebelik döneminde de nöbet kontrolü iyi olarak seyretti. Çalışmamızın sonuçları mevcut literatür ile uyumlu olarak, gebelik öncesi nöbet kontrolünün iyi olmasının gebelikte nöbet riskini azalttığını ve gebelik sürecinde hasta ile düzenli, sık ve uyumlu iletişimin, ilaç kullanım uyumunu artırarak, nöbet kontrolüne katkı sağladığını doğrulamıştır. Ancak retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin doğrulanması için daha fazla hastanın dahil edilmesi ile yapılacak olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Ocak 2014 - Haziran 2018 döneminde Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi Dal Polikliniği'nde takipli olan 49 hastanın 52 gebeliğinin verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş, üç hastanın izlemde abortusu olması sonucunda 49 gebelik analize dâhil edilmiştir.

1. Gebelerin en genci 18, en yaşlısı 38 yaşındaydı, gebelikteki epilepsi süresi yıl üzerinden ortalama (ortalama±standard sapma) 16.66 ± 7.44 (min=2,5, max=33,0) olarak hesaplandı.
2. 49 gebelik nöbet tipine göre gruplandırıldığında %57,1 JTK, %2,0 absans, %8,2 farkındalığın korunduğu fokal, %32,7 ise farkındalığın korunmadığı fokal nöbet geçiriyordu.
3. Gebelik öncesi bir yıldaki nöbet frekansı ile gebelikteki nöbet frekansı kıyaslandığında %54,17 nöbet sıklığı değişmemiş, %39,58 azalmış, %6,25 artmıştır.
4. Ortalama nöbet frekansının gebelik öncesi bir yıl, birinci, ikinci, üçüncü trimesterler ve doğum sonrasındaki bir yılın üç aylık takip dönemlerine bölünerek karşılaştırılması sonucunda ise, gebelik boyunca ortalama nöbet frekansında gebelik öncesine göre belirgin düşüş olurken, doğum sonrası birinci ve üçüncü üç aylarda nöbet frekansı gebeliktekine göre belirgin düzeyde artmıştır.
5. Bir hastamız erken doğum yaptığı için 48 hastanın verileri kullanılarak yapılan değerlendirmede gebelikte, fokal epilepsisi olan hastalarda %27,28 nöbet frekansı azalırken, %72,72'sinin nöbet frekansı ise değişmemiştir. Jeneralize epilepsisi olan hastalar değerlendirildiğinde ise nöbet frekansı %42,3 değişmezken, %7,6 artmış, %59,1 azalmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre literatürün aksine fokal nöbet geçirmek nöbet kontrolünün kötü olması için bir risk faktörü değildir.
6. Tüm verileri eksiksiz 47 hastadan jeneralize epilepsisi olan 25 hastanın gebelik öncesi ve doğum sonrası değişim dağılımları kıyaslandığında %24'ünün nöbet sıklığı azalmış, %56'sının değişmemiş, %20'sinin ise

artmıştır. Fokal epilepsisi olan 22 hastanın gebelikleri değerlendirildiğinde %27,3 gebelikte nöbet sıklığının azaldığı, %59,1 gebelikte değişim olmadığı, %13,6'sında ise arttığı izlenmiştir.

7. Gebelik öncesi ve doğum sonrası bir yıldaki nöbet frekansları ile ilaç uyumu değerlendirildiğinde, ilaç uyumunun nöbet kontrolüne olumlu katkısı olduğu görülmüştür.
8. İlaç düzeylerinin etkin olup olmaması nöbet frekansındaki değişimlere katkıda bulunmamıştır.
9. Febril konvülsiyon öyküsü ve hipotiroidi nöbet sıklığı üzerine anlamlı bir etkiye sahip değildi.
10. Lokalizasyon ile ilişkili veya dominant hemisferde EEG bulgusu olan hastalarda nöbet kontrolünde kötüleşme izlenmemiştir.
11. Nöbet kontrolünün kötü olması preterm doğuma yol açmamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Bowman J, Dudek FE, Spitz M. Epilepsy. Encyclopedia of Life Sciences. 2001;10.1038.
- 2- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S ve ark. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies, Neurology. 2017; 88(3): 296–303.
- 3- Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: New Advances, , The Lancet, 2015;385: 884-98
- 4- Adab N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist 2006; 8.20–5.
- 5- Etemad L, Moshiri M, Moallem SA. Epilepsy drugs and effects on fetal development: Potential mechanisms. J Res Med Sci. 2012; 17(9): 876–881
- 6- Battino D, Tomson T, Bonizzoni E ve ark. EURAP Study Group: Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. Epilepsia 2013;54: 1621–7. 20.
- 7- Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update, Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2016 Mar; 9(2): 118–129.
- 8- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R ve ark. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. Neurology 2012; 78,1692–9.
- 9- Meador KJ, Baker GA, Browning N ve ark. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013; 12.244–52. 16.
- 10- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Epilepsy in Pregnancy, Green-top Guideline 2016;68.
- 11- Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. The Lancet, 2011 378(9808), 2028–2038.
- 12- Stafstrom CE, Carman L. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2015;5(6): a022426.
- 13- D'Ambrosio R, Miller JW. What Is an Epileptic Seizure? Unifying Definitions in Clinical Practice and Animal Research to Develop Novel Treatments, Epilepsy Curr. 2010;10(3): 61–66.
- 14- Jackson JH. On the anatomical, physiological, and pathological investigations of epilepsies. West Riding Lunatic Asylum Medical Reports 1873; 3.315–349.
- 15- Bora İ, Yeni SN, Gürses C, Epilepsi, 2008
- 16- Hauser WA. Seizure disorders: The changes with age. Epilepsia 1992;33(sup 4):S6–S14.
- 17- Patterson KP, Baram TZ, Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: Febrile seizures and febrile status epilepticus. Neurotherapeutics 2014;11: 242–250.
- 18- Liu Y, Guo XM, Wu X, Li P, Wang WW. Clinical Analysis of Partial Epilepsy with Auras. Chin Med J (Engl). 2017;130(3): 318–322.
- 19- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C ve ark. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;49(9): 1212-1218.
- 20- Jefferys JGR. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures, Elsevier Seizure, 2010;19(10):638-46.
- 21- Malkan A, Beran RG. An appraisal of the new operational definition of epilepsy – then and now. Epilepsy Behav 2014;41.217-220.
- 22- Bebin M. Pediatric partial and generalized seizures. J Child Neurol 2002; 17.65-69.
- 23- Stafstrom CE. Pathophysiological mechanisms of seizures and epilepsy: A primer. In Epilepsy: Mechanisms, models, and translational perspectives, 2010;3–19.
- 24- Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Research 2018; 73-79.
- 25- Temkin O, The Falling Sickness, A History of Epilepsy from the Greeks to Beginning of Modern Neurology, 1994.

- 26- Pearce JMS. Bromide, the first effective antiepileptic agent, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 412.
- 27- ILAE Commission Report, The epidemiology of the epilepsies: Future Directions. *Epilepsia*, 1997;38(5):614-618.
- 28- De Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N ve ark. Epilepsy in the tropics: Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology, *Epilepsia* 1996;37:1121-1127
- 29- Rugg-Gunn FJ, Sander JW, Management of Chronic Epilepsy, *BMJ*. 2012 17;345:e4576.
- 30- Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res* 2009;85: 31–45.
- 31- Savic I. Sex differences in human epilepsy, *Exp Neurol* 2014 Sep;259,38-43.
- 32- Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia* 1988;29:111–115.
- 33- Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K ve ark. Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure* 20 (2011) 667–672.
- 34- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*1985; 26:268–278,
- 35- Scheffer ve ark. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017;58(4):512–521.
- 36- Chang RS, Leung CYW, . Ho CCA, Yung A. Classifications of seizures and epilepsies, where are we? A brief historical review and update. *Journal of the Formosan Medical Association* 2017;116:736-741
- 37- Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;7(1):1–17. 32.
- 38- Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol*. 2010;9(5):459–61.
- 39- Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):2–9.
- 40- Engel J, Ochs RF, Gloor P. Metabolic Studies of Generalized Epilepsy. In: *Generalized Epilepsy*. Boston, MA: Birkhäuser Boston; 1990; 387–96. 36
- 41- Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy. 2017;1–6.
- 42- Shih TT, Hirsch LJ. Tonic-absence seizures: an underrecognized seizure type. *Epilepsia*. 2003;44(3):461–5.
- 43- Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy With Myoclonic Atonic Seizures: An Electroclinical Study of 69 Patients. *Pediatric Neurol*. 2013;48(5):355–62
- 44- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005– 2009. *Epilepsia*. 2010; 51:676–685.
- 45- Gaillard WD, Chiron C, Cross JH ve ark. Guidelines for imaging infants and children with recent onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50,2147–2153.
- 46- Brunklaus A, Dorris L, Ellis R ve ark. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154-161
- 47- Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to inter neuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009; 66:21-26
- 48- Thomson G, Esposito MS. The genetics of complex diseases, Millennium Issue, 1999;M17-20
- 49- Anderson VE, Hauser WA, Risch SS. Genetic heterogeneity and epidemiology of the epilepsies, *Adv Neurol* 1999;79:59-73.
- 50- Vezzani A, Fujinami RS, White HS ve ark. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016; 131:211-234.
- 51- Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.
- 52- Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T ve ark. Onset of epilepsy and menarche—Is there any relationship? *Seizure* 2006;15, 571—575.
- 53- Jackson M. Epilepsy in women: A practical guide to management. *Practical Neurology* 2006;6:166-179.

- 54- Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy Behav.* 2007; 11:160–78. [PubMed: 17.662.661]
- 55- Klein P, van Passel-Clark LM, Pezzullo JC. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology.* 2003; 60:495–7. [PubMed: 12.578.935]
- 56- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 2005.
- 57- Morrell MJ, Hamdy SF, Seale CG, Springer EA. Self-reported reproductive history in women with epilepsy: puberty onset and effects of menarche and menstrual cycle on seizures. *Neurology* 1998;50 (Suppl. 4):A448.
- 58- Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H, Cavanna AE. Women with epilepsy: clinically relevant issues, *Funct. Neurology* 2016;31(3):127–134.
- 59- Lobo RA. A disorder without identity: “HCA”, “PCO”, “PCOD”, “PCOS”, “SLS”. What are we to call it! *Fertil Steril.* 1995;63,1158–1160.
- 60- Hu X, Wang J, Dong W ve ark. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011;97:73–82.
- 61- Zhou JQ, Zhou LM, Chen LJ ve ark. Polycystic ovary syndrome in patients with epilepsy: a study in 102 Chinese women. *Seizure.* 2012;21:729–733.
- 62- Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM ve ark. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol.* 2008;64:200–211.
- 63- Cavanna AE, Ali F, Rickards HE ve ark. Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discov Med.* 2010;9:138–144.
- 64- Zelená V, Kuba R, Soška V ve ark. Depression as a prominent cause of sexual dysfunction in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;20:539–544.
- 65- Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurology.* 2003;61(Suppl 2):S2–15.
- 66- Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology.* 1999;53 (Suppl 1):S42–48.
- 67- Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology.* 2006;66 (Suppl 3): S23–28
- 68- Velišková J, De Santis KA. Sex and Hormonal influences on Seizures and Epilepsy, *Hormonal Behaviour* 2013;63(2):267–277.
- 69- Kim GH, Lee HW, Park H ve ark. Seizure exacerbation and hormonal cycles in women with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;90:214–220.
- 70- Herzog AG, Fowler KM, Sperling MR ve ark. Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles. *Epilepsia.* 2011;52:1843–1848.
- 71- Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38:1082–1088.
- 72- Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T ve ark. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? *Seizure.* 2003;12:529–533.
- 73- Feely M, Gibson J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:1279–1282.
- 74- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(Suppl 9):117–124.
- 75- Viale L, Allotey J, Cheong-See F ve ark. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(10006):1845–52.

- 76- Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015;35-8.
- 77- The EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66:354-60.
- 78- Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure*. 2008;160-5.
- 79- Williams J, Myson V, Steward S ve ark. Self-discontinuation of antiepileptic medication in pregnancy: detection by hair analysis. *Epilepsia* 2002;43: 824—31.
- 80- McGarrigle HH, Lachelin GC. Increasing saliva (free) oestriol to progesterone ratio in late pregnancy: a role for oestriol in initiating spontaneous labour in man? *Br Med J* 1984;289:457—9.
- 81- Harden ve ark. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5):1247-55.
- 82- National Institute for Health and Care Excellence, *Epilepsies: diagnosis and management*, 2012.
- 83- Practice parameter management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsia* 1998; 51: 944–948.
- 84- Harden CL, Koppel BS, Herzog AG ve ark. Seizure frequency is associated with age of menopause in women with epilepsy. *Neurology*. 2003;61:451–455.
- 85- Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR ve ark. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen*. 2001;8(1):18-20
- 86- Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The Effect of Menopause and Perimenopause on the Course of Epilepsy, *Epilepsia* 1999;40(10):1402-7.
- 87- Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy, *Epilepsia*, 40(2):05-10. 1999
- 88- Pack AM. Treatment of Epilepsy to optimize bone health, *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Aug;13(4):346-54.
- 89- Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG ve ark. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47(9):1447-51.
- 90- Bansal R, Suri V, Chopra S ve ark. Levetiracetam use during pregnancy in women with epilepsy: Preliminary observations from a tertiary care center in Northern India, *Indian J Pharmacol*. 2018;50(1): 39–43.
- 91- Bardy AH, Hiilesmaa VK, Teramo KA. Serum phenytoin during pregnancy, labor and puerperium. *Acta Neurol Scand* 1987;75:374—5.
- 92- Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation of free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35:122—30.
- 93- Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. *Epilepsia* 1994;35:131—5.
- 94- Yerby MS, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 1992;42:12—6.

- 95- Smith A, Eccles-Smith J, D'Emden M, Lust K. Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. *Aust Prescr.* 2017 ; 40(6): 214–219.
- 96- Tamijani SMS, Karimi B, Amini E ve ark. Thyroid hormones: Possible roles in epilepsy pathology. *Seizure* 31 (2015) 155–164
- 97- Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 2017;74(8):983.
- 98- 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.* 2015;72(9):981-8.
- 99- Kapoor D, Wallace S *Obstet Med.* Trends in maternal deaths from epilepsy in the United Kingdom: a 30-year retrospective review 2014;7(4):160.
- 100- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E ve ark. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):609.
- 101- Pennell PB, McElrath T. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period, Uptodate 2019 Nisan.
- 102- Schmidt D, Canger R, Avanzini G ve ark. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46(8):751.
- 103- Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1985;39(1):33.
- 104- Schmidt D. The effect of pregnancy on the natural history of epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy, pregnancy, and the child.* New York: Raven Press; 1982. p. 3—14.
- 105- Schmidt D, Canger R, Avanzini G ve ark. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46: 751—5.
- 106- Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy, *Epilepsia.* 2012;53(5):e85-8.
- 107- Reisinger TL, Newman M, Loring DW ve ark. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy, *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):13-8.
- 108- Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy. *Semin Neurol.* 2017;37(6):611. Epub 2017 Dec 21.
- 109- Ozdemir O, Sari ME, Kurt A ve ark. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience from a tertiary care hospital. *Interv Med Appl Sci* 2015;7(3):108– 13 .
- 110- Othman NH, Ab Rahman AF. Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A hospital-based study. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(4):534–7.
- 111- Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS ve ark. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: Population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5159.
- 112- Matlow J, Koren G. Is carbamazepine safe to take during pregnancy? *Can Fam Physician.* 2012;58(2): 163–164.
- 113- Kutlu G, Gömceli YB, Sönmez T, Sanıvar F, İnan LE. Epileptik kadınların gebelik sırasında takip ve tedavisi. *Epilepsi* 2007;13(2-3):83–6.
- 114- Jentnik J, Dolk H, Loane MA ve ark. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010; 341: c6581.
- 115- Meador KJ, Baker GA, Finnell RH ve ark. In utero antiepileptic drug exposure, Fetal death and malformations. *Neurology.* 2006; 67(3): 407–412.

- 116- Vajda FJE, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2005;112(3);137-143.
- 117- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E ve ark. 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
- 118- Pennell PB, McElrath T. Management of epilepsy during preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Uptodate*, 2019 Nisan.
- 119- Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA ve ark. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology*. 2011;76(21):1817
- 120- Cunnington M, Ferber S, Quartey G. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia*. 2007;48(6):1207.
- 121- Morrow J, Russell A, Guthrie E ve ark. 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.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Unvanı, Adı Soyadı: Asistan Dr. Belin Kamiloğlu

Doğum Tarihi/ Doğum yeri: 16.04.1990, Y. Girne

Uyruğu: K.K.T.C./T.C.

E-mail: belinkamiloglu@gmail.com

Bölümü: Nöroloji

Yabancı Dil: İngilizce, Almanca

II. Eğitimi:

Şehit Ertuğrul İlkokulu 1996-2001

Bayraktar Türk Maarif Koleji 2001-2004

Türk Maarif Koleji 2004-2007

Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi 2008-2014

III. Ünvanları:

Pratisyen Hekim: 2014

Asistan Hekim: 2014-

IV. Mesleki Deneyim

Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, K.K.T.C.

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Nöroloji Derneği

Türk Beyin ve Damar Hastalıkları Derneği

VI. Bilimsel İlgi Alanları:

Posterler:

- Brakiyal Pleksus Tutulumu ve Horner Sendromu ile Kendini Gösteren Bir Pancoast Tümörü, 2015, Ulusal Klinik Nörofizyoloji EMG-EEG Kongresi
- Influenza Aşısı Sonrası Akut Transvers Miyelit: Olgu Sunumu, 2016 Ulusal Nöroloji Kongresi
- Bir Buçuk Sendromu: İki Olgu Sunumu, 2016 Ulusal Nöroloji Kongresi

- HIV Enfeksiyonunu Ortaya Çıkaran Bilateral Fasiyal Paralizi Olgusu, 2016 Ulusal Nöroloji Kongresi
- Hipergliseminin Neden Olduğu İki Farklı Nörolojik Komplikasyon Olgusu, 2017 Ulusal Nöroloji Kongresi
- Diskalküli ile Prezente Olan Akut Anterior Korpus Kallozum Olgusu, 2017 Ulusal Nöroloji Kongresi
- Erişkin Dermatomiyozi Olgu Sunumu, 2017 Ulusal Nöroloji Kongresi
- Hipoglisemik Ensefalopatide Manyetik Rezonans Görüntüleme, 2017 Ulusal Nöroloji
- Unilateral Frontal Operküler Sendrom, Bir Olgu Sunumu, 2017 Ulusal Nöroloji Kongresi
- Bir Satoyoshi Sendromu olgusu, 2017 Ulusal Nöroloji Kongresi
- Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Multipl Skleroz'un Birlikte Görüldüğü Bir Olgu Sunumu, 2019 Uludağ Nöroloji Günleri

VII. Bilimsel Etkinlikleri

EKLER

EK 1. EPİLEPSİ HASTALARI DEĞERLENDİRME FORMU

Hastanın Adı, Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Dr.Adı:

Cinsiyeti:

TC:

Tel No:

Adres:

Medeni Hali:

Dominant el:

Primer etyoloji:

Ailede epilepsi:

Travma:

İntrauterin:

Diğer konjenital:

Beyin tümörü:

Diğer intrakraniyal patolojiler:

Kronik alkolizm :

Febrilkonvülziyon öyküsü:

Nöbet

İlk nöbet yaşı:

Tekrarlayan nöbetlerin başlama yaşı:

Ayda ortalama geçirdiği nöbet sayısı;

Tedavi öncesi:

Tedavi sonrası:

Nöbetsiz kaldığı en uzun süre:

Uykuda nöbet:

Nöbetin süresi (ortalama):

Status epileptikus öyküsü:

Yaşı:

Tipi:

Aura:

Nöbetin tanımı:

Nöbet anında:

Şuur kaybı:

Otomatizma:

Boş-anlamsız bakma:

Baş-gözde deviasyon:

Dil ısırma:

İdrar kaçırma:

Ekstremitelerde tonik ya da distonik postür:

Tonik-klonikkonvülziyon:

Diğer:

Nöbet sonrası:

Konfüzyon:

Todd (parezi):

Afazi:

Hipoestezi:

Daha önce kullandığı antiepileptik ilaçlar:

	Max. doz	Süre	Kesilme nedeni
Fenitoin			
Karbamazepin			
Valproik asit			
Diğer			

Su anda aldığı antiepileptik ilaç:

Süresi:

Dozu:

Kan düzeyi:

Varsa diğer sistemik hastalık ve kullandığı ilaçlar:

Nörolojik muavene:

Laboratuvar:

Hemogram: WBC: Hb: Hct: MPV: PLT:
Sedim: ALT: AST: GGT: ALP: Üre: Krea:
25-OH-Kolekalsiferol: PTH: sT3: sT4 :
Vitamin B12:

EEG:

BBT:

Kraniyal MRG:

Hastanın geçirdiği nöbetlerin klasifikasyonu:

Basit parsiyel: Miyoklonik:
Kompleks parsiyel: Non konvulziv jeneralize:
Jeneralize tonik klonik: Diğer:

Plan ve Takip: