

GEBELİK VE EPİLEPSİ: 44 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Rıza MADAZLI, Mahmut ÖNCÜL, Mustafa ALBAYRAK, Seyfettin ULUDAĞ, Esat EŞKAZAN, Vildan OCAK

Background and Design.- Epilepsy is the most frequent neurologocical disorder after migraine during pregnancy. In this report, we aimed to determine the situation of epilepsy and pregnancy patients and share our clinical experiences in our country that pre-pregnancy consultation is insufficient.

44 epilepsy and pregnancy patients, whose gestational surveys were made at Cerrahpaşa Faculty of Medicine Department of Obstetric and Gynecology, were involved. The cases were evaluated by demographic characteristics like age, parity, gravida as well as how many years they had epilepsy, the last time of their seizure and the epileptic drugs they used before pregnancy.

Results.- The mean delivery week was 39±0.7 weeks, and birth weight was 3291±474g. The mean epilepsy period was 11.7±9 years and epilepsy type was grand mal in 79.6%, petit mal in 4.5%, partial epilepsy in 15.9%. It was found that 24 of the 44 (54.5%) epilepsy and pregnancy patient had seizure during their follow-up. The seizures were more often seen during first 12 weeks and the patients that stopped taking antiepileptic drug treatment. 9 of the 11 patients (81.8%) that discontinued receiving drugs had an epileptic seizure. It was seen that only 22 epileptic pregnant patient had pre-pregnancy consultation.

Conclusion.- The major goal in the follow-up of pregnancy and epilepsy patients should be taking seizures under control with minimum drugs. It can be possible to obtain good outcome almost like general population with appropriate approach and follow-up strategies.

Madazlı R, Öncül M, Albayrak M, Uludağ S, Ocak V, Eşkazan E. Pregnancy and epilepsy: Evaluation of 44 patients. Cerrahpaşa J Med 2004; 35: 126-130.

Epilepsi tanı ve tedavisindeki ilerlemeler, epilepsili kadınların pek çoğunun normal bir hayat sürmesine ve gebe kalmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde epilepsi migrenden sonra gebelikte en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Geniş epidemiolojik çalışmalar epilepsi prevalansının 6.8/1000 oranında bulunduğunu ve gebeliklerin % 0.3 ile %0.5'nin epilepsi ile birlikte olduğunu göstermektedir.¹ Epileptik gebeler, kullandıkları antiepileptik ilaçların (AEİ) fetus üzerine olan olası olumsuz etkileri, konvülsiyon sıklıklarının artabileceği ve epilepsi dahil çocuklarında oluşabilecek olumsuzluklar açısından endişe duymaktadır. Bu endişelerinde de haklı oldukları konular mevcuttur. Antiepileptik ilaçların konjenital malformasyon riskini arttırdığı bilinmektedir.^{2,3} Buna karşılık gebelikte oluşan konvülsiyonların da anne ve fetus açısından riskler taşıdığı da bir gerçektir.⁴ Epilepsi ve gebelik olgularında düşük, ölü doğum,

erken doğum, intrauterin gelişme geriliği ve yenidoğanda uzun dönemde mental ve psikomotor retardasyon risklerinde artış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.⁵⁻⁷ Dolayısıyla, epilepsi ve gebelik kendine özgü riskler taşıyan, anne ve fetus açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için uygun yaklaşım, bilgi birikimi ve ekip çalışması gerektiren bir durumdur.

Epileptik kadınlarda gebelik açısından olumlu sonuçların elde edilebilmesi için en önde gelen koşul, gebeliğin planlanarak yapılmasıdır. Planlı gebelik, gebelik öncesi danışmaya olanak sağlar. Gebelik öncesi danışma da, antiepileptik ilaçların düzenlenmesine, fetal malformasyonlar ve özellikle nöral tüp defektleri açısından folik asit profilaksisine, gebeliğin epilepsi ve epilepsinin gebelik üzerine etkilerinin aileye anlatılmasına olanak sağlar.

***Anahtar Kelimeler:** Gebelik, Epilepsi; **Key Words:** Pregnancy, Epilepsy; **Alındığı Tarih:** 6 Aralık 2004; Prof. Dr. Rıza Madazlı, Dr. Mahmut Öncül, Dr. Mustafa Albayrak, Prof. Dr. Seyfettin Uludağ, Prof. Dr. Vildan Ocak: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul; Prof. Dr. Esat Eşkazan: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Rıza Madazlı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2004v35/s3/043a4.pdf>

Çalışmamızda, gebelik öncesi danışmanın yetersiz olduğu ülkemizde epilepsi ve gebelik olgularının mevcut durumunu ve klinik deneyimlerimizi sunmayı amaçladık. Ayrıca, bu konuyla ilgili tartışılmalı konuları verilerimize dayanarak irdelemeyi ve epilepsi ve gebelik olgularına uygun yaklaşımı güncel bilgiler ışığı altında derlemeyi hedefledik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gebelik takipleri yapılan 44 epilepsi ve gebelik olgusu irdelendi. Olguların epilepsi tanıları fakültemiz veya diğer sağlık kurumlarında çalışan uzman hekimler tarafından konulmuştu. Epilepsi tanıları bu konuda uzman hekimler tarafından konulmayan veya uzun yıllar önce şüpheli epilepsi atağı hikayesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, gravida, parite gibi demografik özellikleri yanı sıra epilepsi türleri, kaç yıldır epilepsi hastası oldukları, gebelik öncesi en son ataklarının zamanı, gebelikten önce kullandıkları antiepileptik ilaçlar ve gebelik öncesi epilepsilerinin durumları değerlendirildi. Gebelik öncesi danışma yapıp yapılmadığı, folik asit profilaksisi mevcudiyeti ve gebe kaldıklarında AEİ bırakımı sorgulandı. Ayrıca gebelik süresince AEİ ilaç değişimi ve gebelikte atak geçirip geçirmediği değerlendirildi. Fetal malformasyonlar, abortus, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, ante ve erken neonatal ölüm ve erken neonatal problemler irdelendi. Erken doğum 35 haftadan önceki doğumlar ve intrauterin gelişme geriliği ise doğum haftasına göre %10 persantilin altındaki doğumlar olarak tanımlandı. Olguların doğum şekli, doğum haftaları, doğum kiloları ve 5. dakika Apgar skorları da değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

Olguların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Olguların ortalama doğum haftası 39±0.7 hafta, ortalama doğum kilosu 3291±474 gram olarak saptandı. Intrauterin gelişme geriliğine rastlanmadı ve 35. gebelik haftasından önce erken doğum oranı %4.5 olarak belirlen-

di. Erken doğum yapan olgulardan (26 ve 33. gebelik haftaları) 26. gebelik haftasında doğanı ilk 24 saat içinde respiratuar distres sendromundan kaybedildi. Yenidoğanların hiçbirinde majör veya minör anomali saptanmadı.

Tablo 1. Olguların klinik özellikleri

N	44
Yaş (ort±sd)	26.5±7.7
Parite (ort±sd)	0.4±0.6
Epilepsi süre (yıl, ort±sd)	11.7±9.0
Doğum hafta (ort±sd)	39±0.7
Doğum kilo (gram, ort±sd)	3291±474
Intrauterin gelişme geriliği (n, %)	-
Erken doğum (<35 gebelik haftası) (n, %)	2 (4.5)
Perinatal mortalite (n, %)	1 (2.2)

Gebelerin ortalama epilepsi süresi 11.7±9 yıl (en az 1, en çok 33 yıl) olarak saptandı. Epilepsi tipi, olguların %79.6'sında (35/44) grand mal, % 4.5'inde (2/44) petit mal ve % 15.9'unda (7/44) parsiyel epilepsi olarak belirlendi. Gebe kalmadan önceki en son epilepsi atağının, olguların %47.7'sinde (21/44) gebelik öncesi bir yıl içinde, %31.8'inde (14/44) 1 ile 5 yıl arasında ve %20.5'inde (9/44) 5 yıldan daha uzun süre önce olduğu gözlemlendi.

Gebelik öncesi kullanılan AEİ dağılımı Tablo 2'de özetlendi. Olguların %75'inde (33/44) monoterapi, %25'inde (11/44) ise politerapi uygulandığı belirlendi. Epileptik gebelerin 11'inin (%25) gebe kalmadan önceki 6 ay içinde veya gebe kaldığını anlayınca kullandığı AEİ tedavisini bıraktığı saptandı. Antiepileptik ilaç tedavisini kesen 11 olgunun 9'unun (% 81.8) gebeliklerinde epileptik atak geçirdiği belirlendi. Gebeliklerinde AEİ tedavisini bırakan olguların hepsinde nörolojik konsültasyon sonrası tekrar antiepileptik ilaç tedavisine başlandı. Gebelik öncesi iki antiepileptik ilaç ile politerapi uygulanan gebelerden 5'inde gebelik sırasında antiepileptik ilaç tedavisinde değişiklik yapılarak monoterapiye geçildiği ve bu

gebelerden 2'sinde de (%40) epilepsi atağı geliştiği belirlendi.

Tablo 2. Gebelik öncesi kullanılan AEİ dağılımı

İlaç	N	%
Karbamazepin	21	47.5
Valproat sodyum	10	22.7
Barbexaclone	1	2.3
Lamotrigine	1	2.3
Karbamazepin+Valproat sodyum	4	9.1
Valproat sodyum+Barbexaclone	2	4.6
Fenitoin sodyum+Barbexaclone	2	4.6
Karbamazepin+Vigabatrin	1	2.3
Karbamazepin+Barbexaclone	1	2.3
Valproat sodyum+Fenitoin sodyum	1	2.3

Tablo 3. Gebelikleri süresince atak geçiren olguların özellikleri

Atak geçirme gebelik haftası	n/N	%
<12 hafta	14/24	58.3
13-24 hafta	8/24	33.3
>24 hafta	2/24	8.4

Atak sayısı	n/N	%
1	19/24	79.1
2	3/24	12.5
3 ve üzeri	2/24	8.4

AEİ tedavisi	N	n	%
Bırakanlar	11	9	81.8
Değişiklik	5	2	40
Altında	28	13	46.4

Çalışma grubunu oluşturan 44 gebelik ve epilepsi olgusunun 24'ünün (%54.5) takipleri sırasında epileptik atak geçirdikleri gözlemlendi. Gebelikleri süresince atak geçiren olguların özellikleri Tablo 3'te özetlendi. Atakların en

sık ilk 12 hafta içinde ve AEİ tedavisini kesen gebelerde geliştiği saptandı.

Serimizdeki epileptik gebelerin 22'sinin (%50) gebe kalmadan önce danışma aldığı saptandı. Gebelik öncesi danışma alan epileptik kadınların tamamına gebe kalmadan önce folik asit profilaksisine başlandığı ve gebelik sürelerince AEİ tedavilerini kesmedikleri belirlendi. Gebelik öncesi danışma almayan olguların ise %50'sinin (11/22) gebe kalınca ilaç tedavilerini bıraktıkları gözlemlendi.

Takip ettiğimiz olguların hiçbirinde erken postpartum dönemde epileptik atak gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Epilepsi ve gebelik olgularının çok önemli bir kısmı (%90'dan fazla) sorunsuz sonuçlanmaktadır.⁵ Takip ettiğimiz gebelik ve epilepsi olgularının da perinatal sonuçlarına baktığımızda genel populasyon ile benzer bulgular saptanmıştır. Ancak, epilepsi ve gebelik olgularında fetal kayıp, konjenital malformasyon ve psikomotor gelişim bozukluğu oranlarının genel populasyona kıyasla arttığı bilinen bir gerçektir.^{5,6,8} Epilepsi olgularında düşük ve erken doğuma bağlı fetal kayıp oranları 3 ile 5 kat daha yüksek bildirilmektedir.⁵ Major konjenital malformasyonlar (kalp, orofasiyel defektler, nöral tüp defekti, intestinal atrezi ve ürogenital anomaliler) yaklaşık 2, minor anomaliler ise 3 kat daha yüksektir.^{1-3,9} Bazı çalışmalarda epileptik anne çocuklarının psikomotor ve zeka gelişimlerinin kontrol olgulara kıyasla az da olsa daha geri olduğu ortaya konmuştur.⁷ Konjenital malformasyonlara yol açabilecek etkenler olarak, AEİ'ler, epileptik ataklar ve maternal genler (epilepsiye de neden olabilen) üzerinde durulmaktadır. Bahsedilen faktörler içinde malformasyonlar ile ilişkisi en açık şekilde ortaya konulan antiepileptik ilaç kullanımıdır.⁵ Kullanılan klasik AEİ'ler (karbamezapin, fenobarbital, fenitoin, primadon, valproat) fetusa etkileri açısından D kategorisinde olup, fetusa teratojenik etkili oldukları kabul edilen ancak faydaları zararlarından fazla olduğundan gebelikte kullanılabilen ilaçlardır.¹⁰ Konjenital malformasyon riski kullanılan antiepileptik ilaç sa-

yısı (politerapi ve monoterapi) ve dozundaki artış ile orantılı olarak da artmaktadır.¹¹ Takip ettiğimiz olgularda major anomali gözlemedik. Ancak büyük serilerde AEİ ile konjenital anomaliler arasındaki ilişki çok net olarak ortaya konulduğundan, anomali saptanmamasının olgu sayımızdaki azlıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Gebelikte epileptik atak sıklığının %48-57 olguda değişmediği, %25-33'ünde arttığı, %9-22'sinde ise azalma gösterdiği bildirilmektedir.¹² Çalışma grubumuzu oluşturan 44 gebelik ve epilepsi olgusunun %55'inin takipleri sırasında epileptik atak geçirdikleri gözlemlendi. Atak sıklığı üzerine etkili faktörlerden biri hormonal değişikliklerdir. Östrojen ve progesteron hormonlarındaki artış ve oynamalar epileptik atakların oluşumuna ve sıklığına etki etmektedir.¹³ AEİ seviyelerinin plazma hacminin, hepatic ve renal kan akımının artması ve plazma proteinlerinin azalmasına bağlı olarak değişikliklere uğraması da epileptik atak sıklıkları üzerine etkili olmaktadır. Epileptik atakların artmasında etkili belki de en önemli faktör gebelikte ilaç kullanımının bırakılmasıdır. Anne adayları özellikle gebeliğin ilk 3 ayında kullanılacak ilaçların çocukları üzerine olabilecek olumsuz etkilerini önleyebilmek için AEI kullanımını bırakmaktadır. Çalışma grubumuzdaki gebelerin %25'nin gebe kalınca AEI kullanımını bıraktıkları ve bunların %82'sinin de atak geçirdiği saptanmıştır. Nispeten takipli ve prekonsepsiyonel danışmanın olduğu grubumuzda dahi ¼ oranında ilaç bırakımı, ülkemiz genelinde bu oranın daha da yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Prekonsepsiyonel danışma epilepsi ve gebelik olgularının takibinde en önemli aşamadır. Prekonsepsiyonel danışmanın olabilmesi için gebeliklerin planlı olması gerekir. Dolayısıyla, epileptik bir kadının gebeliği mutlaka planlı olmalı ve gebe kalmadan önce doktoruna başvurmalıdır. Prekonsepsiyonel danışma ile gebeliği planlayan çiftlerin konu ile ilgili soruları cevaplandırılıp kaygıları giderilir. Gebelikte ilaç kullanımının gerekliliği vurgulanır. AEİ dozları düzenlenir, mümkünse tek ilaç ve en az miktardaki doza inilir. AEİ'ler üzerindeki oynama-

malar gebe kalmadan önce yapılmalıdır.¹⁴ Gebe kalıdıktan sonra ilaç miktarları ve sayısı ile oynanmamalıdır. Çalışma grubumuzda da gebeliğinde antiepileptik ilaçlar üzerinde değişiklik yapılan olguların %40'ında epileptik atak geliştiği gözlemlenmiştir. Prekonsepsiyonel danışmanın bir diğer yararı da folik asit profilaksisine olanak sağlamasıdır. Prekonsepsiyonel 4 mg folik asit kullanımının nöral tüp defekti oluşumunu %50 oranında azalttığı bildirilmektedir.¹⁵ Ancak bu etkisini gösterebilmesi için folik asitin gebeliğin 3 ile 8. haftalarında kullanılması gerekmektedir. Gebeliğin 3. haftası adet rötüründen önce olduğundan, gebe kalmayı planlayan epileptik kadınlar gebeliği planladıkları ay folik asit kullanımına başlamalıdır. Olguların serum folat düzeyi ölçümü yapılmamıştır fakat literatürde önerilen dozda folik asit profilaksisi, prekonsepsiyonel danışma alan gebelerin %50'sine başlanmıştır. Çalışmamızda prekonsepsiyonel danışmanın önemi de ortaya konmuştur. Serimizdeki epileptik gebelerin %50'sinin gebe kalmadan önce danışma aldığı ve prekonsepsiyonel danışma alan gebelerin tamamının folik asit profilaksisine başlayarak gebelikleri süresince de AEİ tedavilerini kesmedikleri gözlemlendi.

Epilepsi ve gebelik olgularının takibinde ana hedef mümkün olan en düşük ilaç miktarı ile epileptik atakların iyi kontrolüdür. Bu amaçla ulaşabilmek için gebelik öncesi etkin ilaç dozu belirlenerek gebe kalınması sağlanmalıdır. Ataklara yol açabilecek uykusuzluk, stres gibi faktörler giderilmeye çalışılmalı ve AEİ kullanımına gebeliklerinde de devam etmeleri sağlanmalıdır. Prekonsepsiyonel danışma ile gebeliği planladıkları ay günde 4-5 mg folik asit profilaksisine başlanmalıdır. Gebeliklerinin takibinde de özellikle konjenital anomamiler açısından dikkatli takip edilmeli ve bu konuda deneyimli kişiler tarafından özellikle 12-13 ve 18-22. gebelik haftaları arasında ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Doğum eylemi epileptik atak oluşumu açısından özellikle riskli bir dönem olup atak geçirme olasılığı yaklaşık 9 kat artmaktadır.¹⁶ Dolayısıyla doğum eylemi sırasında da dikkatli davranılmalı ve gebeleri mümkün olduğunca stres, uykusuzluk ve açlıktan uzak tutmaya çalışılmalıdır.

Sonuç olarak, gebelik ve epilepsi olguları kendine özgü riskler içeren gebeliklerdir. Bu olguların takibi bu konuda deneyimli obstetrisyen ve nörolog tarafından iyi bir ekip çalışması gerektirmektedir. Uygun yaklaşım ve takip ile hemen hemen genel populasyona benzer olumlu sonuçlar elde etmek mümkün olabilmektedir.

ÖZET

Epilepsi migrenden sonra gebelikte en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Çalışmamızda Cerrahpaşa tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalında gebelik takipleri yapılan 44 epilepsi ve gebelik olgusu irdelendi. Olguların ortalama doğum haftası 39 ± 0.7 hafta, ortalama doğum kilosu 3291 ± 474 gram olarak saptandı. İntrauterin gelişme geriliğine rastlanmadı. Gebelerin ortalama epilepsi süresi 11.7 ± 9 yıl, epilepsi tipi %79.6'sında (35/44) grand mal, %4.5'inde (2/44) petit mal ve %15.9'unda (7/44) parsiyel epilepsi olarak belirlendi. Çalışma grubunu oluşturan 44 gebelik ve epilepsi olgusunun 24'ünün (%54.5) takipleri sırasında epileptik atak geçirdikleri gözlemlendi. Epileptik atakların en sık ilk 12 hafta içerisinde ve AEİ tedavisini kesen gebelerde geliştiği saptandı. Gebe kalmadan önceki 6 ay içerisinde veya gebe kaldığını anlayınca kullandığı AEİ tedavisini kesen 11 olgunun 9'unun (81.8) gebeliklerinde epileptik atak geçirdiği belirlendi. Epileptik gebelerin 22'sinin (%50) gebe kalmadan önce danışma aldığı saptandı. Epilepsi ve gebelik olgularının takibinde ana hedef mümkün olan en düşük ilaç miktarı ile epileptik atakların iyi kontrolüdür. Uygun yaklaşım ve takip ile hemen hemen genel populasyona benzer olumlu sonuçlar elde etmek mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy : An obstetric perspective. *Am J Obstet and Gynecol* 2004; 190: 371
- Dravet C, Julian C, Legras C, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology*. 1992; 42(4 suppl 5): S75-S82.
- Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999; 46: 739-746.
- Crawford P. CPD Education and self-assessment. *Epilepsy and pregnancy*. *Seizure*. 2001; 10: 212-219.
- Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 (Sup 4): 11-20.
- Gaily E, Kantola-Sorsa E, Granstrom ML. Intelligence of children of epileptic mothers. *J Pediatr*. 1988; 113: 677-684.
- Wide K, Winbladh B, Tomson T, et al. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42: 87-92.
- Stegers-Theunissen RP, Renier WO, Borm GF, et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multicentre prospective study. *Epilepsy Res*. 1994; 18: 261-269.
- Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1132-1138.
- Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The expert consensus guidelines series: treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001; 2: 1-50.
- Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, et al. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure*. 2002; 11: 512-518.
- Sabers A, aRogvi-Hansen B, Dam M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand*. 1998; 97: 164-170.
- Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*. 1999; 53(4 suppl 1): S42-S48.
- Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: Preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; 42: 149-155
- Anonymous From the Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *JAMA* 1993; 269: 1233-8.
- Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand*. 1987; 75: 356-360.