



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

EPİLEPTİK GEBELERDE HASTALIK SEYRİ İLE İLAÇ
KULLANIMININ GEBELİK VE YENİDOĞAN
SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Aybüke Kevser HALAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA /2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

EPİLEPTİK GEBELERDE HASTALIK SEYRİ İLE İLAÇ
KULLANIMININ GEBELİK VE YENİDOĞAN
SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Aybüke Kevser HALAÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA /2022

TEŞEKKÜR

YetiŐmemde bŸyŸk emekleri geçen, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile rehberlik eden değerli hocam ve tez danıŐmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum İdari ve Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Yusuf ŸSTŸN'e, eğitimimde bŸyŸk destekleri olan abim Doç. Dr. Murat GŸzŸkŸŸk'e, deneyimlerini benimle paylaŐan uzmanlarıma, tez sŸrecimde değerli bilgilerini paylaŐan Doç. Dr. Selda Keskin GŸler'e, asistanlığa baŐladığım ilk gŸnden son gŸne bir aile sıcaklığı gŸsteren, ekip olmayı sevdiren tŸm asistan, hemŐire ve personel arkadaŐlarıma, her koŐulda yanımda olan hayatından hayatıma parçalar katan onlara sahip olduğum için aşırı Ÿanslı hissettiğim canım aileme, kalbimdeki hatırası bana daima gŸ veren, onun kızı olmaktan gurur duyduğum babama, beni ben yapan tŸm zorluklara teŐekkŸr ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tanı - Ayırıcı Tanı	3
2.1.4. Sınıflandırma	4
2.1.5. Tedavi	7
2.2. GEBELİK VE EPİLEPSİ.....	11
2.2.1. Gebeliğin Epilepsi Seyrine Etkileri	12
2.2.2. Epilepsinin Gebelik Sonuçlarına Etkileri	14
2.2.2.1. Maternal Mortalite	14
2.2.2.2. Fetal Ölüm ve Abortus	14
2.2.2.3. Preterm Doğum	15
2.2.2.4. Nöbetlerin Fetal Etkileri.....	15
2.2.2.5. Neonatal Sonuçlar	16

2.2.2.6. Diğer Sonuçlar	17
2.2.3. Gebelik ve Antiepileptik İlaçlar.....	18
2.2.3.1. Antiepileptik Seçimi	18
2.2.3.2. Antiepileptik İlaç Dozunun Ayarlanması	19
2.2.3.3. Antiepileptik İlaç Takibi	21
2.2.3.4. Antiepileptik İlaç Değişimi	24
2.2.3.5. Antiepileptik İlaçların Riskleri.....	25
2.2.4. Prekonsepsiyonel Bakım	31
2.2.4.1. Danışmanlık	34
2.2.4.2. Doğum Kontrolü	34
2.2.4.3. Antiepileptik İlaç Kesilmesi.....	35
2.2.4.4. Folik Asit Takviyesi.....	35
2.2.5. Gebelikte Yönetim.....	37
2.2.6. Peripartum Dönemde Yönetim	38
2.2.7. Postpartum Dönemde Yönetim.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	69
7. KAYNAKLAR	70
8. ÖZGEÇMİŞ	78
9. EKLER.....	81
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	81
EK-2. Hasta Takip Formu	85

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AEİ	: Antiepileptik ilaç
BT	: Beyin Tomografisi
EEG	: Elektroensefalografi
EURAP	: European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GHT	: Gestasyonel Hipertansiyon
ILAE	: International League Against Epilepsy
KMZ	: Karbamazepin
LEV	: Levetirasetam
LTG	: Lamotrijin
NAAPR	: North American Anti-Epileptic Drug Pregnancy Registry (Kuzey Amerika Antiepileptik İlaç ve Gebelik Komisyonu)
OKZ	: Okskarbazepin
SE	: Status Epileptikus
SS	: Standart Sapma
SUDEP	: Sudden Unexpected Death in Epilepsy (Epilepside ani beklenmedik ölüm)
TOP	: Topiramet
VPA	: Valproik asit

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Dört antiepileptik monoterapinin farklı dozlarında malformasyon oranları	20
Şekil 2.	Antiepileptik ilaçların teratojenik riskleri.....	21
Şekil 3.	NAAPR, EURAP ve diğer kayıtlarda antiepileptiklerin majör konjenital malformasyon oranları.....	30
Şekil 4.	Epileptik ve kontrol grubunun yaş grupları dağılımı açısından karşılaştırılması.....	45
Şekil 5.	Epileptik ve kontrol grubun eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması (%).....	45
Şekil 6.	Epileptik gebelerde ilaç kullanımı	52
Şekil 7.	İlaç kullanımı olan antiepileptik gebelerdeki ilaç çeşitleri	53
Şekil 8.	Politerapi alan epileptik gebelerdeki ilaç rejimleri	54
Şekil 9.	Epileptik gebelerde nöbet sıklığı	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflaması.....	4
Tablo 2. Etkili oldukları nöbet tiplerine göre sık kullanılan antiepileptikler.....	7
Tablo 3. Epileptik Gebelerde takip planı	32
Tablo 4. Epileptik ve kontrol grubun yaş, sigara kullanımı, folik asit kullanımı açısından karşılaştırılması	44
Tablo 5. Epileptik ve kontrol grubun gebelik ve yenidoğan sonuçları açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo 6. Epileptik grup ve kontrol grubun doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırması.....	47
Tablo 7. Epileptik gruptaki komplike gebeliklerin klinik özellikleri	48
Tablo 8. Erken haftada sonlanan epileptik gebeliklerdeki komplikasyonların klinik özellikleri.....	49
Tablo 9. Epileptik gruptaki konjenital malformasyonların klinik özellikleri	50
Tablo 10.Epileptik ve kontrol grubundaki gebelerin laktasyon açısından karşılaştırılması.....	52
Tablo 11. Epileptik grupta folik asit kullanımına göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları.....	55
Tablo 12. Epileptik grupta nöbet geçirip geçirmeme durumuna göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları.....	57
Tablo 13. Epilepsi grubunda gebelikte geçirilen nöbet sayısına göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları	58
Tablo 14. Epileptik grupta antiepileptik ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları	59
Tablo 15. Epileptik grupta kullanılan ilaç sayısına göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları.....	60

Epileptik Gebelerde Hastalık Seyri ile İlaç Kullanımının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçlarına Etkisi

ÖZET

Amaç: Epilepsi, üreme çağındaki kadınlarda en sık, gebelikte ise migrenden sonra 2.en sık gözlenen nörolojik hastalıktır. Gebelikteki insidansı % 0.3 - 0.7 arasında bildirilmektedir. Epilepsi anne ve fetüs için olumsuz sonuçlarda artışa neden olur. Yapılan çalışmalarda abortus, antepartum kanama, postpartum kanama, hipertansif hastalıklar, doğum indüksiyonu, sezaryen, erken doğum, maternal mortalite ve fetal gelişim kısıtlılığı oranları epilepsisi olan gebelerde olmayanlara kıyasla yüksek olarak bulunmuştur. Bunlara ek olarak epileptik gebelerde antiepileptik ilaç kullanımına bağlı olarak fetal malformasyon oranları genel popülasyona kıyasla artar; kullanılan ilaç sayısı arttıkça gebelik ve yenidoğan sonuçları olumsuz etkilenir.

Epilepsinin üreme çağındaki dolayısıyla gebelerdeki sıklığı ve mortalite/morbidite sebebi olması; araştırma konumuz olmasına sebep olmuştur. Bu çalışmanın amacı; kronik bir hastalık olan epilepsinin sağlıklı gebelere kıyasla ve epileptik gebelerin ise kendi içerisinde gebelik süresince ilaç kullanımı/sayısının, nöbet varlığı/sayısının, folik asit desteğinin gebelik ve yenidoğan sonuçlarına etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma dahilinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde son 10 yılda doğum yapmış epileptik gebeler ile aynı zaman diliminde hastanemizde doğumu gerçekleşen tekil, ek hastalık ya da ilaç kullanımı olmayan sağlıklı gebeler içerisinde randomizasyon ile seçilen gebelerde; yaş, eğitim durumu, sigara-alkol kullanımı, ek hastalık varlığı, ilaç kullanımı, eş ile akrabalık durumu, gebelik sayısı, önceki gebeliklerin sonuçları, gebelik komplikasyonu olup olmadığı, ailede epilepsi varlığı, epilepsi başlama yaşı, kaç yıldır epilepsi olduğu, epilepsi ve nöbet tipi, gebelikteki nöbet sayısı, gebelikte nöbet varsa kaçınıcı haftada olduğu, antiepileptik ilaç kullanımı, ilaç sayısı, ilaç dozu, doğum şekli, doğum haftası, doğum ağırlığı, konjenital malformasyon varlığı, 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları, yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane sistemi üzerinden incelendi.

Bulgular: Toplam 79 epileptik gebe ve aynı tarih aralığında hastanemizde doğum yapan 10815 gebe arasından randomizasyon ile seçilen; sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, tekil gebeliği olan, benzer yaş grubundaki 439 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi.

Epileptik grup ile kontrol grubu arasında yaş, folik asit kullanımı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamakta iken epileptik gruptaki eğitim durumu ve sigara kullanımı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti. Epileptik grupta kontrol grubuna göre yenidoğan yoğun bakıma yatış ihtiyacı, düşük APGAR skoru, preterm doğum, gebelik komplikasyonu, konjenital malformasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu. İki grup arasında doğum ağırlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Epileptik gruptaki sezaryen oranı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek izlendi. Primer sezaryen oranının da epileptik grupta aynı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Epileptik gebelerde 1. ve 5. dk.APGAR skoru ve laktasyon oranı daha düşük bulundu. Epileptik grupta 2 maternal ölüm, 1 intrauterin fetus ölümü, 1 neonatal ölüm, kontrol grubunda ise 2 intrauterin fetus ölümü saptandı.

Epileptik grupta ilaç kullanımı olup/olmaması ya da kullanılan ilaç sayısına göre APGAR, gebelik komplikasyonu, doğum şekli, preterm doğum ya da konjenital malformasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. Epileptik grupta gebelikte geçirilen ortalama nöbet sayısı 2.45 (0-20) olup gebelikte nöbet geçiren hastalarda geçirmeyenlere oranla 1.dk APGAR skoru anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Bu parametre dışında epileptik gebelerde gebelik süresince nöbet geçirip/geçirmeme ya da geçirilen nöbet sayısı ile maternal ve fetal sonuçlarda arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda epileptik gebelerde sezaryen oranı ve maternal/neonatal riskler daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu risklerin önlenmesi, risklerin öngörülebilmesi ve uygun müdahale edilebilmesi için en önemli basamak prekonsepsiyonel danışmanlığın yapılmasıdır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, gebelik, antiepileptik ilaç, gebelik sonuçları, konjenital malformasyon, neonatal sonuçlar, folik asit

The Effect of Disease Course and Drug Use on Pregnancy and Perinatal Outcomes in Epileptic Pregnants

ABSTRACT

Aim: Epilepsy is the most common neurological disease in women of reproductive age and the second most common neurological disease in pregnancy after migraine. Its incidence in pregnancy is reported between 0.3 - 0.7 %. Epilepsy causes an increase in negative consequences for the mother and fetus. In the studies, the rate of abortion, antepartum hemorrhage, postpartum hemorrhage, hypertensive disease, labor induction, cesarean section, premature birth, maternal mortality and fetal growth restriction were found to be higher in pregnant women with epilepsy compared to those without epilepsy. In addition, fetal malformation rates increase in epileptic pregnant women due to the use of antiepileptic drugs compared to the general population; as the number of drugs used increases, maternal and neonatal outcomes are negatively affected. The frequency of epilepsy in the reproductive age, therefore in pregnant women, and its cause of mortality/morbidity; has caused it to be our research topic. The aim of this study is to examine the effects of epilepsy, which is a chronic disease, on pregnancy and newborn outcomes compared to healthy pregnant women and among epileptic pregnant women according to the use/number of drugs during pregnancy, the presence/number of seizures, and folic acid supplementation.

Material and Methods: In the study, epileptic pregnant women who gave birth at Health Sciences University Ankara Training and Research Hospital in the last 10 years and healthy pregnant women who gave birth in our hospital in the same time period with singleton pregnancy, without additional disease or drug use were examined. Age, education level, smoking-alcohol use, presence of additional disease, drug use, kinship with spouse, number of pregnancies, results of previous pregnancies, whether there is any pregnancy complication, presence of epilepsy in the family, age of onset of epilepsy, epilepsy and seizures type, number of seizures during pregnancy, antiepileptic drug use, number of drugs, drug dose, delivery type, birth week, birth weight, presence of congenital malformation, 1st and 5th minute APGAR scores, need for intensive care reviewed retrospectively through patient files and hospital system.

Findings: A total of 79 epileptic pregnant women and 439 healthy pregnant women who gave birth in our hospital within the same date range were selected by randomization among 10815 pregnant women; in the same age group, with a singleton pregnancy, without systemic disease and drug use, were included in the study.

While there was no significant difference between the epileptic group and the control group in terms of age and folic acid use; educational status and smoking in the epileptic group were statistically significantly higher than the control group. The need for hospitalization in the neonatal intensive care unit, low APGAR score, preterm delivery, pregnancy complications, and congenital malformation rates were found to be statistically significantly higher in the epileptic group than in the control group. There was no significant difference between the two groups in terms of birth weight.

The cesarean section in the epileptic group was higher than in the control group. The rate of primary cesarean section was also higher in the epileptic group. 1st and 5th min. APGAR score and lactation rate were found to be lower in epileptic pregnant women. There were 2 maternal deaths, 1 intrauterine fetal death, 1 neonatal death in the epileptic group, and 2 intrauterine fetal deaths in the control group.

There was no statistically significant difference in the epileptic group in terms of APGAR, pregnancy complications, mode of delivery, preterm birth or congenital malformation, according to the use of drugs or the number of drugs used. The mean number of seizures during pregnancy was 2.45 (0-20) in the epileptic group, and the 1st minute APGAR score was found to be significantly lower in patients who had seizures during pregnancy compared to those who did not. Apart from this parameter, there was no statistically significant difference between maternal and fetal outcomes, whether or not to have seizures during pregnancy or the number of seizures in epileptic pregnant women.

Results: In our study, cesarean section rate and maternal/neonatal risks were found to be higher in epileptic pregnant women. The most important step to prevent, predict these risks and taking appropriate interventions is preconceptional counseling.

Keywords: Epilepsi, pregnancy, antiepileptic drugs, maternal outcome, neonatal outcome, congenital malformation, folic acid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini etkileyen kronik bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınlarda en sık gözlenen nörolojik hastalıktır, yaklaşık olarak 1000 gebeliğin 4'ünü komplike etmektedir. Günümüzde ileri yaş gebeliklerin sıklığının artması ve nörolojik hastalıkların tanısındaki gelişmelerle birlikte gebeliğe eşlik eden nörolojik hastalık sıklığı artmaktadır.

Geçmişte epileptik kadınlara gebelikten kaçınmaları önerilirken günümüzde epilepsi gebelik için bir engel olarak görülmemektedir; yapılan çalışmalarda epileptik gebelerin % 90'dan fazlasının gebeliğinin neonatal sonuçlarının genel popülasyona benzer olduğu gözlemlenmiştir (1). Bu gebeliklerin çoğunlukla genel popülasyona benzer sonuçları olsa da epilepsili kadınlar preeklampsi, erken doğum, kanama, fetal gelişim geriliği, ölü doğum ve dramatik olarak artan anne ölümü riski dahil olmak üzere genel popülasyona kıyasla birçok perinatal komplikasyon riski altındadır. Sezaryenle doğum da epilepsili kadınlarda daha sık uygulanmaktadır. Bu risklerin gözlemlenmesi birden fazla popülasyon bazlı çalışmada tutarlı olarak izlenirse de, bu artışların altında yatan nedenler iyi anlaşılmamıştır(2, 3).

Epilepsinin gebelerde maternal ve neonatal açıdan olumsuz etkileri olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Gebelik hastalık seyrini etkileyebilmekte ve/veya hastalığın yahut kullanılan ilacın da gebelik seyrine etkileri olabilmektedir. Bu nedenle epilepsi gebelik öncesi dönemden başlayarak bölümler arası ortak yaklaşım ile yönetilmelidir.

Epilepsinin gebelik ve yenidoğan sonuçları üzerindeki etkilerinin minimuma indirilebilmesi ve hazırlıklı olunması ancak bu etkilerin net bir şekilde bilinmesi ile mümkündür. Biz çalışmamızda epileptik gebelerde sağlıklı gebelere kıyasla gebelik ve yenidoğan sonuçlarının (gebelik komplikasyonu, doğum şekli, doğum haftası, preterm doğum, doğum ağırlığı, düşük doğum ağırlığı, APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı, konjenital malformasyon) nasıl etkilendiğini; buna ek olarak epileptik gebelerde ilaç kullanımının, kullanılan ilaç sayısının, gebelikte geçirilen nöbet varlığı/sayısının ve folik asit kullanımının gebelik ve yenidoğan sonuçları üzerindeki etkilerini araştırdık. Çalışmamız sonucunda klinik

verilerimizi gözden geçirmeyi, epileptik gebe yönetimindeki ve özellikle danışmanlıktaki anahtar rolü vurgulamayı, literatüre katkı sağlamayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Tanım

Epilepsi kortikal nöronlardaki aşırı ve anormal elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan ve tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş, ani, tekrarlayıcı nöbetler ile karakterize bir durumdur. Heterojen bir hastalıktır; farklı nöbet tipleri, etiyolojileri ve hastadan hastaya fazlasıyla değişken prognozları mevcuttur(4).

Epilepsi kelimesi Yunancadan köken almaktadır “kavramak, yakalamak, ele geçirmek“ anlamına gelmektedir. “Epi” üstünden, “lipsis” tutmak tutup sarsmak kelimelerinden türemiştir. Nöbet kelimesinin karşılığı olarak “seizure” kelimesi kullanılmakta ve tutmak ele geçirmek anlamına gelmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Fiest ve arkadaşlarının 2017’de yapmış olduğu 222 çalışmayı içeren bir meta-analizin verilerine göre dünyada epilepsi prevalansı yaklaşık % 0,6 olarak öngörülmektedir, yaşam boyu birikmiş insidans ise yaklaşık %7,8 olarak verilmektedir. Epilepsi çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise serebrovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıklıkta rastlanan nörolojik hastalıktır(5).

2.1.3. Tanı - Ayırıcı Tanı

Epileptik nöbet; anormal artmış nöronal aktivite sonrası ortaya çıkan, geçici belirti ve bulgular olarak tanımlanır. Epilepsi ise beynin tekrarlayan epileptik nöbet oluşturmaya eğilimi olan ve aynı zamanda genetik kökeni de olabilen ve kognitif, nörobiyolojik, psikososyal faktörlerle seyrebilen bir hastalıktır.

Metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve enflamatuvar nedenlerle gerçekleşen, akut santral sinir sistemi hasarı nedeni ile ortaya çıkan nöbetler ise akut semptomatik nöbetler olarak adlandırılır ve geçicidir. Ayırıcı tanıda kardiyak ve nörolojik senkop,

psikojenik nonepileptik olaylar, geçici iskemik atak, uyku bozuklukları, panik atak, migren, akut konfüzyonel durumlar, metabolik bozukluklar yer almaktadır(6).

Hastanın değerlendirilmesinde klinik tablonun epilepsi nöbeti olup olmadığına karar verilmesi ilk adımdır. Kesin karara varılamayan durumlarda yanlış tanı koymak yerine, hastayı takibe almak veya bir üst merkeze yönlendirmek gereklidir. Hasta ve atağı gören kişilerden detaylı bilgi alınmalı (atağın öncesi, başlangıcı, seyri, sonrası, mümkünse video kaydı), özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri öğrenilmelidir. Nörolojik muayene, laboratuvar tetkikleri, nörogörüntüleme, elektroensefalografi (EEG) incelemeleri ile epilepsi tanısı desteklenmelidir(4).

2.1.4. Sınıflandırma

Sınıflandırma çalışmalarında temel amaç kullanım kolaylığı oluşturmak, herkes tarafından ortak ve anlaşılabilir, sade ama kapsayıcı bir lisan oluşturmaktır.

Tablo 1. ILAE 2017 işlevsel nöbet sınıflaması(6)

Fokal Başlangıç		Jeneralize Başlangıç	Bilinmeyen Başlangıç
Motor Non-motor		Motor Tonik-klonik Diğer motor Non-motor (Absans)	Motor Tonik-klonik Diğer motor Non-motor
Farkındalık korunmuş	Farkındalık Bozulmuş		Sınıflandırılmayan
Fokalden bilateral tonik-kloniğe			

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) birinci basamak nöbetleri başlangıcına göre ayırmaktadır(Tablo 1.) (6). Başlangıcı izlenemeyen, kaydedilmemiş veya bilinmeyen nöbetler “başlangıcı bilinmeyen” alt başlığında incelenir. Başlangıcı izlenen ve/ veya kaydedilen nöbetler ise fokal başlangıçlı veya jeneralize başlangıçlı

olarak ayrılmaktadır. Fokal başlangıçlı nöbetler, bir hemisfere sınırlı ağlardan kaynaklanan, net bir şekilde tanımlanan veya yaygın bir dağılım gösteren, subkortikal yapılardan da kaynaklanabilen nöbetleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Fokal başlangıçlı nöbetlerde belirtilmesi gereken husus hastanın farkındalığıdır(6).

Jeneralize başlangıçlı nöbetler ise aynı odaktan kaynaklanan ve hızla bilateral ağlara yayılan nöbetler için kullanılmalıdır. Jeneralize başlangıçlı nöbetler motor ve non-motor(absans) olarak ikiye ayrılır. Jeneralize başlangıçlı nöbetlerin sınıflandırılmasında farkındalık derecesi kullanılmaz (tüm jeneralize nöbetlerde farkındalık bozulmamış olsa dahi). Jeneralize motor nöbetleri tonik-klonik veya diğer motor nöbetler şeklinde sınıflandırmak yeterlidir. Absans nöbetler ile fokal başlangıçlı farkındalığın bozulduğu nöbetlerin ayırımında elektroensefalografi (EEG) bilgisi gerekebilir. Başlangıcı bilinmeyen nöbetlerin sınıflaması jeneralize nöbetlerin sınıflaması gibi yapılmaktadır. Nöbet hiçbir paterne uymuyorsa veya nöbet hakkında sınıflandırmaya yetecek kadar bilgi yoksa sınıflandırılmayan nöbetler olarak değerlendirilir.

Jeneralize Nöbetler: Serebral korteksin tamamına yakınının eş zamanlı aktivasyonu ile oluşur. Hastada ani bilinç kaybı vardır, aura yoktur. Konvulsif veya non-konvulsif olabilir(1).

Tonik Klonik Nöbet: Ani bilinç kaybı, gövde ve ekstremitelere yayılan rijidite olur ve hasta düşer. Hastada apneik period oluşur, siyanoz gelişebilir. Sıklıkla idrar yapar, kusabilir. Tonik faz yatıştır, kaba titreme ve simetrik ritmik jerkler gelişir. Atak genellikle 60-90 sn. sürer. Nöbet bittiğinde hasta bilinçsizdir, derin ve hızlı solur. Bilinç yavaş yavaş döner, birkaç saat süren konfüzyon ve yorgunluk devam edebilir(6).

Absans Nöbet: Postural tonus kaybı olmadan birkaç saniye süren ani bilinç kaybıdır. Konfüzyon, ortamdaki kopma, içe kapanma ve ani aktivite kaybı ile görülür. Sese ve diğer uyarılara yanıtızdır, istemli hareket yoktur. Nöbet aniden kesilir ve hasta postiktal dönem olmadan önceki aktivitesine geri döner. Hasta ve gören kişi ne olduğunun farkında olmaz. Diğer nöbet çeşitleriyle birlikte bulunabilir(6).

Myoklonik: Kas gruplarının istemsiz, hızlı, ani kasılmasıdır. Ekstansiyon veya fleksiyon tarzında senkron veya asenkron şekilde olabilir. Özellikle üst ekstremitelerde

hakim tüm vücudu veya vücut parçalarını etkileyebilir . Kasılmalar tek veya tekrarlayıcı olabilir. Uykuya dalarken ve uyanırken daha sıktır.

Klonik: Tonik faz olmaksızın tekrarlayıcı klonik jerklerle karakterizedir. Klonik nöbetler çocuklarda, özellikle süt çocuklarında daha sık görülür(7). Postiktal dönem bu nöbetlerde daha kısa süreli gözlenmektedir.

Tonik: Özellikle çocukluk çağındaki epilepsilerde ve uykuda ortaya çıkarlar. Klonik faz olmadan yaygın kas tonusu ile seyreder. Unilateral tonik nöbetler daha nadir görülüp, hipokalsemi gibi nöronal hipereksitabilite ve değişik merkezi sinir sistemi hastalıklarında görülür(7). Baş, gözlerde deviasyon vücutta burkulma, uzamış rijidite, vücudun kendi etrafında dönmesi görülebilir.

Atonik: Baş, gövde, ekstremitelerde ani postural tonus kaybı, kısa bilinç kaybı meydana gelir. Özellikle erken çocukluk döneminde görülür. Ani tonus kaybı sonrası düşmeler olur. Akinetik nöbetler ise ani hareketsiz kalma şeklinde görülüp sıklıkla Lennox-Gastaut sendromunda görülür(8) .

Parsiyel Nöbetler: Serebral korteksin lokalize bölgesinde meydana gelen elektriksel aktivite sonucu meydana gelir. Genellikle sekonder nöbettir, lokalize serebral lezyonu gösterir.

Basit Parsiyel Nöbetler: Nöbet lokalizedir, mental durum etkilenmez. Sıklıkla bir ekstremitede sınırlı tonik-klonik hareketler şeklindedir. Duyusal halüsinasyonlar gerçekleşebilir.

Kompleks Parsiyel Nöbetler: Basit parsiyel nöbetlere ek olarak kompleks parsiyel nöbetlerde bilinç etkilenmiştir. Bilincin sadece uyanıklık halinde etkilenmesi değil kimi zaman uyanıklık korunduğu halde hastanın etraftan tümüyle kopmuş ve habersiz hale gelebilmiş bir durumda olmasıdır(9). Sıklıkla temporal lobdaki odaktan kaynaklanır. Koku ile ilgili semptomlar sık gözlenir. Tipik olarak basit ve tekrarlayıcı, amaçsız dudak şapırdatma, elbiseleri dolama, kısa sözcük tekrarlama gibi hareketler oluşur.

Status Epileptikus: 30 dakika veya daha uzun süren veya ataklar arası bilincin tam düzelmediği iki ya da daha fazla nöbetin olmasıdır. Bilinç kapalıdır. Tipik tonik klonik hareketlerin görülmesi ile tanınır(1).

2.1.5. Tedavi

Tanı güvenilir bir yöntemle konulduktan sonra ilaç tedavisine başlama kararı verirken nöbet ve epilepsi tipi, söz konusu epilepside nöbetlerin beklenen doğal seyri ve rekürrens riskinin belirlenmesi en önemli aşamadır(6). Antiepileptik ilaçlar nöbetlerin ortaya çıkmasını engellemek amacıyla kullanılırlar ve nöbet tipine göre seçilirler. Bu nedenle epilepsi tedavisinde nöbetin doğru olarak tanımlanması çok önemlidir(6).

Antiepileptik ilaçlarla tedavi semptomatiktir. Nöbetlerin ortaya çıkması engellenebilir lakin ana patoloji tedavi edilemez(10). Tek ilaçla nöbetlerin kontrol edilemediği durumlarda, tedaviye ikinci bir ilaç eklenebilir. Özellikle karbamazepin ve fenitoin olmak üzere antiepileptik ilaçların birçoğunun biyoyararlanımı değişkendir. Bu nedenle, ilaç dozajının uygun yapılabilmesi için, antiepileptik ilacın kan seviyesinin izlenmesi gerekir. Antiepileptik ilaçlarla yan etki veya toksisite görülme sıklığı çok yüksektir (teratojenik etki dahil). Bu sebeple yakın ve özenli bir takip gerektirirler. Nöbetlerin kontrol altına alınmaması epileptik bir birey için çoklu ilaca göre daha büyük bir risktir.

Tablo 2. Etkili oldukları nöbet tiplerine göre sık kullanılan antiepileptikler

Fokal Nöbetlere Etkili Olanlar	Jeneralize Nöbetlere Etkili Olanlar	Status Epileptikusta Kullanılanlar
<ul style="list-style-type: none">• Karbamazepin• Okskarbazepin (karbamazepine dönüşerek etki eder)• Lamotrijin• Valproik asit• Fenobarbital• Primidon (Fenobarbitale dönüşerek etki eder)• Fenitoin	<p><u>Jeneralize Tonik-Klonik:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Karbamazepin• Lamotrijin• Valproik asit• Fenobarbital• Fenitoin• Primidon: <p>Fenobarbitale dönüşerek etki eder.</p> <p><u>Absans:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Etosüksimid• Valproik Asit <p><u>Myoklonik:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Valproik Asit	<ul style="list-style-type: none">• Lorazepam / Diazepam• Fenitoin / Fenobarbital

Epilepsinin semptomatik tedavisi amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçlar motor uyarılabilirliğini etkilemeden nöbet eşiğini artırmalıdır. Terapötik dozlarda sedatif veya hipnotik olmamalı ve kronik dozlarda bile bu etkiler gözlenmemelidir. Hasta tüm hayatı boyunca antikonvülsan alma ihtiyacında olabileceğinden ilaçların toksisitesi düşünülmelidir. Birçok antikonvülsan ilaç, kemik iliği depresyonu, karaciğer ve böbrek tahribatı, gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk, kellik ve nefropati gibi yan etkilere neden olurlar.

İyi bir antiepileptik tedaviden beklenen özellikler (11);

- Yan etkisinin olmaması,
- İyi bir biyoyararlanımının olması,
- Basit lineer kinetiğe sahip olması,
- İlaç etkileşimlerinin olmaması,
- Proteinlere az veya hiç bağlanmaması,
- İlacı metabolize eden sistemleri etkilememesi,
- Günde 1 veya en fazla 2 kerede kullanılabilmesi
- Maliyetinin düşük olması
- Teratojen olmaması ve farklı formüllerde alınabilmesidir. (şurup, kapsül, tablet vb)

Fenobarbital: Başlangıçta barbitüratlar, antikonvülsif etkilerinden dolayı antiepileptik ilaç olarak büyük ümit vermişlerse de sedatif-hipnotik etkilerinden dolayı çok küçük dozlarda ve hafif vakalarda kullanılmaları mümkün olmuştur. Esas olarak parsiyal nöbetlerde, tonik-klonik kasılmalarda etkilidirler(12).

Fenitoin: Fenitoin santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki tüm bütün nöronlarda membran stabilizasyonu yapar, stimülasyon eşiğini yükseltir, refraktör periyodu uzatarak primer odaktan santral sinir sisteminin normal bölgelerine yayılmasını önler. Elektrik deşarjı ile oluşturulan tonik kasılmaları ortadan kaldırmasına rağmen klonik kasılmaları ortadan kaldıramamaktadır. Yetişkinlerde fenobarbitale alternatif olarak tercih edilir. Bu ilaçların sedatif-hipnotik etkilerinin

olmaması fenobarbitale bir üstünlük olarak görülebilir. Tedavi süresince sık sık kan kontrolü ve sayımı yapılmalıdır(13).

Oksazolidin: Fenitoine analog olarak ortaya çıkarılan bileşiklerdir. Bileşiklerin R1 ve R2 süstitüentlerine bağı olarak sedatif-hipnotik etkilerinin yanında antikonvülsif etkileri de ortaya çıkmaktadır. Böylelikle antikonvülsif etki artırılmakta ve sedatif-hipnotik aktivite oldukça azaltılmaktadır(11).

Etosüksimit: Özellikle petit-mal epilepsili çocuklarda kullanılmaktadır. Fenitoinin tersine süksinimitler, sadece petit mal epilepsilerde kullanılırlar, çünkü grand mal semptomlarını artırır(11).

Fenasemit: Karaciğer harabiyeti, agranülositozis vb. gibi birçok yan etkiye sahip olmaları nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Bazı psikomotor epilepsilerde kullanılırlar.

Benzodiazepinler: Bu grupta klonazepam, diazepam, lorazepam , klozabam ve diğere nadir kullanılan ilaçlar yer alır. Benzodiazepin yapısındaki pek çok bileşik esas olarak sedatif-hipnotik ve anksiyolitik olarak kullanılır. Özellikle klonazepam tonik-klonik ya da parsiyel nöbetlerde kullanılabilir, ancak sedatif yan etkileri çok belirgindir. Çok fazla yan etkiye rastlanmamasına rağmen, benzodiazepinlerin etkisinin uzun süreli kullanımların ardından önemli ölçüde düştüğü görülebilir(14).

Karbamazepin, okskarbazepin: Antiepileptik olarak küçük bir grubu oluştururlar. Bu bileşikler trisiklik antidepresan ilaçlar olmalarına rağmen antiepileptik kullanımları da yaygındır. Karbamazepin, basit ve kompleks parsiyel nöbetlerle fokal bir deşarjdan kaynaklanan tonik-klonik nöbetlerde ilk seçilen ilaçtır. Terapötik indeksi fenitoinden daha geniştir. Karbamazepin, çoğunlukla karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Okskarbazepin, karbamazepinin 10 ve 11. konumlarından epoksit oluşturarak metabolize olmasını engellemek amacıyla geliştirilmiş bir bileşiktir. Okskarbazepinin etki mekanizması karbamazepinle aynıdır. Okskarbazepin, tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerde kullanılır. Hepatik sitokrom P450 sistemi üzerine etkisizdir. Yan etkileri yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve ataksidir(15).

Valproik asit: Esas olarak petit mal epilepside ve ışığa duyarlı görülen epilepsi nöbetlerinde kullanılır. Yetişkin ve adolesanlarda grand mal ve miyoklonik nöbetlerde

de etkilidir. Tonik-klonik nöbetlerde, diğer antikonvülsanlar ile beraber tercih edilir. Valproik asit karaciğerde metabolize olur. İdrarla atılır(15).

Gabapentin: Gabapentin, GABA-A veya GABA-B reseptörleriyle etkileşmeksizin kolayca kan-beyin bariyerini geçebilen ve merkezi sinir sistemine GABA antagonisti olarak etki edebilen bir bileşiktir. Çoğunlukla parsiyel nöbetlerde kullanılır ve vücuttan değişmeden atılır. Diğer ilaçlarla beraber kullanılması halinde, diğer ilaçların metabolizmasında herhangi bir değişikliğe neden olmaz. Yan etkileri uyusukluk, baş ağrısı, mide bulantısı, görme bozukluklarıdır(15).

Lamotrijin: Lamotrijin diğer antikonvülsan ilaçlara yapı bakımından benzemez. Fenitoine benzer antikonvülsan profile sahiptir. Hastaların % 30- 50'sinde semptomlarda ilerlemeyi engellediği gözlenmiştir. Yüksek dozlarda deride kızarıklık meydana getirir. Diğer yan etkileri antikonvülsan ilaçların yan etkilerine benzer(15).

Levetirasetam: Levetirasetam (LEV), yeni antiepileptik ilaçlardan birisidir. Epilepsi dışında anksiyete bozuklukları, distoni, levodopa ve nöroleptik ilaçlara bağlı olarak gelişen tardif diskinezinin tedavisinde de kullanılmaktadır; düşük etkileşim potansiyeli ile beraber hem parsiyel hem jeneralize tip nöbetlerde kullanılabilir. LEV'in yan etki insidansını belirlemek için yapılan birçok çalışmada, en sık görülen yan etkiler arasında; yorgunluk, somnolans, dengesizlik ve baş ağrısı bildirilmiştir. Davranışsal ve kognitif bozukluklar çok daha düşük düzeyde izlenmiştir(15, 16).

Topiramet: Topiramet erişkinlerde ve 2-16 yaş arası çocuk hastalarda kısmi başlangıçlı veya birincil jeneralize tonik klonik nöbetlerin tedavisinde, Lennox-Gestaut sendromunda kullanılan yeni antiepileptiklerden biridir. Topiramet migren, intrakranial hipertansiyon, bulimia ve depresif dönemdeki bipolar hastaların tedavisinde de kullanılmaktadır. Topiramet ile ilişkili sık görülen yan etkiler; psikomotor yavaşlama, somnolans, kilo kaybı, belirgin konuşma bozuklukları, böbrek taşı oluşumu, ikincil dar açılı glokom, metabolik asidoz, iştah azalması, amonyak yüksekliği, depresyon, ajitasyon, parestezi, tat almada bozukluk, amnezi, bulanık görme, bulantı, diyare, alopesi şeklinde sıralanabilir(17, 18, 19)

Diğer ilaçlar: Pirimidon, fenobarbital veya tiyofenobarbitalin redüksiyonu sonucu elde edilir. Absans nöbet hariç bütün nöbet tiplerine karşı etkilidir. Zonisamit'in antikonvülsan aktivite profili fenitoine benzer. Tonik, tonik-klonik ve

atipik absans nöbetler dahil olmak üzere bütün nöbetlerde etkindir. Yan etki olarak; baş ağrısı, mide bulantısı, konfüzyon ve ataksi görülür. Diğer ilaçlardan farklı olarak birçok vakada böbrek taşı oluşturmakta ve bu durum ilacın renal mukozada birikmesine neden olmaktadır(20).

2.2. GEBELİK VE EPİLEPSİ

Epileptik gebeliklerin çoğunda (% 64-80) hastalık seyrinde belirgin bir değişiklik olmaz. Ancak bu gebeliklerin %20-30'unda östrojen ve progesteron seviyelerindeki değişimlerin nöronal eksitabiliteyi artırması nöbet eşiğinin düşmesine sebep olabilir. Gebelikte nöbet sıklığında artış için risk faktörleri gebelik öncesi nöbet sıklığı, fokal epilepsi tipi, antiepileptik politerapisi, antiepileptiklerin gebelikte değişen farmakokinetik özellikleridir(2).

Epileptik gebeler yüksek riskli gebelikler içerisinde değerlendirilmelidir. Epileptik gebeliklerin çoğu komplikasyonsuz olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda bu gebelerde genel popülasyona kıyasla preeklampsi, ölü doğum, kanama, fetal gelişim geriliği ve anne ölümü gibi komplikasyonların riski artmıştır(21, 22, 23, 24).

Epileptik gebeliklerde konjenital fetal malformasyon oranı normal popülasyona kıyasla daha yüksektir(25). Malformasyon riski prekonsepsiyonel dönem ve gebelik boyunca kullanılan antiepileptiklerin tipi ve dozunun dikkatli ayarlanması ile azaltılabilir(2, 26, 27)

Epilepsili ebeveynin çocuklarında epilepsi gelişme olasılığı genel popülasyona kıyasla daha yüksektir ve risk derecesi epilepsi sendromunun tipine göre değişir. Özellikle prekonsepsiyonel danışmanlık sırasında, her iki ebeveynin de genetik bir bozukluğa bağlı epilepsi sendromu olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik öncesi bebeğin epilepsi olma olasılığı hakkında anneye bilgi verilmelidir. Bu oran kriptojenik ve fokal başlangıçlı epilepsili anne bebeklerinde %3 civarında, idiyopatik jeneralize epilepsili anne bebeklerinde, bir tane birinci derece akraba epileptikse % 5-20; iki tane birinci derece akraba epileptikse % 25 ve üzerindedir. Birinci derece akrabada epilepsisi olan bireylerde 40 yaşına kadar herhangi bir epilepsi formunun kümülatif insidansı % 4,5'tir ve bu genel popülasyondaki insidanstan üç kat

daha yüksektir. Risk, jeneralize epilepsili bireylerin akrabaları için en yüksek ve fokal epilepsisi olanların akrabaları için en düşük oranda bulunmuştur(28).

2.2.1. Gebeliğin Epilepsi Seyrine Etkileri

Sabers ve ark. yaptığı 882 epileptik gebeyi içeren bir çalışmada gebelerin %62'sinde gebelikte nöbet sıklığının ve antiepileptik tedavinin değişmediği, %59'unun gebeliği nöbetsiz tamamladığı, yalnızca %17'sinde nöbet sıklığında artış olduğu görülmüştür. Status epileptikus oranı %2 olarak bulunmuştur ve bunların üçte biri konvulsif tiptedir. Bu çalışmanın sonucunda epileptik gebelerin yakın takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır(29).

Tomson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda epileptik gebelerin yaklaşık üçte ikisinin gebelik sırasında nöbet kontrolünü sürdürdüğü sonucuna varılmıştır(2). Harden ve arkadaşlarının yaptığı derlemede ise incelenen çalışmaların çoğunda gebelerdeki nöbet sıklığı, aynı süre boyunca ve aynı şekilde takip edilen epilepsili gebe olmayan kadınların nöbet sıklığıyla karşılaştırılmadığı için epilepsili gebelerde nöbet sıklığındaki değişiklik net olarak belirlenemez şeklinde belirtilmiştir. Epilepsinin gebelikteki seyri, nöbet tipine göre değişebilmektedir(30). Gebelerde nöbet sıklığının değişme sebepleri; tedaviye uyum sağlayamama veya ilaç aksatmada artış, uyku düzeninde bozulma, gebelik esnasında meydana gelen fizyolojik/hormonal değişiklikler ve bunlara bağlı antiepileptik ilaçların farmakodinamiğinde değişme olmasıdır(31, 32).

Gebelik sırasında terapötik ilaç seviyesi takibi ile uygun doz yönetimi gebelikte nöbet riskindeki artışı önleyebilir. Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Çalışma Grubu tarafından da aynı şekilde gebelikte antiepileptik ilaç dozu ayarlanması ve takibi ile gebelik sonuçlarının iyileştirilebileceği ve nöbet riskinin azaltılabileceği belirtilmiştir(33).

2020'de yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada epileptik gebeler aynı süre boyunca aynı protokol ile takip edilen gebe olmayan kadınlar ile karşılaştırılmıştır. Bilinç kaybı içeren nöbet öyküsü olan 299 gebe ve 93 kontrol incelenmiş, nöbet sıklığı aynı zaman dilimindeki gebe olmayan bireylerle ve aynı kadının gebe olmayan bazal

sıklığı ile karşılaştırıldığında gebelikte sıklığın daha fazla olduğu görülmüştür. Fakat bu gözlemsel çalışmada, iki grup arasında medikal yönetim açısından farklılık olduğu dikkati çekmektedir. Antiepileptik dozu, gebe olmayan kadınların sadece %31'inde değiştirilmişken gebelerin %74'ünde en az bir kez değiştirilmiştir. Ayrıca; gebelik sırasında ilaç klirensindeki değişikliklere uygun olarak antiepileptik ilaçların dozları artırılmış ve postpartum dönemde dozlar tekrar düşürülmüştür(33).

Katamenial epilepsi tanılı kadınlarda ise, muhtemelen döngüsel hormon varyasyonlarının yokluğuna ve artan progesteron, allopregnanolon seviyelerine bağlı olarak gebelik sırasında nöbet kontrolünde iyileşme gözlemlenir. 274 epileptik kadınla yapılan prospektif bir çalışmada, katamenial epilepsi (n = 59) öyküsü olan kadınların, gebe olmayan başlangıç değerlerine ve diğer epileptik gebelere kıyasla nöbet geçirme olasılıkları veya geçirilen nöbet sayıları daha az izlenmiştir(34).

Epileptik gebelerde nöbetlerin peripartum dönemde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Hindistan'da Kerala Epilepsi ve Gebelik Kayıt Defterine kayıtlı kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada, nöbet relapsının üç peripartum gün boyunca en yüksek olduğu gözlemlenmiştir(35). (doğumdan bir gün önce ve bir gün sonra)

EURAP çalışma grubu tarafından yapılan bir gözlemsel çalışmada, incelenen kadınların nöbetlerin %3,5'inin doğum sırasında meydana geldiğini ve bir kadında konvülsif SE olduğunu bildirilmiştir(36).

Gebelik sırasında nöbetler için ana risk faktörü, gebelikten önceki nöbet sıklığıdır; prekonsepsiyonel dönemdeki son dokuz ay içinde nöbetsiz olan kadınların gebelikte nöbet kötüleşmesi olasılığı daha düşüktür(36). Bildirilen diğer risk faktörleri fokal epilepsi sendromları, politerapi, antiepileptik tipi, hasta uyumu ve ilaç seviyesi kontrolüdür(37). Nöbet sıklığında artış yaşayan gebelerin bazıları uykusuzluk yaşamaktadır ve ilacın gelişmekte olan fetus üzerindeki etkileriyle ilgili endişeler nedeniyle ilaçlarına uyumsuzdurlar. İlaçların farmakokinetiğindeki değişimler de artan nöbet sıklığına katkıda bulunur(38).

2.2.2. Epilepsinin Gebelik Sonuçlarına Etkileri

Epileptik gebelerde gebelikle ilişkili komplikasyonlar ve olumsuz perinatal sonuçlar daha yüksektir. Hastalığın varlığına ek olarak gebelikteki nöbet sayısı arttıkça, gebelik sonuçları olumsuz olarak etkilenmektedir. Gebelik öncesi ve gebelik döneminde kullanılan antiepileptik ilaçlar, gebelikte geçirilen kontrolsüz nöbetler maternal komplikasyonlara ve kötü obstetrik sonuçlara neden olmaktadır. Bu olgulara gebelik öncesi iyi bir danışmanlık verilmeli ve en az 9 aylık nöbetsiz dönem sonrası gebelik önerilmelidir(36).

Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar genel popülasyona kıyasla epilepsili kadınlarda perinatal morbidite ve mortalitenin arttığını göstermektedir. Bu komplikasyonlar preeklampsi, erken doğum, kanama, plasental abrupsiyon, fetal gelişim geriliği, prematürite, fetal ölüm ve anne ölümünü içerir(21, 23, 39). Anne ölümündeki risk artışı 10 kata kadar çıkabilir(40).

2.2.2.1. Maternal Mortalite

Yapılan çalışmalar epileptik gebelerdeki ölüm oranının, sağlıklı gebe popülasyonuna kıyasla yaklaşık 10 kata kadar daha yüksek olduğunu bulmuştur(24, 40). Bu artışa medikal komorbiditelerde artış, gebelik komplikasyonlarında artış ve epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP-Sudden Unexpected Death in Epilepsy) dahil nöbetle ilişkili komplikasyonlarda artış sebep olarak gösterilebilir.

İngiltere’de epilepsiye bağlı ölümlerin incelendiği ilgili bir çalışmada, 14 ölümden 11’i (%79) SUDEP’e atfedilmiştir; ve bunların yaklaşık üçte biri postpartum dönemde meydana gelmiştir. Aynı çalışmada epileptik gebeliklerde, gebelikte yahut postpartum dönemde %0.1 oranında maternal mortalite gerçekleştiği gözlenmiştir(41).Maternal mortalite riskinin özellikle peripartum dönemde daha çok olduğu, 10 kata kadar arttığı çalışmalarla gösterilmiştir(23, 40)

2.2.2.2. Fetal Ölüm ve Abortus

Epileptik gebeliklerde fetal ölüm veya ölü doğum riskinde küçük bir artış söz konusudur. ABD’de yapılan bir çalışmada epileptik gebelerde epileptik olmayan

gebelere oranla abortus riski artmış olarak bulunmuştur fakat bu riskteki mutlak artış yalnızca % 0.2'dir(23). ABD'de yapılan farklı bir çalışmada ise epilepsili kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlar kıyaslandığında düşük oranı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir(42).

Epileptik gebelerde artan fetal ölümlerin mekanizması net olarak açıklanamamıştır. Bir Avrupa çalışmasında bildirilen 165 düşük ve ölü doğumdan sadece 1'i nöbet ile ilişkilendirilmiştir; incelendiğinde bu gebeliklerin üçte ikisi nöbetsiz gebeliklerdir(36).

Antiepileptik ilaç maruziyetinin spontan düşük riskini artırıp artırmadığı belirsizdir, günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda artış minimum gibi görünmektedir. Yaklaşık bir milyon gebeliği içeren büyük bir gözlemsel çalışmada, gebelik sırasında antiepileptiklerin kullanılması, kullanılmamasına kıyasla daha yüksek düşük oranları ile ilişkili bulunmuştur; ancak kıyaslama epilepsi tanıli gebelerle sınırlandırıldığında, antiepileptik kullanımı artan risk ile ilişkili değildir(43).

2.2.2.3. Preterm Doğum

Hernandez de arkadaşlarının yaptığı çalışmada epileptik gebelerde hastalığın kendisi ve antiepileptik ilaç kullanımı erken doğum riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur(44). Psikiyatrik bir endikasyon için antiepileptik reçete edilen gebelerde de preterm doğum riskinde artış görülmektedir; bu da riskin ilaçla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Danimarka'da 2982'si antiepileptik kullanan 679762 gebeyi içeren bir çalışmada, antiepileptik ilaç kullanan gebelerde preterm doğum daha yüksek oranda izlenmiştir(45).

2.2.2.4. Nöbetlerin Fetal Etkileri

Gebelikte geçirilen nöbetlerin maternal ve fetal birçok olumsuz etkileri olabilmektedir. Özellikle jeneralize tonik-klonik nöbetler hipoksiye ve laktik asidoza yol açabilir. Muhtemelen daha zararsız olsa da, diğer nöbet türleri de fetal gelişim geriliği ve erken doğum riskini artırabilir. Bununla birlikte, az sayıda çalışma maternal nöbetlerin fetüs üzerindeki doğrudan etkilerini değerlendirebilmiştir(2).

Fetal hipoksi; maternal hipoksi, plasental kan akımının azalması veya postiktal apnenin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir, ancak fetüsü tehlikeye atacak nöbet sayısı veya uzunluğu hakkında net bir bilgi mevcut değildir. Bir olgu raporunda 2.5 dakika süren maternal jeneralize tonik-klonik nöbet sırasında fetal kalp hızı trasesi nöbetten sonra 30 dakikaya kadar süren önemli fetal bradikardileri göstermiştir(46). Konvülsif olmayan nöbetlerin daha az tehlikeli olduğu gibi bir kanı olsa da bir olgu raporu, bir dakikalık, kompleks parsiyel nöbet sırasında önemli fetal bradikardi olduğunu belgelemiştir(47).

Maternal nöbetlerin ek riskleri arasında fetüsün yaralanması, dekolman veya nöbet sırasında meydana gelen maternal travmaya bağlı fetal kayıp yer alır.

Tayvan'da yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada, gebelik sırasında nöbet geçirmemiş kadınlarla karşılaştırıldığında, gebelik sırasındaki epileptik nöbetler, gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebeklerle ilişkilendirilirken preterm doğum oranlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir(48).

ABD'de 249 çocuk üzerinde yapılan bir araştırma, gebelik sırasında jeneralize tonik-klonik konvülsif nöbetlerin sayısının çocuklarda sözel zeka için olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiş; özellikle, gebelik sırasında beş veya daha fazla konvülsif nöbet geçirilmesi gelişimsel gecikme ile ilişkilendirilmiştir(49).

1882 epileptik gebenin incelendiği bir Avrupa çalışmasında gebelerin %1.8'inde status epileptikus meydana gelmiştir ve bunların üçte biri konvülsif tiptedir. Bu SE vakalarının yalnızca biri ölü doğum ile ilişkilendirilmiştir, diğer vakaların fetal yahut maternal bir komplikasyon ile anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir(36).

2.2.2.5. Neonatal Sonuçlar

Doğumdan sonra antiepileptikler birkaç gün yenidoğan plazmasında kalır. Bu ilaçlar yenidoğanda sedasyona neden olabilir , değerlendirme ve resüsitasyon nitelikli neonatolog tarafından yapılmalıdır. Bununla birlikte, antiepileptik politerapisi ve yüksek ilaç dozu, yenidoğan sedasyonu, reflekslerde azalma, yetersiz beslenme ile ilişkilendirilebilir ve yenidoğan, yaşamın ilk birkaç gününde neonatal yoksunluk sendromuna benzer özellikler gösterebilir(50).

Christensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik boyunca antiepileptik kullanan anne bebeklerinin % 41 oranında daha fazla düşük APGAR skoruna (1.dakika APGAR skorunun 7'nin altında olması) sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca çalışmanın alt grubu değerlendirildiğinde annesi epilepsi olup, o nedenle epileptik ilaç kullanan anne bebeklerinin düşük APGAR skoruna sahip olma riskinin 1,34 oranında arttığı görülmüştür(51).

Antiepileptik ilaç kaynaklı folat eksikliği ve metabolik değişiklikler sonucunda azalan K vitaminine bağlı kan pıhtılaşma faktörleri postpartum döneminde kanamayı arttırabilirler. Bu yüzden gebeliğin son aylarında K vitamini profilaksisi önerilir. K vitamini eksikliğine bağlı neonatal hemorajiler olabilir. Bu yüzden antiepileptik ilaç kullanan gebelerin bebeklerinde yenidoğan hemorajisi olursa geç kalınacağı için gebeliğin son ayında 10- 20 mg/gün K vitamini kullanımı önerilmektedir. Ayrıca bu sebeplerden dolayı tüm yenidoğanlara IM (intramuskuler) K vitamini (1 mg) yapılmalıdır.

2.2.2.6. Diğer Sonuçlar

Fetal ölüm, ölü doğum ve erken doğuma ek olarak epilepsi birçok perinatal komplikasyon ile ilişkilidir. ABD'de 2007 ve 2011 yılları arasında hospitalize edilen gebelerin incelendiği bir çalışmada epilepsinin sezaryen doğum, gebelikle ilişkili hipertansiyon, preeklampsi, antepartum kanama, postpartum kanama, preterm doğum, fetal gelişim geriliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(23). Çim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelikte meydana gelen komplikasyonlar incelenmiş, vakaların % 18.4'ünde erken doğum, % 5.3'ünde preeklampsi, % 2.6'sında eklampsi tespit edilmiştir(31).

Atalar ve Bromley'in yaptığı çalışmalarda da epileptik gebelerin bebeklerinde ölü doğum, neonatal/perinatal ölüm, düşük APGAR skoru, yenidoğanın hemorajik hastalığı, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, konjenital malformasyonlar riskinde artış olduğu gösterilmiştir(52, 53).

Melikova ve arkadaşlarının 2013 ve 2018 yılları arasında epilepsi tanısı almış 112 gebe ile epilepsi tanısı almamış 277 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada erken

doğum, fetal hipoksi, sezaryan doğum ve Apgar skorunun 1. dakikada 7'nin altında olması epileptik grupta daha yüksek oranda bulunmuştur(54). Viale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada postpartum kanama, prematüre doğum, spontan düşük, düşük doğum ağırlığı, fetal gelişme geriliği, bebeklerde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının ve sezaryan oranlarının arttığı bulunmuştur(21).

Galappatthy ve arkadaşlarının 96 gebe üzerinde yaptığı çalışmada incelenen epileptik gebelerin 75'i canlı doğum yapmıştır. Bu gebelerden üçü erken doğum yapmıştır. Bebeklerin beşinde anomali saptanmıştır. Bu çalışmaya göre antiepileptik ilaçlara maruziyet düşük doğum ağırlığı riskini arttırmıştır(55).

2.2.3. Gebelik ve Antiepileptik İlaçlar

2.2.3.1. Antiepileptik Seçimi

Gebelik planlayan epileptik kadınlarda gebelikte yapısal ve nörogelişimsel teratojenik risk açısından en tutarlı verilere sahip oldukları için lamotrijin veya levetirasetam monoterapisi birinci basamak tedavi seçenekleri olmaktadır. Bununla birlikte, klinisyen maternal nöbet kontrolü ve gelişmekte olan fetüs üzerindeki risklere karşı minimum yan etkiler arasında en iyi dengeyi sağlamak için hangi antiepileptik ilacı reçete edeceğini seçerken birçok faktörü göz önünde bulundurmalıdır. Anahtar hususlar, önceki ilaç başarısızlıkları (varsa), epilepsi sendromu ve nöbet tipleri, nöbet şiddeti, yan etkiler ve komorbiditelerdir. İlaçla ilgili karar verme bu bağlamda detaylıca bilgilendirilmiş hasta ile ortaklaşa yapılmalıdır. Etkin bir antiepileptik rejimini değiştirmek zor olsa da, bazı kadınlar ilaçlarını düşük fetal riskleri kanıtlanmış bir antiepileptik ile değiştirmeyi istemektedir.

Diğer antiepileptikler denendiğinde ve nöbet kontrolü sağlanamadığında son çare olarak kullanılabilen nadir istisnai durumlar dışında, her durumda valproattan kaçınılmalıdır. Eğer Valproat kullanılacaksa mümkün olan minimum efektif dozda verilmelidir. Mümkünse, nöbet kontrolü için kesinlikle gerekli olmadıkça, 500 ila 600 mg/gün dozları ve daha düşük plazma düzeyleri (<70 mcg/mL) hedeflenmelidir. Valproatın majör konjenital malformasyonlar, olumsuz nörogelişimsel sonuçlar ve

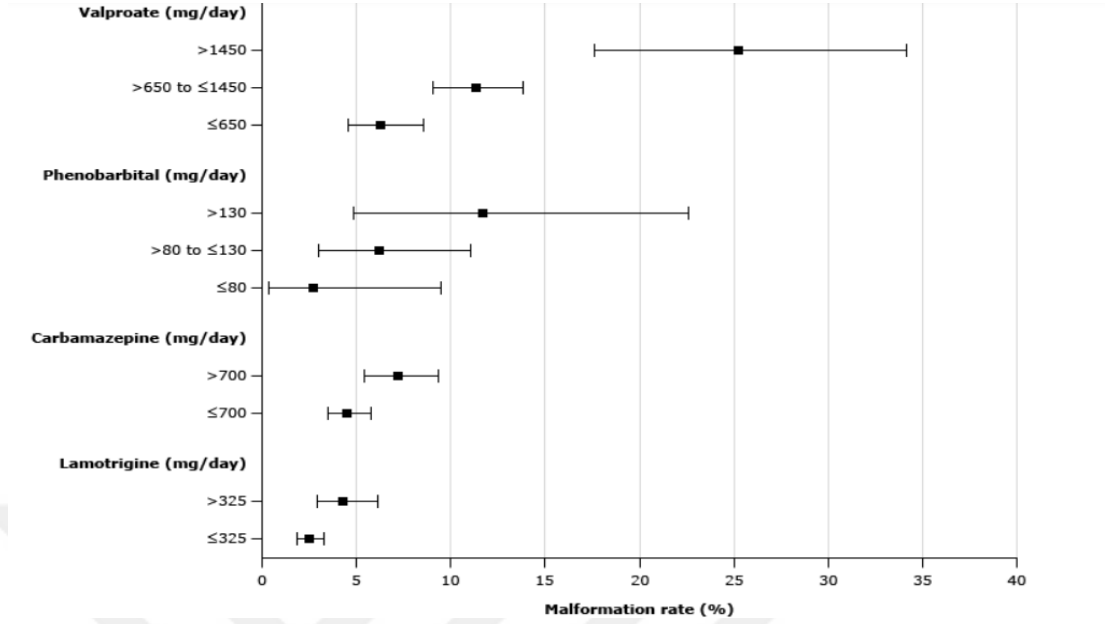
otizm/otizm spektrum bozukluğu için önemli ölçüde artan bir risk taşıdığını doğrulayan birçok tutarlı veri bulunmaktadır(56, 57).

Diğer antiepileptikler arasındaki farklı riskler, gebelik kayıtları ve popülasyona dayalı çalışmalarından elde edilen artan verilerle ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, birçok antiepileptik hakkında fetüse yönelik risk düzeyini sınıflandırabilmek için bile bilgi mevcut değildir.

2.2.3.2. Antiepileptik İlaç Dozunun Ayarlanması

Gebelikte epilepsiye yaklaşımda temel amaç; nöbet kontrolünü en az ilaç ve en düşük doz ile sağlamak olmalıdır. Nöbet tipine en uygun, en iyi tolere edilebilen, yan etki ve teratojenite riski en az olan ilaç, nöbet kontrolünü sağlayan en düşük dozda başlanmalıdır. Gebelik öncesi her kadın için hedef konsantrasyonu belirlemek önemlidir, çünkü bu hedef konsantrasyon gebelikteki farmakokinetik değişiklikler nedeniyle önemli bir rol oynayacaktır(58).

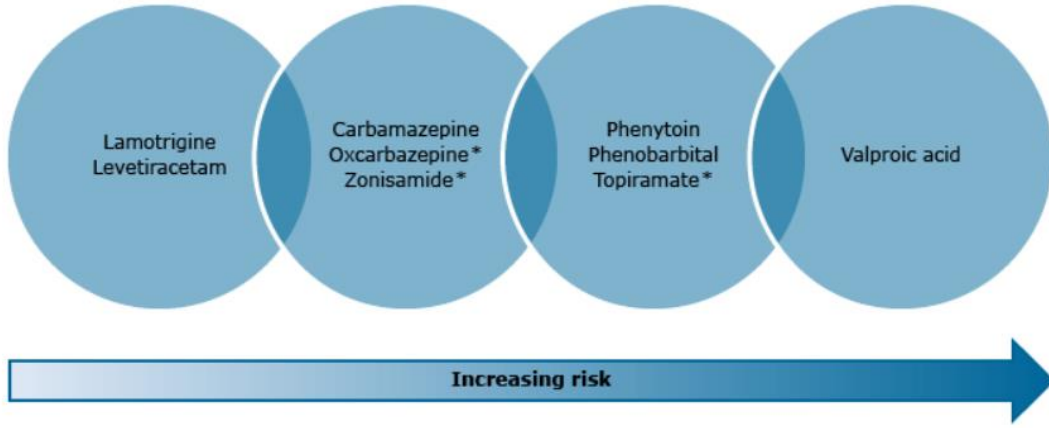
Konjenital malformasyon açısından, gebelikte monoterapi alan gebeler politerapi alan gebelere göre daha az risklidir(59). Güveli ve arkadaşlarının 117 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada monoterapi alan hastaların %5,3'ünde, politerapi alan hastaların %20'sinde malformasyon bildirilmiştir(60).



Gebelikte farklı dozlarda dört monoterapi (valproat, fenobarbital, karbamazepin ve lamotrijin) için konjenital malformasyonların oranları şekilde gösterilmiştir. Siyah kareler, her ilaç ve doz için oranı; yatay çizgiler karşılık gelen %95 güven aralıklarını göstermektedir.

Şekil 1. Dört antiepileptik monoterapinin farklı dozlarında malformasyon oranları(15)

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) 2009 yılında yayınladığı kılavuza göre; monoterapi alan annelerin bebeklerinde kognitif gelişme geriliği annesi politerapi alan bebeklere göre daha düşüktür (Kanıt B düzeyi). Bu kılavuza göre; fenitoin ve karbamazepin kullanan gebelerin bebeklerinde yarı damak-dudak, fenitoin kullanan gebelerin bebeklerinde ise kardiyak malformasyonlar görülmüştür. Bu yüzden gebelikte bu ilaçları kullanmaktan kaçınılmasını önerilmiştir (Kanıt C düzeyi). Gebelikte kullanılan fenitoin, lamotrijin ve karbamazepin ilaçlarının metabolizma hızını arttırabileceği ve nöbet kontrolünü güçleştirebileceğinden düzenli olarak kan ilaç düzeyi takibi yapılması önerilmiştir (Kanıt B düzeyi)(58).



Antiepileptik ilaçların teratojenik risk profilleri. Risk profilleri konjenital malformasyonlar, fetal gelişim geriliği, nörogelişimsel bozuklukları kapsamaktadır.

*Nörogelişimsel sonuçlar henüz net bilinmemektedir.

Şekil 2. Antiepileptik ilaçların teratojenik riskleri(15)

2.2.3.3. Antiepileptik İlaç Takibi

Gebeliğe bağlı olarak antiepileptik ilaçların dağılım hacminde meydana gelen değişiklikler, artan renal klirens ve hepatik metabolizma göz önüne alındığında, antiepileptik ilaçların kan seviyeleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Gebelikte artan hepatik metabolizma, renal klirens ve dağılım hacminin yanı sıra azalmış gastrointestinal absorpsiyon ve plazma protein bağlanması dahil olmak üzere ilaç metabolizmasında birçok değişiklik olur. Örneğin, proteine yüksek oranda bağlanan antiepileptikler için (örn., fenitoin, fenobarbital, valproat, karbamazepin), protein bağlanma oranının değişmesiyle toplam plazma ilaç düzeyi düşebilir, ancak serbest bağlanmamış ilaç konsantrasyonu o kadar fazla değişmeyebilir. Proteinlere yüksek oranda bağlanan antiepileptiklerin serbest ilaç seviyeleri gebelik sırasında daha güvenilirdir. (fenitoin, fenobarbital, valproat, karbamazepin) Optimum takip sıklığı bilinmemektedir. (15)

Antiepileptik ilaç seviyelerinin şu şekilde test edilmesi önerilmektedir (15) :

- Gebelik tanısı koyulduğunda ve gebelik boyunca dört haftada bir rutin olarak
- Postpartum 6.hafta vizitinde
- Hasta nöbet şiddetinde kötüleşme yahut nöbet aktivitesinde artış olduğunu söylüyor ise hemen

- Hasta baş dönmesi, bulanık görme veya antiepileptik ilaç toksisitesi ile ilişkili diğer yaygın şikayetler yaşarsa hemen

Antiepileptik ilaç kan seviyeleri mevcut olmadığında, Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik 'in (ILAE) 2019 raporu, aşağıda belirtilen durumlarda epilepsili kadınlar için ilk trimesterden sonra antiepileptik dozunun artırılmasının uygun olduğunu belirtmektedir(15).

- Tedavi, gebelikle birlikte klirenste belirgin değişikliklere eğilimli antiepileptikleri içeriyorsa (lamotrijin, levetirasetam ve okskarbazepin)
- Nöbetler, fokal , bilateral veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri içeriyorsa
- Gebelikten önceki ilaç seviyelerinde nöbet kontrolü sağlanamamışsa
- Hasta gebeliğe antiepileptik ilacın en düşük efektif dozunda iken başlamışsa

Tomson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma gebelik sırasında antiepileptik klirensindeki en belirgin artışların (serum seviyelerinde karşılık gelen düşüşlerle birlikte) lamotrijin, levetirasetam ve okskarbazepinde görüldüğünü, ancak klinik olarak fenobarbital, fenitoin, topiramid ve zonisamidde de klirenste önemli artış meydana geldiğini bildirmiştir(40).

Birçok çalışma, gebelik öncesi başlangıç seviyesi ile ikinci ve üçüncü trimesterler arasında, beşinci gebelik haftasından başlayarak, lamotrijin klirensinde önemli bir artış bulmuştur. Prospektif bir çalışma, lamotrijin klirensinin üçüncü trimesterde % 94 (toplam) ve % 89 (serbest) pik artışlarla üç trimesterde de arttığını göstermiştir(61). Lamotrijin seviyesi, gebelik öncesi bireyselleştirilmiş hedef lamotrijin konsantrasyonunun % 65'inin altına düştüğünde nöbet sıklığı önemli ölçüde artmaktadır. Altı gözlemsel çalışmanın verilerini içeren bir meta-analiz, gebelikte lamotrijin düzeyi takibinin nöbet kötüleşmesini azalttığını öne sürmüştür(62). Polepally ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik sırasında artan lamotrijin klirensinin oranında bireyler arasında önemli ölçüde farklılık görülmüştür. Gözlenen kadınların % 77'sinde lamotrijin klirensinde anlamlı bir artış görülürken geri kalan %23'lük kısımda klirensteki değişiklik minimaldir. Bu iki alt popülasyon

kıyaslandığında lamotrijin klirensindeki büyük fark, gebelik sırasında terapötik ilaç takibinin gerekliliğini vurgulamaktadır(63).

Yapılan çalışmalar, ikinci ve üçüncü trimesterde levetirasetam seviyelerinin % 40 ila 62 oranında azaldığını göstermektedir. 12 gebeliğin incelendiği bir çalışmada, levetirasetamın klirensinde gebelik öncesi dönemden üçüncü trimestere %242'lik bir artışla büyük bir değişiklik olduğu gözlenmiştir(64). Bu değişikliğin nöbet kontrolü üzerindeki etkileri net değildir. Levetirasetam kullanan 18 gebenin dahil edildiği prospektif bir çalışma, artan klirensin ilk trimesterde maksimum olduğunu, başlangıç seviyesinin 1.7 katına ulaştığını ve gebelikteki konsantrasyonun başlangıç konsantrasyonunun % 65'ine veya daha altına düştüğünde nöbetlerde kötüleşme meydana geldiğini ortaya koymuştur(65).

Tomson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, okskarbazepin monoterapisi, artan nöbet riski ile ilişkilendirilmiştir, bunun da gebelikteki farmakokinetik değişikliklerden etkilenme olasılığını ve daha sık izlemi gerektirebileceği vurgulanmıştır(2).

Topiramamat kullanan 12 epileptik gebenin incelendiği bir çalışma, serum konsantrasyonlarının yaklaşık %30 oranında düştüğünü bildirmiştir. Bu seride ayrıca gebelikte buna bağlı olarak nöbet sıklığında artış gözlemlendiği belirtilmiştir(66).

Yapılan çalışmalarda karbamazepin kullanımı olan gebeliklerde nöbet seyrinde kötüleşmenin düşük oranda olduğunu ve ilaç doz ayarlamasını nadiren gerektirdiği gösterilmiştir. 15 gebeliği izleyen prospektif bir çalışma, gebelik boyunca toplam ve serbest karbamazepin veya karbamazepin-epoksitin (CBZ-EPO) klirensinde gebelik öncesi döneme kıyasla önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Karbamazepinin serbest fraksiyonu, başlangıçta 0.23'ten üçüncü trimesterde maksimum 0.32'ye yükselmiş, böylece potansiyel olarak ek nöbet koruması sağlamıştır(67).

Bu bulgular göz önüne alındığında, fokal başlangıçlı nöbetleri olan kadınlar için, gebelik sırasında antiepileptik kan düzeylerinin izlenmesi mümkün olmadığında karbamazepin özellikle iyi bir seçimdir; karbamazepinin ek olumlu özellikleri, nispeten düşük yapısal teratojenik riski ve doğum öncesi maruziyeti takiben doğan çocukların normal nörogelişimsel profilleri olmasıdır(68).

Diğer birçok antiepileptik ilaç, gebelik sırasında önemli klirens değişikliğine uğrar, ancak klinik sonuçlarla ilgili veriler azdır. Bir grup araştırmacı, ilk olarak lamotrijin ile belirlenen % 65 kuralının diğer antiepileptikler için geçerli olup olmadığını araştırmıştır. Diğer bir deyişle, antiepileptik serum konsantrasyonu, gebelik öncesi dönemdeki değerinin % 65'inin altına düştüğünde nöbetler kötüleşti mi sorusuna cevap aramıştır. Çoğu antiepileptikte doz artırımına rağmen gebelik sırasında kadınların %38'inde nöbetlerde artış izlenmiş ve antiepileptik konsantrasyonunun gebelik öncesi başlangıç değerinin %65'ine yahut daha azına düştüğünde nöbet seyrindeki kötüleşme en yüksek oranda ikinci trimesterde gözlemlenmiştir(69).

Bu çalışmalar, antiepileptik kullanan kadınlarda nöbet kötüleşmesinin önlenmesi için gebelik sırasında terapötik izlemin önemini vurgulamaktadır. Yeni antiepileptiklerin (örn., pregabalin, lakosamid, eslikarbazepin asetat, rufinamid, klobazam) çoğu için gestasyonel farmakokinetik veriler eksiktir, çünkü gebelerde teratojenik açıdan güvenli veriler elde edilene kadar bu ilaçların kullanımı yaygınlaşmamıştır(70).

2.2.3.4. Antiepileptik İlaç Değişimi

Birkaç özel istisna dışında gebelikte antiepileptikler yalnızca antiepileptik ile ilişkili fetal malformasyon riskini azaltmak amacıyla değiştirilmez. Bu, teratojen etkilerden kaçınma açısından muhtemelen etkisizdir, ve nöbet oluşumu açısından potansiyel olarak risklidir. Bununla birlikte, rutin uygulamada üreme çağındaki epileptik kadınlardaki tedavi rutinlerinin daha uygun teratojenik profillere sahip antiepileptiklere doğru değiştiği izlenmektedir. Bu seçimler çoğunlukla gebelikten önce yapılır, bu da plansız ve planlı gebelik potansiyeline dayalı olarak antiepileptiklerin seçilmesinin önemini vurgular(15).

Antiepileptik değiştirilirse, geçiş, yeni rejimin etkililiğini ve toleransını belirlemek için gebe kalmadan yeterli zaman önce gerçekleştirilmelidir. Ayrıca, bir antiepileptik rejiminin değiştirilmesi genellikle ilaçların üst üste binmesini içerir ve bireysel ajanlarla ilişkili etkilerin etkileşimi potansiyeli vardır. Sonuç olarak, ilaç geçişi yapılan hastalarda nöbet oluşma riski artar(32).

2.2.3.5. Antiepileptik İlaçların Riskleri

Antiepileptik ilaçların fetüs ve yenidoğan üzerindeki temel olumsuz etkisi majör konjenital malformasyon riskinin artmasıdır. Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımına bağlı riskler, gebelik planlanması ve gebelik sırasında dikkatli yönetim ile en aza indirilebilir. Antiepileptik kullanan annelerin fetüslerinde majör konjenital malformasyon riskinde artış vardır. Maternal antiepileptik kullanımı ile bildirilen majör konjenital malformasyon riski % 4-6'dır(71). Holmes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tek başına maternal epilepsi öyküsünün, fetal majör konjenital malformasyon riskini arttırmadığı gösterilmiştir(72).

Antiepileptiklerle ilişkili en yaygın majör malformasyonlar nöral tüp defekti, kardiyak, üriner sistem, iskelet anomalileri ve yarı damak dudaktır(73).

Antiepileptik politerapisi, birçok prospektif çalışmada tanımlandığı gibi fetal majör malformasyon için risk faktörüdür ve majör malformasyon oranları % 6 ile %8,6'ya yükselmektedir. Bununla birlikte, risk muhtemelen sadece antiepileptiklerin sayısından ziyade spesifik antiepileptiklerin çoklu tedavi olarak kullanımına bağlıdır(47, 71, 74).

Tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan spesifik antiepileptiğe ek olarak, maruziyetin zamanı ve kullanılan antiepileptiğin dozu da önemlidir. Bu durum en iyi valproat ile ilişkilendirilmiştir. EURAP araştırmacıları yaptıkları bir çalışmada gebelik başlangıcında bazal ilaç dozunu belirlemiş; valproat, fenobarbital, karbamazepin ve lamotrijin ile monoterapide majör malformasyon oranlarında doza bağlı bir artış bildirmiştir(73).

Antiepileptik maruziyeti sebebiyle major malformasyonla sonuçlanan bir gebelik sonraki gebeliklerde artan risk ile ilişkilidir. Risk özellikle valproat ve topiramate için yüksektir, ancak diğer antiepileptiklerle politerapi alan gebeliklerde de artabilir. İki farklı gözlemsel çalışmada, valproat alan ve daha önce majör bir malformasyonlu çocuğu olan kadınların sonraki gebeliklerinde valproata devam etmeleri durumunda yaklaşık %50'lik bir nüks riski olduğu gösterilmiştir(76, 77).

Antiepileptik ile indüklenen teratojenitenin yolağı belirlenememiştir. Bir hipoteze göre, bazı fetüsler düşük epoksit hidrolaz aktivitesine sahiptir ve

antiepileptiklere maruz kaldıklarında teratojenik oksidatif metabolitlerin düzeyleri artarak malformasyonlara sebep olmaktadır(78). Başka bir mekanizma ise, aniepileptiklerin prostaglandin H sentaz biyoaktivasyonuna sebep olması ve üretilen serbest radikal ara ürünlerinin DNA'ya oksidatif hasar vermesini içerir. Folik asit eksikliği, bazıları folik asit antagonistleri olan antiepileptiklerin sebep olduğu teratojenite ile de ilişkilendirilmiştir(79).

Prenatal dönemde antiepileptiklere maruz kalan fetuste büyüme kısıtlılığı ve gelişim geriliği riskinde artış vardır. Riskli antiepileptikler arasında topiramet, zonisamid, karbamazepin, valproat ve fenobarbital yer alır(80). Riskin en çok topiramet ile belirgin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antiepileptik politerapisi de fetal büyüme kısıtlılığı riskinde artış ile ilişkilidir(81).

Weston ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada karbamazepine göre valproat ilacına maruz kalan bebeklerde daha çok malformasyon görülmüştür. Levetirasetama maruz kalan bebeklerde en az malformasyon görülmüştür. Fenobarbitale maruz kalan bebeklerde ise kalp malformasyonları görülmüştür(82). Bununla birlikte, prenatal dönemdeki maruziyetle majör malformasyon riski hakkında sonuçlara varabilmek için veri eksikliği olan birçok antiepileptik ilaç bulunmaktadır.

Valproat: Mümkünse hamilelikte valproattan kaçınılmalıdır. Fetusün valproat maruziyeti, nöral tüp defektlerinin gelişimi ile ilişkilidir. In utero valproat maruziyeti, fetüslerin %1 ila 2'sinde nöral tüp defektinin gelişimi ile ilişkilidir ve bu, genel popülasyona göre 10 ila 20 katlık bir artışa karşılık gelmektedir. Birinci trimester valproat maruziyeti ile ilişkili majör malformasyonlar arasında yarık damak-dudak, kardiyovasküler, ürogenital malformasyonlar ve çoklu organ malformasyonları bulunur. Valproik aside (VPA) ilk trimester maternal maruziyet, epilepsi sendromunun kendisinin katkısından bağımsız olarak majör malformasyon riskini artırır. VPA'nın malformasyon riski üzerindeki etkisi doza bağımlıdır. 1000 mg/gün altındaki dozlarda teratojenite riski diğer antiepileptik ilaçlara benzerdir. Gebelikte VPA kullanan annelerin bebeklerinde daha düşük kognitif performans mevcuttur, ancak bu etki de doz bağımlıdır. Düşük doz VPA kullanan annelerin bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı zeka düzeyi farkı saptanmamıştır(83). Ayrıca gebelikte VPA kullanan anne çocuklarında normal popülasyona göre otistik spektrum bozuklukları daha sık

gözlenmiştir(84).

Wood ve arkadaşlarının epileptik anneleri gebelikte mono/ politerapi alan 105 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada, otizm spektrum bozukluğu gelişimi değerlendirilmiş ve monoterapi olarak VPA kullanan annelerin çocuklarında % 7.7 oranında VPA içeren politerapi kullanan annelerin çocuklarında ise % 46.7 oranında CARS (çocukluk çağı otizm derecelendirme skalası) değeri yüksek bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda VPA kullanımının fetusta otizm spektrum bozukluğu riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır(85).

Fenitoin: Lindhout ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fenitoin monoterapisine maruz kalan fetüslerde majör konjenital malformasyonların oranları sırasıyla % 2,9 ve % 6,4 olarak bildirilmiştir. Orofasiyal yarıklar, kardiyak malformasyonlar ve genitoüriner defektler fenitoin ile tanımlanan başlıca malformasyonlardır(86).

Bromley ve ark. yaptığı çalışmada ise fenitoin kullanan gebelerin bebeklerinde distal falangeal ve tırnak hipoplazisi, ürogenital malformasyonlar, mikrosefali, kraniofasyal anomaliler, prenatal ve postnatal gelişme geriliği ve nadiren yarı damak-dudak ile konjenital kalp defektleri ortaya çıkabileceği gösterilmiştir(87).

Fenobarbital: Kardiyak, orofasiyal ve ürogenital malformasyon riski fenobarbital maruziyeti olan fetüslerde artmıştır. Hernandez Diaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, fenobarbital kullanımı olan 199 gebelik arasında majör malformasyon insidansının % 5,5 olduğunu bildirmiştir. Bu oran, fenobarbital maruziyeti olmayan gebeliklere ve lamotrijine maruz kalanlara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir(88). Fenobarbital kullanan gebelerin bebeklerinde daha çok konjenital kalp defektleri, mikrosefali, fasyal yarıklar, dismorfik tablolar, prenatal ve postnatal gelişme geriliği izlenmiştir(87).

Karbamazepin: Karbamazepin maruziyeti genel anlamda daha düşük majör malformasyon oranları ile ilişkilidir, ancak nöral tüp defekti oranı artmıştır. İn utero karbamazepine maruz kalan fetüslerde genel popülasyona kıyasla yedi kat artış ile %0,9 oranında nöral tüp defekti gözlenmiştir. Bununla birlikte, İngiltere gebelik kayıtları incelendiğinde , diğer antiepileptiklere kıyasla, karbamazepin en düşük majör malformasyon oranı ile ilişkilendirilmiştir: (900 gebeliğin % 2.2'si) Bu çalışmada

karbamazepine maruz kalan gebeliklerde nöral tüp defektlerinin insidansı %0,2'dir. Genitoüriner malformasyonlar, kardiyak malformasyonlar ve yarı damak da genel popülasyondan daha yüksek oranda izlenmiştir(89).

Topiramate: Gebelikte topiramate kullanımı, fetal büyüme kısıtlaması ve düşük doğum ağırlığı riskinde artış ile ilişkilidir. Kuzey Amerika gebelik kayıtları incelendiğinde , düşük doğum ağırlığı prevalansı topiramata maruz kalan yenidoğanlarda % 18 iken, lamotrijine maruz kalan yenidoğanlarda ve maruz kalmayan kontrollerde sırasıyla % 7 ve % 5 idi(90). Bu çalışmada yarı damak-dudak riski ilaç dozu arttıkça yükselmektedir. Bu durum , doza bağımlı malformasyon riski için bir örnek teşkil etmektedir.

Topiramate içeren politerapilerde fetal malformasyon riski daha da artmaktadır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada topiramate içeren politerapi kullanan gebeliklerde, içermeyenlere kıyasla fetal malformasyon oranı iki kattan daha fazla artmıştır(91).

Lamotrijin: Şu ana kadar gebelerde en çok tercih edilen ve üzerinde en çok çalışılan yeni nesil antiepileptik ilaçlardan biridir. Bir çalışmada monoterapi alan gebelerden sadece %37'sinin yeni nesil antiepileptik ilaç kullandığı, bunların da % 75'inin LTG olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada günde 300 mg'dan daha az dozda LTG monoterapisi uygulanan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon oranındaki artış minimaldir(73).

Morrow ve arkadaşlarının farklı ülkelerdeki verileri incelediği bir çalışmada lamotrijin maruziyetine ilişkin veriler oldukça tutarlıdır; lamotrijin monoterapisine ilk trimester maruziyeti olan fetüslerde major malformasyon oranı % 1,9 ila 3,2 arasında bildirilmiştir. Uluslararası kayıtlar incelendiğinde günde 400 mg'a kadar olan lamotrijin dozunun majör malformasyonların insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüşken, İngiltere gebelik kayıtlarına bakıldığında bir doz ilişkisi gözlemlenmiş ve 200 mg/gün dozun valproata benzer bir risk oluşturabileceği bildirilmiştir(83).

Tomson ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda, herhangi bir dozda lamotrijin ile fetal malformasyon insidansı düşüktür (%3). Ancak gebelik sırasında günde 325 mg'dan daha fazla kullanımı olan hastalarda daha düşük doz alan hastalara göre major malformasyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(75).

Wise J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lamotrijin kullanan 83 annenin

çocukları 12 yaşına kadar gözlenmiş, hiçbir doğumda konjenital malformasyon görülmemiş ve nörogelişimsel olarak normal bulunmuştur. Bu çalışmada lamotrijinin gebelikle kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir(92).

Levetirasetam: Gebelikte levetirasetam monoterapi olarak kullanıldığında fetal malformasyon riski düşüktür. Tomson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada levetirasetam monoterapisine maruz kalan 599 fetüs arasında majör konjenital malformasyon oranı % 2.8 bulunmuştur(75). Leveterasetam; geniş spektrumlu, ilaç etkileşimi olmadığı düşünülen, plazma proteinine bağlanma oranı düşük olan yeni nesil ilaçlardandır. Leveterasetam anne sütüne geçmektedir(15, 52).

Okskarbazepin: Montouris ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Danimarka'daki gebelik verileri incelendiğinde okskarbazepine maruz kalan 393 fetüsün 11'inde (%2,8) majör konjenital malformasyon tespit edilmiştir; bu oran maruz kalmayan bebeklere göre anlamlı bir farklılık göstermemektedir(93). EURAP kayıtlarında, in utero okskarbazepin maruziyeti olan 333 fetüsün 10'unda (%3) majör konjenital malformasyon tespit edilmiştir(75). Erişgin'in yaptığı bir çalışmada okskarbazepin kullanımının fetüste teratojeniteye sebep olmadığı gösterilmiştir(15, 94).

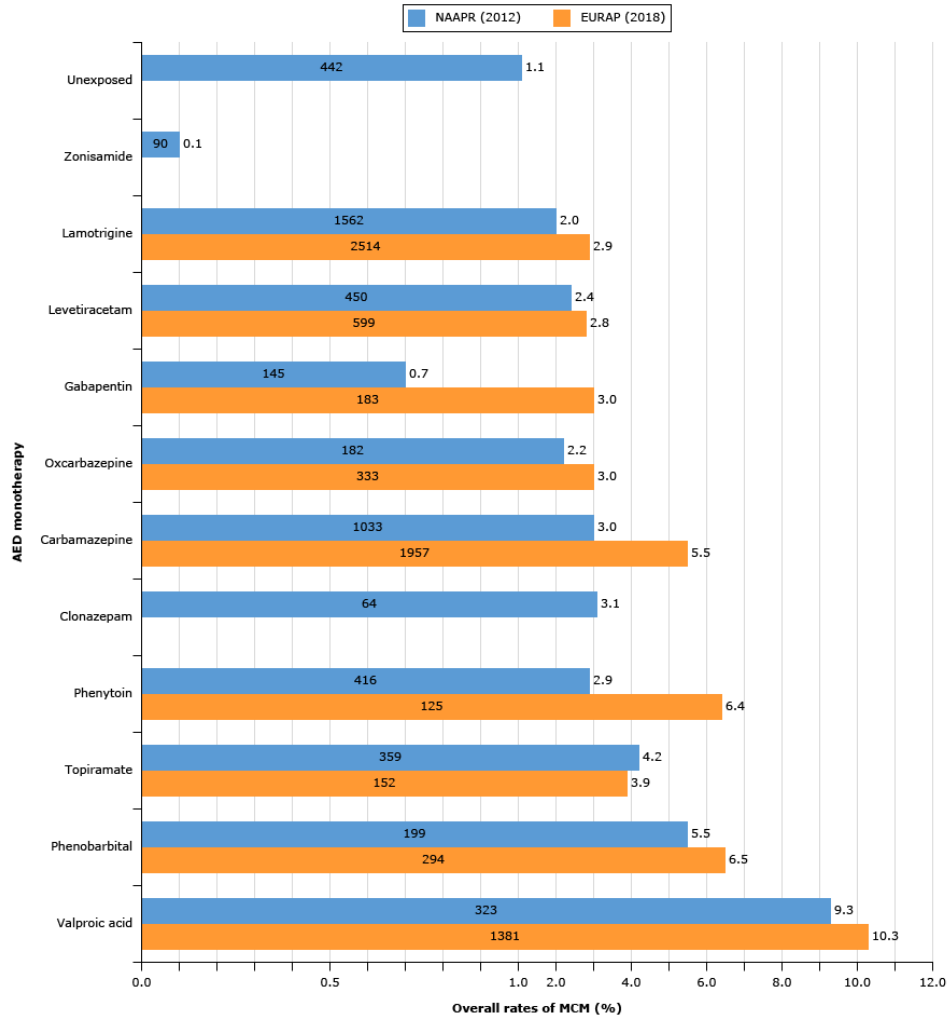
Pregabalin: Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada pregabaline birinci trimester maruziyeti majör konjenital anomalilerin oranının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Maruz kalan gebeliklerin sayısının azlığı (n=164), pregabalin alan kadınlar arasında yüksek politerapi ve tütün kullanım oranları, maruz kalan kadınlarla kalmayanlar arasındaki ek komorbidite farklılıkları bu bulguların güvenilirliğini azaltmaktadır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(95).

Gabapentin: Gabapentine maruz kalan 223 gebeliğin, maruz kalmayan 223 gebeliğe kıyasla rapor edildiği bir prospektif kohort çalışmasında gruplar arasında major malformasyon açısından bir farklılık bulunmamıştır. Ancak, gabapentine maruz kalan grupta erken doğum ve düşük doğum ağırlığı oranı daha yüksek bulunmuştur(15, 96).

Zonisamid: NAAPR, zonisamid monoterapi alan 136 gebelikte majör malformasyon oranının % 1.5 olduğunu bildirmiştir. Kuzey Amerika gebelik verileri incelendiğinde , zonisamide maruz kalan yenidoğanlarda SGA oranı % 12 iken,

lamotrijine maruz kalan yenidoğanlarda ve ilaca maruz kalmayan kontrollerde bu oran sırasıyla % 7 ve % 5 olarak saptanmıştır(15).

Diğer Antiepileptikler: Diğer antiepileptiklerin (örneğin, lakoamid, klobazam, felbamat, tiagabin) fetal riskleri hakkında sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları ve diğer ön veriler güvenilir olsa da hastalara gerçek risklerin büyük ölçüde bilinmediği konusunda bilgi verilmelidir(15, 82).



Gebelikte antiepileptik ilaç monoterapi güvenilirliklerinin karşılaştırılması. Her tedaviye dahil edilen toplam örneklem büyüklüğü (n) de sunulmuştur; <50 hastayı içeren çalışmalar dahil edilmemiştir.

Şekil 3. NAAPR, EURAP ve diğer kayıtlarda antiepileptiklerin majör konjenital malformasyon oranları(15)

2.2.4.Prekonsepsiyonel Bakım

Prekonsepsiyonel bakım; gebeliğin istendiği andan itibaren çiftlere bilinç kazandırmak ve risk faktörleri belirlemek, yaşamını düzenlemede yardımcı olmak için yapılan koruyucu bir sağlık hizmetidir. Prekonsepsiyonel bakım gebelik isteyen epileptik kadının izleminde en önemli aşamayı oluşturmaktadır.



Tablo 3. Epileptik gebelerde takip planı

	Prekonsepsiyonel	1.trimester	2.trimester	3.trimester	Postpartum (6.hafta)
Klinik vizitler	<p>*Hastanın öyküsünün gözden geçirilmesi, görüntüleme ve EEG bulgularının kontrol edilerek epilepsi tanısının konfirme edilmesi</p> <p>*Nöbetlerin ve antiepileptik ilaçların olası neonatal ve maternal risklerinin gözden geçirilmesi</p> <p>*Mümkün olduğu sürece valproattan kullanımından kaçınılması</p> <p>*Mümkün olan en az sayıda ilacın minimum dozda kullanılması, uygunsa ilacın kesilmesi</p> <p>*Gebelik planlamadan önce nöbetlerin kontrol altına alınması, kadınlara gebelikte nöbet seyrinin kötüleşebileceğinin anlatılması, olası gebelik durumunda ani ilaç kesilmesinin olası olumsuz sonuçlarının anlatılması (SUDEP, dekolman, fetal ölüm ..)</p>	<p>*Klirens değişikliği düşünülerek antiepileptik ilaç düzeyi takibine derhal başlanması</p> <p>*Belirlenen bazal ilaç seviyesinin korunması</p> <p>*İlaç alımının hemen sonrasında kusma olursa ilacın tekrar alınması</p> <p>*Depresyon ve anksiyete için tarama</p>	<p>*Ayda en az bir kez antiepileptik ilaç kan düzeyi takibi</p> <p>*Olası bir nöbet ve yan etkiler göz önünde bulundurularak ilaç seviyesinin korunması</p> <p>*Tarama testlerinin değerlendirilmesi</p> <p>*İlaç yan etkileri için nörolojik muayene</p> <p>*Depresyon ve anksiyete için tarama</p>	<p>*Peripartum dönemde nöbet oranlarındaki artış ihtimalinin akılda tutulması</p> <p>*Doğum planlanması için nöroloji önerilerinin alınması</p> <p>*Kar/zarar oranı göz önünde bulundurularak tüm annelere emzirmenin önerilmesi</p> <p>*Annenin uyku düzenine özen gösterilmesi , maternal uykusuzluktan kaçınılması</p> <p>*Postpartum ilaç doz azaltımı planı</p> <p>*İlaç yan etkileri için muayene</p> <p>*Depresyon ve anksiyete için tarama</p>	<p>*İlaç yan etkileri için hazırlıklı olunması, postpartum nöbet öyküsünün sorgulanması</p> <p>*Postpartum anksiyete ve depresyon değerlendirmesi</p> <p>*Annenin uykusuz kalmaması için bakım planları yapılması</p> <p>*Neonatal ilaç yan etkileri açısından değerlendirme ve nörolojik muayene</p>

	*Plansız gebeliklerin insidansı göz önünde bulundurularak , üreme çağındaki gebelik planı olan tüm kadınlara folik asit desteği önerilmesi				
Antiepileptik kan düzeyi takibi	Optimal ilaç düzeyinin gebelik öncesi belirlenmesi	Ayda bir ilaç kan düzeyi takibi	Ayda bir ilaç kan düzeyi takibi	Ayda bir ilaç kan düzeyi takibi	Endike ise AEİ kan düzeyi bakılması
Nörolog ile konsültasyon	*Kontrasepsiyon yöntemi, başlangıcı, bırakılması	* İlaç düzeyi bakılması	* İlaç düzeyi bakılması *Tarama testleri sonuçlarının ve ultrason bulgularının ayrıntılı değerlendirilmesi	*İlaç düzeyi bakılması *Obstetrisyen, nörolog ve hastanın hakim olduğu bir doğum planı yapılması, doğumda neonatolog bulundurulması	*Kısa dönem ve uzun dönem aile planlamasının nörolog ile ortaklaşa yapılması *Gelecekteki gebelik planının ve zamanlamasının belirlenmesi

2.2.4.1. Danışmanlık

Üreme çağındaki tüm kadınlara olası gebelikler hakkında danışmanlık yapmak önemlidir çünkü gebeliklerin yaklaşık yarısı planlanmayan gebeliklerdir ve gebelik öncesi erken müdahalelerle komplikasyon riskleri en aza indirilebilir. Ek olarak, epilepsili birçok kadın, gebelik ve doğumla ilgili temel konular hakkında sınırlı bilgi sahibi olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle, klinisyenler tarafından her vizitte çocuk doğurma potansiyeli olan epileptik kadınlar için gebelik planlamanın önemini vurgulanmalıdır. Verilecek danışmanlık, doğum kontrolü, antiepileptik ilaçların kontraseptif başarısızlığa neden olma potansiyeli, antiepileptiklerin gebelik sonuçları üzerindeki riskleri, antiepileptik rejimini optimize etmek için gereken olası değişiklikler ve önemi, nöral tüp defektlerini önlemek için folik asit takviyesi hakkında bilgileri içermelidir(97).

Baishya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prekonsepsiyonel bakım alan gebelerle almayan gebeler karşılaştırılmış ve prekonsepsiyonel bakım alan gebelerin daha yüksek oranda düzenli folik asit kullandığı ve daha az kadının gerekli olan ilaç tedavisini bıraktığı bulunmuştur. Malformasyon arasında anlamlı bir fark bulunmasa da nöbet sıklığının prekonsepsiyonel bakım alan kadınlarda daha az olduğu söylenmiştir(98).

2.2.4.2. Doğum Kontrolü

Antiepileptik kullanan kadınların gebeliği planlı olmalıdır. Bu, klinisyenin ve hastanın, yapısal ve nörogelişimsel teratojenik risk profili minimum olan antiepileptik ilacı en düşük dozda seçmesine olanak sağlar. Hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda, enzim indüksiyonu yapan antiepileptiklerin kullanılması plansız gebelik riskini artırmaktadır(99). Bu sebeple enzim indüksiyonu yapan antiepileptikleri kullanan kadınlarda, intramusküler depo-MPA ya da rahim içi araç gibi uzun etkili geri dönüşümlü kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması daha uygundur.

Enzim indüksiyonu yapan antiepileptikler:

Güçlü indüktörler: Karbamazepin, okskarbazepin , perampanel , fenobarbital, fenitoin , primidon

Zayıf indüktörler: Klobazam, Eslikarbazepin, Felbamat, Lamotrijin, Rufinamid, Topiramet

İndüksiyon yapmayanlar: Klonozepam, Etosüksimid, Gabapentin, Lakosamid, Lavetirasetam, Pregabalin, Tiagabin, Valproat, Vigabatrin, Zonisamid

2.2.4.3. Antiepileptik İlaç Kesilmesi

Epileptik ve gebe kalmak isteyen bir kadında antiepileptik tedavi ile ilgili olarak dikkate alınması gereken en önemli husus epilepsi tanısının doğru olup olmadığıdır. Bazı hastalarda tanıyı doğrulamak için rutin elektroensefalografi(EEG) kayıtları veya sürekli video/EEG izlemesi gerekebilir. Psikojenik epileptik olmayan nöbetler (PNES) genellikle epilepsi nöbetleri ile karıştırılır. Karışabilen diğer ayırıcı tanımlar arasında senkop ve hareket bozuklukları yer alır.

Tanının ve mevcut tedavilerin yeniden değerlendirilmesi, planlı bir gebelikten önce veya yakın zamanda yapılmadıysa tüm gebeliklerde mümkün olan en erken dönemde yapılmalıdır, böylece klinisyenler antiepileptiklerin kar/zararını en iyi nasıl dengeleyeceklerini belirleyebilir.

Hastanın antiepileptik ihtiyacı var mı ve eğer varsa nöbet kontrolünü sağlamak için en uygun ilaç(lar)ı, minimum dozda alıyor mu iyi belirlenmelidir. Hasta yeterli bir süre boyunca nöbet geçirmediyse ve ilaçları bırakmaya ilişkin genel kriterleri karşılıyorsa ilacın kesilmesi düşünülebilir. Bunu gebelikten en az 6 ila 12 ay önce yapmak önerilmektedir, çünkü ilacın kesilmesinden sonra 6-12 ay boyunca nöbetin tekrarlama riski en yüksektir(100).

2.2.4.4. Folik Asit Takviyesi

Genel popülasyonda üreme çağındaki kadınlar için prekonsepsiyonel folik asit takviyesinin nöral tüp defekti riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Standart folik asit takviyesi günlük 400-800 mcg'dir. Fakat bu dozların antiepileptik kullanan hastalarda yeterli olup olmadığı ya da daha yüksek folik asit dozlarının koruyucu etkisinin daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir(58, 101).

Karbamazepin veya valproat alan , önceki gebeliği nöral tüp defektinden etkilenen , nöral tüp defekti olan , anne veya babasını etkileyen nöral tüp defekti olan kadınlar için günde 4 mg'lık daha yüksek bir folik asit dozu önerilmektedir. Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG), nöral tüp defektli çocuk sahibi olma riski yüksek olan kadınlara günde 4 mg folik asit önermektedir(102). ILAE'nin 2019 rehberi, antiepileptik ilaç kullanımı olan gebelik planlayan kadınların günde en az 400 mcg folat alması gerektiğini bildirmektedir(47, 58).

Kaaja ve ark. yaptığı çalışmada epileptik gebelerde düşük serum folat seviyeleri fetal malformasyon riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur(103). Bununla birlikte, hayvan çalışmaları, valproat ve fenitoinin, belirli folat formlarının konsantrasyonunu azalttığını ve nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir(104).

Epileptik kadınlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda, yüksek doz folik asit kullanımının konjenital malformasyon riskini azaltmadığı gösterilmiştir. Organogenez döneminin folik asit kullanımına başlanması için geç bir dönem olduğu söylenmiştir(105, 106).

Perikonsepsiyonel dönem ve gebelik sırasında folik asit kullanımının faydaları, antiepileptik kullanan epilepsili kadınlardan doğan çocukların bilişsel ve davranışsal çalışmalarında gösterilmiştir. Meador ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda perikonsepsiyonel folik asit alan annelerin altı yaşındaki çocuklarında, perikonsepsiyonel folik asit almayan ve sadece gebelikte folik asit tedavisine başlayan annelerin çocuklarına göre ortalama zeka skorları(IQ) daha yüksek bulunmuştur(107, 108).

Norveç Anne ve Çocuk Kohort Çalışması, ek folik asit almayan annelerin çocuklarında folik asit alan annelerin çocuklarına göre otizm riskinin 18 aylıkken ve 36 aylıkken anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. Ek olarak, otistik özelliklerin derecesinin takviye alınan folik asit dozlarıyla ters orantılı olduğu görülmüştür. Bu bulgular en çok gebelik öncesi ve ilk üç aylık dönemde folik asit kullanım paterninde belirgindir(109).

Kadınlarda gebelik öncesi ve erken dönemde (gebeliğin sonraki dönemlerine ek olarak) alınan ek folik asidin antiepileptik kullanan kadınların çocuklarındaki

yararlı etkisine dair bu önemli kanıtlar, özellikle yüksek planlanmamış gebelik oranı göz önüne alındığında çocuk doğurma çağındaki tüm epileptik kadınların ek folik asit almaya teşvik edilmesi önerisini desteklemektedir.

2.2.5. Gebelikte Yönetim

Gebelik süreci ve intrapartum dönemde, kadınların potansiyel nöbet tetikleyicilerine maruz kalma olasılığı daha yüksektir buna bağlı olarak nöbet sıklığında artış olabilir. Yaygın tetikleyiciler arasında uyku yoksunluğu, duygusal stres ve ilaç düzeylerini etkileyen bulantı ve kusma yer alır. Gebelik öncesi bazal nöbet sıklığı daha yüksek olan ve fokal epilepsisi olan hastalarda nöbet seyrinde kötüleşme daha sıktır. Nöbet tetikleyicilerini azaltmaya çalışmak ve gebelik sırasında ilaçlara uyumu vurgulamak konusunda kadınlara yeterli danışmanlık vermek, bu potansiyel riskleri azaltabilir.

Danışmanlık; antiepileptiklere aralıksız devamın gerekliliğini, etkin antiepileptik tedavinin yokluğunda kötüleşecek olan nöbet seyrinin hem fetüse hem de anneye zarar verecek etkilerini vurgulamalıdır(40).

Epilepsi, bir kadının kromozomal anöploidi riskini değiştirmez. Anöploidi için isteğe bağlı tarama anne yaşına bağlıdır. Fetüsteki morfolojik anomaliler için ultrason taraması perinatolog tarafından 17. ila 20. gebelik haftalarında yapılmalıdır. Normal posterior fossa ve fetal vertebranın bulunması, nöral tüp defekti varlığını dışlayacaktır. Perinatolog tarafından öneriliyor ise, serum alfa-fetoprotein (AFP) konsantrasyonunun ölçümü veya amniyotik sıvı AFP seviyeleri için amniyosentez, özellikle valproat ve karbamazepin ile tedavi edilen kadınlarda 16. hafta veya sonrasında yapılmalıdır. Tarama ultrasonunda anormallikler kaydedilmediği sürece ek olarak fetal ekokardiyografi rutin uygulamada yoktur(86, 110).

Bir anomali saptanın ise gebe tersiyer bir fetal görüntüleme merkezine sevk edilmelidir. Fetüsteki morfolojik anomalinin zamanında teşhisi, gebenin malforme bir çocuğun bakımına hazırlanmasına veya potansiyel olarak gebeliği sonlandırmayı düşünmesine fırsat tanıyacaktır. Terminasyon yahut gebelik devamı kararının son derece kişisel hususlar olduğuna dikkat edilmeli, tüm olası senaryolar perinatolog ve neonatolog eşliğinde hastaya detaylıca anlatılmalıdır.

2.2.6. Peripartum Dönemde Yönetim

Epilepsili kadınların çoğu normal vajinal doğum yapar ve doğum şekli obstetrik endikasyonlara göre belirlenmelidir. Ancak peripartum dönem nöbet riskinin arttığı bir dönemdir. Doğum sırasında antiepileptik ilaç dozları atlanmamalıdır(111).

Thomas ve ark. yaptığı bir çalışmada nöbet relapsının doğumdan önceki gün, doğum günü ve doğumdan sonraki gün olarak üç peripartum gün boyunca en yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, üçüncü trimesterde ve doğum sırasında uygun nöbet kontrolünü sağlayan antiepileptik hedef konsantrasyonunun sürdürülmesi çok önemlidir(112). Epileptik gebe için doğum ve doğumhane ortamı optimize edilmelidir; ağrı yönetimine dikkat özellikle önemlidir. Anestezi ile konsültasyon, mümkünse doğum eylemi başlamadan , ya da doğum eyleminin erken döneminde yapılmalıdır.

Uygun dozda epidural ile birçok kadın doğumun ilk aşamasında dinlenip uyuyabilir, böylece uyku yoksunluğunun olası sonuçları ve ağrıyla ilişkili stres minimum düzeye indirilebilir. Aile ve çalışanlar, doğum yapan annenin dinlenmesine ve dış uyarıların en aza indirilmesine özen göstermelidir. Uygun aralıklarla uykuyu teşvik etmek için ışıklandırma azaltılabilir.

Konvülsif nöbetler, doğum sırasında ortaya çıkarlarsa, derhal intravenöz benzodiazepinler ile tedavi edilmelidir; lorazepam genellikle tercih edilen ilaçtır. Eczane kaynaklı gecikmeleri önlemek için, doğum sırasında yatak başında veya en azından doğum katında lorazepam bulundurmak gereklidir. Nöbet tedavi edilebildiği ve profilaktik ilaçlar uygulanabildiği sürece, doğum sırasındaki nöbet, amaçlanan doğum şeklini değiştirmemelidir. Nöbet gerçekleştikten sonra mümkün olan en kısa sürede sürekli fetal monitorizasyon uygulanmalıdır.

Fetal kalp hızı trasesi, maternal nöbeti takiben geçici olarak deprese olabilir , ancak beş dakika içinde uygun kategoriye dönmelidir. Maternal nöbet sonrası dekolman riski göz önüne alındığında, fetal kalp hızı trasesinin progresif bozulması veya güven verici bir duruma geri dönmemesi, doğumun hızlıca gerçekleştirilmesini gerektirir(47). Magnezyum sülfat epileptik nöbetler için uygun bir tedavi değildir.

Nöbetler ilk defa 3.trimesterde veya postpartum dönemde ortaya çıktığında, eklampsiyi epilepsinin yeni bir başlangıcı ya da geç nüksünden ayırt etmek zor olabilir.

Bu durumda derhal maternal-fetal tıp konsültasyonu gereklidir. Eklampsinin tedavisi ve nöbet için diğer etiyolojilerin de gözden geçirilmesi gereklidir. Medikal ekip, aynı zamanda nöbetin nüks etme ihtimalini değerlendirmeli ve potansiyel tetikleyicileri dışlarken antiepileptik düzeylerini kontrol etmelidir. Her iki tanı da (eklampsisi ve epilepsinin yeni başlangıcı veya geç relapsı), biri güvenli bir şekilde dışlanana kadar paralel olarak takip edilebilir ve tedavi edilebilir.

2.2.7. Postpartum Dönemde Yönetim

Postpartum dönemde yönetimin birkaç temel ilkesi vardır. Bunlar, antiepileptik dozunun kademeli olarak azaltılmasını, uyku yoksunluğu nedeniyle nöbetlerin olası kötüleşmesini göz önünde bulundurmaya, yenidoğanla ve emzirmeyle ilgili güvenlik önlemlerini içerir.

Antiepileptik ilaç kaynaklı folat eksikliği ve metabolik değişiklikler sonucunda azalan K vitaminiyle ilgili kan pıhtılaşma faktörleri, postpartum döneminde kanamayı arttırabilirler. Bu yüzden gebeliğin son aylarında K vitamini profilaksisi önerilir. K vitamini eksikliğine bağlı neonatal hemorajiler olabilir. Bu yüzden antiepileptik ilaç kullanan gebelerin bebeklerinde yenidoğan hemorajisi olursa geç kalınacağı için gebeliğin son ayında 10-20 mg/gün K vitamini kullanımı önerilmektedir. Ayrıca bu sebeplerden dolayı tüm yenidoğanlara IM (intramuskuler) K vitamini (1 mg) yapılmalıdır(113, 114).

Antiepileptiklerin gebelik öncesi dozuna veya biraz üstüne düşme hızı, her bir antiepileptik için primer eliminasyon yoluna bağlıdır. Gebelikle ilişkili renal ve bazı hepatik enzimatik fonksiyonlardaki (örneğin glukuronidasyon) fizyolojik değişiklikler doğumdan sonraki ilk iki ila üç hafta içinde hızla düzeldikçe, diğer hepatik enzimlerin (sitokrom P450 enzimlerinin çoğu) temel klirens oranlarına geri dönmesi bir ila iki ay sürebilir(40). Genel uygulama dozu doğum sonrası 3. güne kadar aynı tutmak ve ardından antiepileptik için uygun aralıkta kademeli olarak azaltmaktır.

Postpartum dönemde, bazen birkaç ay boyunca süren uyku yoksunluğu nedeniyle nöbet riski artabilir. Ailelere ve bakıcılara, yenidoğana bakarken anne için yeterli uykuya izin verecek düzenlemeler yapmaları konusunda danışmanlık

verilmelidir. Ek olarak, anne uzun süredir nöbet geçirmemiş olsa bile, uyku yoksunluğunun birçok nöbet tipinin güçlü bir tetikleyicisi olduğu göz önüne alınmalı, annenin düzenli ve yeterli uyku döngüsü sağlanana kadar bu rutin devam etmelidir(115).

Alınacak güvenlik önlemleri; araba kullanmamak, anneye bebeği tek başına yıkatmamak ve bebekle birlikte yatmamaktır. Annede miyoklonik nöbet gerçekleşiyorsa, bebekle dolaşırken bir bebek taşıyıcı kullanılmalıdır. Ayrıca doğum sonrası erken dönemde anne, kapalı, kilitli bir kapının arkasında veya etrafta başka bir yetişkin yokken banyo yapmaktan kaçınmalıdır.

Emzirmenin hem kısa hem de uzun dönemde yenidoğan faydaları göz önüne alındığında, antiepileptik kullanımı emzirmeye kontrendikasyon oluşturmaz. Ancak, epilepsili anneler arasında emzirme oranı normal popülasyondan daha düşük olmaktadır. Bu sebeple, klinisyen anneye emzirmenin faydaları konusunda detaylıca bilgilendirme yapmalı ve emzirmeyi teşvik etmelidir. Pek çok AEİ süte geçer, ancak sorun oluşturmazlar. Çocukta uyuklama hali, hipotoni olursa kan ilaç düzeyleri ölçülebilir. Çocukta kan LTG, LEV, benzodiazepin, barbitürat ve etosüksimid düzeyleri anneden yüksek olabilir, ancak bu genelde klinik bir soruna neden olmaz. Hangi AEİ aldığına bakılmaksızın tedavi altındaki tüm epileptik annelere çocuklarını emzirmeleri önerilmelidir(116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20/04/2022 tarih ve E-93471371-514.99 sayılı onayı ile başlanan çalışmamız için hastanemizde takipli, 1 Ocak 2012- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında doğum yapan epileptik gebeler ile aynı süre içerisinde hastanemizde doğum yapan sağlıklı gebelerin hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemindeki verileri incelendi.

Retrospektif, gözlemsel, vaka-kontrol çalışmamızın tasarımı EQUATOR (Sağlık Çalışmalarının Kalitesini ve Şeffaflığı Artırma Ağı)'daki STROBE (Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanmasının Güçlendirilmesi Beyanı) kılavuzuna uygun olarak hazırlandı(117).

Normal gebeler ile epileptik gebeler arasında malformasyon görülme sıklığı açısından en az %10'luk bir farkın %85 güç ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için çalışmaya en az 538 (73 epileptik, 439 sağlıklı gebe olmak üzere) olgunun dahil edilmesi öngörüldü. % 10'luk fark bilgisine literatür* çalışmasından ulaşıldı. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power 3.1.9.6 (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) paket programında yapıldı(*118).

Kontrol grubundaki randomizasyon için öncelikle TANI1.xlsx isimli dosyada "id" isimli bir kolon açılarak her bir gebeliğe ait 1'den 10815'e kadar birer numara verildi. Ardından her 1000 gebelikte 40'ar olgu seçilecek şekilde "id" numaralarına göre randomizasyonun yapılacağı 11 ayrı set oluşturuldu. Devamında kriterlerin sağlanmaması durumunda (ek hastalık olması ,ilaç kullanımı, ikiz gebelik) her bir set için yine ayrı ayrı olmak üzere çalışmaya dahil edilebilecek yedek olguların "id" listeleri verildi. Buna göre 1.sette 1'den 1000'e kadar olan id'ler içerisinde çalışmaya dahil edilmesi gereken asil listedeki olguların id numaraları gösterildi. TANI1 isimli excel dosyasında öncelikle id kolonunda 607 yazan olgu çalışmaya dahil edildi Bu olgunun çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlaması durumunda bir sonraki olgu 673 id değerine sahip olan kişi oldu. Bu vakanın kriterleri sağlamaması durumunda ise set 1'deki yedek olgulardan ilki yani exceldeki id kolonunda 273 yazan denek sıradaki vaka olarak çalışmaya dahil edildi. Set 1'deki olgular yukarıdaki kriterlere göre teker

teker çalışmaya dahil edildikten sonra 2.sette 1001'den 2000'e kadar olan id'ler içerisinde çalışmaya dahil edilmesi gereken asil listedeki olguların ve yedeklerin id numaraları gösterildi. TANI1 isimli excel dosyasında öncelikle id kolonunda 1220 yazan olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın eşanlı olarak yürüyebilmesi için olguların belirtilen id değerlerine göre sırasıyla araştırma dahil edilmeleri gerekmekte idi. Benzer süreç diğer tüm setler (2.,3., 11.) için de uygulandı.

Güç analizi ve randomizasyon sonrasında; belirtilen tarihler arasında hastanemizde doğumu (>24 hf ya da 500 gr.bebek doğumu) gerçekleşen, gebeliğinde kadın doğum ve nöroloji polikliniklerinde takipli olan, ek hastalığı olmayan, antiepileptik ilaç dışında ilaç kullanımı olmayan tekil gebelikler vaka grubunu; aynı tarihlerde aynı şartlarla doğumu gerçekleşen, ek hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan tekil gebelikler ise kontrol grubunu oluşturdu.

Dahil edilmeme kriterleri:

- epilepsi tanısının bir uzman tarafından konulmaması
- hastanemiz takibinden çıkma
- ek hastalık
- ilaç kullanımı (kontrol grubundan ötiroid durumdaki hipotiroidiler hariç)
- çoğul gebelik
- düşük /küretaj
- maternal ölüm (gebelik sürecinde)

Hastaların;

Demografik: yaş, eğitim durumu, sigara-alkol kullanımı, eş ile akrabalık

Gebeliğe ait (primer değişken): gebelik sayısı, önceki gebeliklerin sonuçları, önceki gebeliklerde epilepsi varlığı

Gebeliğe ait (sekonder değişken): gebelik komplikasyonu varlığı

Epilepsiye ait (primer değişken): ailede epilepsi varlığı, epilepsi başlama yaşı, kaç yıldır epilepsi olduğu, epilepsi etiyojisi, epilepsi tipi, nöbet tipi, gebelikteki nöbet sayısı, gebelikte nöbet varsa kaçınıcı haftada olduğu, son nöbetin ne zaman

gerçekleştirdiği, varsa BT - MRI ya da EEG gibi görüntüleme bulguları, antiepileptik ilaç kullanımını durumu, ilaç sayısı, ilaç tipi, ilaç dozu

Doğuma ait (sekonder değişken): doğum şekli (normal-sezaryen), doğumda nöbet ya da status epileptikus varlığı, doğum haftası

Bebeğe ait (sekonder değişken): cinsiyet, doğum ağırlığı, baş çevresi, konjenital malformasyon, yoğun bakım ihtiyacı, 1.ve 5.dk APGAR skorları incelendi.

Epileptik grup kendi içinde ve kontrol grubu ile sekonder değişkenler açısından karşılaştırıldı. Çalışmanın istatistik analizinde IBM SPSS 26.0 paket programı kullanıldı. Epileptik ve kontrol gruplarının demografik verilerinin ve tüm parametrelerin betimsel istatistikleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, min. ve maks. değerler) hesaplandı. Epileptik grubun kendi içinde ve her iki grubun kategorik değişkenlerinin karşılaştırmalarında Ki-Kare Test, sayısal değişkenlerin karşılaştırmalarında ise normal dağılan değişkenler için Independent Samples T-Test, normal dağılmayan değişkenler için ise Mann Whitney-U Test kullanılmıştır. Tüm analizler %95 güven aralığında, anlamlılık ise $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

1 Ocak 2012 - 2022 tarihleri arasında hastanemizde gebelik takibine başlanan 106 epileptik gebeliğin 22'sinin hastanemiz takibinden çıktığı, 2'sinin istemli küretaj, 2'sinin abortus, 2'sinin maternal ölüm ile sonuçlandığı saptandı. Maternal ölümlerden birinin gebeliğin 15.haftasında diğerinin postpartum 21.günde gerçekleştiği saptandıktan sonra 15.haftada maternal ölüm gerçekleşen olgu da çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 79 gebe çalışma grubuna dahil edildi. Hastanemizde belirtilen tarihlerde gerçekleşen toplam doğum sayısı 10.815ti. Bu gebeler içerisinde randomizasyon ile 439 gebe kontrol grubuna dahil edildi.

Tablo 4. Epileptik ve kontrol grubun yaş, sigara kullanımı, folik asit kullanımı açısından karşılaştırılması

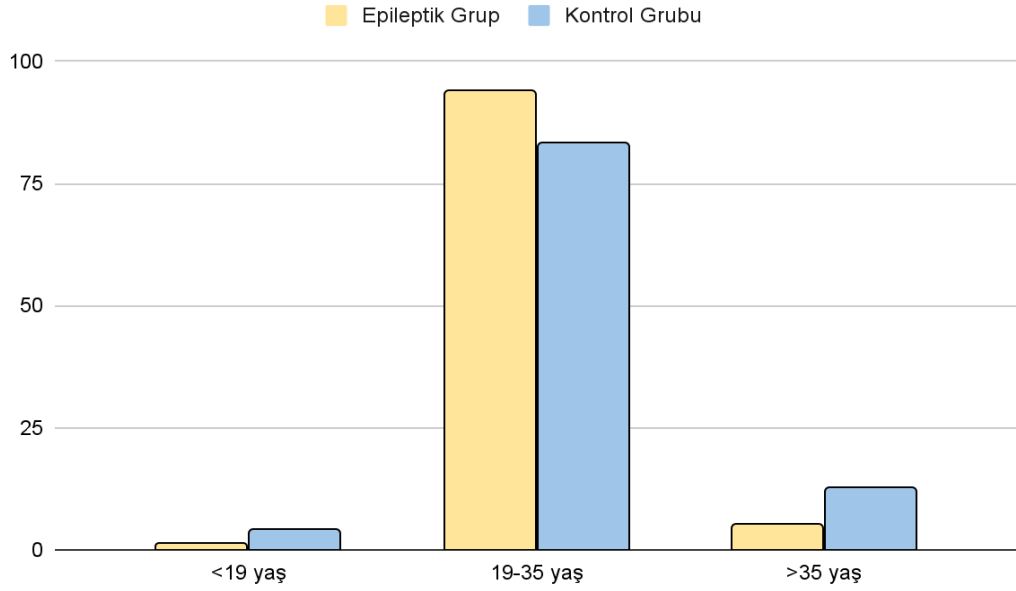
	Epileptik Grup* (n=79) (%)	Kontrol Grubu* (n=439) (%)	p
Yaş	27,68± 4,9	27,32± 6,2	0,336
Sigara			
Kullanmayan	72 (91,1%)	436 (99,3%)	p<0,01
Kullanan	7 (8,9%)	3 (0,7%)	
Folik Asit Kullanımı			
Kullanmayan	14 (18,8%)	92 (21%)	p=0,764
Kullanan	65 (81,3%)	347 (79%)	

*Ort.±SS(standart sapma)

Epileptik gebelerde ortalama yaş 27,68 kontrol grubunda ise 27,32 dir. Epileptik ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p=0,336)

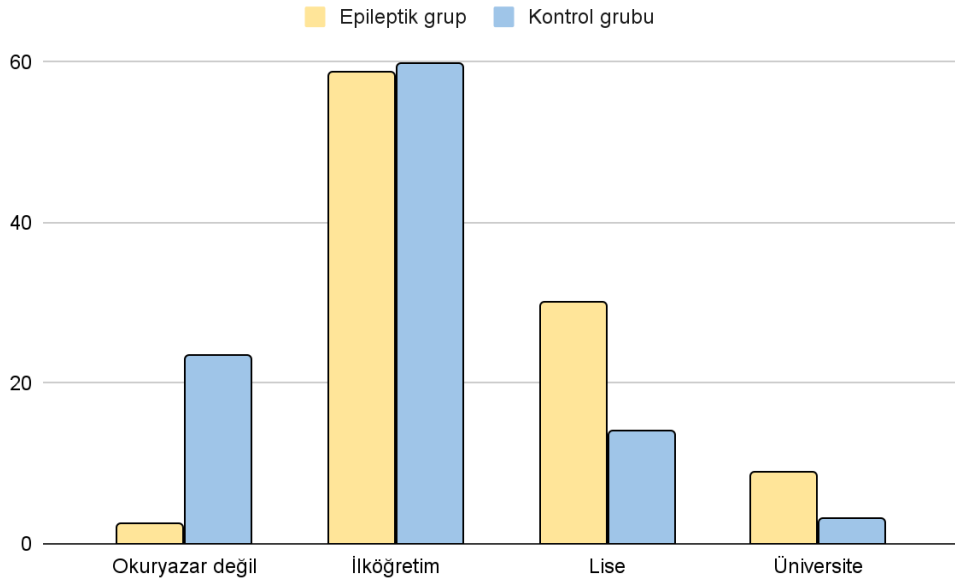
Epileptik ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Epileptik grupta sigara kullanım oranı (%8.8) sağlıklı gebe grubuna göre (%0.7) daha yüksektir. (p=0,0001) Hem epileptik grup hem de kontrol grubundaki hiçbir gebe alkol kullanmamaktadır. Bu sebeple istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Epileptik ve kontrol grupları arasında folik asit kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p=0,764)



Şekil 4. Epileptik ve kontrol grubunun yaş grupları dağılımı açısından karşılaştırılması

Epileptik ve kontrol grupları arasında yaş grupları dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ($p>0,05$)



Şekil 5. Epileptik ve kontrol grubun eğitim düzeyi açısından karşılaştırılması (%)

Epileptik ve kontrol grupları arasında eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p=0,0001$) Çalışmamızda epileptik gruptaki eğitim düzeyi, sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulunmuştur. Epileptik gruptaki okuryazar

olmayan gebelerin oranı %2,5 iken kontrol grubundaki gebelerin %23,5'i okuryazar değildir. Epileptik gruptaki 97 gebenin 2'si okuryazar değil (%2,5) , 46'sı ilköğretim (%58,8), 24'ü lise (%30) ve 7'si üniversite mezunudur(%8,8). Kontrol grubundaki 439 hastanın ise 103'ü okuryazar değil (%23,5), 262'si ilköğretim (%59,7), 61'i lise (%13,9) , 13'ü ise üniversite mezunudur(%3).

Tablo 5. Epileptik ve kontrol grubun gebelik ve yenidoğan sonuçları açısından karşılaştırılması

	Epileptik Grup (n=79)	Kontrol Grubu (n=439)	p
	n (%)	n (%)	
Doğum Şekli			
NSVD	29 (37,2%)	256 (58,3%)	p < 0,01
CS	50 (62,8%)	183 (41,7%)	
Primer Sezaryen Oranı			
NSVD	15 (%36,6)	74 (%66,7)	p < 0,01
CS	26 (%63,4)	37 (%33,3)	
Konjenital Malformasyon			
Yok	73 (92,5%)	437 (99,5%)	p < 0,01
Var	6 (7,5%)	2 (0,5%)	
Gebelik Komplikasyonu			
Yok	71 (89,9%)	428 (99,98%)	p < 0,01
Var	8 (10,1%)	11 (0,02%)	
YBÜ Yatış			
Yok	58 (73,4%)	425 (96,9%)	p < 0,01
Var	21 (26,6%)	14 (3,1%)	
Apgar 1. Dakika			
< 7	13 (16,4%)	9 (2,1%)	p < 0,01
≥ 7	66 (83,6%)	430 (97,9%)	
Apgar 5. Dakika			
< 7	10 (12,6%)	3 (0,7%)	p < 0,01
≥ 7	69 (87,4%)	436 (99,3%)	
APGAR*			
1.dakika	8,5± 1,7	8,4± 0,8	0,068
5.dakika	8,55± 1,9	9,21± 0,8	0,021

*Ort.±SS

Tablo 6. Epileptik grup ve kontrol grubun doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından karşılaştırması

	Epileptik Grup* (n=79)	Kontrol Grubu* (n=439)	p
Bebek Doğum Ağırlığı	3164,5± 454,7	3174± 479,6	p=0,941
Doğum Haftası	36,83± 2,9	38,1± 1,3	p < 0,01
Doğum Ağırlığı			
< 2500 gr	7 (8,8%)	20 (4,6%)	p=0,106
≥ 2500 gr	72 (91,2%)	419 (95,4%)	
Doğum Haftası			
< 37 hf	11 (13,9%)	13 (3%)	p<0,01
≥ 37 hafta	68 (86,1%)	426 (97%)	

*Ort.±SS

Epileptik ve kontrol grupları arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. (p=0,941) Epileptik gebeliklerde ortalama doğum ağırlığı 3165,4 gram iken kontrol grubundaki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3174 gramdır.

Düşük doğum ağırlığı açısından incelendiğinde, epileptik grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0,106) İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da epileptik gruptaki düşük doğum ağırlığı oranı (% 8.8) kontrol grubundan (% 4.6) daha yüksek bulunmuştur.

Epileptik ve kontrol grupları arasında bebek doğum haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. (p< 0,01) Epileptik grupta ortalama doğum haftası 36,83 iken kontrol grubunda 38,1dir. Epileptik grupta doğum haftası kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Her iki gruptaki preterm doğum oranları kıyaslandığında, epileptik gruptaki preterm doğum oranının (13,9 %) kontrol grubuna göre (3 %) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. (p< 0,01)

Epileptik ve kontrol grupları arasında gebelik komplikasyonu yaşama durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. (Ki-kare test; p=0,0001<0,01) Epileptik gebelerin 8'inde (10,1%) gebelik komplikasyonu izlenirken kontrol grubundaki gebelerin 11'inde (2,5%) gebelik komplikasyonu izlenmiştir. Epileptik

grupta 2 antenatal kanama, 2 GDM, 2 GHT, 1 maternal ölüm ve 1 intrauterin fetüs ölümü gerçekleşmiştir. Kontrol grubunda ise 2 preeklampsi, 2 intrauterin fetüs ölümü, 1 dekolman, 3 GDM, 2 GHT, 1 gebelik kolestazı izlenmiştir. Komplike gebeliklerin klinik özellikleri Tablo 10.da belirtilmiştir.

Tablo 7. Epileptik gruptaki komplike gebeliklerin klinik özellikleri

	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7	K8
Yaş	30	34	30	17	25	30	35	24
Sigara	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok	yok
Ailede Epilepsi	var - oğlu	yok	yok	yok	yok	var - baba	var - anne	var - anne
İlaç Kullanımı	LEV - 3000mg	LTG - 100mg	LEV - 1000mg	LEV - 1000mg	LTG - 100mg	KMZ , VPA - 200mg	TOP 300 mg	LTG 375mg
Epilepsi Tanılı Yıl	6	24	1	11	12	12	7	2
Nöbet tipi - Sayısı - Son Nöbet	JTK - 20 kez - 37.hf	absans - 5 kez - 30.hf	absans - 1 kez - 31.hf	JTK - 1 kez - 13.hf	yok	yok	yok	JTK - 9 kez - 27.hf
Doğum Haftası - Şekli - Ağırlığı	37.hf - C/S - 3250 gr.	37.hf - NSVD - 3480 gr	37.hf - NSVD - 3100 gr.	38.hf - NSVD - 3420 gr	39.hf - C/S - 3470gr	38.hf - C/S - 4200gr	34.hf	37.hf - C/S - 3110 gr
APGAR	9/10	8/10	8/8	9/9	6/7	8/9		5/6
Komplikasyon	GHT	GHT	antenatal kanama	antenatal kanama	GDM	GDM	IU EX	Maternal ölüm

*Maternal ölüm postpartum 21.günde olmuştur.

Tablo 8. Erken haftada sonlanan epileptik gebeliklerdeki komplikasyonların klinik özellikleri

	Yaş	İlaç kullanımı	Gravida parite	Epilepsi tanılı yıl	Gebelikte nöbet/ son nöbet haftası /çeşidi	Gebelik sonlanma haftası
E1	25	OKZ 150 mg	G1	10	yok / 2.5 yıl önce	11.hf abortus
E2	37	yok	G1	30	haftada 3-4 kez/ 9.hf / parsiyel	10.hf abortus
E3	42	VPA 500 mg	G3 A2 P0	26	yok	9.hf D&C (dirençli HEG)
E4	23	LEV 1500mg	G1	15	yok	8.hf D&C
E5	30	LEV-VPA 1000-1000mg	G1	14	ayda bir/ 12.hf / jeneralize tonik-klonik	15.hf maternal ölüm

Epileptik ve kontrol grupları arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p<0,01$) Epileptik gebelerde sezaryen oranı % 62 iken kontrol grubunda %41'dir. Multipar gebeliklerdeki karıştırıcı faktörün dışlanabilmesi adına, primipar gebelikler incelendiğinde; epileptik gruptaki 41 primipar gebenin 26'sı (% 63,4) sezaryen ile doğum yaparken kontrol grubundaki 111 primipar gebenin 37'si (% 33,3) sezaryen ile doğum yapmıştır. Hem primipar gebelerde hem de tüm olgularda, epileptik gebelerde sezaryen oranı anlamlı olarak daha yüksektir. ($p< 0,01$)

Epileptik ve kontrol grupları arasında konjenital malformasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p< 0,01$) Epileptik gruptaki 6 bebekte (2,5 %) konjenital malformasyon izlenirken kontrol grubunda 2 bebekte (0,4 %) konjenital malformasyon görülmüştür. Kontrol grubunda 1 fetüste minor malformasyon olarak hidrosel, 1 fetüste ise hipospadias izlenmiştir. Epileptik gruptaki bebeklerde 1 meningoel, 1 mikrosefali, 1 konjenital diyafram hernisi, 1 fetal valproat sendromu, 1

mikroftalmi, 1 Larson sendromu gözlenmiştir. Larson sendromu düşünülen bebekte yoğun bakım takibi esnasında neonatal ölüm gerçekleşmiştir.

Tablo 9. Epileptik gruptaki konjenital malformasyonların klinik özellikleri

	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Yaş	23	21	22	26	36	20
Folik Asit Kullanımı	var	var	var	yok	yok	yok
Ailede Epilepsi	var - eşi	var - eşi	yok	yok	var - eşi	yok
İlaç Kullanımı	OKZ 600mg	KMZ + LEV 800 - 1000mg	LEV 1000→ 3000mg	KMZ 600mg	LTG 100mg	VPA→ LEV 1000mg
Epilepsi Tanılı Yıl	22	18	10	16	19	16
Nöbet tipi - sayısı - son nöbet	yok	Parsiyel - gebelikte 15 kez - 37.hf	JK + SE - 12 kez - 36.hf	yok	yok	absans, myokloni - 20 kez -
Doğum Haftası - Şekli - Ağırlığı	38 - C/S - 3500gr	40 - NSVD - 3290gr	38 - C/S - 2700gr	37 - C/S - 2900gr	33 - C/S- 2415gr	37 - C/S - 2790gr
APGAR 1- 5.dk / YBÜ ihtiyacı, süresi	5-6 / ybü(+) 3 gün	7-8 / ybü yok	3-4 / ybü(+)	8-9 / ybü yok	5-6 / ybü(+) 1 ay	5-6 / ybü(+)
Malformasyon	Meningo sel	Mikroftalmi	Larson sendromu*	Mikrosefali (32cm)	Konjenital diyafram hernisi	Fetal Valproat Sendromu**

*Larson sendromu düşünülen bebek postnatal 6.günde ex olmuştur. **Konvulsif nöbet ile sezaryen

Konjenital malformasyon görülen bebeklerin öyküleri incelendiğinde; tüm bebeklerin anneleri anti epileptik ilaç kullanıyordu. Hiçbiri sigara-alkol kullanmıyordu. 6 gebeliğin 3'ünde folik asit kullanımı yoktu. Gebeliklerin tümü en az 15 yıldır epilepsi tanılı idi.

*M1; Meningosel saptanan fetüsün annesi folik asit takviyesi almakta ve OKZ kullanmakta idi, gebelik süresince nöbet geçirmemişti. Ailede epilepsiye bakıldığında gebenin eşinin de epilepsi tanılı olduğu görüldü.

*M2; Mikroftalmi saptanan gebelikte anne gebelik süresince 15 kez nöbet geçirmiş , son nöbetini 37.haftada geçirmiş ve politerapi (LEV+KMZ) kullanmaktaydı ve ek olarak hastanın eşi de epilepsi tanılı idi.

*M3; Larson sendromu düşünülüp yoğun bakım ünitesinde takip edilen , sonrasında ex olan bebeğin annesi LEV kullanmakta, gebelikte 12 kez nöbet geçirmiş ve geçirdiği nöbetler sebebiyle ilaç dozu artırılmıştı.

*M4; Mikrosefali saptanan gebelikte anne gebelikte nöbet geçirmemiş ve KMZ kullanmaktaydı. Folik asit takviyesi almamıştı.

*M5; konjenital diyafram hernisi saptanan gebelikte annenin 5.gebeliği, diğer 4 bebeğin 3'ünde neonatal ölüm gerçekleştiği görüldü. Anne folik asit takviyesi almıyordu , eşinde epilepsi vardı. Antiepileptik olarak LTG kullanıyordu ve gebelik süresince nöbet geçirmemişti

*M6, annenin gebeliğinin ilk 2 ayında valproik asit kullanma öyküsü vardı, sonrasında tedavisine levetirasetam ile devam edilmişti, bebeğinin fizik muayenesinde; ekstremitelerinde fleksiyon kontraktürleri, diz dislokasyonu, fasiyal paralizisi, spastisite, ensefalopati bulguları saptandı. Takibinde dirençli epileptik nöbetleri olan, ekokardiyografisinde ventriküler septal defekt saptanan, böbreklerinde hidronefroz ve ektazik görünüm saptanan hastada fetal valproat sendromu olabileceği düşünüldü. Hastadan gönderilen metabolik tarama, genetik analiz sonuçlarının normal olması nedeniyle yalnızca valproat kullanımının bile migrasyon anomalilerine neden olarak ensefalopati tablosu oluşturabileceği göz önüne alınarak hasta fetal valproat sendromu tanısıyla kliniğimizde takip edildi. Anne folik asit takviyesi almıyordu ve sonuncusu doğumda konvulsif nöbet olmak üzere gebeliği süresince 20 defa nöbet geçirmişti.

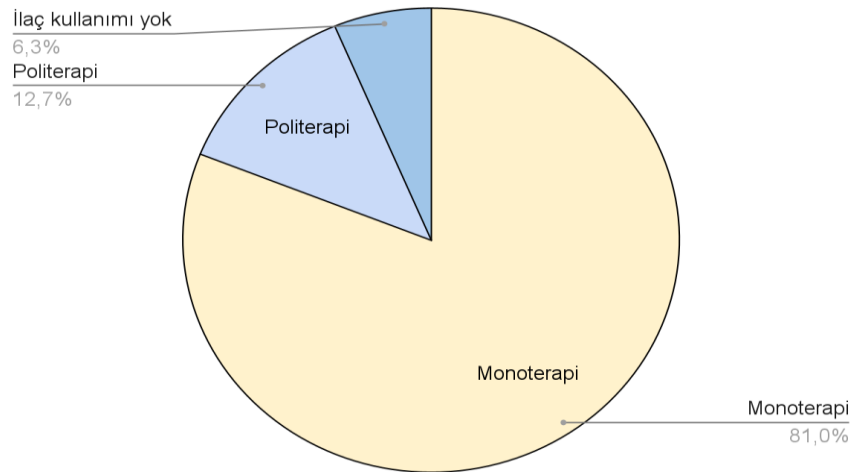
Epileptik ve kontrol grupları arasında yoğun bakım ünitesine yatış açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p<0,01$) Epileptik gruptaki bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı %21 oranında iken kontrol grubunda %3,2 oranında yenidoğan yoğun bakıma yatış ihtiyacı olmuştur. Epileptik gruptaki yoğun bakıma yatırılan 20 bebeğin ortalama yoğun bakım yatış süresi 6,45 gün olup , en uzun yatış süresi 30 gün olmuştur.

Epileptik ve kontrol grupları arasında 1.dakika ortalama APGAR skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. ($p=0,068$) Buna karşılık epileptik gebelerde 5.dakika APGAR skoru sağlıklı kontrol gruba göre daha düşük bulunmuştur. ($p=0,021$) Düşük APGAR skoru açısından (<7) incelendiğinde epileptik ve kontrol grupları arasında Apgar 1.dakika ve 5.dakika skor grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p<0,01$) Epileptik grupta hem 1. hem de 5. dakika düşük APGAR skoru kontrol grubuna göre daha fazladır.

Tablo 10. Epileptik ve kontrol grubundaki gebelerin laktasyon açısından karşılaştırılması

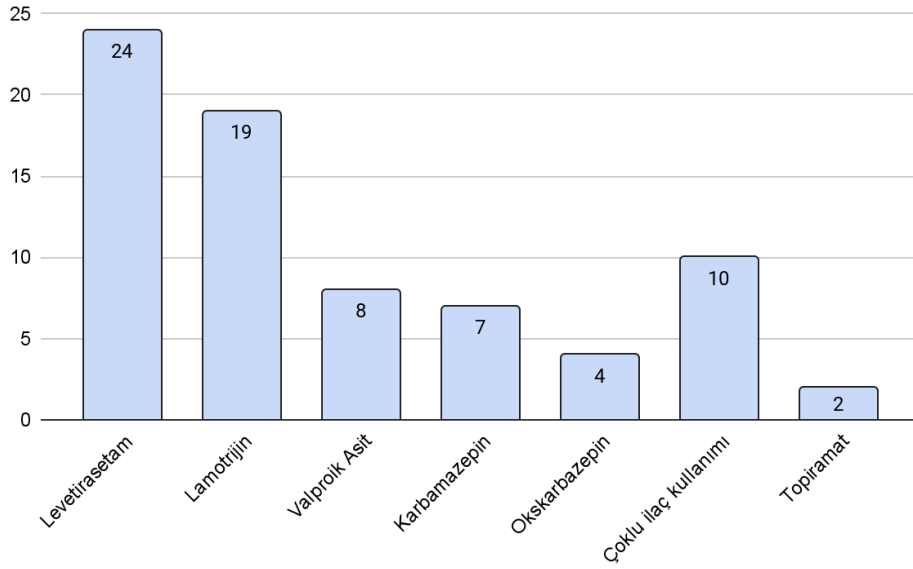
	Epileptik Grup (n=79)		Kontrol Grubu (n=439)		p
	n	%	n	%	
Laktasyon					
Yok	9	(11,5%)	9	(2,1%)	p < 0,01
Var	69	(88,5%)	430	(97,9%)	

Epileptik ve kontrol grupları arasında laktasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ($p<0,01$) Epileptik gruptaki annelerde emzirme oranı (% 88,5) kontrol grubuna göre (%97,9) daha düşük bulunmuştur.



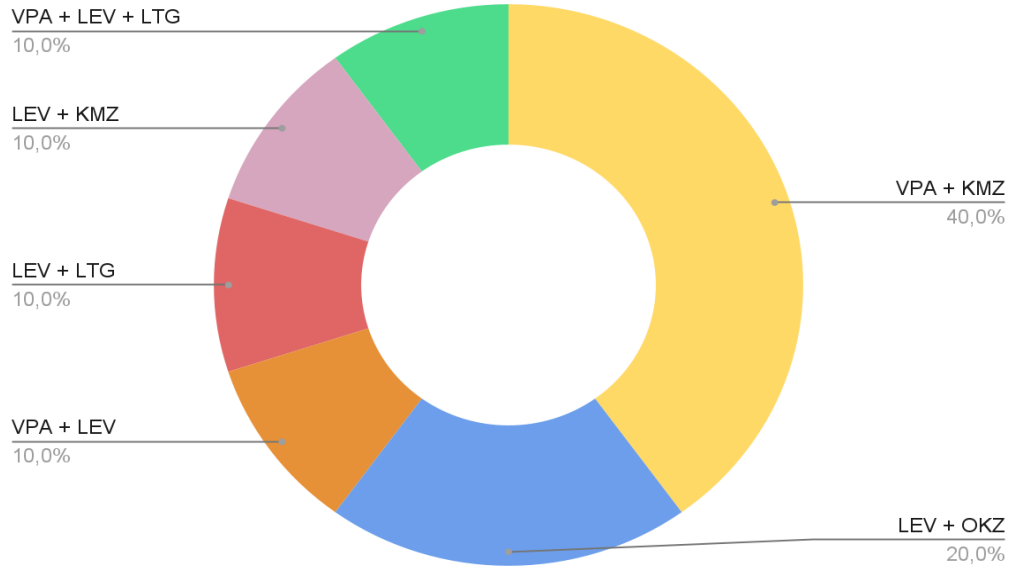
Şekil 6. Epileptik gebelerde ilaç kullanımı

Çalışmamızdaki gebeler değişik oranlarda mono veya politerapi şeklinde antiepileptik ilaç kullanmaktadırlar. Epileptik gruptaki 79 gebenin 5'i (%6,3) ilaç kullanmamaktadır. İlaç kullanan 74 hasta içerisinde , 64 gebe monoterapi (%81) , 10 hasta ise politerapi (%12,7) kullanmaktadır. Politerapi alan 10 gebenin 9'u 2 ilaç , biri ise 3 ilaç kullanmaktadır. (Şekil 7.)



Şekil 7. İlaç kullanımı olan antiepileptik gebelerdeki ilaç çeşitleri

Annelerin gebelik boyunca kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde, 24 hastanın levetirasetam, 19 hastanın lamotriginin, 8 hastanın valproik asit, 7 hastanın karbamazepin, 4 hastanın okskarbazepin ve 2 hastanın topiramet kullandığı, 5 hastanın da gebelikte ilaç kullanmadığı görülmüştür. (Şekil 7.)



Şekil 8. Politerapi alan epileptik gebelerdeki ilaç rejimleri

Politerapi alan gebelerden 4 tanesi VPA ve KMZ kombinasyonu , 2 tanesi LEV ile OKZ , 1'er tanesi de VPA ile LEV , LTG ile LEV, LEV ile KMZ kullanmaktadır. 1 hasta ise VPA ,LEV ve LTG olmak üzere üç ilaç kullanmaktadır. (Şekil 8.)

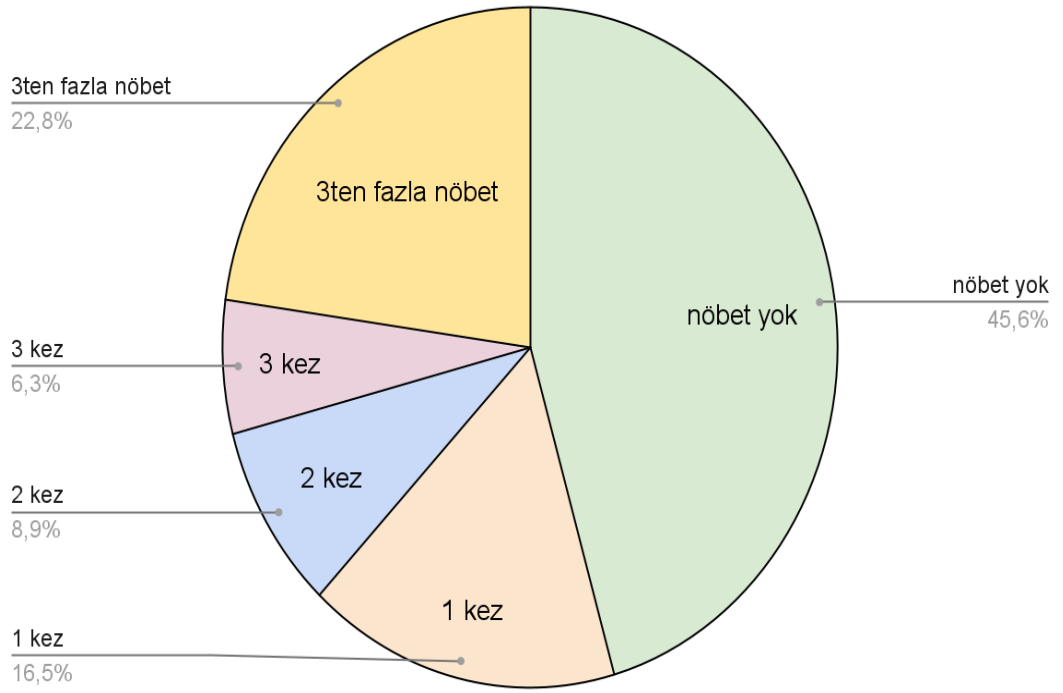
İlaç kullanımı olan 74 epileptik gebenin 55'inde (%73) ilaç çeşidi ya da doz değişikliğine gerek duyulmamıştır. İlaç dozunda değişiklik yapılan 17 gebenin 9'unda ilaç dozu artırılmış , 8'inde azaltılmıştır. Sadece 3 gebede ise ilaç değişikliği yapılmıştır. İlaç değişikliği yapılan 2 gebede lamotrijin kesilip levetirasetam başlanmıştır , 1 gebede ise valproik asit kesilip levetirasetam başlanmıştır.

Tablo 11. Epileptik grupta folik asit kullanımına göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları

	Folik Asit Kullanımı		p
	Yok (n=15) n (%)	Var (n=64) n (%)	
Doğum zamanı			
Matur	11 (71,4%)	56 (87,5%)	0,129
Prematur	4 (28,6%)	6 (9,4%)	
Postmatur	0 (0,0%)	2 (3,1%)	
Doğum Şekli			
NSVD	6 (35,7%)	24 (37,5%)	0,9
CS	9 (64,3%)	40 (62,5%)	
Gebelik Komplikasyonu			
Yok	13 (86,7%)	58 (90,7%)	0,863
Var	2 (13,3%)	6 (9,3%)	
Doğumda Nöbet			
Yok	13 (85,7%)	59 (92,2%)	0,443
Var	2 (14,3%)	5 (7,8%)	
Konjenital Malformasyon			
Yok	12 (80%)	61 (95,4%)	0,013*
Var	3 (20%)	3 (4,6%)	
YBÜ Yatış			
Yok	8 (57,1%)	49 (76,6%)	0,138
Var	6 (42,9%)	15 (23,4%)	
Doğum ağırlığı*	3037,5±482,7	3192,27±447,4	0,251

*Ort.±SS

Epilepsi grubunda folik asit kullanımına göre konjenital malformasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. (p=0,013) Folik asit kullanımı olmayan epileptik gebelerde konjenital malformasyon görülme oranı (%20) folik asit kullananlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. (%4,6)



Şekil 9. Epileptik gebelerde nöbet sıklığı

Epileptik gruptaki 79 gebenin 36'sı (%45) gebelik boyunca nöbet geçirmemiştir. Nöbet geçiren gebelerin 21' i jeneralize-tonik klonik , 10'u parsiyel , 9'u absans , 3'ü myoklonik nöbet geçirmiştir. Nöbet sayıları incelendiğinde , gebelikte nöbet geçiren 43 hastanın 13'ü 1 kez , 7'si 2 kez , 5'i 3 kez, 18'i ise 3ten fazla nöbet geçirmiştir. 79 epileptik gebenin 7'sinde doğumda konvulsif nöbet meydana gelmiştir (Şekil 9).

Tablo 12. Epileptik grupta nöbet geçirip geçirmeme durumuna göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları

	Nöbet Yok (n=36) n (%)	Nöbet Var (n=43) n (%)	p
Doğum Şekli			
NSVD	15 (41,6%)	14 (32,6%)	0,48
CS	21 (59,4%)	29 (67,4%)	
Gebelik Komplikasyonu			
Yok	33 (91,7%)	38 (88,4%)	0,621
Var	3 (8,3%)	5 (11,6%)	
Konjenital Malformasyon			
Yok	33 (91,7%)	40 (93,1%)	0,658
Var	3 (8,3%)	3 (6,9%)	
YBÜ Yatış			
Yok	29 (80,6%)	29 (67,4%)	0,305
Var	7 (19,4%)	14 (32,6%)	
Doğum Ağırlığı			
< 2500 gr	3 (8,6%)	4 (9,3%)	0,911
≥ 2500 gr	32 (91,4%)	39 (90,7%)	
Apgar 1.Dakika			
< 7	5 (13,8%)	9 (20,9%)	0,361
≥ 7	31 (86,1%)	34 (79,1%)	
Apgar 5.Dakika			
< 7	2 (5,6%)	8 (18,6%)	0,076
≥ 7	34 (94,4%)	35 (81,4%)	
Doğum Haftası			
< 37 Hafta	3 (8,3%)	8 (18,6%)	0,208
≥ 37 Hafta	33 (91,7%)	35 (81,4%)	

Epilptik grupta nöbet geçirip geçirmeme durumuna göre gebelik ve yenidoğan sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

Tablo 13. Epilepsi grubunda gebelikte geçirilen nöbet sayısına göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları

	Gebelikte geçirdiği nöbet sayısı*	p
Doğum Şekli		
NSVD	2,24±4,6	0,318
CS	2,88±4,7	
Gebelik Komplikasyonu		
Yok	2,58±4,6	0,867
Var	2,74±4,7	
Doğumda Nöbet		
Yok	2,2±3,8	0,113
Var	7,14±9,1	
Konjenital Malformasyon		
Yok	2,19±4	0,321
Var	6,63±8,1	
YBÜ Yatış		
Yok	2,21±4,4	0,124
Var	3,81±5,3	
Doğum Ağırlığı		
< 2500 gr	1,43± 1,9	0,904
≥ 2500 gr	2,76± 4,8	
APGAR 1.Dakika		
< 7	2,38± 2,3	0,172
≥ 7	2,37± 4,5	
APGAR 5.Dakika		
< 7	2,6± 2,2	0,084
≥ 7	2,34± 4,5	
Doğum Haftası		
< 37 Hafta	4,5± 7,4	0,473
≥ 37 Hafta	2,29± 3,9	

*Ort.±SS

Epileptik grupta gebelikte geçirilen nöbet sayısına göre gebelik ve yenidoğan sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. (p> 0,05)

Tablo 14. Epileptik grupta antiepileptik ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları

	İlaç Kullanımı Yok (n=5) n (%)	İlaç Kullanımı Var (n=74) n %	p
Doğum Şekli			
NSVD	1 (20,0%)	28 (37,8%)	0,411
CS	4 (80,0%)	46 (62,2%)	
Gebelik Komplikasyonu			
Yok	5 (100,0%)	66 (89,2%)	0,211
Var	0 (0,0%)	8 (10,8%)	
Doğumda Nöbet			
Yok	4 (80,0%)	68 (91,8%)	0,373
Var	1 (20,0%)	6 (8,2%)	
Konjenital Malformasyon			
Yok	5 (100,0%)	68 (91,9%)	0,435
Var	0 (0,0%)	6 (8,1%)	
YBÜ Yatış			
Yok	5 (100,0%)	53 (71,6%)	0,161
Var	0 (0,0%)	21 (28,4%)	
Doğum Ağırlığı			
< 2500 gr	0 (0,0%)	7 (9,6%)	0,468
≥ 2500 gr	5 (100,0%)	66 (90,4%)	
APGAR 1.Dakika			
< 7	1 (20,0%)	12 (16,4%)	0,836
≥ 7	4 (80,0%)	61 (83,6%)	
APGAR 5.Dakika			
< 7	0 (0,0%)	10 (13,7%)	0,375
≥ 7	5 (100,0%)	63 (86,3%)	
Doğum Haftası			
< 37 Hafta	0 (0,0%)	12 (16,0%)	0,332
≥ 37 Hafta	5 (100,0%)	63 (84,0%)	

Epileptik grupta, gebelikte antiepileptik ilaç kullanıp kullanmama durumuna göre kontrol grubuna kıyasla gebelik ve yenidoğan sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p > 0,05$)

Tablo 15. Epileptik grupta kullanılan ilaç sayısına göre gebelik ve yenidoğan sonuçları karşılaştırmaları

	Monoterapi (n=64) n (%)	Politerapi (n=10) n (%)	P
Doğum Şekli			
NSVD	25 (39%)	3 (30,0%)	0,559
CS	39 (60%)	7 (10,0%)	
Gebelik Komplikasyonu			
Yok	57 (89,1%)	9 (90%)	0,961
Var	7 (10,9%)	1 (10%)	
Doğumda Nöbet			
Yok	60 (93,7%)	8 (80,0%)	0,144
Var	4 (6,3%)	2 (20,0%)	
Konjenital Malformasyon			
Yok	59 (92,2%)	9 (90,0%)	0,325
Var	5 (7,8%)	1 (10,0%)	
YBÜ Yatış			
Yok	46 (71,8%)	7 (70,0%)	0,926
Var	18 (28,2%)	3 (30,0%)	
Doğum Ağırlığı			
< 2500 gr	7 (10,9%)	2 (20,0%)	0,229
≥ 2500 gr	57 (89,1%)	8 (80,0%)	
APGAR 1.Dakika			
< 7	12 (18,7%)	2 (20%)	0,866
≥ 7	52 (81,3%)	8 (80%)	
APGAR 5.Dakika			
< 7	9 (14%)	1 (10%)	0,63
≥ 7	55 (86%)	9 (90%)	
Doğum Haftası			
< 37 Hafta	11 (17,2%)	2 (20%)	0,499
≥ 37 Hafta	53 (82,8%)	8 (80%)	

Epileptik grupta kullanılan antiepileptik ilaç sayısına göre gebelik ve yenidoğan sonuçları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda epileptik gebelerde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla sezaryen oranının anlamlı oranda daha yüksek olduğunu saptadık. Peripartum dönem nöbet riskinin arttığı bir dönemdir. Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nöbet relapsının doğumdan önceki gün, doğum günü ve doğumdan sonraki gün olan üç peripartum gün boyunca en yüksek olduğu bildirilmiştir(112). Buna rağmen, nöbet tedavi edilebildiği ve profilaktik ilaçlar uygulanabildiği sürece, doğum sırasındaki nöbet, amaçlanan doğum şeklini değiştirmemelidir(119). RCOG klinisyenlere epileptik gebelere doğumların büyük çoğunluğunun komplikasyonsuz gerçekleştiği bilgisini vermelerini ve hastalığın, doğum indüksiyonu yahut sezaryen için bir endikasyon olmamasını önermektedir(120).

Yapılan birçok epileptik gebelerdeki doğum indüksiyonu ve sezaryen oranı genel popülasyona oranla daha yüksek bulunmuştur(58, 114, 121, 122, 123). Bu çalışmalarda sezaryen orandaki yükselişe sebep olarak epilepsinin kronik bir hastalık olarak görülmesi, gebelikte epilepsinin yönetimindeki belirsizlikler, epilepsinin beraberinde getirdiği kanama, hipertansiyon gibi komplikasyonlar sebebiyle müdahale eşiğinin düşmesi gösterilmiştir(114, 121).

Kliniğimizde rutin uygulamada epilepsi bir sezaryen endikasyonu olarak değerlendirilmemekte, epileptik gebeler hospitalize edildiğinde nöroloji konsültasyonu yapılmakta, peripartum takip ve doğum planlaması nörolog ile ortaklaşa sürdürülmektedir. Çalışmamızda doğum şekli açısından epileptik gebeler ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmasının nedeninin, hastanemizin birçok epileptik gebenin de refere edildiği tersiyer bir merkez olması ve tarafımızca takipli epileptik gebeliklerin çoğunun stabil olmayan (nöbet kontrolü olmayan, ilaç değişimi gerektiren, Status Epileptikus riski olan, peripartum nöbet öyküsü olan) gebeler olması nedeniyle obstetrisyen ve nörologların sezaryen kararını daha kolay almaları olduğunu düşünmekteyiz.

Hernandez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epileptik gebelerde hastalığın kendisi ve antiepileptik ilaç kullanımı erken doğum riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur(90). Psikiyatrik bir endikasyon için antiepileptik reçete edilen gebelerde

de preterm doğum riskinde artış görülmektedir; bu, etkinin ilaçla ilişkili olabileceğini de düşündürür. Danimarka’da 2982si antiepileptik kullanan 679762 gebeyi içeren bir çalışmada, antiepileptik ilaç kullanan gebelerde preterm doğum daha yüksek oranda izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak epileptik grupta doğum haftası kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Epileptik grupta ortalama doğum haftası 36,83 iken kontrol grubunda 38,1 idi. Preterm doğum oranı açısından incelendiğinde (<37 hf) kontrol grubuna kıyasla epileptik gebelerde preterm doğum oranının daha yüksek olduğunu saptadık(45).

Çalışmamızdaki antiepileptik ilaç kullanan ve kullanmayan epileptik gebeler kıyaslandığında, ilaç kullanımı olup olmaması preterm doğum açısından anlamlı bir fark göstermedi. 79 epileptik gebelik içerisinde yalnızca 5 hasta ilaç kullanmıyordu. Antiepileptik ilaçların preterm doğum üzerindeki etkisi hakkında yüksek düzey kanıtlar oluşabilmesi için hasta sayılarının artırılarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Epileptik gebelerde, genel popülasyona kıyasla gebelik komplikasyonlarının daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Borthen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epileptik kadınlarda gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gebelikte vajinal kanama ve postpartum kanama riski sağlıklı gebeliklere oranla daha yüksek bulunmuştur(114). Benzer olarak Viale ve arkadaşlarının meta-analizinde epileptik gebelerde hipertansif bozukluklar, antepartum kanama, postpartum kanama, doğum induksiyonu, sezaryen ile doğum , fetal gelişme geriliği ve erken doğum riski daha yüksek bulunmuştur(21). Yapılan birçok çalışma bu sonuçları doğrular niteliktedir(23, 39, 52, 53). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde epileptik gebelerde (10,1%) , kontrol grubundaki gebelere (2,5%) kıyasla daha çok gebelik komplikasyonu izlendi.

Nass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epileptik gebelerde nöbetlerin santal sinir sistemindeki baroreseptör yolağını etkileyerek kan basıncı değişikliklerine neden olduğu, çoğunlukla bu değişikliğin hipertansiyon olarak görüldüğü gösterilmiştir(124). Epileptik gebelerdeki hipertansif bozuklukların yolağı bu şekilde açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda da epileptik grupta hipertansif bozukluklar daha sık görüldü. Epileptik grupta 79 hasta içerisinde 2 gebede(2,5%), 439 sağlıklı gebe

içerisinde ise 3 gebede (0,6%) gebeliğin hipertansif bozuklukları meydana geldi. Epilepside hipertansif bozukluklar ile ilgili kanıt düzeyi daha yüksek veriler elde edilebilmesi için daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan birçok çalışmada epileptik gebelerde sağlıklı gebelere oranla antenatal kanama daha yüksek bulunmuştur(21, 23, 39, 125). Bizim çalışmamızdaki 2 epileptik gebede antenatal kanama saptandı. Kontrol grubunda antenatal kanama not edilmediği görüldü. Antiepileptiklerin indüklediği folat eksikliğinin vitamin-K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin mekanizmasını bozduğu ve bu sebeple antenatal kanamalarda artış olabileceği düşünülmüştür(114).

Katz ve arkadaşlarının yaptığı popülasyon bazlı çalışmada epileptik gebelerde GDM görülme riski normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur(126). Borthen ve Kaur 'un yürüttüğü çalışmalarda ise epileptik ve sağlıklı gebeler arasında GDM riski açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir(114, 125). Biz çalışmamızda epileptik 79 hasta içerisinde 2 (2,5%) , sağlıklı kontrol gruptaki 439 hasta içerisinde ise 3 gebede (0,6%) GDM tespit edildiğini saptadık. Genel popülasyonda nöbetler glukoz metabolizmasını değiştirerek, yüksek glukoz seviyelerine sebep olabilmektedir ve tip 1 diyabet bu hastalarda daha sık görülmektedir(127). Epileptik gebelerde de aynı mekanizmanın etken olabileceği hipotezi kurulmuştur.

Çalışmamızda epileptik grup bebeklerinde yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı (26,6%), kontrol grubundaki bebeklere (3,1%) göre daha yüksektir.($p < 0,01$) Epileptik grupta yoğun bakım yatışı olan 21 bebek için yatış endikasyonları; 6 konjenital anomali, 6 yenidoğanın takip ve gözlemi, 5 solunum sıkıntısı, 1 beslenme intoleransı, 1 hipoglisemi, 1 yenidoğanda nöbet, 1 hiye (hipoksik iskemik yenidoğan ensefalopatisi) olarak izlendi.

Christensen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik boyunca antiepileptik kullanan anne bebeklerinin %41 oranında daha fazla düşük APGAR (<7) skoruna sahip oldukları saptanmıştır(51). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak epileptik gebelerdeki 5.dk ortalama APGAR skoru epileptik gebelerde kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Epileptik grup hem 1.dk hem de 5.dk düşük APGAR skoru (APGAR<7) açısından daha risklidir.

Çalışmamızda, epileptik gruptaki eğitim düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen ; epileptik gebelerdeki laktasyon oranı kontrol grubundaki sağlıklı gebelerden anlamlı oranda daha düşük ve sigara içme oranı daha yüksek saptandı. Epileptik anneler ilaçların süte geçeceği ve bebekte olumsuz yan etki oluşturacağı endişesi ile emzirmekten kaçınabilmektedirler. Fakat literatürde, birçok ilacın emzirme sırasında güvenilir olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir. Meador ve ark. yaptığı çalışmada in utero lamotrijin, sodyum valproat, fenitoin ve karbamazepin maruziyeti olan 3 yaşındaki çocuklarda kognitif sonuçlarda bir etkilenme olmadığı gösterilmiştir(128). Veiby ve ark. yaptığı çalışmada emziren ve emzirmeyen annelerin 6-18 ay arası bebekleri kıyaslandığında, emziren gruptaki bebeklerin psikomotor gelişimlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir(129). Hastalarımızda antiepileptik ilaçların ve hastalığın etkilerinden korkunun yanı sıra, bebeklerin yoğun bakım yatışları nedeniyle de emzirme oranlarında düşüş olabileceği düşünülmektedir.

Epilepsi hastası gebelerin bebeklerinde nörogelişimsel anomaliler, kardiyak malformasyonlar, orofasiyal anomaliler, iskelet anomalileri, ürolojik anomaliler, nöral tüp defektleri, gelişme gerilikleri, yarı damak/dudak, otizm, yüzde dismorfizm (hipertelorizm, burunda yapısal anomaliler, epikantus, kısa ve yukarı kalkık burun, kulak anomalileri, saç çizgisinde düşüklük) riski daha yüksektir(52, 53, 130). Çalışmamızda da epileptik gebelerde(7,5%) kontrol grubuna göre (0,4%) konjenital malformasyon oranı daha yüksek saptandı.($p < 0,01$) Epileptik grupta konjenital malformasyon saptanan 6 bebek vardı.

Bu malformasyonlardan özellikle değinmek istediğimiz gebelik fetal valproat sendromudur. VPA kullanan gebelerin bebeklerinde nöral tüp defekti (NTD), kraniyofasiyal anomaliler, iskelet anomalileri, ürogenital, oftalmolojik, gelişme geriliği, otizm kardiyovasküler malformasyonlar görülebilir(131). 2005'te Rasalam ve daha sonra geniş popülasyon tabanlı Norveç çalışmasında otizm spektrum bozukluğu ve otizmin prenatal dönemde VPA'ya maruz kalan çocuklarda daha yüksek olduğu gösterildi(132, 133). Christensen ve arkadaşları en son 2019'da yayınladıkları çalışmada VPA'ya maruz kalan çocuklarda 15 yıl içinde dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu gelişme oranının %11, maruz kalmayan çocukların ise %4.6 olduğunu, OSB gelişme riskinin ise %30–40 oranında arttığını raporladılar(134). 2018 yılında Avrupa

Tıp Kurumu (EMA) VPA kullanımı ile ilişkili bir rapor yayınlamış ve bu raporda gebe olan veya gebe kalma potansiyeli olan kadın ve kız çocuklarında diğer medikal tedavilerin yetersiz kaldığı veya yan etki nedeniyle kullanılmadığı durumlar haricinde VPA kullanımının kısıtlanması önerilmiştir. Tedavi açısından valproatın tek seçenek olduğu hastalarda ise efektif doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması gereklidir(135).

Çalışmamızdaki fetal valproat sendromu düşünülen gebelikte, annenin ilk gebelik viziti 8.haftada olmuş, bu süreçte VPA kullanımı devam etmişti. Obstetrik muayenesi sonrası nöroloji konsültasyonu istenmiş ;VPA , LEV ile değiştirilmiştir lakin bebek organogenez döneminde ilaca maruz kalmıştır. Bu olgu tek başına dahi göstermiştir ki; üreme çağındaki epileptik kadınlar için verilecek olan prekonsepsiyonel danışmanlık, epilepsinin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini azaltmak için ilk ve en önemli adımdır.

Gebeliklerinde antiepileptik ilaç kullanımı olan kadınların oranı % 0.3-0.4 'dür(136). Antiepileptik ilaçlar, fetal malformasyonların en yaygın sebepleri arasındadır, özellikle ilk trimesterde antiepileptik ilaca maruz kalanlarda konjenital malformasyon gelişme riski artar (137). Antiepileptik ilaçların hücre proliferasyonu, nörogenez, migrasyon, programlanmış hücre ölümü, miyelinizasyon ve sinaptogenez üzerine etkili olduğu ve normal beyin gelişiminde sapmalara yol açtığı gösterilmiştir(138). Değişik antiepileptik ilaçlarla yapılan bir değerlendirmede monoterapide en yüksek konjenital malformasyon gelişme riski valproik asit, fenobarbital kullanımında iken en düşük konjenital malformasyon gelişme riski lamotrijin ve levetirasetam kullanımında bulunmuştur(139).

Lamotrijin, levetirasetam ve okskarbazepin teratojenite ve fetal yan etki potansiyeli düşük olan ilaçlardır. Bu nedenle gebelikte en sık tercih edilen ilaçlardır. Veiby ve ark.'nın 2861 epilepsi tanılı gebede yaptıkları bir çalışmada, gebeler arasında en sık kullanılan ilaçların karbamazepin, lamotrijin ve valproat olduğu belirtilmiş, politerapi oranının % 14 olduğu saptanmıştır. Meador ve arkadaşlarının yaptığı 4 yıllık bir çalışmada en yaygın antiepileptik monoterapi rejimlerinin kullanım oranlarının lamotrijinin % 42.1, levetirasetamın % 37.5, karbamazepinin % 5.4 ve okskarbazepinin % 4.6 olduğu bulunmuştur(140, 141).

Bizim çalışmamızda da ilaç kullanım sıklığının en siktan başlamak üzere LEV> LTG> VPA> KMZ> OKZ> TOP olduğu görüldü.

Epileptik gebelerde ilaç kullanımını olup olmamasının gebelik ve yenidoğan sonuçlarına etkileri için yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar saptanmıştır. Viale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, antiepileptik kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla doğum indüksiyonu (OR 1.40, 95% CI 1.05–1.85), fetal gelişim geriliği (OR 3.51, 95% CI 1.23–10.01), yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı (OR 1.42, 95% CI 1.13–1.78). ve postpartum kanama (OR 1.33, 95% CI 1.16–1.54) daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında hipertansif hastalıklar, sezaryen , abortus, antenatal kanama, preterm doğum ya da fetal ölüm açısından anlamlı bir fark görülmemiştir(21). Kulaga ve ark. yaptığı çalışmada ise gebelik sırasında antiepileptik ilaç kullanmayan kadınların majör konjenital malformasyonlu bebek doğurma oranlarının, gebelikte politerapi uygulanan hastalar ile hemen hemen aynı olmakla birlikte monoterapi uygulanan kadınlarınkinin neredeyse iki katı olduğu gösterilmiştir(136). Bizim çalışmamızda epileptik gebelerde antiepileptik ilaç kullanımını olup olmaması gebelik ve yenidoğan sonuçları açısından anlamlı bir farklılık oluşturmadı. (p> 0,05)

Yapılan çoğu çalışmada monoterapi alan gebelere göre politerapi alan gebelerde gebelik komplikasyonları görülme sıklığının daha yüksek olduğu, politerapinin olumsuz neonatal sonuçları ve konjenital malformasyon riskini artırdığı gösterilse de bu konuda farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur(137, 142, 143). Güveli ve arkadaşlarının, 117 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada monoterapi alan hastaların %5,3'ünde, politerapi alan hastaların %20'sinde malformasyon bildirilmiştir(60). Borgelt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epileptik gebelerde kullanılan antiepileptik ilaç sayısı arttıkça neonatal sonuçların olumsuz etkilendiği gösterilmiştir(118). Viale ve ark. yaptığı çalışmada politerapi alan hastalarda monoterapi alanlara kıyasla sezaryen oranı artmış olarak saptanmıştır. (OR 1.47, 95% CI 1.07–2.02) Aynı çalışmada abortus, antenatal kanama,fetal gelişim geriliği, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gibi diğer sonuçlar açısından ise monoterapi ve politerapi grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir(21). Bizim çalışmamızda monoterapi alan gebeler ile politerapi alan gebeler arasında gebelik ve yenidoğan sonuçları açısından anlamlı bir farklılık görülmedi.

Epileptik gebelerde nöbet geçirip geçirmeme ve geçirilen nöbet sayısı açısından gebelik ve yenidoğan sonuçları incelendiğinde literatürde farklı veriler olduğu görülmüştür. Richmond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epileptik gebelerde gebelikte nöbet geçirmenin perinatal ve neonatal sonuçları değiştirmediği görülmüştür(39). Tayvan'da yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada, gebelik sırasında nöbet geçirmemiş kadınlarla karşılaştırıldığında, gebelik sırasındaki epileptik nöbetler, gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebek, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranlarında artışa sebep olmuştur(48). ABD'de 249 çocuk üzerinde yapılan bir araştırma, gebelik sırasında jeneralize tonik-klonik konvülsif nöbetlerin sayısının çocuklarda sözel zeka için olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiş; özellikle, gebelik sırasında beş veya daha fazla konvülsif nöbet geçirilmesi gelişimsel gecikme ile ilişkilendirilmiştir(49). Borthen ve ark. yaptığı bir çalışmada nöbet geçiren ve geçirmeyen grup arasında gebelik ve neonatal sonuçlar açısından bir farklılık gözlenmemiştir(144). Adab ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 5 ve üzerinde jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren annelerin bebeklerinin sözel zeka puanlarının daha düşük olduğu görülmüştür(145). Hiilesmaa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada jeneralize tonik-klonik nöbetlerin hipoksi ve laktik asidoza ,bunun da plasenta aracılığı ile iletilerek asfiksiye sebep olduğu söylenmiştir(146). Bir olgu raporunda 2.5 dakika süren maternal jeneralize tonik-klonik nöbet sırasında fetal kalp hızı trasesi nöbetten sonra 30 dakikaya kadar süren önemli fetal bradikardileri göstermiştir(46). Konvülsif olmayan nöbetlerin daha az tehlikeli olduğu gibi bir kanı olsa da bir olgu raporu, bir dakikalık, kompleks parsiyel nöbet sırasında önemli fetal bradikardi belgelemiştir(47). Sahoo S tarafından sunulan bir olgu raporunda da kompleks parsiyel nöbet sonrası fetal bradikardi belgelenmiştir(147). Bizim çalışmamızda ; epileptik gebelerde nöbet geçirip geçirmeme durumu ya da geçirilen nöbet sayısı maternal/neonatal sonuçlarda anlamlı bir farklılık oluşturmadı.

Epileptik gebelerde düşük serum folat seviyeleri fetal malformasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları, valproat ve fenitoinin, belirli folat formlarının konsantrasyonunu azalttığını ve nöral tüp defektleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir(103, 148, 149). Folik asit eksikliği olan gebelerin bebeklerinde, düşük doğum ağırlığı, prematür doğum, nöral tüp defekti gibi ciddi risklerin görülme sıklığı artmaktadır. Gebelik öncesinden başlayarak, gebelikte devam eden folik asit

desteğinin, intrauterin dönemde antiepileptik ilaca maruz kalan çocukları, kognitif bozulmaya karşı da koruduğu düşünülmektedir(150). Özellikle valproik asit ve karbamazepin kullanan ve nöral tüp defekti görülme riski yüksek olan gebelere ise 4-5 mg/gün dozunda folik asit takviyesi önerilmelidir(151). Bizim çalışmamızda folik asit kullanan epileptik gebelerde (4,6 %) kullanmayan epileptik gebelere(20 %) kıyasla fetal konjenital malformasyon oranı daha düşük bulunmuştur(p=0,013). Rehberlerin önerileri de dikkate alınarak , üreme çağındaki gebelik planı olan tüm kadınlara folik asit takviyesi önerilmelidir.

Epileptik gebelerde gebelik sırasında ilaç değişimi önerilmemektedir.İlaç değişim dönemlerinde nöbet eşiğinin düşebileceği , geçirilen nöbetlerin gebelik komplikasyonlarını artırabileceği düşünülmektedir(32). Çalışmamızdaki 79 epileptik gebenin yalnızca 3 tanesinde ilaç değişimi yapılması nedeniyle istatistik hesaplamalarına katılmadı. İlaç değişimi olarak LTG → LEV değişimi yapılan iki hastanın gebelikleri boyunca nöbet geçirmediği , VPA → LEV değişimi yapılan hastanın ise gebelik süresinde 20 kez nöbet geçirdiği saptandı. İlaç değişimi yapılan hasta sayımızın az olması nedeniyle ilaç değişiminin nöbet üzerindeki etkisi için net bir sonuca ulaşılamadı. Bu konu ile ilgili daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Epilepsi tanımlı annelerin çoğunluğunun sađlıklı bir gebelik geçirdiđi ve sonrasında sađlıklı bebekleri olduđu dűşünűlse de çalıřmamız da gűstermiřtir ki bu gebelikler gerek gebelik komplikasyonlarındaki artıřları gerekse olumsuz neonatal sonuçlardaki artıřları sebebiyle yűksek riskli gebeliklerdir. Nűbet kontrolű sađlanması ve uygun ilacın en dűřűk dozda kullanılması oluřabilecek birçok olumsuz sonucun űnűne geçebilmektedir, bu sebeple űreme çađındaki epileptik kadınlara verilecek olan danıřmanlık ilk ve en űnemli basamaktır. Buna ek olarak; epileptik kadınların prekonsepsiyonel dűnemden bařlayarak postpartum dűneme kadar yakından izlenmeleri, takip ve planlamanın nűrolog ve perinatolođu da içeren bir ekip tarafından yapılması űnemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 51:944.
2. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord* 2019; 21:497.
3. Sabers A. Influences on seizure activity in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 15:230.
4. Bora, S., Yeni, S. N., & Gürses, C. (2008). *Epilepsi*. s: 707-734, 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
5. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.
6. Emre, M. (2013). *Nöroloji Temel Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara
7. Benbadis, S.R., *Epileptic seizures and syndromes*. *Neurol Clin*, 2001. 19(2): p. 251-270.
8. Satow, T., et al., *Partial epilepsy manifesting atonic seizure: report of two cases*. *Epilepsia*, 2002. 43(11): p. 1425-31.
9. Karaağaç M. *Noröloji ders kitabı*, Editörleri: Hülya Apaydın, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa tıp fakültesi, İstanbul 2009: 137-184
10. Loscher, W., *New visions in the pharmacology of anticonvulsion*. *Eur J Pharmacol*, 1998. 342(1): p. 1-13.
11. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. *Noröloji ders kitabı*, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa tıp fakültesi, Temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nobel tıp kitapevleri, İstanbul 2004: 279-308
12. Lewis CB, Adams N. Phenobarbital. [Updated 2022 Jan 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277>
13. John A. Davies, in *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 2007
14. Guina J, Merrill B. Benzodiazepines I: Upping the Care on Downers: The Evidence of Risks, Benefits and Alternatives. *J Clin Med*. 2018 Jan 30;7(2):17. doi: 10.3390/jcm7020017. PMID: 29385731; PMCID: PMC5852433.
15. Uptodate: Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects (20.08.2022)
16. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 2001;42:36-9
17. Winum JY, Poulsen SA, Supuran CT. Therapeutic applications of glycosidic carbonic anhydrase inhibitors. *Med Res Rev* 2009;29:419-435.
18. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, et al. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs* 2009;23:139-156.
19. Jones MW. Topiramate safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998;25:S13-15.
20. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54:551.

21. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al.; EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:1845–52.
22. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol* 2017; 74:983.
23. 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; 72:981.
24. Kapoor D, Wallace S. Trends in maternal deaths from epilepsy in the United Kingdom: a 30-year retrospective review. *Obstet Med* 2014; 7:160.
25. Walker DI, Perry-Walker K, Finnell RH, et al. Metabolome-wide association study of anti-epileptic drug treatment during pregnancy. *Toxicol Appl Pharmacol* 2019; 363:122.
26. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy. *Semin Neurol* 2017; 37:611.
27. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics* 2016; 13:811.
28. Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014; 137:795.
29. Sabers A, aRogvi-Hansen B, Dam M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:164.
30. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73:126.
31. Çim, N., Tolunay, H. E., Karaman, E. , Elçi, G. G , Aksin, Ş. , Boza, B., et al. Epilepsinin gebelik sonuçları üzerine etkisi. *Van Tıp Dergisi*, 2018; 25(2), 180-187 8.
32. Tomson, T., Landmark, C.J., Battion, D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 2013; 54(3):405.
33. Pennell PB, Karanam A, Meador KJ, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, Matthews A, McElrath TM, Birnbaum AK; MONEAD Study Group. Antiseizure Medication Concentrations During Pregnancy: Results From the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Study. *JAMA Neurol.* 2022 Apr 1;79(4):370-379. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5487. PMID: 35157004; PMCID: PMC8845026.
34. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, et al. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology* 2014; 83:339.
35. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53:e85.
36. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66:354.
37. Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172:26.
38. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46:751.
39. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:371.
40. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*

2019; 21:497.)

41. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014; 55:e72.
42. Pennell PB, French JA, Harden CL, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurol* 2018; 75:962.
43. Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349:g5159.
44. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 2017; 82:457.
45. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia* 2014; 55:1714.
46. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979; 7:3.
47. Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998; 51:904.
48. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66:979.
49. Vinten J, Adab N, Kini U, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005; 64:949.
50. Kuhn W, Koch S, Helge H, Nau H. Primidone and phenobarbital during lactation period in epileptic women: total and free drug serum levels in the nursed infants and their effects on neonatal behavior. *Dev Pharmacol Ther* 1988; 11:147.
51. Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard SIM, Vestergaard, M & Schendel D. Apgar score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2015;5:1-6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007425>
52. Atalar, A.Ç., Baykan, B. Gebe kadınlarda epilepsi tedavisi. Bora.İ.H.,editör. *Epilepside tedavi*. 2019 (s: 56-63). Ankara: Türkiye Klinikleri
53. Bromley, R., Weston, J., Adab, N., Greenhalgh, J., Sanniti, A., McKay, A.J. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (review). *The Cochrane Collaboration*, 2014; 1-167.
54. Melikova, S., Bagirova, H., Magalovl, S. The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes, *Child's Nervous System*, Apr; 2020; 36(4):775-782.
55. Galappatthy, P., Liyanage, C. K., Lucas, M. N., Jayasekara, D. T. L. M., Abhayaratna, S. A., Weeraratne, C, et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *Pregnancy and Childbirth*, 2018; 18(1)
56. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56:1006.
57. Sen A, Nashef L. New regulations to cut valproate-exposed pregnancies. *Lancet* 2018; 392:458.
58. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73:142.
59. Şahin, M., Yurdakul, M. Gebelik öncesi danışmanlık. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012; 20(1)
60. Güveli, B.T., Rosti, R.Ö., Güzeltaş, A., Tuna, E.B., Ataklı, D., Sencer, S., et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2017; 15(1), 19–27

61. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62:292.
62. Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172:26.
63. Polepally AR, Pennell PB, Brundage RC, et al. MODEL-BASED LAMOTRIGINE CLEARANCE CHANGES DURING PREGNANCY: CLINICAL IMPLICATION. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1:99
64. Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48:1111.
65. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology* 2018; 91:e1228.
66. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009; 50:480.
67. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 29:13.
68. Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav* 2014; 33:49.
69. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54:1621.
70. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49:1239.
71. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008; 71:1109.
72. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132.
73. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10:609.
74. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia* 2016; 57:1048.
75. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; 17:530.
76. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013; 54:181.
77. Campbell E, Devenney E, Morrow J, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 2013; 54:165.
78. Finnell RH, Buehler BA, Kerr BM, et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. *Neurology* 1992; 42:25.
79. Parman T, Chen G, Wells PG. Free radical intermediates of phenytoin and related teratogens. Prostaglandin H synthase-catalyzed bioactivation, electron paramagnetic resonance spectrometry, and photochemical product analysis. *J Biol Chem* 1998; 273:25079.
80. Hernández-Díaz S, Mittendorf R, Smith CR, et al. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol* 2014; 123:21.
81. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol* 2014; 261:579.

82. Weston, J., Bromley, R., Jackson, C. F., Adab, N., Clayton-Smith, J., Greenhalgh, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.
83. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Mc Givern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:193.
84. Barret, C., Richens, A. Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Research*, 2003; 52(3): 147-87.
85. Wood, A.G., Nadebaum, C., Anderson, V., Reutens, D., Barton, S., O'Brien, T.J. et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*.2015; 56(7), 1047-55.
86. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42:94.
87. Bromley, R., Weston, J., Adab, N., Greenhalgh, J., Sanniti, A., McKay, A.J. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (review). *The Cochrane Collaboration*, 2014; 1-167.
88. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012; 78:1692.
89. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology* 2018; 90:e342.
90. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol* 2017; 82:457.
91. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia* 2016; 57:1048.
92. Wise J. Study finds lamotrigine to be safe during pregnancy *BMJ* 2017; 359 :j4827 doi:10.1136/bmj.j4827
93. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin.* 2005 May;21(5):693-701. doi: 10.1185/030079905x43640. PMID: 15969868
94. Erişgin, Z. Sıçanlarda intrauterin oxcarbazepin ve gabapentin uygulamasının postnatal dönemde substantia nigradaki nöron sayısına etkileri. Doktora tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun. 2012
95. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016; 86:2251.
96. Fujii H, Goel A, Bernard N, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology* 2013; 80:1565.
97. Pennell PB, Davis AR. Selecting Contraception in Women Treated with Antiepileptic Drugs. In: *Neurological Illness in Pregnancy: Principles and Practice*, Klein A, O'Neal MA, Scifres C, et al (Eds), Wiley Publishing, 2016. p.110.
98. Baishya, J., Jose, M., A S, R., Sarma, P. S., Thomas, S. V. Do women with epilepsy benefit from epil
99. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1.
100. Dilek, A. Gebelik ve epilepsi. *Türk Epilepsi Derneği*, 2018 Available From: <http://turkepilepsi.org.tr/epilepsiData/Uploads/files/sunumlargebelikveepilepsi.pdf>
101. Reynolds EH, Green R. Valproate and folate: Congenital and developmental risks. *Epilepsy Behav* 2020; 108:107068.

102. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preconception and interconception care. In: Guidelines for Women's Health Care, 4th ed, ACOG, 2014. p.389
103. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60:575
104. Billings RE. Decreased hepatic 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in mice after chronic phenytoin treatment. *Mol Pharmacol.* 1984 May;25(3):459-66. PMID: 6374425.
105. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:506.
106. Ban L, Fleming KM, Doyle P, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10:e0131130.
107. Meador KJ, Pennell PB, May RC, et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology* 2020; 94:e729.
108. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12:244.
109. Jørk M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol* 2018; 75:160.
110. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, et al. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* 1990; 323:557.
111. Yerby MS. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28 Suppl 3:S29.
112. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53:e85.
113. Pak, A.T. Gebelerde epilepsi tedavisi, *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020; 10(1): 111-115
114. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG* 2011; 118: 956–65.
115. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy. *Semin Neurol* 2017; 37:611
116. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breast feeding. *Seizure.* 2015; 28: 57-65
117. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007 Oct 20;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X. PMID: 18064739.
118. Borgelt, L. M., Hart, F. M., & Bainbridge, J. L. (2016). Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *International Journal of Women's Health*, 8, 505.
119. Donaldson JO. Neurological disorders. In: Swiet MD. *Medical disorders in obstetric practice.* 4th Ed. London: Blackwell Science Ltd., 2002: 486–9.
120. RCOG Guideline ,Epilepsy in Pregnancy ,Green-top Guideline No. 68 June 2016
121. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based cohort study. *BJOG* 2010; 117: 1537–43

122. Klein A, McElrath TF, Keenan HA, et al. Obstetrical outcomes in women with epilepsy enrolled in the North American antiepileptic drug pregnancy registry (NAAPR). *Epilepsy Curr* 2013; 13: 429.
123. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2130–39
124. Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood Pressure in Seizures and Epilepsy. *Front Neurol*. 2019 May 14;10:501. doi: 10.3389/fneur.2019.00501. PMID: 31139142; PMCID: PMC6527757.
125. Kaur TP, Sahu L, Rathore AM, Bhasin S. Obstetric outcomes in pregnant women with seizure disorder: A hospital-based, longitudinal study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Sep;17(3):161-169. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.87300. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33072419; PMCID: PMC7538818
126. Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006 Jan;19(1):21-5. doi: 10.1080/14767050500434096. PMID: 16492586.
127. Yun C, Xuefeng W. Association between seizures and diabetes mellitus: a comprehensive review of literature. *Curr Diabetes Rev*. 2013 Jul;9(4):350-4. doi: 10.2174/15733998113099990060. PMID: 23590576.
128. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al.; NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010;75:1954–60.
129. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013;70:1367–74.
130. Meador, K.J., Loring, D.W. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology*, 2015; 86(3): 296-307
131. Barret, C., Richens, A. Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Research*, 2003; 52(3): 147-87.
132. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):551–5.
133. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–703.
134. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw Open* 2019;2(1):e186606.
135. European Medicines Agency. PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy 2018. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/02/news_detail_002903.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Accessed May 7, 2018.
136. Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Be´rard A. Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure*. 2011;20(9):667–672
137. Cassina M, Dilaghi A, Gianantonio ED, Cesari E, Santis MD, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reproductive toxicology*. 2013 Aug;39:50-7
138. Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Research*. 2010;88(1): 11-22.
139. Diaz HS, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Are newer antiepileptic drugs associated with improved safety in pregnancy compared to older antiepileptic drugs? *Epilepsy Currents*. 2013; 13(1):15-16

140. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2130-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02147.x>
141. Meador, K., Pennell, P., May, R. Changes in antiepileptic drugprescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behavior*. 2018; 84, 10–14.
142. Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Curr Neurol. Neurosci Rep*2002;2(4):373–8.
143. Martinez FM, Pena MP, Pe´ rez Lopez-Fraile I, Castro Vilanova MD, EscartinSA, Martin MM, et al. Malformations and fetal death in the Spanish antiepilepticdrug and pregnancy registry: results at 6 years. *Neurologia* 2009;24(6):360–5.
144. Borthen I., Eide M.G., Daltveit A.K., Gilhus N.E., Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG*, 118 (8): 2011; 956–965.
145. Adab N., Kini U., Vinten J. et al., The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (11): 2004; 1575–1583.
146. Hiilesmaa V, Teramo K. Fetal and maternal risks with seizures. In: Harden C, Thomas SV, Tomson T, Hoboken NJ. *Epilepsy in women*. Wiley-Blackwell, 2013: 115–27.
147. Sahoo S., Klein P., Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol*, 62 (8): 2005; 1304–1305.
148. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):17-24. PMID: 1574172.
149. Billings RE. Decreased hepatic 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in mice after chronic phenytoin treatment. *Mol Pharmacol* 1984; 25
150. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*. 2011; 134(Pt 2),396–404.
151. Wilson RD, Davies G, Désilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J ObstetGynaecolCan*. 2003;25(11):959–73

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Aybüke Kevser Halaç

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu:

İletişim adresi ve telefonu:

Mail adresi:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018- Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2017-2018 Ankara 112 Acil Sağlık Hizmetleri - İl Ambulans Hizmetleri

2011-2017 Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi

2007-2011 Kastamonu Fen Lisesi

2005 -2007 Özel Aralfen Koleji

2001- 2005 Gazipaşa İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

IV- Mesleki Deneyimi

2018- 2022 Asistan Dr. - Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

TJOD

TTOG

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

1- Can ultrasound probes and coupling gel in gynaecology and obstetrics clinics be the origin of capable bacterial infections? A tertiary care hospital experience (TAJEV 2022- Sözlü Bildiri)

Nilufer Akgun, Aybuke Kevser Abasıyanık , Serap Yagcı , Cigdem Ataman Hatipoglu, Yusuf Ustun

2- Evaluation of postpartum blood test requirement in the mother-friendly hospital model - tertiary center experiences (TAJEV 2022- Sözlü Bildiri)

Aybüke Kevser Abasıyanık, Ramazan Erda Pay , Yusuf Üstün , Yaprak Üstün

3- 2D Transvaginal Ultrasound (2DTvUSG) Levonorgestrel IUD position in the uterine cavity finding among bleeding and /or pain complaint patients: A cross-sectional study (TAJEV 2022- Sözlü Bildiri)

Nilufer Akgun, Busra Gungor , Aybuke Kevser Abasıyanık , Yusuf Ustun

4- A Giant Adnexial Mass at Cesarean Section (TAJEV 2022 - Poster Bildiri)

Aybüke Kevser Abasıyanık, Nimet Alyörük, Murat Gözüküçük, Yusuf Üstün

5- An Unusual Endication of Hysterectomy - Penetrating Trauma (TAJEV 2022 - Poster Bildiri)

Aybüke Kevser Abasıyanık, Murat Gözüküçük, Yusuf Üstün

6- Ankara Eğitim Araştırma Hastanesinde Bir Yıldaki Sezaryen Oranlarının ve Endikasyonlarının Gözden Geçirilmesi (International Symposium on Academic Studies in Health and Sport Sciences , 2022 - Sözlü Bildiri)

Dr. Aybüke Kevser Abasıyanık, Dr. Murat Gözüküçük

7- Adölesanda Masif Transfüzyon İhtiyacı Doğuran Akut Anormal Uterin Kanama (2. Uluslararası Çocuk ve Kadın Doğum Hastalıkları Kongresi 2021 - Sözlü Bildiri)

Dr.Aybüke ABASIYANIK, Doç.Dr.Funda AKPINAR, Prof.Dr.Yusuf ÜSTÜN

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: 2011 YGS(Yükseköğretime Geçiş Sınavı) Türkiye 8.liği - KYK Bursu

Ödüller:

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler:-

Katıldığı paneller (panelist olarak):-


VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri


- 1- İstatistiksel Paket Programlar ile Temel Düzey Veri Analizi - SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi
- 2- IVF'te Tartışmalı Konular Kursu TAJEV 22'
- 3- Histeroskopi Kursu- MİJİD 22'
- 4- Temel İnfertilite Eğitimi - TJOD Ankara Şubesi
- 5- Her Yönüyle Progesteron Kursu - TJOD Ankara Şubesi
- 6- Postpartum Kanama Sempozyumu
- 7- Endoskopi Kursu - TJOD Ankara Şubesi
- 8- TJOD Obstetrik Simulasyon Kursu (Aralık 2021)
- 9- Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Kursu - TJOD Ankara Şubesi

9. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi


T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
10.05.2022 11:53 - E-93471371 - 514 99 - 8350

00163913397

Sayı : E-93471371-514.99
Konu : E.Kurul – E-22-956- Etik Kurul
Kararı

956 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden **"Epileptik Gebelerde Hastalık Seyri İle İlaç Kullanımının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçlarına Etkisi"** konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

20/04/2022
Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Bu belgeyi Doğrulama Kodu: 3327211142204020497152146124611 - Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik/bakanligi-ebys>
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Birimi, Hacıettepe Mah.
Ulucanlar Cad. No:89 Altındağ / ANKARA
Telefon: Faks No: 0312 363-33 96
e-Posta: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr İnternet Adresi: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr
Bilgi için: Ayşe ÖZKUL
TIBBİ SEKRETER
Telefon No: (0 312) 595 31 89


KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Epileptik Gebelerde Hastalık Seyri İle İlaç Kullanımının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçlarına Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 598 36 00
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	aeahetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel Çalışma	a-	<input type="checkbox"/>	
		a-)Prospektif Gözlemsel(Olgu Kontrol,Kesitsel)	b-	<input type="checkbox"/>	
b-)Prospektif Çalışma		c-	<input checked="" type="checkbox"/>		
c-)Retrospektif Çalışma					
FAZ 1		<input type="checkbox"/>			
FAZ 2		<input type="checkbox"/>			
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
DİĞER İSE BELİRTİNİZ:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Epileptik Gebelerde Hastalık Seyri İle İlaç Kullanımının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçlarına Etkisi						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama						
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>						
	İLAN	<input type="checkbox"/>						
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>						
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>						
DİĞER:	<input type="checkbox"/>							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 956/2022	Tarih: 20/04/2022						
	Yukarıda bilgileri verilen SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden Prof. Dr. Yusuf ÜSTÜN, Op. Dr. Murat GÖZÜKÜÇÜK, Doç. Dr. Selda KESKİN GÜLER tarafından yapılması planlanan ve Dr. Aybüke Keşer ABASIYANIK' ın Tez çalışması olan "Epileptik Gebelerde Hastalık Seyri İle İlaç Kullanımının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçlarına Etkisi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Uğur KOÇER							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Bircu DUYUR ÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Hülya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Güray SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN	Radyoloji	S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Yunus Emre BULUT	Halk Sağlığı	Ankara Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Öğr. Grv. Dr. Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Epileptik Gebelerde Hastalık Seyri İle İlaç Kullanımının Gebelik ve Yenidoğan Sonuçlarına Etkisi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-							
Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ	Göz Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aziz Mutlu BİRLAS	Genel Cerrahi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Muhammed KARABIYIK	Avukat	Ankara Barosu/Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müh. Alperen ORHAN	Biyomedikal Mühendisi	S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Mustafa Sıddık ÖZCAN	Öğretmen	Ankara Kız Anadolu İmam- Hatip Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

EK-2. Hasta Takip Formu

Epileptik Hasta Takip Formu

TARİH:	KULLANDIĞI AEİ ADI(ADLARI) VE DOZU:
AD-SOYAD:	
DOĞUM TARİHİ:	NÖBET TİPİ - SIKLIĞI:
YAŞI:	
BMI:	SON NÖBET:
SİGARA / ALKOL:	GEBELİKTE KAÇ KEZ NÖBET :
EĞİTİM DURUMU :	GEBELİK KOMPLİKASYONLARI :
EK HASTALIK - İLAÇ:	DOĞUMUN SONUCU :
AKRABALIK:	DOĞUMDA NÖBET?/ STATUS? :
AİLEDE EPİLEPSİ:	
SON ADET TARİHİ:	DOĞUM ZAMANI(PRETERM/TERM) :
GEBELİK SAYISI:	DOĞUM ŞEKLİ:
ÖNCEKİ GEBELİKLERİN SONUCU:	DOĞUM KOMPLİKASYONU :
ÖLÜ DOĞUM , NEONATAL ÖLÜM ÖYKÜSÜ:	BEBEĞİN CİNSİYETİ:
EPİLEPSİ BAŞLAMA YAŞI:	BEBEĞİN DOĞUM KİLOSU/BOYU/BAŞ ÇEVRESİ:
KAÇ YILDIR EPİLEPSİ:	
EPİLEPSİ ETİYOLOJİSİ:	
EPİLEPSİ TİPİ:	BEBEĞİN APGARI :
	BEBEKTE KONJ MALFORMASYON :
VAR İSE BT/MR/EEG:	
ÖNCEKİ GEBELİKTE EPİLEPSİ:	BEBEK YBÜ YE ÇIKTI MI:
	PERİNATAL ÖLÜM:(VARSA SEBEBİ)
AEİ KULLANIYOR MU:	

Kontrol Grubu Takip Formu

TARİH:	GEBELİK KOMPLİKASYONLARI :
AD-SOYAD:	
DOĞUM TARİHİ:	
YAŞI:	DOĞUMUN SONUCU :
BMI:	
SİGARA / ALKOL:	DOĞUM ZAMANI(PRETERM/TERM) :
EĞİTİM DURUMU :	
EK HASTALIK - İLAÇ:	DOĞUM ŞEKLİ:
AKRABALIK:	DOĞUM KOMPLİKASYONU :
SON ADET TARİHİ:	BEBEĞİN CİNSİYETİ:
GEBELİK SAYISI:	BEBEĞİN DOĞUM KİLOSU/BOYU/BAŞ ÇEVRESİ:
ÖNCEKİ GEBELİKLERİN SONUCU:	
ÖLÜ DOĞUM , NEONATAL ÖLÜM ÖYKÜSÜ:	BEBEĞİN APGARI :
	BEBEKTE KONJ MALFORMASYON :
	BEBEK YBÜ YE ÇIKTI MI:
	PERİNATAL ÖLÜM:(VARSA SEBEBİ)