

# Epilepsinin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

## The Effect of Epilepsy on Pregnancy Outcomes

Numan Çim<sup>1\*</sup>, Harun Egemen Tolunay<sup>1</sup>, Erbil Karaman<sup>1</sup>, Gülhan Güneş Elçi<sup>2</sup>, Şerif Aksin<sup>3</sup>, Barış Boza<sup>1</sup>, Sena Sayan<sup>2</sup>, Recep Yıldızhan<sup>1</sup>, İsmet Alkış<sup>1</sup>, Hanım Güler Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>2</sup>Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Van, Türkiye

<sup>3</sup>Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Epilepsili olguların yaklaşık %25'i reproduktif çağdadır. Günümüzdeki anti-epileptik ilaçlarla nöbetler kontrol altına alınmakta ve bu olgularda artmış oranda gebelik tercihi olmaktadır. Bu çalışmada epilepsili gebe olguların gebelik sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma epilepsi tanısı olan gebelerin dosya kayıtları üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Ocak 2009- Nisan 2014 tarihleri arasında toplam 43 epilepsi tanısı olan gebe kaydına ulaşıldı. Aynı tarih aralığında başvuran, sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, tekiz canlı gebeliği olan, benzer yaş ve gebelik haftadaki dosya kaydı tam olan 87 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grup demografik özellikler, gebelik haftası, doğum şekli, bebek 1. ve 5. dk Apgar skoru, doğum kilosu, epilepsi tanı süresi, nöbet sıklığı, kullandığı anti-epileptik ilaç, maternal komplikasyon, gebelik komplikasyonu yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Demografik yönden ve perinatal sonuçlar yönünden gruplar arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ), fakat abortus sayısı epilepsi tanılı gebe grubunda sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p:0,035$ ). Gruplar gebelik komplikasyonları bakımından karşılaştırıldığında, epileptik grupta oligohidroamnioz, preterm eylem, preeklampsi ve eklampsi oranları kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p:0,001$ ). Her iki grupta sezaryen ile doğum oranı yüksekti (% 68,4 ve %62,4). Epilepsili gebe olgularda en sık geçirilen nöbet türü jeneralize tonik-klonik nöbeti (%81,6). Epileptik nöbet sayısı arttıkça 5. dk Apgar skoru düşmekteydi. Olguların %26,3'ü ilaç kullanmazken, % 55,3'ü monoterapi, %18,4'ü ise politerapi almaktaydı.

**Sonuç:** Epilepsili gebelerde gebelikle ilişkili komplikasyonlar ve kötü perinatal sonuçlar daha yüksektir. Gebelikteki nöbet sayısı arttıkça, gebelik sonuçları olumsuz olarak etkilenmektedir. Bu olgulara gebelik öncesi iyi bir danışmanlık verilmeli ve nöbetsiz dönemde gebelik önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** epilepsi, konvülsiyon, epileptik nöbet, gebelik sonuçları, perinatal sonuçlar

### ABSTRACT

**Objective:** Approximately 25% of epilepsy cases are in reproductive ages; their seizures are kept under control by anti-epileptic drugs. We analyzed the pregnancy outcomes of epileptic pregnant.

**Materials and Methods:** This is a retrospective study. The study group was consisted of 43 epileptic pregnant. The control group was consisted of 87 non-epileptic pregnant. Groups were compared according to the demographic characteristics, gestational week, mode of delivery, Apgar scores at 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute, birth weight, the duration of epilepsy diagnosis, seizure frequency, used antiepileptic drug by the mother, maternal and pregnancy complications.

**Results:** The groups were similar in terms of demographic and perinatal outcomes ( $p<0,05$ ), but the number of abortions was significantly higher in the epileptic pregnant ( $p:0,035$ ). Pregnancy complications (oligohydroamnios, preterm labor, preeclampsia and eclampsia) were more detected in the epileptic group ( $p:0,001$ ). The cesarean delivery rate was high in both groups (68.4% and 62.4%). The most common type of seizure in the epileptic pregnant women was generalized tonic-clonic seizure (81.6%). As the epileptic seizure number increased, the Apgar score at 5<sup>th</sup> minute decreased. 26.3% of the cases were not taking drugs while 55.3% of them were taking monotherapy, and 18.4% of them were taking polytherapy in the period of the study.

**Conclusion:** In epileptic pregnancies, the rates of pregnancy related complications and poor perinatal outcomes are increased. As the number of seizures increases in pregnancy, pregnancy outcomes are adversely affected. These patients should be given good counseling before pregnancy and pregnancy should be recommended in a seizure-free period.

**Key Words:** epilepsy, convulsion, epileptic seizure, pregnancy outcomes, perinatal outcomes

## Giriş

Epilepsi prevalansı gelişmiş ülkelerde 5-9/1000'dir (1). Optimal medikal tedaviye rağmen, epilepsili olguların yaklaşık % 30'unda epileptik nöbetler görülmeye devam edecektir. Kontrolsüz epileptik nöbetler epilepsi ile ilişkili mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Epilepsiye bağlı mortalite riski, özellikle jeneralize tonik-klonik nöbet sıklığına bağlı olarak, bir dizi risk faktörü ile yılda yaklaşık %0,1-1'dir (2,3). Epilepsili olguların yaklaşık %25'i reproduktif çağda olup, günümüzde kullanılan anti-epileptik ilaçlar sayesinde epileptik nöbetler kontrol altına alınmakta ve bu olgular artmış oranda gebe kalmayı tercih etmektedir (4). Gebelerde ise epilepsi insidansı yaklaşık %0.3-0.7'dir. Epileptik nöbetler, gebe kadınlarda görülen en yaygın nörolojik komplikasyonlardan biridir. Gebelikte epilepsi, maternal morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli nedenler arasındadır ve birçok obstetrik soruna neden olmaktadır (5-7). Epilepsili kadınların çoğunda, gebelik döneminde nöbet sıklığında bir değişiklik olmasa da, yaklaşık 1/3'ünde epileptik nöbetler artabilmektedir. Çünkü östrojen ve progesteron nöronal uyarılabilirliği ve nöbet eşiğini değiştirebilmektedir. Gebelik öncesi nöbetsiz geçirilen süre gebelik döneminde olması muhtemel epileptik nöbetler için önemli bir uyarıcıdır (8). Gebelik öncesi ve gebelik döneminde kullanılan anti-epileptik ilaçlar, gebelikte geçirilen kontrolsüz nöbetler maternal komplikasyonlara ve kötü obstetrik sonuçlara neden olmaktadır (9).

Gebeliğin geç dönemlerinde ve doğumda meydana gelen epileptik nöbetler neticesinde fetal komplikasyonlar olabilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında; fetüsün otonomik veya metabolik etkilenmesi, fetal intrakranyal hemoraji, travma ve ölümler yer almaktadır (10).

Bu çalışmada, gebelik öncesi dönemde epilepsi tanısı alan gebe kadınların maternal ve fetal sonuçlarını sunmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, epilepsi tanısı olan gebelerin dosya kayıtları üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı alındı.

Ocak 2009- Nisan 2014 tarihleri arasında toplam 43 epilepsi tanısı olan gebe kaydına ulaşıldı. Beş olgunun dosya kaydında eksikler olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve 38 olgu üzerinden çalışmaya devam edildi. Epilepsi tanısı olan gebe

kadınlar çalışma grubunu oluşturdu. Aynı tarih aralığında başvuran, sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, tekiz canlı gebeliği olan, benzer yaş ve gebelik haftadaki dosya kaydı tam olan 87 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubu oluşturan olgular, pazartesi günleri polikliniğimize başvuran ve ICD koduna göre gebe tanısı olan olgular arasından bilgisayar yardımı ile rastgele seçildi. Her iki gruptaki olguların dosya kayıtlarında ilk trimesterde folik asit kullandığı tespit edildi.

Eklampatik nöbet, şüpheli nöbetler, psikiyatrik hastalık öyküsü veya tanısı olan olgular, dosya kaydı eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Her iki gruptaki olguların demografik özellikler (yaş, gravida, parite, abortus sayısı), gebelik haftası, doğum şekli, bebek 1. ve 5. dk Apgar skoru, doğum kilosuna, epilepsi tanı süresi, nöbet sıklığı, kullandığı anti-epileptik ilaç, maternal komplikasyon, gebelik komplikasyonu yönünden karşılaştırıldı.

**İstatistik Analiz:** Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %1 ve %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.21) istatistik paket programı kullanılmıştır.

## Bulgular

Epilepsi tanılı gebeler ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebeler demografik yönden karşılaştırıldığında, her iki grupta da yaş, gravida ve parite sayısı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ), fakat abortus sayısı epilepsi tanılı gebe grupta sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 0,  $55\pm 0,89$  ve  $0,27\pm 0,54$ ,  $p: 0,035$ ) (Tablo 1).

Her iki gruptaki olguların gebelik komplikasyonları bakımından karşılaştırılması tablo 2'de verilmiştir. Epileptik gebe grubundaki olgularda gebelik döneminde meydana gelen gebelik komplikasyonları incelendiğinde; %2,6 olguda kolestaz, %5,3 olguda oligohidroamnios, %18,4



Epileptik gebe grubunda gebelikte geçirilen nöbet sayısı doğum kilosu ve Apgar skoru ile korele edildiğinde; nöbet sayısı ile doğum kilosu ve 1. dk Apgar skorunda anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Ancak nöbet sayısı ile 5.dk Apgar skoru karşılaştırıldığında ise, nöbet sayısı arttığında 5. dk Apgar skorunda %18,5 oranında bir düşüş tespit edildi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

Epilepsili gebe olgular kendi içerisinde değerlendirildiğinde 38 olgunun 31'i (%81,6) jeneralize tonik-klonik (grand mal) nöbet geçirmekteyken, 6'sı (%15,8) absence (petit mal) nöbet, 1 olgu ise (%2,6) basit parsiyel nöbet geçirmekteydi (Tablo 5).

Epilepsili gebe olgular anti- epileptik ilaç kullanımı yönünden incelendiğinde 10 (%26,3) olgunun ilaç kullanmadığı, 21 (%55,3) olgunun monoterapi aldığı, 7 (%18,4) olgunun ise politerapi aldığı tespit edildi (Tablo 6). Monoterapide en sık kullanılan ilaç karbamazepin (%23,7) iken, levetirasetam (%7,9) ve valproik asit (%7,9) en az oranda kullanılan ilaçtı. Politerapide ise karbamazepin ve valproik asit kombinasyonu (%15,8) ile

karbamazepam ve levetirasetam kombinasyonu (%2,6) kullanılmaktaydı.

Epilepsili olguların hastanedeki 48 saatlik postpartum takip sürecinde %39,5 olguda herhangi bir epileptik nöbet olmadı. %26,3 olguda 1 nöbet, %23,7 olguda 2 nöbet, %5,3 olguda 3 nöbet ve %5,3 olguda ise 4 nöbet meydana geldi (Tablo 7).

Her iki olgu grubunda maternal ve fetal mortaliteye rastlanmadı.

## Tartışma

Normal gebeler ile karşılaştırıldığında, epilepsi tanısı olan gebelerde maternal mortalite 10 kat daha yüksektir (düzeltmiş OR, 11.46, %95 GA, 8.64-15.19) (11). Epilepsili gebe olgularda gebelik, doğum ve postpartum dönemde gebelikteki fizyolojik ve hormonal değişimler (östrojen ve progesteron seviyelerindeki değişimler) nedeniyle, anksiyete ve uykusuzluk nedeniyle epileptik nöbetlere yatkınlık olabilmektedirler. Bundan dolayı bu olguların dikkatli ve sık aralıklar ile takip

**Tablo 5.** Epilepsili gebe olguların nöbet türü

Epileptik nöbet türü			Total (n,%)
Jeneralize tonik-klonik nöbetler (Grand mal nöbet) (n,%)	Absence nöbetler (Petit mal nöbet) (n,%)	Basit parsiyel nöbetler (n,%)	
31 (%81,6)	6 (% 15,8)	1 (%2,6)	38 (%100)

Veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

**Tablo 6.** Epilepsili gebe olguların kullandıkları anti-epileptik ilaçlara göre dağılımı

İlaç	n (%)	
İlaç kullanımı yok	10 (%26,3)	
Karbamazepam	9 (%23,7)	Monoterapi
Lamotrigine	6 (%15,8)	
Valproik asit	3 (%7,9)	
Levetirasetam	3 (%7,9)	
Karbamazepin + Valproik asit	6 (%15,8)	Politerapi
Karbamazepin + Levetirasetam	1 (%2,6)	
Toplam	38 (%100)	

Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

**Tablo 7.** Epilepsili gebe olguların postpartum dönemde (ilk 48 saatteki) geçirdikleri epileptik nöbet sayısına göre dağılımları

		Post partum dönemdeki (ilk 48 saatteki) nöbet sayısı					Total
		0	1	2	3	4	
Olgu sayısı	n	15	10	9	2	2	38
ve yüzdesi	%	% 39,5	% 26,3	% 23,7	% 5,3	% 5,3	% 100,0

edilmesi gerekir. Ayrıca epileptik nöbetlerin de, morbidite ve mortalite oranı yüksek olası bir eklampitik nöbetten de ayırımının dikkatli bir şekilde yapılması gerekir.

Katz ve ark.'nın (12) gebelik ve doğum döneminde epileptik gebelerde nöbet sıklığını, risklerini ve nedenlerini araştırdıkları retrospektif çalışmalarında, %36 gebenin primer jeneralize epilepsi tanısına, %64 gebenin ise parsiyel epilepsi tanısına sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Primer jeneralize epilepsi tanılı gebelerin %12,5 (4 gebe)'i ise parsiyel epilepsili gebeler ile karşılaştırıldığında gebelik ve doğum döneminde epileptik nöbet geçirmiştir. Bu olguların nöbet türü incelendiğinde, bu olguların 3'ü jeneralize tonik-klonik nöbet geçirirken, 1 olgu ise myoklonik türde nöbet geçirmiştir. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar primer jeneralize epilepsinin gebelik ve doğum döneminde meydana gelebilecek epileptik nöbetler için risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızdaki epilepsili gebe olgular değerlendirildiğinde; olguların %81,6'sının jeneralize tonik-klonik (grand mal) nöbet geçirdiğini, %15,8'inin absence (petit mal) nöbet ve %2,6'sının ise basit parsiyel nöbet geçirdiği tespit edildi ve bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

Epilepsi gebe kadınlarda küçük ama önemli olan olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabilmektedir. Yapılan bir meta-analizde epilepsili gebelerde spontan düşük (OR 1,54, %95 GA, 1,02-2,32; I<sup>2</sup>: %67), antepartum hemoraji (OR 1,49, %95 GA, 1,01-2,20; I<sup>2</sup>: %37), post partum kanama (OR 1,29, %95 GA, 1,13-1,49; I<sup>2</sup>: %41), hipertansif hastalıklar (OR 1,37, %95 GA, 1,21-1,55; I<sup>2</sup>: %23), doğum eylemi induksiyonu (OR 1,67, %95 GA, 1,31-2,11; I<sup>2</sup>: %64), sezaryen ile doğum (OR 1,40, %95 GA, 1,23-1,58; I<sup>2</sup>: %66) ve preterm doğum oranlarının arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu kadınlarda normal gebelere göre fetal gelişim geriliğinin de daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (OR 1,26, %95 GA, 1,20-1,33; I<sup>2</sup>: %1) (13).

Chen ve ark. (14) epileptik olan ve olmayan kadınlarda fetal büyüme geriliği riskini araştırdıkları meta-analizlerinde; epilepsinin fetal gelişme geriliği riski ile ilişkili olduğunu, bu riskin epileptik kadınlarda olmayanlara göre 1.28 kat yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (%95 GA 1,09–1,50, p<0,05). Yine aynı meta-analizde anti-epileptik kullanan kadınlar epileptik olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında, anti-epileptik ilaç kullanımının fetal gelişme geriliği ile anlamlı ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (OR 1,26, %95 GA 1,13–1,41, p<0,05). Çalışmamızda epileptik gebe grubunda kolestaz, oligohidroamnios, preterm eylem, preeklampsi, ve eklampsi gelişen gebe

oranlarının kontrol grubundaki kadınlara göre daha fazla olduğunu tespit ettik (p: 0,001, ki-kare: 0,937). Ayrıca epilepsi tanılı gebelerin demografik özellikleri incelendiğinde kontrol grubuna göre abortus ile sonuçlanan gebelik sayısının daha fazla olduğunu tespit ettik (p<0,05). Fakat literatürden farklı olarak her iki gruptaki gebe olgulardan doğan bebeklerin doğum ağırlıkları benzerdi ve her iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05). Gebelik öncesi dönemdeki nöbetler gebelik dönemindeki meydana gelecek nöbetler için önemli bir öngörüdür. Epileptik nöbet sıklığı da gebeliğin seyrini ortaya koymakta ve gelişebilecek fetal ve maternal komplikasyonlar için önemli bir uyaran olmaktadır.

Farklı nöbet tiplerinin gebelik üzerine olan etkisini belirlemek zordur. Genel olarak fokal nöbetlerin fetüs üzerine etkisinin daha az olduğu tahmin edilmektedir. Fakat fokal nöbetlere bilinç kaybının etki etmesi veya eş zamanlı meydana gelen travmalar olması durumunda ise fetüsün olumsuz etkilenme riski artmaktadır. Jeneralize tonik-klonik nöbetler de ise travma ihtimaline ek olarak, oksijen saturasyonunda, elektrolit seviyesinde ve kan basıncında değişiklikler olmaktadır. Bu durum neticesinde fetal olumsuz etkilenmeler görülebilmektedir (15). Lima ve ark. (16) gebe ratlar üzerinde yapmış oldukarı çalışmada, gebelik dönemindeki jeneralize tonik-klonik nöbetlerin in utero dönemdeki etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda konvülsiyon geçiren gebe ratların plasentalarında iskemik infarkt alanları tespit etmişlerdir. Ayrıca bu ratlardan doğan yavrularda motor koordinasyon kısıtlılığı ve hareketsizliğin de yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Epileptik nöbetler arttıkça kan basıncı, oksijen basıncındaki değişikliklerin yanında plasentada da meydana gelen infarktlar anne ile fetüs arasındaki besin ve oksijen alış-verişini olumsuz yönde etkilemektedir. Çalışmamızda epileptik gebe grubunda nöbet sayısının artması ile doğumda bebeğin 5. dk Apgar skorunun olumsuz şekilde etkilediğini tespit ettik. Bu gebelerin travay takibi yapılırken fetüs dikkatli şekilde monitörize edilmelidir.

Razaz ve ark. (17) anti-epileptik ilaç kullanan ve kullanmayan epilepsili kadınlarda gebelik ve perinatal sonuçları inceledikleri çalışmalarında, epilepsili kadınların %42,2'sinin gebelikten 1 ay önce veya gebelik döneminde ilaç kullandığını, anti-epileptik ilaçlar arasında lamotrigine (%46,1) ve karbamazepinin (%30,7) en sık kullanılan ilaçlar olduğunu, %13,1 kadının ise birden fazla anti-epileptik ilaç kullandığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada epileptik gebelerin normal gebeler ile

karşılaştırıldığında, preeklampsi (OR, 1,24; %95 GA, 1,07- 1,43), maternal enfeksiyon (OR, 1,85; %95 GA, 1,43- 2,29), plasenta dekolmanı (OR, 1,68; %95 GA, 1,18- 2,38), doğum indüksiyonu (OR, 1,31; %95 GA, 1,21- 1,40), elektif sezaryen (OR, 1,58; %95 GA, 1,45- 1,71), ve acil sezaryen (OR, 1,09; %95 GA, 1,00- 1,20) riskinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca epileptik gebelerde postpartum kanama riskinin epileptik olmayanlara göre, anlamlı olmasa da, arttığını tespit etmişlerdir (OR, 1,11, %95 GA, 0,97-1,26). Prematür membran rüptürü riskinin ise artmadığını bulmuşlardır. Ölü doğum oranının epileptik gebelerde daha yüksek olduğunu da tespit etmişlerdir (%0,6' ya %0,3). Anti-epileptik ilaç kullanan gebelerde artmış doğum indüksiyonu riski ve istatistiksel şekilde anlamlı olmasa da, preeklampsi riskinin fazla olması dışında, olumsuz perinatal sonuçların olmadığını tespit etmişlerdir. Valproik asit kullanan epileptik gebelerde fetal malformasyon oranlarının yüksek olduğunu (% 10,6) tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki epilepsili gebe olgular ilaç kullanımı yönünden değerlendirildiğinde literatür ile benzer sonuçlar tespit edildi. Çalışma grubumuzdaki epilepsili gebe olgulardan %26,3 olgunun anti-epileptik ilaç kullanmadığını, % 55,3 olgunun monoterapi aldığını, %18,4 olgunun ise politerapi aldığını tespit ettik. Monoterapide en sık kullanılan ilacın karbamazepin (%23,7) olduğunu, literatürden farklı olarak lamotriginin % 15,8 oranla monoterapide ikinci sıklıkta kullanılan ilaç olduğunu tespit ettik. Politerapi alan epileptik gebe olgu oranımızın oranı ise % 18,4'tü ve bu da literatür ile benzerdi. Literatürden farklı olarak hem epileptik gebe grubunda, hem de sağlıklı gebe grubunda fetal anomaliye rastlanılmadı. Çalışmamızda yer alan olgu sayısının az olması fetal anomaliye rastlanılmamasının bir nedeni olabilir. Nöral tüp defekti yapma ihtimali yüksek olan valproik asit kullanımı bizim çalışmamız da düşük oranda idi. Ayrıca tüm gebe olgularımızın gebeliğin ilk trimesterinde folik asit kullandığını dosya kayıtlarından tespit ettik. Bu nedenlerin özellikle nöral tüp gelişimi ile ilgili anomalileri engelleyici rollerinin olabileceği görüşündeyiz.

Epilepsili gebelerin takip edildiği bir başka çalışmada ise, yazarlar lamotrigine alan gebe kadınlarda nöbetsiz geçirilen dönemin valproik asit, karbamazepin ya da fenitoin alan gebe kadınlar ile karşılaştırıldığında daha az olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca lamotrigine alan gebe kadınlarda diğer anti-epileptik ilaçları alan gebe kadınlardan daha fazla jeneralize tonik-klonik nöbet tespit etmişlerdir (18).

Barroso ve ark. (19) yaptıkları çalışmada, çalışma grubundaki epileptik kadınların %60'ının antenatal dönemde nöbet geçirmiştir. Bu kadınların %39'u çoklu anti-epileptik ilaç alırken, %61' i ise tekli anti-epileptik ilaç almaktaydı. En sık kullanılan ilaç ise fenobarbitaldi. Bu çalışmada epileptik kadınların %98,8'i canlı doğum yaparken, %1,2'sinde ise ölü doğum gerçekleşmiştir. Epileptik ve epileptik olmayan kadınlar fetal anomali yönünden değerlendirildiğinde, major konjenital anomali oranları her iki grupta benzer iken (%12,2' ye %6,3, p:0,05), minor konjenital anomali epileptik grupta daha yüksek tespit edilmiştir (%6,1'e %1,6, p:0,03). Ayrıca yazarlar anti-epileptik ilaç maruziyetinin yenidoğan döneminde hemorajik olayların ortaya çıkması ve neonatal mortalite ile ilişkili olduğunu da ifade etmişlerdir. Meador ve ark.'nın (20) reproduktif dönemde anti-epileptik kullanan kadınların çocuklarında kognitif sonuçları araştırdıkları çalışmalarında, fetal valproik asit maruziyeti olan çocuklarda diğer anti-epileptik ilaçlara (karbamazepin, lamotrigin ve fenitin gibi) fetal maruz kalan çocuklara kıyasla 6 yaşına kadar IQ düzeyinin (7-10 puan) düştüğünü, sözel yetenek, hafıza ve yürütücü işlevlerin daha kötü olduğunu tespit etmişlerdir. Anti-epileptik ilaçlar reçete edilirken, olguların geçirdikleri nöbetler, nöbetlerin maternal ve fetal etkileri, anti-epileptik nöbetlere bağlı fetal anomali ihtimali ve bu ilaca intra uterin dönemde maruz kalan çocukların yaşamın ileri dönemdeki mental ve motor kapasiteleri üzerindeki yan etkileri de düşünülerek reçete edilmelidir.

Katz ve ark. (21) yaptıkları çalışmada epileptik kadınlarda sezaryen doğum oranlarının (%17,3) epileptik olmayan kadınlardan (%11,5) daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (p<0,05). Muhtemel sezaryen nedenleri olan anormal prezantasyon, doğum indüksiyonu vs. nedenler değerlendirildikten sonra, epilepsinin sezaryen doğum için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir. Aynı çalışmada konjenital malformasyon oranlarının epileptik kadınlarda 2 kat daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (%7,7'ye % 3,8, p<0,01). Perinatal sonuçlar yönünden değerlendirildiğinde, epileptik ve non-epileptik grupta doğum ağırlığı, Apgar skoru ya da perinatal mortalite bakımından benzer sonuçlar bulunmuştur (p>0,05). Bu çalışmanın sonucunda tedavi edilen epileptik gebe kadınlarda; gestasyonel diabetes mellitus (GDM), sezaryen doğum ve fetal konjenital anomali dışında, olumsuz maternal ve perinatal sonuçların görülmediğini belirtmişlerdir. Literatür ile benzer şekilde çalışma grubumuzdaki

epilepsili gebe olguların doğum şekli incelendiğinde sezaryen oranının yüksek olduğunu (%68,4) tespit ettik. Aynı şekilde sağlıklı gebe grubunda da sezaryen ile doğum oranı yüksek oranda (%59,8) idi. Her iki olgu grubu doğum şekli yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiki anlamlı farklılık yoktu ( $p:0,358$ , ki-kare: 0,844). Literatürde bildirildiği gibi çalışma grubumuzdaki olguların perinatal sonuçları da benzer idi. Her iki gruptaki kadınlardan doğan bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorları karşılaştırıldığında da benzer sonuçlar tespit edildi ( $p<0,05$ ). Fakat epileptik gebe grubunda nöbet sayısının artmasının 5. dakika Apgar skorunda düşüşe neden olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak, gebelik ve postpartum dönem vücutta çeşitli fizyolojik değişikliklerin olduğu bir dönemdir. Bu dönemde hormonal ve metabolik değişikliklerin yanı sıra, anksiyete ve uykusuzluk da epileptik nöbetleri tetikleyebilmektedir. Epilepsili gebe olgular değerlendirilirken, eklampsi ve intrakranyal patolojilerden ayırıcı tanısının iyi yapılması gerekir. Gebelik öncesi dönemde nöbetsiz geçirilen süre, gebelik döneminde meydana gelebilecek epileptik nöbetlerin öngörüsünde önemli bir işarettir. Gebelik döneminde geçirilen nöbet sayısı ve nöbet türü de gebelik prognozunu belirlemektedir. Anti-epileptik ilaçlar kullanılırken, bu ilaçların fetüs üzerindeki yan etkileri göz önünde bulundurulmalı, maternal stabilizasyonu sağlayacak, nöbetleri kontrol altına alacak, uygun ilaçlar seçilmelidir. Epilepsinin maternal-fetal morbidite ve mortaliteliteye yol açan kronik sistemik bir hastalık olduğu unutulmamalıdır. Gebelik planlaması epileptik nöbetlerin kontrol altına alındığı dönemde olmalıdır. Gebe olgularda ise nöbetlerin kontrol altına alınması çok önemlidir. Bu olguların perinatal takipleri sıkı bir şekilde olmalı ve nörolog ile koordineli bir şekilde takip edilmelidir.

## Kaynaklar

- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 193-198.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.
- Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy *Lancet* 2011; 378(9808): 2028-2038.
- Tatum WO. Use of antiepileptic drugs in pregnancy. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(7): 1077-1086.
- Brosh K, Matok I, Sheiner E, Koren G, Wiznitzer A, Gorodischer R, et al. Teratogenic determinants of first-trimester exposure to antiepileptic medications. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011; 18: 89-98.
- Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009; 116(13): 1736-1742.
- Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014; 55(7): 72-74.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73(2): 133-141.
- Al Wattar BH, Placzek A, Troko J, Pirie AM, Khan KS, McCorry D, et al. Variation in the reporting of outcomes among pregnant women with epilepsy: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195: 193-199.
- Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology* 1998; 51(3): 904-906.
- MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity during Delivery Hospitalization among Pregnant Women with Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015; 72(9): 981-988.
- Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery. *Seizure* 2003; 12(4): 217-219.
- Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386(10006): 1845-1852.
- Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; Jun 23.
- Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015; 28: 35-38.
- Lima DC, Vale TG, Arganãraz GA, Varella PP, Frussa-Filho R, Cavalheiro EA, et al. Behavioral evaluation of adult rats exposed in utero to maternal epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2010; 18(1-2): 45-49.

17. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurology* 2017; 74 (8): 983-991.
18. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54(9): 1621-1627.
19. Barroso FV, Araujo Júnior E, Guazelli CA, Santana EF, Rolo LC, Martins Mda G, et al. Perinatal outcomes from the use of antiepileptic drugs during pregnancy: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(12): 1445-1450.
20. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3): 244-252.
21. 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; 19(1): 21-25.