

Epilepsi Hastalarının Doğum ve Doğum Sonrası Dönemde Takibi

The Follow-Up of Epileptic Patients in the Birth and Postpartum Periods

Hacer BOZDEMİR, Mehmet Taylan PEKÖZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana



Dr. Hacer BOZDEMİR

Özet

Epilepsi tanılı kadın hastalarda gebelik öncesi, gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemlerin bir nöroloji ve kadın doğum hastalıkları uzmanı tarafından birlikte planlanması ve takip edilmesi gerekmektedir. Epilepsi hastalarında bazı özel durumlar hariç sezeryan ya da indüklenmiş doğum endikasyonu olmamasına karşın günlük pratikte bu hastalara çoğunlukla sezeryan ile doğum yaptırılmakta ya da 3. basamak merkezlere sevk edilmektedir. Aynı şekilde doğum sonrası emziren annelerde antiepileptik ilaçların kesilmesi veya gereksiz doz ayarlamaları gibi bebek ve anneyi olumsuz olarak etkileyebilecek durumlar ile karşılaşılabilir. Bu bölümde epilepsi tanılı gebe kadınların doğum ve postpartum dönemleri ile ilgili farkındalığı artırarak hastaların hayat kalitesini etkileyen yanlış kararları en az a indirmeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: Emzirme; epilepsi; gebelik.

Summary

Women diagnosed with epilepsy must be followed by a neurologist as well as an obstetrician in the pre-pregnancy, pregnancy, birth, and puerperal periods. There are no indications for cesarean section or induced birth in epileptic patients, with the exception of some special cases, but in daily practice, cesarean section is routinely performed and these cases are referred to tertiary epilepsy centers. Likewise, withdrawal or unnecessary dose adjustment of antiepileptic drugs in breastfeeding mothers can cause adverse effects in the infant and the mother. The aim of this article is to minimize misjudgments that affect the quality of life of patients by increasing awareness of the genuine needs of pregnant women diagnosed with epilepsy during the birth and postpartum periods.

Key words: Breast-feeding; epilepsy; pregnancy.

Giriş

Doğumda epileptik nöbetler nadiren görülmekle birlikte, epilepsi hastalarının %3.5–5'inde doğum sırasında ya da doğum sonrası ilk 24 saatte epileptik nöbet görülebilmektedir. Doğum sırasında görülen nöbetler, gebelik sırasında nöbeti olan hastalarda daha fazla olmuştur.^[1,2]

Doğum eylemi ve postpartum dönemde epilepsi hastasının monitorizasyonu iki ana başlık altında değerlendirilebilir.

Epilepsi Hastası Gebenin Doğumu

Hastanın gebelik öncesinde ve gebelik döneminde olduğu gibi, doğum sırasında da antiepileptik ilaca (AEI) devam

edilmesi gerekmektedir. Özellikle hastanın AEI'ını düzenli ve etkili dozda almasına dikkat etmesi istenirken, burada hastanın uyumu önem taşımaktadır.

AAN (Annual Meeting of the American Academy Of Neurology ve American Epilepsy Society)'in 2009'daki raporunda epilepsi hastası gebelerde sezeryan ile doğumun orta derecede artmış olabileceği, prematür doğum riskinin ise sigara kullanan epilepsi hastalarında daha fazla olabileceği bildirilmiştir.^[3] Borthein I ve ark.nın (2010) gebelerde yaptıkları çalışmada da indüksiyon ve sezeryan ile doğumun, postpartum hemorajinin ve bebeklerin düşük APGAR skorlu (<7) doğmasının riskini hafif arttırdığı gösterilmiştir.^[4]

Epilepsi hastalarında özellikle sezeryan ya da indüklenmiş

Geliş (Submitted): 10.11.2017

Kabul (Accepted): 06.02.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Hacer BOZDEMİR

e-posta (e-mail) : hbozdemir@mail.cu.edu.tr



doğum endikasyonu yoktur. Nörolojik ya da mental bir sorun nedeniyle anne doğuma koopere olamıyorsa, gebeliğin geç dönemlerinde nöbetleri kontrol altında değilse (her gün fokal nöbet geçiren ya da haftada bir jeneralize tonik klonik nöbet geçiren), yoğun fiziksel ve mental stres altında nöbetlerinin arttığını biliyorsa elektif şartlarda sezeryan yapılması düşünülebilir. Bunun dışında, normal doğum eylemi sırasında jeneralize nöbet geçiren hastalar acil sezeryana alınmalıdır. Tanımlanan olağan dışı durumlar haricinde normal doğum eylemi önerilmelidir.^[5,6]

Preeklamsi veya eklamsiyeye bağlı görülen nöbetler magnezium sülfat ile tedavi edilirler. Doğum sırasında eklamsi ya da epilepsiyeye bağlı nöbetler görülebilir. Her iki durumda da beyin fiziksel olarak etkilenir.^[7,8]

Anestezi sırasında nöbetler nadiren görülmesine karşın, önceden epilepsi tanılı hastalarda anestezinin nöbeti engellediğini unutmamak gerekmektedir. Anestezi öncesinde epilepsi hastasının profilaktik antiepileptik ilacı alması istenmelidir. Hatta hastaya verilen benzodiazepinler, doğum sonrası hastanın anksiyetesini azaltarak muhtemel görülebilecek nöbeti de engelleyecektir.^[7,8]

Tablo 1’de epilepsili gebe hastalarda uygulanması gerekenler ve doğuma hazırlık özetlenmiştir.

Doğum Sonrası Hasta Yönetimi

Gebelik sürecindeki hormonal değişiklikler nedeni ile bazı AEİ’lerin dozları artırılmaktadır. Bu nedenle gebelik sırasında doz artırımı yapılan AEİ’lerin doğum sonrası dozlarının azaltılması gerekebilir. Bazı hastalarda bu periyotta nöbetler, uy-

kusuzluk ve fiziksel yorgunluk nedeni ile de agra ve olabilir. Bu durumda aile bireylerinin bebeğin bakımında anneye yardımcı olmaları, anneyi fiziksel ve emosyonel stresten uzak tutmaya çalışmaları özellikle önerilmektedir. Tablo 2 ve 3’de doğum sonrası erken dönem ve sonrasında yapılması gerekenler görülmektedir.^[9]

Doğum sonrası dönemde bebek bakımı ve anne sütü ile beslenmesi

Anne sütü ile beslenme hem anne hem de bebek için çok faydalıdır. Genel popülasyonda emzirme oranı %85 iken, epilepsi hastalarında bu oran %50’dir ve emzirme süreleri daha kısadır. Birçok faktör annenin bebeğe süt verme kararında etkili olmaktadır. Annenin aldığı AEİ’ler arasında bazıları sütte yüksek oranda bulunmaktadır. Hatta bazı anneler emzirmenin nöbet riskini artıracak endişesine kapılırlar. Burada annenin eğitimi, gelir düzeyi, işi, sosyal durumu gibi sosyoekonomik faktörler hem emzirmeye başlamayı, hemde emzirme süresini etkilemektedir. Epilepsi tanılı emziren annelerin çocuklarının IQ düzeylerinin emzirmeyenlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[10]

Emzirmede, hastanın kişisel kararı yanı sıra, diğer aile bireylerinin ve sağlık profesyonellerinin desteği önemlidir. NAED çalışma grubunda epilepsili annelerin %42’sinin bebeklerine ilk 3 ay anne sütü verdikleri gösterilmiştir. İskandinav’da ise epilepsili annelerin emzirme oranının %90 olduğu görülmüştür. İlaçların çoğu annenin plazmasından süte geçer. Bebeğin maruz kaldığı AEİ miktarı, annenin kanındaki ilaç konsantrasyonu, ilacın süt/plazma oranı, bebeğin aldığı süt miktarı ve bebekte ilacın emilimi, metabolizması ve atılımına bağlı olarak değişir. Ancak genel olarak, sütle bebeğe geçen miktar plasentadan geçen miktara göre çok daha

Tablo 1. Epilepsili gebe hastalarda doğuma hazırlık^[9]

- Epilepsi hastalarının bir çoğu komplikasyonsuz olarak normal vajinal yoldan doğumu gerçekleştirir. Doğumun uzamasından kaçınılır ve gerekir ise müdahaleli doğum planlanabilir
- Hastaların %2–4’ünde fetal hipoksiye bağlı, doğum sırasında veya doğum sonrası ilk 24 saat içinde yenidoğanda tonik klonik nöbet görülebilir
- Normal doğum sırasında, ani gelişebilecek komplikasyonlar nedeni ile sezeryan için de hazırlıklı olunmalı, anne ve bebeğin solunum desteğine ihtiyacı olabileceğinden acil ekipman sistemi hazır bulunmalı
- Oral antikonvulsanlara devam edilmeli
- Annenin kusması olmadığı sürece parenteral antikonvulsanlara ihtiyacı yoktur
- Gerektiğinde intravenöz kullanılacak ilaçlar hazır bulunmalı
- Nörolog ve pediatrist bulunmalı
- Annenin aldığı profilaktik AEİ’nin etkisi 12 saatten daha kısa ise parenteral doza ihtiyacı olabilir
- Doğum sırasında görülen nöbetlerde intravenöz diazepam 10–20 mg (önce 10 mg yavaş bolus) uygulanmalıdır. Eğer anoksiye bağlı nöbet tekrarı olur ise genel anestezi altında sezeryan endikasyonu doğar
- Intravenöz fenitoin de ihtiyaç olabilir. Eğer anne farklı AEİ’ler alıyor ise, fenitoin yükleme dozu (15–20 mg/kg) ve ardından 8 mg/kg/gün şeklinde, tek dozda ya iki dozda (ort: 300 mg/gün) verilmeli
- Doğum sırasında görülen ağrılarda Norpethidine veya Morfin kullanılabilir.
- Ağrı veya anksiyetenin nöbetleri tetikleyeceği düşünülen olgularda erken dönemde epidural anestezi planlanabilir.

Tablo 2. Doğum sonrası erken dönemde yapılması gerekenler^[9]

- Zamanında doğan bebeğe 1 mg vitamin K intramusküler uygulanmalı
- Ağırlığı <1.5 kg olan bebeğe 0.5 mg K vitamini uygulanmalı
- Bebeğin solunumu takip edilmeli
- Annenin aldığı AEİ'lerin ve epilepsinin bebekte neden olabileceği komplikasyonlar açısından bebek muayene edilmeli

Tablo 3. Doğum sonrası dönemde ve sonrasında dikkat edilmesi gerekenler^[9]

Antiepileptik ilaçlar

- Antiepileptik ilaç tedavisine devam edilmeli
- AEİ'nin serum düzeyi kontrol edilerek normal değerlere dönülmeli (LTG düzeyi doğum sonrası yüksek bulunabilir, kısa sürede LTG dozu düşürülmelidir).

Emzirme

- Antiepileptik ilaçlar düşük konsantrasyonda süte geçerler, mutlaka anne emzirmeye teşvik edilmeli
- AEİ kullanan annelerin bebeklerinde uyuklama görülebilir, anne sütü alırken sedasyon, beslenme güçlüğü, kilo alamama gibi semptomlar kontrol edilmeli
- Lamotrigin alan annelerin bebeklerinde rash görüldüğünde emzirmeye son verilmeli ve acilen rashın nedeni belirlenerek tedavi edilmeli

azdır. Genellikle, moleküler ağırlığı düşük olan, proteine düşük oranda bağlanan, yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar süte daha fazla geçerler. Pirimidon (PRM), levetirasetam (LEV), gabapentin (GBP), lamotrigin (LTG) ve topiramet (TPM) süte kısmen yüksek oranda, proteine yüksek oranda bağlanan valproik asit (VPA), karbamazepin (CBZ), feniton (PHT) ve fenobarbital (PB) süte çok az miktarda geçerler.^[10,11]

ile belenmeye bağlı olarak bebeğe geçebilir. Ancak bebeğin maruz kalacağı miktar annenin serum ilaç konsantrasyonuna, ilacın anne sütüne geçiş miktarına, bebeğin anne sütü alma miktarına ve bebeğin farmakokinetik özelliklerine göre değişkenlik gösterebilir. Doğum sonrası birinci haftada, infantlarda AEİ'nin yarılanma süresi erişkinlerdekine göre daha yüksektir. Aynı zamanda, zamanında doğan infantlara göre, prematür infantlarda AEİ'nin yarılanma ömrü daha uzundur.^[12]

Anti epileptik ilaçlar anne sütüne, dolayısıyla da anne sütü

Tablo 4. Antiepileptik ilaçların farmakokinetik özellikleri^[14]

	Proteinlere bağlanma %	Biyoyararlanım %	T ½ saat	S/P
Fenobarbital	51	80–100	20–133	0.4–0.6
Fenitoin	89	70–100	6–24	0.18–0.45
Karbamazepin	74	100	18–54	0.69
Primidon	25	90	5–18	0.72
Ethosüksimid	NA	100	30–60	0.94
Valproat	94	100	14	0.42
Klonazepam	50–86	100	18–50	0.33
Gabapentin	<3	50–60	5–7	0.7–1.3
Lamotrigin	55	98	29	0.057–1.47
Okskarbazepin	40	100	9	0.5
Pregabalin	NA	90	6	NA
Topiramet	15	75	18–24	0.86–1.1
Vigabatrin	NA	50	7	<1
Zonisamid	40	NA	63	0.93
Diazepam	99	100	43	0.2–2.7
Tiagabin	96	90	7–9	NA
Levetirasetam	<10	100	6–8	0.76–1.55
Lakosamid				

S/P: İlaç konsantrasyonunun süt/plazma oranı; NA: Güvenilir bilgi yok.

AEİ'nin anne sütüne geçme oranını belirleyen diğer bir faktör de bu ilaçların yarılanma ömrü, biyoyararlanım ve proteinlere bağlanma gibi farmokinetik özellikleridir. Örneğin anne proteinlere yüksek oranda bağlanan bir AEİ kullanıyor ise AEİ'nin süte geçmesi daha az olacaktır. Süt/plazma oranı; anne sütündeki AEİ konsantrasyonu/anne plazmasındaki AEİ oranıdır. Bu durum AEİ'nin süte geçen miktarını göstermede yararlıdır (Tablo 4).^[11,13,14]

Epilepsi tanılı annelerin de doğum öncesi almakta oldukları AEİ'lara devam etmeleri gerekmektedir. Yenidoğanın anne sütü alması nedeni ile indirekt olarak AEİ'ya maruz kalması kaçınılmazdır. Bazı araştırmacılar annenin süt vermesinin kontrendike olduğunu savunmakla birlikte, önemli bir bölü-

mü bu görüşü desteklememektedirler. Hatta anne sütü alan infantlarda, anne sütünün beslenme, immünolojik, gelişimsel, ekonomik ve ekolojik yararlarını gündeme getirilmektedirler.^[11]

Antiepileptik ilaçların güvenilirliği

Aslında AEİ'ların emzirme sırasında kullanımı ile ilişkili birgiler sınırlıdır. Değişik çalışmalarda önerilen, AEİ'ların süte geçiş miktarı veya infanttaki serum düzeyinin ölçülmesi yönündedir. AEİ'lar sırasıyla güvenli olmaktan, kontrendikasyona (L1-L5) kadar beş laktasyon risk kategorisinde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada L1: Yüksek düzeyde güvenli, L2: Güvenli, L3: Orta düzeyde güvenli L4: Muhtemelen tehlikeli L5: Kontrendike şeklinde derecelendirme yapılmıştır (Tablo 5).^[14]

Tablo 5. Antiepileptik ilaçlar ve bebekte görülen yan etkileri ve güvenilirlikleri^[14]

	Laktasyon risk kategorileri (2012)	İfantta görülebilen yan etkiler	Mevcut çalışma güvenilirlik değerlendirmesi
Fenobarbital	L 3		Güvenli
Fenitoin	L 2		Güvenli
Karbamazepin	L 2	İfantta serum düzeyi azalır Nadiren sedasyon, bebeğin süt alması azalır Sarılık, uyuklama, yeterli kilo artışı, gelişmesi takip edilmeli	Güvenli
Primidon	L 3	Uyuklama, yeterli kilo artışı, gelişmesi takip edilmeli, politerapi alanlarda daha dikkatli olunmalı	Güvenli
Ethosüksimid	L 4	İfantın uyuklaması, yeterince kilo alması, psikomotor gelişmesi takip edilmeli	Kontrendike
Valproat	L 3	Karaciğer toksisitesine dikkat	Güvenli
Klonazepam	L 3	Büyüme, gelişme, sedasyona dikkat	Kontrendike
Gabapentin	L 2	Politerapi alan olgularda infanın uyuklaması, yeterince kilo alışı takip edilmeli,	Orta derecede güvenli
Lamotrigin	L 3	Apne, rash, uyuklama, emme azalabilir, Plateletler kontrol edilmeli	Orta derecede güvenli
Okskarbazepin	L 3	Özellikle yaşamın ilk iki ayında uyuklama, beslenme azalabilir,	Orta derecede güvenli
Pregabalin	L 3	Emzirmeye uyumlu	Orta derecede güvenli
Topiramet	L 3	Diyare, uyuklama, kilo alışı ve psikomotor gelişme takip edilmeli	Orta derecede güvenli
Vigabatrin	L 3	Süt veren anneler dikkatli kullanmalı	Orta derecede güvenli
Zonisamid	L 4	Uyuklama, kilo alışı ve psikomotor gelişme takip edilmeli	Kontrendike
Diazepam	L 3		Kontrendike
Tiagabin	L 3	Politerapi alan olgularda uyuklama, kilo alışı ve psikomotor gelişme takip edilmeli	Orta derecede güvenli
Levetirasetam	L 3	Uykulu görünümü, kilosunu ve psikomotor gelişimi takip edilmedi	Orta derecede güvenli
Lakozomid			

Hale laktasyon risk kategorileri: L1: Yüksek düzeyde güvenli; L2: Güvenli; L3: Orta düzeyde güvenli; L4: Muhtemelen tehlikeli; L5: Kontrendike.

Güvenli AEİ'lar

1. Fenitoin (PHT)

İnfanтта methemoglobinemi yaptığı bilinen PHT, plazma proteinlerine yüksek oranda (%89) bağlanır, hemen hemen süte hiç geçmez (M/P: 0.1–0.60.45) ya da anne sütünde düşük konsantrasyonda bulunur. Annedeki PHT konsantrasyonu tedavi edici düzeyde olduğunda, nadiren infanтта yan etki görülebilir. PHT diğer AEİ'larla kombine edildiğinde infanтта yan etki daha fazla görülür. Ancak PHT'nin süt vermede güvenli olduğu düşünülmektedir.^[11,15]

2. Valproat (VPA)

Süte sınırlı düzeyde geçen Valproat plazma proteinlerine neredeyse tamamen bağlanır. Anne sütündeki düzeyi (S/P oranı 0.01–0.3) ve süt alan infanттaki düzeyi yüksek olan VPA bebeğe süt vermede güvenlidir. Monoterapi alan annelerin bebeklerinde süte bağlı yan etki görülmemektedir. Öte yandan güvenilirliği ile ilişkili karışık görüşler de vardır. Bilindiği üzere gebelikte alındığında teratojen etkisi olan Valproat kullanan annelerin bebeklerinde teorik olarak hepatotoksikite riski vardır. Trombositopeni, purpura ve anemi yanı sıra sarılık ve diğer karaciğer fonksiyon bozuklukları da görülebilmektedir.^[11,16]

3. Karbamazepin (KBZ)

Orta-yüksek düzeyde plazma proteinlerine bağlanan KBZ süte de geçmektedir. Karbamazepinin sütteki düzeyi ise %32–80, (M/P: 0.69–0.79) dir. Karbamazepinin aktif metaboliti olan epoksid, kısmen de proteinlere bağlı olduğundan infanтта düşük düzeydedir. KBZ monoterapisi alan ve emziren annelerin bebeklerinde nadiren karaciğerde etkilenme, enzimlerde artış ve sarılık, ayrıca emme ve kilo alma güçlüğü de bildirilmiştir. Genel olarak KBZ'in emzirmede güvenli ve uygun AEİ olduğu bilinmektedir.^[11,17]

Orta Derecede Güvenli AEİ'lar

1. Lamotrigin (LTG)

Lamotrijin %55 oranında proteine bağlanır ve orta derecede anne sütüne geçer, ortalama S/P oranı 0.4'dür. Ancak yenidoğanın hepatik UDP glukuronidasyon sisteminin kapasitesi sınırlı olduğundan bebekte LTG konsantrasyonu yüksek olabilir. Bilindiği üzere, gebelikte klerensi arttığından bu dönemde LTG dozunu yükseltmek gerekebilir, ancak doğum sonrası klirens normale döndüğünden dozunu azaltmak ve gebelik öncesi dönemde kullanılan doza dönmek gerekir. Yüksek dozda (850 mg/gün) LTG alan bir annede görme bozukluğu, vertigo görülürken, bebeğinde ise apne epizodları, siyanoz gelişmiş ve suni solunum yapılmıştır.^[18] Bebekte hafif trombositozu neden olabilir. Bebekte yan etkinden kuşkanılır ise, LTG serum düzeyi kontrol edilmelidir.^[11]

2. Okskarbazepin (OKZ)

Hepatik enzim indükleyici AEİ olan OKZ ve aktif metaboliti olan monohidroksi derivativesi süte düşük düzeyde geçer. OKZ'in sütteki konsantrasyonu <11 µg/mL dir. Yarılanma ömrü 9 saat ve S/P oranı ise düşük (0.5) tür. Sınırlı sayıdaki klinik gözlemler bebekte anlamlı yan etki göstermediği yönündedir.^[11]

3. Levetirasetam (LEV)

Düşük düzeyde plazma proteinlerine bağlanan LEV, düşük molekül ağırlıklıdır. Anne sütüne yoğun miktarda geçer, (S/P: 0.76–1.55). Yine de anne sütü ile beslenen bebeklerin serum LEV konsantrasyonları düşüktür ve bu da levetirasetamin yenidoğan tarafından etkili bir şekilde metabolize edebilmesindedir. Levetirasetam kullanan emziren annelerin bebeklerinde ciddi bir yan etki bildirilmemiş olup LEV emziren epilepsi hastası annelerde kullanılabilir.^[11]

4. Vigabatrin (VGB)

Monoterapiye dirençli olgularda, politerapide tercih edilen VGB 1.5 gr/gün alındığında maternal serum düzeyi 93 µmol/L dir. Süte geçmesi ile ilişkili anlamlı verilere rastlanmamış olmasına rağmen emzirmede sakıncalı olduğuna dair bilgiler de yoktur. Bu nedenle anne sütü alan bebeklerin yakından izlenmesi gerekir.^[11,19]

5. Gabapentin (GBP)

Fokal nöbetler yanısıra nevralsi, küme başağrıları, sezeryan sonrası doğum ağrılarında kullanılır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır. Yarılanma ömrü orta düzeydedir, anne sütünde yüksek oranda bulunur, (S/P=0.7–1.3). GBP alan olguların bebeklerinde önemli yan etki görülmemiştir.^[11]

6. Pregabalın (PGB)

Düşük molekül ağırlıklı, oral biyoyaralanımı mükemmel ve proteinlere düşük oranda bağlanan PGB'in S/P oranı 1 civarındadır. Plazma proteinlerine bağlanmayan ve oral biyoyaralanımı mükemmel olan PGB anne sütüne geçer. Bebekteki serum düzeyi %8 dir. Emzirmede güvenilirliği orta düzeydedir.^[16,20]

7. Tiagabin (TGB)

Oral absorpsiyonu tam olan PGB plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Bebeğe süt verme ile ilişkili kesin veriler olmamakla birlikte diğer AEİ'larda olduğu gibi emziren annelerin dikkatli davranması ve bebeğin yakından izlenmesi gerekmektedir.^[16]

8. Topiramet (TPM)

Hastaların iyi tolere edebildiği, düşük molekül ağırlıklı, hızla absorbe olan, düşük oranda plazma proteinlerine bağlanan (%15), yarılanma ömrü uzun olan ve önemli oranda süte geçen (S/P:0.86–1.1) AEİ dir. Tanımlanan bu özelliklerine karşın

örneğin; TPM 150–200 mg/gün ile birlikte KBZ tedavisi olan ve anne sütü ile beslenen bebeklerde ilk 3 ay serum düzeyi çok düşük (<2.8 µmol/L) bulunmuştur. Burada TPM'in serum düzeyinin düşük olma nedeni, infantın TPM'i elimine etme kapasitesi ile, KBZ'in hepatik enzim indükleyici etkisinden kaynaklanmaktadır. Annesi TPM alan bir bebekte diyare ve kilo kaybı görülmüştür. Sonuçta TPM alan annelerin bebeklerinde önemli yan etki görülmemektedir.^[11,18]

Muhtemel tehlikeli AEİ'lar

1. Fenobarbital (FB)

Çocuklarda ve erişkinlerde kullanılan FB'in metabolizması hepatiktir. Yarılanma ömrü çocuklarda 20–133 saat ve yenidoğanda 500 saate kadar uzar. Plazma düzeyi yeni doğanda erişkinlere göre daha yüksektir ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır. Düşük ya da orta derecede süte geçer, S/P oranı 0.3–0.5 dir. Yeni doğanda görülen en önemli yan etki sedasyondur. Fenobarbitalin günlük dozu 5–7 mg/kg/gün olarak alındığında güvenlidir, ancak ilaç yoksunluğu sendromu gelişebilir. FB alan annelerin süt vermeleri engellenmemeli, ancak bebek yakından izlenmelidir. Prematür bebeklerde uyuklama, emme güçlüğü ve kilo alma yavaşlayabilir. Bu sırada FB'in plazma düzeyi kontrol edilmelidir.^[11,14]

2. Primidon (PMD)

Primidon, aktif metaboliti fenobarbital olan prodrogdur. Yüksek oranda süte geçer ve sütteki konsantrasyonu yüksektir, S/P oranı 0.7dir. Bebekte sedasyon ile birlikte emme güçlüğüne neden olmaktadır. Bu nedenle bebeğe süt veren annelerin dikkatli olması gerekmektedir.^[11,16]

3. Benzodiazepinler (BZD)

Benzodiazepinler; anti epileptik, anksiyolitik, sedatif, kas gevşetici gibi birden çok etkileri olan psikoaktif bileşenlerdir. Yüksek oranda proteinlere bağlanan diazepamın süte geçişi değişkenlik göstermektedir. Diazepam ve metaboliti olan desmetildiazepam'ın anne sütündeki oranları sırasıyla 7.7–87 ngr/L ve 19.2–77 ngr/L gibi değişkenlik göstermekte, S/P oranı 0.5 (0.4–2.8) dir. Tek doz diazepam alımı sonrası genellikle emzirmeye devam edilir ara verilmez. Prematürlerde yarılanma ömrü 80 saat, zamanında doğanlarda ise 30 saattir. Diazepam, bebekte letarjiye ve aynı zamanda beslenme güçlüklerine neden olmaktadır.^[11]

Midazolam diazepam ile benzer şekilde uzun süreli kullanımında sütte birikir, ancak emzirme ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Lorazepamın sütteki düzeyi ve aynı zamanda bebekteki yan etki riski de düşüktür.

Klobazam ve aktif metaboliti plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır, süte düşük oranda geçer, S/P oranı 0.1–0.4 ve süt alan bebeklerde yan etki riski düşüktür. Anne sütüne düşük düzeyde geçen klonazepam (KLZ)'in, S/P oranı yak-

laşık 0.3, yarılanma ömrü uzundur. Gebelikte alındığında, yaşamın ilk 10 gününde düzensiz solunum, apne ve siyanoza neden olur. Uzun süreli KLZ kullanan anneler bebeğe süt vermektен kaçınmalı, bu durumda kısa etkili ilaçlar kullanılmalıdır. KLZ alan annelerden doğan bebeğin psikomotor gelişmesi normaldir.^[11,14]

4. Ethosüksimid (EHS)

Önemli oranda proteinlere bağlanan EHS'in sütteki düzeyi yüksektir. Yarılanma ömrü çocuklarda (çocuklarda 30–60 saat), erişkinlere göre (erişkinlerde yaklaşık 45 saat) daha kısa, S/P oranı 0.8–1.0 dir. Annedeki dozun (%32–%113), ortalama %62'si infanttaki doza işaret eder. Süt alan infanttaki serum düzeyi, annedeki düzeyin %24–75'i dir. EHS ile birlikte alınan diğer AEİ'lar da göz önüne alındığında bebekte hiperekstitabilite ve emme güçlüğüne neden olabilir. EHS'in emzirme sırasında potansiyel bir tehlike olabileceği düşünülerek süt verilen bebeklerin dikkatli takipleri önerilir.^[11,21]

5. Zonisomid (ZSM)

Geniş spektrumlu bir AEİ olan ZSM'in yarılanma ömrü 63–109 saattir. Anne sütüne kolay ve önemli ölçüde geçer (S/P: 0.93). Bazı araştırmacılara göre annenin bebeğe süt vermesi önerilmezken, aslında anneleri ZSM alan çocuklardaki yan etkilere ilişkin yeterli gözlemler yoktur.^[11,16]

6. Felbamat (FBM)

Süt vermede kullanımı ve güvenilirliği ile ilişkili kesin veriler yoktur. Ancak Felbamat kullanan erişkinlerde aplastik anemi ve akut karaciğer yetmezliği görülebileceği bilinmektedir. Bu nedenle emzirmede önerilmez.^[11]

7. Diğer AEİ'lar

Süt veren annelerin kullanımı ile ilişkili olarak Lakosamid, Eslikarbazepin ve Perampanel ile ilişkili bilgiler henüz güvenilir değildir. Ancak görülebilecek yan etkileri uyuklama, emme güçlüğü, ve infantın kilo almasında güçlük olabilir. Okskarbazepin'in aktif metaboliti olan eslikarbazepin'in süt alan bebeklerde önemli yan etkisi olmadığı görülmüştür.^[11]

Kaynaklar

1. Cabral-Lim, Leonor I. Delivery, breast feeding and child rearing in women with epilepsy *Neurology Asia* 2013;18 (Supp 1):31–4.
2. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354–60. [CrossRef]
3. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: 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):126–32. [CrossRef]
4. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based cohort study. *BJOG* 2010;117(12):1537–43. [CrossRef]
 5. Thomas SV. Management of epilepsy and pregnancy. *J Postgrad Med* 2006;52(1):57–64.
 6. Hirsch M. Intrapartum seizure in a patient undergoing cesarean delivery: differential diagnosis and causative factors. *AANA J* 2011;79(5):403–7.
 7. Weil S, Deppe C, Noachtar S. The treatment of women with epilepsy. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(45):787–93.
 8. Lin HL, Chen YH, Lin HC, Lin HC. No increase in adverse pregnancy outcomes for women receiving antiepileptic drugs. *J Neurol* 2009;256(10):1742–9. [CrossRef]
 9. SA Maternal & Neonatal Clinical Network. Clinical Guideline - Epilepsy and pregnancy management. 19 Dec 2014. Available at: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/216779804ee459ccb98cbdd150ce4f37/Epilepsy+pregnancy+management_Clinical+Guideline_final_Dec14.pdf?MOD=AJPERES. Accessed Mar 12, 2018.
 10. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29.
 11. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 2015;28:57–65.
 12. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery-pharmacokinetic variability. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64(10):896–910. [CrossRef]
 13. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29.
 14. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr* 2013;39:50.
 15. Hägg S, Spigset O. Anticonvulsant use during lactation. *Drug Saf* 2000;22(6):425–40. [CrossRef]
 16. Hale TW. *Medications and Mother's Milk 2012: A Manual of Lactational Pharmacology*. 15th ed. Amarillo, TX: Hale Publishing; 2012. p. 184–6, 264–5, 325–6, 426–7, 495–6, 651–3, 664–5, 870–1, 905–6, 910–1, 938–9, 940–1, 1077, 1091–2, 1126–7, 1136–7, 1161–2.
 17. Merlob P, Mor N, Litwin A. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother* 1992;26(12):1563–5. [CrossRef]
 18. Nordmo E, Aronsens L, Wasland K, Småbrekke L, Vorren S. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009;43(11):1893–7. [CrossRef]
 19. Ohman I, Vitols S, Luef G, Söderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002;43(10):1157–60. [CrossRef]
 20. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit* 2005;27(6):718–21. [CrossRef]
 21. Rane A, Tunell R. Ethosuximide in human milk and in plasma of a mother and her nursed infant. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12(6):855–8. [CrossRef]