

## GEBELİK VE EPİLEPSİ

Dr. Dilek ATAĞLI\*, Dr. Bessam EZELSOY\*, Dr. Baki ARPACI\*

### ÖZET

Tüm gebeliklerin %5 ini epileptik hastalar oluşturur. Bu hastaların gebelikleri hem annenin nöbetlerinin artması, hem gebelik komplikasyonları yönünden risklidir. Tek bir jeneralize nöbet sonrası ölü doğumlar olabileceği gibi, anti epileptik ilaç kullanımı da konjanitel malformasyon oranında iki, üç kat artışa neden olur. Bu bakımdan epileptik gebeliklerin nöroloji uzmanı ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından birlikte takip edilmelidir.

**Anahtar kelimeler: Epilepsi, gebelik, komplikasyon.**

**Klinik Psikofarm. Bül. 3:1-2, (72-77), 1993.**

### SUMMARY

#### Pregnancy and Epilepsy:

Women with epilepsy account for approximately % 0,5 of all pregnancies. Their pregnancies are high risk because of an increased frequency of maternal seizures and complications of pregnancy. Fetal deaths after only one generalized seizure have been reported and AEDs have been implicated in causing a two-three fold increase in the rate of congenital malformations. Therefore, pregnant women with epilepsy must be controlled by neurology and gynecology.

**Key words: Epilepsy, pregnancy, complication.**

**Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2, (72-77), 1993.**

Epilepsi toplumunda %1 cranında görülebilen bir hastalık olup, tıbbi ve cerrahi tedavi ile bu hastalıkların % 80'i nöbetlerden çok az etkilenecek veya hiç etkilenecek şekilde günlük yaşantısını sürdürebilir hale gelmiştir. Tanı ve tedavisindeki bu gelişmeler ile beraber, sosyal yaşamdaki iyileşmeler epileptik kadınların sağlıklı çocuk sahibi olmalarını kolaylaştırmıştır. Ancak epileptik bir kadının gebeliğinin daha riskli olduğu bilinmeli ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile birlikte nörolog tarafından takip edilmelidir.

Gebelikte hastaların 1/3'ünde nöbet sıklığında artış meydana gelir. Bu artış nöbet tipi, epilepsi süresi ve nöbet sıklığına bağlı değildir. (22) Eğer nöbetlerde artma olursa, bunun, %50 si 8-16 hafta arasında, %35'i 16-24 hafta arasında meydana gelir. Gebelikte Status epileptikus normal popülasyondan fazla değildir (2). Gebelik sırasında nöbet sıklığında artış açıklayabilmek için çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Hastalar aynı dozda, hatta bazan daha yüksek doz ilaç almalarına rağmen gebelik sırasında ilacın kan düzeyi azalır, postpartum dönemde ise artar. Plazma ilaç konsantrasyonundaki azalma her zaman nöbet artışı ile beraber olmaz, ancak nöbetleri artan hastaların plazma ilaç seviyeleri genellikle subterapötik düzeyde bulunur. (22,24). Bu azalmayı açıklayabilmek için, intestinal malabsorbsiyon, albumin konsantrasyonunda azalma ve dolayısıyla serbest antiepileptik ilaç (AEİ) konsantrasyonunun artması serbest AEİ'nin plazma membranı, kan beyin bariyeri ve plesanteya daha kolay geçmesi ve dolaşımdan daha hızlı atılması, ilaç klerensinde artma, son trimesterde plazma volumununun %50 oranında artması ve dilüsyonel etki gibi hipotezler ileri sürülmüştür (22,24). Serum östrojenlerindeki artma, su ve tuz tutulumunun artması, hiperventilasyona bağlı alkaloz, artan stress ve anksiyete, uyku deprivationu da nöbet artışına katkıda bulunabilecek diğer faktörlerdir (22). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise hastaların %27'de nöbet artışı saptanmış ve bu hastaların %50'sinin AEİ'nin çocuğa olabilecek yan etkisinden çekinerek tedaviyi aksattıkları görülmüş (22).

(\*) Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Nöroloji Kli.

Gebelik sırasında olabilecek jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) hem anne, hem fetus için hipoksi ve asidoz riski taşır. Nadir de olsa tek bir jeneralize konvulsiyon sonrasında bile ölü doğumlar bildirilmiştir (6,22). Status epileptikus sık bir komplikasyon olmakla beraber, hem anne, hem fetus için yüksek mortalite riski taşır(6).

Gebelik sırasında AEİ kullanan annelerin çocuklarında majör malformasyon, minor anomali ve dismorfik tablolar normal popülasyondan 2-3 kat daha fazladır (2, 3, 4, 6, 8, 11, 12,13, 14, 17, 21, 22, 23). Majör malformasyon organ sistemlerinin gelişimi sırasında olan önemli disfonksiyon veya ölüme neden olan yapısal defektlerdir. Bunlar nöral tüp defektleri, konjenital kalp defektleri, orofasial kleftler, intestinal atrezi, böbrek ve üreter anomalileridir (2). Minor konjenital malformasyon ise drgan veya ekstremitenin gelişimi sırasında ortaya çıkan fonksiyonu engelleyebilen veya zayıflatabilen, ancak tedavi edilmediği takdirde ciddi hastalık veya ölüme neden olmayan anomalilerdir. (Düz tabanlılık, ayak eğrilikleri, hipospadias gibi.) Minor dismorfik anomaliler ise ciddi bir sorun yaratmayan, normalden farklı morfolojik yapılarıdır. Örneğin, hipertelorizm, epikantus, basık burun, uzun philtrum, geniş ağız, düşük kulaklar, bariz oksiput, distal dijital hipoplazi (2). Dört ana antiepileptik (Karbamazepin, Fenobarbital, Valproat, Fenitoin) (KBM, FB, VP, FT) göz önüne alındığında, zaman zaman her birinin diğer üçünden daha teratojenik olduğu yolunda yayınlar vardır. Değişik doz ve kombinasyonlardaki polifarmasi farklı hasta popülasyonu ve ilaç ile karşılaşan kişilerin farklı genotiplerine bağlı olarak farklı sonuçlar bulunmaktadır. Ancak %50'nin üzerinde ciddi doğum defektleri, gelişme geriliği ve mental retardasyon oluşturması nedeniyle trimethadion kesinlikle kullanılmamalıdır (2,22). AEİ'lara bağlı malformasyonlar ile ilgili ilk bildiri 1963 yılında yayınlanmış mefenitoin kullanan bir hastanın çocuğunda, mikrosefali, yarı damak, konuşma defekti, mental retardasyon (IQ=60) görüldüğü bildirilmiştir (22). Daha sonraki çalışmalarda, normal popülasyonda %2-3 olan malformasyon oranının, AEİ alan annelerin çocuklarında %1.25-11.5 oranına değiştiği görülmüş, (23) tüm çalışmalar göz önüne alındığında epileptik annenin çocuğunda malformasyon riski %4-6 olarak görülür. (22)

AEİ'ların hiçbirisi kesin olarak emniyetli değildir ve valproat hariç hiçbirisi spesifik patemlerde malformasyon yaratmaz. Valproat %1-6.3 oranında genellikle ciddi, açık hidrosefali ile beraber spina bifida

yaratır ve bu normal popülasyonun 20 katıdır (2,16,20,22,25). Daha sonraki çalışmalar özellikle politerapide yer alan KBM'nin de %0.5-1 oranında spina bifidaya neden olabileceğini gösterdiler (18,22).

AEİ kullanımına bağlı yan etkiler Tablo I'de gösterilmiştir.

### **Tablo I.**

#### **AEİ kullanan annelerin çocuklarında olabilecek anomaliler**

Fenotein:	Gelişme geriliği Konjenital kalp hastalığı Yarı damak, yarı dudak Ürogenital anomaliler Konjenital megakolon Hipertelorizm Epikantus Pitoz ve strabismus Kulak ve burun ağız şekil anomalileri Distal dijital hipoplazi Mental defisit
Fenobarbital:	Orofasial anomaliler Konjenital kalp anomalileri Ürogenital anomaliler Mikrosefali Gelişme geriliği Epikantus Hipertelorizm Kulak ağız ve burun şekil anomalileri Distal dijital hipoplazi
Karbamazepin:	Kraniofasial defektler Gelişme geriliği Spina bifida Mikrosefali Tırnak hipoplazisi Epikantus Göz kapağı anomalileri Kısa burun
Valproat:	Meningomiyolozel, nöral tüp defekti Mikrosefali Korpus kallozum parsiyel agenezisi Septum Pellicidum agenezisi Dandy Walker anomalisi Kardiyovasküler anomaliler Ürogenital malformasyonlar Multipl iskelet defektleri  (Bilateral radius aplazisi) Bilober Akciğer Kraniofasial anomaliler Hipospadias Hipertelorizm

Son zamanlarda polifarmasinin giderek azalması hatta elimine edilmesi ile malformasyon oranı %13.5'ten %6.2'ye inmiştir. Defektlerin tipi de konjenital kalp defekti, facial yanıklar, dismorfik sendromlar, gelişme geriliğinden, monoterapi ile çıkan spinal defektler ve glandüler hipospadias yönüne kaymıştır.

Gaily ve Granström, fetal hidantoin sendromu için tipik sayılan bazı anomalilerin gerçekte annenin epilepsisi ile ilgili olduğunu ileri sürdüler. Genetik ile ilgili en açık kanıt epikantus olup, bu çalışmada sadece hipertelorizm ve distal digital hiperplazinin fenitoin kullanımı ile direkt ilişkili olduğunu gösterdiler. Hipoplaziminde, fenitoinin teratojenik etkisine an-neden geçen genetik etkilerin de önemli derecede katkısı olduğu sonucuna varılmıştır (8,22,23).

Berlin ve Seattle serilerinde de epikantus ve bunun kökü anomalilerinin fenitoin tedavisi ile ilgili olmadığı gösterildi (23). Berlin çalışmasında tmak ve distal falanks hipoplazilerinin esas olarak fenitoin monoterapisi ile, ancak daha nadiren KBM, FB, VP monoterapisinde de ortaya çıktığı görüldü (2).

AEİ ve konjenital malformasyon arasındaki ilişkiyi destekleyen başka gözlemler de vardır. İlk epileptik olup, tedavi gören görmeyen annelerin çocukları karşılaştırıldığında tedavi gören grubun çocuklarında malformasyon riski daha yüksek bulunmuştur. Malforme infantların, annelerinde plazma AEİ düzeyi sağlıklı infantlara göre yüksektir. Üçüncüsü, monoterapi alanlara göre yüksektir. Ancak yüksek dozda ve birden fazla ilaç kullanmanın da epilepsinin şiddetiyle orantılı olduğu unutulmamalıdır (22).

AEİ kullanan annelerin çocuklarının düşük doğum ağırlıklı olduğu, baş çevresinin küçük olduğu, büyüme hızının ve kognitif gelişimin etkilendiği bildirilmiştir (2,18,22). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ilk aylarda geçici bir gelişme geriliği olduğu, bunun ilaç etkisi ile beraber suboptimal beslenme sonucu ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır. Özellikle barbiturat kullanan grubun çocuklarında kilo alımının yavaş olduğu, FT alan grupta az da olsa bu etkinin olduğu, KBM kullanan grupta ise olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada, KBM monoterapisi ve FB içeren kombinasyonları kullanan annelerin çocuklarında, doğumda ve 18. ayda baş çevresinin küçük olduğu, ancak 5,5 yaşında normal popülasyondan farklı olmadığı bulunmuştur (2). İtalya'da yapılan diğer bir çalışmada ise sadece FB alan grupta doğum ağırlığı ve baş çevresinin küçük ol-

duğu gözlenmiş, (18) ancak bu sonuçları sadece AEİ kullanımına bağlamanın güç olduğu söylenmiştir (2,18).

Gebelikte AEİ kullanan annelerin endişe duydukları diğer bir konu, bebeğin zekasının etkilenip, etkilenmeyeceğidir. Gaily ve Granström'ün çalışmalarına göre bu çocuklarda mental defisit riski %1,4 oranında artmıştır. Bu artan risk ise AEİ kullanımına bağlanmayıp, gebelik sırasında artan nöbetler ve annenin düşük eğitim seviyesi ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır. (2,7) FT kullanan annelerin çocuklarında 7 yaşında yapılan bir çalışmada ise AEİ kullanan gubun çocuklarında IQ=91,7 kullanmayan grupta ise IQ=96.8 bulunmuş, bu sonuç istatistiki olarak anlamlı ise de klinik anlamı tartışılabilir (22). AEİ'lara ek olarak, annenin epilepsisi ile ilgili bir çok faktör, gebelik sırasındaki nöbetler, kalıtsal beyin hasarı, psikososyal faktörler ailenin sosyoekonomik durumu annenin eğitim düzeyi çocuğun kognitif gelişimini etkiler (2.9).

AEİ'ların teratojenitesinin mekanizması hala kesin olarak gösterilememiştir. Bu konuda ileri sürülen çeşitli görüşler vardır. Tüm AEİ'lar özellikle valproat placentadan geçerler ve bunların aktif metabolitleri fetusta birikir. Annedeki ilaç kan düzeyinin yükselmesi ile fetusta malformasyon oranının arttığını gösteren yayınlar vardır (12). KBM, FB, VP, FT kombinasyonunda malformasyon oranı %58'e ulaşır. Başka üçlü ve dörtlü kombinasyonlarda malformasyon oranı bu kadar yükselmez. Bu gözlem tek bir toksik maddeden çok bu dört ana anti epileptiğin ara metabolitlerinin toksik olduğu hipotezini akla getirmiştir (15,17). Fenitoin teratojenitesinin, fenitoinin toksik oksidatif ara ürünler (epoxide, catechol, quinone, semioquinone) oluşması ve bunların embriyonik veyfetal nükleik asitlere bağlanması yoluyla olduğudur (5,12). Fare fetusunda epoxide oluşumunu katalize eden hepatik monooksijenaz sistemi ve epoxideleri metabolize eden epoxide hidrolaz enzim sistemi vardır. Bu iki sistem arasındaki değge malformasyon oluşumu için önemlidir (12,15).

Politerapi AEİ'ların aktif metaboliklerinin metabolik formasyonunu artırır ve dolayısıyla toksik etki daha da artar (12,17). VP epoksit hidrolaz enzim sistemini inhibe ederek KBM, FB, FT'in toksik etkilerini artırır (15). Amniosentez yapılarak ölçülen epoxide hidrolaz aktivitesinin fetal hidantoin sendromunun erken tanısı için yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (5,15). Diğer taraftan konjenital malformasyonlara genetik faktörlerin katkısı da hala tartışmaya açıktır. Di-

ger bir muhtemel mekanizma da folat defisitidir. (1,12).

Gebelik öncesinde veya gebeliğin ilk aylarında folat verilmesinin nöral tüp defektini önleyip, önleyemeyeceği tam olarak bilinmiyor. Hayvan çalışmaları ve epileptik olan ve olmayan kadınlardaki çalışmalar folat desteğinin doğru olduğu yolundadır(1). İngiltere'de yapılan bir çalışmada daha önce nöral tüp defektli çocuk doğuran annelere verilen folatın tekrar nöral tüp defektli çocuk doğurma riskini azalttığı gözlenmiştir (19). Ancak ABD. de yapılan diğer bir çalışmada folat veya multi vitamin kullanmanın nöral tüp defekti insidansını azaltmadığı gözlenmiş ve diğer çalışmalar için de vitamin kullanmanın direkt olarak etkili olmadığı ancak bu annelerin genel olarak sağlıklarına daha fazla dikkat etmelerinin önemli olabileceği düşünülmüştür (19). Seattle serisinde ise malforme olan ve olmayan çocukların annelerinde albumin ve folat seviyeleri arasında fark bulunmamıştır (23).

Gebe kalmayı planlayan epileptik kadının gebelik öncesi diyeti yeteri kadar folat içermeli ve ilk trimesterde günlük folat desteği yapılmalıdır(1,10). Valproatın şıçanlarda glutamate formyltransferazi inhibe edip, formyltetrahydrofolat seviyesini artırdığı ve exencephaly yarattığı gösterilmiştir (2). Teratojenik dozda valproat kullanımından önce ve sonra folik asit verilmesi şıçanda exencephaly'i önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (2). Birçok çalışmada uzun süre AEİ kullanan hastaların serumlarında ve eritrositlerinde folat seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. FT, FB ve primidonun antifolat etkisi kesin olup, VP, KBM'in de etkisi olduğu düşünülmektedir (1). Gebelik sırasında AEİ kullanımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hiilesmaa ve arkadaşları konjenital malformasyon ve folat defisiti arasında anlamlı bir ilişki bulamadılar, ancak Dansky ve arkadaşları bu ilişkiyi saptadılar. Laurence ise folat desteğinin nöral tüp defektlerinin tekrarını önlediğini gösterdi (1,12). İnsanlarda antifolat ajanların düşük kraniofasial malformasyon, iskelet anomalileri, nöral tüp defekti ve ciddi gelişme genliğine neden olabileceği bilinir (1). AEİ'ların antifolat etkisini açıklamak için değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Folatın barsaktan absorpsiyonunu etkileme, folatın kullanımı ile ilgili metabolik yollarda indüksiyon (örneğin AEİ'nin metabolizmasında folatı kofaktör olarak kullanması gibi) enzimatik seviyede folat ile etkileşmek, folatın katabolizmasını arttırmak

ve folatın idrar ile kaybını arttırmak bunlar arasında sayılabilir (1). Bazı deneysel çalışmalarda FT ve VP'nin folat metabolize eden enzim aktivitesini azalttığı ve spesifik folat formlarının relatif konsantrasyonlarında değişiklikler yarattığı ve embriyonik gelişimi etkilediği görülmüştür(1). VP ile yapılan bazı çalışmalarda muhtemelen hid-rofolat seviyesini azalttığı, tetrahydrofolat seviyesini folat seviyesindeki azalma AEİ kullanımı sonucu olduğuna göre doğumsal anomalilerde AEİ kullanımının etki olduğu kabul edilir.

Nöbetleri gebelik öncesi ve gebelikte devam eden bir kadında, nöbet sonucu olabilecek travma ve hipoksi riskinden korumak, jeneralize bir nöbetteki düşük olasılığını azaltmak için AEİ kullanımına devam edilmelidir. Ancak en az iki yıldır nöbetsiz olan hastalarda ilacın geri çekilmesi tartışılabilir. Gebelik planlayan epileptik kadınların %25-30'da AEİ 3 ay içinde yavaş yavaş geri çekilebilir (2).

Polifarmasi alan hastaların bebeklerinde anomali oranının yüksek olması nedeniyle gebelik öncesinde yavaş yavaş ilaç tedavisine geçilmesi denenmelidir. Hastanın nöbetine en uygun ilaç seçilmeli, diğerleri yavaş yavaş kesilmelidir. Polifarmasi alan hastaların %36'da monoterapi ile başarılı bir kontrol sağlanabilir (2).

Gebelik planlayan epileptik kadınlarda AEİ çekilmesi ile ilgili bir çalışma yoktur. Ancak epileptik popülasyonda 2-3 yıl nöbetsiz dönem sağlandıktan sonra ilacı kesilen hastalarda %17-63 oranında relaps görülür. Jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan, status geçiren, iki veya daha fazla ilaç ile nöbeti kontrol altına alınabilen hastalarda relaps riski yüksektir (2). Medical Research Council'in çalışmalarına göre ilaç çekiminden sonra % 12 oranında ilk 6 ay içinde, %32 ilk yıl, %41 ilk 2 yılda relaps olur. Gebelik öncesi 2-4 ayda ilaç çekildiğine göre bu zamanda ve ilk trimesterde nöbet riski %12'dir. Bu çalışma model olarak alınırsa, gebelik sırasında nöbet riski %28'dir (2).

Gebe epileptik kadında monoterapi kurulduktan sonra, kontrolü sağlayan en düşük plazma seviyesinde tedavi sürdürülmeli ve özellikle valproat tedavi gün içinde bölünmüş dozlar halinde verilmelidir (2).

## Tablo 2 Gebelik Sırasında AEİ kullanımı

- 1) Nöbet tipi ve epileptik sendroma göre en uygun AEİ seçilmeli
- 2) Nöbeti engelleyen en düşük konsantrasyonda, tek ilaç olarak kullanılmalı.

- 3) Aile öyküsünde, nöral tüp defekti anamnezi varsa VP ve KB tedavisinden kaçınılmalı.
- 4) Politerapiden mümkün olduğu kadar kaçınılmalı.
- 5) Plazma AEİ seviyesi takip edilmeli. (Mümkünse serbest Fraksiyon)
- 6) İlk trimesterde, organogenesis döneminde normal plazma ve eritrosit folat seviyesini sağlayacak günlük folat uygulanması.
- 7) VP tedavisinde yüksek kan düzeyinden kaçınılmalı ve günlük doz 3-4 defada verilmelidir.
- 8) VP ve KBM tedavisinde nöral tüp defektinin tespiti için 16. haftada alfa fetoprotein bakılması için amniosentez, 18-19. haftalarda ultrasonografi yapılmalıdır. Oral kleft ve kalp anomalileri ultrasonografi ile 22-24 haftada saptanabilir.

Eğer nöbetler VP veya KBM'ye cevap veriyorsa ilaç düzeyi mutlaka minimuma indirilmeli, serumda ve eritrositlerde folat seviyesi ölçülmeli ve uygun seviye sağlanana kadar folat desteği yapılmalıdır (2,10). Beş, altı ve onuncu haftalarda kanda AEİ düzeyi ölçülmelidir (2). Onaltıncı haftada amniyotik sıvıda alfafetoprotein düzeyi ölçülmeli ve 18-19. haftalarda ultrasonografi yapılmalıdır (2,20). Bu şekilde nöral tüp defektini atlama olasılığı %1'in altına iner. Bazı merkezlerde amniosentez sonucu olabilecek %1 düşük olasılığı göz önüne alınarak, alfa fetoprotein ölçümleri serumda yapılır, bu yöntem ile de tanı olasılığı %94'ün üzerindedir (2,10). FT ve FB ile olan kalp defektleri, fasial yanklar 20-24 haftada ultrasonografi ile görülebilir (2,10).

Epileptik gebe bir kadının takibi Tablo 3' de gösterilmiştir. Epileptik hastaların çdğu normal vaginal doğum yapabilir. Ancak obstetrik komplikasyonlar normal popülasyondan fazladır. Vaginal kanama, hiperemesis gravidarum, toksemi, prematüre doğum oranı normalden yüksektir. AEİ'ların uterin kontraksiyonları zayıflatması yüzünden membranın mekanik rüptürü, forseps, vakum kullanımı, sezaryen daha fazla uygulanır (2,10,22).

**Tablo 3**  
**Epileptik gebe kadınlarda takip**

Gebelik Haftası Muayene

6-10	AEİ seviyesi Serum ve eritrositlerde folat tayini
15-16	Anne serumunda alfa fetoprotein.
18-19	AEİ seviyesi Fetal morfoloji için ultrasonografi.

(Nöral tüp defekti düşünülen hastalarda alfa fetoprotein için amniosentez

34-36

AEİ seviyesi  
Kardiotakografi  
Doğumun planlanması

Doğum sırasında tekrarlayan ve kontrol edilemeyen jeneralize nöbet veya uyanıklık durumunun bozulmasına bağlı olarak hasta kopere olamıyorsa acil sezaryen endikasyonu doğar (2,10). Doğumda nöbet olursa benzodiazepinler, IV lorezepam tercih edilmektedir. IV fenitoinin miyometrial kontraksiyonları durdurup, uzun doğuma neden olabilir (2).

Epileptik annelerin bebeklerinde ölü doğum oranı (%1,3-14, normal popülasyondan (%1,2-7,8) daha yüksek bulunmuştur (10,22). Norveç'te yapılan bir çalışmada ölü doğum olasılığının normal popülasyondan yüksek olmadığı, ancak neonatal ölümlerin yüksek olduğu görülmüştür. Başka çalışmalarda da neonatal ve perinatal ölüm olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22).

Epileptik annelerin çocuklarında gözlenen diğer bir problem hemorajik hastalıktır (2.10.23). 1-1000 oranında rastlanır (10). Kanamanın internal kavitelere olması ve çocuk şoka girmeden farkedilememesi yüzünden mortalite oranı yüksektir. Kanama K vitamini-ne bağlı pıhtılaşma faktörlerindeki defisit sonucudur. Gebeliğin son aylarında anneye oral K vitamini verilmesi ile bu fenomen önlenir. AEİ warfarin gibi davranıp, plasentadan K vitamini transportunu engelleyebilir. Bu etki yüksek doz K vitamini verilerek yenilir (20mg/gün) (2.22). Yeni doğana rutin verilen K vitamini hemorajiyi önlemede yetersiz kalabilir ve taze donmuş plazma verilmesi gerekebilir(22).

Intrauterin olarak AEİ ile özellikle FT, FB ile karşılaşan bebeklerde perinatal letarji, irtabilite ve beslenme güçlükleri gözlenir. Bebek beslenirken sıklıkla uykuya dalar ve doymadan beslenmeyi keser, daha sonra kısa sürede acıkr ve uyanır ve olay tekrarlar (22). FB, pirimidon ve benzodiazepinler doğumdan sonra günlerce plazmada kalabilir. Sedatif etki ve çekilme sendromu yaratabilir (2). Tüm AEİ'lar anne sütüne geçerler, anne serumunun %10-60 oranında sütte bulunurlar (2). Ancak sedatif AEİ'lar dışındakiler annenin süt vermesine engel değildir (2).

Epileptik annelerin çocukları için diğer bir risk faktörü de epilepsi riskinin normal popülasyondan fazla olmasıdır (22).

Gebe kalmayı planlayan epileptik bir hastaya tüm riskler ayrıntılı olarak anlatılmalı ve gebelik boyunca çok yakından takip edilmelidir.

### KAYNAKLAR

- 1) Dansky L.V, PhD, Rosenblatt D.S, MD, Anderman E, MD, PhD. Mechanisms of teratogenesis. *Neurology*. 42 (Suppl:5) 32-42, 1992.
- 2) Delgado A.V. MD, Dieter J.MD, Consensus guidelines: Preconception counselling, management and care of the pregnant women with epilepsy. *Neurology*. 42 (Suppl:5) 149-160, 1992.
- 3) Dravet C, MD, Juhan C, MD, Legras C. MD, et al. Epilepsy, anti epileptic drugs and malformations in children of women with epilepsy. *Neurology*. 42 (Suppl:5) 75-82, 1992.
- 4) Dumer M. MD, Greenberg D.A. PhD, Delgado A.V. Md, Is there a genetic relationship between epilepsy and birth defects. *Neurology*. 42 (Suppl:5) 63-67, 1992.
- 5) Fimmel R. PhD, Buehler BA, MD, Kerr B. PhD, et al. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin induced teratogenesis. *Neurology*. 42 (Suppl:5) 25-31, 1992.
- 6) Fris ML. Facial clefts and congenital heart defects in children of parents with epilepsy: Genetic and environmental etiologic factors. *Acta Neurol. Scand.* 79: 433-459, 1989.
- 7) Gaily E. MD, Kantola Sorsa E, MD, Granström ML, MD. Intelligence of children of epileptic mothers. *The J. Pediatrics*. 113: 667-684, 1988
- 8) Gaily E, MD, Granström ML, MD. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. *Neurology*. 42: (Suppl:5) 128-131, 1992
- 9) Granström ML, MD, Gaily E, MD. Psychomotor development in children of mothers with epilepsy. *Neurology*. 42: (Suppl:5) 144-148, 1992
- 10) Hillesmaa V. K. MD, Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology* 42: (Suppl:5) 8-11, 1992
- 11) Jones K.L MD, Lacro R.V. MD, Johnson K.A.BA, Adams J. Ph D, Pattern of malformations in the pregnancy. *N.Engl. J. Med.* 320: 1661-1666, 1989.
- 12) Kaneko S. MD, Otani K. MD, Kond T. MD, et al. Malformations in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 42: (Suppl:5) 68-74 1992
- 13) Koch S. MD, Lösche G. Ph. D, Roman J. E. MD. et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 42: (Suppl:5) 83-88, 1992
- 14) Leavitt A. MMD, Yerby M. S. MD, Robinson N. PhD. et al. Epilepsy in pregnancy: Developmental outcome of offspring at 12 months. *Neurology* 42: (Suppl:5) 141-143 1992
- 15) Lindhout D. MD, PhD, Pharmacogenetics and drug interactions Role in antiepileptic drug induced teratogenesis. *Neurology* 42: (Suppl:5) 43-47, 1992
- 16) Lindhout D. MD, PhD, Omtzigt J.G. Pharm D, Cornel M.C.MD, Spectrum of neural tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 42: (Suppl: 5) 111-118 1992
- 17) Lindhout D.MD, Meinardi H.MD, PhD, Meijer J.W. Phd, Nau H. PhD, Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts. *Neurology*. 42 (Suppl:5) 94-110, 1992
- 18) Mastroiacovo P, Bertollini R, Licata D. Fetal growth in the offspring of epileptic women results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol. Scand.* 78: 110-114, 1988.
- 19) Mills J.I. MD, Rhoads G.G.MD, Simpson J.L.MD, et al, The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. *N. Engl. J. Med.* 321:430-435, 1989.
- 20) Omtzigt J.G. Pharm D. Los. F.J.MD, PhD, Grobbs D.E.MD, PhD et

- al. The risk of spina bifida aperta after first trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 42: (Suppl:5) 119-125, 1992.
- 21) Tanganelli P. MDi Regesta G.MD, Epilepsy, pregnancy and major birth anomalies. *Neurology* 42: (Suppl:5) 89-93, 1992.
- 22) Yerby M.S. Pregnancy and epilepsy. *Epilepsia*. 32 (Suppl:6) 551-559, 1991.
- 23) Yerby M.S. MD, Leavitt A, MD, Ericson D. MD, et al. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. *Neurology* 42: (Suppl:5) 132-140, 1992.
- 24) Yerby MS. MD, Friel P.N.Mc Cormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology* 42: (Suppl:5) 12-16, 1992.
- 25) Wegner C. PhD, Nau H. PhD. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis. *Neurology* 42: (Suppl:5) 17-24, 1992..