

# Hormonal Korunma, Nöbetler ve Antiepileptik İlaçlar

## Hormonal Contraception, Seizures, and Antiepileptic Drugs

Dilek ATAĞLI



Dr. Dilek ATAĞLI

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

### Özet

Epilepsi hastası kadınlarda doğum kontrolü oldukça önemli bir konudur. Antiepileptik ilaçlar ve hormonal kontraseptifler arasında iki yönlü bir ilişki vardır. Steroid hormonlar ve enzim indükleyen antiepileptik ilaçlar sitokrom P450 enzim sisteminin substratlarıdır. Bunun sonucunda, hormonal kontraseptifler ve antiepileptik ilaçlar birlikte kullanıldıklarında beklenmeyen gebelik ve nöbet riski artabilir. Enzim indükleyen antiepileptik ilaç kullanan epilepsi hastalarında intrauterin aletler ve bariyer yöntemleri korunma için uygun yöntemlerdir. Depo medroksiprogesteron-asetat enjeksiyonları etkili olmakla beraber, ciddi yan etkileri olduğundan ilk olarak tercih edilmeyebilirler. Oral kontraseptifler lamotrijinin metabolizmasını önemli derecede artırır. Bu nedenle lamotrijin kullanan epilepsi hastaları yakından takip edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; epilepsi; hormonal korunma.

### Summary

Contraception is an important consideration for women with epilepsy. The pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and oral contraceptives are bidirectional. Steroid hormones and enzyme-inducing antiepileptic drugs are substrates for the cytochrome P450 enzyme system. As a result, the concomitant use of hormonal contraceptives and antiepileptic drugs may pose a risk for unexpected pregnancy and seizures. Intrauterine devices and barrier methods are appropriate to recommend for use in women using enzyme-inducing medications. Depot medroxyprogesterone acetate injections appear to be effective; however, they may not be the first choice due to serious effects. Oral contraceptives significantly increase the metabolism of lamotrigine. Therefore, women with epilepsy taking lamotrigine need to be monitored carefully.

Key words: Antiepileptic drugs; epilepsy; hormonal contraceptives.

### Giriş

Epilepsi toplumun %0.5–1'ini etkileyen bir hastalıktır ve hastalarımızın en az yarısını kadınlar oluşturmaktadır. Yarıyı çocuk doğurma çağındaki olan bu kadın hastalarımızı doğum kontrolü konusunda bilgilendirmek görevlerimiz arasındadır. Doğum kontrolü elbette her kadın için önemlidir ancak, antiepileptik ilaçların fetüs üzerinde olabilecek olumsuz etkilerini düşünürsek bu konunun epilepsi hastaları için ayrı bir önem taşıdığı açıktır. Ancak bu artan riske rağmen epilepsi hastası kadınların %30.3'ünün genel nüfus için yüksek etkili olan bir korunma yöntemini kullanmadıkları görülmüştür.<sup>(1)</sup>

Kadınlarda doğum kontrolü için hormonal ve nonhormonal olmak üzere iki seçenek vardır. Nonhormonal korunma, in-

trauterin aletler ve kondom, diyafram gibi bariyer metotlarını içerir. Hormonal korunma ise östrojen ve progesteron içeren haplar, sadece progesteron içeren haplar, implantlar, depo enjeksiyonlar, hormon içeren intrauterin aletler ve vajinal halkalardır. Epilepsi hastaları, eğer hormonal olmayan korunmayı tercih ederlerse hastalıkları ve tedavileri açısından bir sorun olmaz. Ancak, hormonal korunmayı tercih ederse, hormonal kontraseptifler ve bazı antiepileptik ilaçlar (AEİ) birbirlerini iki yönlü etkilerler. Steroid hormonlar ve enzim indükleyen antiepileptik ilaçlar (EİAEİ) sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize olurlar ve bu enzim sistemi uyarırlar. Bunun sonucunda, hem hormonal kontraseptiflerin AEİ'lar üzerindeki etkilerine bağlı olarak AEİ'ların yetersizliği ve nöbetler de artış olabilir hem de EİAEİ'ların hormonal kontraseptiflerin üzerindeki etkisine bağlı olarak korunmanın yetersizliği ve istenmeyen bir gebelik de olabi-

**Geliş (Submitted):** 28.12.2017

**Kabul (Accepted):** 06.02.2018

**İletişim (Correspondence):** Dr. Dilek ATAĞLI

**e-posta (e-mail):** dilekatakli@gmail.com



lır. Hastalarımıza önereceğimiz korunma hem etkili, hem de hastalığı açısından emniyetli olmalıdır. Ancak bir çalışmada, epilepsi hastalarının sadece %25.4'ünün hangi korunma yöntemini seçecekleri konusunda nörologlarına danıştığı saptanmıştır.<sup>[1]</sup>

## Hormonal Korunma ve Nöbet İlişkisi

Endojen steroid hormonların menstruel siklus sırasında, gebelik ve menopoz dönemlerinde doğal dalgalanmalarının nöbetleri etkilediğini biliyoruz. Genel olarak östrojen prokonvulsan, progesteron ise antikonvulsan özelliğe sahiptir. Ekzojen steroid içeren hormonal kontraseptifler, çok yaygın olarak kullanılmalarına rağmen, nöbetler üzerine etkisi daha az incelenmiş bir konudur. Yakın tarihlere kadar oral kontraseptiflerin (OK) nöbetler üzerinde olumsuz etkileri olmadığı yönünde görüşler daha ağırlıklıydı. 2002 yılında yapılan çok sayıda kadının uzun süre takip edildiği bir çalışma da bu görüşü desteklemekteydi. Ancak bu çalışmaya epilepsi tanısı olan veya konvülsiyon geçirdiği bilinen hastalar alınmamış, sadece çalışma sırasında nöbetleri başlayan hastalar çalışmadan çıkarılmamıştır. Bu sonuçlar bize sağlıklı kadınlarda OK'lerin nöbet tetiklemediğini göstermektedir, ancak epilepsi hastalarında durum daha farklı olabilir.<sup>[2]</sup>

2010 yılında başlayan ve halen süren bir çalışmanın ilk sonuçları oral kontraseptiflerin nöbetleri artırabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada AEİ ve en az bir korunma yöntemi kullanan hastalar internet üzerinden çalışmaya katılmışlardır. Bu hastalara kullandıkları korunma yöntemleri ve bu sırada nöbetlerde değişiklik olup olmadığı sorulmuştur. Hastaların büyük bir kısmı nöbetlerinde değişiklik olmadığını söylemiştir. Ancak, hormonal korunma kullanan hastaların bir kısmı, nonhormonal korunmayı tercih edenlere göre, nöbetlerinin artma yönünde daha fazla olmak üzere, daha çok etkilendiğini belirtmişlerdir. Daha fazla etinil östradiol içeren subdermal peç kullanan hastalarda nöbet artışı daha da fazla bulunmuştur.<sup>[2-4]</sup> Ayrıca hormonal korunma ile nöbetleri artan hastaların kullandıkları AEİ'ler de değerlendirilmiş, en fazla nöbet artışı valproat (VPA) kullanan hastalarda, en düşük risk ise enzim indüklemeyen AEİ'leri kullanan hastalarda görülmüştür. OK'ler hem glukuronidasyonu artırarak VPA'nın serum konsantrasyonlarını azaltırlar, hem de valproat, etinil östradiol düzeyini artırır, her iki faktör de nöbetlerin artmasına katkıda bulunabilir.<sup>[4]</sup>

**Tablo 1.** Hormonal korunmanın tipleri

Östrojen ve progesteron içeren metotlar	Sadece progesteron içeren metotlar
Kombine OK haplar	Sadece progesteron içeren haplar (mini pill, morning after pill)
Kombine dermal patch'ler	Progesteron implantlar (subdermal)
Vajinal halkalar	Medroksiprogesteron asetat depo enjeksiyon (Depo-Provera)
	Levonorgestrel içeren intrauterin araçlar

Aynı grubun bir diğer çalışmasında da, epilepsi hastası kadınların korunma metotlarından hangi nedenlerle vazgeçtikleri incelenmiş. İstatistiksel olarak önemli olmamakla beraber, hormonal korunma yöntemleri kullanan hastalarda korunmanın kesilmesi oranı nonhormonal yöntemleri kullanan gruba göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Hormonal korunma metotları kullanan hastalar, hormonal korunmayı kesmelerinin nedenleri arasında ikinci sıklıkta nöbetlerindeki artışı belirtmişlerdir.<sup>[5]</sup>

Bu çalışmanın eleştirilen bazı yönleri de vardır. Öncelikle, geriye dönük bir çalışma olduğundan, unutm faktörü devreye girerek güvenilirliğini bir miktar azaltmaktadır. Çalışmaya katılan hastaların sadece %7.7'sinin nöbetsiz olması, büyük bir kısmının (%59.5) son bir yılda jeneralize tonik klonik nöbet geçiren, özetle dirençli hastaların çalışmaya katılmış olması da diğer bir eleştiri noktasıdır. Nöbetleri devam eden hastaların, nöbetlerini açıklayacak bir neden arayışı içinde bu şekilde düşünüyor olabilecekleri söylenmektedir.<sup>[6]</sup> Tüm bu eleştirilere rağmen, çok fazla hasta içerdiğinden ve birçok değişkeni değerlendirdiğinden bu konuda yapılan en önemli çalışmalardan biridir.<sup>[2]</sup>

## Antiepileptik İlaçların Hormonal Korunmaya Etkisi

Oral kontraseptifler kullanıma girdikten çok kısa bir süre sonra EİAEI kullanan hastalarda gebelikten korunmada başarısızlık oranlarının yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Doğru kullanıldığı takdirde OK başarısızlığı genel popülasyonda %1 iken epilepsi hastalarında bu oran %3-6'dır.<sup>[7]</sup> Bir çalışmada, epilepsi hastası kadınların %55'den azının gebeliklerini planladıkları, plansız gebeliklerin ¼'ünün nedeninin de OK'lerin yetersizliği olduğu görülmüştür.<sup>[2,7]</sup>

Tablo 1'de hormonal korunmanın tipleri, Tablo 2'de ise enzim indükleyen ilaçlarla etkilenen ve etkilenmeyen korunma yöntemleri gösterilmiştir.

### 1- Östrojen ve progesteron içeren metotlar

#### a) Kombine oral kontraseptif haplar

Kombine oral kontraseptifler (KOK), günümüzde en çok tercih edilen korunma yöntemidir. KOK'ler sentetik östrojen ve progesteron içerirler. İlk KOK'ler içindeki östrojen miktarı 150 µg iken, daha sonra, venöz tromboz, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer yan etkileri azaltmak amacıyla, östrojen

**Tablo 2.** Enzim indükleyen ilaçlardan etkilenen ve etkilemeyen metotlar

Enzim indükleyen ilaçlardan etkilenen metotlar	Enzim indükleyen ilaçlardan etkilenmeyen metotlar
Kombine OK haplar(östrojen+progesteron)	Medroksiprogesteron asetat depo enjeksiyon (Depo-Provera)
Kombine dermal patch'ler (östrojen+progesteron)	Hormon- Progesteron salan intrauterin araç
Kombine kontraseptif vajinal halkalar	Diğer intrauterin araçlar, bakır içerenler
Sadece progesteron içeren haplar (mini pill, morning after pill)	Barrier yöntemleri, Vajinal halkalar
Progesteron implantlar (subdermal)	

miktarı giderek azaltılmıştır ve yeni preparatlar 20–35 µg etinil östradiol içermektedir. Hem östrojen hem de progesteronun ovulasyonu inhibe etme potansiyeli vardır. Ancak yeni KOK'lerde bulunan etinil östradiol miktarı ovulasyonu baskılamak için çok düşüktür, bu preparatlarda ovulasyon progesteron tarafından inhibe edilir. Burada östrojenin görevi, siklusun kontrolünü ve endometriumun düzenli dökülmesini sağlamaktır.<sup>[7]</sup> Bu nedenle, bu preparatlardaki östrojen iyi bir siklus kontrolü sağlayabilecek ve yan etkileri en az olacak, en düşük dozda olmalıdır.<sup>[8]</sup>

KOK hapların etki mekanizması: Kombine oral kontraseptifler esas olarak ovulasyonu engellerler. Progesterin hipofizden FSH ve LH salınımını azaltarak, hipotalamik-pitüiter-ovaryan aksı baskılar ve bunun sonucunda folliküller büyüyemez, anovulasyon olur. Buna ek olarak, progesterin servikal mukusu kalınlaştırır, spermin rahim içerisine geçmesini zorlaştırır, tubal motiliteyi azaltır, sperm ve ovum transportunu bozar ve endometriumu implantasyona uygun olmayan bir hale getirir.<sup>[9]</sup>

Hormonal Korunmanın Metabolizması: Kontraseptif steroidler oral yolla alındıktan sonra tamamına yakını barsaktan emilir. Etinil östradiol'ün %30'dan fazlası barsak duvarında sulfotransferaz (SULT) bağlı konjugasyon ile metabolize olur. Daha sonra portal dolaşım ile karaciğere ulaşırlar. Karaciğerde ilk geçişte bir kısmı inaktif bileşenlerine ayrılır ve daha sonra her geçişte bu durum devam eder. Karaciğer sitokrom P450 (CYP450) enzimi özellikle CYP3A4 birçok ilacın metabolizmasından sorumludur. Etinil östradiol de P450 enzim sistemi tarafından hidroksile edilir. Etinil östradiol'nin büyük bir kısmı esas olarak CYP3A4'ün katalizörlüğünde hidroksilasyon ile inaktif metabolitlerine dönüştükten sonra, hidroksile olan metabolit UGT aracılığıyla glukuronik asit ve SULT aracılığıyla sülfat ile konjugasyon sonucunda safra ile atılır. İnsanlarda konjuge etinil östradiol'un bir kısmı kolondaki bakteriler tarafından hidrolize edilip aktif metabolit olarak tekrar reabsorbe edilir.<sup>[7,9,10]</sup>

Progesterin metabolizması da, etinil östradiole benzer şekilde CYP aracılı hidroksilasyon, redüksiyon, deasetilasyon ve ardından sülfasyon (SULT yoluyla) ve glukuronidasyon (UGT ile) şeklindedir.<sup>[7]</sup>

Etinil östradiol primer olarak serum albüminine bağlanır ve seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) üretimini artırır. Progesterinler ise SHBG'e bağlanır, bu nedenle SHBG miktarı artarsa serbest progesterin düzeyleri düşer.<sup>[9]</sup>

#### Antiepileptik ilaçların oral kontraseptiflere etkileri

Enzim indükleyen antiepileptik ilaç kullanan hastalarda OK'lerin başarısızlık oranları genel popülasyondan 2–6 kat daha fazladır.<sup>[7,10]</sup>

Antiepileptik ilaçların bazıları, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, felbamat, topiramet, pirimidon ve okskarbazepin CYP3A4 enzim sistemi ile metabolize olur. Bu aynı zamanda östrojen ve progesteronları da metabolize eden ana enzim sistemidir. Bu AEİ'lar CYP3A4 aktivitesini artırır, bu sistemin uyarılması, hem östrojen hem de progesteronların metabolizmasını hızlandırır ve bu hormonların kan düzeylerini bazen %50 ve üzerinde olmak üzere düşürür, dolayısıyla hem etkili oldukları süreyi, hem de miktarı azaltır.<sup>[11–13]</sup> Bu nedenle hormonal korunma önermeden önce, hastanın bunu etkileyecek AEİ alıp almadığı çok önemlidir. Aynı şey hormonal yolla korunan bir hastaya bunu etkileyecek bir ilaç başlarken de önemlidir. Eğer hasta enzim indüklemeyen bir AEİ kullanıyorsa hormonal korunmayı etkilemez. Karbamazepin, fenobarbital, pirimidon, fenitoin hem güçlü enzim indükleyicilerdir, hormonal kontraseptiflerin metabolizmasını hızlandırır ve etkinliğini azaltırlar. Ayrıca, seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) düzeyini artırır, dolayısıyla progesteronun bağlanması artar ve serbest düzeyi azalır. Östrojen büyük ölçüde albümine bağlandığından bu durumdan daha az etkilenir.<sup>[12–15]</sup>

Felbamat ve okskarbazepin daha zayıf enzim indükleyicilerdir ve hormonal kontraseptiflerin plazma düzeyini daha düşük oranlarda değiştirirler. Eslikarbazepine de etinil östradiol ve progesterinlerin plazma konsantrasyonunu azaltır.<sup>[2,7,14,15]</sup>

Bazı AEİ'larda enzim indüksiyonunun miktarı doza bağlıdır. Bunun örneği topiramet ve parempaldir. Topiramet eğer monoterapi şeklinde kullanılıyor ve 200 mg/gün dozunun altında ise 35 µg etinil östradiol içeren KOK'ların farmakokinetiğini etkilemez. Yani düşük doz topiramet kullanan kadın hastada 35 µg etinil östradiol içeren KOK yeterli

**Tablo 3.** Hormonal korunmayı etkileyen ve etkilemeyen ilaçlar

Hormonal korunmayı etkileyen ilaçlar	Hormonal korunmayı etkilemeyen ilaçlar
Fenobarbital	Asetazolamid
Primidon	Sodyum valproat
Fenitoin	Levetirasetam
Karbamazepin	Gabapentin
Okskarbazepin	Pregabalin
Felbamat	Vigabatrin
Lamotrijin	Zonisamid
Topiramet	Benzodiyazepinler
Rufinamide	Tiagabin
	Ethosüksimid

koruma sağlayabilir. Topiramatin progesteron üzerine etkisi yoktur. Perampenal de doza bağlı olarak progesteron metabolizmasını etkilemektedir, 12 mg'ın üzerindeki dozlar progesteronların düzeyini %40 azaltmaktadır.<sup>[2,15-17]</sup>

Lamotrijinin etinil östradiol konsantrasyonunu önemli derecede etkilemediği, levonorgesterol düzeyini %20 azalttığı gösterilmiştir. Biyokimyasal olarak ovulasyonun olduğu gösterilememekle beraber, hastalarımıza bu konuda güvence verilemez.<sup>[14,17-20]</sup>

Elimizdeki bilgilerimize göre valproat, gabapentin, levetirasetam, pregabalin, vigabatrin, tiagabine, zonisamid veya lacosamide KOK'ların metabolizmasını etkilemezler ve bu AEİ'lar bu konuda güvenli kabul edilirler ve bu ilaçları kullanan hastaların KOK kullanmasında sakınca yoktur.<sup>[10,16]</sup> Hormonal korunmayı etkileyen ve etkilemeyen ilaçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

### Enzim indükleyen AEİ kullanan hastalar eğer OK kullanmayı tercih ederlerse

Bazı yazarlar bu durumda OK'lerin dozunun artırılmasını, en az 50 µgr etinil östradiol içeren KOK'ların kullanılmasını ve ara kanamalar olursa dozun 75-100 µgr'a yükseltilmesi önerirler.<sup>[2,19,21]</sup> Ancak bu gösterilebilmiş bir veri değildir, birçok yazar da bu yaklaşımı doğru bulmamaktadır. İlk eleştiri, KOK yetmezliğine dair ilk bildirimlerin 1970'li yıllarda görülmesine dayanır, bu yıllarda KOK'ların içinde zaten yüksek doz etinil östradiol olduğu, yani EİAEİ kullanan kadınlarda yüksek doz etinil östradiol içeren haplarla da istenmeyen gebelik oranı yüksek olmasıdır. İkinci eleştiri noktası da ovulasyonu inhibe edebilecek etinil östradiol dozunun en az 100 µg olması, 50 µg. etinil östradiol 'un zaten ovulasyonu inhibe edemeyeceğidir. Östrojenin yüksek dozda kullanılması sadece kırımla kanaması olasılığını azaltır.<sup>[14,17]</sup>

Tüm otörler tarafından kabul gören öneri ise, EİAEİ kullanan

hastaların uzun siklus şeklinde KOK kullanmalarındır. Uzun siklus şeklinde kullanımda, KOK'ları arada hap kullanılmayan boş hafta bırakmadan 3-4 siklus üst üste kullanılması sonra 4 gün ara verilmesi önerilir. Standart kullanımda uygulanan 7 günlük hap kullanılmayan hafta koruyucu etkiyi azaltmaktadır. Eğer klasik olarak 3 hafta hap kullanılır ve 1 hafta bırakılırsa, hapın kullanıldığı son günden itibaren FSH ve LH sekresyonu hemen başlar. Hap kullanılmayan haftada hipotalamopituitar ovaryan aksın hızla reaktivasyonu ile folliküler büyüme başlar. KOK'lar bırakıldıktan sonra bu nedenle fertilitite hızla geri döner. Hapın kullanıldığı ilk gün folliküler büyüme engellenir. Ancak folliküler gelişimi durdurmak ve anovulasyona sağlamak birkaç günü alır. Bu nedenle ilk haftada unutulmuş tek doz bile ovulasyonu engellemede başarısızlığa neden olabilir. Eğer serbest hafta verilmeksizin devamlı kullanılırsa gonodotropin sekresyonu ve ovaryan fonksiyon devamlı baskılanır ve koruyucu etki de belirgin bir artış olur. Ayrıca uzun kullanım diğer kontraseptif mekanizmaları da etkiler, servikal mukus daha fazla kalınlaşır, endometrium üzerine etkiler daha belirgin olur.<sup>[14]</sup> Bu nedenle EİAEİ kullanan hastalara OK'ı boş hafta bırakmaksızın 3 siklus üst üste kullanmaları sonra 4 günlük kısa bir ara vermeleri istenir. Eğer ilk 3 siklusta kırımla kanaması olur daha sonra tekrarlamaz ise OK'lerin dozunu artırmaya gerek yoktur, ama kanama devam ederse, korunmada yetersizlik olabileceği düşüncesi ile dozu artırmak gerekir, ama 90-100 µg/gün dozunu aşmamak gerekir.<sup>[16,19,20]</sup> Bazı otörler de hem yüksek doz hem de uzun siklus şeklinde kullanımı önermektedirler.<sup>[19]</sup>

Diğer önerilen bir yöntem de kırımla kanaması olana kadar, devamlı olarak yüksek doz OK kullanılmasıdır. Kırımla kanaması olunca 3-4 günlük bir ara verilip ve tekrar OK'e başlanır.<sup>[19]</sup>

Ancak bu şekilde koruyucu etkinin belirgin artmasına rağmen EİAEİ kullanan kadınlar hastalarda bu konuda güvence verilemez. Bu kişilere ek olarak bariyer metotları gibi destekleyici yöntemleri de kullanmaları önerilir.<sup>[7,14]</sup>

### b) Kombine kontraseptif peçler

Östrojen ve progesteron içeren cilt peçleri sistemik dolaşım hormon salgılar ve enzim indüksiyonundan etkilenirler. EİAEİ kullanan hastalarımız için uygun bir korunma yöntemi değildir.<sup>[13,19,20]</sup>

### c) Vajinal halkalar

Vajinal halkalar östrojen ve progesteron salarlar. Vajinanın içinde 21 gün kalır, yine 1 hafta ara verilir, sonra yine 21 gün tekrar halka takılır. Hem ovulasyonu önler hem de spermin geçişini güçleştirir. Bu yöntem de EİAEİ'lardan etkilenir ve bu ilaçları kullanan epilepsi hastalarında uygun bir seçim değildir.<sup>[13,19,20]</sup>

## 2- Sadece progestin içeren metotlar

Progestin içeren preparatlar da EİAEİ'lar tarafından etkilenir. Progesteron içeren metotlar, mini haplar, subkutan progestin implantları, progestin salgılayan intrauterin araçlar ve IM depo enjeksiyonlardır. Hem kullanım şekli, hem de içerdikleri doza göre etki mekanizmaları değişir.<sup>[7]</sup>

### a) Sadece Progesteron içeren haplar

Progesteron içeren mini haplar, sadece sentetik progesteron içeren ve sürekli kullanım gerektiren oral kontraseptiflerdir. KOK'lerin aksine östrojen içermezler ve içerdikleri sentetik progesteron miktarı KOK'lerden daha düşüktür. Düşük dozda progestin içeren mini haplar ovulasyonu inhibe eden dozdan daha düşük dozda levonorgestrel içerirler ve koruyucu etkilerini periferik olarak gerçekleştirirler. Servikal mukusu kalınlaştırırlar, dolayısıyla spermin penetrasyonunu engellerler, endometrimu etkiler ve tüplerde motiliteyi azaltırlar. Esas etki mekanizması periferik olduğundan bu haplar, hap kullanılmayan hafta bırakmadan devamlı kullanılmalıdır. Günün aynı saatinde düzenli kullanım çok önemlidir, saat gecikmelerinde etkinlikleri azalır. EİAEİ'lar progesteron da etkiler. Bu nedenle düşük doz progesteron içeren haplar EİAEİ kullanan hastalarımıza önerilmez.<sup>[9,10,14,19]</sup> Mini hap kullanan ve enzim indükleyici bir tedaviye başlayacak olan kadınların ek bir kontraseptif yöntem uygulamaları gereklidir. EİAEİ bırakıldıktan sonra 28 gün süreyle ek kontrasepsiyona devam edilmesi gerekir.

Desogestrel ise ovulasyonu %100 engellediğinden diğer sadece progesteron içeren preparatlardan daha avantajlıdır. İlacı unutma penceresi diğer progesteron preparatlarında 3 saat iken desogestrel'de 12 saattir. EİAEİ'lar ile kullanıldığında ovulasyonu engelleyen pik seviyesi 6 kat daha yüksektir. Teorik olarak EİAEİ kullanan hastalara 2 tablet almaları halinde etkili bir koruma sağlanması olasıdır, ancak henüz bunu destekleyen yeterli çalışma yoktur.<sup>[16,19,20]</sup>

**Acil korunma (Koitus sonrası korunma):** Acil oral kontrasepsiyon, korunmasız ya da kontrasepsiyonun başarısız olduğu bir cinsel ilişkiden sonra uygulanan korunma yöntemidir. Cinsel birleşme sonrası alınan yüksek doz progestin kadınların önemli bir kısmında gebeliği önler. İlk 24 saatte alınırsa bu oran %90'dır, ancak bu süre 72 saate kadar uzayabilir.<sup>[16]</sup> Normal popülasyonda tek seferde 1.5 mg veya 12 saat arayla 0.75 mg levonorgestrel önerilirken, EİAEİ kullanan epilepsi hastalarında tek seferde 2.25 mg veya önce 1.5 mg, 12 saat sonra 0.75 veya 1.5 mg'lık ikinci doz önerilir. Diğer önerilen bir yöntem de koitusun hemen ardından IUA takılmasıdır.<sup>[9,10,13,14,16-20]</sup>

Lamotrijin ve perampanel'in acil hormonal korunmayı etkileyip etkilemediği henüz bilinmiyor ve bu konuda öneri yoktur.<sup>[17]</sup>

### b) Progesteron implantı

Subdermal implante edilir, levonorgestrel veya etonogestrel içerirler ve 3-5 yıl etkilidir. Orta doz progestin içeren yöntemler bir miktar follikül gelişimine izin verir ancak hemen hemen tüm sikluslarda ovulasyonu inhibe eder. EİAEİ'lar etonogestrel içeren progesteron implantlarını da etkilerler, birlikte kullanıldıklarında istenmeyen gebelikler bildirilmiştir.<sup>[10-17]</sup> Genel popülasyonda etkili bir yöntem olmakla beraber EİAEİ kullanan hastalara önerilmez, daha önce takılmış implantı olan hastalara EİAEİ başlanacaksa da çıkarılması önerilir.<sup>[19,20]</sup> Eğer hasta bu yöntemde devam etmek isterse yanında mutlaka destek olacak bariyer yöntemleri eklenmelidir.<sup>[17]</sup>

### c) Depo enjeksiyon-medroxyprogesterone acetate

Yüksek doz progestin içeren enjektabl formüller ovulasyonu inhibe eder. En sık kullanılanlar depo medroksiprogesteron asetat ve norethisterone enanthate'dir.<sup>[14]</sup> Depo medroksiprogesteron asetat 12 haftada bir 150 mg enjekte edilir.<sup>[17]</sup> Norethisterone enanthate 8 haftada bir 200 mg uygulanır.<sup>[16]</sup> Medroksiprogesteron asetat'ın metabolizması hepatik kan akımı ile uyumludur, karaciğerden ilk geçişte %100 elimine edilir. Bu nedenle EİAEİ'ların ilave bir etkisi olmaz ve kan düzeyleri etkilenmez. Önceleri EİAEİ kullanan hastalarda iki enjeksiyon arası süreyi kısaltmaları, 12 hafta yerine 10 haftada enjeksiyon yapılması önerilirken, bugünkü bilgilerimize göre dozu veya enjeksiyon aralıklarını değiştirmek gerekmez.<sup>[13,16,17]</sup> Depo medroksiprogesteron asetat EİAEİ kullanan hastalarda güvenle kullanılabilir.<sup>[17]</sup> Hormonal dalgalanmaların da az olması bir diğer avantaj olabilir.<sup>[19,20]</sup> Depo medroxyprogesteron acetate nöbet sıklığını da azalttığı için özellikle nöbetleri iyi kontrol edilemeyen hastalarda tercih edilebilir.<sup>[9]</sup>

Yan etkileri, özellikle kemik dansitesi ve osteoporoz üzerine etkileri önemlidir. Adolesan dönemde kullanmak kemik yapısı için sorun olabilir. Diğer alternatifler tartışıldıktan sonra tercih edilebilir ancak 2. yılın sonunda mutlaka tekrar değerlendirilmelidir. Ayrıca kilo alma, akne, saç dökülesi ve depresif semptomlar da ortaya çıkabilir. Depo medroksiprogesteron asetat kesilince fertilitite hemen geri dönmez, fertilitenin geri gelmesi ayları, bazen bir yılı bile bulabilir. Hastaya tüm risk ve faydalar anlatılıp hasta bazında karar verilmelidir.<sup>[9,14,19,20]</sup>

### d) Hormon salan intrauterin araç

Kadınlarda en güvenilir ve geri dönüşümlü korunma yöntemi intrauterin araçlardır (İUA), 5 yıl boyunca etkilidir. Klasik bakır ve gümüş İUA'lar veya daha yeni levonorgestrel içeren İUA'lar, EİAEİ kullanan hastalarda uygun bir yöntemdir.<sup>[17]</sup> Progestin (Levonorgestrol) ile kaplı İUA spermlerin rahim içi hareketini ve döllenmiş yumurtanın rahim içerisine yerleşmesini engeller. Bu İUA'lar uterin kaviteye 20 µg levonor-

gestrel salar, zamanla bu 15 µg/güne iner, levonorgestrel'in yüksek doku konsantrasyonu endometriumun gelişmesini baskılar, menstruasyonun süresi kısılır ve miktarı azalır. Etkisi lokal olduğundan teorik olarak EİAEİ'larla etkileşmez, bu klinik olarak da bu gösterilmiştir. Oldukça etkilidir, uyum sorunu olmaz. Epilepsi hastaları için hatta adolesan dönemde de iyi bir tercihtir.<sup>[9,12,17]</sup> Olgu sayısı az olmasına karşın Levonorgestrel içeren IU araçlar lamotrijin seviyesini de etkilememektedirler.<sup>[14]</sup>

Tüm bu nedenlerle İUA'lar epilepsi hastalarında özellikle Eİ-AEİ veya lamotrijin kullanan hastalarda uygun bir seçimdir. Genel olarak İUA'lar enfeksiyona ve dolayısıyla infertiliteye neden olduğu gerekçesi ile az tercih edilmektedir, ancak bu yanlış bir bilgidir. Sadece İUA'nın yerleştirildiği ilk hafta, özellikle asemptomatik enfeksiyonu olan kişilerde hafif bir risk artımı vardır, daha sonraki dönemlerde risk artmamıştır. Özellikle levonorgestrel içeren İUA'lar servikal mukusu kalınlaştırır ve vajinal ve servikal enfeksiyonların endometriuma yayılmasını engeller.<sup>[14]</sup> Yine daha önce doğum yapmış kadınlarda uygulanabileceği düşünüldükten bugün doğum yapmamış hastalarda, hatta adolesan döneminde bile uygulanabilir.<sup>[17]</sup>

### Hormonal Korunmanın AEİ Üzerine Etkileri

Hormonal kontraseptiflerin AEİ'lar üzerindeki en önemli etkisi lamotrijin üzerindedir. Lamotrijin ile KOK'lerin birlikte kullanımı oldukça karışıktır. Lamotrijin, uridin di fosfat glukuronil transferaz isoenzimleri (UGT1A4) tarafından glukuronidasyon ile metabolize olur, majör metaboliti inaktif olan 2-N glukuronid formudur ve böbreklerden atılır. Etilin östradiol hem kendisi UGT1A1 tarafından glukuronize edilir, hem de UGT'yi indükler ve glukuronize olmuş ilaçların klirensini artırır. Yani, etiln östradiol lamotrijin'in glukuronidasyonu indükler ve böbreklerden atılımını hızlandırır, dolayısıyla konsantrasyonunu azaltır. Lamotrijin monoterapisi alan bir

hastada, KOK'lerin kullanıldığı menstruasyonun 2–20. günü arasında lamotrijin konsantrasyonu %50 üzerinde azalır ve nöbetlerde artış ortaya çıkabilir, KOK'ın kullanılmadığı haftada ise konsantrasyonu %80–100 artar ve buna bağlı yan etkiler çıkabilir.<sup>[2,7,10,14,15,17,19,22,23]</sup> Eğer hasta lamotrijin ile beraber EİAEİ kullanıyorsa, EİAEİ'lar da glukuroniltransferaz aktivitesini indüklediği için, östrojen bu etkiyi daha fazla artırmaz.<sup>[20]</sup> Lamotrijin eğer valproat ile beraber kullanılıyorsa, valproat, lamotrijin'in glukuronidasyonunu inhibe ettiğinden, lamotrijin serum seviyesi düşmez.<sup>[12]</sup> KOK'ların lamotrijin üzerine etkisi, ilaç başladıktan birkaç gün sonra başlar ve kesildikten birkaç gün sonra biter. Bu da UGT'nin diğer metabolik yollara göre indüksiyon ve deindüksiyonun daha hızlı olduğunu gösterir.<sup>[23]</sup>

Östrojenler, esas olarak glukuronidasyon ile elimine olan valproatı da benzer şekilde etkiler, ancak valproat üzerindeki etki daha hafiftir.<sup>[2,10,14]</sup>

Teorik olarak okskarbazepinin farmakolojik aktif olan monohidroksi derivesi de KOK'dan etkilenir, ancak bu muhtemel etkileşimin incelenmesi gerekmektedir.<sup>[16]</sup>

Lamotrijin kullanan hasta, KOK kullanmayı tercih ederse nöbet kontrolü bozulabilir, bu nedenle önce lamotrijin dozunu artırmak mantıklı görünse de ne kadar artırmamız gerektiği bilinmemektedir, hasta özelinde düşünülürse belki de bazı hastalar için doz artırmak gereksiz de olabilir. Hasta ile diğer alternatifler ayrıntılı olarak tartışılmalıdır. Genellikle, lamotrijini monoterapi şeklinde kullanan bir hastada KOK başlamadan önce lamotrijin dozunu iki katına çıkarmak, KOK kesip lamotrijine devam edeceğimiz zaman da dozunu yarıya indirmek önerilir.<sup>[14,19]</sup> Hasta lamotrijin ile birlikte EİAEİ da kullanıyorsa bu değişikliklere gerek yoktur. Daha önceden KOK kullanan hastaya LTG başlarken sorun olmaz, çünkü lamotrijin dozunu bu duruma göre ayarlayabiliriz.<sup>[19]</sup>

**Tablo 4.** Kombine oral kontraseptifler ve antiepileptik ilaçlar arasındaki etkileşim

	KOK'lerin AEİ'ların serum düzeyini azaltmaları	AEİ'ların etiln östradiol düzeyini azaltması	AEİ'ların progesteron düzeyini azaltmaları
Karbamazepin	Veri yok	Evet	Evet
Fenitoin	Veri yok	Evet	Evet
Fenobarbital	Veri yok	Evet	Evet
Valproat	Evet	Hayır	Hayır
Lamotrijin	Evet	Hayır	Evet
Levetirasetam	Hayır	Hayır	Hayır
Locosamide	Hayır	Hayır	Hayır
Gabapentin	Veri yok	Hayır	Hayır
Okskarbazepin	Veri yok	Evet	Evet
Topiramet	Veri yok	Evet*	Hayır
Zonisamid	Hayır	Hayır	Hayır

KOK: Kombine oral kontraseptifler; AEİ: Antiepileptik ilaç.

Lamotrijin kullanan hastalarda stabil bir seviye oluşturabilmenin en kolay yolu, KOK'ları hap kullanılmayan boş hafta bırakmadan devamlı kullanmaktır. Hap kullanılmayan hafta bırakmamak lamotrijin seviyesindeki dalgalanmaları önler, KOK'ların etkinliğini artırır. Lamotrijin kullanan hastalarda ay boyunca progesteron düzeyleri değişen trifazik ve bifazik haplar tercih edilmemelidir.<sup>[17]</sup>

Sadece progesterin içeren yöntemler, lamotrijin düzeyini etkilemezler, ama kendi koruyucu etkileri azalabilir.<sup>[15,20,22,24]</sup>

KOK'lerin etkisi Levetirasetam, zonisamide, locazamide, vigabatrin ve retigabine/ezogabine ile de çalışılmıştır, bu ilaçlar üzerine etkisi saptanmamıştır.<sup>[15,24]</sup>

Tablo 4'de kombine oral kontraseptifler ve antiepileptik ilaç arasındaki etkileşim gösterilmiştir.

Sonuç olarak, hormonal kontraseptifler ve EİAEİ'lar karşılıklı olarak birbirlerini etkilemektedir. Bu durum hem nöbet kontrolünde etkilenmelere, hem de istenmeyen gebeliklere neden olabilir. Bu nedenle epilepsi hastalarımız için hormonal olmayan korunma yöntemleri, hormon salan intrauterin araçlar ve yan etkileri de tartışılarak depo medroksiprogesteron-asetat enjeksiyonları uygun yöntem olarak sunulabilir. Diğer önemli bir nokta da etinil östradiolun lamotrijin kan düzeyi üzerine olan etkisidir. Hastalarımıza doğum kontrolü konusunda önerilerde bulunurken tüm bu konular göz önüne alınmalıdır.

## Kaynaklar

- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR. Contraceptive practices of women with epilepsy: Findings of the epilepsy birth control registry. *Epilepsia* 2016;57(4):630–7. [\[CrossRef\]](#)
- Reddy DS. Do oral contraceptives increase epileptic seizures? *Expert Rev Neurother* 2017;17(2):129–34. [\[CrossRef\]](#)
- Herzog AG. Differential impact of antiepileptic drugs on the effects of contraceptive methods on seizures: Interim findings of the epilepsy birth control registry. *Seizure* 2015;28:71–5.
- Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Differential impact of contraceptive methods on seizures varies by antiepileptic drug category: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav* 2016;60:112–7. [\[CrossRef\]](#)
- Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR, Herzog AG. Reasons for discontinuation of reversible contraceptive methods by women with epilepsy. *Epilepsia* 2017;58(5):907–14.
- Pack AM. Contraceptive Methods, Seizures, and Antiepileptic Drugs: More Questions Than Answers. *Epilepsy Curr* 2017;17(1):25–8. [\[CrossRef\]](#)
- Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015 May;28:66–70.
- Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception* 2011;84(4):342–56. [\[CrossRef\]](#)
- Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:113–34. [\[CrossRef\]](#)
- O'Connor SE, Zupanc ML. Women and epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2009;14(4):212–20.
- Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3(2):183–92. [\[CrossRef\]](#)
- Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83(1):16–29. [\[CrossRef\]](#)
- Guillemette T, Yount SM. Contraception and antiepileptic drugs. *J Midwifery Womens Health* 2012;57(3):290–5. [\[CrossRef\]](#)
- Schwenkhagen AM, Stodieck SR. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008;17(2):145–50. [\[CrossRef\]](#)
- Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure* 2014;23(8):585–91. [\[CrossRef\]](#)
- Johnston CA, Crawford PM. Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(5):288. [\[CrossRef\]](#)
- Gerard EE, Meador KJ. Managing Epilepsy in Women. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(1 Epilepsy):204–26.
- Thomas SV. Controversies in contraception for women with epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2015;18(3):278–83. [\[CrossRef\]](#)
- O'Brien MD1, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36(4):239–42. [\[CrossRef\]](#)
- O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(9):1419–22. [\[CrossRef\]](#)
- Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin* 2009;27(4):941–65. [\[CrossRef\]](#)
- Ohman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure*. 2008;17(2):199–202.
- Christensen J, Petrenaitė V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2007;48(3):484–9. [\[CrossRef\]](#)
- Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005;46(9):1414–7. [\[CrossRef\]](#)