

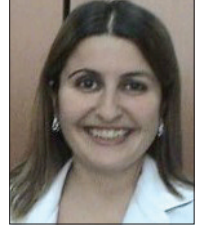
Gebelikte Antiepileptik Seçimi Nasıl Olmalı?

How Should Antiepileptic Drugs Be Selected During Pregnancy

Melike BATUM,¹ Aysin KISABAY,² Hikmet YILMAZ²

¹Uşak Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Uşak

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa



Dr. Melike BATUM

Özet

Antiepileptik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde prematüre, gelişme geriliği ve major malformasyon riski; ilaç almayanlara göre daha yüksek oranda olmasına rağmen, konvülsif nöbetlerin anne ve bebek sağlığına olan zararlı etkileri çok daha fazladır. Bu yüzden antiepileptik ilaçların fetüse getirdiği riskler ile gebelik sırasında oluşan nöbetlerin anne ve bebek sağlığına etkisi dikkatlice değerlendirilmelidir. Hem antiepileptik ilaçlar, hem de nöbetler fetüsü olumsuz yönde etkileyebilir. Son zamanlarda yeni çıkan antiepileptik ilaçların yan etkilerinin az olması ve toleransın yüksek olması özelliklerinden dolayı yaygın kullanılmaya başlanmış olması, bu ilaçların gebelerde olan etkinliğinin araştırılmasına neden olmuştur. Bununla birlikte eski kuşak antiepileptiklerin bilinen teratojenik etkileri yanında kognisyon üzerine etkilerinin olumsuz olması da bu ilaçların daha dikkatli kullanılmasını gerektirmektedir. Gebelikte antiepileptik seçiminde birincil amaç; nöbetleri kontrol altına almak, bebeğin hem fiziksel hem de kognitif malformasyon gelişme riskini en aza indirmektir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik tedavi; epilepsi; gebelik; kognitif malformasyon; teratojenite.

Summary

Although the risk of prematurity, growth retardation, and major malformations is higher in infants of mothers using antiepileptic medications than in those of the mothers not using them, the harmful effects of the convulsive seizures on the maternal and fetal health are much more. Thus, the risks introduced by the antiepileptic medications to the fetus as well as the effects of the seizures occurring during gestation on maternal and fetal health should be evaluated carefully. Both antiepileptic medications and seizures may negatively impact the fetus. Given that recently introduced antiepileptic medications have fewer side effects they are used widely and due to their high tolerability rates, several investigations regarding their efficacy have been prompted in pregnant women. On the contrary, the teratogenic effects of the old-generation antiepileptics and their negative effects on cognition warrant more careful use of these medications. The primary objective in choosing antiepileptic medications for pregnant women is to control the seizures and minimize the risk of developing both physical and cognitive malformations.

Keywords: Antiepileptic treatment; epilepsy; gestation; cognitive malformation; teratogenicity.

Giriş

Epilepsi sık karşılaşılan nörolojik hastalıklardan biridir. Yapılan çalışmalarda prevalansın %0.5 olduğu gösterilmiştir. Epilepsili hastaların büyük bir kısmı üreme çağındaki kadınlardır. Epilepsili kadınlar yüksek oranda sağlıklı çocuk doğurmalarına rağmen, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal ölüm riski, doğumsal malformasyonlar ve gelişme geriliği oranları normal popülasyona göre artış

göstermektedir. Nöbetlerin kendisi, kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ), genetik ve sosyoekonomik nedenler fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Antiepileptik ilaçların teratojen etkileri, bu periyotta klinisyenin AEİ seçimini belirleyen en önemli kriterlerden biridir. Antiepileptik ilaç kullanan annelerde yapılan çalışmalarda teratojenik yan etkilerin artmış olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Epileptik annelerin çocuklarında majör



ve minör doğumsal malformasyon oranı genel topluma göre yaklaşık olarak iki kat fazladır.^[1,2] Epilepsili gebelerin bebeklerinde görülebilecek doğumsal malformasyonları majör ve minör olarak ikiye ayrılmaktadır. Ölüm ya da ciddi fonksiyon kaybına yol açabilecek malformasyonlara majör doğumsal malformasyonlar denilmektedir.^[3] Majör doğumsal malformasyonların en sık görüldüğü dönem organogenezin gerçekleştiği üç-sekizinci haftalar arasındadır.^[4] En sık görülen majör doğumsal malformasyonlar genel popülasyonda olduğu gibi kardiyak defektler, ürogenital malformasyonlar, kraniofasial defektler ve iskelet anomalileridir.^[5] Toplumda bu malformasyonlar %1.6–3.2 oranında görünürken, AEİ monoterapi alan gebelerde %2.3–7.8 ve AEİ politerapi alan gebelerde %6.5–16.8 oranında görülmektedir.^[3] Ekstremit ve organ gelişiminde ortaya çıkabilecek fonksiyon kaybını azaltabilen ya da önleyebilen, tedavi edilme bile ölüm ya da ciddi fonksiyon kaybına yol açmayan durumlar ise minör doğumsal malformasyon olarak isimlendirilmektedir.^[6] Epilepsili annelerin çocuklarında en sık görülen minör varyasyonlar; dismorfik yüz, düşük doğum ağırlığı, hipertelorizm, tırnak ve distal falanks hipoplazisi ve azalmış boy ve baş çevresidir.^[6] Bunlar normal popülasyonun 2–2.5 katı kadar (%6–20) daha sık görülmektedir.^[2]

Kognitif Malformasyon

Majör ve minör doğumsal malformasyonlar dışında son yıllarda yapılan çalışmalarda üzerinde durulan diğer önemli bir konu da kognitif fonksiyonlar üzerine olan negatif etkidir. Normal popülasyonda %1 oranında görülen mental gerilik, epileptik gebelerin çocuklarında %1.6–6 oranında görülmektedir.^[7] Valproat, fenobarbital, difenilhidantoin, topiramet gibi antiepileptik ilaçların kullanımı sonrası doğum yapan kadınların çocuklarında negatif kognitif etkilenme olduğu gösterilmiştir. Antiepileptiklerin neden olduğu fetal maturasyonu etkileyerek bu malformasyonlara neden olduğu ileri sürülmektedir (Tablo 1).^[8]

Yeni yapılmış bir çalışmada; valproat alan annelerin çocuklarında karbamazepin, lamotrijin ve fenitoine göre daha düşük IQ, verbal ve hafıza yeteneği saptanmıştır. Bununla birlikte valproatın kognisyon üzerine olan negatif etkisi doz arttıkça artmaktadır.^[9] Son trimesterde fenobarbital kullanımı ile dikkat ve hafıza gibi kognitif yetilerde negatif bir etkilenme söz konusudur. Fenitoin özellikle politerapide ve yüksek dozda kullanıldığında; mental etkilenme daha belirgin olmaktadır. Karbamazepin için çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Okskarbazepin valproatla karşılaştırıldığında kognisyon üzerine zararlı etkiler izlenmemiştir. Topiramet

Tablo 1. Antiepileptiklere bağlı kognitif etkilenmeye ilişkin çalışmalar

Çalışma	Sonuç
Gilham ve ark. (1991)	Politerapi grubunda monoterapi ve kontrol grubuna göre karar verme ve reaksiyon zamanı daha kötü.
McKee ve ark. (1992)	Na Valproat'ın karar verme, harekete geçme, verbal öğrenme üzerine anlamlı bir etkisi yok.
Donati ve ark. (2007)	Na Valproat, karbamazepin, okskarbazepin karşılaştırmasında kognitif etkilenme, bilgi işleme hızı üzerinde anlamlı kanıt yok.
Prevey ve ark. (1996)	Karbamazepin ve Na Valproat arasında kognitif etkilenme üzerine fark yok. Motor hız, hafıza, konsantrasyon, mental eksiklik ve koordinasyon üzerine etki yok.
Craig-Tallis ve ark. (1994)	Na Valproat'ın ve fenobarbital kognitif fonksiyonlar üzerinde minör azalma yapmaktadır.
Spitz ve ark. (1991)	Kognitif yan etkiler saptanmamış.
Stores ve ark. (1992)	Antiepileptikler arasında küçük bir fark saptandı. Hastalarda dikkat gerektiren sorularda daha kötü performans saptandı.
Meador ve ark. (2003)	Na Valproat için kognitif sorunlar: hafıza (%17), konuşma (%7), dikkat (%10), psikomotor yavaşlama (%3), konfüzyon (%3).
De Araujo Filhou ve ark. (2006)	Na Valproat'ın dikkat bileşenleri üzerine topiramet'dan daha iyi etkiler göstermekte; verbal akıcılık, kısa süreli hafıza.
Glauser ve ark. (2010)	Na Valproat ile etosüksimit ve lamotrijin'e göre daha fazla dikkat problemleri izlenmiş.
Bromley R. (2014)	Na Valproat'a gebelikte maruziyet ile IQ seviyelerinde düşüklük saptanmış. Yeni antiepileptiklerin etkisi ise bilinmiyor.

(Clare M. Eddy, Hugh E. Rickards, Andrea E. Cavanna. The cognitive impact of antiepileptic drug. Ther Adv Neurol. Disord (2011) 4(6) 385-407.)

ise kognisyon üzerinde belirgin negatif etki oluşturmaktadır. Özellikle dikkat, hafıza ve dil fonksiyonları üzerinde topiramatin negatif etkisi bulunmaktadır. Levitirasetamla ilgili çalışmalar az olmasına rağmen kognisyona olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. Lamotrijinin bellek üzerine etkisi net değildir. Dikkati artırdığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Vigabatrinin kognisyon üzerine negatif veya pozitif herhangi bir etkisi gösterilmemiştir. Gabapentin, tiagabin, zonisamid ve rufinamid için yeterli çalışmalar yoktur.^[10] Antiepileptiklerin kognisyon üzerine etkilerine ilişkin çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Gebelikte Epileptik Nöbetler

Gebelikte epileptik nöbetler yaklaşık üçte bir olguda artış göstermektedir.^[2] Bazı çalışmalarda hem bebek hem de anne açısından ilk trimesterde riskin fazla olduğunu bildirmişlerdir.^[11,12] Bazı çalışmalarda ise bu riskin son trimesterde arttığını göstermiştir.^[13-15]

EURAP çalışmasında doğum sonrası nöbet görülme olasılığı %3'dür. Bu çalışmaya göre doğuma kadar nöbeti olmayan olguların doğum sırasında veya doğum sonrasında da nöbet geçirme ihtimalleri düşüktür.^[16]

Nöbetlerdeki artışın nedenleri arasında ilk sırada tedaviye uyumsuzluk yer almaktadır. Hastalar antiepileptik tedavinin yan etkilerinden kaçınmakta ve ilaç tedavilerini kesmekte veya doz azaltımına gitmektedirler. Diğer bir neden gebelikteki fizyolojik değişimlerin yarattığı etkililerdir. Gebelikte toplam vücut sıvısı artar ve ilacın dağıldığı hacim arttığından dolayı ilaç düzeyi azalır. Karaciğer sitokrom P450 enzim induksiyonu olur, renal klirens artar. Buna bağlı olarak ilaç kan düzeyleri azalır. Gebelikte albumin düzeyi azalır ve albumine bağlı ilaç düzeyi azalır, serbest ilaç düzeyi artar. Tüm bu fizyolojik değişiklikler sonucunda nöbetlerin artmasına sebep olabilir. Üçüncü sırada gebelikte sıklıkla izlenen psikiyatrik sorunlar yer alır. Anksiyete bozuklukları, depresyon ve uyku deprivasyonu epileptik nöbetin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilmektedir.^[17,18] Gebelik süresince çok önemli rolleri bulunan östrojen ve progesteron epilepsi nöbetleri ile ilişkili bulunmuştur.^[19,20] Genel olarak östrojen nöbet eşiğini azaltırken, progesteron artırmaktadır.^[21,22] Hem insan hem de hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda; östrojenin santral sinir sisteminde uyarılabilirliği artırarak; nöbet eşiğini düşüren epileptojenik özellikleri olduğu, buna karşılık progesteronun nöbet eşiğini artıran özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Östrojen; epilepsi patofizyolojisinde

rol oynayan eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın nörotransmisyonunu artırarak ve inhibitör etkileri olan GABA'nın nörotransmisyonunu baskılayarak; epileptojenik özellikler göstermektedir. Progesteron ise santral sinir sisteminde östrojene tam zıt etkiler göstermektedir.^[23]

Antiepileptik İlaçların Gebelikte Kullanımı

Gebelikte anti epileptik kullanımının gebeliğe, bebeğe ve epileptik nöbetlere etkisini araştıran ve bu konudaki gözlemlerini paylaşan geniş bir araştırma topluluğu olan EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) 1999'dan beri 42 ülke ile çalışmalarını sürdürmektedir.

Gebelikte epilepsiye yaklaşımda temel amaç; nöbet kontrolünü en az ilaç ve en düşük doz ile sağlamak olmalıdır. Nöbet tipine en uygun, en iyi tolere edilebilen, yan etki ve teratojenite riski en az olan ilaç, nöbet kontrolünü sağlayan en düşük dozda başlanmalıdır.^[24]

EURAP grubunun çalışmasında gebelerin demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, aile özellikleri, öz ve soy geçmişleri, ilaç tedavileri ve nöbet tipleri gözden geçirilmiştir, Nöbet sıklığına göre alt gruplara (hiç nöbet yok, günlük nöbet, haftada bir tane, haftada bir taneden fazla, ayda bir tane, ayda bir taneden fazla) ayrılmıştır. Jeneralize tonik klonik nöbet, sekonder jeneralize nöbet veya status nöbet olarak incelenmiştir. Status nöbetler konvülsif veya nonkonvülsif olmak üzere belirlenmiştir. Olguların yaklaşık %23'ünde nöbetlerin nonkonvülsif olabileceği, %58.3 jeneralize tonik klonik veya sekonder jeneralize nöbet, %18'inde jeneralize tonik klonik ve nonkonvülsif birlikteliğinin olduğunu vurgulamışlardır. 1956 gebenin 220 tanesinde prematür doğumlar olduğu bildirilmiştir.

Gebeler değişik oranlarda mono veya politerapi şeklinde antiepileptik ilaç kullanmaktadırlar. Bunlar sıklık sırasına göre karbamazepin (CBZ), lamotrijin (LTG), okskarbazepin (OXC), fenobarbital (PB), difenil hidantoin (PHT) ve valproik asit (VPA) şeklindedir. Monoterapi tedavi kullanma oranı %78.7 iken, politerapi tedavi oranı %21.3 olarak bulunmuştur.

Olguların %62.7' sinde tedavi değişikliğine gerek duyulmamıştır. Sadece 12 gebede ilaç değişikliği yapılmıştır. Elli yedi gebede ilaç sayısı azaltılmıştır. Elli bir gebede ilaç sayısı artırılmıştır. Gebelerin yaklaşık olarak dörtte birinde ikinci ve

üçüncü trimesterde olmak üzere kullanılan ilaçların dozları artırılmıştır.

Politerapi ilaç kullanımı nöbet sıklığının artmasında bağımsız bir risk faktörüdür. Benzer şekilde lokalizasyon ile ilişkili durumlarda tüm nöbet tiplerinde artma riski söz konusudur. OXC ilaç kullanımında her ne kadar ilaç grubu küçük dahi olsa konvülsif tip nöbet oluşumunda riskli olduğu bildirilmiştir. Bununla ilgili kesin bilgi verebilmek için daha büyük gruplara ihtiyaç vardır.

Olguların %15.9' unda iki ve üç, trimesterde daha belirgin iyileşme var iken, %17.3'ünde iki ve üç, trimesterde kötüleşme olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada olguların %1.8'inde (36 hastada) daha çok üçüncü trimesterde olmak üzere her üç trimesterde de konvülsif tip nöbet olduğu görülmüştür. Sadece bir hastada doğum sırasında nonkonvülsif tip nöbet olduğu görülmüştür.^[16]

Sıklıkla kullandığımız antiepileptik ilaçların doğumsal malformasyon oluşturma risklerinden ve kognisyon üzerine olan etkilerinden dolayı son çalışmalar eşliğinde bahsedilmesi planlandı.

A. 1. Jenerasyon Antiepileptik İlaçlar

Valproik Asit

Valproik asit jeneralize ve parsiyel epilepsi nöbetlerinin birçok tipinde etkin bir ilaçtır.^[25] Gebelikte kullanımı ile ilgili oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Bir klas II çalışmada monoterapi veya politerapide VPA kullanan epilepsili gebelerde majör doğumsal malformasyon riskinin artmış olduğunu belirtmişlerdir.^[26] Başka bir klas I çalışmada ise politerapi içerisinde kullanılan VPA'nın majör doğumsal malformasyon riski, VPA ile tedavi almayı politerapi kullananlara göre artmış bulunmuştur. Majör doğumsal malformasyon (MKM) görülmesinin mutlak riskini araştıran klas I çalışmada karbamazepin %2.2, valproat %6.2, lamotrijin %3.2 ve fenitoin %3.7 olarak bulunmuştur.^[27] Majör doğumsal malformasyona neden olan en yüksek doz belirsizdir ancak beş çalışmada yaklaşık 1000 mg/gün olarak saptanmıştır.^[28-30]

Bunun dışında yukarıda da bahsedildiği üzere VPA'nın kognitif yeti üzerine teratojenite etkisi de dozla ilişkili olarak gösterilmiştir.^[9]

Karbamazepin

Basit ve kompleks parsiyel epilepsi nöbetlerinin ve jeneralize konvülsiyonların tedavisinde kullanılır. Doğumsal malformasyona yol açması ile ilgili farklı çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bir klas I çalışma CBZ alan epilepsili kadınların çocuklarında majör doğumsal malformasyon riskinde artış olmadığı gösterilmiştir.^[27] Başka bir çalışmada CBZ'ye inutero maruziyet sonucu orofasiyal yarığın görülme riskinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır.^[31]

Thomas ve ark. CBZ monoterapisine maruziyet sonrası kardiyak malformasyonla doğum yapma riskinin %6.3 olduğunu göstermişlerdir.^[32]

Fenitoin

Fenitoin, antiepileptik olarak hem jeneralize hem de parsiyel nöbetlerde en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Fenitoin teratojenitesi araştırmacılar tarafından yaklaşık kırk yıldır incelenmektedir. Fenitoin alan gebelerle yapılan çalışmalarda Fenitoin kullanan gebelerle kullanmayan gebeler karşılaştırılmış ve kullananlarda majör doğumsal malformasyon riskinin iki-üç kat arttığı gösterilmiştir.^[33] Birçok çalışmada inutero fenitoin maruziyetiyle majör doğumsal malformasyon gelişme riski arasındaki doğrusal ilişkiyi göstermişlerdir.^[34-36]

Kognitif teratojenite açısından bakıldığında ise fenitoin yüksek dozda veya politerapide kullanıldığında mental hızı olumsuz olarak etkilemektedir.^[10]

Fenobarbital (PB)

Sedatif ve hipnotik özellikte bir antiepileptik olan fenobarbital hepatik metabolizmayı indüklediğinden birlikte kullanılan ilaçların dozları dikkatli ayarlanmalıdır. Epilepsili gebelerde monoterapide kullanımı ile majör doğumsal malformasyon yapma riski bir çalışmada %4.9 saptanmıştır.^[35] Fenobarbital ile en sık görülen malformasyonlar; distal falanks hipoplazisi, epikantus, kısa burun, düşük kulak, dudak anomalileri, hipertelorizm ve kardiyak defektlerdir.

B. İkinci Jenerasyon Antiepileptik İlaçlar

Lamotrijin (LTG)

Lamotrijin (LTG) son yıllarda sık kullanılmaya başlanan geniş etki spektrumlu yeni kuşak antiepileptiklerden birisidir. Lamotrijin ile malformasyon oranı %2.9 olarak bildirilmiştir. Özel bir malformasyon tipi bildirilmemiştir. Uluslararası LTG veritabanı verilerine göre ilk üç ay LTG monoterapisine

maruz kalan 414 gebede 12 majör doğumsal malformasyon bildirilmiştir. Bu genel popülasyonda majör doğumsal malformasyon görülme oranı ile benzerdir. Belki de LTG ile ilgili akılda tutulması gereken en önemli konu valproat ile olan kombinasyonlarda malformasyon riskinin artmasıdır.^[37]

2006'da Morrow ve ark. 647 LTG'ye maruz kalan gebeyi incelemiş ve VPA maruziyete göre majör doğumsal malformasyon riskinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Lamotrijin için majör doğumsal malformasyon riski %3.2, ilaç almayan kontrol grubunda %3.5 ve VPA alan gebelerin bebeklerinde majör doğumsal malformasyon görülme riski %6.2 olarak saptanmıştır.^[27]

Birçok çalışmada VPA'ya kıyasla LTG kullanımının epilepsili gebelerin bebeklerinde nöral tüp defektine daha az oranda rastlandığı bildirilmektedir.^[38]

Lamotrijin ile yapılan doz çalışmalarında hayvanlarda 20/mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlarda anneye toksik etki ve %20'ye yakın kilo kaybı, bebekte düşük doğum ağırlığı gösterilmiştir. Beş-10 ve 15 /mg/kg/gün dozlarda ise benzer etki görülmemiştir.^[39]

Holmes ve ark. 2008'de mono ve politerapide LTG'ye maruz kalan gebelerde kontrol grubuna göre orofasiyal yarıık gelişme riskinde artışa rastlamışlardır.^[40] Hunt ve ark.nın 1151 gebede yaptığı çalışmada ise monoterapide LTG alan olguların sadece bir tanesinde izole yarıık damak tespit etmişlerdir.^[41]

Lamotrijin ile ilgili olarak bir başka dikkat çeken durum ise hamileliğin ikinci ve özellikle üçüncü trimesterde plazma seviyesinin düştüğü nöbet geçirme olasılığının arttığı bu yüzden dozunun artırıldığı görülmesidir.^[42-47]

Sonuç olarak LTG'nin teratojenitesi hala netleşmemiş olsa da sınırlı veriler; LTG'nin VPA ve fenitoine göre daha az teratojenik olduğunu göstermektedirler.^[48] Aynı zamanda lamotrijinin kognisyon üzerinde dikkati artırması yönünde kanıtlar bulunmaktadır.^[10] Son zamanlarda gebe kadınlarda her geçen gün LTG kullanım oranının artması dikkat çekicidir.

Topiramate (TPM)

Topiramate parsiyel ve primer jeneralize epilepsisi olan hastalarda kullanılmaktadır.^[49] Gebelikte TPM kullanımı ile ilgili iki çalışma olup, gebelikte TPM'ye maruziyetinin doğum

defektlerinde artışa yol açtığı görülmüştür. İlk olarak Hunt ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada 70 TPM monoterapisine maruz kalmış gebelerin bebeklerinde %4.8 oranında majör doğumsal malformasyon gözlemlenmiştir. Politerapide kullanılan TPM ile oran %11.2 olup, yaklaşık olarak üç kat artmıştır.^[50] Diğer bir çalışma ise Holmes ve ark. tarafından 2008 yılında yapılmış olup, 197 TPM alan gebede majör doğumsal malformasyon riski %4.1 olarak saptanmıştır.^[51] Kuzey Amerika Antiepileptik İlaç ve Gebelik Komisyonu tarafından bildirilen verilerde ilk trimesterde topiramate alan gebelerde (n=289) majör doğumsal malformasyon riski %3.8, almayan grupta %1.3 olarak bildirilmiştir. Topiramata maruz kalan gebelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı saptanmıştır (%9.8). Kontrollerde bu oran %3.6 olarak belirlenmiştir.^[52]

Son yıllarda TPM'yi gebelikte kullanan kadınların bebeklerinde yarıık damak yarıık dudak vakaları izlendiğinden 2011'de FDA TPM'yi gebelik kategorisi C'den D'ye almıştır. Ayrıca kognisyon üzerine olumsuz etkisi de açık bir şekilde tanımlanmıştır.^[10]

Levitirasetam (LEV)

Levitirasetam doğurganlık çağındaki kadınlarda giderek daha yaygın kullanılmaktadır ve genel izlenim daha iyi tolere edildiği ve daha az yan etkileri olduğu şeklindedir. Ancak LEV'nin teratojenik etkileri bilinmemektedir.^[53]

Kuzey Amerika Epilepsi Derneği (North American Epilepsy Registry) verileri kullanılarak ilk trimesterde LEV monoterapisine alan gebelerde yapılan en büyük çalışmada Holmes ve ark. 197 gebenin analizinde majör doğumsal malformasyon riskini %2.3 olarak tespit etmişlerdir.^[51]

Diğer Antiepileptik İlaçlar

Gabapentin, Pregabalin, Tiagabin, Zonisamid, lakoamid ve okskarbazepin monoterapileri ile malformasyonlar bildirilmiştir. Ancak oran konusunda henüz yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Lakoamidin gebelikte kullanımı ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında embriyofetal mortalite, perinatal mortalite ve gelişim defisit oranında artış olduğu görülmüştür. FDA tarafından gebelik kategorisi C'dir. İnsanlarda yapılmış kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece yarar/risk oranı yüksek olan vakalarda ilaç denenebilir.^[54]

İkinci jenerasyon antiepileptiklerle ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri olan EURAP çalışmasında TPM alan 6653 olgu

Tablo 2. Antiepileptik ilaçlar, doğumsal malformasyon riskleri ve öneriler

AEİ	FDA Gebelik Kategorisi	İlişkili riskler	Gebelikte kullanımıyla ilgili öneriler
CBZ	C	Kardiyak malformasyonlar	FB ve VPA ile karşılaştırıldığında düşük teratojenik potansiyel
GBP	C	Monoterapide ilişkili bir majör doğumsal malformasyon yok	Sınırlı veriler klasik AEİ'lere göre düşük teratojenik risk belirtmekte
LTG	C	Belirli majör doğumsal malformasyon paterni yok	Sınırlı veriler klasik AEİ'lere göre düşük teratojenik risk belirtmekte
LEV	C	Pilorik stenoz (lamotrijin ile politerapide), spina bifida (CBZ ve VPA ile politerapide)	Sınırlı veriler klasik AEİ'lere göre düşük teratojenik risk belirtmekte
OXC	C	Ürogenital malformasyon	Sınırlı veriler klasik AEİ'lere göre düşük teratojenik risk belirtmekte
PB	D	Kardiyak malformasyon	Doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanmaktan kaçınılmalı
PHT	D	Bradikardi ve hipotansiyon, fetal hidantoin sendrom	Doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanmaktan kaçınılmalı
TPM	C	Hipospadias, yarık damak-dudak	Sınırlı veriler klasik AEİ'lere göre düşük teratojenik risk belirtmekte
VPA	D	Kardiyak malformasyonlar, hipospadias, dudak düşüklüğü anomalileri, nöral tüp defekti, poronsefali, spina bifida	Doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanmaktan kaçınılmalı

AEİ: Antiepileptik ilaç; CBZ: Karbamazepin; GBP: Gabapentin; LTG: Lamotrijin; LEV: Levitirasetam; OXC: Okskarbazepin; PB: Fenobarbital; PHT: Fenitoin; TPM: Topiramet; VPA: Valproik asit. (Nitin K. Sethi, Amy Wasterlain. Pregnancy and epilepsy-when you're managing both. The Journal of Family Practice, Vol 59, No:12, December 2012).

değerlendirilmiş ve majör malformasyon oranı %0.6, sendrom görülme oranı %0.2 olarak tespit edilmiştir. %93.4 olguda ise malformasyon izlenmemiştir.^[55] Eski ve yeni kuşak antiepileptikler, FDA gebelik kategorisi ve gebelikte kullanımı ile ilişkili riskler ve öneriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Gebelikte AEİ Seçimini Etkileyen Faktörler

Çocuk doğurma dönemindeki tüm kadın epilepsili hastalara gebelik öncesinde antiepileptik ilaçların teratojenite potansiyelleri, folik asit kullanımının önemi, antiepileptik ilaç kesilmesi veya değiştirilmesi olasılığı, gebelikte nöbet sıklığında değişme olabileceği, tedaviye devamının önemi, antiepileptik ilaç kan düzeyi takiplerinin gerekliliği anlatılmalıdır. Aynı zamanda nöbetlerin kalıtsal olarak bebeğe geçebilme ihtimalinden de bahsedilmelidir.^[56,57]

İlaç seçiminde hastanın nöbet tipine uygun, öncelikle monoterapi ve nöbet kontrolünü sağlayan en düşük doz, bölünmüş dozlar halinde tercih edilmelidir.

Klasik antiepileptiklerin hepsinin teratojenite indeksi yük-

sek olduğundan gebe kalmayı planlayan bir kadında ilk tercih olarak seçilmemelidir. Daha önce bu tedaviye başlanması durumunda ise ilaç değişikliği gebelikten en az altı ay önce yapılmalıdır. Kullanılan klasik AEİ'ler (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, valproat) fetusa etkileri açısından D kategorisinde olup, fetusa teratojenite etkisi olduğu bilinen ancak faydaları zararlarından fazla olduğundan gebelikte kullanılabilen ilaçlardır (Tablo 2).

Unutulmamalıdır ki monoterapide doz arttıkça, politerapide ise ilaç sayısı arttıkça teratojenite riski artmaktadır. Bu yüzden politerapiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Özellikle valproat içeren politerapilerden kaçınılmalıdır. Valproat diğer antiepileptik ilacın metabolizmasını inhibe eder ve teratojenik ara metabolitlerin oluşumunu artırır.

Gebelik planlayan hastada antiepileptik ilaç kesiminde uygulanan önerilerin diğer hastalardan farkı yoktur. Bu hastalarda sık aralıklarla takip edilmelidir. Ancak tedavide yapılması gereken değişiklikler gebelikten en az altı ay önce yapılmalıdır. Juvenil miyoklonik epilepsi, semptomlu epi-

lepsi ve EEG bozukluğu devam eden idiyopatik jeneralize epilepsilerde ilaç kesimi düşünülmemelidir.^[56,57]

Gebe kalınmadan bir-üç ay öncesinde folik asite başlanmalı, gebelik sonrası en az üç ay daha devam edilmelidir. Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlara önerilen doz 0.4–0.6 mg/gündür. Ailede nöral tüp defekti olanlar ya da sodyum valproat veya karbamazepin alanlar günlük 4–5 mg folik asit almalıdırlar. Prekonsepsiyonel 4 mg folik asit kullanımının nöral tüp defekti oluşumunu %50 oranında azalttığı bildirilmektedir.^[58] Enzim indükleyen antiepileptik ilaç (CBZ, PHT, PRM, PB) kullanan kadınlarda gebeliğin son ayında vitamin K'ya bağlı pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı oluşabilecek yenidoğan hemorajik hastalığına yönelik koruyucu olarak profilaktik K vitamini 20 mg/gün, doğum sonrası bebeğe de parenteral 1 mg K vitamini verilmelidir.^[59] Antiepileptik ilaç düzeyi takibi gebelerde her trimester başında ve son trimesterde aylık olarak yapılmalıdır. Bunun dışında nöbet kontrolü sağlanamadıysa kontrol sıklığı artırılabilir.^[56]

Günlük Pratikte Hekimin Karşılaştığı Zorluklar

Epilepsili gebelerin takibinde pratikte birçok sorun yaşamakta ve çoğunlukla hasta üçüncü basamak merkezlere yönlendirilmektedir.

Genetik yatkınlıklar, ilaç metabolizmasının zararlı etkileri, ilaçların folat metabolizması ile olan etkileşimi, folat antagonisti olması, kardiyorespiratuvar fonksiyon depresyonu, ilacın fetal dokuya bağlanması ve maternal nöbetlere bağlı gelişen hipoksi gibi birçok faktör malformasyon gelişimine katkıda bulunmaktadır.^[60] Gebeler de epileptik nöbet artışını açıklayan hormonal (serum östrojen artışı), metabolik (sodyum ve su retansiyon artışı), psikolojik (stres ve anksiyete artışı), fizyolojik (uyku deprivasyonu artışı) ve farmakokinetik mekanizmalar gibi birçok neden sayılmaktadır.^[61] Yapılan bir çalışmada her dört antiepileptik ilacın da (CBZ, PHT, VPA, PB) doğumsal malformasyonlarla ilişkili olduğunu doğrulanmaktadır. Ancak buna rağmen dört antiepileptik ilacın içinde en güvenli ilaç CBZ görünmektedir.^[61]

Lamotrijin epileptik kişilerde özellikle hamilelerde en çok önerilen antiepileptik ilaçtır. Lamotrijin tedavisi altında hastaların çok büyük kısmı nöbetsizdir.^[60]

Hastanın gebelik öncesi zamanında kontrole gelmemesi, ancak gebe kaldıktan sonraki başvurusu en sık görülen sorunlardır. İlaç tedavi rejimi değişiklikleri; gebe kalmadan

en az altı ay önce yapılmalıdır. Ancak hasta geç dönemde başvurduysa ve nöbetleri kontrol altında ise ve nöbetler monoterapi ile kontrol altındaysa AEI değiştirilmemelidir. Yapılması gereken 4–5 mg/gün dozda folik asit eklenmesidir.

Bebeğe zararlı olabileceğini düşünerek gebelik sırasında ilaçlarını kesen ve bu nedenle nöbetlerinin sıklığı artan hastalarla karşılaşmaktayız. Gebelik sırasında epilepsi nöbetlerinin sıklığında artma olmasının altında yatan nedenleri arasında ilk trimesterdeki kusmalar, uykusuzluk, gündüz aşırı uyuma, ilaç dozlarını düzenli almama, gebelikte bazı ilaçların farmakokinetiğinde değişiklik olması ve sosyal sorunlar sayılabilir.

İzleyen hekimlerin dikkat etmesi gereken üç nokta; nöbet kontrolü, tedavi değişiklikleri (ilaç sayısı ve dozu) ve doğumsal malformasyon riski olmalıdır. Her üç konu açısından çok sıkı takip edilmelidir.^[62]

Hastanın politerapide ve nöbetlerinin kontrol altında olması durumunda ise tedavisinin monoterapiye geçişi ancak hasta yakın takibi ile mümkündür.

Gebelikte epilepsinin tedavisinde mümkünse sodyum valproattan kaçınılmalı, mutlaka kullanılması gerekiyorsa 800–1000 mg/gün dozun altında tutulmalıdır. Politerapi protokollerinde de sodyum valproat yer almamalıdır.

Gebeliğin 16. haftasında kan alfa fetoprotein (AFP) düzeyi nöral tüp defekti (NTD) tanısında %75–80 oranında yardımcıdır. Yine ultrasonografi 18–19. haftalarda %94 oranında tanı koydurmaktadır. Alfa fetoprotein düzeyi ve ultrasonografi bulguları normal saptanan gebelerde NTD gelişme olasılığı %1'in altındadır.^[63,64]

Epilepsili gebelerin üçte birinde gebelik boyunca nöbet geçirme sıklığı artar. Yapılan araştırmalarda tüm gebeler arasında status görülme oranı binde 6, konvülsif status görülme oranı ise binde 3 bulunmuştur.^[62]

Epilepsili kadınların normal vajinal yolla doğum yapmasında bir sakınca yoktur. %1–2'sinde travay sırasında nöbetler görülmektedir. Doğum sırasında konvülsif tipte nöbetlerin görülmesinin yanında, nonkonvülsif tipte nöbet de görülebileceği unutulmamalıdır. Nöbet olması durumunda kısa etkili benzodiazepinler kullanılmalıdır. Bebekte ciddi sedas-

yon, solunum sıkıntısı yapabileceği unutulmamalıdır. Travay sırasında da hastalar ilaçlarını almaya devam etmelidirler. Anestezi yöntemi olarak epidural anestezi tercih edilebilir.^[63] Ancak hastanın tedaviye dirençli nöbetleri varsa veya gebeliğin son döneminde nöbet sıklığı artmış ise sezeryanla doğum tercih edilmelidir. Doğum sırasında hiperventilasyondan kaçınılmalıdır.^[65]

Temel antiepileptik ajanların tümü az miktarlarda süte geçmektedir. Epilepsinin kendisi veya AEİ kullanımı emzirme için bir kontrendikasyon değildir. Doğum sonrası emzirme döneminde fenobarbital, primidon ve benzodiazepin alan kadınlar bebeğin olası sedasyonu açısından uyarılmalıdır. Gerekirse bebekte ilacın plazma seviyesi de bakılmalıdır. Bunun ne zaman yapılması gerekliliği ile ilgili net bir görüş bulunmamaktadır. Bebeğe sedatif yan etkiler, beslenme güçlükleri, irritabilite ortaya çıkması durumunda emzirmenin kesilmesi gündeme gelebilir.^[66]

Sonuç

Son zamanlarda epilepsi ve kullanılan antiepileptiklerin; fertilitite, gebelik, teratojenite, yeni doğanın fiziksel ve kognisyon gelişimi üzerine olan etkileri ilgi çekmeye başlamıştır. Antiepileptiklerin etki mekanizmalarının ve yan etkilerinin bilinmesinin ötesinde gebelik gibi özel durumlarda uygun endikasyonlarda ve uygun dozlarda kullanılabilirliğini bilmek de çok önemlidir. Nöroloji uzmanlarına kadın doğum hastalıkları uzmanları tarafından epilepsisi olan ve ilaç kullanımı devam eden bir çok gebe yönlendirilmektedir. Üreme çağında ve gebelik düşünen kadınların tedavisi hem bebek hem de anne için oldukça önemlidir. Gebelik, hastanın nöbetlerini etkileyebilir. Nöbet sayısı gebelerin yaklaşık üçte birinde artmaktadır. Ayrıca antiepileptik ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri de gebelerde değişmektedir. Ancak en önemli sorun antiepileptik ilaçların teratojenik etkilerinin olmasıdır. Gebelik düşünen epileptik kadınların tedavisi epilepsinin en önemli sorunlarından birisidir.

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

Bütün bu nedenlerden dolayı epilepsili kadınlar, özellikle gebelik öncesi, gebelik ve gebeliği takip eden dönemde mutlaka uzmanlar (nöroloji ve kadın doğum ve hastalıkları) tarafından takip edilmelidir. Epilepsili gebelerin takibinde

günlük pratikte sıkça karşılaştığımız sorunları ele alarak, bu konudaki bilgilerimizi son çalışmalar doğrultusunda yeniden güncelleyerek bu gözden geçirme yazısı ile sizlerle paylaşmak istedik.

Çıkar çatışması (conflict of interest)

Bildirilmedi.

Yazar katkıları

Konsept: M.B.; Tasarım: M.B., A.K., H.Y.; Veri toplama / değerlendirme: M.B.; Analiz ve/veya yorumlama: M.B., A.K., H.Y.; Kaynak tarama: M.B.; Yazım: M.B.; Kritik değerlendirme: M.B., A.K., H.Y.

Kaynaklar

1. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1226–31.
2. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51(5 Suppl 4):21–7. [CrossRef]
3. Akyol A. Akyıldız UO. Epilepsy and Pregnancy. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2013;6(1):8–16.
4. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ* 2002;167(3):265–73.
5. Finnell RH, Nau H, Yerby MS. General principles: teratogenicity of antiepileptic drugs. In: LVTy RH, Matson BS, editors. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York, NY: Raven Press; 1995. pp. 209–30.
6. Díaz-Romero RM, Garza-Morales S, Mayén-Molina DG, Ibarra-Puig J, Avila-Rosas H. Facial anthropometric measurements in offspring of epileptic mothers. *Arch Med Res* 1999;30(3):186–9.
7. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. 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 Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):126–32. [CrossRef]
8. Meador KJ. Cognitive effects of epilepsy and of antiepileptic medications. In: Wyllie E, Cascino GD, Gidal BE, Goodkin HP, editors. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. pp. 1028–36.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244–52. [CrossRef]
10. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol* 2013;111:707–18. [CrossRef]
11. Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Man-

- nagetta G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(8):751–5.
12. Canger R, Avanzini G, Battino D, Bossi L, Franceschetti S, Spina S. Modifications of seizure frequency in pregnant patients with epilepsy: a prospective study. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, editors. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press; 1982. pp. 33–8.
 13. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987;75(5):356–60. [\[CrossRef\]](#)
 14. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35(1):122–30. [\[CrossRef\]](#)
 15. Remillard G, Dansky L, Andermann E, Andermann F. Seizure frequency during pregnancy and puerperium. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, editors. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press; 1982. pp. 15–25.
 16. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354–60. [\[CrossRef\]](#)
 17. Samren EB, Lindhout D. Major malformations associated with maternal use of antiepileptic drugs. *Epilepsy and Pregnancy*. 1st ed. Great Britain, Guildford: Wringston Biomedical Publishing; 1997. pp. 43–61.
 18. Crawford P. Epilepsy and pregnancy: good management reduces the risks. *Prof Care Mother Child* 1997;7(1):17–8.
 19. Herzog AG. Reproductive endocrine considerations and hormonal therapy for women with epilepsy. *Epilepsia* 1991;32 Suppl 6:27–33. [\[CrossRef\]](#)
 20. Reghunath B. Neuroendocrine aspects of epilepsy and pregnancy. In: Thomas SV, editor. *Proceedings of Workshop on fertility and pregnancy among women with epilepsy*. Kerala Registry of Epilepsy and pregnancy, Trivandrum, 1998. pp. 7–11.
 21. Marcus EM, Watson CW, Goldman PL. Effects of steroids on cerebral electrical activity. Epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. *Arch Neurol* 1966;15(5):521–32. [\[CrossRef\]](#)
 22. Nicoletti F, Speciale C, Sortino MA, Summa G, Caruso G, Patti F, et al. Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male and female rats. *Epilepsia* 1985;26(3):252–7. [\[CrossRef\]](#)
 23. Kaplan Y. Menopause and Epilepsy. *Epilepsi* 2006;12(2):85–92.
 24. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. Commission on Genetics, Pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(4):588–9. [\[CrossRef\]](#)
 25. Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, Dodson E (eds). *The Treatment of Epilepsy* (2nd ed) Blackwell Science, Oxford 2004;528–58.
 26. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Landler CM, et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006;13(6):645–54. [\[CrossRef\]](#)
 27. 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):193–8. [\[CrossRef\]](#)
 28. Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999;46(5):739–46. [\[CrossRef\]](#)
 29. Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002;11(8):512–8. [\[CrossRef\]](#)
 30. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):119–25.
 31. 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.
 32. 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):604–8.
 33. Freeman MP, Gelenberg AJ. Bipolar disorder in women: reproductive events and treatment considerations. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112(2):88–96. [\[CrossRef\]](#)
 34. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33(2-3):145–58. [\[CrossRef\]](#)
 35. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback 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. [\[CrossRef\]](#)
 36. Wide K, Winbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;93(2):174–6. [\[CrossRef\]](#)
 37. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005;64(6):955–60. [\[CrossRef\]](#)
 38. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2006;52(1):57–64.
 39. Manent JB, Jorquera I, Franco V, Ben-Ari Y, Perucca E, Represa A. Antiepileptic drugs and brain maturation: fetal exposure to lamotrigine generates cortical malformations in rats. *Epilepsy Res* 2008;78(2-3):131–9. [\[CrossRef\]](#)
 40. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2152–8. [\[CrossRef\]](#)
 41. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2009;72(12):1108–9. [\[CrossRef\]](#)
 42. Teramo K, Hiilesmaa VK. Pregnancy and fetal complications

- in epileptic pregnancies. In: Janz D, Dam M, Bossi L, Helge H, Richens A, Schmidt D, editors. *Epilepsy, pregnancy, and the child*. New York: Raven Press; 1982. pp. 53–9.
43. Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997;38(9):1039–41. [\[CrossRef\]](#)
 44. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000;41(6):709–13. [\[CrossRef\]](#)
 45. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59(2):251–5.
 46. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004;62(2):292–5.
 47. de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Dévilé-Notschaele M, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004;63(3):571–3. [\[CrossRef\]](#)
 48. Vajda FJ, Graham JE, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register. *Seizure* 2010;19(9):558–61. [\[CrossRef\]](#)
 49. Duncan JS. The promise of new antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):123–31. [\[CrossRef\]](#)
 50. 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):272–6. [\[CrossRef\]](#)
 51. 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.
 52. Hernandez-Diaz S, Mittendorf R, Holmes LB. Comparative Safety of TPMiramate During Pregnancy; Birth Defects Research (Part A), Proceedings of the 50th Teratology Society Meeting; 2010. pp. 408.
 53. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339–43. [\[CrossRef\]](#)
 54. Pennell PB. Treatment of epilepsy during pregnancy. In: Wylie E, ed. *Wylie's treatment of epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 557–67.
 55. Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94(8):599–606. [\[CrossRef\]](#)
 56. Dilek Ataklı. Pregnancy and Epilepsy. *Epilepsi* 2002;8(2):113–9.
 57. Kluger BM, Meador KJ. Teratogenicity of antiepileptic medications. *Semin Neurol* 2008;28(3):328–35. [\[CrossRef\]](#)
 58. Medical Research Council Vitamin Study Researcg Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC vitamin study. *Lancet* 1991;338:131–7. [\[CrossRef\]](#)
 59. Vert P, Deblay MF. Hemorrhagic disorders in infants of epileptic mothers. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press 1982:387–90.
 60. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54(9):1621–7. [\[CrossRef\]](#)
 61. Eroğlu E, Gökçil Z, Bek S, Ulaş UH, Odabaşı Z. Pregnancy and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Belg* 2008;108(2):53–7.
 62. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354–60. [\[CrossRef\]](#)
 63. Hilesmaa V. Effects of maternal seizures on the fetus. In: Tomson T, Gram L, Silanpaa M, Johannessen SI, editors. *Epilepsy and pregnancy*. 1st ed. Great Britain, Guildford: Wringtson Biomedical Publishing; 1997. p. 135–41.
 64. Seale CG, Morrell MJ, Nelson L, Druzin ML. Analysis of prenatal and gestational care given to women with epilepsy. *Neurology* 1998;51(4):1039–45. [\[CrossRef\]](#)
 65. Steinhoff BJ. Pregnancy, epilepsy, and anticonvulsants. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(1):63–75.
 66. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22(2):157–61.