

Epilepsi, Gebelik ve Antiepileptik İlaçlar

Epilepsy, Pregnancy, and Antiepileptic Drugs

Betül TEKİN

Özel Rumeli Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul



Dr. Betül TEKİN

Özet

Epilepsi hastalarının gebelik takibi sağlıklı bireylerden farklıdır. Anne ve bebek ölüm oranları, gebelik ve doğum komplikasyonları normal popülasyona göre daha sıktır. Gebelikte kullanılan ilaçlar konjenital malformasyon oranını 2-5 misli arttırdığı bilinmektedir. Konjenital malformasyon gelişimi açısından, politerapi alan hastalar monoterapi alanlardan daha risklidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gebelikte kullanımı en riskli ilaçlar valproat, fenobarbital ve topiramate, en az riskli ilaçlar ise levetirasetam, okskarbazepin ve lamotrijine olarak bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların teratojen etkilerini azaltmak için, ek olarak folik asit verilmesi tavsiye edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; epilepsi; gebelik.

Summary

Pregnancy follow-up is different in epilepsy patients in comparison with healthy individuals. The rate of maternal and infant mortality, as well as pregnancy and delivery complications, is greater than in the normal population. The use of antiepileptic drugs during pregnancy increases the rate of congenital malformation 2 to 5-fold. Polytherapy patients are more at risk than monotherapy patients. In studies conducted in recent years, valproate, phenobarbital, and topiramate have been reported as the riskiest drugs to use during pregnancy, while levetiracetam, oxcarbazepine, and lamotrigine have been reported as the least risky. In order to reduce the teratogenic effects of antiepileptic drugs, additional folic acid is recommended.

Key words: Antiepileptic drugs; epilepsy; pregnancy.

Giriş

Epilepsi hastalığı takip ve tedavisi, kadın hastalarda menstruasyon, gebelik ve menopoz dönemleri nedeniyle farklı bir yaklaşımı gerektirmektedir. Özellikle gebelik dönemi, anne ve bebek sağlığı açısından ayrı bir öneme sahiptir. Epilepsi hastalarında anne ve bebek ölüm oranları, gebelik ve doğum komplikasyonları normal popülasyona göre daha sıktır.^[1-4]

Gebelik süresince annenin nöbet geçirmesi veya kullandığı antiepileptik ilaçlar bebeğin gelişimini olumsuz etkileyebilir. Öte yandan epilepsi hastası kadınların çocuklarında konjenital major ya da minör malformasyon oranının genel toplumdan 2-5 misli olduğu bildirilmiştir. En sık görülen konjenital malformasyonlar; kardiyovasküler ve ürogenital sistem anomalileri, orofasiyal defektler, nöral tüp defekti, iskelet anormallikleri, dismorfik özellikler, davranış bozukluğu ve IQ düşüklüğüdür.^[5-7] Gebelikte kullanılan antiepileptik

ilaçların, çocukta EEG anomali gelişiminde rol aldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^[8]

Epilepsi ve gebelik konusu dört ana başlık altında incelenecektir:

I-Gebeliğin seyri ve doğum: İntrapartum ve postpartum hemoraji, hipertansiyon gibi gebelik komplikasyonları ile prematüre doğum, fetal ve neonatal ölüm oranları epilepsili gebelerde daha sıktır.

Ayrıca epilepsi hastası kadınlarda gebelikte maternal ölüm oranının epilepsisi olmayanlardan 10 kat fazla olduğu bildirilmiştir.^[9]

Epilepsi hastalarında jinekolojik bir sorun olmadığı sürece normal vaginal doğum önerilmektedir.^[10]

II-Gebelikte epilepsinin seyri: Gebelikte nöbet sıklığı genellikle değişmemekle birlikte, nöbet sıklığında %14-32 arasın-



da artış olabileceği bilinmektedir.^[11] Gebe kalmadan önceki son 9–12 ay nöbetsiz olan hastaların gebelik döneminde nöbet oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.^[12]

Gebelik döneminde status epileptikus sıklığı %0.6–2.1 arasıdır.^[13] Nöbet sıklığı ve nöbet tipi ile konjenital malformasyon görülmesi arasında bir ilişki olmadığı da tespit edilmiştir.^[14,15]

III-Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımı: Epilepsi hastası kadınlara, gebelik süresince ilaca devam etmesi önerilmelidir çünkü ilaç kesme durumunda annede nöbet geçirme hatta status epileptikus riski artacaktır. Bu da anne ve bebeğin sağlığını olumsuz etkileyecektir.^[16]

Dikkat edilmesi gereken bir diğer konu, gebelikteki karaciğer glukronizasyonu ve renal kan akımı artışı, gastrik motilitedeki azalma, plazma volum artışı, albumin konsantrasyonunda azalma gibi fizyolojik değişiklikler ilaç konsantrasyonlarında değişikliklere neden olmaktadır.^[17] Özellikle lamotrijin ve okskarbazepin alan gebelerde, gebelik süresince ilaç monitörizasyon ve doz ayarlaması gerekebilir.^[18]

Epilepsi hastası kadın için en ideal olanı planlı gebeliktir. Gebe kalmadan önce etkin dozda monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanmalıdır. Ancak günlük pratikte çoğunlukla hasta gebe kaldıktan sonra doktora başvurmakta, ya da ilaçlarını gebe kalır kalmaz kesmeyi tercih etmektedir.

Gebelikte hangi antiepileptik ilaç daha güvenli sorusu da önemlidir. Son yıllarda yapılan pek çok çalışma sonucunda, gebelikte kullanımı en çok riskli ilaçlar valproat, fenobarbital ve topiramet, en az riskli ilaçlar ise levetirasetam, okskarbazepin ve lamotrijine olarak bildirilmiştir.^[11,13,14]

İlaç seçimi kadar kullanılan ilaçların dozları da önemlidir, özellikle günlük ilaç dozu lamotrijin 300 mg, valproat 600 mg ve karbamazepin 400 mg üstüne çıkıldığında konjenital malformasyon riskinin çok fazla arttığı bilinmektedir.^[13]

Konjenital malformasyon gelişimi açısından, gebelikte politerapi alan hastalar her zaman monoterapi alanlardan daha risklidir. Özellikle levetirasetam+valproat ve levetirasetam+karbamazepin kombinasyonlarından kaçınmak tavsiye edilmektedir. Levetirasetam+lamotrijine kombinasyonunun nispeten daha az riskli olduğu da bildirilmiştir.^[12,19,20]

IV- Konjenital malformasyonlar ve kognitif yan etkileri: Antiepileptik ilaçların teratojen yan etkilerine dikkat çeken pek çok çalışmada malformasyon oranı %4-9 olarak bildirilmiştir.^[5,9,10,13–16] Bizim çalışmamızda bu oran %6.8 olarak tespit edilmişti ve özellikle diş ve dismorfik özelliklerin valproat alanların çocuklarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^[21]

Antiepileptik ilaçların özellikle de valproatın düşük IQ ve otistik spektrum hastalıklarına neden olduğu, karbamazepin, lamotrijin, levetirasetam ve fenitoinin kognitif gelişime etkisinin olmadığı yönünde bildiriler mevcuttur.^[6,7] Perikonseptinal folik asit kullanımının (özellikle gebelik öncesi ve gebeliğin erken evrelerinde) çocuk IQ'su üzerine olumlu etki yaptığı ileri sürülmüştür.^[20]

Gebelikte ilaç kesen hastaların incelendiği bir çalışmada ise ilaç alan gebelerle (valproat ve topiramet alan hastalar dışlandıktan sonra) ilaçsız gebeler arasında konjenital malformasyon gelişimi açısından fark olmadığı tespit edilmiştir.^[22,23]

Son yapılan çalışmalar neticesinde, klavuzlarda gebelikte kullanılan antiepileptik ilaçların teratojen etkilerini azaltmak için, ek olarak 4 mg/gün folik asit verilmesi tavsiye edilmektedir. Çünkü gebelikte düşük folik asit düzeyi başta nöral tüp defekti olmak üzere pek çok konjenital malformasyona neden olmaktadır.^[24,25]

Sonuç olarak; gebelik ve epilepsi, sadece anne ve bebek sağlığını değil toplum sağlığını da etkileyen önemli bir konudur. Yapılan her yeni çalışma, çok hızlı bilgi birikimini sağlamakta, gebelikte AEİ seçimi ve hasta takibi konusunda bilgilerimizi arttırmaktadır. Derneğimizin yürütmekte olduğu gebe çalışması da ülkemiz veri tabanının oluşturulmasında çok önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Endo S, Hagimoto H, Yamazawa H, Kajihara S, Kubota S, Kamijo A, et al. Statistics on deliveries of mothers with epilepsy at Yokohama City University Hospital. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 8:42–7. [\[CrossRef\]](#)
2. Kaplan PW, Norwitz ER, Ben-Menachem E, Pennell PB, Druzin M, Robinson JN, et al. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav* 2007;11(3):283–91. [\[CrossRef\]](#)
3. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67(3):407–12. [\[CrossRef\]](#)
4. Nie Q, Su B, Wei J. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. *Exp Ther Med* 2016;12(4):2400–4.
5. Uziel D, Rozental R. Neurologic birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 9:35–42.
6. Güveli BT, Gürses C, Ataklı D, Akça Kalem Ş, Dirican A, Bebek N, et al. Behavioral characteristics and cognitive development among school age children born to women with epilepsy. *Neurol Res* 2015;37(4):295–300. [\[CrossRef\]](#)
7. Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(4):373–8. [\[CrossRef\]](#)
8. Güveli B, Gürses C, Ataklı D, Bebek N, Dörtcan N, Baykan B, et al. Are There Any EEG Changes in Children Whose Mothers With Epilepsy Had Used Antiepileptic Drug During Pregnancy? *J Neurol Sci* 2012;29(2):192–200.

9. Gooneratne IK, Wimalaratna S. Update on management of epilepsy in women for the non-neurologist. *Postgrad Med J* 2016;92(1091):554–9. [\[CrossRef\]](#)
10. Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007;335(7623):769–73. [\[CrossRef\]](#)
11. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49(1):172–6. [\[CrossRef\]](#)
12. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;72(9):981–8. [\[CrossRef\]](#)
13. Borgelt LM, Hart FM, Bainbridge JL. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *Int J Womens Health* 2016;8:505–17. [\[CrossRef\]](#)
14. Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia* 1999;40(9):1231–6.
15. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anti-convulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37(7):489–97.
16. Meador KJ. Epilepsy: Pregnancy in women with epilepsy-risks and management. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):614–6. [\[CrossRef\]](#)
17. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61(6 Suppl 2):S35–42.
18. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354–60. [\[CrossRef\]](#)
19. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15(1):95. [\[CrossRef\]](#)
20. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics* 2016;13(4):811–20.
21. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15(1):19–27. [\[CrossRef\]](#)
22. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia* 2016;57(7):1048–52. [\[CrossRef\]](#)
23. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure* 2015;24:77–81. [\[CrossRef\]](#)
24. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341(20):1485–90. [\[CrossRef\]](#)
25. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sørensen HT, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 2008;115(1):98–103. [\[CrossRef\]](#)