



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2008-2015 YILLARI ARASINDA GEBELİKTE
ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN: YENAY ERGÜL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. TUĞBA ÇAVUŞOĞLU

MANİSA, 2018



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2008-2015 YILLARI ARASINDA GEBELİKTE
ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN: YENAY ERGÜL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. TUĞBA ÇAVUŞOĞLU

TEZ SINAV JÜRİSİ
Doç. Dr. TUĞBA ÇAVUŞOĞLU
Prof. Dr. ERCÜMENT ÖLMEZ
Dr. Öğretim Üyesi ELİF AKSÖZ

MANİSA, 2018

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Yenay Ergül

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım sürecinde bilgilerini paylaşan, katkı ve yorumlarıyla tezimin şekillenmesinde emeği olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim sırasında akademik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr.ERCÜMENT ÖLMEZ'e ve Sayın Prof. Dr. Kamil VURAL'a teşekkür ederim.

Tezimin başlangıç aşamasında hastaların bilgilerine ulaşmama katkı sağlayan Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ertan DARIVERENLİ'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMA VE SİMGELER	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
1.1. EPİLEPSİ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. EPİLEPSİ TARİHİ.....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
2.3. SEBEPLERİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE OLUŞUM MEKANİZMASI.....	5
2.4. EPİLEPTİK NÖBETLERİN KLİNİK VE ELEKTROENSEFALOGRAFİK SINIFLAMASI.....	8
2.4.1. Parsiyel Nöbetler.....	8
2.4.2. Jeneralize Nöbetler.....	9
2.4.3. Sınıflandırılamayan Epileptik Nöbetler.....	10
2.5. EPİLEPSİLERİN VE EPİLEPTİK SENDROMLARIN ULUSLARARASI SINIFLAMASI.....	10
2.5.1. Lokalizasyona Bağlı Epilepsiler ve Sendromlar.....	10
2.5.2. Jeneralize Epilepsiler ve Sendromlar	11
2.5.3. Fokal veya Jeneralize Olduğu Belirlenemeyen Epilepsiler.....	12
2.5.4. Özel Sendromlar.....	12
2.6. EPİLEPSİ TANISI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	12
2.7. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	13
2.8. GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI VE RİSK GRUPLARI.....	14
2.9. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR.....	15
2.9.1. Klasik Antiepileptik İlaçlar.....	15
2.9.1.1. Fenitoin.....	15

2.9.1.2. Fenobarbital.....	16
2.9.1.3.Valproik Asit.....	17
2.9.1.4. Etosüksimid.....	20
2.9.1.5. Primidon.....	20
2.9.1.6. Karbamazepin.....	21
2.9.1.7. Klonazepam.....	22
2.9.1.8. Lorazepam.....	23
2.9.1.9.Mefenitoin, Etotoin, Fenasemid.....	24
2.9.2. Yeni Antiepileptik İlaçlar.....	25
2.9.2.1. Levetirasetam.....	25
2.9.2.2. Lamotrijin.....	26
2.9.2.3. Okskarbazepin.....	28
2.9.2.4. Topiramat.....	29
2.9.2.5.Vigabatrin.....	30
2.9.2.6. Pregabalin.....	31
2.9.2.7. Gabapentin.....	32
2.9.2.8.Zonisamid.....	33
2.9.2.9. Felbamat.....	34
2.9.2.10. Rufinamid.....	34
2.9.2.11. Lakozamid.....	35
2.9.2.12.Eslikarbazepin.....	35
2.9.2.13. Retigabin.....	36
2.9.2.14. Stiripentol.....	36
2.9.2.15. Tiagabin.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
EK 1: ETİK KURUL ONAY KARARI.....	55
EK 2: ORİJİNALLİK RAPORU.....	56
EK 3: ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU ONAYI.....	57

ÖZGEÇMİŞ.....	58
----------------------	-----------



KISALTMA VE SİMGELER

Ach: Asetilkolin

AEİ: Antiepileptik İlaç

AMPA: Alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-izokzasol propionik asit

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CBZ: Karbamazepin

CLZ: Klonazepam

CRMP-2: Kolapsin-Yanıt Mediyatör Proteini 2

DEHB: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu

EEG: Elektroensefalografi

ESL: Eslikarbazepin

ESM: Etosüksimid

FBM: Felbamat

FDA: Food and Drug Administration

GABA: Gama-aminobütirik asit

GBP: Gabapentin

ILAE: International League Against Epilepsy

LCM: Lakozamid

LEV: Levetirasetam

LGS: Lennox-Gastaut sendromu

LRZ: Lorazepam

LTG: Lamotrijin

MHD: Monohidroksikarbazepin

MRG: Magnetik Rezonans

NMDA: N-Metil D-Aspartat

NT3: Neurotrophin 3

OXC: Okskarbazepin

PB: Fenobarbital

PEMA: Feniletilmalonamid

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PGB: Pregabalin
PHT: Fenitoin
PRM: Primidon
RTG: Retigabin
RUF: Rufinamid
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
STP: Stiripentol
SV2A: Sinaptik Vezikül Proteini 2A
TGB: Tiagabin
TPM: Topiramat
VGB: Vigabatrin
VPA: Valproik Asit
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
ZNS: Zonisamid
 $\alpha 2\delta$: Alfa₂delta

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kullanılan ilaçlara göre gebelerin sayısı.....	42
Tablo 2: Hastalarla yapılan görüşmelerden elde edilen veriler	43



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin dağılımı	6
Şekil 2: Nöronal Eksitasyon-İnhibisyon Dengesi	7
Şekil 3: Fenitoin molekülü	15
Şekil 4: Fenobarbital molekülü.....	16
Şekil 5: Valproik asit molekülü.....	17
Şekil 6: Etosüksimid molekülü.....	19
Şekil 7: Primidon molekülü.....	20
Şekil 8: Karbamazepin molekülü.....	21
Şekil 9: Klonazepam molekülü	22
Şekil 10: Lorazepam molekülü	23
Şekil 11: Mefenitoin molekülü.....	24
Şekil 12: Etotoin molekülü.....	24
Şekil 13: Fenasemid molekülü.....	25
Şekil 14: Levetirasetam molekülü	25
Şekil 15: Lamotrijin molekülü.....	27
Şekil 16: Okskarbazepin molekülü.....	29
Şekil 17: Topiramat molekülü.....	30
Şekil 18: Vigabatrin molekülü.....	31
Şekil 19: Pregabalin molekülü.....	33
Şekil 20: Gabapentin molekülü.....	34
Şekil 21: Zonisamid molekülü.....	35
Şekil 22: Felbamat molekülü	36
Şekil 23: Rufinamad molekülü.....	36
Şekil 24: Lakozamid molekülü.....	37
Şekil 25: Eslikarbazepin molekülü.....	38
Şekil 26: Retigabin molekülü.....	38
Şekil 27: Stiripentol molekülü.....	39
Şekil 28: Tiagabin molekülü.....	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Epilepsinin yaşa göre insidansı	5
--	---



Tezin Başlığı: 2008-2015 Yılları Arasında Gebelikte Antiepileptik İlaç Kullanan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı: Yenay Ergül

Danışmanı: Doç. Dr. Tuğba Çavuşoğlu

Anabilim Dalı: Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu projenin amacı 2008-2015 yılları arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı'na antiepileptik ilaç kullanımı nedeniyle başvuran gebelerin retrospektif değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Epilepsi nöbetlerinin olduğu gibi epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların da birtakım yan etkileri bulunmaktadır ve bunlar gebelik döneminde kullanımda teratojenik etkiler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada gebeliği sırasında antiepileptik ilaç kullanan kadınlara gebeliği, doğum süreci ve çocuğun genel sağlık durumu ile ilgili sorular soruldu ve cevaplar kayıt altına alındı.

Bulgular: Sağlıklı bebeklerin yanı sıra düşük, ölü doğum, sonlandırılmış gebelik ve doğumsal malformasyonlara rastlandı.

Sonuçlar: Politerapi gebelerde teratojenik riskleri artırdığından tedavide en az sayıda, en düşük dozda ve teratojenik risklerin olabildiğince az olduğu ilaçlar tercih edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Antiepileptik ilaçlar, gebelik, teratojenite

Title: Retrospective evaluation of the patients with antiepileptic drug use in pregnancy between 2008-2015

Student Name: Yenay Ergül

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Tuğba Çavuşoğlu

Department: Pharmacology Department

SUMMARY

Aim: The aim of this project is to evaluate retrospectively the cases of application of antiepileptic drugs to Manisa Celal Bayar University Department of Pharmacology, 2008-2015.

Material and Methods: As with epileptic seizures, antiepileptic drugs used in the treatment of epilepsy also have some side effects, which appear to be teratogenic effects during pregnancy. In this study, women who used antiepileptic drugs during pregnancy were asked questions about pregnancy, childbirth and general health status of the child and the answers were recorded.

Findings: In addition to healthy babies, low births, stillbirths, terminated pregnancies and congenital malformations were encountered.

Conclusions: Since poliomyelitis increases the teratogenic risks in pregnancies, drugs with the least number of treatments, the lowest dose and the lowest possible teratogenic risks should be preferred.

Key Words: Antiepileptic drugs, pregnancy, teratogenicity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. EPİLEPSİ

Beyinde bir grup nöronun ani ve aşırı elektriksel deşarjları sonucu bilinç kaybının, hareket ve duyu bozukluklarının, psişik ve otonomik bozuklukların ortaya çıkmasına nöbet; nöbetlerin herhangi bir uyaran olmaksızın tekrarlayarak kronikleşmesine ise epilepsi denir.

Tedavide gerek antiepileptik ilacın kullanımı sürecinde, gerekse sonrasında ilaca bağılı çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Bu ilaçların gebelik döneminde kullanılması sonucunda da teratojenik riskler ortaya çıkmakta, doğumsal malformasyonlar görülebilmektedir. Epileptik nöbetler, ilaca bağılı yan etkiler, toplumun epilepsi hastalığı ile ilgili olumsuz bakış açısı ve tutumları nedeniyle yaşanan sosyal ayrımcılık gibi faktörler, hastaları hem fiziksel hem de psikolojik yönden olumsuz etkilemekte; onların sosyal hayata katılımlarını zorlaştırmaktadır.

Epilepsi tedavisinde temel amaç nöbetlerin kontrol altına alınması ve en az yan etkiyle hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ TARİHİ

Epilepsi sözcüğü eski Yunanca'da yakalamak, kavramak anlamına gelen "epilambanein" sözcüğünden türemiştir. Dilimizde epilepsi karşılığı olarak kullanılan "sar-a" sözcüğü ise Arapça kökenlidir ve yere serme anlamına gelmektedir (Eşkazan 2008).

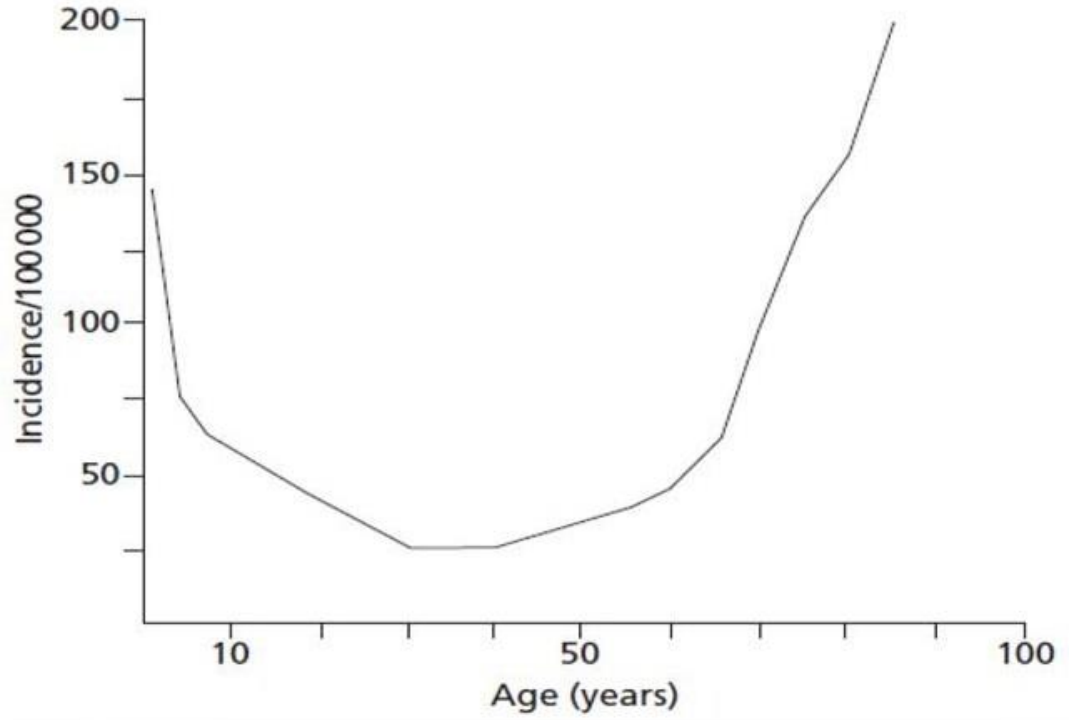
Epilepsiye ilk olarak Türkiye'nin güneyinde bulunan bir Babil inceleme tezindeki kayıtlarda rastlanmıştır. Sonraları M.Ö. 770-221 yılları arasında klasik Çin kitaplarında da epilepsiden bahsedilmiştir (Brodie ve ark. 2008). M.Ö. 400'lü yıllarda Hipokrat epilepsi ile ilgili ilk monograf olan "on the sacred disease" (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında ilk kez hastalığın beyin yerleşimli olduğunu belirtmiş ve epilepsiye "mal caduque" adını vermiştir (Aktin 1965). Epilepsinin ilk modern tanımını 19. yy sonlarında Huglings Jackson yapmış ve epilepsiyi "sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı" şeklinde tanımlamıştır (Eşkazan 2008).

2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ

WHO'nun verilerine göre dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta bulunmaktadır. Buna göre toplam nüfusun %0,4-1'i epilepsi hastasıdır. Düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde bu oran daha yüksektir. Her yıl tahmini olarak 2.4 milyon insan epilepsi tanısı almaktadır. Gelişmiş ülkelerde yeni epilepsi tanısı konulan hastaların nüfusa oranı 30-50/100.000'dir. Az ve orta gelişmişlik düzeyindeki ülkelerde ise bu oran 2 katından fazladır. Epilepsi hastalarının %80'i düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır. (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, Erişim tarihi: 10 Temmuz 2018).

Beyinde tespit edilebilen bir hasar veya risk faktörü olmadan ortaya çıkabildiği gibi altta yatan başka nörolojik, sistemik, travmatik veya toksik nedenler sonucu da gelişebilir (Forsgren ve ark 2005).

Epilepsi her etnik kökende, cinsiyette ve yaş grubunda rastlanan bir hastalıktır. Çocuklarda ve yaşlılarda erişkinlere göre daha sıklıkla görülmektedir (Grafik 1, Hauser ve ark. 1993).

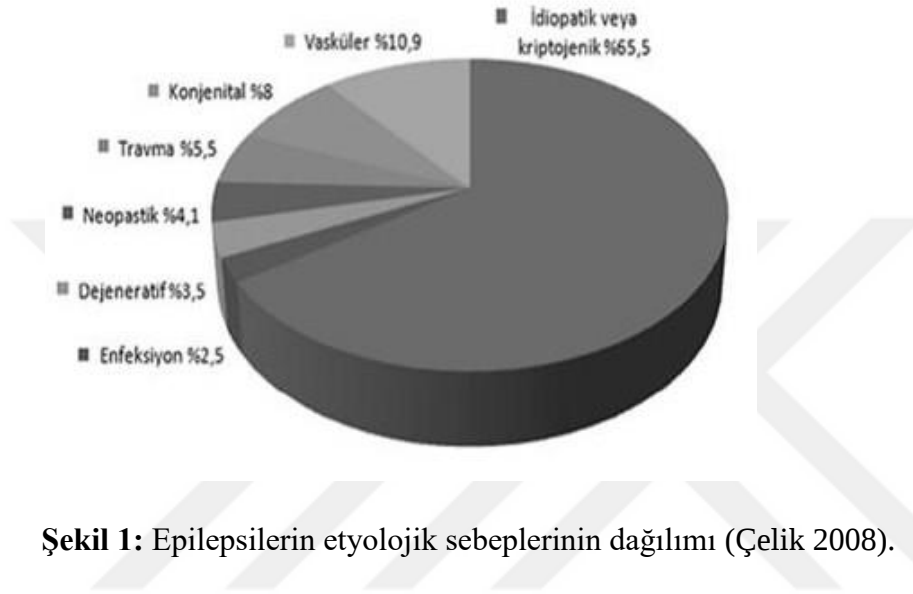


Grafik 1: Epilepsinin yaşa göre insidansı

2.3. SEBEPLERİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE OLUŞUM MEKANİZMASI

- Konjenital bozukluklar (kortikal displazi, vb.)
- Kafa travmaları
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit, vb.)
- Beyin tümörleri

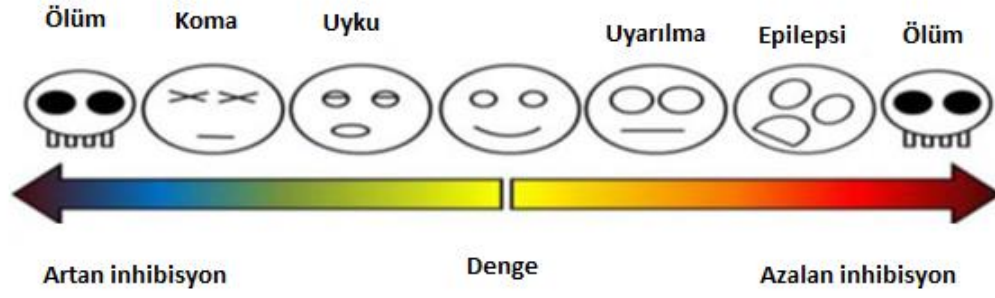
- Metabolik ve hormonal hastalıklar (hipoglisemi, hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, vb.)
- Toksik nedenler (kurşun zehirlenmeleri, alkol zehirlenmeleri, vb.)
- Serebrovasküler hastalıklar
- Dejeneratif santral sinir sistemi hastalıkları (alzheimer, multipl skleroz, vb.)



Şekil 1: Epilepsilerin etyolojik sebeplerinin dağılımı (Çelik 2008).

Epileptogenezde farklı hücresel mekanizmalardan söz edilebilir. Bazı epileptik sendromlarda genetik faktörler etkilidir. Örneğin, gen mutasyonları anormal iyonik kanal fonksiyonlarına yol açabilmekte ve anormal ağ bağlantılarına neden olabilmektedir. (Stafstrom 2006). Fakat monogenetik kalıtım şekilleri tanımlananlar (otozomal X'e bağlı, mitokondrial) hariç tutulursa, genetik analizler, fenotipik ve genotipik farklılıklar nedeniyle, epileptik sendromların kalıtım özelliklerini açıklamakta genellikle yetersiz kalmaktadır (Stafstrom 2009).

Tek gen epilepsilerinin çoğu, nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Sánchez ve ark. 2007). İyon kanallarındaki mutasyonlar eksitator ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine; bunun sonucunda da eksitator nörotransmisyonun artmasına ya da inhibitör fonksiyonun kaybına neden olmaktadır (Kang ve Macdonald 2009; Şekil 2).



Şekil 2: Nöronal Eksitasyon-Inhibisyon Dengesi (Prange ve ark. 2004)

İyon kanallarının dışında GABAerjik sisteme ait genetik bozukluklar da vardır. Gama- aminobütirik asid (GABA) beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörüdür ve bu etkisini GABA_A ve GABA_B reseptörleri aracılığıyla gösterir(Kang ve Macdonald 2009). GABA'nın GABA_A reseptörüne bağlanması, kanalın açılarak klor iyonunun hücre içine girmesini ve nöronal elektriksel aktivitenin hızlı bir şekilde inhibisyonunu sağlar (Dibbens ve ark. 2009). GABA'nın GABA_B reseptörüne bağlanması ise potasyum akımını artırmakta, kalsiyum iyon girişini azaltmakta ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik salınımını inhibe etmektedir (Wallace 2002). GABA_A iletimindeki azalmanın in vitro ortamda memeli neokorteksinde epileptiform aktiviteye neden olduğu ve epilepsi gelişimi esnasında GABA_A reseptörlerinin aşırı eksprese olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. GABA_B reseptörlerinin ise epilepsi ve nöbetlerdeki rolü net değildir. Bu reseptörler primer jeneralize epilepsiler ile ilişkilendirilmiştir; ancak, fokal epilepsilerdeki rolleri tartışmalıdır (Teichgräber ve ark. 2009).

Sekonder epilepsi sendromlarında glutamaterjik sistem önemli bir yer tutmaktadır. Birçok epilepsi türünün aşırı glutamaterjik sinaptik iletim bozukluğundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Alexander ve Godwin 2006). Glutamat, beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterlerden biridir (Moldrich ve ark. 2003). Glutamatın veya iyonotropik glutamat reseptör agonistlerinin, beyin kesitlerinde ve hayvanlarda konvulsif ve nonkonvulsif nöbetlere neden olduğu bildirilmektedir. Epilepsili hastalardaki gibi epileptik havyan modellerinde de glutamat ve aspartat düzeylerinin arttığı görülmüştür. (Alexander ve Godwin 2006).

Temporal lobda bulunan hipokampus, amigdala ve piriform korteks, nöbet oluşturan veya epileptogenezisi tetikleyen beyin hasarına en duyarlı olan yapılardır (Aroniadou-Anderjaska ve ark. 2008). Hipokampal dilimlerde muskarinik asetilkolin (Ach) reseptörlerinin aktivasyonu senkronize nöronal boşalım paterni oluşturmaktadır. Nikotinik Ach reseptör aktivasyonunun da, hem eksitator hem de inhibitör modölatörleri etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Nörokimyasal delillere göre presinaptik Ach reseptörlerinin aktivasyonu asetilkolin, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını arttırmaktadır (Roshan-Milani ve ark. 2003). Son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen veriler entorinal kortekste kolinerjik aktivitenin epileptiform boşalımını devam ettirebileceğine ve ilerletebileceğine dikkat çekmektedir. Kolinerjik modülasyondaki değişikliklerin epileptik temporal kortekste nöbetleri başlatabileceği belirtilmiştir. Ayrıca kolinerjik baskılanma sonrası artan nöbet hassasiyeti veya artan hipokampal nöbet aktivitesi bildirilmiştir (Zimmerman ve ark. 2008; Craig ve ark. 2008).

2.4. EPİLEPTİK NÖBETLERİN KLİNİK VE ELEKTROENSEFALOGRAFİK SINIFLAMASI (ILAE 1981) (Yolal 2012)

2.4.1. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

2.4.1.1. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

2.4.1.1.1. Motor semptomlu (hareketlerle ilişkili bulgular söz konusudur)

- * Fokal motor
- * Yayılan fokal motor (Jacksonyen)
- * Versif
- * Postural
- * Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)

2.4.1.1.2. Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu

- * Somatosensoryal

- * Görsel
- * İşitsel
- * Olfaktor
- * Gustatuvar
- * Vertigo hissi

2.4.1.1.3. Otonomik semptomlu

2.4.1.1.4. Psşik semptomlu

- * Disfazik
- * Dismnezik (ör: déjà-vu)
- * Kognitif (hayal durumu, zaman hissinin bozulması)
- * Affektif (korku, öfke v.b.)
- * İllüzyonlar (ör: makropsi)
- * Halüsinasyonlar (ör: müzik parçaları)

2.4.1.2. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

2.4.1.2.1. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

- * Basit parsiyel özelliklerin ardından bilinç bozukluğu
- * Otomatizmlerle giden

2.4.1.2.2. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

- * Sadece bilinç bozukluğu ile giden
- * Otomatizmlerle giden

2.4.1.3. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler

2.4.1.3.1. Basit parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi

2.4.1.3.2. Kompleks parsiyel nöbetin jeneralize nöbete dönüşmesi

2.4.1.3.3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

2.4.2. Jeneralize nöbetler (konvülfik veya non-konvülfik)

2.4.2.1.1. Absans nöbetleri

- * Sadece bilinç bozukluğu ile giden
- * Hafif klonik komponentli
- * Atonik komponentli
- * Tonik komponentli
- * Otomatizimli
- * Otonomik komponentli

2.4.2.1.2. Atipik absans nöbetleri

- a) Tonus değişikliği 2.1.1.'den daha belirgin olan
- b) Başlangıç ve/veya sonlanmanın ani olmaması

2.4.2.2. Miyoklonik nöbetler

2.4.2.3. Klonik nöbetler

2.4.2.4. Tonik nöbetler

2.4.2.5. Tonik-klonik nöbetler

2.4.2.6. Atonik nöbetler (ani düşme nöbetleri)

2.4.3. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

2.5. EPİLEPSİLERİN VE EPİLEPTİK SENDROMLARIN ULUSLARARASI SINIFLAMASI (ILAE 1989) (Aktekin ve Kayrak 2008)

2.5.1. Lokalizasyona Bağlı Epilepsiler ve Sendromlar

2.5.1.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- Santrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi
- Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi

- Primer okuma epilepsisi

2.5.1.2. Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Pariyetal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsialis kontinuası
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar

2.5.1.3. Kriptojenik

2.5.2. Jeneralize Epilepsiler ve Sendromlar

2.5.2.1. İdiyopatik (yaşa bağlı başlangıç - yaş sırasına göre sıralanmıştır)

- İyi huylu ailesel yenidoğan konvulziyonları
- İyi huylu yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun iyi huylu miyoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolesi)
- Juvenil absans epilepsisi
- Juvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
- Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
- Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
- Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.5.2.2. Kriptojenik veya Semptomatik (yaşa bağlı başlangıç - yaş sırasına göre sıralanmıştır)

- West sendromu
- Lennox – Gastaut sendromu
- Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Miyoklonik absans epilepsisi

2.5.2.3. Semptomatik

- Nonspesifik etyoloji

- * Erken miyoklonik ensefalopati
- * Erken infantil epileptik ensefalopati
- * Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

- Spesifik Sendromlar

2.5.3. Fokal veya Jeneralize Olduğu Belirlenemeyen Epilepsiler

2.5.3.1. Jeneralize ve Fokal Konvulsiyonlu Epilepsiler

- Yeni doğan konvulsiyonları
- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau – Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

2.5.3.2. Jeneralize veya Fokal Konvulsiyon Özelliği Belirlenemeyen Epilepsiler

2.5.4. Özel Sendromlar

2.5.4.1. Duruma Bağlı Nöbetler

- Febril konvulsiyonlar
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

2.6. EPİLEPSİ TANISI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Epilepsi tanısı ve tipinin belirlenmesinde anamnez, muayene ve çeşitli görüntüleme yöntemlerinden elde edilen veriler birlikte değerlendirilir. Tedavide ilk tercih edilecek yöntem antiepileptik ilaç tedavisidir.

Antiepileptik ilaç tedavisinde amaç hastaların en az ilaçla en düşük dozda ve en az yan etkiyle tekrar nöbet geçirmelerini önlemek ve hayat standartlarını yükseltmektir (Yiğit 2008).

Nöbet tipine uygun antiepileptik ilaçların monoterapi veya kombine olarak uygun doz ve sürede kullanılmasına rağmen nöbetlerin kontrol altına alınamadığı

durumlarda dirençli epilepsiden söz edilir ve bu durum hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir (Kwan ve ark. 2010; Çine ve ark. 2013). İlaça dirençli epilepsisi olan hastalar için cerrahi yöntemler alternatif bir tedavi yöntemi olabilmektedir. İlaç tedavisine yanıt vermeyen ve epilepsi cerrahisi için belirgin epileptik odağı bulunmayan hastaların nöbetlerinin önlenmesi için araştırmalar halen devam etmektedir. Son zamanlarda uygulanmakta olan vagal sinir stimülasyonu, ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarında alternatif bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. (Uthman ve ark. 1993; Ramsay ve ark. 1994; George ve ark. 1994; Salinsky ve ark. 1996; Ben-Menachem 1998; Handforth ve ark. 1998; Ben-Menachem ve ark. 1999; Murphy 1999).

2.7. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

EEG (Elektroensefalografi) : Nöbet sınıflamasında ve hastaların takibinde kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. Beyindeki geniş bir nöron grubunun elektriksel aktivitesindeki dalgalanmanın kaydedilmesi ilkesine dayanır (Özemekçi ve Apaydın 1995; Kurthan 2009). Kesinleşmiş epilepsi tanısı olan hastalarda hastalığı sınıflandırmada, fokal veya lateralize bir epileptik odak olduğunu tanımlamada, uygun tedavinin seçiminde ve yönlendirilmesinde EEG'den yararlanılır (Gökçil 2008).

BT (Bilgisayarlı Tomografi) : Epileptik odağın tespiti için en çok kullanılan nöroradyolojik tetkiklerden biridir. BT, temporal lobu ortaya çıkan kemik artefaktları nedeniyle iyi bir şekilde gösteremez. Bu yönüyle MRG epilepside BT'ye üstünlük sağlamaktadır. Ancak kalsifikasyon olasılığının olduğu durumlarda BT ek yöntem olarak uygulanmaktadır (Karaağaç ve Naz 2005).

MRG (Magnetik Rezonans) : Epilepsili hastalarda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MRG ile nöbete sebep olan konjenital lezyonlar, hematomlar, vasküler malformasyonlar, gelişimsel anomaliler saptanabilmektedir (Erbey 2005). MRG özellikle tedaviye dirençli epilepsili hastalarda, standart protokollerin dışında ek protokollerle yapılmakta ve böylece duyarlılığı arttırılmaktadır (Karaağaç ve Naz 2005).

Spect (Single Photon Emission Computed Tomography) : Dedektörler aracılığıyla vücudun geniş bir bölgesinden gelen Gamma ışınlarını alarak izlenebilir görüntüler oluşturur. Bölgenin anatomik yapısını değil fizyolojisini gösterir (Ünal 2008).

PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) : Hastalara verilen düşük dozdaki radyoaktif çekirdeklerden yayılan gama ışınlarını algılayarak vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve 3 boyutlu görüntülere çeviren yöntemdir. SPECT gibi bölgenin fizyolojisini gösterir (Ünal 2008).

2.8. GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI VE RİSK GRUPLARI

Gebelik döneminde antiepileptik ilaç kullanan kadınların oranı yaklaşık %0,3-0,4 'tür (Adab ve ark. 2004; Kulaga ve ark. 2011). Antiepileptik ilaç kullanımı fetal malformasyonların en yaygın nedenlerinden biridir (Ikonomidou ve Turski 2010). Özellikle ilk trimesterde antiepileptik ilaca maruz kalanlarda konjenital malformasyon gelişme riski artar (Cassina ve ark. 2013).

FDA ilaçları gebelik sırasında kullanımlarının yaratacağı riskler bakımından 5 kategoriye ayırmıştır. Güvenliden çok riskliye doğru A, B, C, D ve X kategorileri şeklinde sıralanır. Bu sınıflandırma insan ve hayvan deneylerinden elde edilen verilere göre yapılmıştır.

A Kategorisi : Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilk trimesterden başlayarak gebelik boyunca fetüste herhangi bir risk oluşturduğu gösterilememiş ilaçlardır.

B Kategorisi : Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde fetal risk ortaya çıkarmayan, ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvanlarda fertilitede azalma dışında başka olumsuz etkiler saptanmasına rağmen, bu bulgunun insanlar üzerinde ilk trimesterde kullanılarak yapılan kontrollü çalışmalarda saptanmadığı ilaçlardır.

C Kategorisi : Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda istenmeyen etkiler saptanan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvanlar ve insanlar üzerinde hiç çalışılmamış ilaçlardır.

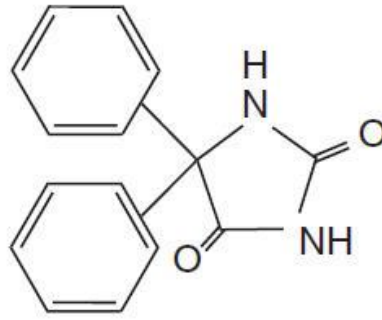
D Kategorisi : Fetüs üzerinde olumsuz etki riski yarattığı konusunda kanıtlar olan, ancak gebe kadınlarda kullanımından elde edilecek yararın bilinen bu riske karşın kabul edilebilir olduğu ilaçlardır.

X Kategorisi : Hayvanlarda ya da insanlarda yapılan araştırmalarda fetal anomalilere neden olduğu kanıtlanmış ya da deneyim ve gözlemlerde fetüste risk yarattığı konusunda kanıtlar bulunan ilaçlar ile gebelikte kullanımında ortaya çıkabilecek olan zararın olası yararından fazla olduğu bilinen ilaçlardır.

2.9. ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

2.9.1. Klasik Antiepileptik İlaçlar

2.9.1.1. Fenitoin (PHT)



Şekil 3: Fenitoin molekülü

İlk kez 1908 yılında sentezlenen hidantoin grubu antikonvülzan bir ilaçtır. 1938 yılında kullanıma sunulan, oral veya parenteral yoldan kullanılabilen, sedatif özellik göstermeyen en eski antiepileptiktir. Uzun süre difenilhidantoin olarak bilinmiştir (Katzung ve ark. 2014).

Fenitoin antikonvülzan etkisini deşarjların primer odaktan santral sinir sistemi (SSS)'nin normal bölgelerine yayılmasını engelleyerek gösterir. Sodyum kanalları aracılığıyla Na^+ girişini engelleyerek nöron hücre membranını stabilize ederek, stimülasyon eşiğini yükseltir, refrakter periyodu uzatır ve sinaptik aşırımı inhibe eder (Uzbay 2007; Kayaalp 2009).

Basit veya kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinin ve jeneralize konvülsiyonların profilaksisinde kullanılır. Status epileptikus tedavisinde de etkilidir (Perruca 2001).

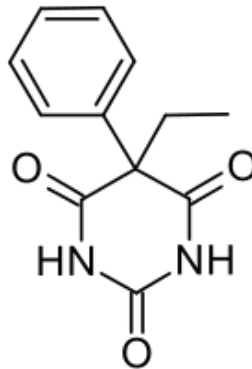
Gebelik kategorisi D'dir.

Fenitoin kullanan gebelerle kullanmayan gebeler karşılaştırıldığında kullananlarda majör doğumsal malformasyon riskinin iki-üç kat arttığı gösterilmiştir (Freeman ve Gelenberg 2005).

Fenitoin ve başka antikonvülzan ilaçlar kullanan kadınların çocuklarında yarı dudak/damak ve kalp malformasyonları gibi konjenital malformasyonların insidansında artış ve fetal hidantoin sendromu bildirilmiştir. Bu sendromda PHT, barbitürat, alkol ya da trimetadion kullanan annelerin çocuklarında prenatal büyüme geriliği, mikrosefali ve mental gerilik görülür. Ancak bu özelliklerin tümü birbiriyle ilişkilidir ve sıklıkla başka nedenlere bağlı intrauterin büyüme geriliğiyle bağlantılıdır. Anneleri gebelik boyunca PHT kullanmış olan çocuklarda nöroblastom dahil izole malignite vakaları bildirilmiştir. PHT ve/veya fenobarbital kullanan gebelerin doğurduğu bebeklerde ilk 24 saat içinde yenidoğan pıhtılaşma bozuklukları bildirilmiştir

(<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/a31185de30611.pdf>, Erişim tarihi: 9 Aralık 2017).

2.9.1.2. Fenobarbital (PB)



Şekil 4: Fenobarbital molekülü

Oral ve parenteral yoldan kullanılan antikonvülzan ve sedatif - hipnotik etkili bir ilaçtır. Barbitüratlar içinde en uzun etkili olanıdır.

Absens (petit mal) dışında tüm nöbet tiplerinde, primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerde, parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde, status epileptikus tedavisinde, febril konvülziyonların önlenmesinde, Lennox –Gastaut sendromunda ve yenidoğan nöbetlerinde kullanılır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

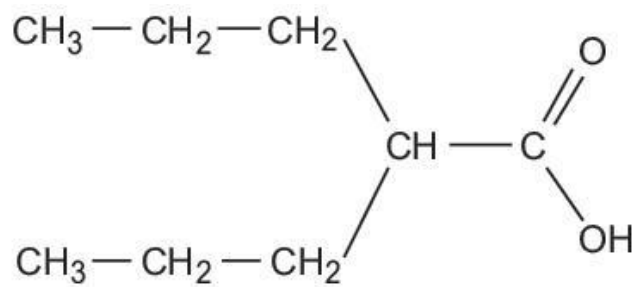
Etki mekanizmasının GABA-A reseptör kompleksinde inhibitör nörotransmisyonu güçlendirmek ve glutamat eksitator etkilerini baskılamak yoluyla olduğu düşünülmektedir (Gareri ve ark. 1999; Holland 2001).

Gebelik kategorisi D'dir.

Fenobarbital ile tedavi edilen annelerin yenidoğanlarında K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar görülebilir (Mattson 1998).

Epilepsili gebelerde PB'nin monoterapide kullanımı ile major malformasyon oluşma riski yapılan bir çalışmada %4,9 olarak saptanmıştır (Meador ve ark. 2008). PB kullanımına bağlı en sık karşılaşılan malformasyonlar; distal falanks hipoplazisi, epikantus, kısa burun, düşük kulak, dudak anomalileri, hipertelorizm ve kardiyak defektlerdir (Batum ve ark. 2017).

2.9.1.3. Valproik Asit (VPA)



Şekil 5: Valproik asit molekülü

Sodyum valproatın antiepileptik özelliği nöbetlere karşı etkili diğer ilaçların araştırılmasında solvent olarak kullanılırken fark edilmiştir. Valproat iyonunun ilacın aktif şekli olduğu kabul edilir (Katzung ve ark. 2014).

Valproat pentilentetrazol ve maksimal elektroşok nöbetlerinde etkilidir. Terapötik konsantrasyonlarda nöron kültürlerinde uzun süreli yüksek frekanslı tekrarlayan ateşlemeleri bloke eder (Katzung ve ark. 2014). Primer olarak jeneralize epilepside, jeneralize olan absanslarda ve myoklonik tutarıklarda tercih edilir (Kayaalp 2009). Myoklonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. Absans nöbetlerini de azaltır; ancak hepatotoksik etkisi nedeniyle tedavide ilk tercih değildir (Howland ve Mycek 2006). Febril nöbetlerde, infantil spazmlarda (West Sendromu), juvenil myoklonik epilepsilerde, Lennox-Gastaut Sendromunda, yenidoğan nöbetlerinde ve refrakter status epileptikus tedavisinde kullanılır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Yapılan çalışmalar valproatın GABA'nın nöronal ve glial geri alımını inhibe ederek postsinaptik GABA etkinliğini artırdığını, ayrıca valproatın membrandaki potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon yaptığını göstermiştir (Kayaalp 2009).

Gebelik kategorisi D'dir.

Valproat kullanan kadınlarda amenore, polikistik over ve testosteron düzeyinde artış bildirilmiştir. Valproatın hem monoterapisi hem de politerapisi anormal gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Valproat içeren antiepileptik politerapisinde konjenital malformasyon riski valproat monoterapisine göre daha fazladır. Bir çalışmadan elde edilen veriler gebelik sırasında valproat monoterapisi uygulanmış epilepsili kadınlar tarafından dünyaya getirilen çocukların %10,73'ünde konjenital malformasyon ortaya çıktığını göstermektedir. En yaygın malformasyon tipleri nöral tüp defektleri, fasiyel dismorfizm, yarık dudak ve yarık damak, kraniostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler, ekstremitte defektleri ve vücudun çeşitli sistemlerini tutan çoklu anomalilerdir. Mevcut veriler genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında uterusu valproata maruz kalmış çocuklarda otistik spektrum bozukluğu (yaklaşık 3 kat) ve çocukluk çağı otizmi (yaklaşık 5 kat) riskinde artış olduğunu göstermektedir. Çalışmalardan birisi uterusu valproata maruz kalmış çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) semptomları gelişme olasılığının daha yüksek olabildiğini düşündürmektedir

(<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/hvGE6mjt3RNmU.pdf>,

Erişim tarihi: 9 Aralık 2017).

Uterusta valproata maruz kalmış okul öncesi çocuklarda yürütölen çalışmalar, bu çocukların %30-40'ında geç konuşma ve geç yüröme, zihinsel becerilerin düşük düzeyde kalması, dil becerisinde yetersizlik (konuşma ve anlama) ve bellek sorunları gibi erken dönem gelişiminde gecikmeler ortaya çıktığını göstermektedir (Patsalos ve Bourgeois 2010).

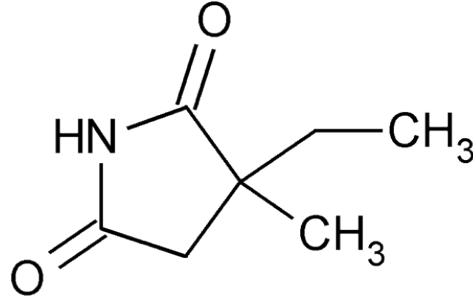
Anneleri gebelik sırasında valproat kullanmış yeni doğanlarda hipotiroidizm olguları, gebeliğin 3. trimesterinde valproat kullanılmış olan yeni doğanlarda da hipoglisemi olguları bildirilmiştir. Yine gebeliği süresince valproat kullanan annelerin yeni doğanlarında çok seyrek olarak hemorajik sendrom bildirilmiştir. Bu hemorajik sendrom trombositopeni, hipofibrinojenemi ve/veya diğerk koagölasyon faktörlerinin azalması ile ilişkilidir. Ölümcöl olabilen afibrinojenemi de bildirilmiştir

(<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/hvGE6mjt3RNmU.pdf>,

Erişim tarihi: 9 Aralık 2017).

Bir faz II çalışmasında monoterapi ve politerapide VPA kullanan epilepsili gebelerde major malformasyon riskinin arttığı belirtilmiştir (Vajda ve ark. 2006). Bir başkafaz I çalışmasında ise major doğumsal malformasyon riskinin, arasında VPA'nın da bulunduğufoliterapide VPA'nın kullanılmadığı politerapiye göre daha fazla olduğı bulunmuştur. Majör doğumsal malformasyon görölmesinin mutlak riskini araştıran faz I çalışmada oranlar karbamazepin %2,2, valproat %6,2, lamotrijin %3,2 ve PHT %3,7 olarak bulunmuştur (Morrow ve ark. 2006).

2.9.1.4. Etosüksimid (ESM)



Şekil 6: Etosüksimid molekülü

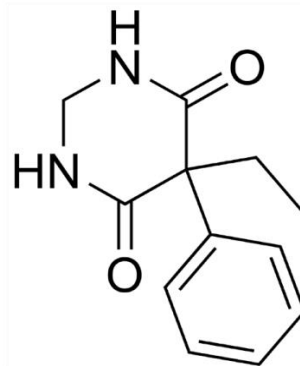
Talamusta T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarında akımı azaltarak etki gösterir (Holland 2001; Handman ve ark. 2001; Gören ve Onat 2007).

Özellikle absans nöbetlere karşı etkilidir; ancak, çok dar bir etki spektrumu vardır (Katzung ve ark. 2014).

Atonik, tonik ve myoklonik tutarıklarda, hastalığın PHT ve PB ile yeterli derecede kontrol altına alınamadığı durumlarda bu ilaçlarla birlikte kullanılıp onların etkinliğini artırır (Kayaalp 2009).

Gebelik kategorisi C'dir.

2.9.1.5. Primidon (PRM)



Şekil 7: Primidon molekülü

Fenobarbital ve feniletilmalonamid'e (PEMA) metabolize olur. Her üç bileşik de antikonvülzan özellik gösterir. Büyük kısmı PB'ye dönüşür ve 4-5 günlük tedaviden sonra kandaki PB düzeyi, tedavide doğrudan PB verilen hastalarınkine hemen hemen eşit olur (Kayaalp 2009).

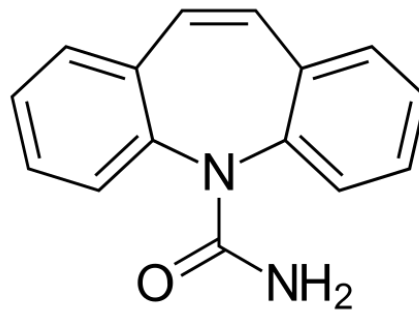
Primidon, metabolitleri gibi parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetlerde etkilidir (Katzung ve ark. 2014).

Gebelik kategorisi D'dir.

Primidonun gebelik döneminde kullanıldığında ciddi doğum bozukluklarına sebebiyet vermekte olduğundan şüphelenilmektedir. Primidon ile tedavi edilen epileptik gebelerin yenidoğanlarında konjenital kalp hastalığı, yarı damak gibi konjenital anomaliler ve spina bifida, mikroensefali ve anensefali gibi maternal folat eksikliği ile ilişkili durumlar bildirilmiştir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde primidon kullanmış annelerin yeni doğmuş bebeklerinde yoksunluk semptomları görülebilir

(<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/ec0a4acc67861.pdf>, Erişim tarihi: 9 Aralık 2017).

2.9.1.6. Karbamazepin (CBZ)



Şekil 8: Karbamazepin molekülü

Trigeminal nevralji tedavisi için piyasaya sunulmuş ancak epilepsi tedavisinde de etkili olduğu görülmüştür (Katzung ve ark. 2014).

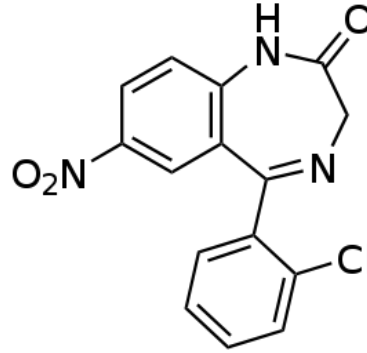
Karbamazepin, nöronal membrandaki voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyeli oluşmasını engelleyerek etkisini gösterir (Dunn 2003).

Basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinin ve jeneralize konvülsiyonların tedavisinde kullanılır. Doğumsal malformasyona yol açması ile ilgili farklı çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bir faz I çalışmasında karbamazepin alan epileptik gebelerin doğan çocuklarında majör doğumsal malformasyon riskinde artış olmadığı gösterilmiştir (Morrow ve ark. 2006). Bir başka çalışmada ise karbamazepin kullanan gebelerin doğan çocuklarında orofasiyal yarık görülme riskinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır (Hernandez-Diaz ve ark. 2007). Bir kaynakta da CBZ monoterapisi sonrası kardiyak malformasyonlu doğum riskinin %6,3 olduğu gösterilmiştir (Thomas ve ark. 2008).

İlk trimesterde Karbamazepine maruz kalan annelerin bebeklerinde nöral tüp defekti riski artabilir. Tedaviye devam edilirse nöral tüp defekti riskini azaltmak için erken gebelikte 1 mg/gün folat başlanmalıdır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Gebelik kategorisi D'dir.

2.9.1.7. Klonazepam (CLZ)



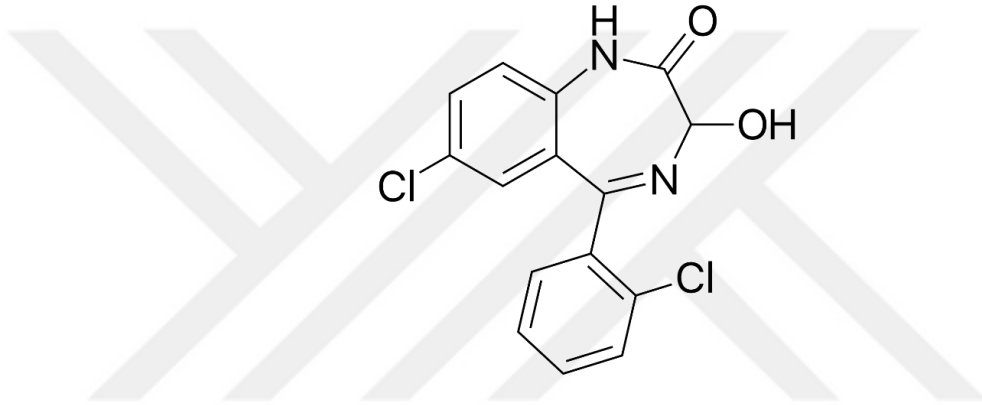
Şekil 9: Klonazepam molekülü

GABA-A ligand kapılı klorür kanalı kompleksinde benzodiazepin reseptörlerine bağlanır. GABA'nın inhibitör etkisini artırır. GABA kanallarının regülasyonu vasıtasıyla klorür iletkenliğini artırır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Etosüksimide yanıt alınamayan absans olgularda ve myoklonik tutarıklarda, infantil spazmlarda ve atonik tutarıklarda etkilidir. Absans olgularında nöbetleri önlemenin yanında nöbetler arasında gözlenen anormal elektriksel deşarjları da ortadan kaldırır. Jeneralize tonik klonik epilepside etkilidir. Diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan epileptik olguların ek tedavisinde kullanılır. İntravenöz yoldan verildiğinde status epileptikus nöbetlerine karşı etkilidir (Kayaalp 2009).

Gebelik kategorisi D'dir.

2.9.1.8. Lorazepam (LRZ)



Şekil 10: Lorazepam molekülü

Muhtemel etkisini merkezi sinir sistemi içindeki spesifik reseptörlere bağlanıp GABA aracılığı ile oluşan sinaptik veya presinaptik inhibisyon etkilerini potansiyalize ederek veya direkt olarak mekanizmayı meydana getiren olayı etkileyerek gösterir (<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/7a5bb3b777716.pdf>, Erişim tarihi: 9 Aralık 2017).

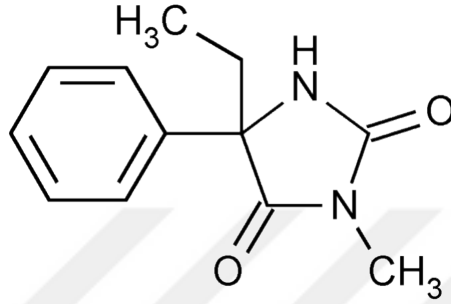
Status epileptikus tedavisinde ve yenidoğan nöbetlerinde kullanılır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Gebelik kategorisi D'dir.

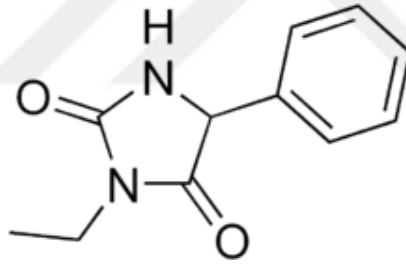
İnsanlarda göbek kordonu kan numuneleri, benzodiazepinlerin ve glukuronid metabolitlerinin plasenta ile taşındığını göstermiştir. Gebeliğin son döneminde veya doğum sırasında benzodiazepin kullanan annelerin yeni doğmuş bebeklerinde

hipoaktivite, hipotoni, hipotermi, solunum güçlüğü, apne, beslenme problemleri ve soğuğa karşı metabolik yanıtta bozukluk gibi semptomlar görülmüştür (<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/7a5bb3b777716.pdf>, Erişim tarihi: 9 Aralık 2017).

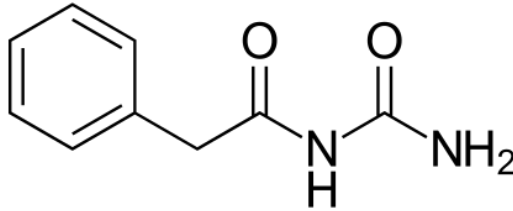
2.9.1.9. Mefenitoin, Etotoin, Fenasemid



Şekil 11: Mefenitoin molekülü



Şekil 12: Etotoin molekülü



Şekil 13: Fenasemid molekülü

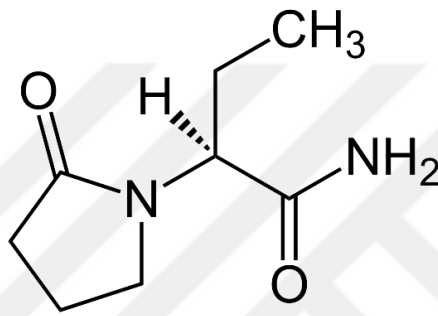
Fenitoin türevleridir. Etotoin PHT'ye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara önerilebilmektedir. Yan etkileri ve toksisitesi daha az olmakla birlikte etkinliği de

daha düşüktür. Daha yüksek dozlarda kullanım gerektirir. Gebelik kategorisi C'dir (Katzung ve ark. 2014).

Mefenitoinin demetilasyonla oluşan metaboliti olan Nirvanol, mefenitoinin antiepileptik aktivitesine katkı sağlar. Fenesemid ise piyasadan çekilmiştir (Katzung ve ark. 2014). Üç ilacın da Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

2.9.2. Yeni Antiepileptik İlaçlar

2.9.2.1. Levetirasetam (LEV)



Şekil 14: Levetirasetam molekülü

Geniş spektrumlu, plazma proteinine bağlanma oranı düşük, hemen hemen hiç ilaç etkileşimi olmayan, lineer kinetiği olan, prenatal dönemde güvenli olduğu düşünülen yeni nesil antiepileptik ilaçlardandır (Perucca ve Johannessen 2003). Pirasetam analogudur ve parsiyel nöbetlere karşı etkili olan ilk major antiepileptiktir (Katzung ve ark. 2014).

Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Gerilim duyarlı sodyum kanallarının blokörü gibi davranır. GABA_Aerjik inhibitör etki sodyum kanal blokajı ve kalsiyum akımlarının engellenmesi gibi mekanizmaları etkilemektedir. LEV ayrıca SV2A'ya bağlanır; bu durumun antiepileptik aktiviteyi artırdığı tahmin edilmektedir (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Erişkinlerde parsiyel nöbetlerde, çocuklarda juvenil myoklonik epilepsinin myoklonik nöbetlerinde, primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin ek tedavisinde (Katzung ve ark. 2014), absans nöbetlerde ve status epileptikus tedavisinde (Patsalos ve Bourgeois 2010) kullanılır.

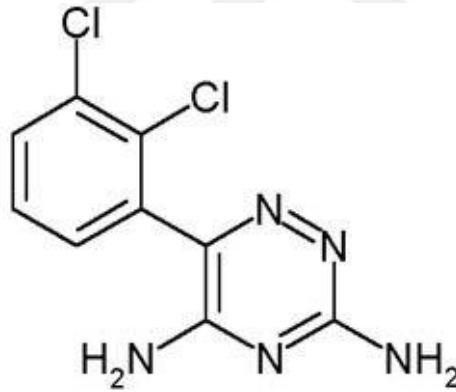
Gebelik kategorisi C'dir.

Gebelikte klirensi önemli ölçüde artmaktadır. Bazı vakalarda gebelikte serum konsantrasyonunun bazal seviyesinin %40'ından fazla azaldığı görülmüştür (Tomson ve ark. 2007; López-Fraile ve ark. 2009). Doğumdan sonraki ilk haftada serum seviyesi normale dönmektedir (Westin ve ark. 2008).

Epidemiyolojik bir çalışmada gebelik döneminde LEV monoterapisi alan gebelerin bebeklerinde herhangi bir konjenital malformasyona rastlanılmadığı bildirilmiştir (Vajda ve ark. 2012).

Kuzey Amerika Epilepsi Derneği (North American Epilepsy Registry) verileri kullanılarak ilk trimesterde LEV monoterapisi alan 197 gebenin analizi ile yapılan bir çalışmada majör doğumsal malformasyon riski %2,3 olarak tespit edilmiştir (Holmes ve ark. 2008).

2.9.2.2. Lamotrijin (LTG)



Şekil 15: Lamotrijin molekülü

Voltaj bağımlı Na kanallarının blokajı ve eksitatör nörotransmitterlerin salınımında inhibisyon yaparak etki gösterir (Culy ve Goa 2000). Aynı zamanda voltaj bağımlı Ca kanallarını da inhibe eder (Katzung ve ark. 2014).

Dirençli parsiyel ve jeneralize epilepsilerin tedavisinde, çocukluk dönemi absans nöbetlerinde ilk sırada ve Lennox-Gastaut sendromunda (LGS) ek tedavide kullanılır (Culy ve Goa 2000).

Gebelik kategorisi C'dir.

Gebeliğin erken döneminde LTG konsantrasyonundaki hızlı düşüşün artan renal atılımdan kaynaklandığı düşünülmektedir (Reimers ve ark. 2011). Gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki LTG konsantrasyonu düşüşünün de östrojenin indüklediği glukuronidasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Ohman ve ark. 2008). Gebelikte serum LTG konsantrasyonundaki düşüşler nedeniyle nöbet kontrolünü sağlamada zorluklar yaşandığı rapor edilmiştir (Petrenaite ve ark. 2005).

Lamotrijinin teratojenite bakımından diğer antiepileptiklere göre güvenli bir seçim olduğu düşünülse de farmakokinetik profili nedeniyle gebelikte kullanımı yakın takip gerektirmektedir. Bebeklerde yirmi aylık olana kadar düşük glukuronidasyon kapasitesi nedeniyle LTG birikimi olabilmektedir (Miyagi ve Collier 2007).

Gebelikte LTG'nin serum konsantrasyonu normalin %40-60'ı azalırken, doğumdan sonraki 1-2 hafta içinde gebelik öncesi seviyeye döner (Ohman ve ark. 2000; Petrenaite ve ark. 2005).

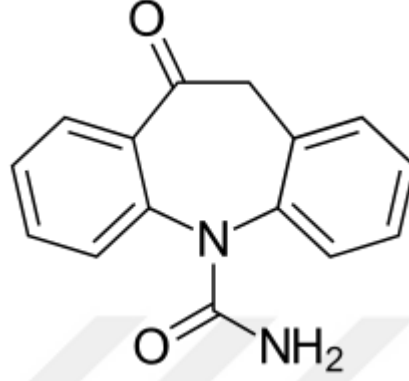
Gebelik döneminde en çok tercih edilen ve üzerinde en çok çalışılan yeni nesil antiepileptik ilaçlardandır. Bir çalışmada monoterapi alan gebelerden sadece %37'sinin yeni nesil antiepileptik ilaç kullandığı, bunların da %75'inin LTG olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada günde 300 mg'dan daha düşük dozda LTG monoterapisi alan annelerin bebeklerinde malformasyon oranı düşük bulunmuştur (Tomson ve ark. 2011). Bir başka çalışmada LTG kullanan gebelerin bebeklerinde konjenital malformasyon görülme oranı %6,5'ken kontrol grubunda bu oran %3-5 arasında bulunmuştur (Reiff-Eldridge ve ark. 2000).

2008 yılında LTG monoterapi ve politerapisine maruz kalan gebelerde yapılan bir araştırmada kontrol grubuna göre orofasiyal yarık gelişme riskinde artış görülmüştür (Holmes ve ark. 2008). 1151 gebe üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise LTG monoterapisi alan olguların sadece birinde izole yarık damak tespit edilmiştir (Hunt ve ark. 2009).

Antiepileptik ilaçların verbal ve nonverbal kapasite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada gebeliği döneminde LTG kullanan annelerin çocuklarının

hem verbal hem nonverbal kapasitelerinin diğer antiepileptik ilaçları kullanan annelerin çocuklarına göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Meador ve ark. 2011).

2.9.2.3. Okskarbazepin (OXC)



Şekil 16: Okskarbazepin molekülü

Okskarbazepin 1-2 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir (Katzung ve ark. 2014). Oral alımdan sonra tamamına yakını hızla aktif metaboliti olan monohidroksikarbazepine (MHD) dönüşür (Flesch 2004). Voltaj bağımlı Ca kanallarının GABA düzeyini artırması veya sinaptik eksitator geçişi azaltması ile etki gösterir (Park ve Kwon 2008).

Yeni tanı alan parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetli hastaların %80’inde %50-100 oranında, daha önce tedavi almış olan hastaların monoterapisinde veya ek tedavisinde ise %32-40 oranında nöbet kontrolü sağladığı bildirilmiştir (Park ve Kwon 2008).

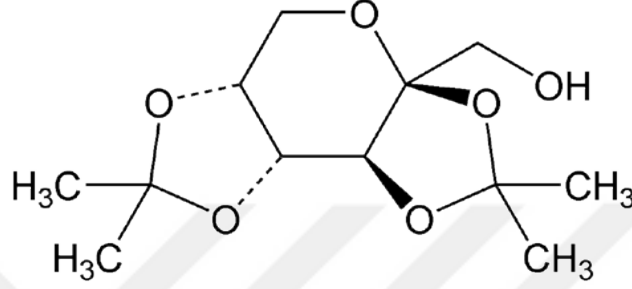
Gebelik kategorisi C’dir.

Gebelik sırasında artan östrojen seviyesi tarafından indüklenen glukuronidasyon nedeni ile OXC konsantrasyonu en az %36 azalır (Christensen ve ark. 2006; Wegner ve ark. 2010). Serum okskarbazepin düzeyi doğumdan sonraki birkaç hafta içinde gebelikten önceki seviyesine döner (Petrenaite ve ark. 2009).

Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada gebeliğin preimplantasyon, implantasyon ve organogenez aşamalarında OXC uygulamasının yenidoğan üzerinde herhangi bir teratojenik etkiye neden olmadığı, beyin gelişimi ve dopaminerjik nöron

sayısı üzerinde olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir (Erişgin 2012). Bir başka çalışmada 1. trimesterde OXC tedavisi alan 12 gebeden 3'ünün gebeliği başarısızlıkla sonuçlanmış, diğer 9 gebenin bebeklerinde ise herhangi bir konjenital malformasyon görülmemiştir (Friis ve ark. 1993).

2.9.2.4. Topiramate (TPM)



Şekil 17: Topiramate molekülü

Diğer antiepileptik ilaçlardan yapısal olarak farklı bir monosakarid analogudur (Katzung ve ark. 2014).

Voltaj kapılı Na kanallarını bloke ederek, GABA-A reseptörlerinin bazı alt tiplerinde GABA etkinliğini artırarak, glutamat reseptörlerinden AMPA/kainate alt tipini antagonize ederek, karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek etki gösterir (Glass ve ark. 2011).

Parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize olan veya olmayan , Lennox-Gastaut sendromuyla ilişkili nöbetler ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ek tedavisinde kullanılır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Gebelik kategorisi D'dir.

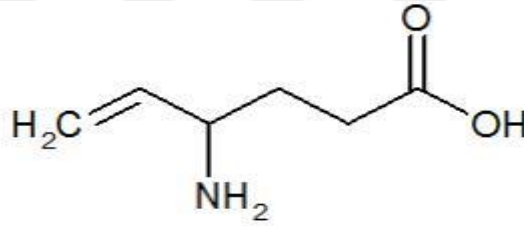
Gebelikte TPM'nin serum konsantrasyonu %30-40 oranında azalmaktadır ve gebelik süresince ilaç kan düzeyinin yakından takibi gerekmektedir (Ohman ve ark. 2009; Westin ve ark. 2009).

2008 yılında yapılan bir çalışmada TPM monoterapisi alan 70 gebeden %4,8'inin bebeklerinde majör doğumsal malformasyon gözlemlenmiştir. TPM politerapisinde ise bu oran %11,2 olarak bulunmuştur (Hunt ve ark. 2008). Aynı yıl

yapılmış bir başka çalışmada ise, TPM alan 197 gebede majör doğumsal malformasyon oranı %4,1 olarak saptanmıştır (Holmes ve ark. 2008). Kuzey Amerika Antiepileptik İlaç ve Gebelik Komisyonu verilerinde ilk trimesterde TPM alan 289 gebede majör doğumsal malformasyon oranı %3,8 almayan grupta ise %1,3 olarak bildirilmiştir. TPM'ye maruz kalan gebelerin %9,8'inin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı saptanmıştır. Kontrol grubunda bu oran %3,6 olarak belirlenmiştir (Hernandez-Diaz ve ark. 2010).

Çalışma verileri intrauterin TPM maruziyetinin bebeklerde yarık damak ve hipospadias gibi konjenital malformasyon riskini artırdığını (Hunt ve ark. 2008; Tomson ve ark. 2011; Pack 2013) ve düşük doğum ağırlığına sebep olabildiğini göstermiştir (Ornoy ve ark. 2008). Sıçan ve tavşanlara organogenezis döneminde insanlara verilen dozdan daha düşük dozda TPM verilerek yapılan bir çalışmada fetal mortalite ve teratojenitenin arttığı görülmüştür (Erişgin 2012).

2.9.2.5. Vigabatrin (VGB)



Şekil 18: Vigabatrin molekülü

GABA-transaminazı irreversibl olarak inhibe ederek beyinde GABA düzeyini artırır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

İnfanıl spazmların (West Sendromu) monoterapisinde (Patsalos ve Bourgeois 2010), sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel epilepsilerde ve diğer antiepileptik ilaçlara dirençli olan epilepsilerin ek tedavisinde kullanılır (Kayaalp 2009).

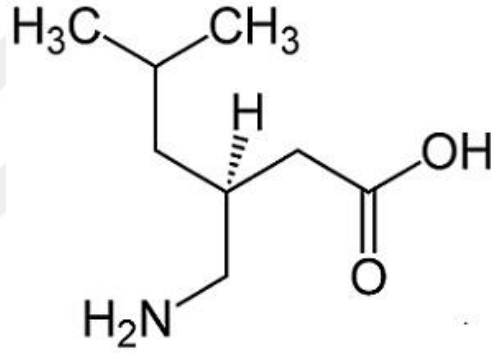
Uzun süreli VGB kullanımı hastaların %30-50'sinde periferik görme alanı defektleri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum ilaca maruziyet ile artmakta olup genellikle geri dönüşümsüzdür (Katzung ve ark. 2014).

Gebelik kategorisi C'dir.

Vigabatrin alan gebelere ilişkin spontan bildirimlerden elde edilen sınırlı sayıdaki verilere göre VGB alan annelerin çocuklarında anomaliler (konjenital anomaliler ya da spontan düşük) bildirilmiştir. Ancak birlikte kullanılan diğer antiepileptik ilaçların varlığı ve verilerin sınırlı olmasından dolayı, VGB'nin gebelik dönemindeki kullanımının malformasyon riskini artırıp artırmadığı konusunda kesin bir sonuca varılamamaktadır

(<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/8cfa110865592.pdf>, Erişim tarihi: 11 Aralık 2017).

2.9.2.6. Pregabalin (PGB)



Şekil 19: Pregabalin molekülü

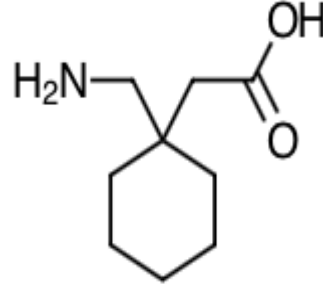
GABA analogudur. Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2$ ve δ proteinine) bağlanır. Presinaptik N-tipi kanallar üzerindeki etkileriyle Ca^{2+} girişini azaltarak etki gösterir (Katzung ve ark. 2014).

Sekonder jeneralize olan veya olmayan parsiyel nöbetlerin ek tedavisinde kullanılır. Nöropatik ağrı, fibromiyalji, jeneralize anksiyete bozukluğu gibi kullanım alanları da bulunmaktadır (Katzung ve ark. 2014).

Gebelik kategorisi C'dir.

Gebelik sırasında renal kan akımı %50-80 oranında arttığından serum konsantrasyonu oldukça azalabilir (Reimers ve Brodtkorb 2012).

2.9.2.7. Gabapentin (GBP)



Şekil 20: Gabapentin molekülü

Gabapentin bir aminoasittir ve GABA analogudur. GABA'ya olan yapısal benzerliğine rağmen GABA reseptörleri üzerinde doğrudan etkisi yoktur. Ancak GABA'nın sinaptik ve non-sinaptik salınımını değiştirebilir. GBP verildikten sonra beyinde GABA konsantrasyonunda artış gözlenmiştir (Katzung ve ark. 2014).

Yapılan çalışmalarda GBP'nin voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ (alfa₂delta) modülatör alt ünitelerine bağlandığı ve GABA'nın sentezinde artışa, glutamat sentezinde ve aktif taşınmasında azalmaya, aksiyon potansiyelinde ateşlenme oranında azalmaya ve plazma serotonin seviyesinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (Taylor ve ark. 1998; McLean 1999).

Diğer ilaçlara yeterli yanıtın alınamadığı sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel epilepsilerin ek tedavisinde kullanılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz, karaciğerde metabolize edilmez ve değişmeden böbreklerden atılır. Diğer ilaçlarla etkileşim göstermemesi epilepsinin kombine ilaç tedavisinde GBP'ye üstünlük sağlar (Kayaalp 2009).

Gebelik kategorisi C'dir.

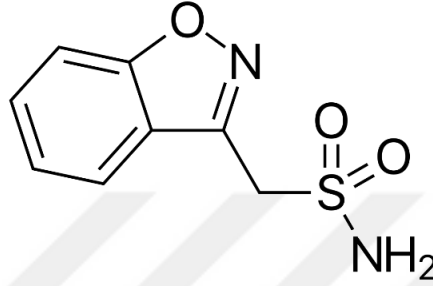
Bir çalışmada aktif transplasental transport yolu ile fetusta GBP birikimi bildirilmiştir. Ortalama umbilikal kort/plazma konsantrasyon oranı bulunmuştur (Ohman ve ark. 2005).

11 kadına gebeliklerinin birinci trimesterlerinde GBP verilmiş ve doğum sonunda bebeklerinde konjenital anomali görülmemiştir (Wilton ve Shakir 2002). Bir

başka çalışmada da prenatal GBP maruziyetinde fetal malformasyon riskinin artmadığı gösterilmiştir (Montouris 2003).

Mevcut çalışmalar GBP'nin süt çocukları için de güvenli olduğunu göstermektedir (Ohman ve ark. 2005; Kristensen ve ark. 2006).

2.9.2.8. Zonisamid (ZNS)



Şekil 21: Zonisamid molekülü

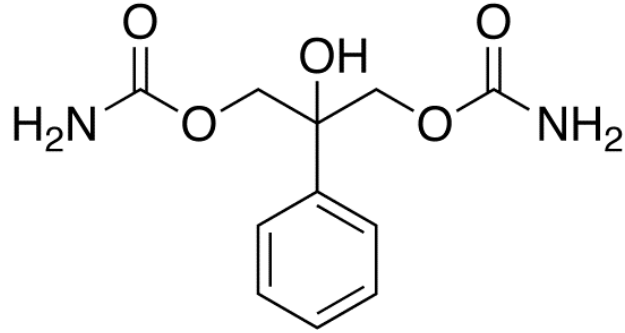
Kimyasal yapı olarak diğer antiepileptik ilaçlara benzemeyen sulfonamid türevi bir antiepileptik ilaçtır. Voltaja duyarlı sodyum ve kalsiyum kanalları üzerinden etki edip senkronize nöronal ateşlemeyi bozarak nöbet deşarjının yayılımını azaltmakta ve epileptik aktiviteyi engellemektedir. ZNS'nin GABA aracılı nöronal inhibisyonda düzenleyici etkisi de bulunmaktadır (<http://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/3437087a92250.pdf>, Erişim tarihi: 11 Aralık 2017).

Çocukluk dönemi parsiyel ve jeneralize epilepsilerde, özellikle myoklonik epilepsilerde, infantil spazmlarda ve Lennox-Gastaut Sendromunda kullanılır (Shank ve ark. 2000).

Gebelik kategorisi C'dir.

Diğer antiepileptik ilaçlarla etkileşmez (Katzung ve ark. 2014).

2.9.2.9. Felbamat (FBM)



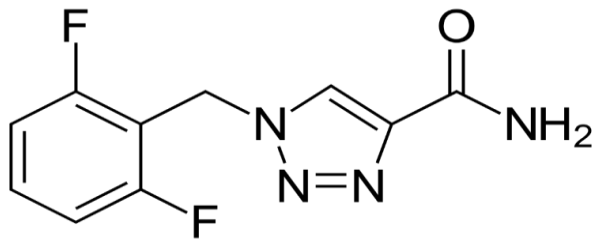
Şekil 22: Felbamat molekülü

N-metil-D-aspartat (NMDA) ile indüklenen hücre içi kalsiyum akımlarını inhibe eder. Yüksek konsantrasyonlarda GABA yanıtlarını güçlendirir (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Parsiyel nöbetlerde ve Lennox-Gastaut Sendromunda kullanılır. Ciddi oranlarda aplastik anemiye ve hepatite neden olur ve dirençli vakalar için üçüncü ilaç statüsüne indirilmiştir (Katzung ve ark. 2014).

Gebelik kategorisi C'dir. Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

2.9.2.10. Rufinamid (RUF)



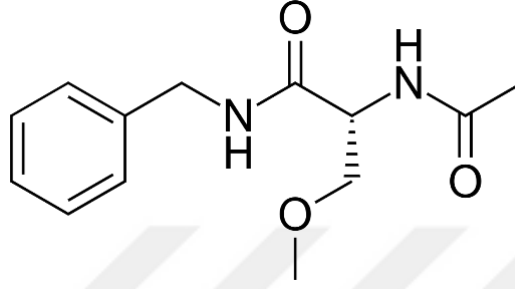
Şekil 23: Rufinamad molekülü

Diğer antiepileptik ilaçlarla benzerliği az olan triazol türevi bir antiepileptiktir. İn vitro çalışmalarda nöronların sürekli yüksek frekans ateşlemesini azaltır ve voltaja duyarlı sodyum kanalının inaktif durumunu uzattığı düşünülmüştür (Katzung ve ark. 2014).

1 yaş üzeri pediatrik ve erişkin hastalarda Lennox-Gastaut Sendromu ile ilişkili nöbetlerin ek tedavisinde kullanılır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Gebelik kategorisi C'dir. Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

2.9.2.11. Lakozamid (LCM)

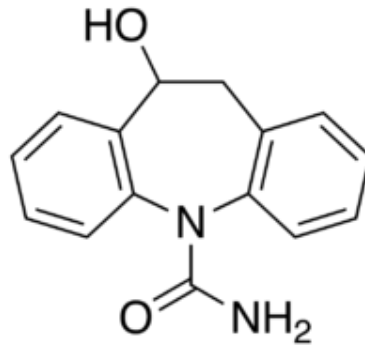


şekil 24: Lakozamid molekülü

Antiepileptik olarak tanımlanmış iki etki mekanizması vardır. Voltaj bağımlı Na kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırır. Kolapsin-yanıt mediyatör proteinine (CRMP-2) bağılanır ve böylece BDNF ve NT3 gibi nörotrofik faktörlerin aksonal ve dentritik büyüme üzerine etkisini bloke eder. Erişkin hastalarda sekonder jeneralize olan veya olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde kullanılır (Katzung ve ark. 2014).

Gebelik kategorisi C'dir.

2.9.2.12. Eslikarbazepin (ESL)

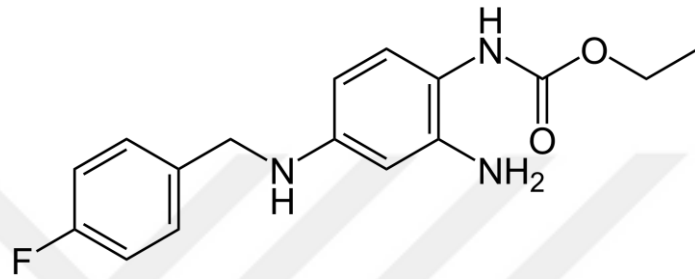


şekil 25: Eslikarbazepin molekülü

Eslikarbazepin asetat sekonder jeneralize olan ya da olmayan parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde kullanılan bir ön ilaçtır. Karbazepin ve OXC gibi voltaj bağımlı Na kanallarını bloke ederek etki gösterir (Katzung ve ark. 2014).

Gebelik kategorisi C'dir. Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

2.9.2.13. Retigabin (Ezogabin, RTG)

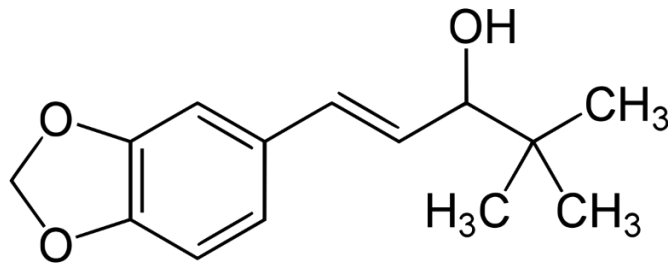


Şekil 26: Retigabin molekülü

Potasyum kanal fasilitatörüdür. Erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerin ek tedavisinde kullanılır. İlaç etkileşimi çok azdır (Katzung ve ark. 2014).

Gebelik kategorisi C'dir. Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

2.9.2.14. Stiripentol (STP)



Şekil 27: Stiripentol molekülü

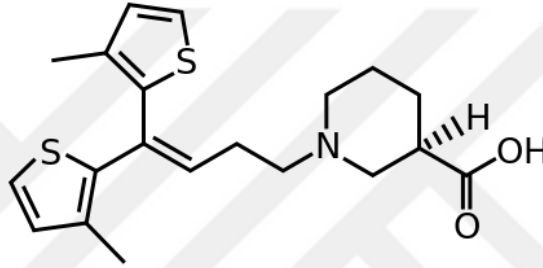
Dravet Sendromu olarak da bilinen bebeklik dönemi ağır myoklonik epilepsinin, klobazam ve valproat ile kontrol edilemeyen jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ek tedavisinde kullanılır. Diğer antiepileptiklerin sitokrom P450 ile inaktivasyonunu azaltarak etkilerini artırabilir (Katzung ve ark. 2014). Sinaptik alımda GABA

inhibisyonu ve/veya GABA transaminaz inhibisyonu ile beyinde GABA düzeyini artırır (Patsalos ve Bourgeois 2010).

Gebelik kategorisi C'dir. Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

Ağır infantil myoklonik epilepsi hastalarının sayısının az olması nedeniyle bu hastalık ender görülen hastalıklar grubuna dahil edilmiş ve tedavisinde kullanılan STP de Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 5 Aralık 2001'de "orfan ilaç" olarak tanımlanmıştır.

2.9.2.15. Tiagabin (TGB)



Şekil 28: Tiagabin molekülü

Nöronlarda ve gliada GABA geri alım inhibitörüdür (Katzung ve ark. 2014).

Diğer ilaçlara yeterli yanıtın alınamadığı sekonder olarak jeneralize olan veya olmayan parsiyel epilepsilerin ek tedavisinde kullanılır (Kayaalp 2009).

FDA tarafından gebelik kategorisi C olarak sınıflandırılmıştır. Türkiye'de müstahzarı bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2008-2015 yılları arasında gebeliği döneminde ilaç maruziyeti olup Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'na başvuran gebelerin başvuruları sırasında doldurulmuş, gebelerin başvuru tarihleri, yaşları, iletişim bilgileri, kullandığı ilaçlar, ilaçların dozları ve kullanım süreleri gibi bilgilerin bulunduğu standart kayıt formlarından antiepileptik ilaç maruziyeti nedeniyle başvuranlar seçildi. Kayıtlardaki iletişim bilgileri kullanılarak gebeler telefonla arandı. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan gebelikleri dönemindeki antiepileptik ilaç kullanımlarına bağlı başvurularına istinaden arandıkları belirtilip, gebenin başvuru tarihi ve gebeliği ile ilgili veriler doğrulatılıp yapılan araştırmanın amacından kısaca bahsedildi. Ulaşılabilen gebelerden araştırmaya katılmayı kabul eden 17-41 yaş aralığında olan 54 tanesine gebelik süreçleri, doğumun gerçekleşip gerçekleşmediği, gerçekleşmişse zamanında olup olmadığı ve çocuğun genel sağlık durumuyla ilgili sorular yöneltilip verilen cevaplar kayıt altına alındı.

4. BULGULAR

Tablo 1: Kullanılan ilaçlara göre gebelerin sayısı

Kullanılan İlaç	Gebe Sayısı
Valproat	20
Lamotrijin	7
Karbamazepin	8
Levetirasetam	3
Gabapentin	2
Okskarbazepin	2
Pregabalin	3
Klonazepam	1
Karbamazepin-Lamotrijin	2
Gabapentin-Valproat	1
Gabapentin-Fenitoin	1
Levetirasetam-Okskarbazepin	1
Levetirasetam-Valproat-Lamotrijin	2
Levetirasetam-Karbamazepin-Zonisamid	1

Tablo 2: Hastalarla yapılan görüşmelerden elde edilen veriler

	Sağlıklı Bebek %	Erken Doğum, Sağlıklı Bebek %	Düşük %	Ölü Doğum %	Sonlandırılan Gebelik %	Çocukta Epilepsi Nöbeti %	Kalpte Delik %	Olağandan Büyük Testisler %
Valproat (n=20)	11,11 (n=6)	3,70 (n=2)	5,56 (n=3)	1,85 (n=1)	12,96 (n=7)	1,85 (n=1)		
Lamotrijin (n=7)	9,26 (n=5)	3,70 (n=2)						
Karbamazepin (n=8)	9,26 (n=5)	1,85 (n=1)	3,70 (n=2)					
Levetirasetam (n=3)	5,56 (n=3)							
Gabapentin (n=2)	1,85 (n=1)		1,85 (n=1)					
Okskarbazepin (n=2)	3,70 (n=2)							
Pregabalin (n=3)	3,70 (n=2)						1,85 (n=1)	
Klonazepam (n=1)	1,85 (n=1)							
Karbamazepin- Lamotrijin (n=2)	3,70 (n=2)							
Gabapentin- Valproat (n=1)	1,85 (n=1)							
Gabapentin- Fenitoin (n=1)	1,85 (n=1)							
Levetirasetam- Okskarbazepin(n=1)	1,85 (n=1)							
Levetirasetam- Valproat- Lamotrijin (n=2)					1,85 (n=1)			1,85 (n=1)
Levetirasetam- Karbamazepin- Zonisamid (1)	1,85 (n=1)							

(n: hasta sayısı)

5. TARTIŞMA

Klasik antiepileptik ilaçlardan olan Valproat araştırma kapsamına giren gebelerde en yaygın kullanılan antiepileptiktir. Gebeliği düşükle sonuçlanan üç hastadan ikisinde çoklu ilaç tedavisi mevcuttur. Gebeliği sonlandırılan yedi hastadan beşinde de ilk trimesterde çoklu ilaç kullanımı mevcuttur.

Karbamazepin araştırma kapsamında ikinci sırada en yaygın kullanılan antiepileptiktir. Kullanan gebelerin %25'inde gebelik süreci düşükle sonuçlanmıştır.

Lamotrijin en sık kullanılan yeni nesil AEİ'tir ve LTG monoterapisi alan gebelerin hiçbirinin bebeğinde doğumsal malformasyona rastlanmamıştır.

Çocuğun kalbinde delik görülen ve PGB kullanımı olan tek vakada ilk trimesterde çoklu ilaç kullanımı mevcuttur. PGB kullanan gebelerin ilacı kullanım sebepleri epilepsi dışı endikasyonlardır.

Düşükle sonuçlanan GBP kullanımında ilk trimesterde çoklu ilaç kullanımı mevcuttur.

Politerapi monoterapiye göre düşük, ölü doğum gibi istenmeyen durumları ve fetüs üzerindeki teratojenik riskleri artırmaktadır. Günümüzde de bu durum göz önünde bulundurularak gebelerde mümkün oldukça monoterapi uygulanmaktadır. Politerapi alan bazı gebelerde ise yüksek teratojenik riskler düşünülerek gebeliğin sonlandırılması yolu tercih edilebilmektedir.

Yeni antiepileptik ilaçlardan ilk trimesterde LEV ve LTG kullanımı daha emniyetli görülmektedir. Ancak yeni AEİ kullanan gebelerin sayısı kısıtlı olduğu için özellikle bu ilaçlarla ilgili yorum yapmak doğru olmamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Üreme çağında ve gebelik düşünen epileptik kadınların tedavisi hem bebek hem de anne için oldukça önemlidir.

Gebelik, epileptik hastanın nöbetlerini etkileyebilmektedir. Nöbet sayısı gebelerin yaklaşık üçte birinde artmakta, AEİ'ların farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri de gebelerde değişmektedir.

Nöroloji uzmanlarına kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından epilepsisi olan ve ilaç kullanımı devam eden birçok gebe yönlendirilmektedir. AEİ'ların etki mekanizmalarının ve yan etkilerinin bilinmesinin yanında gebelik gibi özel durumlarda uygun endikasyonlarda ve uygun dozlarda kullanılabilirliğini bilmek de çok önemlidir.

Son zamanlarda epilepsinin ve kullanılan antiepileptiklerin; fertilité, gebelik, teratojenite, yenidoğanın fiziksel ve kognisyon gelişimi üzerine olan etkileri ilgi çekmeye başlamıştır. Ancak en önemli sorun AEİ'ların teratojenik etkilerinin olmasıdır.

Çocuk doğurmayı planlayan her epileptik kadının tedavi rejimi gözden geçirilmeli, en az sayıda ilaçla, en düşük dozda ve teratojenik etkilerin olabildiğince az olacağı bir tedavi planı uygulanmalı ve kişi teratojenik riskler konusunda bilgilendirilmelidir.

Epilepsili kadınlar, özellikle gebelik öncesi, gebelik ve gebeliği takip eden dönemde mutlaka nöroloji ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından takip edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane Database SystRev. 2004; (3):CD004848.

Aktekin B, Kayrak N. Epilepside Sınıflandırma Çalışmaları, Epilepsi 2008; s:89-102.

Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. Nöropsikiyatri Arşivi, 1965, 6: 57-65.

Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. Epilepsy Res 2006; 71 (1):1-22.

Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MF. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. Epilepsy Res 2008; 78 (2-3):102-116.

Batum M, Kısabay A, Yılmaz H. Gebelikte antiepileptik seçimi nasıl olmalı. Epilepsi 2017; 23(2):41-50.

Ben-Menachem E, Hellstrom K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. Neurology 1999; 52 (6):1265-1267

Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation for treatment of seizures? Arch Neurol. 1998; 55 (2): 231-232.

Brodie MJ, Schachter CS, Kwan P. Epilepsy Çeviren: M. Çetinkaya, Ç. Özkara. Epilepsi. AND Dan., Eğitim, Yayıncılık ve Org. Ltd. Şti., İstanbul; 2008, s:7–8.

Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. Reproductive toxicology. 2013 Aug; 39:50-7.

Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67 (8):1497-1499.

Craig LA, Hong NS, Kopp J, McDonald RJ. Reduced cholinergic status in hippocampus produces spatial memory deficits when combined with kainic acid induced seizures. *Hippocampus* 2008; 18 (11):1112-1121.

Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2000; 2 (4):299-330.

Çelik S. İdiopatik Jeneralize Epilepsili Hastalarda Talamik Volumetri ve Mr Spektroskopik İncelemeler. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2008, İstanbul

Çine N, Sargın G, Bebek N, Gürses C, Baykan B, Özbek U, et al. Association of MDR1 Gene Polymorphism in Patients With Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2013; 30 (1):4-11.

Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, Hodgson BL, Clarke AL, Petrou S, Scheffer IE, Berkovic SF, Mulley JC. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett* 2009; 453 (3):162-165.

Dunn DW. Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy Behav.* 2003; 4(2):101-106.

Erbey F. Kompleks Parsiyel Epilepsili Hastalarda Klinik ve Psikososyal Prognoz. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2005, Adana (Danışman: Prof. Dr. Vildan Baytok).

Erişgin Z. Sıçanlarda intrauterin oxcarbazepin ve gabapentin uygulamasının postnatal dönemde substantia nigradaki nöron sayısına etkileri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2012. Samsun.

Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. Bora İ., Yeni S.N., Gürses C. 1.basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2008, s:3-13.

Flesch G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. Clin Drug Investig. 2004; 24 (4):185–203.

Forsgren L., Hauser WA., Olafsson E., Sander JW., Sillanpää M., Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. Epilepsia 2005; 46 (Suppl 11):18-27.

Freeman MP, Gelenberg AJ. Bipolar disorder in women: reproductive events and treatment considerations. Acta Psychiatr Scand 2005; 112 (2): 88–96.

Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. Acta Neurol Scand. 1993; 87 (3):224–227.

Gareri P, Gravina T, Ferreri G, De Sarro G. Treatment of epilepsy in the elderly. Progress in Neurobiology 1999; 58(5): 389-407.

George R, Salinsky M, Kuzniecky R: Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Longterm follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. Epilepsia 1994; 35 (3):637-643.

Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. Pediatr Neurol. 2011; 44 (6):439-442.

Gökçil Z. Epilepside Elektroensefalografi. Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2008, s:475-499.

Gören MZ, Onat F. Ethosuximide from bench to bedside. CNS Drug Rev 2007; 13(2): 224-239.

Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51 (1):48-55.

Handman JG, Limbard LE, Mc Grov Hill. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics USA; 2001, 521-547.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34 (3):453-468.

Hernandez-Diaz S, Mittendorf R, Holmes LB. Comparative Safety of Topiramate During Pregnancy; Birth Defects Research (Part A), Proceedings of the 50th Teratology Society Meeting, 2010, pp. 408.

Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski D. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. Proceedings of the 47th Teratology Society Meeting. Birth Defect Research (Part A); 2007, p. 357.

Holland KD. Efficacy, pharmacology, and adverse effects of antiepileptic drugs. *Neurologic Clinics* 2001; 19(2):313-345.

Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70 (22 Pt 2):2152–2158.

Holmes LB, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Pregnancy registries; larger samples sizes essential: 48th Annual Meeting of the Teratology Society; Birth Defects Research (Part B). Proceedings of the 48th annual meeting of the teratology society 2008, pp. 307.

Howland RD, Mycek MJ. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. Çeviren: Onat F, Gören Z, Karaalp A. Farmakoloji. 3.basım, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2006.

Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71 (4):272–276.

Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JJ. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2009; 72 (12):1108–1109.

Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Research* 2010; 88 (1): 11-22.

Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009; 15 (9):430-438.

Karaağaç N, Naz S. Epilepsiler, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42; 2005, s:159-175.

Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. baskı, 2. cilt, Pelikan Yayınevi, Ankara; 2009, s: 887-896.

Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin and breastfeeding: a case report. *J.Hum. Lact.* 2006; 22 (4):426–428.

Kulaga S, Sheehy O, Zargarzadeh AH, Moussally K, Bérard A. Antiepileptic drug use during pregnancy: perinatal outcomes. *Seizure* 2011; 20 (9):667–672.

Kurthan M. Nöbet Tanısı Koyma ve Nöbet Epilepsi Sınıflamasında Kısa Süreli Video-EEG Monitorizasyonun Yeri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 2009, Adana (Danışman: Doç. Dr. M. Ö. Hergüner).

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51 (6):1069-1077.

López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav.* 2009; 15 (3):372-375.

Mattson RH. Medical management of epilepsy in adults. *Neurology* 1998; 51 (5 Suppl 4):15-20.

McLean MJ. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia.* 1999; 40 (Suppl 6):39-50.

Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81(1):1–13.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain: a journal of neurology* 2011; 134 (Pt 2):396–404.

Miyagi SJ, Collier AC. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab. Dispos.* 2007; 35 (9):1587–1592.

Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2003; 476 (1-2):3-16.

Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav.* 2003; 4 (3):310–317.

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.

Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *The Journal of Pediatrics* 1999; 134 (5):563-566.

Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 (6):1075–1080.

Ohman I, Sabers A, de Flon P, Luef G, Tomson T. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2009; 87 (2-3):124–129.

Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41 (6):709–713.

Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005; 46 (10):1621–1624.

Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod. Toxicol.* 2008; 25 (3):388–389.

Özemekçi S, Apaydın H. Nöroloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul; 1995, s:202-219.

Pack AM. Are newer antiepileptic drugs associated with improved safety in pregnancy compared to older antiepileptic drugs? *Epilepsy Curr.* 2013; 13 (1):15-16.

Park SP, Kwon SH. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *J Clin Neurol* 2008; (3):99-106.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Carbamezapine” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 19-30.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Felbamate” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 77-85.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Klonazepam” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 40-48.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Levetiracetam” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 124-133.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Lorazepam” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 134-144.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Phenobarbital” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 181-191.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Rufinamid” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 230-237.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Stiripentol” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 238-245.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Topiramate” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 264-273.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Valproate” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 274-287.

Patsalos PN, Bourgeois BF. D. “Vigabatrin” in “The Epilepsy prescriber’s guide to Antiepileptic Drugs” United States of America by Cambridge University Press, New York; 2010, 288-296.

Perruca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 31-35.

Perucca E, Johannessen SI. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come? *Epileptic Disord.* 2003; 5 (Suppl 1):17–26.

Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2005; 65 (3):185–188.

Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res.* 2009; 84 (2–3):245–249.

Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35 (3):627-636.

Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 182 (1 pt 1):159–163.

Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother.* 2012; 12(6):707-717.

Reimers A, Helde G, Bråthen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res.* 2011; 94 (3):198–205.

Roshan-Milani, S, Ferrigan L, Khoshnood MJ, Davies CH, Cobb SR. Regulation of epileptiform activity in hippocampus by nicotinic acetylcholine receptor activation. *Epilepsy Res* 2003; 56 (1):51-65.

Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB. Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial. Vagus Nerve Stimulation Study Group. Arch Neurol. 1996; 53 (11):1176-1180.

Sánchez-Carpintero Abad R, Sanmartí Vilaplana FX, Serratosa Fernández JM. Genetic causes of epilepsy. Neurologist 2007; 13 (Suppl 6):47-51.

Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia 2000; 41 (Suppl 1):S3-9.

Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2006; 26 (8):983-1004.

Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. Journal of Child Neurology 2009; 24 (Suppl 8):15-23.

Taylor CP, Gee NS, Su T-Z, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of the mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. Epilepsy Res. 1998; 29 (3):233–249.

Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, Weiss T, Nitsch R, Deisz RA. Impaired function of GABA(B) receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients. Epilepsia 2009; 50 (7):1697-1716.

Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, et al. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. Pediatr Cardiol 2008; 29(3):604–608.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. 2011; 10 (7):609–617.

Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48 (6):1111-1116.

Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993; 43 (7): 1338-1345.

Uzbay T. Nöropsikofarmakoloji Rasyonel İlaç Kullanımı. Medikal Yayınevi, İstanbul; 2007.

Ünal D. Tıpta Kullanılan Görüntüleme Teknikleri. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Fizik Eğitimi Anabilim Dalı, 2008, Ankara (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Karadağ).

Vajda FJ, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J Clin Neurosci.* 2012; 19 (1):57-59.

Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol.* 2006; 13(6):645–654.

Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *The Lancet Neurology* 2002; 1 (4):212.

Wegner I, Edelbroek P, de Haan GJ, Lindhout D, Sander JW. Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia* 2010; 51 (12):2500–2502.

Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, Reimers A, Lillestølen KM, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009; 50 (3):480-485.

Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008; 17 (2):192-198.

Wilton LV, Shakir S. A post-marketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia* 2002; 43 (9):983-992.

Yiğit A. Epilepside Tedavi İlkeleri, *Epilepsi* 2008; s:609-612

Zimmerman G, Njunting M, Ivens S, Tolner EA, Behrens CJ, Gross M, Soreq H, Heinemann U, Friedman A. Acetylcholine-induced seizure-like activity and modified cholinergic gene expression in chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci* 2008; 27 (4):965-975.

EK 1: ETİK KURUL ONAY KARARI

T.C.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	04 / 01 / 2017 / 20.478.486 -				
ARAŞTIRMANIN ADI	2008-2015 yılları arasında Gebelikte Antiepileptik İlaç Kullanan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi				
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU - MCBÜ Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD				
ARAŞTIRMA EKİBİ	Ecz. Yenay Ergül				
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☐	YÜKSEK LİSANS-DOKTORA TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	30 / 12 / 2016 / Tarih ve 387 sayılı; araştırma dosyası				
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma dosyası incelenmiş, bilimsel ve etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir				
Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma İle İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye	Ünvanı/Adı/Soyadı	Araştırma İle İlgili Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Zeki ARI Tıbbi Biyokimya AD	☒	☐	Doç. Dr. Aygen TÜREDİ YILDIRIM Çocuk Hematolojisi	☐	☐
Doç. Dr. Erol OZAN Psikiyatri AD	☐	☐	Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik AD	☐	☐
Doç. Dr. Beyhan Cengiz ÖZYURT Halk Sağlığı AD	☐	☐	Yrd. Doç. Dr. Dilek ÇEÇEN Cerrahi Hemşireliği AD	☐	☐
Doç. Dr. Tuğba ÇAVUŞOĞLU Farmakoloji AD	☒	☒	Mukadder YILMAZER Avukat	☐	☐
Doç. Dr. Sendar TOK BESYO	☐	☐	İhsan AVCI Sivil Üye	☐	☐
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. <u>Araştırmanız Her Hangi Bir Aşamada Etik Kurulumuzun "İzleme - Denetim" Görevi Gereği Lüzumu Halinde Haberli / Habersiz Olarak Denetlenebilir.</u> Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname - Bölüm E kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim. Prof. Dr. Zeki ARI Başkan					

EK 2: ORJİNALLİK RAPORU

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu

Farmakoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığı'na

Tez Adı

2008-2015 Yılları Arasında Gebelikte Antiepileptik İlaç Kullanan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Tezime ilişkin 13/08/2018 tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 28.'tür.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Tarih ve İmza
13.08.2018

Adı Soyadı : Yenay ERGÜL
Öğrenci No : 141339004
Anabilim Dalı : Farmakoloji AD
Programı : Farmakoloji tezli yüksek lisans

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.

(Unvan, Ad Soyad, İmza)
Doç. Dr. Tugba Cansoglu

Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orijinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.
- Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)
- 5-İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri suraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir; aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süre gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri ilgili dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

EK 3: ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 28/08/2018-E.72082



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : 28233352-302.14.01-
Konu : Yenay ERGÜL'ün tez konusu hk.

SBE FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüzün 17.08.2018 tarih ve 32/1-a sayılı yönetim kurulu toplantısında, Farmakoloji Anabilim Dalı 141339004 numaralı tezli yüksek lisans programı öğrencisi Yenay ERGÜL'ün tez konusunun, etik kurul onayı alınması kaydı ile "2008-2015 Yılları Arasında Gebelikte Antiepileptik İlaç Kullanan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi" olarak belirlenmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır

Doç. Dr. Elgin TÜRKÖZ ULUER
Enstitü Müdürü V.

Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Üncubozköy Kampüsü Manisa
Telefon: (0 236) 2360989 Faks: (0 236) 2382158
E-Posta: saglik.sekreterlik@cbu.edu.tr Elektronik Ağ: saglikbe.cbu.edu.tr

Bilgi İçin: Ayşe Ertik
Unvanı: Memur



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Yenay	Soyadı	Ergül
Doğum Yeri	Akşehir	Doğum Tarihi	20.07.1983
Uyruğu	T.C.	Tel	0555 561 6050
E-mail	yenay.ergul@cbu.edu.tr	ecz.yenay@gmail.com	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	
Lisans	Ankara Üniversitesi	2006
Lise	Akşehir Anadolu Lisesi	2001

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Eczacı	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	2007-Devam

Yabancı Dilleri	İngilizce
------------------------	-----------

Sınavlar	Notu
ALES	65
YDS	40

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Excel, Word, Powerpoint	İyi