

Intrauterin Nöbet Önleyici İlaç Maruziyetinin Gelişimsel ve Davranışsal Sonuçları

Developmental and Behavioral Consequences of Intrauterine Anti-Seizure Medication Exposure

Miray ATACAN YAŞGÜÇLÜKAL¹, Merve SAVAŞ², Zeynep ACAR³, Sezin BAŞOĞLU⁴, Özlem ÇOKAR³

¹Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

²Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Ersay Hastanesi, Psikoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kesitsel olan bu çalışmada gebeliği süresince nöbet önleyici ilaçlardan mono/politerapi alanların çocuklarında gelişimsel gerilik/davranışsal sorunların görülme sıklığı açısından farklılığın olup olmadığı; Valproik asit (VPA) maruziyetinin diğer nöbet önleyici ilaçlara (NÖİ) oranla gelişimsel ve davranışsal özellikleri nasıl etkilediği araştırıldı.

Yöntem: 0-18 yaş arası çocuğu olan 46 epilepsili kadının 64 çocuğu dâhil edildi. Altı yaşına kadar olan çocukları için Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri (AGTE); 6-18 yaş arası için Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behavior Checklist For Ages 4-18-CBCL/4-18) uygulandı. Prenatal monoterapi ve politerapi maruziyeti olan çocuklar ikiye ayrıldı. Prenatal monoterapi maruziyeti olan çocuklar, maruz kalınan ilaca göre, bunun yanı sıra VPA ve diğer NÖİ maruziyetine göre incelendi.

Nominal değişkenler karşılaştırılırken Ki-Kare testi uygulandı.

Bulgular: Monoterapi ve politerapi grubu karşılaştırıldığında AGTE'de dil bilişsel alanda ($p=0,015$), CBCL/4-18'de ise sportif aktivite değişkeni açısından ($p=0,039$) anlamlı farklılık bulundu. Valproik asit monoterapi grubu ile diğer NÖİ monoterapi grubu incelendiğinde CBCL/4-18'de ise sportif aktivite değişkeni açısından anlamlı farklılık bulundu ($p=0,013$).

Sonuç: Maternal politerapi maruziyeti olan çocuklarda dil ve bilişsel gelişimin gecikebildiği, sportif aktivite ile meşgul olma düzeyinin azalabildiği ve VPA monoterapi maruziyetinde sportif aktivite yapma oranı düşebildiği gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Nöbet önleyici ilaç, çocuk, epilepsi, nörogelişim

ABSTRACT

Introduction: In this cross-sectional study, whether there is a difference in the prevalence of developmental/behavioral problems in children of those who received mono/polytherapy during pregnancy; How Valproic Acid (VPA) exposure affects developmental/behavioral characteristics compared to other antiseizure medications (ASM) was also investigated.

Method: 64 children of 46 women with epilepsy (WWE) with children aged 0-18 years were included. Ankara Development and Screening Inventory (ADSI) for their children up to the age of six and The Child Behavior Checklist for Ages 4-18-CBCL/4-18 scale was applied for the ages of 6-18. Children exposed to prenatal ASM were divided into two groups as polytherapy and monotherapy. Children exposed to monotherapy were investigated by drug exposure, as well as exposure to VPA and other ASMs. Chi-square test was used to compare qualitative variables.

Results: When monotherapy and polytherapy groups were compared, a significant difference was found in the language cognitive development area of the ADSI ($p=0.015$) and in terms of the sports activity variable in CBCL/4-18 ($p=0.039$). When the VPA monotherapy and other ASM monotherapy groups were compared, a significant difference was found in terms of sports activity in CBCL-4-18 ($p=0.013$).

Conclusion: It was found that language and cognitive development can be delayed, the level of engagement in sports activities can be reduced in children exposed to polytherapy. The rate of doing sports activities in valproic acid monotherapy exposure may decrease.

Keywords: Antiseizure medication, children, epilepsy, neurodevelopment

Cite this article as: Atacan Yaşgüçlülük M, Savaş M, Acar Z, Başoğlu S, Çokar Ö. Intrauterin Nöbet Önleyici İlaç Maruziyetinin Gelişimsel ve Davranışsal Sonuçları. Arch Neuropsychiatry 2023;60:37-42.

GİRİŞ

Gebelikte nöbet önleyici ilaç (NÖİ) kullanımının çocukta bilişsel, davranışsal ve gelişimsel problemlere neden olabileceği ve normal gelişimi olumsuz etkileyebileceği bilinmektedir (1). Nöbet önleyici ilaçların bilinen yan etkilerine rağmen, hem anne hem de fetüste oluşabilecek zararları önlemek ve gebelik süresince gelişebilecek nöbetlerden korunmak amacıyla, gebelik döneminde NÖİ'lerin

kullanımına devam edilmesi gerekmektedir (2). Literatürde gebeliğinde NÖİ kullanan ve kullanmayan epilepsili kadınların çocuklarında görülen gelişimsel özelliklerin karşılaştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Örneğin NÖİ kullanan kadınların çocukları, kullanmayan kadınların çocukları ile karşılaştırıldığında zihinsel ve motor gelişim, iletişim, akran ilişkileri ve sosyal uyum becerileri alanlarında zorluk yaşadıkları ortaya

Öne Çıkan Noktalar

- Maternal politerapi maruziyeti olan çocuklarda dil ve bilişsel gelişimin gecikebilir.
- Maternal politerapi maruziyeti olan çocuklarda sportif aktivite ile meşgul olma düzeyi azalabilir.
- VPA maruziyetiyle sportif aktivite yapma oranı düşebilir.

konmuştur (3,4). Bununla birlikte gebelikte kullanılan farklı NÖİ'lerin gelişimsel etkileri üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde Valproik Asit (VPA)'in özellikle konjenital malformasyon, bilişsel ve davranışsal problemler açısından en büyük riski taşıyan ilaç olarak ele alındığı görülmektedir (5-8). Maternal VPA'nın yüksek dozlarının bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkilediği ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (9). Valproik asit'in tek başına ya da başka ilaçlarla kombinasyonlarının ise sıklıkla nörogelişimsel gerilik gibi yan etkilere neden olduğu belirtilmektedir (10). Mevcut eski NÖİ'ler üzerine yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, yeni NÖİ'lerin nörogelişim üzerindeki etkilerine ilişkin veriler sınırlı görünmektedir. Yeni NÖİ'lerle ilgili literatürü değerlendiren güncel bir derlemede, lamotrijin (LTG) dışında, yeni NÖİ'lerle ilgili sonuçlara varmak için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (11).

Nöbet önleyici ilaçların konjenital anomali riskini 2-4 kez artırdığını bilinmesine rağmen, çoğu epilepsili kadında doğum sağlıklı bir çocukla sonuçlanmaktadır (5,12). Neonatal dönemde herhangi bir problemle karşılaşılmaya da çocukların uzun dönemde olarak gelişimsel durumlarının ortaya konması gerekmektedir. Bu amaçla bu çalışmada VPA başta olmak üzere NÖİ'lerin fetüs üzerinde gelişimsel gerilik/davranışsal sorunlar gibi uzun dönemli etkilere neden olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla şu sorulara yanıt arandı: Gebeliği süresince mono/politerapi alanların çocuklarında gelişimsel gerilik/davranışsal sorunların görülme sıklığı açısından fark var mı? Gebelerin kullandığı farklı NÖİ'ler (Karmabazepin [CBZ], LTG ve levitirasetam [LEV], okskarbazepin [OXC]) çocuklarda görülen gelişimsel gerilik/davranışsal sorunların görülme şiddetini etkilemekte midir? Valproik asit kullanan gebelerin çocuklarında diğer NÖİ kullanan gebelerin çocuklarına oranla gelişimsel gerilik/davranışsal sorunların görülme sıklığı yüksek midir? Farklı dozlarda VPA kullanan gebelerin çocuklarındaki gelişimsel farklılıklar, kullanılan dozla ilişkili midir?

YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 1997 ve Kasım 2021 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı epilepsi kliniğinde takip edilen, gebelik öncesi epilepsi tanısını alan ve en az 6 ay süreyle NÖİ kullanan hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Değerlendirmede 62 epilepsili kadın tespit edilirken, 26 kadına telefonla ulaşılmadı. Çalışmaya 0-18 yaş arası çocukları olan 46 epilepsili kadının 64 çocuğu dâhil edildi. On sekiz çift kardeş vardı. Doğumsal anomalisi veya zeka geriliği olan çocuklar çalışmaya dâhil edilmedi. Görüşmeler Kasım 2021'de telefonla yapıldı. Bu çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 2021-272). Çalışmanın ayrıntılı açıklamasının ardından annelerden yazılı onam alındı.

Veri Toplama Araçları

Hasta dosyalarından, hastaların epilepsi tipi, başlangıç yaşı, ailede epilepsi öyküsü, akraba evliliği, gebelik sayısı, gebelik yaşı, eğitim durumu, tedavi (ilaçsız, monoterapi, politerapi), gebelikte nöbet sıklığı ve folik asit kullanımı kaydedildi. Nöbet tipleri ve sendromları International League

Against Epilepsy, 2017 sınıflamasına göre yapıldı. Monoterapiye maruz kalan çocuklar, maruz kalınan ilaca göre, aynı zamanda VPA monoterapiye ve diğer NÖİ monoterapi maruziyetine göre incelendi. Valproik asit monoterapi maruziyeti varlığında veriler ayrıca VPA dozu 500 mg/gün ve altı, 500 mg/gün üstü olarak iki ayrı dozda değerlendirildi.

Anneler ile yapılan görüşmelerde, altı yaşına kadar olan çocukları için Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri (AGTE); 6-18 yaş arası için Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behavior Checklist For Ages 4-18-CBCL/4-18) uygulandı. Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri, 0-6 yaş aralığındaki çocukların gelişimsel sorunlarını tespit etmek amacıyla kullanılan bir gelişim testidir. Test çocuğa bakım veren kişinin sorulan sorulara verdiği "Evet, Hayır, Bilmiyorum" yanıtları içeren 154 maddeden oluşmaktadır. Çocuğun içinde bulunduğu yaştaki gelişimsel durumu Dil-Bilişsel (65 madde), İnce Motor (26 madde), Kaba Motor (24 madde) ve Sosyal Beceri-Özbakım (39 madde) alanlarında değerlendirilerek belirlenir. Test sonuçları 0-6 yaş grubundaki bebek ve çocukların değerlendirme anındaki gelişimini bahsedilen dört alt test ve genel gelişim olarak yansıtır. Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği, 4-18 yaş grubu çocuk ve gençlerin yeterli alanları ve sorun davranışlarını anne-babalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda değerlendirmek amacıyla Achenbach ve Edelbrock tarafından 1983'te geliştirilmiştir. Ölçek 20 yeterli ve 118 problem maddesinden oluşmaktadır. Yeterlik ile ilgili maddeler çocuk ve gencin ilgilendiği aktif olarak katıldığı spor ve spor dışı etkinlikleri, ev ya da ev dışında yaptığı işleri kapsar. Derecelendirme katılım miktarı ve niteliğine göre yapılır. Ayrıca sosyal alanlardaki işlevlerini belirler. Bunlar, herhangi bir spor ya da sosyal kuruluş, kulüp ya da grup üyeliği, arkadaş kardeş, anne, baba ilişkileri, kendi başına oyun oynama ya da iş yapma gibi işlevlerdir. Okuldaki başarı durumunu, sorunlarını ve okul etkinliklerine katılımın niteliğini ve niceliğini yansıtır. Etkinlik, sosyal ve okul alt ölçeklerinin toplamından toplam yeterli puanı elde edilmektedir (Erol ve Şimşek, 1997). Ölçekte ayrıca açık uçlu sorular ve ifadeler de yer almaktadır. Bunlar çocuk ve gencin, herhangi bir hastalığı, fiziksel veya zihinsel alanda bir engeli olup olmadığı, en beğenilen özellikleri, anne babayı en çok kaygılandıran özelliklerine ilişkin bilgiler olup profilde puanlanmasa da aileden kısa bir anamnez alınmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada ölçeğin yeterli bölümü (aktivasyon-hareketlilik, sosyal faaliyetleri ve okul başarıları) kullanılmış olup toplam puan değerlendirmeleri yapıldı.

İstatistik

Veriler SPSS 17 paket programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (SS) olarak ifade edildi, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile ifade edildi. Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulandı. 2x2 tablolarında gözlemlenen beklenen değerlerin yeterli hacme sahip olmaması durumlarında Fisher'in kesin olasılık testi kullanılmış olup RxC tablolarında ise Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi uygulandı. (Monte Carlo: Gözlemlenen beklenen değerin %20'si 5'ten küçük olduğu için Monte Carlo Simülasyonu yardımı ile ki kare analizi yapıldı). Alt grup analizleri Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi. Çocukların test sonuçlarını etkileyecek potansiyel karıştırıcı faktörler olarak annenin epilepsi tipi, gebelikteki nöbet sıklığı, annenin eğitim durumu ve anne-baba akrabalık durumu olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlı bulgu saptandığı durumda, karıştırıcı faktörlerin etkisini araştırmak amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri uygulanan 0-6 yaş arası 17 kız, 17 erkek olmak üzere toplam 34 çocuk (ortalama yaş: 3,44 yıl; SS: 1,93, min-maks: 0,30-6,62 yaş); CBCL/4-18 uygulanan 6-18 yaş arası 13 kız; 17 erkek olmak üzere toplam 30 çocuk (ortalama yaş: 9,50 yıl; SS: 3,92, min-maks: 6,20-17,82 yaş) mevcuttu. Tablo 1'de annelerin klinik

Tablo 1. Kadınların klinik ve demografik özellikleri

	N=46	%	Ortalama ± SS	Min-Maks
Eğitim Durumu				
İlköğretimden az	3	6,5		
İlköğretim	17	37,0		
Ortaokul	14	30,4		
Lise ve üzeri	12	26,1		
Epilepsi Tipi				
Fokal	13	28,3		
Jeneralize	31	67,4		
Sınıflandırılmayan	2	4,3		
Ailede Epilepsi	16	34,8		
Eşyle Akrabalık	9	19,6		
Yaş			34,22±16,26	23-56
Epilepsi Başlangıç Yaşı (yıl)			13,98±5,14	4-26
Parite			2,52±1,44	1-9
Ortalama gestasyonel yaş (yıl)			26,73±5,40	16-39

Maks: maksimum; Min: minimum; SS: standart sapma.

ve demografik özellikleri, tablo 2'de gebeliklerin özellikleri verildi. Gebeliğinde monoterapi ve politerapi kullanımı olan kadınların çocukları karşılaştırıldığında 0-6 yaş grubunda AGTE'nin dil bilişsel gelişim alanında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,015$). Buna göre monoterapi alan kadınların çocuklarının %50'si (11/22) dil bilişsel gelişim alanında hızlı gelişim gösterirken, politerapi alan kadınların çocuklarının hiçbirinde (0/9) hızlı gelişim saptanmadı. 6-18 yaş grubunda ise, politerapi alan kadınların çocuklarında (3/4, %75), monoterapi alan kadınların çocuklarına (3/20, %15) göre spor yapmayan çocuk sayısı anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,039$).

Monoterapi kullanımı olan kadınların çocukları, kullanılan NÖİ'lere göre tekrar gruplandırıldı: VPA, CBZ, LEV, LTG, TPM, OXC. Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri ve CBCL/4-18 sonuçları incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4) ($p>0,05$). Gebeliğinde VPA monoterapisi kullanımı olan ve diğer NÖİ monoterapisi kullanan kadınların çocukları karşılaştırıldı. Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri

uygulanan çocuklarda herhangi bir gelişim alanında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çocuk ve Gençlerde Davranış Değerlendirme Ölçeği uygulanan çocuklarda sportif aktivite açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,013$). Buna göre VPA monoterapisi kullanımı olan kadınların çocuklarının %40'ı bir sportif aktivite yaparken (4/10), diğer NÖİ monoterapisi kullanan kadınların çocuklarının tamamı en az bir sportif aktivite yapıyordu (10/10).

Gebeliğinde VPA monoterapisi kullanımı olan kadınların VPA dozu 500 mg/gün ve altı, 500 mg/gün üstü olarak ikiye ayrıldı. 0-6 yaş grubunda, günde 500 mg/gün'den fazla VPA kullanan kadınların iki çocuğundan birinde sosyal beceriler alanında gelişim gecikmesi gözlemlendi. Beş yüz mg/gün ve altı kullanan kadınlarda 11 çocuğun hiçbirinde gecikme gözlemlenmedi ($p=0,047$). Ancak 0-6 yaş grubunda gebeliğinde 500 mg/gün'den fazla VPA kullanan iki kadın bulunduğu için sonuçların yorumlanması anlamlı olmayabilir. 6-18 yaş grubunda ise CBCL/4-18'de yer alan değişkenler açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çocukların test sonuçlarını etkileyebilecek potansiyel karıştırıcı faktörler olarak annenin epilepsi tipi, gebelikteki nöbet sıklığı, annenin eğitim durumu ve anne-baba akrabalık durumu olarak belirlendi. İstatistiksel anlamlı bulgu saptandığı durumda, karıştırıcı faktörlerin etkisini araştırmak amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizi sonucuna göre karıştırıcı faktörlerin test sonuçları üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada intrauterin NÖİ maruziyetinin 0-18 yaş arası çocuklarda gelişimsel sorunlara yol açıp açmadığı; çocukluk ve adolesan dönemde ise tarama testleri ile saptanabilen davranış sorunları üzerinden sosyal, bedensel ve akademik problemlerin ortaya çıkma ihtimaline ilişkin ipucu yakalanıp -yakalanamayacağı araştırıldı. Bu amaçla hem NÖİ kullanımı hem de NÖİ tipi ve en şüpheli ilaç olarak ele alınan VPA'nın kullanım dozuna göre incelemeler gerçekleştirildi. Literatürde intauterin dönemde VPA maruziyetinin gelişimsel ve nöropsikolojik sonuçları ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Fetal VPA monoterapisine maruz kalan okul çağı çocuklarında nörolojik, nöropsikolojik, akademik ve davranışsal

Tablo 2. Gebeliklerin özellikleri

	0-6 yaş grubu		6-18 yaş grubu		Toplam	
	(N=34)	%	(N=30)	%	(N=64)	%
Folbiol kullanımı	29	85,3	21	70,0	50	78,1
Tedavi						
İlaçsız	3	8,8	6	20,0	9	14,1
Monoterapi	22	64,7	20	66,7	42	65,6
VPA	10	29,4	10	33,3	20	31,3
CBZ	5	14,7	5	16,7	10	15,6
LEV	4	11,8	0	0,0	4	6,3
LTG	2	5,9	3	10,0	5	7,8
OXC	1	2,9	2	6,7	3	4,7
Politerapi	9	26,4	4	13,3	13	20,3
VPA+TPM	0	0,0	2	50,0	2	15,4
VPA+LEV	3	33,3	0	0,0	3	23,1
VPA+LTG	1	11,1	0	0,0	1	7,7
CBZ+LEV	2	22,2	1	25,0	3	23,1
CBZ+LTG	1	11,1	1	25,0	2	15,4
LEV+LTG	1	11,1	0	0,0	1	7,7
CBZ+LEV+LTG	1	11,1	0	0,0	1	7,7
Gebelik sırasında nöbet sıklığı						
Nöbetsiz	21	61,8	15	50,0	36	56,3
Seyrek	8	23,5	11	36,7	19	29,7
Sık	5	14,7	4	13,3	9	14,0

CBZ: karbamazepin; LEV: levitirasetam; LTG: lamotrijin; TPM: topiramet; OXC: okskarbazepin; VPA: Valproik asit.

Tablo 3. Nöbet önleyici ilaç tipine göre çocukların AGTE sonuçları

AGTE	Monoterapi (N=22)					P değeri
	VPA (N=10,%)	CBZ (N=5,%)	LEV (N=4,%)	LTG (N=2,%)	OXC (N=1,%)	
Genel gelişim						
Gecikme	1/10	1/20	0/0	0/0	0/0	0,990
İzlenmeli	4/40	1/20	1/25	1/50	0/0	
Beklenen düzeyde	4/40	3/60	2/50	1/50	1/100	
Hızlı	1/10	0/0	1/25	0/0	0/0	
Dil-bilişsel						
Gecikme	2/20	1/20	0/0	0/0	0/0	0,968
İzlenmeli	4/40	1/20	2/50	1/50	0/0	
Beklenen düzeyde	4/40	3/60	2/50	1/50	1/100	
İnce motor						
Gecikme	1/10	1/20	1/25	0/0	0/0	0,944
İzlenmeli	2/20	0/0	1/25	0/0	0/0	
Beklenen düzeyde	4/40	3/60	2/50	2/100	1/100	
Hızlı	3/30	1/20	0/0	0/0	0/0	
Kaba motor						
Gecikme	2/20	1/20	1/25	0/0	0/0	0,998
İzlenmeli	4/40	2/40	1/25	1/50	1/100	
Beklenen düzeyde	3/30	2/40	2/50	1/50	0/0	
Hızlı	1/10	0/0	0/0	0/0	0/0	
Sosyal beceriler						
Gecikme	1/10	1/20	0/0	0/0	0/0	0,885
İzlenmeli	6/60	1/20	2/50	1/50	0/0	
Beklenen düzeyde	3/30	2/40	1/25	1/50	1/100	
Hızlı	0/0	1/20	1/25	0/0	0/0	

AGTE: Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri; CBZ: karbamazepin; LEV: levitirasetam; LTG: lamotrijin; OXC: okskarbazepin; VPA: Valproik asit.

özellikler, diğer NÖİ monoterapisi ve hiç ilaç kullanmayan epilepsili kadınların çocukları ile karşılaştırıldığında; VPA maruziyeti olan çocuklarda davranışsal sorunların daha ağırlıklı olarak görüldüğü belirtilmektedir (13). Benzer biçimde VPA, CBZ, LEV, LMT monoterapilerinin davranışsal ve emosyonel problemler üzerindeki etkisinin incelendiği 181 çocukla gerçekleştirilen bir çalışmada VPA maruziyetinin LTG ve LEV'e göre önemli ölçüde sosyal problemlere neden olabildiği; LEV maruziyeti olan çocuklara göre ise dikkat eksikliğine yol açtığı iddia edilmiştir (14). Çok merkezli bir çalışmada, valproata maruz kalan çocukların 6 yaş IQ düzeylerinin, karbamazepin, fenitoin ve lamotrijine maruz kalan çocuklarınkinden daha düşük olduğu bulunmuştur (8).

Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak, VPA monoterapisi kullanımı olan kadınların çocuklarının diğer NÖİ monoterapisi kullanan kadınların çocuklarına oranla daha az sportif aktiviteyle meşgul oldukları gözlemlendi. Çalışmalar prenatal VPA maruziyetinin kaba motor gelişim üzerindeki etkisini göstermiştir. Thomas ve ark., CBZ'ye maruz kalan bebeklere kıyasla VPA'ya maruz kalan bebeklerde motor gelişimde gerilik saptamıştır (3). On sekiz aylık bebeklerde ve okul çağındaki çocuklarda, VPA'ya maruz kalan çocukların kaba motor fonksiyonları kontrol grubuna göre zayıf bulunmuştur (7,15). Diğer NÖİ'lerle karşılaştırıldığında, intrapartum VPA maruziyeti çocukların motor gelişiminde olumsuz sonuçlara sebep olmaktadır (16,17).

Çocuklarda sportif aktiviteyle meşgul olma düzeyi yeterince gelişmiş kas ve iskelet sistemi ile birlikte lokomotor yeterlilik, obje kontrolü ve motor koordinasyon olmak üzere gross motor becerilerin gelişimine bağlıdır. Gross motor becerilerin gelişimi ise yaş, cinsiyet, genel sağlık durumu, çevresel şartlar gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (18). Gebelikte kullanılan NÖİ'lerin sinir sistemi gelişiminde hayati önem arz eden folat ve vitamin B12 düzeylerini etkilediği bilinmektedir. B12 vitamini de dâhil olmak üzere folat ve tek karbon metabolizmasının fetal nöral tüpün kapanması, bebeğin merkezi sinir sisteminin gelişimi ve yaşamın tüm evrelerinde genel sağlık durumu üzerinde kritik bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır (19). Valproik asit, folat ve tek

karbon metabolizması üzerinde doğrudan inhibitör etkiye sahiptir, bu nedenle konjenital ve gelişimsel risklere sebep olabilmektedir (20). Çeşitli hayvan çalışmalarında maternal VPA maruziyetinin serebellar purkinje hücrelerinde dejenerasyona (21); motor, somatosensoryel ve insular kortekslerde değişikliklere (22) yol açtığı gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda intrauterin VPA maruziyeti olan çocuklarda kaba motor gelişim ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Intrauterin NÖİ maruziyetinde ele alınan bir diğer konu ise annelerin gebelikte kullandıkları NÖİ çeşitliliğidir. Monoterapi ve politerapi alan kadınların çocuklarında gelişimsel sonuçların izlendiği araştırmalar incelendiğinde politerapinin erken doğum, ölü doğum, düşük doğum ağırlığı ve konjenital malformasyon riskini artırdığı görülmektedir (23). Bununla birlikte maternal politerapinin bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkisini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (3,7,24-27). Thomas ve ark., NÖİ maruziyetinin, özellikle politerapi maruziyetinin, zihinsel ve dil işlevlerinde bozulmayla ilişkili olduğunu bildirmiştir (26). Mevcut çalışmada literatürle uyumlu olarak, gebeliğinde monoterapi alan kadınların çocuklarının dil bilişsel gelişiminin politerapi alan kadınların çocuklarına göre daha hızlı olduğu görüldü. Çalışmamızda politerapiye maruz kalan dokuz çocuğundan 8'i kombinasyon halinde VPA veya CBZ'ye maruz kalmıştı. Bu durum, özellikle eski nesil NÖİ'lerle olmak üzere politerapi maruziyetinin dil gelişimini etkilediğini göstermektedir. Gelecekte yaşantılarının çeşitli yönleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceği için, prenatal NÖİ'lere maruz kalan çocuklarda dil bozukluğunu tanımak mühimdir.

Öte yandan 6-18 yaş grubunda politerapi alan kadınların çocuklarının spor aktivitelerine daha az katıldıkları saptandı. Yine bu politerapi grubunda tüm çocuklar kombinasyon halinde VPA veya CBZ'ye maruz kalmıştı. Thomas ve ark. ikili NÖİ'ye maruz kalan grupta, motor ve mental gelişimdeki bozulmanın VPA içeren kombinasyonlarda daha belirgin olduğunu bildirmiştir (3). Bir başka çalışmada, politerapiye maruz kalan grubun %55'inin birden fazla gelişim alanında bozulma olduğu, ayrıca kaba motor becerilerde anormal değer alma riskinin arttığı bulunmuştur (7).

Tablo 4. Nöbet önleyici ilaç tipine göre çocukların CBCL/4-18 sonuçları

CBCL/4-18	Monoterapi (N=20)				P değeri
	VPA (N=10,%)	CBZ (N=5,%)	LTG (N=3,%)	OXC (N=2,%)	
Sportif aktivite					
Spor yapmıyor	3/30	0/0	0/0	0/0	0,160
1 Aktivite	4/40	5/100	3/100	2/100	
2 Aktivite	3/30	0/0	0/0	0/0	
Spor dışı aktivite					
Spor yapmıyor	3/30	3/60	1/33,3	1/50	0,910
1 Aktivite	5/50	2/40	1/33,3	1/50	
2 Aktivite	2/20	0/0	1/33,3	0/0	
Ev/ev dışı iş					
1 iş	1/10	4/80	1/33,3	0/0	0,094
2 iş	5/50	1/20	2/66,7	1/50	
3 iş	4/40	0/0	0/0	1/50	
Yakın arkadaş					
Hiç arkadaşı yok	0/0	1/20	0/0	0/0	0,580
1 arkadaş	1/10	0/0	0/0	0/0	
2 arkadaş	0/0	0/0	1/33,3	0/0	
3 arkadaş	6/60	3/60	1/33,3	2/100	
4 arkadaş	3/30	1/20	1/33,3	0/0	
Ebeveyn ile ilişki					
Kötü	1/10	0/0	1/33,3	0/0	0,074
Normal	0/0	3/60	0/0	1/50	
Oldukça iyi	9/90	2/40	2/66,7	1/50	
Hayat bilgisi/sosyal					
Başarısız	0/0	1/20	1/33,3	0/0	0,296
Orta	1/10	1/20	0/0	1/50	
Başarılı	7/70	2/40	0/0	1/50	
Çok başarılı	2/20	1/20	2/66,7	0/0	
Aritmetik					
Başarısız	1/10	1/20	1/33,3	0/0	0,954
Orta	1/10	1/20	0/0	1/50	
Başarılı	6/60	2/40	1/33,3	1/50	
Çok başarılı	2/20	1/20	1/33,3	0/0	
Fen					
Başarısız	0/0	1/20	1/33,3	0/0	0,584
Orta	1/10	1/20	0/0	1/50	
Başarılı	7/70	2/40	1/33,3	1/50	
Çok başarılı	2/20	1/20	1/33,3	0/0	
Hastalık/Özür					
Yok	8/80	1/20	2/66,7	1/50	0,204
Var	2/20	4/80	1/33,3	1/50	

CBCL/4-18: çocuk ve gençlerde davranış değerlendirme ölçeği; CBZ: karbamazepin; LTG: lamotrijin; OXC: okskarbazepin; VPA: valproik asit.

Çocukluk dönemindeki davranış sorunları; genetik, biyolojik ve sosyal faktörlerin (işsizlik, yoksulluk, anne-babanın düşük eğitim seviyesi, eşler arası çatışmalar, boşanma) yanı sıra aile içindeki uygunsuz iletişim örüntüleri ile ilişkilendirilmektedir. Ailenin, çocuğun sosyal uyum ve kişilik gelişiminde olduğu kadar, okul başarısı üzerinde de çok büyük rolü olduğu yadsınamaz bir gerçektir (28). Bu çalışmada intrauterin NÖİ maruziyeti olan çocukların gelişimleri üzerine etki edebilecek annenin epilepsi tipi, gebelikteki nöbet sıklığı, annenin eğitim durumu ve anne-baba akrabalığı gibi karıştırıcı faktörlerin etkisi istatistiksel olarak incelendi ve çocuklarda görülen gelişimsel geriliklerin NÖİ'lere bağlı olarak ortaya çıktığı bulundu. Ancak bu çalışmada sosyoekonomik durum ve annenin IQ düzeyleri dâhil edilmedi. Ayrıca örneklem büyüklüğünün dar olması, bilişsel performansa yönelik objektif testlerin, randomizasyon ve körlemenin olmaması bu çalışmanın sonuçlarını yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda intrauterin NÖİ maruziyeti olan çocukların gelişimsel ve davranışsal sonuçları, çocuğun biyolojik ve fiziksel gelişimi, aile eğitimi ve sosyoekonomik durumu dikkate alınarak detaylı olarak incelenmelidir.

Sonuç

Maternal politerapi maruziyeti olan çocuklarda monoterapiye oranla dil ve bilişsel gelişimin gecikebildiği, sportif aktivite ile meşgul olma düzeyinin azalabildiği bulundu. Nöbet önleyici ilaç tipleri açısından VPA monoterapisi ve diğer NÖİ monoterapisi karşılaştırıldığında, VPA kullanımıyla sportif aktivite yapma oranı düşmektedir. Maternal NÖİ maruziyeti olan çocuklar, gelişimsel gecikme ve emosyonel-davranışsal sorunların yanında, fiziksel gelişim, genel sağlık durumu ve sportif aktivitelerle meşgul olma düzeyleri açısından da rutin olarak izlenmelidir. Bu çalışmadaki bir diğer amaç, nöroloji kliniğinde takip edilen ve gebeliğinde NÖİ kullanan epilepsili kadınların izlemlerinde, çocuklarındaki olası gelişimsel gerilik/gecikmeleri hızlı ve kısa bir biçimde tarama yapabilmek amacıyla pratik bir işleyiş rutini oluşturabilmektir. Bu sayede NÖİ'ye maruz kalan çocuklarda subklinik gelişimsel/davranışsal bulgular erken dönemde tespit edilebilir ve önleyici tedbirler alınabilir. Sonraki araştırmalar daha geniş katılımcı sayısı ile gerçekleştirilmeli; çocuklar birebir sosyal, bilişsel, davranışsal ve fiziksel açıdan kapsamlı olarak değerlendirilmeli ve NÖİ'lere ek olarak ailelerin psikososyal ve ekonomik durumlarının çocuk gelişimine etkisi incelenmelidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 2021-272).

Hasta Onamı: Çalışmanın ayrıntılı açıklamasının ardından annelerden yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- MAY, ZA, ÖÇ; Tasarım- MAY, ZA, MS; Denetleme- MAY; Kaynaklar- MAY, ZA; Malzemeler- MAY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MAY, MS; Analiz ve/veya Yorum- MAY, MS, SB; Literatür Taraması- MAY, MS; Yazıyı Yazan- MAY, MS; Eleştirel İnceleme- ÖÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Finansal destek alınmadı.

KAYNAKLAR

- Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ ve ark. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10). [Crossref]
- Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA ve ark. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology A. *Neurology*. 2009;73(2):126-132. [Crossref]
- Thomas S V, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MKC, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*. 2008;13(1):229-236. [Crossref]
- Kjaer D, Christensen J, Bech BH, Pedersen LH, Vestergaard M, Olsen J. Preschool behavioral problems in children prenatally exposed to antiepileptic drugs - a follow-up study. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):407-411. [Crossref]
- Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J ve ark. Pregnancy with epilepsy: Obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure*. 2010;19(2):112-119. [Crossref]
- Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of Children of Women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: A meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010;33:73-79. [Crossref]
- Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S, Stoltenberg C, Øyen A-S, Vollset SE ve ark. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development. *Epilepsia*. 2013;54(8):1462-1472. [Crossref]
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J ve ark. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-252. [Crossref]
- Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw open*. 2019;2(1): e186606. [Crossref]
- Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R ve ark. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):1-11. [Crossref]
- Knight R, Wittkowski A, Bromley RL. Neurodevelopmental outcomes in children exposed to newer antiseizure medications: A systematic review. *Epilepsia*. 2021;62(8):1765-1779. [Crossref]
- Tomson T, Battino D, French J, Harden C, Holmes L, Morrow J ve ark. Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: The role of pregnancy registries. *Epilepsy Behav*. 2007;11(3):277-282. [Crossref]
- Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005;64(6):949-954. [Crossref]
- Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia*. 2019;60(6):1069-1082. [Crossref]
- Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol*. 2013;41:115-125. [Crossref]
- Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Child development following in utero exposure: Levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011;76(4):383-389. [Crossref]
- Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B ve ark. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol*. 2016;54:5-14. [Crossref]
- Barnett LM, Lai SK, Veldman SL, Hardy LL, Cliff DP, Morgan PJ ve ark. Correlates of gross motor competence in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Sport Med*. 2016;46(11):1663-1688. [Crossref]
- Leung KY, Pai YJ, Chen Q, Santos C, Calvani E, Sudiwala S ve ark. Partitioning of one-carbon units in folate and methionine metabolism is essential for neural tube closure. *Cell Rep*. 2017;21(7):1795-1808. [Crossref]
- Reynolds EH, Green R. Valproate and folate: Congenital and developmental risks. *Epilepsy Behav*. 2020;108:107068. [Crossref]
- Shona SI, Rizk AA, El Sadik AO, Emam HY, Ali EN. Effect of valproic acid administration during pregnancy on postnatal development of cerebellar cortex and the possible protective role of folic acid. *Folia Morphol*. 2018;77(2):201-209. [Crossref]
- Campolongo M, Kazlauskas N, Falasco G, Urrutia L, Salgueiro N, Höcht C ve ark. Sociability deficits after prenatal exposure to valproic acid are rescued by early social enrichment. *Mol Autism*. 2018;9:36. [Crossref]
- Çilliler AE, Güven H, Çomoğlu SS. Epilepsy and pregnancy: a retrospective analysis of 101 pregnancies. *Epilepsia*. 2019;25(2):69-75. [Crossref]
- Meador K. Cognitive deficits from in utero AED exposure. *Epilepsy Curr*. 2004;4(5):196-197. [Crossref]
- Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(1):133-142. [Crossref]
- Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(12):2234-2240. [Crossref]
- Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schröder M, Lehmkühl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia*. 1999;40(9):1237-1243. [Crossref]
- Ibabe I. Academic failure and child-to-parent violence: Family protective factors. *Front Psychol*. 2016;7(OCT):1-11. [Crossref]