



## Yeni Nesil Bir Antiepileptik İlaç: Levetirasetam

### A New Generation Antiepileptic Drug: Levetirasetam

Betül Kalay<sup>1</sup>, Ayper Pekmezekmek<sup>2</sup>, Burçin Ün<sup>3</sup>, Zeki Akarsakarya<sup>1</sup>, Özlem Özü<sup>1</sup>, Ata Seçilmiş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Fizyoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Bağımlılık Anabilim Dalı, Adana, Turkey

#### ABSTRACT

Epilepsy, a neuropathological disease characterized by seizures that has been known since ancient times, is now seen in nearly 50 million people all over the world. Approved by the American Food and Drug Administration (FDA) in 1999, levetiracetam, has been used as an adjunct treatment for partial seizures, and today it is also used as a monotherapeutic agent in many types of epilepsy seen in children and adults.

This medication is also used as an anti-seizure medication in pregnant women. However, while many studies have been conducted on first-generation anti-seizure drugs, there are not enough studies on the teratogenic effect of levetiracetam, this new generation anti-seizure drug. Studies on levetiracetam, which is classified as pregnancy category C according to the FDA, are limited. For this reason, levetiracetam is used in pregnant women after a benefit-risk analysis.

This review discusses the pharmacokinetics, pharmacodynamics, indications, use in children, adults and pregnant women, off-target and side effects and teratogenic effects of levetiracetam.

**Keywords:** Anti-epileptic drugs, embryo, epilepsy, pregnancy, levetiracetam.

#### ÖZET

Antik çağlardan beri bilinen, nöbetlerle karakterize nöropatolojik bir hastalık olan epilepsi, günümüzde tüm dünyada 50 milyona yakın insanda görülmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1999 yılında parsiyel nöbetlerde ek tedavi olarak onaylanan levetirasetam, günümüzde çocuklarda ve yetişkinlerde görülen birçok epilepsi türünde bir monoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır.

Bu ilaç aynı zamanda gebe kadınlarda bir anti nöbet ilaç olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber birinci jenerasyon anti nöbet ilaçlarda birçok sayıda çalışma yapılmışken, bu yeni nesil anti nöbet ilaç olan levetirasetamın teratojenik etkisine ilişkin yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. FDA'ya göre gebelik kategorisinde C olarak sınıflandırılan levetirasetam üzerine yürütülen çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle levetirasetam gebelerde yarar-zarar analizi yapılarak kullanılmaktadır.

Bu derleme, bir anti nöbet ilaç olan levetirasetamın farmakokinetiğini, farmakodinamiğini, endikasyonlarını, çocuk ve yetişkin bireylerde ve gebelerde kullanımını, yan etkilerini ve teratojenik etkilerini ele almaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Anti nöbet ilaçlar, embriyo, epilepsi, gebelik, levetirasetam.

#### Giriş

Epilepsi, antik çağlardan bugüne kadar önemini koruyan, nöbetlerle kendini gösteren santral sinir sistemi hastalıklarından birisi olmuştur<sup>1</sup>. Tüm dünyada epilepsiden muzdarip 50 milyona yakın insan bulunmaktadır<sup>2</sup>. Buna rağmen epidemiyolojik çalışmalar çok sınırlı sayıdadır<sup>2</sup>. Bu hastalık her bir bireyde farklı belirtiler göstererek ortaya çıkabilmektedir.

Epilepsi hastalığı insan varlığı kadar eski olup epilepsinin tarihi antik döneme kadar uzanmaktadır<sup>4</sup>. Epilepsi hastalığına dair ilk kayıtların Babil ve Asur kaynaklarında MÖ 2000, Mısır kaynaklarında ise MÖ 1500 yıllarına kadar dayandığı bilgisi yer almaktadır<sup>4,5</sup>. Birçok eski kaynak, epilepsinin tanrıların gazabından dolayı oluştuğunu ya da kötü bir alamet olduğu yazmaktadır<sup>1,6</sup>.

Yunan tıp doktoru Hipokrat eski insanlarca kutsal hastalık olarak nitelenen epilepsi hastalığının aslında herhangi bir hastalıktan farklı olmadığını ileri sürmüştür<sup>7</sup>. Araştırmacılar, 2000 yıldır anlaşılabilen bu



hastalığın nedenini, belirtilerini ve tedavisini anlamaya çalışmışlardır. Bununla birlikte, epilepsi kavramını netleştiren ise İngiliz nörolog Hughlings Jackson (1835-1911) olmuştur. Ek olarak, bilişsel ve duyuşsal belirtilerin meydana geldiği ve kısmi nöbetlerin öncüsü olarak kabul ettiğimiz nöbet biçimlerini spesifik olarak tanımlamıştır. Bu tanımlamalar dinamik psikiyatrinin evrimine yol açmıştır<sup>8</sup>.

Bilimin gelişmesiyle birlikte epilepsiye olan bakış açısı değişirken, epilepsi tedavisinde kullanılan yöntemlere yaklaşım da değişmiştir. Kutsal bir hastalık olduğuna inanılan epilepsinin doğaüstü güçlerle düzeleceğine inanan insanlar, bilimsel çalışmaların artmasıyla beraber epilepsinin anti nöbet ilaçlarla tedavi edilebileceğini anlamışlardır<sup>9</sup>.

Günümüzde bu anti nöbet ilaçlardan birisi olan levetirasetam, birçok epilepsi türünün tedavisinde kullanılmaktadır<sup>10</sup>. Epilepsi tanısı konulan gebe kadınlarda da kullanımı yaygın olan levetirasetamın, fetüste etkisi günümüzde hala anlaşılammış olup, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Epilepsi Türleri

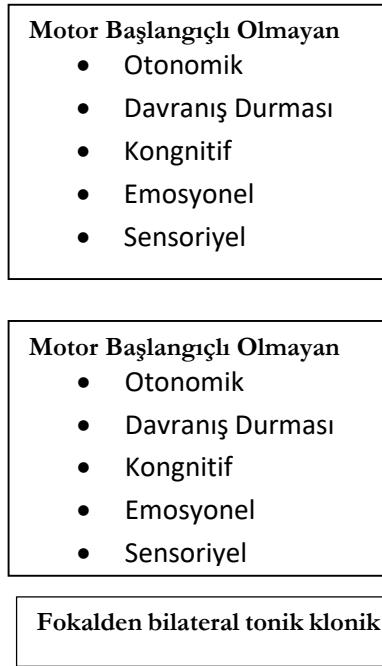
Epilepsinin tek bir hastalık olmadığı ve klinik belirtilerinin heterojen olduğu kabul edilmiştir<sup>3</sup>. Epilepsinin altında yatan travma, tümör, enfeksiyon ve dejeneratif değişimler gibi serebral hasara neden olan çeşitli fizyopatolojik mekanizmaları yansıttığı ileri sürülmüştür<sup>3</sup>. Epilepside kalıtsal faktörlerin önemli olduğu görülmekle birlikte çoğu hastada özel bir neden belirlenmemiştir<sup>3</sup>.

Epilepsi nöbetler halinde kendini gösterir. Epilepside, beyinde aşırı nörofizyolojik aktiviteye bağlı olarak kontrolsüz nöronal deşarjlar oluşur. Bu durum nöronal aktivitenin şiddetine bağlı olarak ya zorlukla fark edilecek belirtiler verir ya da ağır konvülsiyonlar şeklinde görülebilir<sup>3</sup>.

Epileptik nöbetler fokal başlangıçlı, jeneralize başlangıçlı ve bilinmeyen nöbetler olmak üzere üç türe ayrılmıştır<sup>11</sup>.

### 1. Fokal başlangıçlı nöbetler

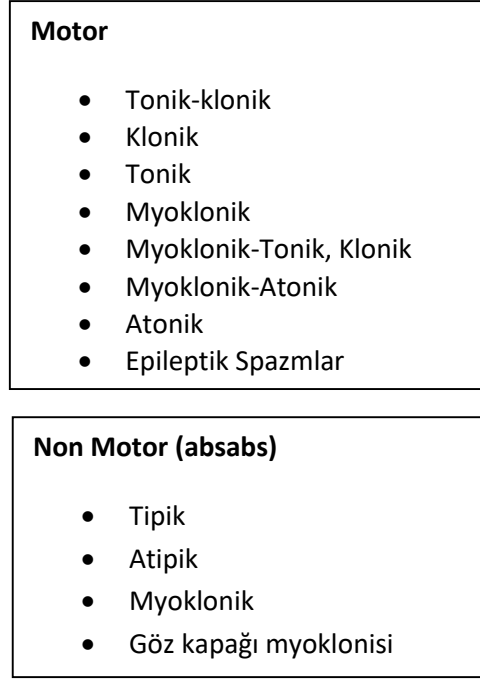
Fokal başlangıçlı nöbetler farkındalığın korunduğu basit parsiyel, farkındalığın bozulduğu kompleks parsiyel ve fokalden bilateral tonik klonik nöbetler olmak üzere üçe ayrılmaktadır<sup>12</sup> (Şekil 1).



Şekil 1. Epilepsiye Karşı Uluslararası Birlik (International League Against Epilepsy-ILAE) 2017'ye göre fokal başlangıçlı nöbetlerin sınıflandırılması<sup>11</sup>

## 2. Jeneralize başlangıçlı nöbetler

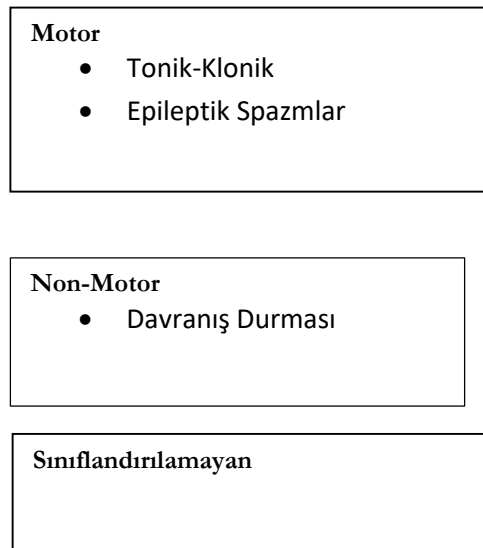
Jeneralize nöbetler bilincin kaybolmasıyla karakterizedir. Vücudun kasılıp gevşediği, düşme ve çırpınma gibi motor aktivitelerinin arttığı motor nöbetler; hareketlerin aniden durması, konuşmanın kesilmesiyle karakterize non-motor nöbetler olarak ayrılabilir<sup>12</sup> (Şekil 2).



Şekil 2. ILAE 2017'ye göre jeneralize başlangıçlı nöbetlerin sınıflandırılması<sup>11</sup>

## 3. Bilinmeyen nöbetler

Nedeni anlaşılabilen nöbetler motor ve non-motor nöbetler olarak ikiye ayrılmaktadır<sup>12</sup> (Şekil 3).



Şekil 3. ILAE 2017'ye göre bilinmeyen nöbetlerin sınıflandırılması<sup>11</sup>

## Anti Nöbet Bir Ajan Olarak Levetirasetam

Levetirasetam, 1980 yılında nootropik (beyin aktivitesini güçlendiren) bir ilaç olarak geliştirilmesi istense de, 1991 yılında epilepsi hastalarında dirençli, kısmi başlangıçlı nöbetlerde yardımcı tedavi olarak kullanılması fikri ortaya atılmış ve konuyla ilgili önemli klinik çalışmalar başlatılmıştır. Levetirasetam, 1999 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA)'nden onay alırken Hindistan'da 2005 yılında yardımcı ilaç olarak kullanılmasına onay verilmiştir<sup>5</sup>.

Kullanımı onaylanan levetirasetam ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda levetirasetamın ek tedavi olarak parsiyel epilepside ve çocukluk çağında ortaya çıkan nadir ve şiddetli bir epilepsi türü olan Lennox-Gastaut hastalığında semptomların giderilmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür<sup>13</sup>.

Levetirasetam, Lamouret ve ark. tarafından nöbetlere karşı kullanılabilecek bir ilaç olarak tanıtılmış ve Almanya'da fokal epilepside ilk olarak kullanılan anti nöbet ilaç olarak kabul edilmiştir<sup>14</sup>.

2011 yılında yayınlanan bir makaleye göre levetirasetamın, 4 yaş üstü çocuklarda ve yetişkinlerde sekonder jeneralize nöbetlerde, 12 yaş ve üzeri çocuklarda görülen juvenil myoklinik ve idiopatik jeneralize epilepside, yetişkinlerde miyoklinik nöbetler ve primer jeneralize tonik-klonik epilepside ek tedavi olarak kullanıldığı belirtilmiştir<sup>13</sup>.

## Levetirasetamın Endikasyonları

Nispeten yeni bir anti nöbet ilaç olan levetirasetamın yapısı diğer anti nöbet ilaçlara göre farklı olmamakla beraber klinik ve prelinik profilleri kendine özgüdür<sup>15</sup>.

Levetirasetamın kullanımının artmasıyla beraber, yaşa bağlı olup olmadığı, farklı türde epilepside ya da farklı nörolojik hastalıklarda kullanıp kullanılmayacağı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve kullanım alanı genişlemiştir<sup>15</sup>.

Genetiği değiştirilmiş sıçanlarda levetirasetamın yaşa bağlı etkisini gözlemek üzere elektroensefalografiyle (EEG) beyin dalgaları izlenmiştir. Genç sıçanlarda nöbetlerin azaldığı gözlenirken, yetişkin sıçanlarda kontrol grubu ile aynı derecede nöbetler olduğu yani ilacın yetişkinlerde etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir<sup>16</sup>.

2004 yılında yayınlanan bir makalede refrakter epilepside<sup>17</sup>, 2005 yılında yayınlanan makalede parsiyel ve jeneralize epilepside ek tedavi olarak kullanıldığı<sup>18</sup>, 2007 yılında yayınlanan bir makalede ise levetirasetamın hem jeneralize hem de parsiyel epilepside monoterapi olarak kullanıldığı belirtilmiştir<sup>10</sup>.

Levetirasetamın farklı nörolojik hastalıklarda etkisini gözlemek için de birçok çalışma yapılmıştır. Brighina ve ark. tarafından yapılan bir klinik çalışmada aural migreni olan hastalar bu ilaçla 6 ay boyunca tedavi edilmiş ve migren ağrılarının yüksek oranda azaldığı gözlemlenmiştir<sup>19</sup>.

Yao ve ark. tarafından sıçanlarla yapılan bir çalışmada levetirasetam tedavisinin nöronal hücre ölümünü önemli ölçüde önlediği, iskemi sonrası anjiyogenezi ve sinir sistemi fonksiyonunun iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir. Levetirasetam tarafından indüklenen nöroproteksiyon, iskemi tarafından indüklenen inflamatuvar yanıtın baskılanması, VEGF (vasküler epitelyal Growth Faktör), HIF-1 alfa (Hipoksi ile indüklenen Faktör 1alfa) ve HSP70 (ısı şok proteini) ekspresyonunun artırılması ve nöronal apoptozun azaltılması gibi çeşitli mekanizmaları içerebilir<sup>20</sup>.

## Levetirasetamın Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

Levetirasetamın absorpsiyonu %95 olup oldukça yüksektir<sup>13, 21, 22</sup>. Vücuda alındıktan kısa bir süre sonra beyin-omurilik sıvısı (BOS) içinde görülmesi kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebildiğini göstermektedir<sup>23, 24</sup>. 2004 yılında yapılan bir çalışmada araştırmacılar kan-beyin bariyerinde bulunan çoklu ilaç direnç ilişkili proteinlere (Multidrug Resistance Associated Protein- MRP) ve P-glikoproteinlerine bağlanmadığı, bu taşıyıcı proteinlerin substratı olmadığı sonucuna varmışlardır<sup>25</sup>. Böylelikle dışa atım proteinlerine bağlanmadan kolaylıkla kan-beyin bariyerinden geçtiği söylenebilir. Plazma proteinlerine bağlanma oldukça az olup %10 civarında veya daha düşüktür<sup>13, 21, 22</sup>.

Levetirasetam birçok ilaç gibi CYP450 enzimleriyle değil, vücut dokularında asetamid grubunun enzimatik hidroliziyle metabolize olmaktadır<sup>13, 18</sup>. Yüksek oranda metabolize olmadan böbreklerden (%66) atılırken, %1 oranında feçesle itrah edilmektedir<sup>13, 21, 22</sup>.

Levetirasetam karaciğerde metabolize olmadığı ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlandığı için diğer ilaçlarla düşük oranda etkileşmektedir<sup>21, 22</sup>. Pirasetamın S-enantiomeri olarak tasarlanıp epilepsi tedavisinde kullanılan levetirasetamın kullanım doz aralığı 1000 – 3000 mg olarak belirlenmiştir<sup>18</sup>. Epilepsi tedavisi gören gebe bir kadında levetirasetam, kullanım dozundan daha yüksek bir dozda verilmiştir, ama fetüste herhangi bir anomali oluşumu gözlenmemiştir<sup>14</sup>. 2013 yılında yayınlanan bir makalede de gebe kadınlarda levetirasetam ve lamotrijinin klirensinin arttığı ve diğer anti nöbet ilaçlarda bu durumun gözlenmediği saptanmıştır<sup>26</sup>. Bu olgulara bakarak levetirasetamın kullanım dozuyla ilgili daha fazla ve geniş kapsamda çalışmalar yapılabilir, gebe ve fetüsteki etkileri gözlemlenebilir.

Hem oral hem IV olarak kullanılan levetirasetamın etki mekanizması tam bilinmemekle beraber, sinaptik vezikül 2A (SV2A) taşıyıcı proteine bağlanarak etkisini gösterdiği düşünülmektedir<sup>25, 27</sup>.

Sultiyamla karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada levetirasetamın etki mekanizmasının diğer anti nöbet ilaçlara benzemediği, stereoselektif olarak geri dönüşlü bağlandığı ve sultiyama göre sıçan beyinde daha az nörotoksik etki gösterirken antikonvülsan etkisinin ise daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>28</sup>. Levitirasetamın karaciğer enzimleri, HDL ve tiroid hormonları üzerinde etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür<sup>29</sup>.

## Levetirasetamın Çocuklarda Kullanımı

Levetirasetam, çocuklarda görülen çeşitli epilepsi türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır ve bu ilacın antikonvülsan etkilerini ve yan etkilerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır.

2009'da yayınlanan bir makalede levetirasetamın çocuklardaki farmakokinetik özellikleri incelenmiş ve kiloya bağlı doz ayarlanmasının daha doğru olacağı savunulmuştur<sup>21</sup>. Birçok epilepsi çeşidinde farklı anti nöbet ilaçlar beraber uygulandığı (politerapi) için bu ilaçların birbirleriyle etkileşimleri incelenmiş ve levetirasetamın diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarında bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir<sup>30</sup>.

Levetirasetam, çocuklarda FDA'nın onayıyla myoklonik (>12 yaş) ve jeneralize (4-6 yaş) nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılmaktadır<sup>31</sup>.

Bunun yanı sıra çocuklarda en çok görülen epilepsi türünden olan rölendik epilepside levetirasetamın etkisini gözlemek amacıyla çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda levetirasetamın epileptik nöbetleri azalttığı gözlemlenmiştir<sup>21, 32</sup>.

İlacın farklı epilepsi türleri üzerindeki etkilerini gözlemek üzere de çalışmalar yapılmış, genel olarak antikonvülsan etki göstererek nöbetleri önlediği sonucuna varılmıştır. Yan etkiler düşük oranda görülmüştür<sup>33, 34</sup>.

## Levetirasetamın Yan Etkileri

Birçok epileptik nöbet ve epileptik sendromlara sahip hasta tarafından kullanıldığı bilinen levetirasetamın toleransının yüksek olduğu ve geniş bir spektruma sahip olduğu bilinmekle beraber, oluşturduğu yan etkileri incelemek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Levitirasetam kullanan hastalarda asteni, somnolans ve baş dönmesi gibi durumlar görülmüştür, ama levetirasetam kullanımını kesilmeden bu yan etkilerin bir süre sonra geçtiği gözlenmiştir<sup>35</sup>.

Yapılan bir çalışmada, levetirasetamın kemik yapısı üzerine etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür<sup>36</sup>. Öte yandan, yapılan bir başka çalışma, levetirasetamın serum alkalen fosfataz düzeyini artırdığını, bir başkasında ise serum alkalen fosfatazla birlikte serum alkeokalsin düzeyini düşürdüğünü bildirmiştir<sup>37, 38</sup>.

Anti nöbet ilaçların, çocuklarda kemik gelişiminde önemli rol oynayan kemik dansitesi üzerindeki etkisini inceleyen derlemede, levetirasetamın kemik dansitesini etkilemediği belirtilmiştir. Valproik asit ve karbamazepinin kemik dansitesini düşürdüğünü gösteren birçok çalışma bulunmakla beraber levetirasetamda bu sayı azdır. Bundan dolayı levetirasetamla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır<sup>39</sup>.

Levetirasetam birçok çalışmada nöroprotektif etki gösterse de<sup>40, 41</sup>, bazı vakalarda psikoza sebep olduğu rapor edilmiştir<sup>21</sup>. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada levetirasetam kullanan hastalarda oluşan psikiyatrik rahatsızlıklar incelenmiştir. Hastanın hikayesinde bulunan status epilepticus, psikiyatrik hastalıklar gibi durumlarda levetirasetam kullanımının psikoza tetikleyebileceği düşünülmüştür<sup>42</sup>. Hikayelerinde psikiyatrik rahatsızlıklar olan iki hasta levetirasetamla tedavi edilmiş ve psikotik davranışlar görülmüştür. Levetirasetam kullanımının bırakılmasıyla beraber bu davranışların ortadan kalktığı gözlenmiştir<sup>43</sup>. Bunların yanı sıra levetirasetam kullanımında ajitasyon, anksiyete, baş dönmesi ve özellikle çocuklarda görülen davranış değişiklikleri gibi birçok olumsuz etki bildirilmiştir<sup>31</sup>.

2009 yılında yayınlanan bir vaka sunumunda levetirasetam tedavisi gören parsiyel epilepsi nöbeti geçiren pediatrik bir hastada böbrek yetmezliğiyle beraber interstisyel nefrit görülmüştür<sup>44</sup>.

## Gebelikte Anti Nöbet İlaç Kullanımı

Epilepsi tanısı konulan gebe kadınlar anti nöbet ilaçlarla tedavi edilmektedir. Birçok anti nöbet ilacın fetüs üzerindeki teratojenik etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte yarar-zarar oranına göre kullanılmaktadır.

Teknolojinin gelişmesi ve bilimsel çalışmaların artmasıyla beraber ilaçların fetüs üzerine etkisi daha belirgin şekilde gözlenmeye başlanmıştır. İlaçlar daha yakından takip edilerek anomalilerin sebep olduğu etkenler incelenmiş ve 1960 yılında anti nöbet ilaçlara bağlı ilk anomali rapor edilmiştir<sup>45</sup>. Çalışmaların giderek artmasıyla 1993 yılında genel popülasyonda fetüslerde görülen anomalilerin %3 olduğu, anti nöbet ilaç kullanan epilepsili gebe kadınların bebeklerinde bu yüzdenin iki kata kadar arttığı gözlenmiştir<sup>46</sup>. Günümüzde yapılan çalışmalarda bu oran değişmemiş, genel popülasyonda %2-3 olarak görülen anomaliler, anti nöbet ilaca maruz kalan fetüslerde %5-6 oranında tespit edilmiştir<sup>47</sup>. Anomali oluşumunun engellenmesi için folik asit takviyesi yapılması önerilmiştir<sup>46</sup>. Bunu destekler nitelikte, Aslan ve ark.'larının yayınladığı bir makalede kronik anti nöbet ilaç kullanımının hastalarda folik asit ve vitamin B12 düzeyini düşürdüğü ve homosistein seviyesini artığı saptanmıştır<sup>48</sup>.

Epilepsi hastaları, hastalığın çeşidi ve şiddetine göre monoterapötik veya politerapötik olarak tedavi edilmektedir. Gebe kadınlarda her iki şekilde tedavi uygulanmakta ancak politerapik uygulamalarda embriyoteratojenik etkinin daha fazla olduğu gözlenmektedir<sup>49</sup>.

## Gebelerde Kullanılan Çeşitli Anti Nöbet İlaçlar Ve Levetirasetam Kullanımı

Epilepsi tedavisi gören gebe kadınlar, gebelik kategorisinde C grubu anti nöbet ilaçlarla tedavi edilmektedir. Bu ilaçların büyük bir çoğunluğunun fetüs üzerindeki etkisi günümüzde hala tam olarak bilinmezken, bir kısmının teratojenik etki gösterdiği yapılan çalışmalarca ortaya çıkmıştır<sup>46</sup>. Bu sebeplerden dolayı epilepsili gebe kadınlar için alternatif ilaç arayışına girilmiştir.

Anti nöbet ilaçların teratojenik etkisini karşılaştırılmalı incelemek adına deney hayvanlarında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunda valproik asite maruz kalan embriyolarda birçok konjenital malformasyon gözlemlenmiştir<sup>49-51</sup>. 2015 yılında yapılan bir çalışmada valproik asit kullanan gebe kadınlarla, herhangi bir ilaç tedavisi görmeyen kadınlar karşılaştırılmış, sonuç olarak ikisinde de oluşan anomali oranlarının birbirine yakın olduğu gözlenmiştir<sup>52</sup>. Son olarak Avrupa İlaç Ajansı önderliğinde valproik asidin gebe ve gebelik çağındaki kadınlarda kullanılmasının kısıtlandırılması için detaylı rapor hazırlanmış ve bu rapor Avrupa ülkelerince tasdik edilmiştir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı, bu raporlar doğrultusunda valproik asidin kullanımının kısıtlanmasını onaylamıştır<sup>53</sup>.

Valproik asit dışındaki anti nöbet ilaçlarda yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tavuk embriyoları üzerinde yapılan bir deneyde fenitoine maruz kalan fetüslerde nöral tüp defektleri gözlenirken<sup>54</sup>, zebra balıklarında yapılan farklı bir çalışmada fenitoin ve lamotrijinin teratojenik etkisinin az olduğu ve aynı zamanda antikonvülsan etki gösterdiği sonucuna varılmıştır<sup>50</sup>.

Bunların dışında lamotrijinle tedavi edilen ya da konjenital malformasyonların izlendiği hayvanlarda hasarın en düşük düzeyde olduğu saptanmıştır<sup>50, 55</sup>.

Bu ilaçlardan birisi olan levetirasetamın teratojenik etkisini belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların bir kısmında levetirasetamın konjenital malformasyon oluşturmadığı ve gebelikte tercih edilecek ilaçlardan

biri olduğu sonucuna varılmıştır<sup>51, 55-58</sup>. Bu bilgiler doğrultusunda levetirasetamın gebelerde kullanımı önerilmiştir. Levetirasetamın diğer anti nöbet ilaçlarla birlikte politerapötik ve monoterapötik kullanımları karşılaştırıldığında ise monoterapötik kullanımının daha güvenilir olduğu savunulmuştur<sup>59</sup>. Bunu destekler nitelikte Manford'un 2017 yılında yayınladığı makalede levetirasetamın monoterapi olarak uygulandığında fetüste görülecek anomali oranının düşük olduğunu, politerapi şeklinde uygulandığında ise bu oranın artacağını belirtmiştir<sup>55</sup>.

Ayrıca levetirasetamın kullanım dozuna bağlı teratojenik etkilerinin incelendiği makaleler de bulunmaktadır. Özyürek ve ark. 2010 yılında sıçanlarda yaptığı çalışmada değişik konsantrasyonlarda levetirasetam kullanımının etkilerini incelemiştir. Yüksek konsantrasyonda geçici refleks kaybı görülse de bu durum ilerleyen evrelerde düzelmiştir<sup>60</sup>. Bir başka çalışmada ise levetirasetamın fetüste teratojenik etkisi olmadığını destekler nitelikte sonuçlar alınmış, fakat kullanılan levetirasetam dozunun yeteri kadar antikonvülsan etki yapmadığı ve ilacın nöbetler üzerindeki etkisinin azaldığı belirtilmiştir<sup>61</sup>. Bu sonuçlardan farklı olarak albino sıçanlarda yapılan bir çalışmada insanda kullanılan doz aralığı gebe sıçanlara uygulanmış ve embriyolarda doza bağlı olarak gelişme geriliği gözlenmiştir<sup>62</sup>.

Fransa'da farklı antiepileptik ilaçlarla tedavi gören gebe kadınlarda lamotrijinle karşılaştırılmalı olarak bebeklerdeki nöronal gelişim izlenmiş; levetirasetam, okskarbazepin, topiramet ve gabapentinin nöronal gelişimi etkilemediği sonucuna varılmıştır<sup>63</sup>. Bir derlemede ise levetirasetamın kontrol veya valproik asitle karşılaştırılmalı çalışmaları incelenerek fetüsteki nöronal gelişimi etkilemediği kanaatine varılmıştır. Bununla beraber, bu konu üzerine daha fazla çalışma yapılması ve daha fazla verinin toplanması gerektiği üzerinde durulmuştur<sup>64</sup>.

Birçok çalışmada levetirasetamın fetüsler üzerinde teratojenik etkisi görülmezken, farklı çalışmalarda buna zıt olarak fetüslerin akciğer ve böbreklerinde hasara yol açtığı veya mutajenik ve genotoksik etkilerin ortaya çıktığı ortaya konulmuştur<sup>65,66, 67</sup>. Valproik asit ile karşılaştırılmalı yapılan bir çalışma da ise levetirasetamın valproik asit kadar teratojenik etki göstermediğini, yine de malformasyonlara yol açtığı belirtilmiştir<sup>68</sup>.

Günümüzde klinikte gebe kadınlarda levetirasetam ve lamotrijin kullanımı arttırılıp, valproik asit kullanımı azaltılmıştır<sup>66</sup>. Bu sonuçlar doğrultusunda anti nöbet ilaçlar karşılaştırıldığında levetirasetamın epilepsi tanısı konulan gebelerin tedavisinde etkili olabilecek bir antikonvülsan ajan olduğu düşünülmüş ve levetirasetamın gebelerde görülen farklı rahatsızlıkların tedavisinde de kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. Uygun farmakokinetik özelliklerinden dolayı farklı nörolojik hastalıklarda da etkisi incelenmiş, migren ağrısı çeken gebe kadınlarda kullanımı önerilmiştir<sup>69</sup>. Preeklampsi oluşan gebe kadınlarda magnezyum sülfatla karşılaştırılmalı çalışma yapılmış ve levetirasetamın magnezyum sülfat kadar etki gösterdiği, ama bununla ilgili daha fazla veriye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir<sup>70</sup>.

Kalay'ın 2023 yılında *Xenopus laevis* embriyolarıyla yaptığı çalışmada levetirasetamın embriyolar üzerindeki etkisi morfolojik, patolojik ve gen ekspresyonları (Hsp70, Pax6, Esr1, Myf5, Bmp4) düzeyinde incelenmiş ve levetirasetam uygulanmamış embriyolarla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir. Ancak bu tür çalışmaların çoğaltılması gerektiği belirtilmiştir<sup>71</sup>.

## Sonuç

Yapılan çalışmalara baktığımızda bir anti nöbet ilaç olan levetirasetamla ilgili hayvansal ve klinik çalışmalar yapıldığı ancak kesin sonuçlara varılamadığı görülmektedir. Diğer anti nöbet ilaçlara kıyasla levetirasetamın embriyoda daha az anomali yarattığı, özellikle monoterapi olarak kullanmanın politerapiye göre daha avantajlı olduğu öne sürülmektedir. Yaygın kullanımına rağmen levetirasetam; hayvan üreme çalışmalarında fetüs üzerinde yan etkisi olduğu ve insanlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmadığını belirten Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin gebelik kategorisinde C sınıfında yer almaktadır. Buna rağmen olası yarar-zarar durumuna göre ilacın doz ayarlaması ile gebe kadınlarda kullanımı sürmektedir.

## Kaynaklar

1. Brunton LL, DR, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13 ed. New York: Mac Graw-Hill Education. 2018.
2. Behr C, Goltzene MA, Kosmalki G, Hirsch E, Rylvlin P. Epidemiology of epilepsy. Rev Neurol (Paris). 2016;172:27-36.

3. Hall J, Hall M. Beyin etkinlik durumları – uyku, beyin dalgaları, epilepsi, psikozlar ve demans. In: Yeğen B, ed. *Tıbbi Fizyoloji*. 14 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi. 2021:757-60.
4. Pirkner EH. Epilepsy in the Light of History. *Ann Med Hist*. 1929;1:453-480.
5. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*. 2010;17:103-8.
6. Von Storch TC. An Essay on the History of Epilepsy. *Ann Med Hist*. 1930;2:614-50.
7. Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open*. 2018;3:114-19.
8. Travers RF. Limbic epilepsy. *J R Soc Med*. 1991;84:454-56.
9. Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia open*. 2018;3:114-19.
10. Mula M, Trimble MR, Sander JW. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia*. 2007;48:2322-26.
11. Günbey C, Turanlı G. Epilepsi ve Pediatrik Epilepsi Sendromları. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2022:1-9.
12. Epilepsilerde Sınıflandırma (Epilepsi Türleri). <https://www.cocuknurolojiuzmani.com/epilepsilerde-siniflandirma-epilepsi-turleri/>. Accessed 27 September, 2023.
13. Krishna K, Raut AL, Gohel KH, Dave P. Levetiracetam. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:656-58.
14. Lamouret V, Kurth C, Intravooth T, Steinhoff BJ. Is the anticonvulsant activity of levetiracetam dose-dependent? *Seizure*. 2020;83:197-202.
15. Potschka H, Baltés S, Loscher W. Inhibition of multidrug transporters by verapamil or probenecid does not alter blood-brain barrier penetration of levetiracetam in rats. *Epilepsy Res*. 2004;58:85-91.
16. Dedeurwaerdere S, Boon P, De Smedt T, Claeys P, Raedt R, Bosman T et al. Chronic levetiracetam treatment early in life decreases epileptiform events in young GAERS, but does not prevent the expression of spike and wave discharges during adulthood. *Seizure*. 2005;14:403-11.
17. French J, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004;45:410-23.
18. Grunewald R. Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46:154-60.
19. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:338-42.
20. Yao X, Yang W, Ren Z, Zhang H, Shi D, Li Y et al. Neuroprotective and Angiogenesis Effects of Levetiracetam Following Ischemic Stroke in Rats. *Front Pharmacol*. 2021;12:638209.
21. Chhun S, Jullien V, Rey E, Dulac O, Chiron C, Pons G. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:1150-57.
22. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000;85:77-85.
23. Doheny HC, Ratnaraj N, Whittington MA, Jefferys JG, Patsalos PN. Blood and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the rat. *Epilepsy Res*. 1999;34:161-8.
24. Tong X, Patsalos PN. A microdialysis study of the novel antiepileptic drug levetiracetam: extracellular pharmacokinetics and effect on taurine in rat brain. *Br J Pharmacol*. 2001;133:867-74.
25. Trinká E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia*. 2011;52:35-8.
26. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29:13-8.
27. Leo A, Caro C, Nesci V, Palma E, Tallarico M, Iannone M et al. Antiepileptogenic effects of Ethosuximide and Levetiracetam in WAG/Rij rats are only temporary. *Pharmacol Rep*. 2019;71:833-38.
28. Manthey D, Asimiadou S, Stefovská V, Kaindl AM, Fassbender J, Ikonomidou C et al. Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain. *Exp Neurol*. 2005;193:497-503.
29. Büyüköğül H, Gunes M. The Effects of Antiepileptic Medications on Lipid Profile, Thyroid Panel, and Vitamin Level. *Cureus*. 2020;12:e11005.
30. Otoul C, De Smedt H, Stockis A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:2111-15.
31. Karacabey B, Pembegül Yıldız E, M Ç. Antiepileptic Drugs in Children. *Journal of Child*. 2022;22:117-23.
32. Asadi-Pooya AA, Forouzesh M, Eidi H, Mirzaghafour SE. Levetiracetam versus carbamazepine in treatment of rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;94:1-8.
33. Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007;36:227-30.
34. Muramatsu K, Sawaura N, Ogata T, Makioka N, Tomita K, Motojima T et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam for pediatric refractory epilepsy. *Brain Dev*. 2017;39:231-35.
35. Incecik F, Hergüner MO, Altunbasak S. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children. *Journal of pediatric neurosciences*. 2012;7:19.
36. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004;45:1330-37.
37. Xiong N, Hou L, Lu N, Mohamed AA, Wang T, Huang Y. Probable levetiracetam-related serum alkaline phosphatase elevation. *BMC Neurol*. 2012;12:97.
38. El-Haggag SM, Mostafa TM, Allah HMS, Akef GH. Levetiracetam and lamotrigine effects as mono- and polytherapy on bone mineral density in epileptic patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76:452-58.
39. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2015;17:141-50.



40. Mohammad HMF, Sami MM, Makary S, Toraih EA, Mohamed AO, El-Ghaiesh SH. Neuroprotective effect of levetiracetam in mouse diabetic retinopathy: Effect on glucose transporter-1 and GAP43 expression. *Life Sci.* 2019;232:116588.
41. Imai T, Sugiyama T, Iwata S, Nakamura S, Shimazawa M, Hara H. Levetiracetam, an Antiepileptic Drug has Neuroprotective Effects on Intracranial Hemorrhage Injury. *Neuroscience.* 2020;431:25-33.
42. Pinckaers FME, Boon ME, Majoie M. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav.* 2019;100:106344.
43. Erdoğan S, Aslan S, Yüksel N. Levetirasetam Kullanımı ile İlişkili Psikotik Bozukluk: İki Olgu Sunumu. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology.* 2009;19:420.
44. Hurwitz KA, Ingulli EG, Krous HF. Levetiracetam induced interstitial nephritis and renal failure. *Pediatr Neurol.* 2009;41:57-8.
45. Muller Kupperts M. Embryopathy during pregnancy caused by taking anticonvulsants. *Acta Paedopsychiatr.* 1963.
46. O'Brien MD, Gilmour-White S. Epilepsy and pregnancy. *BMJ.* 1993;307:492-95.
47. Karakoç H, Bay F. Gebelikte Epileptik Hastalıklar ve Yönetimi. 2022.
48. Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, Guvenc B. The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism. *Int J Lab Hematol.* 2008;30:26-35.
49. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81:1-13.
50. Martínez CS, Feas DA, Siri M, Igartua DE, Chiaramoni NS, Del VAS et al. In vivo study of teratogenic and anticonvulsant effects of antiepileptics drugs in zebrafish embryo and larvae. *Neurotoxicol Teratol.* 2018;66:17-24.
51. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019;21:497-517.
52. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure.* 2015;24:77-81.
53. Kezban A. Current Views on the Use of Valproic Acid in Women. *Journal of the Turkish Epilepsi Society.* 2019;25.
54. Temiz C, Temiz P, Demirel A, Sayin M, Umur AS, Ozer FD. Effect of sodium phenytoin concentration on neural tube development in the early stages of chicken embryo development. *J Clin Neurosci.* 2009;16:307-11.
55. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol.* 2017;264:1811-24.
56. Lee SH, Kang JW, Lin T, Lee JE, Jin DI. Teratogenic potential of antiepileptic drugs in the zebrafish model. *Biomed Res Int.* 2013;2013:726478.
57. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Child development following in utero exposure. *Neurology.* 2011;476.
58. Guvenc Y, Dalgic A, Billur D, Karaoglu D, Aydin S, Daglioglu E et al. The effects of levetiracetam on neural tube development in the early stage of chick embryos. *Turk Neurosurg.* 2013;23:617-22.
59. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15:339-43.
60. Ozyurek H, Bozkurt A, Bilge S, Ciftcioglu E, Ilkaya F, Bas DB. Effect of prenatal levetiracetam exposure on motor and cognitive functions of rat offspring. *Brain Dev.* 2010;32:396-403.
61. Garrity LC, Turner M, Standridge SM. Increased levetiracetam clearance associated with a breakthrough seizure in a pregnant patient receiving once/day extended-release levetiracetam. *Pharmacotherapy.* 2014;34:e128-32.
62. Kweri CK, Kariuki J, Mwangi A, Kanyoni JM, Macharia P. Evaluation of embryonic teratogenic effects on fetal growth and development following prenatal exposure to different doses of levetiracetam in albino rats (*rattus norvegicus*). *Journal Of Agriculture, Science And Technology.* 2023;22:72-82.
63. Blotière P-O, Miranda S, Weill A, Mikaeloff Y, Peyre H, Ramus F et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: a French nationwide population-based cohort study. *BMJ open.* 2020;10:e034829.
64. Alsouk BA. Neurodevelopmental outcomes in children exposed prenatally to levetiracetam. *Ther Adv Drug Saf.* 2022;13:20420986221088419.
65. El-Shorbagy HM, Hamdi H. Genotoxic and mutagenic studies of the antiepileptic drug levetiracetam in pregnant rats and their fetuses. *Int J Pharm Sci.* 2016;8:82-8.
66. Yen PH, Kuan YC, Tam KW, Chung CC, Hong CT, Huang YH. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2021;120:755-64.
67. Sabbah WS, Hanafy SM, Arafah MAA. Biochemical and histological study on the effect of levetiracetam on the liver and kidney of pregnant albino rats. *Folia Morphol (Warsz).* 2019;78:809-17.
68. Tureci E, Asan Z, Eser M, Tanriverdi T, Alkan F, Erdinçler P. The effects of valproic acid and levetiracetam on chicken embryos. *J Clin Neurosci.* 2011;18:816-20.
69. Bello-Espinosa LE, Roberts SL. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes-three cases. *Seizure.* 2003;12:157-59.
70. Yaliwal RG, Biradar AM, Bhagavati SB, Kori SS, Mudanur SR. A Randomized Parallel Non-inferiority Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Levetiracetam in Comparison to Magnesium Sulfate in the Management of Severe Preeclampsia. 2022.
71. Kalay B. Epilepsi Tedavisinde Kullanılan Levetirasetamın *Xenopus laevis* Embriyoları Üzerindeki Teratojenik Etkisi [Master]. University of Çukurova: Medical Pharmacology, University of Çukurova. 2023.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Betül Kalay  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: klybetul@gmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 04.05.2023

**Kabul tarihi/Accepted:** 15.11.2023