

Gebelikte Epilepsi Tedavisinde Yeni Nesil Antiepileptik İlaçlar

The Usage Of New Generation Antiepileptic Drugs During The Pregnancy

Nilgün Erten¹, Züleyha Erişgin²

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Giresun

²Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Giresun

Yazışma adresi: Nilgün ERTEN, Nizamiye yerleşkesi Orhan Yılmaz Caddesi Mumcular sokak No:1/1
Merkez Giresun Tel:05438264330 Email:nderten@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 28.09.2013

Kabul tarihi / Accepted: 26.11.2013

Özet

Epilepsi toplumda sık görülen bir hastalıktır. Hem anne hem de bebeğin hayatını ilgilendiren gebelik sürecinde, epilepsi gibi kronik bir hastalığın takibi ayrı bir önem taşımaktadır. Bu yazıda; gebelikte epilepsi hastalığının seyri, tedavide yeni nesil antiepileptik ilaçların kullanımı, bu ilaçların fetus üzerine etkileri ve farmakokinetiklerindeki değişikliklere değinilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, gebelik, antiepileptik ilaçlar

Abstract

Epilepsy is a common disease in the community. Chronic illness, such as epilepsy that has been concerning the lives of both mother and baby during pregnancy, following-up is getting more important. In this paper, the course of epilepsy during pregnancy, usage of new- generation antiepileptic drugs for treatment of epilepsy, the effects of these drugs on the fetus and changes of pharmacokinetic are mentioned.

Key words: Epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs

Giriş

Epilepsi popülasyonun %1'den fazlasını etkileyen yaygın bir hastalıktır (1). Antiepileptik tedavi alanların yaklaşık üçte biri üreme çağındadır (1). Gebe kadınların ise yaklaşık %0.3-0.7'si epilepsi hastasıdır (2). Epilepsili kadınların üçte birinde, gebelik sırasında nöbet aktivitesi artmaktadır (3). Özellikle fokal epilepsisi olan veya çoklu antiepileptik ilaç tedavisi uygulanan gebelerde nöbet geçirme riski oldukça yüksektir (4). Ancak epilepsi hastası olan gebelerin yaklaşık yarısının bu dönemde nöbet geçirmediği görülmüştür (5,6). Epilepsili gebe kadınlarda preeklamsi, sezeryan ile doğum, kanama ve erken doğum

riskinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (5). Gebelik ve epilepsi klinikte takibinde zorlanılan hassasiyet gösterilmesi gereken bir durumdur. Gerek gebelik döneminde, antiepileptik ilaçların farmakokinetiğinde gelişen değişikliklerden kaynaklandığı düşünülen nöbet kontrolünün zorluğu, gerekse kullanılmakta olan antiepileptik ilaçların teratojenik risk barındırma ihtimali hasta takibinde sıkıntı yaratan sorunlardır. Bu derlemeyle bazı sorulara cevap aranmaya çalışılmıştır.

Gebelikte Nöbet Kontrolünün Önemi

Gebelikte kontrol edilemeyen konvülsif nöbetler antiepileptik ilaç tedavisinden daha fazla teratojenik potansiyele sahiptir (1). Gebelikte geçirilen epileptik

nöbetlerin erken doğum sıklığında ve düşük doğum ağırlıklı bebek görülme oranlarında artışa neden olduğu bilinmektedir (7,8). Gebelerde epileptik nöbetin uteroplasental hipoksiye neden olduğu bunun da fetal hipoksi, kalp atımlarında yavaşlama, periventriküler hemoraji, fetal ölüm veya erken doğuma neden olabildiği rapor edilmiştir (7,9). Status epileptikus hem annenin hem de fetusun hayatını tehdit eden önemli bir sorundur. Gebelikte nöbet kontrolü; özellikle de kompleks parsiyel ve tonik klonik nöbet kontrolü önemlidir. Fetusun prenatal dönemde maruz kaldığı hipoksiye bağlı iskemik beyin hasarı yüksek oranda morbidite veya mortalite ile sonuçlanmaktadır. Prenatal ve perinatal iskeminin beyin maturasyonunu ciddi oranda etkilediği ve bunun da önemli nörolojik hastalıklara yol açtığı iyi bilinmektedir (10). Bir çalışmadan elde edilen sonuca göre, gebelik sırasındaantiepileptik ilaç kullanmayan kadınların majör konjenital malformasyonlu bebek doğurma oranlarının, gebelikte politerapi uygulanan kadınlarınkiyle hemen hemen aynı olmakla birlikte monoterapi uygulanan kadınlarınkinin neredeyse iki katı olduğu gösterilmiştir (11). Bu nedenle epilepsili kadınların gebelik süresince ilaç tedavilerine devam etmeleri önerilmektedir.

Gebelik ve Antiepileptikler

Gebelik sırasındaantiepileptik ilaç kullanan kadınların oranı yaklaşık % 0.3-0.4 'dür (1,11). Antiepileptik ilaçlar, fetal malformasyonların en yaygın sebepleri arasındadır (12). Özellikle ilk trimesterdeantiepileptik ilaca maruz kalanlarda konjenital malformasyon gelişme riski artar (8). Antiepileptik ilaçların hücre proliferasyonu, nörogenez, migrasyon, programlanmış hücre ölümü, miyelinizasyon ve sinaptojenezis üzerine etkili olduğu ve normal beyin gelişiminde

sapmalara yol açtığı gösterilmiştir (12). Başlıca fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital gibi gelenekselantiepileptik ilaçların teratojenite ile ilişkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur. Değişikantiepileptik ilaçlarla yapılan bir değerlendirmede monoterapide en yüksek konjenital malformasyon gelişme riski valproik asit, fenobarbital kullanımında iken en düşük konjenital malformasyon gelişme riski lamotrijin ve levetirasetam kullanımında bulunmuştur (13). Anne kanında ilaç düzeyindeki artış ve kombineantiepileptik ilaç kullanımının konjenital malformasyon riskini artırdığı görülmüştür (12). Valproik asit gibi eski jenerasyonantiepileptik ilaçların yeni jenerasyonantiepileptik ilaçlara göre konjenital malformasyon geliştirme riski daha yüksektir (10). Konjenital malformasyon gelişme riski açısından monoterapinin politerapiden daha güvenli olduğu pek çok çalışmayla gösterilmiştir (8,14,15). Bazı hayvan deneylerinde lamotrijin ve gabapentin gibi yeni ajanların teratojenik etkisi gösterilmemiştir (16). Epilepsili kadınların bebeklerinde konjenital malformasyon görülme sıklığı genel popülasyonla kıyaslandığında 2-3 kat daha fazladır (1). En yaygın tanımlanmış majör malformasyonlar; konjenital kalp hastalığı, yarık damak ve/veya yarık dudak, ekstremitte anomalileri, genitoüriner malformasyonlar ve nöral tüp defektidir. Nöral tüp defekti yapılan çalışmalarla daha çok valproik asit ve karbamazepin tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (1,13). Antiepileptik ilaçların neden olduğu en sık görülen minör anomaliler ise gözlerde epikantal katlantılar, hipertelorizm, düşük kulaklar, uzun filtrum, mikrostomi, çıkık alt dudak, distal parmak ve/veya tırnak hipoplazisi şeklinde sıralanabilir(1).

Gebelikte Değişen İlaç Farmakokinetiği

Gebelikte vücutta meydana gelen bazı fizyolojik

değişiklikler antiepileptik ilaçların kan düzeyleri üzerinde etkili olmaktadır. Örneğin renal kan akımı ve dolayısıyla glomerül filtrasyon hızı %50-80 oranında artmaktadır (17). Gebelikte artmış östrojen seviyesi ilaç glukronidasyonunu hızlandırmaktadır. Bu nedenle birinci ve ikinci trimesterde daha fazla olmakla birlikte son trimesterde göreceli olarak azalan ilaç seviyesinde değişiklikler gözlenmektedir (18). Ek olarak bazı ilaçların metabolizmasında etkili olan CY P450 enzim aktivitesi artmaktadır (19). Azalan serum albümin konsantrasyonu proteine bağımlı antiepileptik ilaçların konsantrasyonları üzerinde etkilidir. Ayrıca artmış plazma volümü de antiepileptik ilaç konsantrasyonu üzerinde göreceli azalmaya neden olmaktadır (17). Gebelikte nöbet kontrolünün sağlanması için kan ilaç düzeyi takip edilmeli ve gereğinde doz titrasyonuna gidilmelidir (20).

Gebelikte Folik Asit Kullanımı

Folik asit santral sinir sistemi gelişiminde gereklidir, özellikle hızlı hücre bölünmesinin olduğu gebeliğin ilk trimesterinde önemlidir. Folik asit eksikliği olan gebelerin bebeklerinde, düşük doğum ağırlığı, prematür doğum, nöral tüp defekti gibi ciddi risklerin görülme sıklığı artmaktadır. Gebelik öncesinden başlayarak, gebelikte devam eden folik asit desteğinin, intrauterin dönemde antiepileptik ilaca maruz kalan çocukları, kognitif bozulmaya karşı da koruduğu düşünülmektedir (21). Epilepsisi olan hamile kadınlara 0.4-0.5 mg/gün folik asit desteği önerilmektedir. Özellikle valproik asit ve karbazepin kullanan ve nöral tüp defekti görülme riski yüksek olan gebelere ise 4-5 mg/gün dozunda folik asit takviyesi önerilmektedir (22).

Gebelik Ve Emzirme

Antiepileptik ilaçlar değişik derecelerde de olsa

süte geçmektedir (23). Proteine düşük oranda bağlanan antiepileptiklerde süte pasif geçiş yaygındır (17). Lamotrijin, gabapentin ve topiramatin sütteki konsantrasyonları neredeyse anne serum konsantrasyonuna yakındır (24,25). Yenidoğandaki antiepileptik ilaç konsantrasyonunu belirlemede sadece anne sütündeki ilaç miktarı değil yenidoğanın metabolik kapasitesi de önemlidir. Yenidoğanda ilaçların glukronidasyonu uzun sürerken, böbrek fonksiyonları da tam değildir (26). Bu yüzden yenidoğanın yakın klinik takibi gerekmektedir. Başlıca sedasyon ve güçsüzlük gibi spesifik olmayan nadir yan etkiler rapor edilmiştir (23). Antiepileptik ilaç kullanan annelerin emzirmelerinin teşvik edilmesi gerekir. Antiepileptik ilaç alındıktan hemen sonra sütteki ilaç düzeyinin minimum seviyede olduğu düşünülür. Bu dönem emzirmek için uygun bir zamanlamadır.

Postpartum Dönemde Epilepsi

Gebeliğin neden olduğu ilaç düzeyindeki değişiklikler postpartum dönemde hızla eski haline döneceği için hastayı aşırı dozdan korumak amacı ile ilaç serum düzey takibi ve yakın klinik gözlem önerilmektedir (20). Epilepsili kadınlarda postpartum depresyon insidansı da yüksektir (27). Bir çalışmada epilepsili kadınların doğum sonrası çocuk bakımında yetersiz bilgi ve beceriye sahip oldukları ortaya koyulmuştur (28).

Gebelik Ve Yeni Nesil Antiepileptik İlaçlar

Yeni nesil antiepileptik ilaçlar etkinlik açısından klasik antiepileptik ilaçları aratmamaktadırlar. Ayrıca tolere edilebilme açısından klasik antiepileptik ilaçlardan daha avantajlıdırlar. Klasik antiepileptik ilaçlarla yapılmış pek çok çalışma bu ilaçların teratojenite açısından yüksek riske sahip olduklarını göstermiştir. Bu da klinisyenleri gebelerde epilepsi tedavisinde anne ve fetus için daha güvenli olduğu düşünülen yeni nesil antiepileptik

ilaçlara yönlendirmiştir. Bu çalışma da yeni nesil antiepileptik ilaçlardan bazıları ele alınacaktır.

Lamotrijin (LTG)

Şu ana kadar gebelerde en çok tercih edilen ve üzerinde en çok çalışılan yeni nesil antiepileptik ilaçlardan biridir. Bir çalışmada monoterapi alan gebelerden sadece %37'sinin yeni nesil antiepileptik ilaç kullandığı, bunların da %75'inin LTG olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada günde 300 mg'dan daha az dozda LTG monoterapi uygulanan annelerin bebeklerinde düşük malformasyon oranı bulunmuş (29). Başka bir çalışmada LTG kullanan gebelerin konjenital malformasyonlu bebek doğurma oranı %6.5' iken kontrol grubunda bu oran %3-5 arasında bulunmuştur (30). Antiepileptik ilaçların verbal ve nonverbal kapasite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada LTG kullanan annelerin çocuklarının hem verbal hem nonverbal kapasitelerde diğer antiepileptik ilaçları kullanan annelerin çocuklarına göre daha iyi oldukları bildirilmiştir (21). Yapılan çalışmalarda LTG' inin ratlarda fetal folik asit seviyesini azalttığı ancak insanlarda bu azalmanın olmadığı gösterilmiştir. Yine de LTG kullanan kadınlarda günde 4-5 mg folik asit desteği faydalı olacağı düşünülmektedir. LTG gebelikte serum konsantrasyonu normalin %40-60'ı azalırken, doğumdan sonra 1-2 haftada hızla gebelik öncesi seviyeye döner (24,31). Bazı çalışmalarda gebeliğin erken döneminde artmış renal atılımının hızlı LTG konsantrasyon düşüşünden sorumlu olduğu düşünülmüştür (18). Gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki LTG konsantrasyon düşüşünün ise östrojenin indüklediği glukuronidasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (32). Gebelikte serum LTG konsantrasyonundaki azalma nedeniyle nöbet kontrolünde zorluklar rapor edilmiştir (31).

Doğumdan sonra serum LTG konsantrasyonunda olabilecek hızlı artış nedeni ile annenin ve yenidoğanın gereksiz toksik doza maruz kalmasını önlemeye yönelik ayarlamalar yapılmalıdır (33). Teratojenite açısından nisbeten güvenli bir seçim olduğu düşünülse de farmakokinetik profili yüzünden gebelikte kullanımı zor olabilmektedir ve yakın takip gerektirmektedir. Bebeklerde yirmi aylık olana kadar düşük glukuronidasyon kapasitesi olmasından dolayı LTG birikimi olabilmektedir (34). LTG kullanan anne tarafından emzirilen bir süt çocuğunda 16 apne epizodu tanımlanmıştır (35).

Levetirasetam (LEV)

Levetirasetam (LEV) geniş spektrumlu, plazma proteinine düşük oranda bağlanan, hemen hemen hiç ilaç etkileşimi olmayan, lineer kinetiği olan, prenatal güvenli profili olduğu düşünülen yeni nesil ilaçlardandır (36). Epidemiyolojik bir çalışmada gebelik döneminde monoterapi LEV kullanan gebelerin bebeklerinde herhangi bir konjenital malformasyona rastlanılmadığı bildirilmiştir (37). Bu nedenlerle gebelikte hem monoterapi hemde politerapide kullanılabilir iyibir ilaçtır (38). LEV proteine az bağlanır bu yüzden serum konsantrasyonunun albümin değişikliklerinden etkilenmesi beklenmez (17). Oral yolla alınan dozun en az dörtte biri hidrolizasyonla kanda metabolize olurken geri kalanı genelde değişmeden idrarla atılır (39). Gebelikte klirensinin önemli ölçüde arttığı açıktır. Bazı vaka serilerinde gebelikte serum konsantrasyonunun bazal seviyesinin % 40' ından daha fazla azaldığı gösterilmiştir (40,41). Doğumdan sonra birinci haftada serum seviyesi normale döner (42). LEV anne sütüne önemli miktarda geçer. Sütteki ortalama LEV konsantrasyonu ile anne serum konsantrasyonu oranı aşağı yukarı eşittir (41). Süt çocuğunun LEV serum konsantrasyonu 10-15µmol/l 'nin altında ölçüldüğünde kliniğinde önemli bir yan

etki görülmemiştir (41,43).

Okskarbazepin (OXC)

Oral alımdan sonra neredeyse tamamı hızla farmokolojik olarak aktif olan monohidroksikarbazepine metabolize olur (44). Monohidroksikarbazepinin aşağı yukarı %40'ı proteine bağlanır (45). Gebelik sırasında artmış östrojen seviyesi tarafından indüklenen glukuronidasyon nedeni ile OXC konsantrasyonu en az % 36 oranında azalır (46,47). Serum OXC konsantrasyonu doğum sonrası birkaç haftada gebelik öncesi seviyesine döner (48). Anne sütü konsantrasyonu ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda süt çocuğunun serum konsantrasyonunun az olmasına rağmen anne sütündeki miktarın anne serum konsantrasyonuna oranı yaklaşık 0.5-1' dir. Bu çalışmalarda süt çocuğunda ilaçtan kaynaklanan bir yan etki gözlenmemiştir (49,50). İnsan dozunun yaklaşık 20-40 katı OXC verilen hamile farelerde konjenital malformasyonda artışa rastlanmamıştır (51). Bir çalışmada ratlarda organogenez esnasında insanda önerilen maksimum dozun 4 katına kadar çıkan dozlarda OXC verilmiş ve bunun sonucunda kraniyofasiyal, kardiyovasküler ve iskelet malformasyonlarında artış gösterilmiştir. Tavşanlarda yapılan çalışmada ise maksimum insan dozunun 1.5 katına kadar çıkmış ve sonuçta fetal kayıplarda artış olmasına rağmen teratojenite ile ilişkisi bulunamamıştır. Ratlarda yapılan bir başka çalışmada, gebeliğin preimplantasyon, implantasyon ve organogenez dönemlerinde OXC uygulamasının yenidoğan üzerinde herhangi bir teratojeniteye neden olmadığı, beyin gelişimi ve dopaminerjik nöron sayısı üzerinde olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir (52). Başka bir çalışmada 1. trimesterde OXC ile tedavi gören 12 anneden

3'ünün gebeliği başarısızlıkla sonuçlanmış ve diğer 9 annenin bebeklerinde ise herhangi bir konjenital malformasyon görülmemiştir (53).

Topiramate (TP)

Sadece %20-30'u metabolize olur. Geri kalanı değişmeden idrarla atılır. Böylece gebelikte artmış renal kan akımı TP' in artmış renal klirensine neden olabilir. Bu da serum konsantrasyonunda azalmayı beraberinde getirir (17). Gerçekten de çalışmalarda gebelikte TP serum konsantrasyonunun %30-40 oranında azalmış olduğu bulunmuştur ve gebelik boyunca ilaç kan düzeyinin yakından takibi önerilmiştir (54,55). Sıçan ve tavşanlara organogenez dönemlerinde, insanlara önerilen dozdan daha düşük dozlarda TP verilerek yapılan bir çalışmanın sonucunda artmış fetal mortalite ve teratojenite gösterilmiştir (52). İlk veriler intrauterin TP maruziyetinde yarı damak ve hipospadias gibi konjenital malformasyonlar için riskin arttığı (13,29,56) ve düşük doğum ağırlığına neden olabileceği bulunmuştur (57). Süt çocuklarında çok düşük konsantrasyonlarda bulunmuş ve buna bağlı yan etki tespit edilmemiştir (58,59).

Gabapentin (GBP) ve Pregabalin (PGB)

GBP ve PGB böbrekler tarafından değişmeden atılırlar (60). Gebelik esnasında renal kan akımı %50-80 oranında arttığı için bu ilaçların serum konsantrasyonları hayli azalabilir (17). Bir çalışmada aktif transplental transport yolu ile fetusta GBP birikimi not edilmiştir. Ortalama umbilikal kort/plazma konsantrasyon oranının 2 olduğu bulunmuştur (25). Sıçan ve tavşanlarla yapılan bazı çalışmalarda GBP' in gelişimsel toksisiteye neden olmadığı görülmüştür (52,61). Bir çalışmada hamile sıçanlara, insana önerilen dozun 4 katına kadar GBP verilmiş. Bunun sonucunda iskelet yapısında ciddi ossifikasyon bozukluğu not edilmiştir. Tavşan çalışmasında ise fetal kayıplarda artış olmasına

rağmen malformasyon görülme sıklığında artış görülmemiştir (52). Bir insan çalışmasında prenatal GBP maruziyetinde fetal malformasyon riskinin artmadığı gösterilmiştir (62). Onbir gebe kadına birinci trimesterlerinde GBP verilmiş ve doğum sonunda bebeklerinde konjenital anomali olmadığı bildirilmiştir (63). GBP' in ortalama süt/plazma konsantrasyonu oranı yaklaşık birdir. Süt çocuğunda ise anne serum konsantrasyonunun %1.3-3.8' i olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmalar süt çocukları için GBP' in güvenli olduğunu destekler niteliktedir (25,64). PGB' le yapılan bir çalışmada ise anne sütüne büyük ölçüde geçtiği ama süt çocuğunda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (65).

Diğer Yeni Nesil Antiepileptik İlaçlar

Zonisamid (ZNS), tiagabin, vigabatrin, felbamat, stripentol, rufinamid gibi 2. kuşak diye nitelendirilen ilaçlar bu grup için sıralanabilir. Bu ilaçlardan vigabatrin West sendromu, stripentol Dravet sendromu, rufinamid ise Lennox Gestau sendromunun tedavisinde tercih edilir (17). Gebelikte zonisamidin (ZNS) farmokokinetiği ile ilgili tatmin edici bir çalışma yoktur. Ancak gebelikte ZNS klirensinin arttığı ve konsantrasyonunun azaldığını destekleyen bir olgu sunumu mevcuttur. Bu olgunun ZNS dozu nöbet kontrolünün sağlanması için 200-300 mg/güne kadar arttırılmıştır (66). İki vakalık başka bir çalışmada ise postpartum 9. günde serum ZNS konsantrasyonunda ılımlı bir yükselme tanımlanmıştır (67). ZNS anne sütüne yüksek oranda geçer. Bu oran anne serum

konsantrasyonundakine eşit düzeydedir. ZNS kullanan annelerin emzirmeleri ile ilgili şu ana kadar sınırlı sayıda vaka rapor edilmiş ve bu vakalarda yan etkiye rastlanmamıştır (67,68). Bunların dışında 3. jenerasyon diye nitelenebilecek ilaçlar mevcuttur. Bu ilaçlar ise retigabin, lakosamid ve eslikarbazepin şeklinde sıralanabilirler (69).

Sonuç

İkinci kuşak antiepileptik ilaçların gebelikte kullanımı yaygınlaşmaktadır. Gerek teratojenite riski, gerekse gebelik sırasında gelişen fizyolojik nedenlerden kaynaklanan ilaç farmokokinetiğinin değişmesi ile nöbet kontrol zorluğu yüzünden, gebelikte antiepileptik tedavi takibi sıkıntılı bir konudur. Yapılan pek çok sistematik çalışmaların neticesinde LTG fetal açıdan güvenli görünmekle birlikte farmakokinetik değişkenliği nedeni ile gelişebilecek komplikasyonlar açısından sıkı tedavi takibi gerektirmektedir. Elde edilen tecrübeler ışığında gebelikte LEV ve OXC kullanımı ümit vaat etmekle birlikte TP kullanımı ile ilgili ciddi endişeler devam etmektedir. GBP ülkemizde antiepileptik endikasyonlardan ziyade nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilmektedir. Ancak gerek antiepileptik etkisi ve gerekse nöroprotektif etkisi nedeni ile epilepsi hastalarında özellikle de gebelik planlayan epilepsili hastaların tedavisinde daha çok yer alması gerektiği kanısı doğmuştur. Gebelik döneminde yaşanabilecek komplikasyonlar ve antiepileptik ilaçlara bağlı teratojenite riskini en aza indirmek için hekim ile işbirliği içerisinde planlı bir gebelik, etkili ilacın mümkün olan en düşük dozda kullanılması ve folik asit kullanımı gibi tedbirler alınmalıdır.

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

1) Adab N, Tudor Smith C, Vinten J, Williamson PR, Winterbottom JB. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD004848.
2) Brosh K, Matok I, Sheiner E, Koren G, Wiznitzer A, Gorodischer R, et al. Teratogenic determinants of first-trimester exposure to antiepileptic medications. J Popul Ther Clin Pharmacol 2011;18:e89-98.[Epub March 21, 2011].

3) Crawford P. Epilepsy and pregnancy: good management reduces risk. Prof Care Mother Child .1997;7(1):17-8.

4) Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. Neurol India. 2011;59(1):59-65.

5) Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. Seizure. 2009;18(3):163-166.

6) Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H,

Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: Obstetric and neonatal outcome of a controlled study. Seizure. 2010;19(2):112-119.

7) Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy-a matter of importance for the baby? J Neurol. 2013;260(2):484-488.

8) Cassina M, Dilaghi A, Gianantonio ED, Cesari E, Santis

- MD, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reproductive toxicology*. 2013 Aug;39:50-7.
- 9) Lima DC, do Vale TG, Arganaraz GA, Varella VPP, Filho RF, Cavalheiro EA et al. Behavioral evaluation of adult rat exposed in utero to maternal epileptic seizures. *Epilepsy and Behavior*. 2010;18(1-2):45-49.
- 10) Hossain MA. Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. *Epilepsy Behav* 2005;7(2):204-13.
- 11) Kulaga S, Sheehy O, Zargazadeh AH, Moussally K, Be'rad A. Antiepileptic drug use during pregnancy: Perinatal outcomes. *Seizure*. 2011;20(9):667-672.
- 12) Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Research*. 2010;88(1): 11-22.
- 13) Diaz HS, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Are newer antiepileptic drugs associated with improved safety in pregnancy compared to older antiepileptic drugs? *Epilepsy Currents*. 2013; 13(1):15-16.
- 14) Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Curr Neurol. Neurosci Rep* 2002;2(4):373-8.
- 15) Martinez FM, Pena MP, Pe' rez Lopez-Fraile I, Castro Vilanova MD, Escartin SA, Martin MM, et al. Malformations and fetal death in the Spanish antiepileptic drug and pregnancy registry: results at 6 years. *Neurologia* 2009;24(6):360-5.
- 16) Lowe SA. Anticonvulsants and drugs for neurological disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2001; 15(6): 863-876.
- 17) Arne Reimers, Eylert Brodtkorb. Second-Generation Antiepileptic Drugs and Pregnancy: A Guide for Clinicians. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(6):707-717.
- 18) Reimers A, Helde G, Bråthen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N 2-glucuronide during pregnancy: the significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res*. 2011;94(3),198-205.
- 19) Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin. Pharmacokinet*. 2005; 44(10):989-1008.
- 20) Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure*. 2008;17(2),160-5.
- 21) Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*. 2011; 134(Pt 2),396-404.
- 22) Wilson RD, Davies G, Désilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25(11):959-73.
- 23) Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breastfeeding of infants advisable for epileptic mother taking antiepileptic drugs? *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2010;64(5):5-468.
- 24) Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000;41(6):6-713
- 25) Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia*. 2005;46(10):10-1624
- 26) Blackburn ST. Renal function in the neonate. *J. Perinat. Neonatal Nurs*. 1994;8(1):1-47.
- 27) Galanti M, Newport JD, Pennell PB, Titchner D, Newman M, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: Influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy & Behavior*. 2009;16(3):426-430.
- 28) Saramma PP, Sarma PS, Thomas SV. Women with epilepsy have poorer knowledge and skills in child rearing than women without epilepsy. *Seizure*. 2011;20(7):575-9.
- 29) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):7-617
- 30) Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000;182(1 pt 1):159-163
- 31) Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2005;65(3):3-188.
- 32) Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(6):6-1080
- 33) Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol. Scand*. 2012;126(1):1-4.
- 34) Miyagi SJ, Collier AC. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab. Dispos*. 2007;35(9):9-1592.
- 35) Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Småbrekke L, Vorren S. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann. Pharmacother*. 2009;43(11):11-1897.
- 36) Perucca E and Johannessen SI. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come? *Epileptic Disord*. 2003;5(1):17-S26.
- 37) Vajda FJ, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs--the Australian experience. *J Clin Neurosci*. 2012;19(1):57-9.
- 38) Kim J, Kondratyev A, Gale K. Antiepileptic Drug-Induced Neuronal Cell Death in the Immature Brain: Effects of Carbamazepine, Topiramate, and Levetiracetam as Monotherapy versus Polytherapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323(1):165-73.
- 39) Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol. Ther*. 2000;85(2):2-85.
- 40) López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):372-5.
- 41) Tomson T, Palm R, Källén K, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007;48(6):1111-6.
- 42) Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure*. 2008;17(2):192-8.
- 43) Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breastmilk at birth and during lactation. *Epilepsia*. 2005;46(5):775-7.
- 44) Flesch G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin. Drug Investig*. 2004; 24(4):185-203.
- 45) Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):88-96.
- 46) Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;67(8):1497-9.
- 47) Wegner I, Edelbroek P, de Haan GJ, Lindhout D, Sander JW. Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia*. 2010;51(12):2500-2.
- 48) Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2009; 84(2-3):245-9.
- 49) Bülow P, Paar WD, von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1988; 34(3):311-3.
- 50) Lutz UC, Wiatr G, Gaertner HJ, Bartels M. Oxcarbazepine treatment during breastfeeding: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2007;27(6):6-732.
- 51) Bennett GD, Amore BM, Finnell RH, Włodarczyk B, Kalhorn TF, Skiles GL, et al. Teratogenicity of carbamazepin-10, 11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV Mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 279(3):1237-42.
- 52) Erisgin Z. Siçanlarda intrauterin oxcarbazepin ve gabapentin uygulamasının postnatal dönmendesubstantia nigradaki nöron sayısına etkileri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, Doktora Tezi, 2012.
- 53) Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand*. 1993; 87(3):224-7.
- 54) Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, Reimers A, Lillestøl KM, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia*. 2009;50(3):480-5.
- 55) Ohman I, Sabers A, de Flon P, Luef G, Tomson T. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2009;87(2-3):124-9.
- 56) 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.
- 57) Ornoy A, Zvi N, Arnon J, Wajnberg R, Shechtman S, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following topiramate treatment: a study on 52 pregnancies. *Reprod. Toxicol*. 2008;25(3):388-9.
- 58) Ohman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia*. 2002; 43(10):1157-60.
- 59) Gentile S. Topiramate in pregnancy and breastfeeding. *Clin. Drug Investig*. 2009;29(2):139-141.
- 60) Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin. Pharmacokinet*. 2010;49(10):661-9.
- 61) Petere JA, Anderson JA. Developmental Toxicity Studies in Mice, Rats, and Rabbits with the Anticonvulsant Gabapentin. *Fundam. Appl. Toxicol*. 1994;23:585-9.
- 62) Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):310-7.
- 63) Wilton LV, Sakir S. A post-marketing surveillance study of gabapentin as add on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia*. 2002;43(9):983-92.
- 64) Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin and breastfeeding: a case report. *J. Hum. Lact*. 2006;22(4):426-8.
- 65) Ohman I, de Flon P, Tomson T. Pregabalin kinetics in the neonatal period, and during lactation. *Epilepsia*. 2011;52(6):249-50.
- 66) Oles KS, Bell WL. Zonisamide concentrations during pregnancy. *Ann. Pharmacother*. 2008;42(7):1139-41.
- 67) Kawada K, Itoh S, Kusaka T, Isobe K, Ishii M. Pharmacokinetics of zonisamide in perinatal period. *Brain Dev*. 2002;24(2):95-7.
- 68) Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Monitoring of zonisamide in human breast milk and maternal plasma by solid-phase extraction HPLC method. *Biomed. Chromatogr*. 1999; 13(5):370-2.
- 69) Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev. Neurother*. 2010;10(1):119-40.