

Antiepileptik ilaçlar ve Yenidoğan

Dr. Mehmet VURAL
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Neonatoloji BD

AED ve Yenidoğan

- YD da malformasyonlar
- AED ve yenidoğanın hemorajik hastalığı
(= K vitamini bağı kanama = VKDB)
- AED ve Anne sütü

AED ve YD da malformasyonlar

- **Majör konjenital malformasyon**
 - Kardiyak, yarık damak/dudak, nöral tüp defektleri
 - % 4 -7
 - Normal popülasyonda: % 2 -3
 - Günlük doz, peak değerleri
 - Valproik asit (VPA) => serbest radikaller → folik asid yetersizliği → nöral tüp defektleri

Pennell. Neurology 2003

- **Minör anomaliler**
- **Mikrosefali**
- **Kognitif bozukluklar**
 - Hamilelikteki epileptik ataklar, AED (3. trimester)
 - VPA in utero → öğrenme problemleri (*Adab et al. J neurol Neurosurg Psychiatry 2001*)
 - Mental retardasyon % 1,4 -6
 - Normal popülasyon %1
- **IUGR**
- **Mortalite**
- → **Fötal Antikonvulsif Sendromu**

Pennell. Neurology 2003

AED - K vitamini bağı kanama (VKDB)

- Erken

- <24 saat
- Etiyoloji: AED, oral antikoagulan, atb
- Intrakraniyal, GIS, Umb, İntraabd, sefalhematom
- Çok ender (VK profilaksisi yapılmasa bile)

- Klasik

- 2-7 gün
- Anne sütü alan, sağlıklı, term
- VK plasentadan az geçişi, anne sütünde az VK, steril barsak
- %1,5 - 1/10000

AED - K vitamini bağı kanama

- AED (Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, primidone) → hepatik C450 enzim sistemini uyarır → K vit yıkımı
- Hamile kadına: oral Vit K1 10 mg/gün (hamileliğin son ayında)
- YD: 1 mg Vit K1

AED ve Anne sütü

- Hamileliklerin ne kadarı planlı
 - USA %40
 - Epileptik anne adaylarından planlı gebe kalanların %50 si doktoruna danışıyor
 - → %20
 - %80 hamilelik öncesi tedaviyle gebe kalacak
 - Hamilelikte tedavi değişimi

*Practice Parameter: Management issues for women with Epilepsy.
Epilepsia 1998.*

TÜRKİYE'DE YILLARA GÖRE EMZİRME ORANLARI (TNSA)

Yıl	Bir Süre Emzirilen	Sadece Anne Sütü (0-3 ay)	Sadece Anne Sütü (4-6 ay)	Anne sütü ve Diğer besin (0-3 ay)	
1993	95.2	10.3	4.3	53.3	
1998	95.2	9.4	1.3	52.5	
2003	95.2	27.3	7.6	37.2	

Süte geçiři etkileyen faktörler

Plazma proteine bağlanma

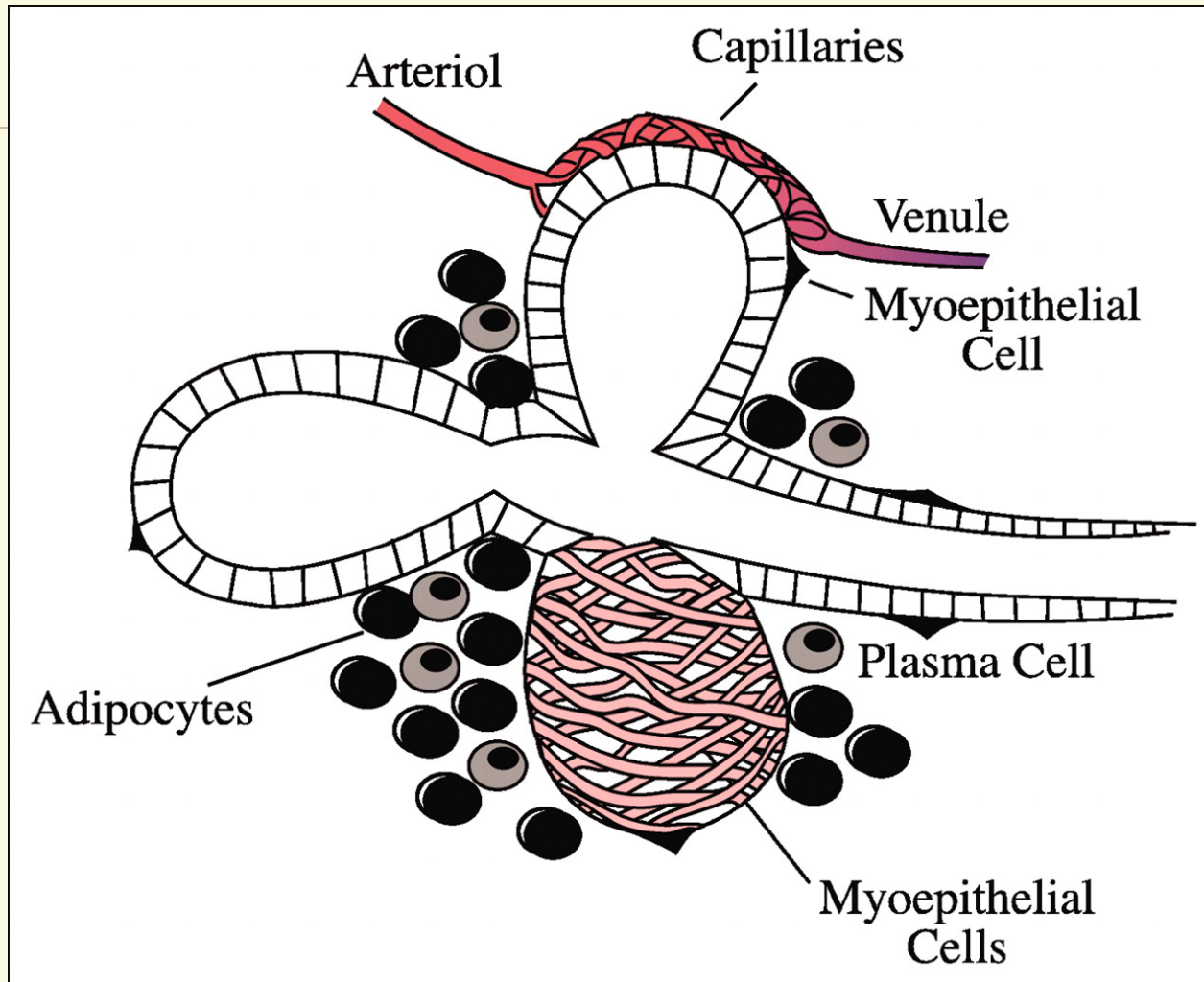
Molekül ağırlık

Lipofilik özellik

AED ve Anne sütü

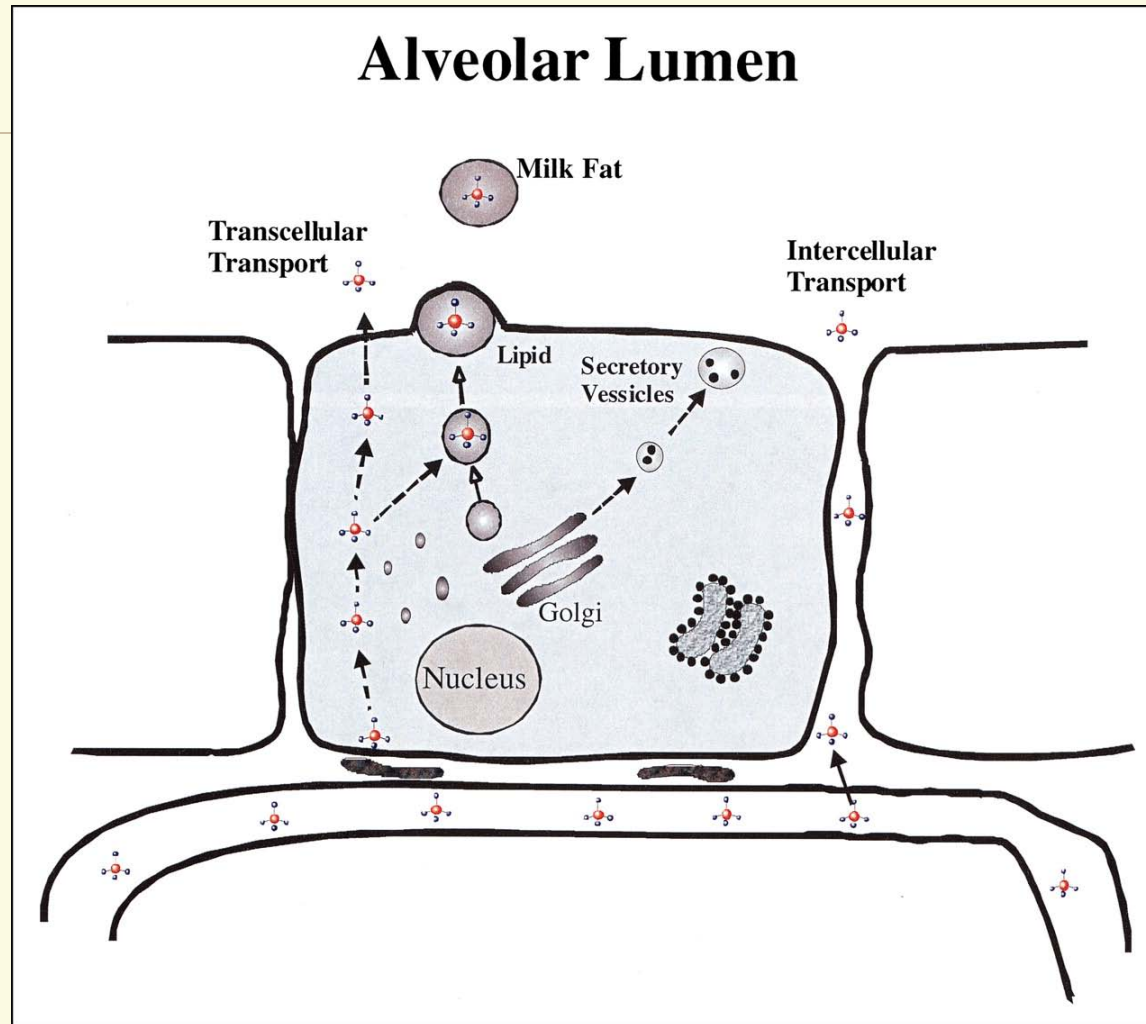
Laktosit:

Typical mammary alveolar subunit with the milk-producing alveolar cells (lactocytes) arrayed on the inner surfaces of the alveoli and surrounded by capillaries and adipose cells



Hale, T. W. Neoreviews 2004;5:e164-e172

Secretion of milk components by the lactocyte and the passage of drugs into and out of the milk compartment via the transcellular spaces and the intercellular gaps between cells



Hale, T. W. Neoreviews 2004;5:e164-e172

Bebeğin aldığı ilaç

Infant dose (D_{inf}) =

Sütteki konsantrasyon x bebeğin aldığı süt miktarı

mg/kg/gün

Bebeğin aldığı ilaç

Relative Infant dose (RID) =

$D_{inf} \text{ (mg/kg/gün)} / \text{anne dozu (mg/kg/gün)}$

$< \%10 \rightarrow \text{güvenli ilaç ??}$

Phenytoin (PHT)

Anne sütü/maternal kons

0,18 - 0,4

Adult yarı. ömrü

12 - 50

Neonatal yarı. Ömrü

15 - 105

- Methemoglobinemi
- RID: %3-5

Phenobarbital (PB)

Anne sütü/maternal kons

0,36 - 0,6

Adult yarı. ömrü

75-126

Neonatal yarı. Ömrü

45-500

- Y.D da sedasyon
- RID: %100
- Yarılanma ömrü uzun

Carbamazepine (CBZ)

Anne sütü/maternal kons

0,4 - 0,6

Adult yarı. ömrü

8 -25

Neonatal yarı. Ömrü

8 -28

- Nöral tüp defekti riski daha yüksek (%0,5)
 - Hamilelikte alfa-fetoprotein (14-16 hafta)
 - USG (16-20 hafta)
- RID: %3-5
- 1 olguda kolestatik hepatit (Frey B. Ann Pharmacother 2002)

Primidone

Anne sütü/maternal kons

0,7

Adult yarı. ömrü

--

Neonatal yarı. Ömrü

--

- Sedasyon, beslenme bozuklukları
- RID: >%10

Valproik asit (VPA)

<u>Anne sütü/maternal kons</u>	<u>Adult yarı. ömrü</u>	<u>Neonatal yarı. Ömrü</u>
0,01 - 0,1	6 - 18	30 - 60

- Nöral tüp defekti riski daha yüksek (%1; UK: 5,9 *Tomson. Epilepsia 2004*)
- Anne sütü
 - Trombositopenik purpura, anemi
 - 1 olgu (*Stahl et al. J Pediatr 1997*)
 - RID: %3-5

Ethosuximide (ESX)

Anne sütü/maternal kons

0,8 - 0,9

Adult yarı. ömrü

32-60

Neonatal yarı. Ömrü

32 - 40

- fötal-maternal oran (transplasental geçiş) : 1
- RID: %50

Lamotrigine (LTG)

Anne sütü/maternal kons

0,6

Adult yarı. ömrü

--

Neonatal yarı. Ömrü

--

- fötal-maternal oran (transplasental geçiş) : 1
- Anne sütü alanlarda yan etki bildirilmedi
- RID: %10 (Liporace. Epilepsy & Behaviour 2004)

Oxcarbezepine (OXC)

Anne sütü/maternal kons

0,8

Adult yarı. ömrü

--

Neonatal yarı. Ömrü

--

- fötal-maternal oran (transplasental geçiş) : 1

Tiagabine

Anne sütü/maternal kons

Çok düşük

Adult yarı. ömrü

--

Neonatal yarı. Ömrü

--

Topiramate (TPM)

Anne sütü/maternal kons

0,69 - 0,86

Adult yarı. ömrü

20-30

Neonatal yarı. Ömrü

24-35

- fetal-maternal oran (transplasental geçiş) : 1
- Renal eliminasyon
- Anne sütü alanlarda yan etki bildirilmedi
- RID: %1-4 (*Öhman. Epilepsia 2002*)

Zonisamide (ZNS)

Anne sütü/maternal kons

0,41 - 0,93

Adult yarı. ömrü

63

Neonatal yarı. Ömrü

61-109

- fötal-maternal oran (transplasental geçiş) :
0,9

Levetiracetam (LEV)

<u>Anne sütü/maternal kons</u>	<u>Adult yarı. ömrü</u>	<u>Neonatal yarı. Ömrü</u>
3,09	6-8	--

- Protein bağlanma çok düşük; düşük moleküler ağırlık; yüksek lipofilik
- Y.D.: hipotonik, emmede azalma
- fötal-maternal oran (transplasental geçiş) : 1,1
- Johannessen et al. Epilepsia 2005 → daha olumlu sonuçlar
 - Hızlı eliminasyon

Gabapentin (GBP)

Anne sütü/maternal kons

0,7

Adult yarı. ömrü

5-9

Neonatal yarı. Ömrü

14

- fötal-maternal oran (transplasental geçiş) : 2 (aktif transport)
- 16 olgu retrospektif: 1 YD unilateral renal agenezi
- Anne sütü alanda yan etki bildirilmedi
- Renal eliminasyon
- RID: %1-4 (Öhman. *Epilepsia* 2005)

Anne sütünde DİKKAT

Relatif infant Doz (RID)

- Phenobarbital: %100
- Ethosuximide: %50
- Primidone: >%10

- **Anne sütünün kesilmesi →**
 - **Bebek riskinin > anne sütün avantajları**
 - **→ hiçbir zaman randomize kontrollü çalışmalar yapılamıyacak**
 - **→ 1. sınıf kanıta dayalı bulgu olmayacak**
- **Bebek AED alınmadan hemen önce beslenmeli**



1 2 2005