

# Kadın ve Epilepsi

## Epilepsy and Women

Gülnihal KUTLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla

### Öz

Epilepsi tüm yaş gruplarında görülebildiğinden, doğurganlık çağındaki kadınları da etkileyebilir. Epilepsili bir kadının tedavisi, epilepsili bir erkeğin tedavisinden farklıdır. Çünkü epilepsi ve tedavide kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) cinsel gelişimi, menstrual siklusunu, kontrasepsiyonu, fertilitiyi, gebeliği, emzirmeyi ve menapozu etkileyebilir. Bu makalede kadın hastada epilepsi yönetimi tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi, Gebelik, Kadın, Kontrasepsiyon, Tedavi

Başvuru Tarihi / Received: 05.06.2018  
Kabul Tarihi / Accepted : 22.06.2018

### Giriş

Epilepsi her yaş grubunda görülen kronik nörolojik bir hastalıktır. Kadınlarda cinsiyetin getirdiği ek problemler de mevcuttur. Özellikle üreme çağındaki kadınlarda menstrüasyon nöbet sıklığını etkilemekte, kullanılan antiepileptik ilaçların oral kontraseptiflerle etkileşimi olmakta, gebelik döneminde ise antiepileptik ilaçlar ve epilepsi annenin ve bebeğin sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bütün bu sebeplerden dolayı özellikle üreme çağındaki epilepsili kadınlar uzmanlar tarafından takip edilmelidir.

### Ergen Çocuk:

Çocukluk döneminde kullanılan ve sonra kesilen antiepileptik ilaçlar (AEİ) ın uzun dönem olumsuz etkisi görülüyor. Çocukluk çağında kullanılan AEİ lar büyüme hızını etkilemiyor. Ancak, erken dönemde Volproik Asit (VA) kullanımında kolesterol düzeyleri artabilir, ama uzun dönem takipte etkilemiyor (1-2). Eğer çocukluk döneminde VA kullanılırsa obesite, hiperinsülinizm, polikistik over sendromu (PKOS) ve hiperadrenajik durum daha sık izleniyor (3).

### Üreme Çağı:

Normal siklus 24-35 gündür (ortalama 28 gün). Menstrüel siklus bozuklukları epilepsi ve/veya AEİ lara bağlı epilepsili kadınlarda daha sık görülür. Anovülasyon, PKOS ve erken menapoz da normalden daha sıktır.

PKOS kronik anovülasyon sonucunda inferilite, hiperadrenajik durum (tüylenme, alopesia vb), multiple over kistleri ile seyreden bir sendromdur.

### Abstract

Since epilepsy can be seen in all age groups, it can also affect women of childbearing age. The treatment of epilepsy in women is very different from the treatment of men with epilepsy. Because epilepsy and antiepileptic drugs (AEDs) used in the treatment can affect sexual development, menstrual cycle, contraception, fertility, pregnancy, lactation and menopause. This article discusses the management of epilepsy in a female patient.

**Keywords:** Contraception, Epilepsy, Pregnancy, Treatment, Women

Sıklıkla obesite tabloya eşlik eder (4-6). PKOS normal popülasyonda %4-19 oranında iken, epilepsili kadınlarda %10-26 arasındadır. Bu durum anormal nöroendokrinolojik regülasyona bağlıdır. Ancak VA kullananlardan ve özellikle de tedaviye 20 yaşından önce başlanan kadınlarda epilepsiden bağımsız olarak çok daha yüksektir (4-7). VA tedavisi lamotrijin (LTG) veya levetirasetam (LEV) ile değiştirilirse hiperinsülinizm, LDL kolesterol ve hiperandrojenizm azalmaktadır (8-9).

Katamenial epilepsi menstrüel dönemde olan nöbet frekans değişiklikleridir. Sadece katamenial epilepsi %10 civarında görülürken, hastaların menstrüasyon ile ilişkili nöbetleri %24-78 oranındadır. Bu nöbetler kümeler halinde gelebilir. Sıklıkla östrojen/progesteron dengesinin bozulduğu durumlarda görülür. Hem ovuluar hem de nonovuluar sikluslarda görülebilir. Ovuluar sikluslarda olanlar perimenstrüel (-3 ve +3 gün) veya periovuluar (10 günden 3 güne kadar) olabilir. Anovuluar sikluslarda görülenler ise yetersiz lüteal faza bağlıdır ve siklusun ikinci arasında artar (10-12). Tedavi planlarken hastanın menstrüasyon ve nöbet günlükleri kıyaslanmalı, ovulasyonun olup olmadığı tespit edilmedir. AEİ alıyorsa menstrüel siklus boyunca kan düzeyi değişiklikleri kaydedilmeli, gerekirse nöbetin arttığı dönemlerde ek doz verilmez. Asetazolamid 5-30 mg/kg/gün, klobazam 10 mg/gün (mens in 2-4 gün öncesinde başlanır) kullanılabilir. Luteal faz yetmezliğinde ise progesteron sentetik veya natural verilebilir (12-15).

Epilepsili kadınlarda nonhormonal yöntemlerin tamamı kullanılabilir. Enzim indüksiyonu yapmayan AEİ ların oral kontraseptiflerle etkileşimi yoktur. Enzim indükleyen AEİ'ler östrojen ve progesteron metabolizmasını hızlandırır. Özellikle düşük doz östrojen içeren formüllerin başarısız olmasına neden olur. Normalde oral kontraseptif (OK) başarısızlığı %1 civarında iken AEİ kullananlarda %6 oranındadır. Karbamezapin (KBZ), fenitoin (PHT),

fenobarbital (PB), pirimidon (PMD) ve okskarbazepin (OKS) OK düzeyini belirgin olarak düşürürler. Topiramet (TPM) 200 mg üzerinde dozlarda, felbamat ve LTG daha zayıf olarak OKS düzeyini düşürürler. (21-22) (Tablo 1). OK ler LTG kan düzeyini %25-70 oranında düşürebilir. Bu durum gözden kaçırılırsa LTG kullanan epilepsili kadına OK başladığında nöbet frekansında artış ile karşılaşılabilir.

Enzim indükleyen AEİ larla bir OK kullanılacaksa etinil östradiol dozu en az 50 µg olan pereratlar kullanılmalıdır. Ara kanama olursa dozu 75-100 µgr a dozu yükseltmek gereklidir. Ancak, bu dozda bile tam koruma garanti edilemez (18). Sadece progesteron içeren enzim indükleyen AEİ kullananlarda OK ler etkisizdir. Metroksiprogesteron enjeksiyonları etkili görünmektedir. Mirena koil kullanabilirler. Levonogestral implantlar enzim indükleyenlerde kontraendikedir. Acil kontraseptif hapları epileptiklerde kullanılabilir, ancak enzim indükleyen AEİ alanlarda daha yüksek doz gerekebilir (19).

**Tablo 1.** Oral Kontraseptifler ve AEİ lar arasındaki Etkileşim

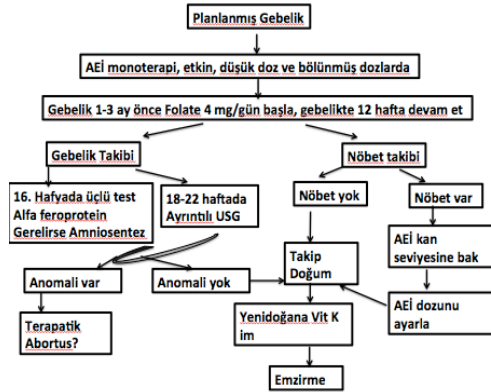
| Hormon Düzeyini Azaltanlar | Etki Etmeyenler |
|----------------------------|-----------------|
| <b>Güçlü</b>               | Etosüksimit     |
| Fenobarbital               | Gabapentin      |
| Fenitoin                   | Valproik asit   |
| Karbamezapin               | Levetirasetam   |
| Primidon                   | Zonisamid       |
| Okskarbazepin              | Pregabalin      |
| <b>Zayıf</b>               | Tiagabin        |
| Felbamat                   |                 |
| Topiramet (> 200 mg)       |                 |
| Lamotrijin                 |                 |

### Gebelik, Doğum ve Emzirme:

Gebelik öncesi mutlaka nöroloji uzmanlıklarca hastalar değerlendirilmeli ve plansız gebeliklerden kaçınılmalıdır. Hasta gebe kaldıktan sonra gelirse müdahale için çok geç kalınmıştır. Bu nedenle doğum kontrol yöntemleri kullanılmalı, teratojenite riski ve bunun minimize edilmesi hasta ile tartışılmalı, doğurganlık çağındaki kadımlar en az 4 mg/g folat almalı, ilaç kesimi planlanıyorsa önce ilaç kesimi yapılmalı, AEİ politerapisinden monoterapiye çekilmeye çalışılmalı, AEİ mümkün olan en düşük ve bölünmüş dozda alınmalı, VPA kullanan hastalarda ilaç değişimi mümkün olduğu kadar ilaç değişimi yapıldıktan sonra gebelik planlanmalı, epilepsi cerrahisi adayları ameliyattan sonra gebelik planlamalı, ilaç kesimi yapıldıysa gebe kalmadan önce, nöbet tekrarı olup olmadığı 6 ay gözlenmeli ve sonrasında gebeliğe izin verilmelidir (16, 20). Folik asit preparatları gebe kalmadan en az 1-3 ay önce başlanmalı, gebe kaldıktan sonra en az 12 hafta devam edilmelidir (16, 20).

Fetal malformasyon riski AEİ ile artar (KBZ ve LMG %3; VA %7; politerapi %15). Pek çok major malformasyon gebeliğin erken döneminde, daha gebe olduğunu kişi bilmeden gerçekleşir. Gebelik

döneminde VA kullanımı ve politerapi kullanımı major malformasyon riskini arttırmaktadır, ancak VA in bu etkisi doz bağımlıdır. 1000 mg/gün altındaki dozlarda teratojenite riski diğer AEİ larla benzerdir (21-28). Gebelikte VA kullanan annelerin bebeklerinde daha düşük kognitif performans mevcuttur, ancak bu etki de doz bağımlıdır. Düşük doz VA kullanan annelerin bebeklerinde istatistiksel olarak anlamlı zeka düzeyi farkı yoktur (29). Ayrıca gebelikte VA kullanan anne çocuklarında normal popülasyona göre daha çok otistik spektrum bozuklukları ve çocukluk çağı otizmine rastlanmıştır (30). Gebelikte hasta ve nöbet takibi ile ilgili algoritma Şekil 1’de gösterilmiştir (20).



**Şekil 1.** Gebelikte Hasta ve Nöbet Takibi (20)

Gebelikte nöbet artışı %8-46 oranındadır. Bunların çoğu AEİ uyum problemine bağlıdır (gebe ilaç almıyor, kusma vb). Gebeliğin kendisi kan AEİ düzeyini etkileyebilir. Uyku deprivasyonu da nöbetleri arttırıcı bir faktör olabilir. Gebelik öncesi 9 aylık periyotta nöbetsiz olan kişiler, genellikle gebelik süresince de nöbet geçirmezler (31-34). Gebelikte geçirilen nonkonvülf nöbetlerin fetüse olumsuz etkisi olmadığı düşünülmektedir. Jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) fetal bradikardi yapabilir ve JTKN status epileptikus anne ve fetus için ölüm riski doğurur (35). LTG kan düzeyi gebeliğin ilerleyen zamanlarında %70-90 oranında düşer. İkinci trimester’da serum konsantrasyonu %65’in altına düşerse nöbet sıklığı artar. LTG alan hastalarda gebelik öncesi ve gebelikte ilaç düzeyi izlemi özellikle nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda önemlidir. KBZ/OKS, PHT kan düzeyleri gebelikte değişebilir (35).

Epilepsili kadınların normal doğum yapmalarında sakınca yoktur. Doğum sırasında nöbet riski %1-2 iken doğum sonrası ilk 24 saatte nöbet riski %1-2 tir (16). Yapılan son çalışmalarda obstetrik riskte artış saptanmamıştır (36). Sezaryen kadın doğum endikasyonlarına bağlı olmakla beraber; annede nörolojik veya mental sorun varsa, gebeliğin geç dönemlerinde kontrolsüz nöbetler mevcutsa, yoğun fiziksel ve mental stres varsa tercih edilebilir (19).

Pek çok AEİ süte geçer, ancak sorun oluşturmazlar. Çocukta uyuklama hali, hipotoni olursa kan ilaç düzeyleri ölçülebilir. Çocukta kan

LTG, Levetirasetam (LEV), benzodiazepin, barbitürat ve etosüksimid düzeyleri anneden yüksek olabilir, ancak bu genelde klinik bir soruna neden olmaz. Tüm ilaçları kullanan anneler emzirebilirler (35, 37-38).

#### Menapoz:

Epileptik kadınların menopozları ve bunun etkisi çok araştırılmamıştır. Nöbet frekansı yüksek kadınlar 3-4 yıl kadar daha erken menapozda girmektedir (39). Menapozda %40 nöbetlerde kötüleşme, %27 nöbetlerde iyileşme olmaktadır. 1/3 hastada ise nöbet frekansı değişmemektedir. Hormon replasman tedavisi nöbetleri arttırabilir ve bu durum özellikle katamenial epilepside belirgindir (39-40).

#### Kaynaklar

- Geda G, Kaksen H, İçağasıoğlu D. Serum lipids, vitamin B12 and folic acid levels in children receiving long-term valproate therapy. *Acta Neurol Belg.* 2002;102(3):122-6.
- Luef G, Rauchenzauner M. Epilepsy and hormones: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):73-7.
- Isojärvi JI, Tauböll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs.* 2005;19(3):207-23.
- Lobo RA. A disorder without identity: "HCA," "PCO," "PCOD," "PCOS," "SLS", what are we to call it?! *Fertil Steril.* 1995; 63(6):1158-60.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol.* 1996;39(5):579-84.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993; 329(19):1383-8.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. *Epilepsia.* 1995;36(7):676-81.
- Garnotel R, Monier F, Lefèvre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(a) concentrations in healthy fertile women. *Clin Chem Lab Med.* 1998; 36 (5): 317-21
- Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL, Ives J, Levesque LA, Seibel MM, Herzog AG. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology.* 1994;44(2):306-10.
- Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 1997; 38(10):1082-8.
- Herzog AG, Harden CL, Liporace J, et al. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol.* 2004;56(3):431-4.
- Herzog AG. Catamenial Epilepsy: Update prevalence, pathophysiology and treatment from findings of NIH progesteron treatment trial. *Seizure* 2015;28:18-25.
- Crawford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie E, Morrow J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. *Seizure.* 1999;8(4): 201-17.
- Betts T, Crawford P. *Women and Epilepsy.* London, UK: Martin Dunitz; 1998. pp. 27–28.
- Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Levesque LA, Ives J, Blume HW, Dubuisson D, Cosgrove GR. Abnormal pulsatile secretion of luteinizing hormone in men with epilepsy: relationship to laterality and nature of paroxysmal discharges. *Neurology.* 1990;40(10):1557-61.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(S9):117-24.
- Smith PE. UK Oxcarbazepine Advisory Board. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure.* 200;10(2):87-91.
- Tettenborn B, Genton P, Polson D. Epilepsy and women's issues: an update. *Epileptic Disord.* 2002;4(Suppl 2):23-31.
- Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf.* 2009;32(4):293-307.
- Kutlu G. Kadın ve Epilepsi. In: Yeni N, Gürses C. Epilepsi Çalışma grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. 2015; 45-51, Türk Nöroloji Derneği Yayınları.
- Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T et al. Antiepileptic drug pregnancy registry: Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology.* 2003;64:961-65.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci.* 2004;11(8): 854-8.
- Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure.* 2002;11(8): 512-8.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology.* 2001;57(2): 321-4.
- Cunnington M, Tennis P. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology.* 2005;64(6): 955-60.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(2):193-8.
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012;78(21):1692-9.
- Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure.* 2015;28: 40-4.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1597-605.
- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013;309(16):1696-703.
- Tomson T, Danielsson BR, Winbladh B. Epilepsy and pregnancy. Balancing between risks to the mother and child. *Lakartidningen.* 1997;94(34):2827-32.
- Schmidt D, Canger R, Avanzini G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983;46 (8):751-5.
- Sveberg L, Svalheim S, Tauböll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure.* 2015;28:29-32.
- Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure.* 2002;11 (Suppl A):212-9.
- Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology.* 2009;73(2):142-9.
- Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG.* 2011;118(8):956-65.
- Liporace J, Kao A, D'Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav.* 2004;5(1): 102-5.
- Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breast feeding. *Seizure.* 2015;28:57-65.
- Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology.* 2003;61(6 Suppl 2): 16-22.
- Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia.* 1999;40(2):205-10.