Autor(id): Teele Meren
Küsimus:
Kontekst:
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	foolhappe kasutamine	foolhappe mitte kasutamine	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
Autislikud jooned 18. elukuul. (Ilma foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal)												
1[1,a]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[b]	puudub	11/34 (32.4%)	15/170 (8.8%)	**šansside suhe (OR) 5.9** (2.2 kuni 15.8)	**275 rohkem / 1,000** (87 rohkem kuni 516 rohkem)	⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Autislikud jooned 36. elukuul. (Ilma foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal)												
1[1,a]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[b]	puudub	9/35 (25.7%)	8/138 (5.8%)	**šansside suhe (OR) 7.9** (2.5 kuni 24.9)	**269 rohkem / 1,000** (75 rohkem kuni 547 rohkem)	⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Autislikud jooned 18. elukuul. (Ilma foolhappe profülaktikata epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvita antiepileptilist ravi vs foolhappe profülaktikaga epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvitanud antiepileptilis ravi)												
1[1,a]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[c]	puudub	5/56 (8.9%)	18/189 (9.5%)	**šansside suhe (OR) 1.0** (0.4 kuni 3.0)	**0 vähem / 1,000** (55 vähem kuni 145 rohkem)	⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Autislikud jooned 36. elukuul. (Ilma foolhappe profülaktikata epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvita antiepileptilist ravi vs foolhappe profülaktikaga epilepsia diagnoosiga naised, kes ei tarvitanud antiepileptilis ravi)												
1[1,a]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[d]	puudub	2/41 (4.9%)	4/160 (2.5%)	**šansside suhe (OR) 2.5** (0.4 kuni 16.6)	**35 rohkem / 1,000** (15 vähem kuni 274 rohkem)	⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Autistlikud jooned. Foolhappe tarvitamise ajastatus: rasestumise eelselt vs hilisemal rasedusnädalal												
1[1,a]	jälgimisuuringud	väike	suur[e]	väike	väike	puudub	Rahvastikupõhisesse kohortuuringusse kaasati 629 epilepsia diagnoosiga naist. Epilepsia diagnoosiga ja antiepileptilisel ravil olevatel emadel, kes ei tarvitanud 0-12 rasedusnädalal foolhapet üldse või tarvitasid ebaregulaarselt, sündis rohkem autistlike joontega lapsi võrreldes emadega, kes tarvitasid raseduse alguses foolhapet. Ilma autistlike joonteta laste emad alustasid foolhappe tarvitamist enne rasedust (mediaan: üks nädal enne rasestumist), kuid autislike joontega laste emad alustasid foolhappe tarvitamist hiljem. 18. elukuul autislike joontega laste kohordis alustasid emad foolhappe tarvitamist 6,5. rasedusnädalal (mediaanarv; p = 0,007) ja 36. elukuul austlike joontega laste kohordis 12,5. rasedusnädalal (mediaanarv; p = 0,01).				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Foolhappe annuse ja plasmakontsentratsiooni mõju autistlike joonte ilmnemisele												
1[1,a]	jälgimisuuringud	väike	suur[e]	väike	väike	puudub	Rahvastikupõhisesse kohortuuringusse kaasati 629 epilepsia diagnoosiga naist. Uuringu käigus koguti rasedatelt naistelt 17.-19. rasedusnädalal vereproovidest foolhappe plasmakontsentratsioone. Analüüsiga selgus, et madalama foolhappe kontsentratsiooniga naiste laste seas oli kõrgemad tulemused *Social Communication Questionnaire*-is (SCQ), mis ületasid autistlike joonte ilmnemise piiri. Kõrgema foolhappe kontsentratsiooni ja autistlike joonte vahel oli pöördvõrdeline seos. Sarnaselt plasmakontsentratsioonidele ilmnes ka pöördvõrdeline seos foolhappe päevase annuse ja SCQ tulemuste vahel.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Kõnearengu mahajäämus 18. elukuul. (Ilma foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs ilma foolhappeta terved emad)												
1[2,f]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	13/38 (34.2%)	1856/16659 (11.1%)	**šansside suhe (OR) 3.9** (1.9 kuni 7.8)	**217 rohkem / 1,000** (81 rohkem kuni 383 rohkem)	⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Ekspressiivse kõnearengu mahajäämus 36. elukuul. (Foolhappeta antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappeta terved emad)												

1[2]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[g]	puudub	8/33 (24.2%)	753/11931 (6.3%)	**šansside suhe (OR) 4.7** (2.0 kuni 10.6)	**177 rohkem / 1,000** (56 rohkem kuni 353 rohkem)	⨁◯◯◯ Väga madal	
Kõnearengu mahajäämus 18. elukuul. (Foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega terved emad)												
1[2]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	30/178 (16.9%)	5982/56947 (10.5%)	**šansside suhe (OR) 1.7** (1.2 kuni 2.6)	**61 rohkem / 1,000** (18 rohkem kuni 129 rohkem)	⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Ekspressiivse kõnearengu mahajäämus 36. elukuul. (Foolhappega antiepileptiline ravi raseduse ajal vs foolhappega terved emad)												
1[2]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	10/144 (6.9%)	1844/45536 (4.0%)	**šansside suhe (OR) 1.7** (0.9 kuni 2.3)	**26 rohkem / 1,000** (4 vähem kuni 48 rohkem)	⨁⨁◯◯ Madal	
Kõnearengu mahajäämus 18. ja 36. elukuul. (Ilma foolhappeta epilepsia diagnoosiga emad, kes raseduse ajal ei tarvitanud ka antiepileptilist ravi vs ilma foolhappeta terved emad)												
1[2]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Rahvastikupõhisesse kohortuuringusse kaasati 629 epilepsia diagnoosiga naist ning 104 222 tervet naist. Epilepsia diagnoosiga naistest 389 naist ei tarvitanud antiepileptilist ravi raseduse ajal. Laste kõnearengus ei ilmnenud erinevusi, kui võrreldi epilepsia diagnoosiga ja ilma epilepilise ravita emasid tervete emade suhtes. Kumbki uuritavate grupp ei tarvitanud ka raseduse eelset ega I trimestril foolhapet.				⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Kõnearengu mahajäämus. Foolhappe tarvitamise ajastatus (enne rasestumist ja I trimestril vs foolhappe mitte tarvitamine) ja foolhappe päevane annus												
1[2]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Rahvastikupõhisesse kohortuuringusse kaasati 335 antiepileptilisel ravil olevat, 389 epilepsia diagnoosiga ilma antiepileptilise ravita ning 104 222 tervet naist. Epilepsia diagnoosiga emade, kes võtsid foolhapet enne rasestumist ja I trimestril, laste hulgas oli vähem kõnearengu mahajäämust võrreldes epilepsia diagnoosiga emade, kes foolhapet ei võtnud, lastega. Uuringus ei ilmnenud kõnearengu mahajäämuse, foolhappe päevase annuse ega 17.-19. rasedusnädalal võetud foolhappe plasmakontsentratsiooni vahel statistiliselt olulist seost.				⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Kõnearengu häire esinemine 5. ja 8. eluaastal ja selle seos foolhappe tarvitamisega enne rasedust ja selle ajal												
1[3,h]	jälgimisuuringud	suur[i]	väike	väike	suur[g]	puudub	Uuringusse oli kaasatud 346 raseduse ajal AED ravil olnud naist, 388 raseduse ajal epilepsia diagnoosiga ja ilma AED ravita naist. Rasedatel naistel, kes ei tarvitanud raseduse eelselt ja esimese nelja nädala jooksul foolhapet, oli risk kõnearengu mahajäämuseks suurem kui naistel, kes tarvitasid foolhapet. Foolhapet mitte tarvitanud rasedate naiste lastel oli risk 5. eluaastal kõnearengu mahajäämuseks aOR = 10,5; 95% CI 1,9-56,3 (p = 0,006) ja 8. eluaastal aOR = 3,8; 95% CI 1,6-9,1 (p = 0,003). Võrdluseks foolhapet tarvitanud rasedate naiste lastel oli risk 5. eluaastal kõnearengu mahajäämuseks aOR = 1,4; 95% CI 0,9-2,2 (p = 0,14) ja 8. eluaastal 1,7; 95% CI 1,1-2,6 (p = 0,02).				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Kognitiivne võimekus 6. eluaastal (IQ tase)												
1[4,j]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Analüüsi kaasati 224 last, kelle emad olid epilepsia diagnoosiga ja said antikonvulsandi monoteraapiat. Raseduse eelselt ja selle alguses foolhappe kasutamise tulemusel oli laste keskmine IQ tase kuue aasta vanuses 108 (95% CI 106–111), samal ajal kui raseduse eelselt foolhapet mitte tarvitanud naiste laste IQ tase kuue aasta vanuses oli 101 (98–104; p = 0,0009).				⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Kognitiivne võimekus 3. ja 6. eluaastal (kõnearen, mitte-verbaalne suhtlemine ja täidesaatvad funktsioonid)												
1[5,k]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[c]	puudub	Analüüsi kaasati 222 last, kelle emad said antikonvulsandi monoteraapiat (karbamasepiin, lamotrigiin, fenütoiin, valproaat). Foolhappe kasutamine vähemalt üks kuu enne rasedust andis paremad tulemused 3. eluaastal *Verbal Index, Receptice Index* testipatareides, kuid ei toonud paremaid tulemusi *Nonverbal Index* ja *Expressive Language* testides. Foolhappe kasutamine vähemalt üks kuu enne rasedust andis paremad tulemused 6. eluaastal *Full Scale Intelligence Quotient, Nonverbal Index, Expressive Language, NEPSY Executive Function Index* testides, kuid ei toonud paremaid tulemusi *Verbal Index, Receptive Index, BRIEF Executive Composite, General Mmemory Index* valdkondades.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Raseduse katkemine ja suured kongenitaalsed väärarendid, mis tuvastati esimese eluaasta jooksul												

1[6,l]	jälgimisuuringud	suur[m]	väike	väike	väike	puudub	Uuringusse oli haaratud 2012-2016 a. USAs 351 epilepsia diagnoosiga rasedat naist, kellel sündis 365 last. Tulemusi võrreldi kontrollgrupiga, kus oli 105 tervet rasedat naist, kellel sündis kokku 109 last. Raseduse eelselt ja I trimestril tarvitatud foolhappe päevased annused jaotati viide erinevasse kategooriasse: foolhapet ei tarvitatud; 0-0,4 mg; 0,4-1,0 mg; 1,0-4,0 mg; >4,0 mg. Raseduse eelselt ja selle ajal foolhappe tarvitamine ega ka suurema päevase annuse tarvitamine ei vähendanud raseduse katkemise ega suurte kaasasündinud väärarendite sagedust.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Spontaanne raseduse katkemine. (Foolhapet mitte tarvitanud emad vs foolhapet tarvitanud emad)												
1[7,n]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	30/228 (13.2%)	9/160 (5.6%)	**šansside suhe (OR) 2.6** (1.2 kuni 5.6)	**78 rohkem / 1,000** (10 rohkem kuni 194 rohkem)	⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Suured kaasasündinud väärarendid, mis tuvastati esimese eluaasta jooksul												
1[8,o]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Registripõhisesse uuringusse kaasati 7355 1999. - 2016. aastal registreeritud rasedust. Korrektne vs vähendatud või puuduv foolhappe tarvitamine vähendas suurte kaasasündinud väärarendite tõenäosust (OR = 1,26; 95% CI 0,99 –1,60; p = 0,0579), kuid tulemus ei olnud statistiliselt oluline. Samuti ei muutunud tulemus, kui seda kohandati erinevatele antiepileptilistele ravimitele.				⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Kaasasündinud väärarendite tekkimise risk seoses foolhappe päevase annuse suurusega. (Foolhappe päevane annus 1 mg vs päevane annus 5 mg; hinnatud antiepileptilisel ravil olevate emade rühmas)												
1[9,p]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[q]	puudub	10/60 (16.7%)	20/209 (9.6%)	**suhteline risk (RR) 0.574** (0.284 kuni 1.159)	**41 vähem / 1,000** (69 vähem kuni 15 rohkem)	⨁◯◯◯ Väga madal	
Kaasasündinud väärarendite hulga seos foolhappe tarvitamisega												
1[9]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Registripõhisesse uuringusse kaasati 2104 rasedust. 7,3% juhtudest, kus antiepileptilisel ravil olevad rasedad naised (n = 356) tarvitasid enne rasedust ja selle ajal foolhapet kuni 1 mg, sündis laps kaasasündinud väärarendiga. Suhteliselt sarnane kaasasündinud väärarendite osakaal oli ka nende naiste hulgas, kes tarvitasid päevas vähemalt 5 mg foolhapet - täpsemalt oli nende laste hulk 7,07%. Uuring ei leidnud statistiliselt olulist seost foolhappe annuse ja kaasasündinud anatoomilise väärarendi ega *spina bifida* vahel. Uuringus arvutati foolhappe päevase annuse teoreetilist suurust, mida on tarvis võtta raseduse ajal, et väärarendite osakaal sarnaneks antiepileptilist ravi mitte tarvitavate rasedate järglaste grupile (rasedate hulk 160; väärarendite osakaal 3,13%). Teoreetiline arvutuslik tulemus oli 50 mg foolhapet päevas.				⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Neuraaltoru defektiga sündinud lapsed (Foolhapet tarvitanud antiepileptilisel ravil emad vs foolhapet mitte tarvitanud antiepileptilisel ravil emad)												
1[10,r]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[c]	puudub	Uuring keskendus kõrgema riskiga raseduste korral foolhappe mõju uurimisele neuraaltoru defekti ennetamisel. Uuringusse oli kaasatud 25 juhtu ja 108 kontrolli. Juhtudeks olid emad, kelle lastel esines neuraaltoru defekt ja kes tarvitasid raseduse eelselt või selle ajal antiepileptilist ravimit. Regulaarse foolhappe tarvitamisel esines madalam neuraaltoru defekti risk, olenemata foolhappe päevasest annusest. aOR= 0,31; 95% CI 0,09-0,95.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Kaasasündinud väärarendite seos foolhappe päevase annuse suurusega (vähemalt 5 mg foolhapet päevas vs foolhappe mitte tarvitamine või <5 mg päevas)												
1[11,s]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[t]	puudub	Uuringusse kaasati 1438 last, kelle emale oli määratud raseduse ajal antiepileptiline ravi. Uuringus ei tuvastatud kõrgema foolhappe annuse ja kaasasündinud väärarendite ennetamise vahel seost. Vähemalt 5 mg foolhapet tarvitanud rasedate antiepileptilisel ravil olevate naiste seas oli risk lapse kaasasündinud väärarendiks aOR = 1,75; 95% CI 1,01-3,03. Alla 5 mg foolhapet või foolhapet mitte tarvitanud rasedate antiepileptilisel ravil olevate naiste seas oli risk lapse kaasasündinud väärarendiks aOR = 1,94; 95% CI 1,21-3,13.				⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE
Suured kaasasündinud väärarendid, mis tuvastati sünnil või esimese kuue elunädala jooksul ja mis vajasid (kirurgilist) ravi. (Foolhapet enne rasestumist tarvitanud emad vs foolhapet enne rasestumist mitte tarvitanud emad)												
1[12,u]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	76/1935 (3.9%)	53/2375 (2.2%)	**šansside suhe (OR) 1.76** (1.25 kuni 2.56)	**16 rohkem / 1,000** (5 rohkem kuni 33 rohkem)	⨁⨁◯◯ Madal	KRIITILINE
Kaasasündinud väärarendite seos foolhappe päevase annuse suurusega (4 või 5 mg/päevas vs 0,4 mg/päevas või foolhappe mitte tarvitamine)												

1[13,v]	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	suur[w]	puudub	5/80 (6.3%)	9/143 (6.3%)	**šansside suhe (OR) 0.99** (0.32 kuni 3.07)	**1 vähem / 1,000** (42 vähem kuni 108 rohkem)	⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE

Kaasasündinud väärarendid

1[14,x]	jälgimisuuringud	väike	väike	suur[y]	suur[c,g]	puudub	Uuringusse kaasati 1438 last, kelle emale oli määratud raseduse ajal antiepileptiline ravi. Tõenäosus kaasasündinud väärarendi tekkeks oli madalam nendel juhtudel, kus raseduse ajal tarvitas antiepileptilisel ravil olev naine foolhapet võrreldes rasedate antiepileptilisel ravil olevate naistega, kes foolhapet ei tarvitanud (sOR 1,27; CI 0,85-1,89). Juhtudel, kus rase naine oli monoteraapial ja ei tarvitanud lisaks foolhapet oli tõenäosus kaasasündinud väärarendiks OR = 1,38; 95% CI 1,05-1,8. Samal ajal kui monoteraapiale lisaks tarvitades foolhapet oli tõenäosus kaasasündinud väärarendiks OR = 1,21; (95% CI 0,8-1,83). (p=0,61)Juhtudel, kus rase naine oli polüteraapial ja ei tarvitanud lisaks foolhapet oli tõenäosus kaasasündinud väärarendiks OR = 5,23; 95% CI 1,42-19,33. Samal ajal kui polüteraapiale lisaks tarvitades foolhapet oli tõenäosus kaasasündinud väärarendiks OR = 2,42; (95% CI 0,54-10,83).			⨁◯◯◯ Väga madal	KRIITILINE

CI: usaldusintervall; **OR:** šansimäär; **RR:** riskimäär

Selgitused

a. Uuring on prospektiivne, populatsioonipõhine ja pikaajaline The Norwegian Mother and Child Cohort Study kohortuuring. Uuringusse on naisi kutsutud posti teel ning ainukeseks välistavaks kriteeriumiks oli norra keele oskamatus. Uuringu osalusprotsent oli 41%. 629 osalenud naisel oli diagnoositud epilepsia, samal ajal kui kontrollgrupis oli 94 377 tervet naist. 18. elukuu vanuses hinnati 245 last, kelle emadel on diagnoositud epilepsia, kuid kes ei puutunud üsasiseselt kokku antiepileptiliste ravimitega, ning 205 last, kes puutusid üsasiseselt kokku antiepileptiliste ravimitega. 36. elukuu vanuses hinnati vastavalt 199 ja 174 last. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: valproaati, karbamasepiini, levetiratsetaami, topiramaati, okskarbasepiini ja klonasepaami.
b. 95% usaldusvahemik on lai ja uuritavate rühma (foolhapet mitte tarvitanud emade) suurus on väike.
c. Uuritavate rühma suurus on väike.
d. 95% usaldusvahemik on lai ja läbib 1 ehk on statistiliselt ebaoluline.
e. Usaldusvahemikke ei ole esitatud.
f. Rahvastikupõhine kohortuuring on viidud läbi Norras Mother and Child Cohort Study raames aastatel 1999-2008. Uuritavate hulka kuulusid 335 antiepileptilisel ravil olevat, 389 epilepsia diagnoosiga ilma antiepileptilise ravita ning 104 222 tervet naist. Raseduse eelseks ja selle algfaasi foolhappe kasutamiseks loeti, kui ema võttis foolhapet alates 4 nädalat enne rasedust ja/või raseduse esimese trimestri ajal. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: valproaati, karbamasepiini, lamotrigiini, levetiratsetaami, topiramaati, okskarbasepiini.
g. 95% usaldusvahemik on lai.
h. Prospektiivne populatsioonipõhine kohortuuring on viidud läbi Norras ja on seotud sealse tervisearengu instituudi ja sünniregistriga. Käesolev uuring on Husebye 2018.a avaldatud tulemuste järgmine etapp. Uuringusse oli kaasatud 346 raseduse ajal AED ravil olnud naist, 388 raseduse ajal epilepsia diagnoosiga ja ilma AED ravita naist ning 113674 tervet naist. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: lamotrigiini, karbamasepiini, valproaati, levetiratsetaami ja topiramaati.
i. Laste kõnearengut hindasid lapsevanemad mitte meditsiinitöötajad. On võimalus, et raseduse ajal AED tarvitanud emad hindasid oma laste võimekust kõrgemalt. Lisaks on autorid toonud välja, et käesolevas uuringus oli vähem neid uuritavad, kes olid kõnearengu mahajäämusega 1,5. ja 3. eluaastal ja kelle emad ei võtnud raseduse ajal foolhapet - on võimalik, et normaalse kõnearenguga laste osakaal on esindatud suuremana.
j. Käesolev uuring on prospektiivne ja mitut keskust haarav jälgimisuuring, mis viidi läbi UK-s ja USA-s. Uuringusse haarati 1999. - 2004. aastatel kokku 311 rasedust, millest analüüsiti 224 last, kelle emad olid epilepsia diagnoosiga ja said antikonvulsandi monoteraapiat (karbamasepiini, lamotrigiini, fenütoiini või valproaati). Uuringust jäeti välja polüteraapiat saavad emad.
k. Käesolev uuring on prospektiivne ja mitut keskust haarav jälgimisuuring, mis viidi läbi UK-s ja USA-s. Uuringusse haarati 1999.- 2004. aastatel kokku 311 rasedust, millest analüüsiti 222 last. Kaasati epilepsia diagnoosiga emad, kes said antikonvulsandi monoteraapiat. Uurignust jäeti välka polüteraapiat saavad naised. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: karbamasepiin,i lamotrigiini, fenütoiini, valproaati.
l. Uuring on prospektiivne, mitut keskust haarav jälgimisuuring, kus registreeriti juhtusid 2012. - 2016. aastani. Uuringusse haarati 351 epilepsia diagnoosiga rasedat ning 105 tervet ema. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: lamotrigiini, levetiratsetaami, karbamasepiini, zonisamiidi, topiramaati; polüteraapias ka etosuktsimiidi, fenütoiini, klonasepiini.
m. Uuritavate seas ei olnud ühtegi patsienti, kes oleks olnud valproaadi-ravil. Uuriti mono- ja polüteraapiat lamotrigiiniga, levetoratsetaamiga, karbamasepiiniga, zonisamiidiga ja topiramaadiga.
n. Uuring koosnes prospektiivses ja retrospektiivsest osast. Retrpospektiivselt hinnati 1971.-1999. aastate patsiente ja prospektiivselt registreeriti 1999. - 2004. aastatel tuvastatud juhud European Registry for Antiepileptic Drugs and Pregnancy-sse. Kokku analüüsiti 388 rasedust, millest 160 juhul (41%) tarvitati lisaks foolhapet. 65 juhul oli alustatud foolhappega enne rasestumist. Uuring hindas ka foolhappe mõju enneaegsuse ennetamiseks, kuid tulemused ei olnud statistiliselt olulised. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: karbamasepiini (43% juhtudest), valproaati (36%), fenütoiini (8%), lamotrigiini (4%), fenobarbitaali (4%), okskarbasepiini (2%) ja muid AED (3%).
o. Uuring on prospektiivneEURAP registriga seotud kohortuuring, millesse oli haaratud 1999. - 2016. aastal registreeritud rasedused, kellest 7355 täitsid uuringusse sobimise kriteeriumid. Korrektne foolhappe kasutus on uuringus defineeritud kui vähemalt 0,4 mg päevane annus vähemalt 3 kuud enne rasestumist ning selle doosi jätkamine ka vähemalt I trimestri jooksul. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: lamotrigiini (33% juhtudest), karbamasepiini (26% juhtudest), valproaati (18% juhtudest), levetiratsetaami (8% juhtudest), okskarbasepiini (4% juhtudest), fenobarbitaali (4% juhtudest), topiramaati (2% juhtudest), fenütoiini (2% juhtudest) ja muid AED (3%).
p. Üle 20 aasta on kogutud The Raoul Wallenberg Australian Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy andmebaasi juhte ning käesolev ülevaade hõlmab 2104 rasedust, kus naised tarvitasid antiepileptilist ravi. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED-sid: karbamasepiin, klonasepaam, levetiratsetaam, lamotrigiin, fenütoiin, topiramaat, valproaat.
q. Usaldusvahemik läbib 1 ehk on statistiliselt mitte oluline ja uuritavate rühma suurus on väike
r. The Slone Birth Defects Study uuring on prospektiivne mitme-keskuseline juht-kontroll uuring, mis viidi läbi 1988.-2015. aastal USA ja Kanada haiglates ja sünniregistrites. Uuringusse kuulus 1201 neuraaltoru defekti juhtu ja 11137 kontrolli. Uuringus leiti, et foolhappe kasutamine langetab neuraaltoru defekti riski, kuid foolhappe annuse ja tulemi vahel ei leitud selget seost. Uuritavad tarvitasid olid järgnevaid AED: karbamasepiin, klonasepaam, diasepaam, gabapentiin, lamotrigiin, levetiratsetaam, fenobarbitaal, fenütoiin, pregabaliin, primidoon, topiramaat ja valproat.
s. Uuring on prospektiivne kohortuuring, mis viidi läbi 1990-2013 aastal UK andmebaasi põhjal. Uuringusse haarati 158591 elussündinud last ja 1438 last, kelle emale oli määratud raseduse ajal antiepileptiline ravi. Uuringusse ei kaasatud surnult sündinud lapsi ega raseduse katkemisi. Lapsi jälgiti 4 aastat (mediaan aeg) ja arvesse võeti arenguhäireid, mis diagnoositi ka kuni 20. eluaastani. Uuritavad tarvitasid järgnevaid AED: 450 juhul karbamasepiini, 291 valproaati, 389 lamotrigiini, 155 teisi vanemaid AED ja 217 teisi uuemaid AED.
t. Uuritavate hulk, kes tarvitasid päevas lisaks 5 mg foolhapet, oli väike. Lisaks on uuringusse arvatud vaid elussünnid. Puuduvad spontaansed ja indutseeritud abordid.
u. Uuring on prospektiivne jälgimisuuring, mis kestis 1996. - 2007. aastani. Uuringusse kaasati vaid epilepsia diagnoosiga naised. Uuring hõlmab 4680 rasedust, millest 4130 (88,3%) juhul on uuringusse haaramise hetkeks alustatud foolhappega. 1935 juhul (41,3%) juhul on foolhappe tarvitamist alustatud enne rasestumist; 1825 juhul (39%) on foolhappega alustatud raseduse jooksul ja 550 juhul (11,8%) ei ole foolhappega alustatud enne uuringusse haaramist. 4130-st naisest, kes alustasid foolhappe tarvitamist enne rasestumist, tarvitasid 5 mg päevase annusena 2927 naist (70,9%); 440 mcg päevase annusena 881 naist (21,3%) ja 322 juhul (7,8%) ei ole annuse suurus teada. Ootamatu šansside suhe rasestumise eelse foolhappe tarvitamise kahjuks võib olla tingitud uuritavate madalast arvust ja foolhapet enne rasedust tarvitavate emade vähesusest. Uuritavate kolm sagedasemat AED ravimit olid: karbamasepiin (34,7% juhtudest), lamotrigiin (31,8% juhtudest), valproaat (26,4% juhtudest).
v. Prospektiivne jälgimisuuring, mis viidi läbi UKs mitmes erinevas antenataalses kliinikus aastatel 2000-2006. Epilepsia diagnoosiga naiste hulk oli 277 ja terveid naisi oli 315. Uuritavate tarvitatud AED hulka kuulusid: karbamasepiin, lamotrigiin, valproaat, muud AED.
w. Uuritavate hulk oli väike ning välja oli arvatud surnultsünnid ja raseduse katkemised ning indutseeritud abordid.
x. Juht-kontroll uuring on viidud läbi Ungaris aastatel 1980-1996. Uuringusse on kaasatud 38151 kontrolli ja 22843 juhtu. Juhtudeks on valitud patsiendid, kellel on järgnevad kaasasündinud väärarendid: neuraaltoru defekt, südameveresoonkonna defektid, suulaelõhe, hüpospaadia, kompöid ja polü-või sündaktüülia. Uuritavate tarvitatud AED hulka kuulusid: karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon).
y. Uuringus on hinnatud AED ja foolhappe seoseid alates 5-12 rasedusnädalast

Viited

1.Bjørk M, Riedel B,Spigset O,et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. JAMA Neurol; 2018 .
2.Husebye ESN, Gilhus NE,Riedel B,et al. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy. Neurology; 2018.
3.Husebye ESN, Gilhus NE,Spigset O. Language impairment in children aged 5 and 8 years after antiepileptic drug exposure in utero - the Norwegian Mother and Child Cohort Study. European Journal of Neurology; 2020.
4.Meador KJ, Baker GA,Browning N,et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study(: a prospective observational study. Lancet Neurol; 2013.
5.Meador KJ, Pennell PB,May RC,et al. Effects of periconceptional folat on cognition in children of women with epilepsy. Neurology; 2020.
6.Meador KJ, Pennel PB,May RC,et al. Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. Neurology; 2020.
7.Pittschieler S, Brezinka C,Jahn B,et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. J Neurol; 2008.
8.Tomson T, Battino D Bonizzoni E et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol; 2018.
9.Vajda FKE, O'Brien TJ,Graham JE,et al. Folic acid dose, valproate, and fetal malformations. Epilepsy Behav; 2021.
10.Petersen JM, Parker SE,Benedum CM,et al. Periconceptional folic acid and risk for neural tube defects among higher risk pregnancies. Birth Defects Res; 2019.
11.Ban L, Fleming KM,Doyle P,et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. PLsS ONE; 2015.
12.Morrow JI, Hunt SJ,Russell AJ,et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 2009.
13.Mawer G, Briggs M, Baker GA,et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. Seizure; 2010.
14.Kjær D, Horvath-Puho E,Christensen J,et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. BJOG; 2008.