

# Gebelikte Antiepileptik İlaçların Kullanımının Değerlendirilmesi

Received : 31.05.2016  
Revised : 08.08.2016  
Accepted : 06.09.2016

Tuğba Adak\*, Suna Sabuncuoğlu<sup>o\*</sup>

## Özet

Gebelikte önceden var olan ve/veya gebelik sırasında oluşan hastalıklar sebebiyle ilaç kullanımı gerekli olabilmektedir. Gebelikte tedavisine devam edilmesi gereken hastalıklardan biri de epilepsidir. Gebelerde epilepsi görülme insidansı %0,5 ile 1 arasında değişmekte olup, bu süreçte başta tonik-klonik olmak üzere bütün nöbet tiplerinin engellenmesi gerekmektedir. Çünkü bu dönemde geçirilecek nöbetler, hem anneye hem de bebeğe zarar verebilmektedir. Öte yandan epilepsinin tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların da teratojenite potansiyellerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Kardiyak defektler, damak ve dudak yarıkları, hipospadias ve nöral tüp defekti kullanımlarına bağlı en sık görülen malformasyonlardandır ve bu malformasyonların oluşma riski politerapiyle birlikte artmaktadır. Bu derlemede, gebelikte sıklıkla kullanılan antiepileptik ilaçların teratojenite potansiyelleri değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** teratojenite, gebelik, antiepileptik

## Abstract

# Assessment of Usage the Antiepileptic Drugs During Pregnancy

During pregnancy medications can be used due to pregnancy related problems or existing diseases of the pregnant woman. Epilepsy is one of these diseases that the treatment should be continued during pregnancy. Among pregnant women incidence of epilepsy ranges between 0.5 % and 1 %. During pregnancy, all type of seizures including tonic-clonic type should be prevented. Because of these seizures both the mother and the baby (fetus) might be damaged. On the other hand, it is known that antiepileptic drugs used in the treatment of epilepsy have a high potential for teratogenicity. Cardiac defects, cleft lip and palate, hypospadias, neural tube defects are common malformations caused by antiepileptic drug usage and risk of having these malformations increase with polytherapy. In this review, teratogenetic potentials of most commonly used antiepileptic drugs during pregnancy are evaluated.

**Keywords:** teratogenicity, pregnancy, antiepileptic

---

\* Hacettepe University, Faculty of Pharmacy Eczacılık Fakültesi, Toxicology Dept., Ankara, Turkey  
<sup>o</sup> Yazışma Yapılacak Yazar: E-posta: suna@hacettepe.edu.tr

## Giriş

Gebelik; büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak üzere maternal sistemde pek çok fizyolojik değişikliğin meydana geldiği bir süreç olup, bu dönemde önceden var olan hastalıklar ve/veya gebelikle birlikte ortaya çıkan rahatsızlıklar nedeniyle ilaç kullanılabilir [1]. Gebe kadınların %60–75'inin, gebelikleri sırasında 3–10 tane ilaç kullandığı bilinmektedir [2]. Gebelik; pre-embriyonik, embriyonik (organogenez de dahil) ve fetal dönem olmak üzere 3 döneme ayrılmaktadır. İlk üç ay içinde yer alan organogenez dönemi, hücre bölünme hızının yüksek olması ve organ fenotiplerinin oluştuğu evre olması nedeniyle teratojenite açısından en riskli kabul edilen dönemdir ve gebeliğin 18–21. günlerinde başlayıp, 55–60. günlerinde son bulmaktadır. Özellikle gebeliğin başlangıcında çoğu kadın gebe kaldığının farkına varmadan ilaç kullandığı için, bu dönemde ilaç kullanılması büyük risk taşımaktadır [3].

Epilepsi; beyin hücrelerinde geçici anormal elektrik yayılması sonucu ortaya çıkan ve kısa süreli beyin fonksiyon bozukluğuyla karakterize olan nörolojik bir hastalıktır ve dünyada görülme insidansı %1'dir [4]. Alzheimer gibi serebrovasküler hastalıklardan sonra en yaygın görülen nörolojik hastalıklardan biridir [5]. Epilepsinin gebelerde görülme sıklığı ise %0,5 ile 1 arasındadır [6]. Gebelik döneminde epilepsi nöbetlerinin oluşması; annede hipoksi, status epileptikus, gestasyonel hipertansiyon, doğum sırasında nöbet geçirme gibi etkilere neden olurken, fetüste/yenidoğanda ise düşük, konjenital malformasyon, hipoksi, düşük doğum ağırlığı, düşük IQ, davranışsal bozukluk gibi pek çok komplikasyonu ortaya çıkartabilir. Bu nedenle bu dönemde, gerekli ilaç tedavisinin uygulanarak nöbetlerin önlenmesi oldukça önemlidir. Ancak, göz önüne alınması gereken önemli bir konu da, epilepsinin tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaç (AEİ) ların da teratojenik etki potansiyeline sahip olması ve kardiyak kusurlar, nöral tüp defekti (NTD), ağız ve yüz yarıkları, hipospadias ve iskelette çeşitli anormallikler gibi fetal malformasyonlara neden olabilmeleridir [7]. AEİ kullanan gebelerin çocuklarında konjenital malformasyon oluşma riski, normal gebeliklere göre 2–3 kat daha yüksektir [6]. Malformasyonların görülme oranı genellikle doza bağlıdır ve politerapiyle birlikte artmaktadır [7].

Gebelikte nöbet sıklığının değişmesi, ilaçların farmakokinetiğinde meydana gelen değişimler sonucunda oluşabilecek nöbetlerin engellenmesi için dozun ayarlanması gereği, teratojenite potansiyellerine göre AEİ seçimi gibi konular, epilepsi hastası olan gebelerin klinik olarak daha da dikkatle takip edilmesini gerektirmektedir [8].

Bu derlemede; epilepsi hastası olan gebelerin bebeklerinde AEİ kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilecek teratojenik etkilerin değerlendirilmesi ve olası risklere karşı alınabilecek önlemlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## Gebelikte İlaçlarda Meydana Gelen Farmakokinetik Değişiklikler

Annede meydana gelen fizyolojik değişiklikler bazı ilaçların absorpsiyonunu, dağılımını, metabolizmasını ve eliminasyonunu değiştirebilmektedir [9,10].

Gebelikte progesteron seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gastrointestinal motilite azalmakta, mide ve barsak içeriğinin boşalma süresi %30–50 oranında uzamaktadır. Bu durum ilaçların absorpsiyonunun gecikmesine neden olabilir. Ayrıca gastrik asit salgısının azalması ve mukus salgısının artması sonucunda gebelik sırasında gastrik pH artmakta ve pH'daki bu değişiklik, zayıf asit ve bazik karakterdeki ilaçların iyonizasyonunu, dolayısıyla absorpsiyonunu etkileyebileceğinden önemlidir. Bunların dışında, özellikle gebeliğin erken dönemlerinde yoğun olan

bulantı ve kusma, aynı şekilde ilaçların absorpsiyonun azalmasına ve plazma konsantrasyonlarının düşmesine neden olabilir [9].

Gebelikte toplam vücut suyu 8 L'ye yakın artmakta ve total plazma hacminin %60'ı amniyon sıvısı, plasenta ve fetusta dağılırken, %40'ı maternal dokuda dağılmaktadır [9,10]. Toplam vücut suyu hacminin artması ilaçların dağılım hacminin artmasına ve C maks'ın düşmesine neden olur. Özellikle suda çözünen ilaçlarla aynı terapötik etkiyi elde edebilmek için doz artırılması gerekebilir. Bunun dışında plazmadaki albümin konsantrasyonu düşmekte ve artmış olan steroid hormonları plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Bu da ilaçların serbest fraksiyonunun artmasına ve plazma proteinlerine afinitesi yüksek ilaçların etkisinde önemli bir artışa sebep olabilir [9,11]. Lipofilik ilaçların dağılımı da gebelerdeki total yağ miktarının artması sonucunda artar. Fakat bu durum çoğu zaman dozda değişikliğe gerek göstermez [11].

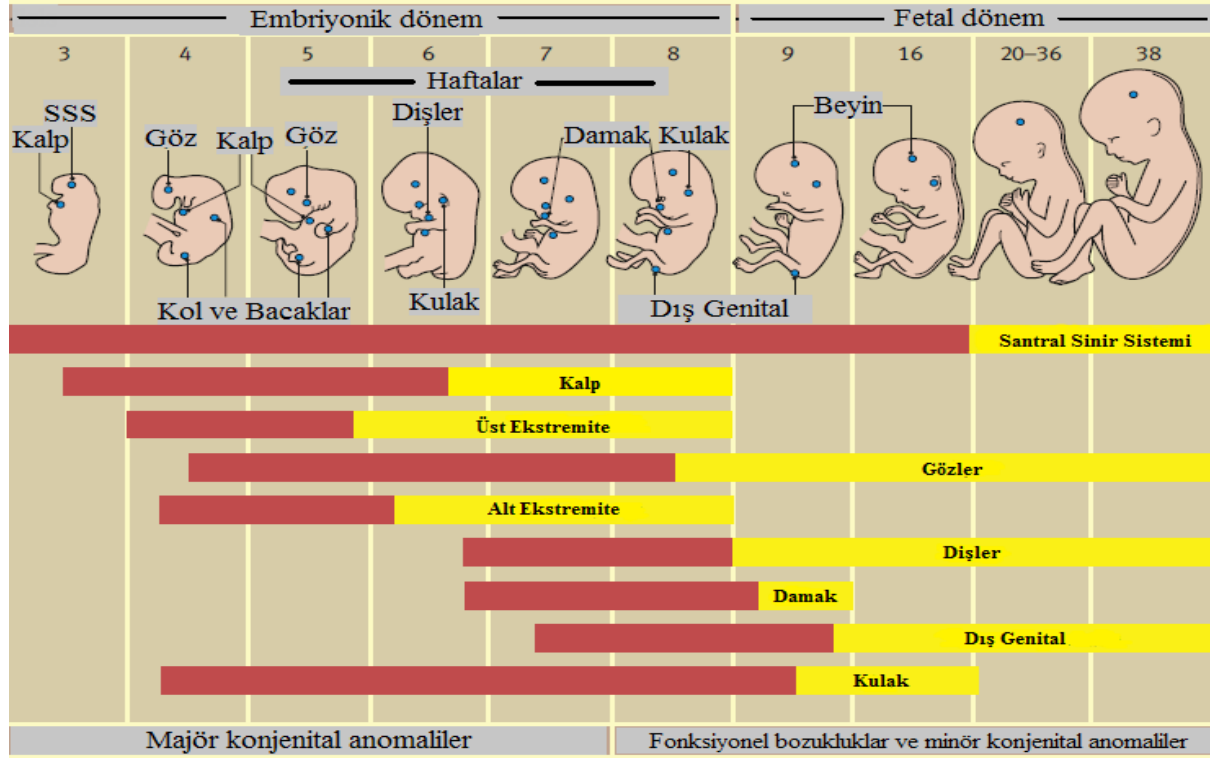
İlaçların karaciğerdeki metabolizması ise östrojen ve progesteron salgısının artması sonucunda değişmektedir. Örneğin; fenitoin gibi bazı ilaçların metabolizması indüklenirken, teofilin ve kafein gibi bazı ilaçlarınki inhibe olur. Ayrıca östrojenin kolestatik etkisi, rifampisin gibi safra kanalında büyük oranda elimine olan ilaçların klirensini değiştirebilir. Sonuç olarak, kullanılan ilacın farmakokinetik profiline göre dozda değişikliğe gidilebilir [9].

Gebelikte renal kan akımının %25, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin %50 civarında artış göstermesi, böbreklerden değişmeden atılan ilaçların eliminasyonunu hızlandırırsa da her zaman dozda değişiklik yapılmasına gerek yoktur [9].

### **Teratojenite**

Gebelikte alınan ilaç ve diğer ksenebiyotikler sonucunda fetüsta şekil veya işlev bozukluklarının (malformasyonların) meydana gelmesine teratojenite; malformasyonlara neden olan faktörlere ya da maddelere de teratojen adı verilir [12]. Teratojenik etki, birçok farklı etmen tarafından değiştirilebilir. Bu etmenler; tür, genetik, beslenme, hormonal durum, gebe ile ilgili durumlar, stres, teratojene bağlı durumlar, çevresel etmenler olarak sıralanabilir [2]. Ayrıca genetik faktör, maruziyet zamanı ve süresi teratojenitenin oluşmasını etkileyen parametrelerdir [13]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yenidoğanlarda doğumsal anomali görülme oranı yaklaşık %3'tür. Genetik, radyasyon, enfeksiyonlar, maternal metabolik hastalıklar, ilaçlar ve çevresel kimyasallar doğumsal anomali sebeplerinden olup, fetal anomalilerin yaklaşık %70'inin nedeni bilinmemektedir [14]. İlaçlara ve diğer kimyasallara bağlı fetal anomali insidansı ise %1 ile 3 arasında değişmektedir [15].

Gebelikte kullanılan ilaçların olası teratojen etkileri, bebeğin anne karnındaki gelişim süreciyle yakından ilgilidir. Gebeliğin ilk iki haftasını kapsayan pre-embriyonik dönemde ilaç, ya embriyoyu etkilemez ya da abortusa neden olur. Gebeliğin 3. haftasından 10. haftasına kadar olan organogenez dönemi ise bebeğin gelişimi açısından en hassas dönem olup, hücre bölünme hızı en yüksek düzeydedir ve dolayısıyla, ilaç veya diğer kimyasallara maruziyet nedeniyle ciddi malformasyonlar meydana gelebilir. Prototipi bu dönemde oluşan organların, 10. haftadan doğuma kadar olan sürede ise fonksiyonel gelişimi tamamlanır ve bu dönemde oluşan malformasyonlar diğer gebelik dönemlerine göre daha az hayati öneme sahiptir [16]. Fetüsün anne karnındaki gelişimi ve ilacın alındığı zamana bağlı olarak hangi organ ve yapıları etkileyebileceği Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Fetüs gelişimindeki kritik periyotlar [17]. Kırmızı şeritler malformasyonların oluşması açısından yüksek riskli; sarı şeritler ise daha az riskli olan haftaları göstermektedir.

## Antiepileptik ilaçlar

AEİ'ler yaygın olarak epilepsi tedavisinde kullanılmakla birlikte; nöropatik ağrı, migren, bipolar bozukluk gibi bazı nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [18].

## Antiepileptik ilaçların sınıflandırılması

AEİ'ler piyasaya çıkış tarihlerine göre eski ve yeni olarak sınıflandırılabilir. Uzun yıllardır kullanımda olan geleneksel AEİ'ler 1912–1978 yılları arasında piyasaya çıkmıştır. Fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, primidon ve etosüksimid bu grupta yer alır [19]. 1990'dan sonra piyasaya çıkan yeni AEİ'lere ise [5]; gabapentin, pregabalın, vigabatrin, lamotrijin, felbamat, eslikarbazepin, okskarbazepin, klobazam, perampanel, rufinamid, lakosamid, ezogabin/retigabin, topiramet, tiagabin, levetirasetam, pirasetam, zonisamid örnek olarak verilebilir. Bu sayı günümüzde halen yeni bileşiklerin piyasaya girmesiyle artmaktadır [20]. Eslikarbazepin, ezogabin, felbamat, klobazam, perampanel, retigabin, rufinamid ve tiagabin Türkiye'de henüz ruhsat almamış AEİ'lerdendir [21].

## Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

Epileptik nöbetlerin; nöronlarda inhibisyonun azalmasına ve/veya eksitasyonun yükselmesine bağlı olarak, sinapslardaki iletimin artması ve nöronların aşırı uyarılması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir. AEİ'ler de çeşitli mekanizmalar üzerinden, nöronlardaki inhibisyonunun artırılması ve eksitasyonun azaltılması yönünde etki gösterir [22]. AEİ'lerin hedef yerleri; voltaja bağımlı sodyum, kalsiyum, potasyum kanalları, gama amino butirik asit (GABA) A reseptörleri, eksitator aminoasit reseptörler, bazı enzimler ve sinaptik proteinlerdir. AEİ'ler, en sık olarak GABA reseptörlerini ve voltaja bağımlı sodyum kanallarını etkileyen mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir [23]. AEİ'ler etki mekanizmalarına göre 3'e ayrılabilir [24]:

- 1) Voltaja bağımlı Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>+2</sup> iyon kanallarını bloke edenler: Voltaja bağımlı iyon kanalları; nöronların uyarılmasında ve nörotransmitterlerin salımının ayarlanmasında rol oynamaktadır. Bu kanalların fazla uyarılması nöbetlerin meydana gelmesine neden olabilir [22]. Hem geleneksel hem de yeni sentezlenen AEİ'lerin bir kısmı iyon kanallarını bloke ederek fazla uyarılmayı baskılar [24,25]. Örneğin; fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, felbamat ve topiramet sodyum kanallarını; etosüksimid ise kalsiyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir. Valproik asit ve lamotrijin ise hem sodyum hem de kalsiyum kanallarını bloke eder [24].
- 2) GABAerjik transmisyonu arttıranlar: GABA önemli bir inhibitör nörotransmitterdir [26]. GABA üzerinden etki gösteren AEİ'ler; GABA'nın salıverilmesini artırarak, yıkımını veya geri emilimini inhibe ederek sinaptik aralıktaki miktarını artırır ve GABA'nın inhibitör etkisini potansiyelizer eder [27]. Böylece nöbet eşiği yükseltilir ve beyinde anormal elektriksel boşalmaların yayılması engellenir. Örneğin; valproik asit, primidon, benzodiazepinler ve tiagabin inhibitör sinapslarda GABA'nın etkisini artırır [22,25]. Gabapentin reseptörler üzerinden değil, metabolik yollar üzerinden GABA'nın sentezini artırarak etki gösterir [3]. Vigabatrin GABA amino transaminaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder [28]. Felbamat da GABAerjik inhibisyonu artırır [28,29].
- 3) Eksitatör transmisyonu inhibe edenler: Nöbetlerin oluşmasında sinapslarda glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitlerin salımının aşırı uyarılmasının rolü büyüktür [27]. Bu uyarılma N-metil-D-aspartat glutamat (NMDA), amino-3-hidroksi-5-metilisoksalol-4 propionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir ve bu uyarılmanın bloke edilmesi, aktif ateşleme yapan nöronların membranını stabilize ederek deşarjları durdurulmasını sağlar [26]. AEİ'lerden felbamat, topiramet, levetirasetam ve lamotrijin antilglutamerjik etkiye sahiptir [25,29].

### **Antiepileptik ilaçların farmakokinetik özellikleri**

AEİ'lerin çoğu gastrointestinal sistemden %80–100 oranında emilir [30]. Emilimleri genelde hızlı iken, fenitoin ve fenobarbitalinki yavaştır [31]. Büyük çoğunluğu karaciğerde metabolize olur. Fenitoin CYP2C9 ve CYP2C19; karbamazepin CYP1A2, CYP2C8, CYP3A4 ve CYP2C9; valproik asit CYP2C9, CYP2C19 ve UDP-glukuronosiltransferaz; fenobarbital CYP2C9 ve CYP2C19; klobazam ve zonisamid CYP2C19 ve CYP3A4; felbamat CYP2C19; etosüksimid ve tiagabin CYP3A4; lamotrijin ise UDP-glukuronosiltransferaz ile metabolize olmaktadır [5]. Enzim indükleyici olan AEİ'lere fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, okskarbazepin, primidon ve topiramet örnek olarak verilebilir. Etosüksimid, felbamat, gabapentin, lamotrijin, levetirasetam, tiagabin, valproik asit ve vigabatrin ise enzimler üzerinde etkisiz ya da inhibitör etkili olanlardandır [32]. AEİ'lerin çoğunun karaciğerde metabolizması sonucunda oluşan metabolitleri de aktiftir. Vücutta yüksek oranda dağılırlar. Genellikle yarılanma ömürleri 12 saatten uzun olup, orta ve uzun etki süresine sahiptirler [30].

### **Antiepileptik ilaçların diğer ilaçlarla etkileşimleri**

İlaçların metabolizma yolağı, plazma proteinlerine bağlanma oranı ve farmakodinamik özellikleri ilaç etkileşimlerini etkileyen önemli faktörlerdendir. AEİ'lerin çoğu karaciğerde sitokrom P450 sistemi, üridin glukuronil transferaz (UGT) ve epoksit hidrolaz gibi enzimler ile metabolize olduğundan, aynı yoldan metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında önemli ilaç etkileşimleri meydana gelebilir [25]. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve primidon gibi sitokrom P450 sistemini indükleyen AEİ'ler [25]; antimikrobiyal, immunosüpresan, oral

kontraseptifler, kardiyovasküler, psicotropik, antineoplastik ilaçlarla ve başka AEİ'lerle birlikte kullanıldığında bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını azaltabilirken, valproik asit gibi enzim inhibisyonu yapan AEİ'ler ise arttırabilir [33]. Antiasitler AEİ'lerin emilimini bozabileceğinden birlikte kullanımlarında etkin nöbet kontrolü sağlanamayabilir [21].

İlaç etkileşimlerini etkileyen diğer bir husus da plazma proteinlere bağlanmadır. Fenitoin ve valproik asit gibi yüksek oranda proteinlere bağlanan AEİ'lerin, plazma proteine yüksek oranda bağlanan başka ilaçla eş zamanlı alındığında plazma konsantrasyon düzeyi artabilir. Bunun dışında aynı farmakolojik etkiye sahip ilaçların birlikte alımı da advers etkilerin de artmasına neden olur [25]. Genel olarak bakıldığında eski AEİ'ler daha fazla ilaç etkileşimine neden olurken [31,33]; gabapentin, lamotrijin ve topiramet gibi yeni nesil ilaçlar plazma proteinlerine daha az bağlandığı ve böbreklerden değişmeden atıldığı için diğer ilaçlarla etkileşme olasılığı daha düşüktür [34].

AEİ kullanan kadınlarda ilaç etkileşimleri açısından dikkat edilmesi gereken en önemli ilaç grubu, kadınlar tarafından korunma yöntemi olarak en fazla tercih edilen oral kontraseptiflerdir. Enzim indükleyici AEİ'ler oral kontraseptiflerin plazma konsantrasyonlarını düşürerek etkilerini azaltmakta ve bu da korunma yönteminin yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Normalde oral kontraseptiflerin etkinliği %99 civarındayken bu oran AEİ'lerle birlikte kullanıldığında %94'e düşmektedir. Fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, primidon, felbamat, lamotrijin, klobazam ve günde 200 mg'ın üzerindeki dozlarda alındığında topiramet, oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilirken; valproik asit, etosüksimid, vigabatrin, gabapentin, levetirasetam, pregabalin, lakosamid ve klonazepamın ise oral kontraseptiflerle önemli bir etkileşimi yoktur. Bunlardan topiramet sadece etinil estradiolün; lamotrijin ise sadece progestinin plazma konsantrasyonunu azaltır [35]. Bununla birlikte oral kontraseptifler de lamotrijinin klirensini arttırır. Bu durum ise nöbetlerin kontrolünün tam olarak sağlanamamasına neden olabilir [31,35].

### **Antiepileptik ilaçların advers etkileri**

AEİ'lere bağlı oluşan advers etkiler; Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu Tip A, Tip B, Tip C, Tip D ve Tip E advers etki sınıflamasına göre gruplandırılarak incelenmiştir:

Tip A: Akut olarak ortaya çıkan, öngörülebilir, doza bağımlı ve geri dönüşlü olan advers etkilerdir. Yaygın olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tip reaksiyonlara uyusukluk, yorgunluk, baş dönmesi, dengesizlik, bulanık veya çift görme, konsantrasyon güçlüğü, bellek sorunları, sinirlilik, depresyon gibi santral sinir sistemi ile ilgili advers etkiler ile bulantı, kusma gibi gastrointestinal advers etkiler ve hiponatremi örnek olarak verilebilir [31,33]. Sedasyon yapma olasılığı fenobarbital, primidon ve benzodiazepinlerde daha fazladır. Baş dönmesi, dengesizlik, ataksi, nistagmus ve diplopi ise karbamazepin, fenitoin, primidon ve benzodiazepin kullanımında daha fazla görülür. Sinirlilik, hiperaktivite, ajitasyon, agresiflik, depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik advers etkilerin de; fenobarbital, vigabatrin, tiagabin, topiramet, felbamat, levetirasetam ve zonisamid ile görülme sıklığı daha fazladır [33]. Karbamazepin ve okskarbazepin kullanımında ise hiponatremi oluşabilir [29].

Tip B: Öngörülemeyen akut idyosenkratik reaksiyonlardır ve nadir olarak meydana gelirler. Tedavinin ilk birkaç haftasında oluşur ve geri dönüşümlüdür. Deri döküntüleri, Stevens-Johnson sendromu, aplastik anemi, agranülositoz, hepatotoksisite ve glokom buna örnek olarak verilebi-

lir [31,33]. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, etosüksimid, felbamat ve lamotrijin kullananlarda Stevens-Johnson sendromu gelişebilir [36]. Valproik asitin, gabapentinin, pregabalinin ve levetirasetaminin ise hipersensitivite oluşturma riski daha düşüktür [21]. Aplastik anemi ise en fazla felbamat ile görülmektedir [33]. Trimetadion, etosüksimid ve bazen karbamazepin lökopeni, aplastik anemi ve trombositopeniye neden olabilir [22]. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, felbamat etosüksimid, lamotrijin ve özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda ve polifarmaside kullanıldığında valproik asit, hepatotoksisteye neden olabilir [36]. Topiramata bağlı dar açılı glokom meydana gelebilir [31].

Tip C: Kronik kullanım sonucunda aylar veya yıllar içinde ortaya çıkan, kısmen yaygın ve geri dönüşümlü olan advers etkilerdir [33]. Dozun yüksek olması ve politerapi bu yan tesirlerin oluşma riskini arttırmaktadır. Vitamin D/folat eksikliği, diş eti hiperplazisi, yüz hatlarında kabalaşma, saç dökülmesi, görme alanı defekti, kilo alıp verme, Dupuytren kontraktürü ve böbrek taşı oluşumu bu tip yan tesirlere örnek verilebilir [31]. Fenitoin kullanımı sonucunda makrositotöz anemi, osteomalazi, hirsütizm, gingiva hiperplazisi ve ciltte kabalaşma görülebilir [28,29]. Valproik asite bağlı olarak tremor ve saç kaybı oluşabilir, [29]. Aynı zamanda polikistik over sendromuna neden olabilir [29]. Valproik asit, gabapentin ve pregabalin kilo artışına neden olabilir [21,25]. Topiramata ve zonisamid ise kilo kaybına yol açabilir [21,36]. Ayrıca topiramata ve zonisamid kullananlarda böbrekte taş oluşumuna karşı yatkınlık gelişebilir [21,37]. Vigabatrin ise görme alanı defekti meydana getirmekte ve bu da kullanımının sınırlandırılmasına neden olmaktadır [29].

Tip D: Teratojenik ve karsinojenik yan tesirler olup, doza bağımlıdır ve geri dönüşsüzdür [33]. AEİ'lerin karsinojenik olduğuna dair kanıt olmasa da teratojen etkilerinin olduğu bilinmektedir [31].

Tip E: İlaç etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan advers etkilerdir. Öngörülebilir ve geri dönüşümlüdür. Örnek olarak valproik asitin lamotrijinle birlikte kullanıldığında deri döküntülerinde artış olması verilebilir [33].

### **Gebelikte antiepileptik ilaçların kullanımı**

Epilepsi hastası gebe kadınların nöbet sıklıkları değişebildiği gibi aynı da kalabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, gebelerin %50'sinde gebelikleri boyunca nöbet sıklığı değişmediği, %40'ında artma ve %10'unda ise azalma meydana geldiği görülmüştür [12]. Artan nöbetlerin %50 si 8 ile 16. ; %35'i ise 16 ile 24. haftalar arasında gerçekleşmektedir [38]. Gebelikte nöbetlerin artmasına sebep olan pek çok etken vardır. Bunlardan ilki, annede meydana gelen fizyolojik değişimler sonucunda kullanılan AEİ'lerin kinetiğinin değişmesi ve total plazma konsantrasyonlarının azalmasıdır [6]. Maternal adaptasyonlara bağlı olarak AEİ'lerin farmakokinetiğinde meydana gelen değişimlerin bilinmesi ve dozların buna göre hesaplanması nöbetlerin kontrol altına alınabilmesi için önemlidir [39]. AEİ'lerin plazma konsantrasyonlarındaki değişim dışında; hormonal değişiklikler, anksiyete, uyku bozukluğu, stres gibi etkenler de nöbetlerin artmasına neden olabilir [6,40].

Gebelikte geçirilen nöbetlerin, hem fetüse hem de anneye zararı vardır [41]. Parsiyel nöbetlerin ve absans nöbetlerinin fetüs üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Nonkonvulzif nöbetlerin ise fetüse zararlı olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur. Jeneralize tonik-klonik nöbetler hipoksiye ve fetal bradikardiye neden olmakla birlikte, hem anne hem de fetüs için risklidir [6]. Gebelikte

geçirilen tonik-klonik nöbetlerin sıklığı, ilerde çocukların bilişsel yeteneklerinin zayıf kalmasına neden olabilir [41]. Bunun dışında status epileptikusun da anne ve fetüs mortalitesi açısından riski yüksektir [6]. Gebelikte, başta jeneralize tonik-klonik nöbetler olmak üzere bütün nöbet tiplerinin oluşumunun önlenmesi gerekmektedir [39].

Nöbetlerin yanı sıra, nöbetleri engellemek için kullanılan AEİ'lerin de fetüste teratojenik etki oluşturma potansiyeli vardır [41]. Normal gebeliklerde konjenital malformasyon oluşma riski yaklaşık %2–3 iken, AEİ kullanan epileptik gebelerde bu oran 2–3 kat artmaktadır [6]. Ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği, konjenital malformasyonlar, postnatal gelişimde bozukluk ve davranışsal bozukluklar, bu ilaçların olası teratojenik etkilerine örnek olarak verilebilir [41]. AEİ'lere bağlı teratojenite büyük oranda; folat eksikliği oluşmasından ve toksik ara ürünlerden kaynaklanır. Folat eksikliğine sebep olan AEİ'lerin başında fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon, valproik asit ve lamotrijin gelir. Bunun dışında epoksid gibi ara ürünler de, embriyonun nükleik asidine bağlanır ve çeşitli bozukluklara yol açar. Özellikle AEİ'lerin kombine şekilde alınması epoksid hidrolazın inhibe olmasına; dolayısıyla epoksidin birikmesine yol açar, bu da malformasyon riskini artırır [6].

#### Gebelikte ilaçların risk sınıflandırması

Dünyada en fazla kullanılan ve ülkemizde de tercih edilen ise, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) yapmış olduğu sınıflamadır. 1979 yılında oluşturulmuştur. Bu sınıflamada ilaçlar 5 kategoriye ayrılmıştır (14):

A kategorisi: Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda, fetal anomali riskinde artış yapmadığı gösterilen ilaçlardır (14).

B kategorisi: (i) Hayvanlarda yapılan araştırmalarda fetüs üzerinde zararlı etkisi bulunmayıp insanlarda yapılmış yeterli ve kontrollü araştırması olmayan, (ii) hayvanlarda yapılan araştırmalarda fetal advers etkileri gösterilip insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüs üzerinde zararlı etki riski bulunmayan ilaçlardır (14).

C kategorisi: (i) Hayvanlarda yapılan araştırmalarda fetal advers etkileri tespit edilen fakat gebelerde yapılmış yeterli ve kontrollü araştırmaları olmayan, (ii) hayvanlarda ya da gebelerde yapılmış yeterli ve kontrollü araştırmaları olmayan ilaçlardır. Bu kategorideki ilaçlar, anneye sağlayacağı yarar fetüs üzerindeki potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır (14).

D kategorisi: Gebe kadınlarda yapılan araştırmalar sonucunda fetüs için riskli olduğu kanıtlanan ilaçlardır. Ancak, tedavinin yararları potansiyel risklere ağır basıyorsa kullanılabilir (14).

X kategorisi: Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda fetal anomali riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha çok olan ilaçlardır (14).

Gebelikte kullanımı riskli olan AEİ örnekleri makalenin devamında sunulmuştur.

#### Fenitoin ve gebelik

Teratojenik etki potansiyeli ile ilgili pek çok araştırma mevcut olup, yüksek riskli olarak kabul edilen AEİ'lere aittir [7,12]. Gebelik kategorisi ise D'dir [42]. Fenitoin kullanan gebelerin yaklaşık %5–10'unda, fetal hidantoin sendromu gelişebilir [43]. Fetal hidantoin sendromu; yarı damak/dudak, hipertelorizm, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı, dismorfik değişiklik, kraniofasial anomali, distal falangeal hipoplazi, subkütan vasküler anomali, oküler malformasyon ve ürogenital deformite ile karakterizedir [22]. Doza bağlı olarak malformasyonların şiddeti değişir-



bilmektedir [2,22]. Majör konjenital malformasyon görülme oranı %2,4 ile 7 arasında değişmekte olup; yarı damak-dudak oluşumunun, kardiyak ve ürogenital malformasyonların görülme oranı daha yüksektir [44]. Bunların dışında birçok çalışmada fenitoinin bilişsel gelişimde geriliğe neden olduğu tespit edilmiştir. Anne karnında fenitoin ve primidona maruz kalmış, 11 ve 18 yaşlarındaki 116 çocukta yapılan bir çalışmada bu çocukların IQ seviyeleri önemli derecede düşük bulunmuştur [45]. Bununla birlikte gebelikte fenitoin kullanımının, çocuklarda önemli derecede gelişimsel ve entelektüel gerilik yaratmadığını gösteren çalışmalar da vardır [44].

### **Karbamazepin ve gebelik**

Teratojenite açısından yüksek riskli kabul edilmekte olup, gebelik kategorisi D'dir [46]. İlk kez 1980 yılının sonlarına doğru; yukarı eğik gözler, kısa burun, uzun filtrum, hipoplazisi, distal falanks, mikrosefali ve gelişim geriliği ile karakterize olan karbamazepin sendromundan bahsedilmiştir [45]. Tek başına kullanıldığında majör konjenital malformasyon oluşma oranı yaklaşık %2,2–6,3'tür [7]. Karbamazepin kullanımına bağlı en sık karşılaşılan malformasyon; bilişsel fonksiyonlardaki defektlerdir [47]. *European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)*'in verilerine göre, karbamazepin tedavide tek başına kullanıldığında NTD riski artmaktadır [48]. Fakat bu risk valproik asite oranla daha azdır. Karbamazepine bağlı spina bifidanın görülme oranı, hiçbir AEİ'ye maruz kalmayanlara göre 2,6 kat daha fazla olmakla birlikte; gebelikte kullanıldığında yarı damak, kalp, bacak ve kalça anomalileri ile inguinal herni, hipospadias (idrar deliğinin penisin ucunda değil altında olması) oluşumu da artabilir. Bunun dışında, çalışmaların bazılarında karbamazepine bağlı kognitif bilişimde gerilik saptanırken, bir kısmında ise böyle bir durum görülmemiştir [45].

### **Valproik asit ve gebelik**

Majör konjenital malformasyon oluşturma açısından yüksek riske sahip AEİ'lerdendir [7]. FDA, valproik asitin gebelik kategorisini; epilepsi ve bipolar gibi hastalıkların tedavisi için kullanılacaksa D; migren için kullanılacaksa X olarak belirtmektedir [49]. Yapılan çalışmalarda valproik asit, gebelikte kullanılması açısından diğer AEİ'lere göre daha riskli bulunmuştur. Majör konjenital malformasyon oluşma oranı yaklaşık %6,2–7,6'dır. Hatta bu oran karbamazepin ile birlikte kullanıldığında %38,4'e kadar çıkabilmektedir [50]. Valproik asitin teratojenite riskinin dozla doğru orantılı olarak arttığı pek çok çalışmada gösterilse de tam net bir sınır yoktur. Fakat günde 1000 mg ve üzerinde alınmasının, malformasyon oluşum riskini ciddi oranda arttırdığını söylemek mümkündür [43]. En sık görülen teratojen etkisi spina bifida olup; anensefali, dismorfik anomaliler, intrauterin büyüme geriliği ile kardiyak, kraniofasial, iskelet ve ekstremitte defektleri de görülmektedir [50]. Valproik asite bağlı NTD görülme sıklığı yaklaşık %1–2'dir [22,50]. Bu oran karbamazepine göre 2 kat, diğer AEİ'lere göre de 3–5 kat fazladır [22]. Ayrıca valproik asit doza bağımlı olarak, IQ seviyesinde ortalama 9 puan düşüşe neden olabilmektedir [50]. 2009 yılında Meador ve ark. anne karnında karbamazepin (n=73), lamotrijin (n=84), fenitoin (n=48) ve valproik asit (n=53)'e maruz kalmış 2 ve 3 yaşlarındaki çocukların IQ'larına bakmış ve en düşük IQ'nun valproik asite maruz kalanlarda olduğunu tespit etmiştir [47]. Yine 6 yaşındaki çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada da valproik asite maruz kalmış çocukların IQ seviyeleri diğerlerine göre ortalama 8–11 puan daha düşük bulunmuştur [49]. Bunun dışında anne karnında valproik asite maruz kalmış çocukların konuşma ve dil becerilerinde, ileriki yaşlarında da devam eden sıkıntılar oluşabilmekte, otistik davranışlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite de görülebilmektedir [35].

### Fenobarbital ve gebelik

Gebelik kategorisi D'dir [2]. Meador ve ark.'nın 2008 yılında yayınlanan çalışmasında, fenobarbitale bağlı majör konjenital malformasyon görülme oranı %4,9 olarak belirtilmiş olup, bu oran karbamazepine göre daha yüksek; valproik asit ve fenitoine göre ise daha düşüktür [51]. Yapılan başka bir çalışmada fenobarbitale bağlı malformasyon görülme oranının dozla ilişkili olduğu görülmüş ve günde 150 mg'ın altında alınan dozlarda malformasyon riski %5,4'ken bu oran daha yüksek dozlarda %13,7'e çıkmıştır [45]. Kalp defektleri, damak/dudak yarıkları, dismorfik görünüm, mikrosefali ve gelişme geriliği kullanımına bağlı olarak görülebilen anomalilerdir [52]. Pek çok çalışmada gebelikte fenobarbital kullanan annelerin çocuklarında mental gelişim geriliği (özellikle konuşmada) tespit edilmiştir. Ayrıca gebeliğin son trimesterinde günde 60–300 mg arası fenobarbital alan annelerin bebeklerinde yoksunluk sendromu gözlemlenmekte, doğumdan günler sonra tremor ve hiperiritabilite ortaya çıkabilmektedir [45].

### Lamotrijin ve gebelik

Doğurganlık çağındaki kadınlar tarafından tercih edilen yeni nesil bir AEİ'dir [44]. Diğer AEİ'lerle karşılaştırıldığında daha az teratojen olduğu söylenebilir. Gebelik kategorisi C'dir [47]. *North American Antiepileptic Pregnancy Registry* (NAAPR)'ın 2012'deki analizinde ise lamotrijine bağlı majör konjenital malformasyon oluşma oranı %2 olarak rapor edilmiş ve en güvenli AEİ olarak yorumlanmıştır. *Norway Medical Birth Registry* de bu oranı %3,4 olarak ifade etmiştir. *International Registry of Antiepileptic Drug and Pregnancy* (EURAP), teratojenite riskinin dozla doğru orantılı olduğunu, günde 300 mg'ın üstüne çıktığında riskin de 2 kat arttığını söylemektedir. *UK/Ireland Pregnancy Register* da benzer şekilde risk ile doz arasında ilişki olduğunu söylemekte ve farklı olarak günde 400 mg'ın üstündeki dozlarda riskin oluştuğunu ifade bildirmektedir [44]. Lamotrijine bağlı görülen malformasyonların başında yarık damak/dudak oluşumunun geldiğini söylemek mümkündür [47].

### Topiramet ve gebelik

Yeni nesil bir AEİ olmasına rağmen majör konjenital malformasyon oluşma oranı diğer yeni AEİ'lere oranla yüksektir [44]. Gebelik risk kategorisi C iken, NAAPR'ın topiramatin dudak/damak yarıklarının oluşma riskini arttırdığına dair verilerinden sonra, 2011 yılında FDA tarafından olarak değiştirilmiştir [51,53]. NAAPR, EURAP, *Danish ve Norway Medical Birth Registry*'in verilerine göre majör konjenital malformasyon oluşma oranı sırasıyla; %4,2, %6,8, %4,6 ve %4,2'dir. 2012 yılında NAAPR'ın, eski yıllardaki yayınları ve hayvan çalışmalarını baz alarak yaptığı analizde topiramet kullanımını sonucunda; yüksek oranda yarık damak ve daha az oranda hipospadias ve kardiyak malformasyonların oluştuğu, NTD'nin ise oluşmadığı ifade edilmiştir. Pek çok güncel çalışma da yarık damak riskinin artışı destekler niteliktedir [44]. Bunun dışında topiramet ile ilgili başka bir sorun da, düşük doğum ağırlığına sebep olduğu endişesidir [51].

### Levetirasetam ve gebelik

Levetirasetamın gebelerde kullanımı eski AEİ'lere göre daha güvenlidir [7]. Gebelik kategorisi C'dir [47]. NAAPR, EURAP, *UK/Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers*, *Australian Pregnancy Register* ve *UCB Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* gibi otoritelerin de yer aldığı toplam 8 çalışmanın verilerinin sonucuna göre, levetirasetama bağlı majör konjenital malformasyon oluşma oranı %2,2 olarak ifade edilmiştir. Yapılan çalışmaların çoğunda malformas-

yonların 3000 mg dolaylarında ortaya çıktığı söylene de; *UK/Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers* ve NAAPR, malformasyonlar ile doz arasında bir ilişki bulamamıştır [44].

Geçmiş yıllarda *UK/Ireland Epilepsy and Pregnancy Register*; levetirasetamın yenidoğanda düşük doğum ağırlığına sebep olabileceğini söylese de güncel çalışmalar bunu reddetmektedir. Ayrıca, otizm ile arasında ilişki kurulmasına yol açacak bir veri yoktur [44].

**Diğer AEİ'ler ve gebelik**

Benzodiazepinler de fenobarbital ve primidon gibi bebekte sedasyona, huzursuzluk, tremor ve emme zayıflığına sebep olabilir. Bu nedenle özellikle son trimesterde kullanımına dikkat edilmelidir [45].

Anne karnında trimetadiona maruz kalmış bebeklerin birçoğunda doğumsal anomaliler ile gelişme ve zeka geriliği görüldüğünden gebelikte trimetadion kullanılması kontrendikedir [38].

Yeni nesil AEİ'lerden olan okskarbazepinin gebelik kategorisi C'dir. NAAPR, EURAP, *Denmark, Norway ve Finland Medical Birth Registry'nin* verilerinin ortalaması alındığında okskarbazepin kullanımına bağlı olarak majör konjenital malformasyon gelişme oranının %2,5 olduğu görülmektedir. Bu çalışmaların tamamında anne karnında okskarbazepine maruz kalan çocukların nörolojik gelişimlerinde sıkıntı olduğuna dair veri yoktur [44]. Gebelikte okskarbazepin kullanımının, karbamazepin ile kıyaslandığında daha güvenli olduğunu söylemek mümkündür. Bunun sebepleri arasında karbamazepin gibi kendi metabolizmasını indüklememesi ve epoksit metabolitinin olmaması sayılabilir [54].

Gabapentin ile ilgili mevcut veriler ise, teratojenik etki potansiyelini belirlemeye yetecek düzeyde değildir ve gebelik kategorisi C'dir. NAAPR, EURAP, *Australian Pregnancy Register, UK/Ireland Register, Gabapentin Pregnancy Registry ile Denmark ve Norway Medical Birth Registry'nin* verilerinin ortalaması alındığında gabapentin kullanımına bağlı olarak majör konjenital malformasyon gelişme oranının %1,2 olduğu görülmektedir. Şimdiye dek uzun vadeli nörolojik bozukluk veya otizm varlığı bildirilmemiştir [44].

Bunların dışında felbamat, pregabalin, tiagabin ve vigabatrin gibi yeni jenerasyon AEİ'lerin teratojenik etkileriyle ilgili kesin bilgiler yoktur [45].

## **Tartışma**

Epilepsi dünyada yaygın olarak görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Gebelerde görülme oranı %0,5 ile 1 arasında olup, nöbet sıklığı gebelik öncesine göre değişiklik gösterebilir. Gebelerin yaklaşık olarak %50'sinde nöbet sıklığında değişiklik görülmezken, nöbet sıklığının artma oranı azalma oranından fazladır. Geçirilen nöbetlerin ise çoğunlukla 1. trimesterde gerçekleştiği söylenebilir [12]. AEİ'lerin gebelikte meydana gelen; toplam vücut sıvısının artması, hipalbuminemi, sitokrom P450 enzim sisteminin indüklenmesi ve GFR'nin artması gibi fizyolojik değişiklikler sonucunda total plazma konsantrasyonlarının azalması nöbet kontrolünü olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun dışında uyku bozukluğu ve stres de nöbetlerin artmasına neden olan etmenler arasındadır [8,40].

Epilepsi hastası olan çoğu gebe, kullandıkları ilaçların teratojen etkilerinden endişe duyduğu için bu dönemde ilaçları bırakma eğiliminde olmaktadır. Halbuki gebelikte geçirilecek nöbetler hem annenin hem de bebeğin hayatını tehlikeye sokabileceğinden, bu dönemde ilaç kullanma-

ya devam edilmesi gerekmektedir. Fakat AEİ'lerin de majör malformasyon oluşturma riskinin normalden 2–3 kat fazla olması, bu dönemde tedavi sürecinin iyi takip edilmesini zorunlu kılmaktadır. Burada önemli olan, gebenin her yönüyle değerlendirilmesi ve mümkünse teratojenite açısından en az riskli tek ilaçla tedavinin sürdürülmesidir [6,35].

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, gebelikte AEİ kullananlarda fetal malformasyon riskinin normal popülasyona göre 2–3 kat fazla olduğu görülmektedir. Tedavi sırasında kullanılan AEİ sayısı arttıkça bu risk de artmaktadır. AEİ'lerin teratojenik etkileri genellikle alınan doza bağlıdır. Örneğin valproik asitin günde 600–1500 mg, karbamazepinin 1000 mg, fenobarbitalin 150 mg ve lamotrijinin 300 mg üzeri dozlarda alınmaları majör konjenital malformasyon oluşturma riskini artırmaktadır [41].

Yapılan çalışmalar, majör konjenital malformasyon oluşma riskinin en fazla valproik asite bağlı olarak arttığını göstermektedir [41,43,55]. Bundan dolayı hem dünyada hem de ülkemizde, valproik asitin gebelerde reçete edilme oranında düşüş söz konusudur. Örneğin karbamazepin ve sodyum valproatın kombine kullanıldığı vakalarda major malformasyon oranı %5 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, yine bir çalışmada da, ilaç verilmeyen grupta %4, sodyum valproat kullanan grupta ise %14 major malformasyon oranı belirlenmiştir [56]. Diğer AEİ'lerle karşılaştırıldığında nörogelişimsel açıdan gecikmenin en fazla valproik asit kullanan annelerin çocuklarında görüldüğü söylenebilir [57]. Karbamazepinin gebelikte kullanılması, NTD ve spina bifidanın görülme olasılığını arttırmaktadır [46]. Okskarbazepinin ise karbamazepine oranla daha az teratojen olduğu söylenebilir [56]. Benzodiazepinlerin özellikle son trimesterde kullanılmasının ise yenidoğanda diyare, kusma, emme güçlüğü, huzursuzluk, hipertoni, irritabilite, tremor, apne ve uyku bozuklukları gibi etkilere neden olduğu bilinmektedir [54]. Levetirasetamın gebelikte kullanılması ile ilgili çok fazla veri olmasa da, şu an için daha az riskli olduğunu söylemek mümkündür [47]. Topiramatin dudak/damak yarıklarının meydana gelme olasılığını arttırabilme endişesinden dolayı, ilk trimesterde kullanımından kaçınılmalıdır [53]. Elde edilen verilere göre gebelikte kullanımı en güvenli ilaçlardan birinin lamotrijin olduğu görülmektedir [54]. Yeni AEİ'lerin insanda teratojenik etkiye sahip olduğuna dair kesin ve yeterli veri henüz mevcut değildir [8,36].

Gebelikte folik asit desteğinin fetüste NTD oluşumunu azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital ve primidon gibi folik asit konsantrasyonunu düşüren AEİ'leri kullanan gebelerin, gebe kalmadan 3 ay öncesinden gebeliklerinin 12. haftasına kadar günde 4–5 mg, sonrasında ise günde 0,4 mg folik asit desteği almaları önerilmektedir. Diğer AEİ'leri kullanan gebelerin de günde en az 0,4 mg folik asit almaları gerekmektedir [35].

Gebelikte fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, primidon, etosüksimid, okskarbazepin, topiramatin, vigabatrin ve zonisamid gibi enzim indükleyici AEİ'lerin kullanılmasına bağlı dikkat edilmesi gereken durumlardan biri de yenidoğanda, K vitamini eksikliğine bağlı olarak, genellikle doğumdan sonraki ilk 24 saatte görülen kanama riskidir. Önlem için anneye doğumdan 1 ay önce, oral olarak günde 10 mg K vitamini başlanmalıdır. Yenidoğana ise; parenteral olarak 1 mg K vitamini ve gerektiğinde taze plazma uygulanmalıdır [6].

Antiepileptik ilaçların gebelikte kullanımı konusunda hastaların hekim kontrolünde olmaları önemli olmakla birlikte, eczacıların da en yakın hasta danışmanı olarak hastanın bilgilendirilmesinde rol alması teratojenite riskinin azaltılmasında mutlaka gereklidir. Epilepsili olduğu bilinen

kadın hastalara gebeliklerinin planlanması aşamasında ve tedavi süreçlerinde eczacılar tarafından ayrıntılı olarak bilgilendirilmenin yapılması gerekir. Korunma yöntemi olarak oral kontraseptif tercih edenlere, oral kontraseptiflerin etkilerinin kullandıkları AEİ'lerle azalabileceği ve istenmeyen gebeliklerin meydana gelebileceği uyarısının yapılması, kullanılan ilaca uygun oral kontraseptif önerilmesi de yine eczacının önemli görevlerindedir. Gebe kalmış hastaların ise kendi başına ilacı bırakması engellenerek, kontrol altına alınmayan nöbetlerin olası etkileri hakkında bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Gebelik sürecinin mutlaka hekim kontrolünde olması gerektiği hastaya anlatılmalıdır. Uygun AEİ seçimiyle risklerin en aza indirilebileceği açıklanmalı ve ilaç kullanımıyla ilgili gerekli açıklamalar yapılmalıdır. Gebelikleri boyunca nöbet artışını en aza indirmek için yeterli derece uyku uyumaya dikkat etmesi ve nöbeti tetikleyebilecek olan faktörlerden uzak kalması gerektiği hatırlatılmalıdır.

Bu derlemede, gebelik ve AEİ'ler açıklanarak, gebelikte AEİ kullanımına bağlı teratojenite riskleri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular epilepsi hastası gebe kadınların doktor kontrolünde ve nöbetlerini kontrol altına alacak uygun ilaçların kullanılarak tedavilerine devam etmeleri gereğine işaret etmektedir. Olası risklere karşı alınabilecek önlemler de belirlenmeli ve iyi değerlendirilmelidir.

İlaç ve Zehir Bilgi Merkezleri ilaçların etkinliği, ilaçlar dahil kimyasal maddelerin istenmeyen zararlı etkileri ve zehirlenme tedavisi ile ilgili güncel bilgi iletimini hızlı bir şekilde sağlayarak akılcı ilaç kullanımına ve hasta tedavisine katkıda bulunan modern sağlık hizmeti birimleridir. Söz konusu merkezlerin bünyesinde gebelik döneminde güvenli ilaç kullanımı konusunda dünya'da ve ülkemizdeki teratojenik bilgi servisleri görev almaktadır.

## Kaynaklar

1. Costantine, M.M.: Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy, *Front Pharmacol*, 5(65), 1-5 (2014).
2. Atasü, T., Öçer, F. (Eds.), *Gebelikte Fetusa ve Yenidoğana Zararlı Etkenler*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, (2000), 2. Baskı.
3. Gebelik ve Emzirme Döneminde İlaç Kullanımı. <http://www.e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/mised/kasim05/8.pdf>
4. Türk Epilepsi ile Savaş Derneği. <http://www.turkepilepsi.org.tr> (26.03.2016)
5. Conway, J.M., Birnbaum A.K., "Drugs for Epilepsy", Finkel, R., Panavelil, T. A., Whalen, K. (Eds.), *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, Philadelphia, Wolters Kluwer, (2015), 157-170.
6. Ciğer, D.A.: Gebelik ve Epilepsi, *Kadın Doğum Dergisi*, 6, 1336-1340 (2007)
7. Hart, L.A., Sibai, B.M.: Seizures in pregnancy: epilepsy, eclampsia, and stroke, *Semin Perinatol*, 37(4), 207-224 (2013)
8. Erten, N., Erişgin Z.: Gebelikte Epilepsi Tedavisinde Yeni Nesil Antiepileptik İlaçlar, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(3), 297-303 (2014)
9. Loebstein, R., Lalkin, A., Koren, G.: Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance, *Clinical Pharmacokinetics*, 33(5), 328-343 (1997)

10. Shilalukey, K., Koren, G., "Special Considerations in the Pregnant Patient", Clinical Toxicology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, (2001), 101-110.
11. Thornburg, K.L., Bagby, S.P., Giraud, G.D., "Maternal Adaptations to Pregnancy", Plant, T. M., Zeleznik A.J., (Eds.), Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, San Diego, Academic Press, (2015), 4th Edition, 1927-1955.
12. Kayaalp, S.O., Dalkara, T., "Antiepileptik İlaçlar", Kayaalp S.O. (Ed.), Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara, Ertem Basım, (2012), 13. baskı, 2. cilt, 917-934.
13. Gambone, J.C., Moore, J.G., Hacker N.F.C., Obstetrik ve Jinekolojinin Temelleri, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, (2009), 4. baskı.
14. Öztürk, Z.: İlaç Kullanan Gebeye Yaklaşım: Teratojenite Riski ve Danışmanlık Hizmeti, Sted, 23(5), 201-205 (2014)
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. <http://www.acilafet.gov.tr/teratojenite-merkezi/> (21.04.2016)
16. Orer, H. S., "Teratojen Ajanlar", Ayhan, A., Bozdağ, G., Deren, Ö., Durukan, T., Esinler, İ., Günalp, S. ve diğ. (Eds.), Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, (2014), 1706-1709).
17. Freyer, A.M.: Drug-prescribing challenges during pregnancy, Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, 18(7), 180-186 (2008)
18. Johannessen L.C., Larsson, P.G., Rytter, E., Johannessen, S.I.: Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders-A population-based study of prescriptions, Epilepsy Research, 87(1), 31-39 (2009)
19. Cotterman-Hart, S., "Antiepileptic Drugs: First Generation", Newton, H.B., Maschio, M. (Eds.), Epilepsy and Brain Tumors, Boston, Academic Press, (2015), 159-169.
20. Cotterman-Hart, S., "Antiepileptic Drugs: Second and Third Generation", Newton, H.B., Maschio, M. (Eds.), Epilepsy and Brain Tumors, Boston, Academic Press, (2015), 171-193.
21. Erdal, A., Demir, A. B., Baykan, B., Akpınar, Ç. K., Demet, K., Aykutlu, E. ve diğerleri, Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği, (2015)
22. Başoğlu, M., Epilepsiler, İstanbul, Akal Ofset, (2001).
23. Lason, W., Dudra-Jastrzębska, M., Rejdak, K., Czuczwar, S.J.: Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update, Pharmacological Reports, 63(2), 271-292 (2011)
24. McNamara, J.O., "Pharmacotherapy of the Epilepsy", Brunton, L. L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C. (Eds.), Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, USA, The McGraw-Hill, 12th Edition, 583-606.
25. Cascino, G.D., Sirven, J.I. (Eds.), Adult Epilepsy, UK, John Wiley & Sons Ltd, (2011).
26. Stefan, H., Feuerstein T.J.: Novel anticonvulsant drugs, Pharmacology & therapeutics, 113, 165-183, (2007)
27. Antiepileptik ilaçlar. [http://yunus.hacettepe.edu.tr/~ucalis/PDF/C13\\_old.pdf](http://yunus.hacettepe.edu.tr/~ucalis/PDF/C13_old.pdf) (23.04.2016)
28. John, G., Basic Neurology, New York , McGraw-Hill, (2000), 3rd Edition.
29. Leach, J.P., "Antiepileptic Drug Therapy", Aminoff, M.J., Daroff, R.B. (Eds.), Encyclopedia of the Neurological Sciences, Oxford, Academic Press, (2014), 2nd Edition, 224-232.
30. Katzung, B.G., Masters S.B., Trevor A.J., "Antiseizure drugs", Basic & Clinical Pharmacology, Singapore, The McGraw-Hill, (2012), 12th Edition, 403-427.
31. Epilepsi. <http://www.itfnoroloji.org/epilepsi/Epilepsi.htm> (11.04.2016)

32. Browne, T. R., Holmes, G. L., *Epilepsi El Kitabı*, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, (2013), 4. Baskı.
33. Perucca, P., Gilliam, F.G.: Adverse effects of antiepileptic drugs, *The Lancet Neurology*, 11(9), 792-802 (2012)
34. Holmes, L.B., Hernandez-Diaz, S.: Newer anticonvulsants: Lamotrigine, topiramate and gabapentin, *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*, 94(8), 599-606 (2012)
35. Harden, C. L., Thomas, S.V., Tomson T., *Epilepsy in Women*, UK, Wiley- Blackwell, (2013).
36. Vanlı Yavuz, E. N., Baykan, B.: *Epilepsi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*, *Klinik Gelişim Dergisi*, 26(1), 39-43 (2013).
37. Reuber, M., Schachter, S. C., Elger C. E., Altrup U., *Açıklamalı Epilepsi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, (2012).
38. Ataklı, D., Ezelsoy, B., Arpacı, B.: Gebelik ve Epilepsi, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 3(1-2), 72-77 (1993)
39. Pennell, P.B., Gidal, B.E., Sabers, A., Gordon, J., Perucca, E.: Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation, *Epilepsy & Behavior*, 11(3), 263-269 (2007)
40. Pennell, P.B., Hovinga, C.A.: Antiepileptic Drug Therapy in Pregnancy I: Gestation-Induced Effects on AED Pharmacokinetics, *International Review of Neurobiology*, 83, 227-240 (2008)
41. Tomson, T., Battino, D.: Teratogenic effects of antiepileptic drugs, *Lancet Neurol*, 11(9), 803-813 (2012)
42. Inselman, A.L., Hansen, D.K., "Phenytoin", *Encyclopedia of Toxicology*, Oxford, Academic Press, (2014), 3rd Edition, 895-897.
43. Hansen, D.K., "Developmental Toxicity of Antiepileptic Drugs", McQueen, C.A. (Ed.), *Comprehensive Toxicology*, Oxford, Elsevier, (2010), 2nd Edition, 177-187.
44. Voinescu, P.E., Pennell, P.B.: Management of epilepsy during pregnancy, *Expert Rev Neurother*, 15(10), 1171-1187 (2015)
45. Chambers, C., Schaefer, C., "Epilepsy and antiepileptic medications", *Drugs During Pregnancy and Lactation*, San Diego, Academic Press, (2015), 3rd Edition, 251-291.
46. Lo, J.C.Y., "Carbamazepine", *Encyclopedia of Toxicology*, Oxford, Academic Press, (2014), 3rd Edition, 665-667.
47. Williams, S.H., Kehr, H.A.: An update in the treatment of neurologic disorders during pregnancy-focus on migraines and seizures, *J Pharm Pract*, 25(3), 341-351 (2012)
48. Chung, S.S., Schusse, C., "Antiepileptic drugs", Aronson J. K. (Ed.), *Side Effects of Drugs Annual*, (2014), 35, 133-169.
49. FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM350748.pdf> (03.04.2016)
50. Chateauvieux, S., Morceau, F., Diederich, M., "Valproic Acid", *Encyclopedia of Toxicology*, Oxford, Academic Press, (2014), 3rd Edition, 905-908.
51. Wlodarczyk, B.J., Palacios, A.M., George, T.M., Finnell, R.H.: Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A(8), 2071-2090 (2012)
52. Ataklı, D.: Gebelik ve Epilepsi, *Epilepsi*, 8(2), 113-119 (2002)
53. FDA Drug Safety and Availability: Questions and Answers: Risk of oral clefts (cleft lip and/or palate) in infants born to mothers taking Topamax (Topiramate) <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245470.htm> (30.03.2016)

54. Çetin, M.: Gebelikte Psikotrop İlaç Kullanımı: Bir Güncelleme, *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 21(2), 161-173 (2011)
55. Cassina, M., Dilaghi, A., Di Gianantonio, E., Cesari, E., De Santis, M., Mannaioni, G.ve diğerleri: Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: Teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment, *Reproductive Toxicology*, 39, 50-57 (2013)
56. Bayrak, M., Bozdağ, H., Karadağ C., Günay, T., Göynüner, G.: Epilepsi Tanılı Gebelerde Obstetrik ve Perinatal Sonuçların Retrospektif Analizi, *İKSST Dergisi*, 6(3), 127-132 (2014)
57. Clinical Review: Second Review of Prenatal Valproic Acid Exposure and Neurodevelopmental Delay <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm234486.pdf> (18.04.2016)