

Epilepsi Hastası Kadınlarda Gebelikte Okskarbazepin Kullanımı

Oxcarbazepine use of women with epilepsy in pregnancy

Demet KINAY*, Dilek ATAĞLI*, Hüseyin SARI*, Burcu YÜKSEL*, Baki ARPACI*

* Bakırköy Prof.Dr.Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Nöroloji Kliniği

Özet

Amaç: Okskarbazepin kullanan gebelerde, gebelik öncesinde, gebelik sırasında ve gebelikten sonra nöbet kontrolü ve tedavinin seyrini, ilacın potansiyel teratojenik etkisini incelemektir. **Metod:** Okskarbazepin monoterapisi alan beş kadın prospektif olarak gebelik süresince ve doğum sonrasında izlendi. Nöbet sıklığı, okskarbazepin dozları ve gebelik seyri değerlendirildi. Okskarbazepin tedavisi altındaki kadınların çocukları olası malformasyonlar açısından çocuk hastalıkları hekimi tarafından doğum sonrasında değerlendirildi. **Sonuçlar:** Hastaların hepsinde gebelik sırasında, gebelik öncesi dönem ile karşılaştırıldığında nöbet sıklığında artma gözlemlendi. Üç hastada, gebelik sırasında okskarbazepin dozu artırıldı. Nöbet sıklığında artış ilk trimesterle karşılaştırıldığında ikinci ve üçüncü trimesterde daha sık görüldü. Tüm hastalarda doğum sonrasında nöbet sıklığı gebelik öncesindeki nöbet sıklığı ile benzerdi. Okskarbazepin kullanan annelerin çocuklarında konjenital malformasyon saptanmadı. **Yorum:** Okskarbazepin kullanan gebelerin, gebelik ve sonrası dönemde yakından izlenmesi gerekir. Gebelik sırasında olasılıkla okskarbazepinin farmokinetikindeki değişmeye bağlı olarak nöbet sıklığında artma görülebilir ve doz ayarlamasına ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte, okskarbazepinin teratojenik etki potansiyelinin az olduğu düşünülmektedir.

Summary

Objective: To analyze seizure control and treatment in pregnant women receiving oxcarbazepine before, during and after pregnancy and its potential teratogenicity. **Methods:** Five women receiving oxcarbazepine monotherapy were followed prospectively during pregnancy and puerperium. Seizure frequency, dosages of oxcarbazepine and pregnancy outcome were evaluated. The infants of women with epilepsy on oxcarbazepine were examined by a pediatrician for possible malformations at birth. **Results:** All patients showed higher seizure frequency during pregnancy when compared with that before pregnancy. In three patients, oxcarbazepine dosages were increased during pregnancy. These changes occurred more often in the second and third trimester than in the first trimester. Seizure frequency after pregnancy was similar to that prior to pregnancy in all. Congenital malformations were not seen among offsprings of patients using oxcarbazepine. **Conclusion:** Pregnants using oxcarbazepine should be followed closely throughout pregnancy and puerperium. Increased in seizure frequency associated with oxcarbazepine therapy could be seen during pregnancy due to the altered pharmacokinetics of oxcarbazepine and may result the need for more frequent dose adjustments. However, oxcarbazepine may have a low teratogenic risk.

Gebelik sırasında epilepsi tedavisi, antiepileptik ilaçların fetus üzerine potansiyel yan etkileri ile nöbetlerin anne ve fetus üzerinde neden olabileceği riskler göz önüne alınarak planlanmalıdır. Gebelik sırasında antiepileptik ilaçların farmakokinetik özelliklerinde belirgin değişiklik olabilir.¹ Bu durum klinik olarak, gebelik öncesi döneme göre etkin

ilaç dozlarında değişme ve gebelikte nöbet sıklığında değişim olarak kendini gösterebilir.

Ayrıca bazı antiepileptik ilaçların, nöral tüp defektleri, yarık dudak ve yarık damak, kardiovasküler malformasyonlar gibi konjenital malformasyonların görülme riskini arttırdığı

Anahtar kelimeler: Gebelik, epilepsi, okskarbazepin

Key words: Pregnancy, epilepsy, oxcarbazepine

Yayın kabul tarihi: 18.09.2008

bilinmektedir.² Özellikle kombine ilaç kullanımları sırasında bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir.³ Nöbetleri kontrol etmek için en uygun ve en düşük etkili dozda, antiepileptik ilağın kullanılması önerilmektedir.⁴ Okskarbazepin gibi yeni kuşak antiepileptik ilağların, gebelik sırasında farmakokinetik özelliklerindeki değişikliklere ilişkin çok az bilgi vardır.^{5,6} Ayrıca teratojenik etkileri bilinmemektedir. Literatürdeki bilgiler, az sayıda hastayı içeren çalışmalardan ya da olgu bildirimlerinden gelmektedir. Okskarbazepin, karbamazepinin keto türevidir. Epoksid metabolitinin üretimini önlemek için karbamazepinin yapısında minimal bir değişiklik yapılarak üretilmiştir. Okskarbazepin bir ön ilaştır, hızla ve hemen tümüyle aktif metabolit monohidroksikarbazepine (MHD) metabolize olur. Okskarbazepinin kendisi antikonvulsif aktiviteye sahip olmasına rağmen, ilacın farmakolojik etkisinden büyük ölçüde aktif metabolit MHD sorumludur.⁷ MHD, glukuronik asit ile konjuge olur ve renal yoldan atılır.

Bu çalışmanın amacı, gebelik sırasında okskarbazepin monoterapisi alan epilepsi hastası kadınların, nöbet kontrolü ve, okskarbazepine maruz kalan çocuklarında konjenital malformasyon riskini incelemektir.

Metod

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Nöroloji Kliniği Epilepsi polikliniğinden 2001 ve 2007 tarihleri arasında izlenen 56 gebe arasından, gebelik öncesi, gebelik sırasında ve gebelik sonrasında klinik bilgileri olan okskarbazepin monoterapisi alan hastaların sonuçları bildirilmiştir. Son menstruasyon tarihinin ilk gününe göre gebelik üç döneme ayrılmıştır; ilk trimester: 1 ve 84. günler arası, ikinci trimester: 85 ve 197. günler arası, üçüncü trimester: 198. günden doğuma kadar olan dönem. Hastaların gebelikten önce, gebelik sırasında her bir trimesterde ve gebelik sonrasında nöbet tipleri, nöbet sıklığı ve ilaç dozu değerlendirilmiştir. Hastalarda düşük, ölü doğum, folik asit kullanımı, okskarbazepine maruz kalan çocuklarında intrauterin ve postnatal gelişim geriliği, konjenital malformasyon varlığı kaydedilmiştir. Bu çocuklar olası malformasyonlar açısından çocuk hastalıkları hekimi tarafından doğum sonrasında değerlendirildi. Tüm kriterleri dolduran okskarbazepin monoterapisi alan beş hastanın sonuçları bildirilmiştir.

Sonuçlar

Hasta 1, sağ frontal vasküler malformasyonu olan hastanın sekonder jeneralize tonik klonik nöbetleri mevcuttu. Okskarbazepin 600 mg/gün tedavisi altında gebelikten önce en son nöbetini bir yıl önce geçirmişti. Gebelik sırasında aynı dozda ilaç kullanmaya devam etti. Birinci ve ikinci trimesterde nöbet gözlenmeyen hastanın üçüncü trimesterde bir nöbeti oldu. Doz değişikliği yapılmadan izlenen hastada başka nöbet gözlenmedi. Gebelik sonrası aynı dozda okskarbazepin tedavisi alan hasta 2 yıllık izleminde nöbetsiz kaldı. Normal spontan yolla doğum yapan hastada doğum sırasında komplikasyon görülmedi. Doğum sonrasında bebek sağlıklıydı ve konjenital malformasyon saptanmadı. Halen 2 yaşında, sağlıklı ve gelişimi normaldir.

Hasta 2, gebelikten iki yıl önce sol frontal arteriovenöz malformasyonu (AVM) nedeniyle opere edilen hastaya bu dönemde difenilhidantoin başlanmıştı. Operasyondan bir yıl sonra şikâyeti olmayan hastada difenilhidantoin azaltılıp kesilmeye çalışırken jeneralize tonik klonik bir nöbet geçirmesi üzerine tedaviye okskarbazepin ile devam edilmişti. Okskarbazepin 300 mg/gün tedavisi altında bir yıldır nöbetsiz olan hasta gebeliğin ikinci trimesterinde bir jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Okskarbazepin dozu 600 mg/gün olarak düzenlenen hasta üçüncü trimesteri nöbetsiz olarak tamamladı. Doğumu izleyerek on ikinci günde bir jeneralize tonik klonik nöbet daha geçiren hasta 5 yıllık izleminde 600 mg/gün okskarbazepin tedavisi altında nöbetsiz kaldı. Normal spontan yolla doğum yapan hastada doğum sırasında komplikasyon görülmedi. Doğum sonrasında bebek sağlıklıydı ve konjenital malformasyon saptanmadı. Halen 5 yaşında sağlıklı ve gelişimi normaldir.

Hasta 3, sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirme öyküsü ile başvuran hasta kriptojenik parsiyel epilepsi tanısıyla izlenmekteydi. Üç yıldır antiepileptik ilaç kullanan hastaya 2 yıl önce okskarbazepin 600 mg/gün tedavisi başlandıktan sonra nöbetleri kontrol altına alınmıştı, gebelik öncesi 2 yıl süresince nöbetsizdi. Gebeliğin ilk trimesterinde nöbet gözlenmeyen hasta ikinci ve üçüncü trimesterinde birer kez sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Hasta bu süre içinde ilaç dozunu arttırmayı reddettiği için ilaç dozunda değişiklik yapılmadı. Doğum sonrası hastada 3 yıl içinde nöbet gözlenmedi. Normal spontan yolla doğum yapan hastada doğum sırasında komplikasyon görülmedi. Doğum sonrasında bebek sağlıklıydı ve konjenital malformasyon saptanmadı. Halen 3 yaşında, sağlıklı ve gelişimi normaldir.

Hasta 4, sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirme öyküsü ile başvuran hasta kriptojenik parsiyel epilepsi tanısıyla izlenmekteydi. Okskarbazepin 600 mg/gün tedavisi başladıktan sonra bir yıl süresince nöbetsizdi. Son nöbetini gebelikten iki ay önce, ilağını almayı aksattığı bir dönemde geçiren hastada gebeliğin ilk trimesterinde nöbet gözlenmedi. İkinci trimesterde, ilağını düzenli kullanmasına rağmen bir sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirmesi üzerine okskarbazepin dozu 900 mg/gün olarak düzenlendi. Üçüncü trimesterde nöbeti olmayan hasta doğumdan sonra izleyerek bir yıl süresince nöbetsiz kaldı. Normal spontan yolla doğum yapan hastada doğum sırasında komplikasyon görülmedi. Doğum sonrasında bebek sağlıklıydı ve konjenital malformasyon saptanmadı. Halen bir yaşında sağlıklı ve gelişimi normaldir.

Hasta 5, kriptojenik parsiyel epilepsi tanısıyla izlenen hastanın, son bir yıldır okskarbazepin tedavisi altında 3-4 ayda bir sekonder jeneralize tonik klonik ve sol fokal motor nöbetleri mevcuttu. İkinci gebeliğinden dört ay önce ilk çocuğunu doğurmuş,

bu süre içinde başka bir şehre taşındığı için ilk gebeliği sırasında poliklinik takipleri yapılamamıştı. İlk gebeliği sırasında Okskarbazepin 900 mg/gün tedavisi altında nöbetlerinin arttığı öğrenildi. İkinci gebeliğinin ilk trimesterinde tekrar poliklinik kontrollerine gelen hasta ayda bir nöbet geçirmekteydi. İkinci ve üçüncü trimesterde nöbet sıklığı artan hastanın ilaç dozu ikinci trimesterde 1200 mg/güne, üçüncü trimesterde 1500 mg/güne çıkarıldı. Gebelikten hemen sonra hastanın nöbet sıklığı gittikçe azaldı. Son 3 yıllık izleminde hasta nöbetsiz kaldı. Normal spontan yolla doğum yapan hastada doğum sırasında komplikasyon görülmedi. Doğum sonrası bebek sağlıklıydı, ancak 3 yaşına geldiğinde bilateral ingiunal herni saptandı.

Tüm hastalar gebelik süresince 5000 mcg folik asit kullanmışlardır.

Hastaların demografik verileri Tablo 1’de, hastaların gebelik öncesi, gebelik sırasında ve doğum sonrası aldıkları okskarbazepin dozu ve nöbet sıklığı Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1.

	Hastanın yaşı	Nöbet başlama yaşı	Kaçıncı gebelik olduğu	USG tarihi (Tremester)	USG sonucu	Folik asit başlama tarihi
Hasta 1	21	19	3	2	Normal	Gebelikten 3 ay önce
Hasta 2	28	19	1	2	Normal	İlk trimester (SAT izleyerek 40.gün)
Hasta 3	26	23	1	2	Normal	Gebelikten 3 ay önce
Hasta 4	27	19	1	2	Normal	İlk trimester (SAT izleyerek 44.gün)
Hasta 5	23	16	2	3	Normal	İlk trimester (SAT izleyerek 44.gün)

SAT: Son adet tarihi

Tablo 2.

	Gebelik öncesi	Gebelik sırasında			Doğum sonrası
	OKZ dozu/nöbet sıklığı	OKZ dozu/nöbet sıklığı			OKZ dozu/nöbet sıklığı
		1. trimester	2. trimester	3. trimester	
Hasta 1	600 mg/gün, 1 yıldır nöbetsiz	600 mg/gün, nöbet yok	600 mg/gün, nöbet yok	600 mg/gün, 1 sGTKN	600 mg/gün, 2 yıldır nöbetsiz
Hasta 2	300 mg/gün, 1 yıldır nöbetsiz	300 mg/gün, nöbet yok	600 mg/gün, 1 sGTCS	600 mg/gün, nöbet yok	600 mg/gün, doğum sonrası 12. gün sGTKN, izleyerek 5 yıldır nöbetsiz
Hasta 3	600 mg/gün, 2 yıldır nöbetsiz	600 mg/gün, nöbet yok	600 mg/gün, 1 sGTCS	600 mg/gün, 1 sGTKN	600 mg/gün, 3 yıldır nöbetsiz
Hasta 4	600 mg/gün, Yılda 1 sGTKN (ilaç aksatmayla ilişkili)	600 mg/gün, nöbet yok	900 mg/gün, 1 sGTKN	900 mg/gün, nöbet yok	900 mg/gün, 1 yıldır nöbetsiz
Hasta 5	900 mg/gün, 3-4 ayda bir sGTKN	900 mg/gün, ayda bir sGTKS	1200 mg/gün, ayda 2-3 sGTKN	1500 mg/gün, haftada 1 sGTKN	1500 mg/gün, 3 yıldır nöbetsiz

sGTKN: Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler

Tartışma

Bu çalışmada okskarbazepin monoterapisi alan beş epilepsi hastasının gebelikten önce, gebelik sırasında ve gebelikten sonraki nöbet sıklığı ve ilaç dozları karşılaştırılmıştır. Hastaların hepsinde gebelik sırasında, ikinci veya üçüncü trimesterde gebelik öncesi ile karşılaştırıldığında nöbet sıklığında artma saptanmıştır. Hastaların üçü gebelik öncesinde en az bir yıldır nöbetsizdi. Bir hasta gebelik öncesinde ilacını düzenli kullandığı bir yıl süresince nöbetsizken son menstruasyon tarihinden yaklaşık iki ay önce ilaç almayı aksattığı bir dönemde bir sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçirmiştir. Diğer hasta ise ilk gebeliğini izleyerek dört ay sonra tekrar gebe kalmıştır. İlk gebeliği sırasında da okskarbazepin tedavisi altında nöbet sıklığının arttığı belirtilmiştir. Üç hastada, okskarbazepin dozu ikinci trimesterden itibaren arttırılmıştır. İki hastada ikinci veya üçüncü trimesterde nöbet gözlenmesine rağmen, bebeğe yan etkileri olabileceği düşüncesi ile hastalar tarafından rededildiği için doz değişikliği yapılmamıştır. Doğum sonrasında sadece bir hastada doğumun on ikinci gününde nöbet gözlenmiştir. Hastaların hepsi, doğum sonrasında 1-5 yıl arasında izlendikleri süre içinde nöbetsiz kalmışlardır.

Gebelik sırasında yeni kuşak antiepileptik ilaçların kullanımına ait az sayıda çalışma vardır. Çoğunluğu çok merkezli yapılan bu çalışmalarda, hastalar gebeliğin farklı dönemlerinde çalışmaya alınmıştır. Bu nedenle gebelik öncesi, gebelik sırasında ve gebelik sonrasında nöbet sıklığı prospektif olarak belirlenememiştir. En geniş çalışma gruplarından biri olan EURAP çalışma grubu, gebelik sırasında nöbet sıklığında değişmeyi belirlemek için ikinci ve üçüncü trimesterdeki nöbet kontrolünü ilk trimesterle karşılaştırmıştır.⁸ Bizim çalışmamızda hastaların gebelik öncesi ve sonrası dönemde en az bir yıllık izlemleri mevcuttur. Bu nedenle gebelik öncesi, gebelik sırasında farklı trimesterlerde ve gebelik sonrası dönemde nöbet sıklığının karşılaştırması yapılabilmektedir. Az sayıda hasta üzerinde bildirilen bazı çalışmalarda okskarbazepin ile gebelik sırasında nöbet kontrolünde değişme olmadığı ileri sürülmüş^{5,9}, bazılarında ise nöbet sıklığında artma saptanmıştır.^{6,8} EURAP çalışma grubunun 1956 gebelik üzerinde bildirdiği çalışmada, okskarbazepin monoterapisinin (41 hasta) konvulsif nöbetlerin ortaya çıkışı için artmış risk oluşturduğu gösterilmiştir.⁸ Okskarbazepin tedavisi ile gebelik sırasında nöbet sıklığında, ilaç yüklenmesinde artma olduğunu bildirmiş ve okskarbazepin/MHD klirensinin gebelik sırasında değişebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim hastalarımıza benzer

şekilde, gebelik öncesi döneme göre nöbet sıklığı ilk trimesterden sonra artmış, ikinci ve üçüncü trimester arasında nöbet kontrolünde kötüleşme riski açısından fark saptanmamıştır.

Gebelik sırasında okskarbazepinin farmokokinetiğindeki değişmeyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Christensen ve ark. (2006), okskarbazepin metaboliti 10 hidroksikarbazepin (MHD) konsantrasyonunu gebelikten önce, gebelik sırasında ve gebelikten sonra olmak üzere yedi kadında dokuz gebelik sırasında ölçmüşler ve doz düzeltilmiş plazma konsantrasyonu, MHD konsantrasyonu/günlük okskarbazepin dozu olarak hesaplamışlardır.⁵ Doz düzeltilmiş plazma konsantrasyonun gebelik süresi arttıkça düştüğü gözlenmiş, ilk trimesterde %72, ikinci trimesterde %74 ve üçüncü trimesterde %64 olarak saptanmıştır. Doğumdan sonra doz düzeltilmiş MHD konsantrasyonu gebelikten önceki ile benzer bulunmuştur. Nöbet sıklığında aşikar değişiklik saptanmamasına rağmen hastaların birçoğunda ilaç dozu arttırılmıştır. Mazzucchelli ve ark. (2006), okskarbazepin monoterapisi alan beş hastada gebelik sırasında ve sonrasında okskarbazepin ve onun aktif metabolitleri, R-(-)- ve S-(+)- monohidroksi türevleri (MHD) ve ek olarak diğer metabolit karbamazepin-10,11-trans-dihidrodiol (DHD) ölçmüşler ve S-(+)- MHD plasmada en fazla bulunan aktif bileşik olarak saptanmıştır.⁶ Okskarbazepin ve aktif metabolitlerin konsantrasyonunun gestasyonel period boyunca düştüğü ve doğumdan sonra belirgin şekilde arttığı, en düşük düzeyin 20. haftadan sonra gözlemlendiği bildirildi. Ancak ilk çalışmada kan örnekleri doğumdan hemen sonra sistematik olarak toplanmadığı için, diğer çalışmada ise gebelik öncesi değer bilinmediği için MHD klirensinin doğumdan sonra hangi noktada normale döndüğü veya gebelik sırasında aktif metabolit konsantrasyonundaki azalmaya göre gebelik sonrasında konsantrasyonda görülen artmanın, gebelik öncesi normal basal değer üzerinde olup olmadığı belirsiz olarak kalmıştır. Bizim hastalarımızın sadece birinde doğumdan sonra 12.günde nöbet gözlenmiş izleyerek 3 yıl süresince nöbetsiz kalmıştır.

Artmış klirensin altta yatan nedeni bilinmemektedir. Birkaç çalışmada lamotrijinin gebelik sırasında plazma düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir.^{10,11} Bu azalma nöbet rekürrensine neden olabilir ve daha sık olarak doz ayarına ihtiyaç duyulabilir. Bu değişiklik, lamotrijinin karaciğerde glukuronik asitle konjugasyonunun artması ile ilişkili olarak lamotrijin klirensinin belirgin şekilde artışına bağlıdır.¹⁰ Okskarbazepinin başlıca farmakolojik etkisinden

sorumlu aktif monohidroksi türevi (MHD) lamotrijin ile ortak eliminasyon yolunu paylaşır. Böylece gebeliğin her iki ilaın metabolizmasını benzer şekilde etkilediği varsayılabilir. Serum konsantrasyonundaki değişiklikler, olasılıkla gebelikle birlikte olan hormonal değişikliklere sekonder olarak metabolik klirensindeki artmaya bağlıdır.¹² Farmakokinetik değişikliklerin diğer açıklaması azalmış absorpsiyon ve düşük protein bağlanması olabilir. Ancak okskarbazepin, oral alımı izleyerek hemen tamamen emilir ve proteine bağlanma oranı yaklaşık %40'dır.¹ Bu mekanizmaların gebelik sırasında farmakokinetik değişiklere neden olması olası değildir.

Bu nedenle klinik yanıt ve plazma MHD konsantrasyonun, gebelik ve puerperium sırasında dikkatli şekilde monitorize edilmesi gerekir. MHD konsantrasyonunda düşme nöbet sıklığında artma ile sonuçlanabilir ve daha sık doz ayarlanmasına ihtiyaç gösterebilir.

Çalışmamızda hastalarda okskarbazepin düzeyi bakılmadığı için gebelik öncesi, gebelik sırasında farklı trimesterlerde ve gebelikten sonra nöbet kontrolündeki değişikliklerle ilaç kan düzeyinin karşılaştırması yapılamamıştır.

Okskarbazepinin teratojenik etkisi bilinmemektedir. Birkaç çalışmada az sayıda gebe üzerinde okskarbazepinin teratojenik etkisi değerlendirilmiştir. Meischenguiser ve ark.⁹, okskarbazepin monoterapisi alan 35 hastanın çocuklarında malformasyon saptamazken, okskarbazepin politerapisi alan annelerden doğan 20 çocuktan sadece birinde (fenobarbital ile kombine tedavi olarak) kardiyak malformasyon, Sabers ve ark.¹³, 37 gebelik arasından bir olguda okskarbazepin monoterapisi ile ve bir olguda okskarbazepin politerapisi (lamotrijin ile kombine olarak) ile ilişkili olarak kardiyak malformasyon (ventriküler septal defekt), Kaaja ve ark. (14), okskarbazepin monoterapisi alan 9 gebelik arasından bir olguda multistik böbrek, hidronefroz, hidroureter ve anterior anus malformasyonu, Artama ve ark.¹⁵ okskarbazepin monoterapisi alan 99 hasta arasından sadece bir olguda ürogenital malformasyon bildirdiler. Antiepileptik ilaçlara maruz kalmamış çocuklardaki malformasyon riski referans alındığında, okskarbazepin ile ilişkili malformasyon için odds oranı 0.36 olarak saptandı. Bu oran karbamazepin için 0.99, fenitoin için 0.95, valproik asit için 4.18 olarak bildirildi.¹⁵

2005 yılına kadar basılmış okskarbazepin kullanan hastalarda gebelik seyri ile ilgili çalışmaları gözden geçiren bir makalede,

okskarbazepin monoterapisi alan 248 gebenin altısında (%2.4) ve kombine tedavi alan 61 hastanın dördünde (%6.6) malformasyon bildirilmiştir.¹⁶ Bildirilen gebelik sayıları kesin sonuca varmak için yetersiz olmakla birlikte, okskarbazepin monoterapisinin diğer antiepileptik ilaçlarla karşılaştırıldığında malformasyon için artmış risk taşımadığını düşündürmüştür. Bizim hastalarımızın çocuklarının hiç birinde doğum sonrası major malformasyon saptanmamıştır. Sadece bir çocuktan 3 yaşına geldiğinde bilateral ingiunal herni görülmüş, ancak bunun okskarbazepin tedavisine maruz kalma ile ilişkisi tam olarak belirlenememiştir.

Antiepileptik ilaçların teratojenik etki mekanizması henüz tam açıklanamamıştır. Ancak karbamazepin ile oluşan doğum defektlerinin bir ölçüde oksidasyon ile oluşan epoksid metabolitine bağlanabileceği düşünölmüştür.¹⁷ Okskarbazepin gibi okside olmayan antiepileptik ilaçlar, potansiyel olarak daha düşük fetal malformasyon riski ile birlikte olabilir.

Sonuç olarak, ilk trimesterden sonra nöbet kontrolünün bozulması ve gebelik sırasında antiepileptik ilaç sayısında veya dozunda artma okskarbazepin tedavisinde sık göröür. Bununla birlikte teratojenik etki potansiyeli muhtemelen azdır. Az sayıda hasta üzerinde yaptığımız bu gözlemlerin, daha çok sayıda epileptik gebede, prospektif olarak gebelik öncesi, gebelik sırasında ve gebelik sonrasında klinik ve ilaç kan düzeyleri sonuçlarını karşılaştırmaya imkan verecek çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? Clin Pharmacokinet 2006;45:1061-75.
2. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. Lancet Neurol 2005;4:781-86.
3. Kaneko S, Battino D, sAndermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. Epilepsy Res 1999;33:145-158.
4. Commission on Genetics, Pregnancy and the Child, International League against Epilepsy. Guidelines for the care of woman of childbearing age with epilepsy. Epilepsia 1993;34:588-589.
5. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. Neurology 2006; 67:1497-9.
6. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C, Atakli D, Specchio LM, Neve AL, Gatti G, Perucca E. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. Epilepsia. 2006;47:504-9.

7. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1023-1042.
8. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354-60.
9. Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav* 2004;5:163-7.
10. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rempel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-255.
11. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004;62:292-295.
12. Perruca E. Drug metabolism in pregnancy, infancy, and childhood. *Pharmacol Ther* 1987;34:129-143.
13. Sabers S, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, Alving J, Dahl M, Ankerhus J, Mouritzen Dam A. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scan* 2004;109:9-13.
14. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*. 2003;60:575-9.
15. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005;64:1874-8.
16. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21:693-701.
17. Bennett GD, Amore BN, Finnell RH, et al. Teratogenicity of carbamazepine-10, 11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1237-42.