



Gebelerde Epilepsi Tedavisi

Aygül TANTİK PAK ¹

ÖZ

Epilepsi provoke edilmeyen nöbetlerin tekrarlamasıyla oluşan bir beyin hastalığıdır. Epilepsi dünya popülasyonunun %2'sini etkilemektedir. Epilepsili hastaların büyük bir kısmı üreme çağındaki kadınlardır. Epilepsi tanılı hastaların, gebelik sürecinde yönetimi zordur. Yüksek oranda sağlıklı (%92-96) çocuk doğurmalarına rağmen, prematür doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal ölüm riski, konjenital malformasyonlar ve gelişme geriliği oranları normal popülasyona göre artış göstermektedir. Genel popülasyona göre kongenital malformasyonu olan çocuk doğurma oranı epilepsi tanılı gebelerde 2-5 kat daha fazladır. Nöbetlerin kendisi ve kullanılan antiepileptik ilaçlar fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir. Gebelikteki nöbet sayısı arttıkça, gebelik sonuçları olumsuz olarak etkilenmektedir. Birçok çalışma antiepileptik ilaçlara doğum öncesi maruz kalma ile hem fiziksel anomaliler hem de nöro gelişimsel bozulma riski arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerle takip ve tedavide temel amaç; hastanın nöbet tipine uygun, en düşük dozda ilaç tedavisi altında, maksimum nöbet kontrolünün sağlanarak sağlıklı bir gebelik sürecinin sürdürülmesi ile sağlıklı bir bebeğin doğumunun sağlanması olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antiepileptik ilaç; epilepsi; malformasyon.

Epilepsy Treatment in Pregnant Women

ABSTRACT

Epilepsy is a brain condition characterized by the recurrence of unprovoked seizures. Epilepsy affects 2% of the world population. The majority of patients with epilepsy are women of reproductive age. Management of epileptic patient during pregnancy can be difficult. Even though they give birth to healthy children most of the times (92-96%), premature birth, low birth weight, fetal and neonatal death, congenital malformations and growth retardation rate are higher in epileptic patients than normal population. Congenital malformations are 2-5 times more prevalent in children of epileptic women in comparison with the general population. Seizures and antiepileptic drugs can have a negative effect on fetus health. As the number of seizures increases in pregnancy, pregnancy outcomes are adversely affected. Many studies have shown an association between prenatal exposure to antiepileptic drugs and increased risk of both physical anomalies and neurodevelopmental impairment. For these reasons the main purpose of management of epileptic patient during pregnancy is to choose the most appropriate antiepileptic medication with lowest effective dose for the patient to gain maximum seizure control and to maintain a healthy pregnancy period with the birth of a healthy baby.

Keywords: Antiepileptic drugs; epilepsy; malformation.

GİRİŞ

Epilepsi; provoke edilmemiş, aralarında 24 saatten fazla zaman geçmiş, en az iki nöbeti veya rekkürens riski yüksek tek nöbet olarak tanımlanır (1). Epilepsi nüfusun yaklaşık %2'sini etkiler (2). Hastaların yaklaşık üçte biri doğurgan yaşta kadınlar, tüm doğumların binde 3-5'i epilepsi tanısı olan kadınlarda meydana gelmektedir. Epilepsi, kronik sıklıkla hayat boyu süren bir hastalık olduğundan kadın hastanın yaşamını, cinsel gelişim, menstruasyon düzeni, doğum kontrolü, fertilité, gebelik ve fetüsün gelişimi, anne çocuk ilişkisi ve menopoza gibi birçok noktada etkiler (3).

1 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Aygül TANTİK PAK, e-mail: aa.aygultantik@hotmail.com
Geliş Tarihi / Received: 30.09.2019, Kabul Tarihi / Accepted: 09.10.2019

Gebelik döneminde epileptik nöbetlerin yanı sıra tedavide kullanılan anti epileptik ilaçların (AEİ) anne ve fetüs sağlığı üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Epilepsi tanılı gebelerde nöbetlere bağlı düşük riski, erken doğum, gestasyonel hipertansiyon, eklampsi, postpartum kanama ve sezaryan oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Epilepsi tanılı gebelerin bebeklerinde spontan abortus, ölü doğum, neonatal/perinatal ölüm, yenidoğanın hemorajik hastalığı, düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, konjenital malformasyonlar daha siktir. Perinatal mortalite (ölü doğum ve ilk haftada ölüm) oranları 2-3 kat artmıştır (5). Hem anne hem de fetüs için artan bu risklere rağmen epilepsi tanılı gebelerin büyük bir çoğunluğunda ne gebelikte ne doğumda herhangi bir sorun olmamaktadır. Genel popülasyonda sağlıklı çocuk doğurma oranı %98 iken epilepsili annelerde bu oran %92-96'dır (6). Epilepsi tanılı gebede AEİ'nin fetüs üzerine olan olumsuz etkileri ile gebenin nöbet sıklığının kontrol altına alınması arasındaki hassas denge göz önüne alınarak; en uygun AEİ'nin nöbet kontrolünü sağlayabilecek en düşük dozda uygulanması ve hastanın kadın doğum ve nöroloji hekimi ile iş birliği içerisinde düzenli takip edilmesi gerekmektedir.

Epilepsi tanılı gebe hastaların yönetimi oldukça zordur, bu nedenle bu derlemede epilepsi tanılı gebelerin tedavisi ve bu konudaki son gelişmeler literatür incelenerek sunulmak istenmiştir.

Epilepsi Tanılı Gebe Hastanın Takibi

Çocuk doğurma dönemindeki tüm epilepsi tanılı kadınlar gebelik öncesinde, gebelikte nöbet sıklığında değişme olabileceği, ilaç kullanmanın gerekliliği, folik asit kullanımının önemi, AEİ'lerin teratojenik potansiyelleri, son ayda K vitamini kullanmanın önemi konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelikte Nöbet Sıklığı

Gebelikte hastaların büyük bir kısmında nöbetlerde değişiklik olmaz, ancak çoğunluğu çocuğa zararlı olacağı düşüncesi ile tedavisini kesen hastalar olmak üzere yaklaşık 1/3'ünde nöbet sıklığında artış olabilir (7). Gebelerde nöbetler; hastaların AEİ'lerin yan etkilerinden korkup tedaviyi kesmeleri veya azaltmaları, gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler sonucunda AEİ farmakokinetiğindeki değişiklikler, uyku deprivasyonu ve anksiyete nedeniyle artış gösterebilir. Gebelik öncesi dönemde nöbetleri kontrol altında olan hastaların gebelik döneminde yönetimleri daha kolay olmaktadır. Vajda ve arkadaşlarının (8) çalışmasında gebelik öncesi nöbeti kontrol altında olan hastaların gebelikte nöbetlerinin %50-70 oranında azaldığı bildirilmiştir. An international registry of antiepileptic drugs and pregnancy (EURAP)'un (9) 42 ülkenin katılımıyla gerçekleşen çalışmasında 3784 epilepsi tanılı gebe hasta takip edilmiş olup bunların %66,6'sı nöbetsiz seyretmiştir. Gebeliklerin %15,8'inde nöbetlerde artış saptanmıştır. Shahla ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada epilepsi tanısını gebelik öncesi olan 94 hastanın gebelik döneminde %25,5'inde nöbet sıklığı artmış, %74,6'sında azalmış, aynı kalmış veya nöbetsiz olarak bildirilmiştir.

Total vücut sıvısının artması ile ilacın dağıldığı volüm artar, dilüsyonel etki ile AEİ seviyesi azalır. Hepatik sitokrom P450 enzim sistemi aktivitesinin ve renal klirensin artması sonucu bazı AEİ'lerin serum

konsantrasyonu azalır. Hipoalbuminemi sonucu proteine bağlanan ilaç miktarı azalır ve serbest fraksiyon artar (11). Bu fizyolojik nedenler ile serbest ilaç miktarı azaldığından nöbet sıklığında artış izlenebilir.

Gebelikte serbest ve total fenobarbital (PB) %50 oranında azalabilir. Total fenitoin (PHT) yaklaşık %40'lara inmekte ancak serbest kısım daha az etkilenmektedir. PHT kullanan hastalarda gebeliğin 10. haftasında kan düzeyi azalmaya başlar ve doğumdan sonraki ilk ayda doğum öncesi seviyelere döner. Karbamazepin (CBZ) hem serbest hem de total düzeyleri çok az etkilenir. Valproik asit (VPA) total miktarı azalmakla birlikte serbest kısım değişmeden kalmaktadır (11). Lamotriginin (LTG) ise son trimesterde klirensi belirgin olarak artmakta ve düzeyi azalmaktadır (12). Okskarbazepinde (OXC) gebelikte belirgin olarak azalmaktadır ve bu hastalarda nöbet riski artmaktadır, bu nedenlerle gebelikte eğer mümkünse serbest ilaç düzeylerini takip etmek daha uygundur (13). Ancak EMPiRE (14) çalışmasında serum düzeyi takip edilen hasta grubu (n=127) ile klinik takibi yapılan hasta gruplarının (n=130) nöbet sıklıkları karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilmemişti. Serum düzeyi takip ederek AEİ doz ayarlamada konusunda kesin bilgiler yoktur.

Kontrolsüz jeneralize konvülsif nöbetler gebelikte meydana gelirse maternal mortalite riskinin yanı sıra fetüs için bir risk oluşturur. Jeneralize konvülsif nöbet sonrası bebeğe olabilecek etkiler, abdominal travmaya bağlı fiziksel zarar, maternal hipoksi veya plesental perfüzyon azalmasına bağlı hipoksik iskemik zedelenme ve asit baz dengesindeki bozulma ve fetal asidoza bağlı fetal kalp hızında değişimlerdir (5).

Gebelikte Epilepsi Tedavisi

Gebelik öncesi dönemde epilepsi tanısı olan kadın hasta takip edilirken gebelik kararı verilirse kullanılan AEİ tedavisinde ilaç değişimi, monoterapiye geçme veya ilaç dozlarının azaltılması gerekebilir. Ancak epilepsi tanılı hastanın gebeliği planlanmadan gerçekleşirse AEİ tedavisinin yönetimi oldukça güç olacaktır. Tüm epilepsi hastalarında olduğu gibi öncelikle monoterapi ve nöbetleri kontrol altına alabilen en düşük doz tercih edilmeli ve bölünmüş dozlarda önerilmelidir. Politerapiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (7).

Vajda ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada politerapi alan epilepsi tanılı gebe hastaların malformasyon oranını %8,7 (44/508), monoterapi alan grupta bu oranı %6,7 (87/1302) olarak saptamışlardır. Güveli ve arkadaşlarının (16) yaptığı 117 gebe hastanın dâhil edildiği retrospektif çalışmada, monoterapi alan hastaların %5,3 (4/76)'ünde, politerapi alanların %20'sinde (3/15), ilaçsız izlem altında olan gebe epilepsi hastalarının %3,8'inde (1/26) malformasyon bildirmişlerdir.

Gebelikte Olabilecek Sorunlar

Epilepsi tanılı annelerin bebeklerinde spontan abortus, ölü doğum, neonatal/perinatal ölüm, yeni doğanın hemorajik hastalığı, düşük APGAR skoru, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, konjenital malformasyonlar daha siktir. Perinatal mortalite (ölü doğum ve ilk haftada ölüm) oranları 2-3 kat artmıştır (5,7).

Büyük bir kohort çalışmasında (17) epilepsi tanılı gebeler ile kontrol grubu karşılaştırmasında spontan abortus riskinin artmadığı bildirilmiştir. Buna karşılık, son yıllarda yapılan popülasyon temelli Danimarka çalışması

(18) ve bir meta-analizde (19) epilepsi tanılı gebelerde spontan abortus riskinin arttığını bildirmişlerdir. Prospektif kayıtlardan bildirilen epilepsi tanılı gebelerde fetal kayıp oranları Avustralya'daki çalışmada bildirilen %3,8'den (20), EURAP (21) çalışmasında bildirilen %9 oranlarına kadar değişkenlik göstermektedir. Thomas ve arkadaşlarının (22) çalışmasında bildirilen fetal kayıp oranı ise %5,99 idi. Bir başka çalışmada (23) AEİ kullanan epilepsi tanılı gebe hastaların fetal kayıp oranlarının (%7,4), AEİ almayanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Christensen ve arkadaşlarının (24) yaptığı bir çalışmada, gebelik boyunca anti epileptik kullanan anne bebeklerinin %41 oranında daha düşük APGAR (<7) skoruna sahip oldukları saptanmış. Ayrıca çalışmanın alt grubu değerlendirildiğinde epilepsi tanısı olan ve AEİ kullanan annelerin bebeklerinde düşük APGAR skoruna sahip olma riskinin 1,34 oranında arttığını bildirmişlerdir.

Konjenital Malformasyonlar

Epilepsi tanılı kadınların dirençli konvülfif nöbetlerinin olması, politerapi almaları, gebelik döneminde düzensiz ilaç kullanımı, yetersiz gelen ilaç düzeyleri ve buna bağlı olarak gebelikte artan nöbet sıklığı malforme bebek doğurma oranını artırır.

AEİ kullanan epilepsi tanılı gebelerin bebeklerinde malformasyon riski hem kontrol grubuna göre hem de ilaç kullanmayan epilepsi tanılı gebelere göre artmıştır. Epilepsi tanılı kadınların çocuklarında, major malformasyon oranı %4-6, minör malformasyon oranı ise %1,25-11,5 olup, bu oranlar genel popülasyonun iki katıdır (7).

Major malformasyonlar, ölümü veya önemli derecede fonksiyon kaybını engellemek için cerrahi tedaviye gerek duyulan yapısal anomalilerdir. AEİ kullanımı ile en çok görülen major malformasyonlar ilk sırada kardiyak malformasyonlar olup bunu yarık çene, yarık damak dudak, nöral tüp defekti (NTD), iskelet anomalileri, ürolojik sorunlar takip eder (25).

Minor malformasyonlar ise organ veya ekstremitenin gelişimi sırasında ortaya çıkan fonksiyonu engelleyebilen veya zayıflatabilen, ancak tedavi edilmediği takdirde ciddi hastalık veya ölüme neden olmayan anomalilerdir. AEİ kullanımı ile en çok görülen minör malformasyonlar, yüzde dismorfizm (hipertelerozim, epikantus, burunda yapısal anomaliler, kısa ucu yukarı kalkık burun, geniş burun tabanı, kulak anomalileri, saç çizgisinde düşüklük), distal dijital hipoplazi, tırnak hipoplazisidir (25).

Fenitoin (PHT) ile distal falangeal ve tırnak hipoplazisi, dismorfik kroniofasyal anomaliler, ürogenital malformasyonlar, mikrosefali, prenatal ve postnatal gelişme geriliği daha nadiren yarık damak-yarık dudak, konjenital kalp defektleri ortaya çıkabilir (26).

Fenobarbital (PB) ile daha çok konjenital kalp defektleri, fasyal yarıklar, dismorfik tablolar, mikrosefali, prenatal ve postnatal gelişme geriliği izlenir (26).

Valproik asit (VPA) ile nöral tüp defekti (NTD) riski %1-2 olup, özellikle açık lumbosakral meningomyelosele şeklinde görülmektedir. VPA kullanımı ile kraniyofasial anomaliler, iskelet anomalileri, ürogenital (özellikle hipospadias), oftalmolojik, kardiyovasküler malformasyonların oranı da artmıştır. Fetal VPA sendromunda öğrenme ve davranış problemleri, özellikle konuşma alanında belirgin olan gelişme gecikmesi de

vardır (27). VPA'nın teratojen etkisinin doz bağımlı olduğunu bildiren çalışmalar oldukça fazla görülmektedir (12,28). Yüksek doz VPA'nın (1000 mg ve üzerinde) malformasyon riski daha yüksektir (28).

Hernandez ve arkadaşlarının (29) yaptığı bir çalışmada; gebeliğin ilk trimesterında AEİ kullanan gebeler ve majör malformasyon oranları değerlendirilmiştir. Buna göre majör malformasyon oranları; VPA için %9,3 (30/323), PB için %5,5 (11/199), topiramet (TPM) için %4,2 (15/359), CBZ için %3 (31/1033), PHT için %2,9 (12/416), Levatirasetam (LEV) için %2,4 (11/450) ve lamotrigine (LTG) için %2 (31/1562)'dir. VPA, nöral tüp defekti, hipospadias, kardiyak anormallikler, yarık damak-dudağa daha sık sebep olurken, PB daha çok kardiyak anormallikler ve yarık damak-dudak yapmıştır. İlk trimestırda TPM kullanan 5 bebekte ise (%1,4) yarık damak-dudak görülmüştür. İlk trimestırda ikinci jenerasyon anti epileptik ilaçlardan LTG ve LEV kullanımı daha emniyetli gibi görünmektedir.

Son dönemlerde AEİ'lerin kognisyona etkisi üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada fetal dönemde VPA ya maruz kalan bebekler 6 yaşına kadar takip edilmiş ve IQ testi uygulanmış. VPA ya maruz kalanlarda IQ oranı CBZ, LMT ve PHT'e göre 8-10 puan daha düşük bulunmuş ve bu bebeklerde aynı zamanda sözel akıcılıklarının ve bellek fonksiyonlarının da zayıf olduğu saptanmıştır (30). Bir meta analiz çalışmasında VPA ya maruz kalan bebeklerde IQ değerlerinin düşük olduğu, bilişsel fonksiyonlarının zayıf olduğu ve VPA'nın dozuna göre bu fonksiyonların daha da azaldığı bildirilmiştir (31).

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi'nin (PRAC) bütün bu verileri bir araya getirerek ortaya çıkardığı sonuçlar, ortak ilaç koordinasyon grubuna (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human) sunuldu ve EMA adına bir rapor yayınlandı. Avrupa İlaç Ajansının bu raporuna göre epilepsi tanılı kadınlarda VPA, sadece gebelikten koruma programı içerisinde bulunan kadınlarda kullanılabilir şeklindedir (32).

CBZ ile NTD oranı %0,5-0,9 olarak bildirilmektedir. Hipospadias, inguinal herni, konjenital kalp defektleri, gelişme geriliği, prematürite, düşük doğum ağırlığı, baş çevresinin küçüklüğü, dismorfik tablolar da bildirilmektedir (27). Bir çalışma da CBZ alan epilepsi tanılı gebelerin çocuklarında malformasyon riskinde artış olmadığı gösterilmiştir (33). Başka bir çalışmada CBZ ile orofasiyal yarık görülme riskinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır (34). Thomas ve arkadaşlarının (35) çalışmasında CBZ monoterapisine maruziyet sonrası kardiyak malforme bebek doğurma riski %6,3 olarak bildirilmiştir.

Yeni AEİ'lerle henüz yeterli çalışma olduğunu söyleyemeyiz. LTG kullanan hastaların bebeklerinde malformasyon riski %2,9 olup, özel bir malformasyon bildirilmemiştir. Bu oran genel popülasyona yakındır. VPA+LTG kombinasyonunda ise bu oran %12,5'lere ulaşmakta, LTG'nin VPA dışındaki ilaçlarla kombinasyonlarında ise %2,7 bildirilmektedir (36).

2006'da Morrow ve arkadaşlarının (33) 647 LTG kullanan gebenin bebekleri ile VPA kullanan gebelerin bebekleri karşılaştırılmış ve LTG kullanan grupta malformasyon riskinin daha düşük olduğunu

saptamışlardır. Lamotrijin için malformasyon oranı %3,2, ilaç almayan kontrol grubunda %3,5 ve VPA alan gebelerin bebeklerinde malformasyon görülme oranı %6,2 olarak saptanmıştır.

İntrauterin dönemde gabapentine (GBP) maruz kalan bebekler ile maruz kalmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada malformasyon riskinde artış saptanmamış ancak erken doğum ve düşük doğum ağırlığına sahip bebekler daha fazla olarak saptanmıştır (37). Ancak GBP ile ilgili kesin bilgi verecek çalışmalar yoktur.

TPM ile de yeterli sayıda gebelik olmamasına karşın politerapi şeklinde kullanan hastalarda malformasyonlar bildirilmiştir. Kuzey Amerika Antiepileptik İlaç ve Gebelik Komisyonu tarafından bildirilen verilerde ilk trimesterde TPM alan gebelerin (n=289) bebeklerinde malformasyon riski %3,8, almayan grupta %1,3 olarak bildirilmiştir. TPM'a maruz kalan gebelerin bebeklerinde %9,8 oranında düşük doğum ağırlığı saptanmıştır. Kontrol grubunda bu oran %3,6 olarak belirlenmiştir (38).

LEV ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Ancak iyi tolere edilebilmesi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle gün geçtikçe kullanımı artmaktadır. Kuzey Amerika Epilepsi Derneği verileri kullanılarak ilk trimesterde LEV monoterapi alan gebelerde yapılan en büyük çalışmada Holmes ve ark. 197 gebenin analizinde majör doğumsal malformasyon riskini %2,3 olarak tespit etmişlerdir (39).

Folik Asit Kullanımı ve K Vitamini

Nöral tüp defektleri döllenmeden sonraki 23-28. günlerde olduğu için folik asit kullanımı gebelikten 1-3 ay önce başlanmalıdır ve döllenme sonrası en az 12 ay devam edilmelidir. Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlarda önerilen doz 0,4-0,6 mg/gün olup, nöral tüp defektli olan çocuk doğurma riski olan kadınlarda önerilen folat dozu 4-5 mg/gündür (28).

K vitamini kullanımı; hepatik enzimleri indükleyen ilaç kullanan annelerin bebeklerinde K vitamini eksikliğine bağlı hemorajiler olabilir. Hem destekleyen hem de desteklemeyen çalışmalar olsa da yeni doğan hemorajisi gerçekleştiğinde geç kalınmış olacağından AEİ kullanan annelere gebeliğin son ayında 10-20 mg/gün K vitamini kullanımı önerilmektedir (28).

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Epilepsi tanılı kadınlar, özellikle gebelik öncesi, gebelik ve gebeliği takip eden dönemde mutlaka nöroloji ve kadın doğum uzmanı tarafından takip edilmelidir.
2. İlaçlarını düzenli kullanmaları gerektiği vurgulanmalıdır. Hastalara konvülsif nöbetin AEİ'den daha fazla bebeğe ve kendisine zarar vereceği anlatılmalıdır.
3. Monoterapi alan hastalar, politerapi alan hastalara göre daha yüksek oranda sağlıklı bebek doğurmaktadırlar. Doğurgan çağıdaki kadınlarda epilepsi tedavisine teratojenite riski düşük bir ilaçla ve mümkünse monoterapi şeklinde başlanmalıdır.
4. Epilepsi tanılı gebelerde gebelik döneminde nöbet sayısı yaklaşık üçte bir oranda artmaktadır.
5. Gebelik döneminde nöbet kontrolünün sağlandığı en düşük dozda AEİ ile tedaviye devam edilmelidir.
6. Eğer hasta gebe kaldıktan sonra başvurmuşsa, nöbetler monoterapi ile kontrol altında ise tedavinin

değiştirilmemesi önerilir. Eğer politerapi almaktaysa ve nöbetler kontrol altında ise hastanın tedavisi değiştirilmeyebilir veya çok sıkı takip altında monoterapiye geçiş denenebilir.

7. Yüksek malformasyon riski taşıması nedeniyle gebelik süresince VPA kullanımından kaçınılmaya çalışılması çok önemlidir.
8. Epilepsi tanılı gebede yeni AEİ'lerin (LEV ve LTG) kullanımı daha emniyetli görülmektedir.
9. Gebelik döneminde klirensi değişen ilaçların doz ayarlaması yapılmalı ve doğum sonrası eski düzeyine çekilmelidir.
10. Gebelik ortaya çıkmadan önce 0,4 mg/gün, NTD olan çocuk doğurma riski varsa 4 mg/gün dozunda folik asit replasmanına başlanması ve gebelik süresince devam edilmesi uygundur.
11. Enzim indükleyici AEİ kullanmış olan anneden doğan yeni doğana ve annenin kendisine gebeliğinin son ayında K vitamini replasmanı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-82.
2. Ozdemir O, Sari ME, Kurt A, Sakar VS, Atalay CR. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: experience from a tertiary care hospital. *Interv Med Appl Sci*. 2015; 7(3):108-13.
3. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, 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. *Neurology*. 2009; 73(2): 142-9.
4. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurology*. 2017; 74(8): 983-91
5. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2004; 71(1): 25-37.
6. Tettenborn B, Genton P, Polon D. Epilepsy and women's issues: an update. *Epileptic Disorders*. 2002; 4(2): 23-31.
7. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure*. 2001; 10(3): 212-9.
8. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*. 2008; 49(1): 172-6.
9. 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*. 54(9): 1621-7.
10. Shahla M, Hijran B, Sharif M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women. *Acta Neurologica Belgica*. 2018; 118(3): 459-64.
11. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy and the puerperium. *Neurology*. 2006; 66(3): 354-60.
12. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ and Henry TR. The impact of

- pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004; 62(2): 292-5.
13. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, Atakli D, Specchio LM, Neve AL, et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia*. 2006; 47(3): 504-9.
 14. Thangaratinam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, Greenhill L, et al. Antiepileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technology Assessment*. 2018; 22(23): 1-152.
 15. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, and Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018; 138(2): 115-21.
 16. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Clinic Psychopharmacology Neurosci*. 2017; 15(1): 19-27.
 17. Annegers J, Baumgartner K. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. *Epilepsia*. 1988; 29(4): 451-8.
 18. Bech BH, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, Howards PP, Sorensen MJ, Olsen J, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ*. 2014; 349: 5159.
 19. 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): 1845-52.
 20. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Hitchcock AA, Lander CM, and Eadie MJ. Anti-epileptic drug exposure and risk of foetal death in utero. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018; 137(1): 20-3.
 21. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death. *Neurology*. 2015; 85(7): 580-8.
 22. Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Devi PBS, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure*. 2009; 18(3): 163-6.
 23. Trivedi M, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas, SV. Spontaneous fetal loss in women with epilepsy: prospective data from pregnancy registry in India. *Epilepsy Research*. 2018; 146(1): 50-3.
 24. 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(9): 1-6.
 25. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology*. 2015; 86(3): 296-307.
 26. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(9): 117-24.
 27. Barret C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Research*. 2003; 52(3): 147-87.
 28. Genton, P, Semah, F, Trinka, E. Valproic acid in epilepsy. *Drug Safety*. 2006; 29(1): 1-21.
 29. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012; 78(21): 1692-9.
 30. 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. *The Lancet Neurology*. 2013; 12(3): 244-52.
 31. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010236.pub2>.
 32. European Medicines Agency [Internet]. PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy 2018 [Cited: May 7, 2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/02/news_detail_002903.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 33. 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. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2006; 77(2): 193-8.
 34. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski D, Holmes LB. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Research (Part A)*. Proceedings of the 47th Annual Meeting of the Teratology Society; 2007 June 23-28; Pittsburgh, Pennsylvania; USA: Wiley; 2007. p. 357.
 35. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatric Cardiology*. 2008; 29(3): 604-8.
 36. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005; 64(6): 955-60.
 37. Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*. 2013; 80(17): 1565-70.
 38. Hernandez-Diaz S, Mittendorf R, Holmes LB. Comparative safety of topiramate during pregnancy. *Birth Defects Research (Part A)*. Proceedings of the 50th Annual of Teratology Society Meeting; 2010 June 26-30; Louisville, Kentucky. USA: Wiley. p. 408.
 39. Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Pregnancy registries: Larger samples sizes essential. *Birth Defects Research (Part A)*. Proceedings of the 48th Annual Meeting of the Teratology Society; 2008 June 28-July 2; Monterey, CA. USA: Wiley. p. 307.