

# Yenidoğanda topiramamat kullanımı sonrası nekrotizan enterokolit: Bir vaka takdimi

Gözdem Kayk1,\* , Nesibe Ertuğrul1, Hasan Tolga Çelik2

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 1Pediatri Uzmanı, 2Pediatri Yardımcı Doçenti

\*İletişim: gozdem.kayki@hacettepe.edu.tr

**SUMMARY:** Kayk1 G, Ertuğrul N, Çelik HT. (Department of Pediatrics, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Necrotizing enterocolitis after topiramamate use in a newborn: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2019; 62: 14-16.

Preventing newborn seizures is important for avoiding neurodevelopmental problems. Phenobarbital and phenytoin are the first-choice drugs for neonatal seizures. When these drugs are not sufficient to control seizures, alternative therapy are needed. Although, studies concerning topiramamate use in newborns is insufficient , it is preferred as the third choice antiepileptic drug, because of its neuroprotective effect. In this article, we present a newborn with necrotizing enterocolitis which occurred after topiramamate therapy.

**Key words:** topiramamate, necrotizing enterocolitis, newborn.

**ÖZET:** Yenidoğan nöbetlerinin tedavisi, nöbetin olası olumsuz nörogelişimsel etkileri nedeni ile oldukça önemlidir. İlk tercih olarak kullanılan fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçlar, etkin nöbet kontrolü sağlayamadığında alternatif ilaç kullanımı gerekebilir. Henüz yenidoğanlarda yeterli sayıda çalışma olmamakla birlikte, nöroprotektif etkisi ile tercih sebebi olan topiramamat, üçüncü tercih antiepileptik olarak yenidoğanda kullanılmaktadır. Bu yazıda, topiramamat tedavisi altında nekrotizan enterokolit gelişen bir yenidoğan sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** topiramamat, nekrotizan enterokolit, yenidoğan.

Yenidoğan nöbetleri perinatal asfiksi, intrakranial kanama, serebrovasküler lezyonlar, santral sinir sistemi malformasyonları, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi birçok nedene bağlı olarak oluşabilir. Nöbetlerin kontrolü, uzun dönemde nörogelişimsel sonuçları etkilediği için önemlidir. Yenidoğan döneminde sıklıkla ilk tercih olarak kullanılan fenobarbital ve fenitoinin etkili olmadığı durumlarda topiramamat üçüncü tercih tedavi olarak kullanılmaktadır.<sup>2</sup> Beyin zedelenmesi olan yenidoğan hayvan modellerinde, topiramamatın belirgin nöroprotektif etkileri tespit edilmiş ve zararlı bir etkisi görülmemiştir.<sup>1</sup> Yenidoğan döneminde antiepileptik olarak topiramamat kullanımı ile ilgili yayınlar her geçen gün artmaktadır. Fakat 10 hastalık bir vaka serisinde topiramamat ve nekrotizan enterokolit (NEK) arasında ilişki bildirilmiştir.<sup>2</sup> Bu vaka takdiminde topiramamat tedavisi altında nekrotizan enterokolit tespit edilen bir yenidoğan sunulmuştur.

## Vaka Takdimi

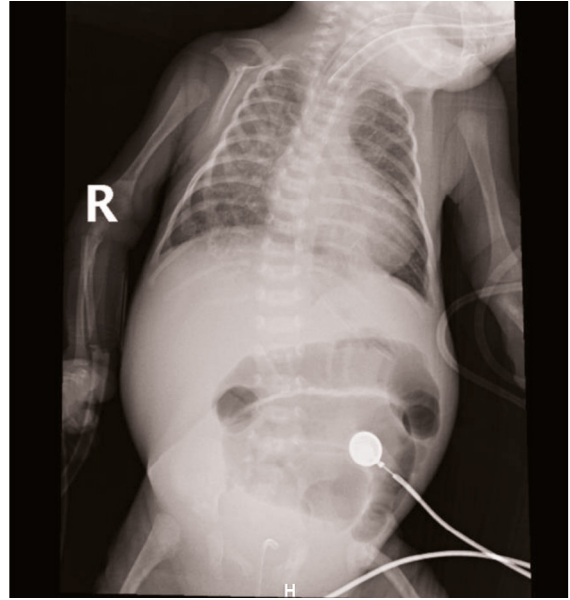
Kırk yaşındaki annenin altıncı gebeliğinden altıncı yaşayan olarak 35 haftalık gebeliğin ardından sezaryan ile 2750 gr ağırlığında doğan erkek bebeğin, mekonyum aspirasyonu ve hipoksik-iskemik ensefalopati tanıları ile entübe olarak izlendiği, üç gün hipotermi tedavisi aldığı, 11 günlükken sepsis nedeniyle antibiyotik tedavisi, 14 günlükken ilk kez gözlenen nöbeti nedeni ile fenobarbital başlandığı ve 18. gününde nCPAP desteği ile hastanemize gönderildiği öğrenildi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde küvözde izleme alınan hastanın kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) korpus kallosumun displastik görünümde olduğu tespit edildi. Elektroensefalografide (EEG) epileptiform aktivite vardı. Fenobarbital düzeyi yüksek (49.5 µg/dl) olmasına rağmen EEG'de epileptiform aktivitenin devam etmesi üzerine fenobarbital kesildi, doğumdan sonra 23. günde topiramamat (1 mg/kg/gün) başlandı, üç gün sonra 2

mg/kg/gün'e, 28. günde 3 mg/kg/gün'e, 29. günde 4 mg/kg/gün'e çıkarıldı. Hasta 30 günlükken solunum depresyonu, apne nedeniyle entübe edildi. Sepsis tanısıyla geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri (meropenem, vankomisin, amikasin) başlandı. Enteral beslendi (150 ml/kg/gün), 32. günde karın distansiyonu, kanlı dışkılama olması üzerine NEK ön tanısı ile enteral beslenmesi kesildi ve total parenteral beslenme başlandı. Ayakta karın grafisi çekildi (Şekil 1), genişlemiş bağırsak ansları görüldü. Abdominal ultrasonografide hafif intestinal duvar kalınlaşması tespit edildi. Kanlı dışkılamasının devam etmesi üzerine bu duruma topiramamatın neden olabileceği şüphesi ile 39. günde levetiresetam 10 mg/kg/gün başlandı, topiramamat azaltılarak 42. gününde kesildikten sonra levetiresetam dozu 20 mg/kg/gün'e çıkarıldı. Doğumdan sonra 46. gününde tekrar enteral beslenmeye tekrar başlandı. Antibiyotik tedavisi tamamlandı. 60. gününde EEG'de epileptiform aktivite saptanmadı. İzlemede ekstübasyonu tolere etmeyen hastanın laringoskopik muayenesinde solunum yollarında stenoz saptanmadı. Kronik akciğer hastalığı tanısı ile mekanik ventilatör ihtiyacının devam etmesi üzerine trakeostomi açıldı, ev tipi mekanik ventilatöre geçildi ve 73. gününde taburcu edildi.

### Tartışma

Yenidoğan nöbetleri 1.000 canlı doğumda yaklaşık 1-3,5 oranında görülür.<sup>1</sup> Perinatal asfiksi, intrakranial kanama, serebrovasküler lezyonlar, santral sinir sistemi malformasyonları, enfeksiyon, metabolik bozukluklar gibi birçok nedenden kaynaklanabilir.<sup>2</sup> Yenidoğan nöbetlerinin tedavisi, nöbetin nörogelişimsel süreçteki olumsuz etkileri nedeni ile oldukça önemlidir. Yenidoğan döneminde nöbetlerde tercih edilen ilk ilaç fenobarbital ve yaygın olarak kullanılan ikinci tedavi ise fenitoindir.<sup>1</sup> Bu iki ilacın yenidoğan nöbetlerinin % 50'sinden daha azında etkili olduğunu gösteren kanıtlar ve nörogelişimsel olumsuz etkileri yenidoğanlarda farklı antiepileptik arayışlarına neden olmaktadır.<sup>3-6</sup> Topiramamat, yenidoğan döneminde üçüncü sırada kullanılan bir antiepileptiktir.

Topiramamat, glutamat reseptör inhibisyonu yaptığı için epilepsi tedavisinde kullanılır. Emilimi, biyoyararlanımı ve toleransı iyidir.<sup>7</sup>



Şekil 1. Hastada karın distansiyonu olduğunda çekilen ayakta direkt karın grafisi.

Topiramamatın, nöron hücre kültürlerinde glutamat ya da kainatın eksitotoksik konsantrasyonları ile indüklenen hücre zedelenmesini azalttığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Serebral iskemi olan hayvan modellerinde de topiramamatın tek başına veya hipotermi ile birlikte serebral zedelenmenin şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Nöroprotektif etkisi hem glutamat  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) üzerinden hem de kainat reseptörleri ve Na<sup>+</sup> kanallarını inhibe ederek oluşur. Hipotermi ise iskemi sonrası glutamatın yeniden alımını artırır ve nitrik oksit sentaz, oksidatif stres, apoptoz ve enflamatuvar yolları baskılar. Bu nedenle topiramamat, hipoksik iskemik beyin zedelenmesi olan yenidoğanlarda hipotermi etkisini arttıracığı öngörüsüyle kullanılmıştır.<sup>7,8</sup> Topiramamatın erişkin ve çocuk hastalarda saptanabilen metabolik asidoz, nefrolitiazis, glokom gibi yan etkileri açısından bu hastalar değerlendirilmiş ve önemli yan etki bildirilmemiştir.<sup>7,8</sup>

Yenidoğan döneminde anti-epileptik olarak topiramamat kullanımı ile ilgili yayınlar artmaktadır.<sup>1</sup> Yenidoğan döneminde yeni kullanılmaya başlanması nedeni ile olası yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Courchia ve arkadaşları<sup>2</sup>, 2015-2017 yılları arasında 10 prematüre hastada topiramamat kullanımı sonrası NEK geliştiğini bildirmişlerdir. Bu

makalede dört hastada topiramate tedavisinin oral olarak başlanmasından 1-7 gün sonra NEK bulguları ortaya çıkmıştır. Sunduğumuz vakada da topiramate başlanmasından dokuz gün sonra hastada karın distansiyonu ve kanlı dışkılama şeklinde NEK bulguları ortaya çıktı. Kanlı dışkılama enteral beslenme kesildikten sonra da devam etti, ilaç kesildikten sonra ise NEK ile ilişkili klinik bulgular geriledi.

Topiramatin gastrointestinal yan etkileri erişkinlerde de bildirilmiştir. Mikroskobik koliti olan 46 erişkin hastada yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında topiramate kullanımının mikroskobik kolit için risk faktörü olduğu bulunmuştur.<sup>9</sup> Fakat bunun mekanizması belirtilmemiştir.

Eldeki veriler ışığında topiramate ile NEK riski arasında ilişki kurulabilir, ancak henüz kesin olarak neden-sonuç bağlantısını ortaya koyabilen bir mekanizma bilinmemektedir. Bilgilerimize göre bu vaka literatürde yayınlanan 11. vakadır. Bu konuda farkındalık oluşması ve yenidoğanlarda topiramate kullanımı sırasında NEK riski açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Topiramate ve NEK riski ilişkisinin ve altta yatan mekanizmanın ortaya konulabilmesi için deneysel ve klinik çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 439-442.
2. Courchia B, Kurtom W, Pensirikul A, Del-Moral T, Buch M. Topiramate for seizures in preterm infants and the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2018; 142: e20173971.
3. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485-489.
4. Forcelli PA, Janssen MJ, Stamps LA, Sweeney C, Vicini S, Gale K. Therapeutic strategies to avoid long-term adverse outcomes of neonatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl 3): 18-23.
5. Bittigau P, Siffringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15089-15094.
6. Maitre NL, Smolinsky C, Slaughter JC, Stark AR. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol* 2013; 33: 841-846.
7. Filippi L, Fiorini P, Catarzi S, et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). A feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 978-980.
8. Filippi L, Poggi C, la Marca G, et al. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: A safety study. *J Pediatr* 2010; 157: 361-366.
9. Guagnozzi D, Lucendo AJ, Angueira T, González-Castillo S, Tenías JM. Drug consumption and additional risk factors associated with microscopic colitis: Case-control study. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 347-353.