

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TÜRKÇE EĞİTİM, DÖNEM 3 ÖĞRENCİLERİNE VERİLEN**  
**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ DERSİNİN NOTLARI**

Prof. Dr. Eyüp S. Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

e-posta: [akarsu@medicine.ankara.edu.tr](mailto:akarsu@medicine.ankara.edu.tr)

**Genel açıklama:** Dersler, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Editörler: Brunton, Hilal-Dandan, Knollmann; 13<sup>th</sup> edition, Mac Graw-Hill Education, 2018) ders kitabı esas alınarak anlatılmaktadır. Gerekli yerlerde konuların tarihi bir perspektifle ele değerlendirilmesi için, aynı kitabın eski baskılarından da yararlanılmıştır. Kitabın Türkçe bir tercümesi de bulunmaktadır.

Ankara Tıp Fakültesi mezuniyet öncesi Dönem 3 müfredatı içinde Santral Sinir Sistemi konularına ayrılan ders saatlerinin kısıtlılığı sebebiyle, verilecek bilgilerin daha dar bir kapsamda tutulması gerekmiştir. Kapsam belirlenirken Tıp Eğitiminde Ulusal Çekirdek Program (UÇEP) göz önüne alınarak, ilaç grupları farmakolojik etkileri ve bu etkilerin mekanizmaları bağlamında tartışıldıktan sonra, ilaçlara bağlı istemeyen (yan) etkiler bakımından daha ağırlıklı bir değerlendirme yapılmıştır.

İlaçlar jenerik isimleriyle verilmiştir. Yararlanılan ana kaynağın Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlı ilaçları kapsadığı bilindiği için, ilaç grupları tanıtılırken Türkiye piyasasında ruhsatlı ilaç grupları dikkate alınmıştır. Bu amaçla Rx Media Pharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı'nın 2019 sürümü kullanılmıştır. Aynı kaynak, ilaç gruplarının (kapsam kısıtlaması nedeniyle burada değinilemeyen) daha ayrıntılı klinik endikasyonlarını, piyasada var olan farmasötik formlarını, bu formların ticari isimlerini ve dozlamalarını incelemek amacıyla da kullanılabilir.

Eğer varsa, yararlanılan diğer ek kaynaklar ilgili dersin sonunda belirtilmiştir.

**7. ve 8. DERSLER: MOTOR STİMÜLASYONUN BLOKAJİ VE  
ANTI-EPILEPTİK İLAÇLAR**

Epilepsi günümüzde klinik bir problem olarak önemini koruyan Nörolojik bir hastalıktır. Ne zaman geleceği tahmin edilemeyen nöbetlerle karakterizedir. Nöbetler çok çeşitli klinik özelliklere sahip olabilirler. Bu bağlamda tek bir Epilepsi hastalığından söz edilemez. Etiyopatogenezi hakkında yeterli bir açıklamamız yoktur. Tedavide büyük çoğunlukla farmakolojik ajanlardan yararlanılmaktadır. Çok çeşitli anti-epileptik ilaç geliştirilmiştir. Tüm bu ilaç çeşitliliğine rağmen vakaların % 30'u ilaca dirençli olarak değerlendirilmektedir.

Epilepsi tedavisinde kullanılan farmakolojik seçenekler, temel olarak beyinde motor stimülasyonu bloke eden ilaçlar bağlamında ele alınıp değerlendirilirler. Bu bağlamda, santral motor stimülasyon yapan ilaçlar (santral sinir sisteminin stimulanları dersinde vurgulandığı gibi) Epilepsi hastalığının deneysel modelini oluştururlar.

Epilepsi tedavisinde kullanılan farmakolojik seçeneklere geçmeden önce, bu ilaçların kullanımıyla ilgili olarak şu noktaların unutulmaması tutulması gerekir:

- Anti-epileptik ilaçlar, epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasını engellemek amacıyla kullanılırlar. Bu nedenle Epilepsi tedavisinde nöbetin doğru olarak tanımlanması çok önemlidir Çünkü, Epileptik nöbetin tipine göre anti-epileptik ilaç seçimi yapılır.

- Antiepileptik ilaçlarla tedavi semptomatiktir. Sadece nöbetlerin ortaya çıkması engellenebilir. Temel patoloji tedavi edilemez.
- Tek ilaçla nöbetlerin kontrol edilemediği durumlarda, diğer antiepileptiklerle kombine olarak kullanılmaları söz konusudur.
- Kronik bir tedavi yaklaşımıdır. Nöbet sıklığının azaltılması için antiepileptik ilaçların sürekli olarak kullanılması gerekir. Bu bağlamda, aynı bireyde kullanılma olasılığı olan diğer ilaçlarla etkileşim sorunu olabileceği göz önünde tutulmalıdır.
- Antiepileptik ilaçlardan birçoğunun biyoyararlanımları değişkendir (özellikle karbamazepin ve fenitoin). Bu nedenle, ilaç dozlamının doğru yapılabilmesi için, antiepileptik ilacın kan seviyesinin izlenmesi gerekir.
- Antiepileptik ilaçlarla yan etki veya toksisite görülme sıklığı çok yüksektir (teratojenik etki dahil). Ancak tüm bu risklerine karşın yakın ve bilinçli bir klinik takiple kullanılmaları gerekir. Nöbetlerin kontrol altına alınamaması epileptik bir birey için daha büyük bir risktir.

Antiepileptik ilaçların farmakolojisini incelemeyen önce, epileptik nöbet tipleri hakkında bilgi sahibi olmamız gerekir. Çünkü, ilaç etkisi nöbetin tipine göre tanımlanmaktadır. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması için *The International League Against Epilepsy* (ILAE) kuruluşunun en son 2017 yılında değişiklikler yaparak önermiş olduğu sınıflama temel alınacaktır (Ek kaynak 1),

Kısaca özetlemek gerekirse nöbetlerin birinci büyük grubunu fokal başlayan (*focal onset*) nöbetler oluşturmaktadır. Bu nöbetler sırasında bilinç kaybı olabilir veya olmayabilir. Nöbetler sırasında gözlenen motor bulgularla göre Otomatizm, Atonik, Klonik veya Hiperkinetik ve diğer fokal nöbetler olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Bu gruptaki fokal nöbetler motor olmayan bulgularla da seyredebilir. Bu durumda otonomik, bilişsel veya duyuşsal fokal nöbetler gibi alt gruplara ayrılır.

Epileptik nöbetlerin ikinci büyük grubunu ise , yaygın (jeneralize) nöbetler oluşturur. Bu nöbetler sırasında genellikle bilinç kaybı gözlenir. Motor bulgularla karakterize olanları tonik-klonik (*grand mal*), myoklonik, atonik veya epileptik spazmlarla seyreden jeneralize nöbetler olarak alt gruplara ayrılır. Özel bir jeneralize nöbet tipi olarak absans nöbetleri görülebilir. Klinik anlamda tipik olarak nitelenebilecek absans nöbetlerde ani ve kısa süreli bilinç kaybı, simetrik klonik motor aktivite, spesifik EEG bulguları ortaya çıkar. Absans nöbetleri myoklonik nöbetler veya göz kapağı myoklonusu gibi tablolar halinde de olabilir.

Fokal başlayan sonra bilateral olabilen tonik-klonik nöbetler iki büyük grubun arasında ayrıca ele alınmaktadır.

### **ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI:**

Bu sınıflandırma nöbet tiplerine göre yapılacak, ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgi verilmeyecektir. Farmakolojik etki mekanizmaları toplu olarak değerlendirilecektir.

1- **Fokal Nöbetlere Etkili Olanlar:** (bilinç kaybı olan veya olmayan nöbetler veya fokal başlayıp bilateral olabilen nöbetler dahil)

Öncelikle denenebilecekler:

- **Karbamazepin**

- **Okskarbazepin (karbamazepine dönüşerek etki eder)**
- **Lamotrijin**
- **Valproik asit**
- **Fenobarbital**
- **Primidon (Fenobarbitale dönüşerek etki eder)**
- **Fenitoin**

Öncelikle denenebilecek ilaçlara yardımcı olarak kullanılacak ilaçlar:

<b>Topiramata</b>	<b>Levetirasetam</b>
<b>Pregabalin</b>	<b>Zonisamid</b>
<b>Gabapentin</b>	<b>Klobazam</b>
<b>Tiagabin</b>	<b>Vigabatrin</b>
<b>Retigabin</b>	<b>Perampanel</b>

## 2- Jeneralize nöbetlere etkili olanlar:

A- Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetlere Etkili Olanlar:

Öncelikle denenebilecekler:

- **Karbamazepin**
- **Lamotrijin**
- **Valproik asit**
- **Fenobarbital**
- **Primidon: Fenobarbitale dönüşerek etki eder.**
- **Fenitoin**

Öncelikle denenebilecek ilaçlara yardımcı olarak kullanılacak ilaçlar:

- **Topiramata**
- **Okskarbazepin (karbamazepine dönüşür)**
- **Levetirasetam**
- **Klobazam**

B- Absans Nöbetlerine Etkili Olanlar:

Öncelikle denenebilecekler:

**Etosüksimid**  
**Valproik asit**

Yardımcı olabilecekler:

**Klonazepam**  
**Lamotrijin**

C- Miyoklonik Nöbetlerine Etkili Olanlar:

Öncelikle denenebilecekler:

**Valproik asit**

Yardımcı olabilecekler:

**Klonazepam**  
**Levetirasetam**

3- **Status Epileptikusta kullanılan ilaçlar:** Status epileptikus acil olarak tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Olağan özellikte olan bir epileptik nöbetin spontan olarak sonlanmayıp ard arda yeni nöbetlerin eklenmesiyle ortaya çıkan klinik durumdur. İntravenöz yolla girişimde bulunmak gerekir.

İlk seçenek olarak benzodiazepin türevlerinden **Lorazepam** veya **Diazepam** denenebilir. Alternatif olarak barbitüratlardan **Fenitoin** veya **Fenobarbital** kullanılabilir.

## ANTIPILEPTİK İLAÇLARIN, FARMAKOLOJİK ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI:

Antiepileptik ilaçların farmakolojik olarak hangi moleküler hedeflere yönlendiği gayet iyi bilinmektedir. Bu yöndeki çalışmalar, motor stimülasyona yol açan ilaçların deneysel koşullarda kullanılmalarıyla oluşturulan modeller üzerinden yürütülmüştür. Buradaki temel sorun şudur: Antiepileptik ilaçların etkilediği mekanizmalar üzerinden motor stimulanların yol açtığı nöronal hipereksitabilite bloke edilmekte, deneysel olarak oluşturulan çeşitli tipteki konvülsif nöbetler inhibe olmakta ve böyle etkili olan ilaçlar klinik olarak denediklerinde antiepileptik oldukları anlaşılmaktadır. Bu durumda antiepileptik ilaçların yönlendiği hedeflerle, epileptik hastalarda etyopatogeneze sorumlu mekanizmaların ilişkili olabileceği algısı doğal olarak ortaya çıkmakta, ancak yapılan klinik çalışmalarla bu algıyı destekler yönde bulgular elde edilememektedir. Bu durumda, antiepileptik ilaçlarla epileptik nöbetlerin inhibe edilmesiyle, epileptik nöbetin oluşumuna yol açan faktörleri ayrı ayrı düşünmek gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Zaten bu alanda son yıllarda yapılan çalışmaların seyri, yeni bir antiepileptik ilaç geliştirmekten çok, epileptogenezi önlemeye çalışan yaklaşımlar üzerine yoğunlaşmıştır.

Antiepileptik ilaç etki mekanizmaları olarak öncelikle ele alınması gereken moleküler yapılar iyon kanallarıdır. Nöronal eksitabiliteyi sağlayan en önemli iyonlardan biri sodyum iyonu olduğu için, antiepileptiklerin sodyum kanalları üzerine olan etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Aşağıda belirtilen antiepileptik ilaçlar voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederler:

<b>Karbamazepin</b>	<b>Lamotrijin</b>
<b>Fenitoin (difenil hidantoin)</b>	<b>Valproik asit</b>
<b>Topiramet</b>	

Özellikle, santral nöronal yapılarda eksitabiliteyi sağlayan diğer bir iyon ise kalsiyumdur. T tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla talamusta nöronal eksitabilitenin frekans modülasyonu sağlanır. Aşağıda belirtilen antiepileptik ilaçlar T tipi kalsiyum kanallarının blokürüdürler:

<b>Etosüksimid</b>	<b>Valproik asit</b>
<b>Zonisamid</b>	<b>Pregabalin</b>
<b>Gabapentin</b>	

Nöronal eksitabilitenin düzenlenmesinde rol oynayan diğer bir iyon ise potasyumdur. Potasyum kanallarının açılmasını sağlayan nöronal eksitabilite baskılanabilir. **Retigabin** adlı antiepileptik ilaç bu mekanizma üzerinden etkilidir.

Santral Sinir Sistemini progressif olarak deprese eden ilaçlar incelenirken, supraspinal düzeyde nöronal inhibisyondan sorumlu olan primer nörotransmitterin gama-amino bütirik asit (GABA) olduğu vurgulanmıştı. Birçok antiepileptik ilaç etkisini GABAerjik inhibitör tonusu artırarak gösterir. Örneğin; **Barbituratlar**, **Benzodiazepinler** veya **Topiramet** GABA<sub>A</sub> reseptörü üzerindeki agonistik etkileri nedeniyle antiepileptik etki oluşturular. **γ-vinil GABA (vigabatrin) veya Valproik asit ise** GABA transaminaz inhibisyonu yapmak suretiyle GABA'nın degrade olmasını önlerler ve nöronal hipereksitabiliteyi bloke ederler. **Tiagabin** ise, GABA'nın presinaptik uca geri alımını bloke eder ve GABAerjik tonusu artırır.

Santral nöronal hipereksitabiliteyi azaltmanın diğer bir yolu, glutamerjik innervasyonu bloke etmektir. **Topiramet** ve **Perampanel** çeşitli glutamat reseptörleri üzerindeki antagonist etkilerine bağlı olarak antiepileptik etkinlik gösterirler.

**Levetirasetam** ise, presinaptik vezikül proteinleriyle etkileşerek daha genel bir aşamada nörotransmitter salıverilmesini önlemektedir.

### **ANTI-EPILEPTİK İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ:**

Epilepsi farmakoterapisinin en önemli bölümünü oluşturan konudur. Antiepileptik tedavi kroniktir. Epilepsinin çoğunlukla adolesans döneminin sonuna doğru teşhis edildiği düşünülürse, birey hayatının çok değişik dönemlerinde bu ilacı kullanmak zorunda kalacaktır. O halde, antiepileptik ilaçların yan etkilerini iyi bilmek ve bireyin klinik olarak takibi sırasında, nöbetlerin sıklığındaki değişimin yanı sıra, yan etki gelişip gelişmediğinin de takip etmek gerekir.

Çok çeşitli olabilen yan etkilerin, 2012 yılında önerilen bir yaklaşımla ele alınması eğitim açısından daha uygun olacaktır (Ek kaynak 2). Bu yaklaşımda antiepileptik ilaçlarla görülebilecek yan etkiler gruplanarak 5 kategoride ele alınmaktadır:

**A grubu yan etkiler:** İlacın etki mekanizmalarıyla ilişkili, akut dönemde ortaya çıkan yan etkilerdir. Sıklıkla (%1-10) veya çok sıklıkla (> %10) görülebilirler. Akut dönemde uygulanan antiepileptik ilacın dozuna bağımlıdır. Farmakolojik etki mekanizmaları göz önüne alındığında öngörülebilir niteliktedirler. İlaç kullanımı devam ettikçe tolerans geliştiği için geçici karakterdedirler. Bu kapsamda sedasyon ortaya çıkabilir. Ataksi, nistagmus gibi koordinasyon bozuklukları görülebilir. Bunlar ilacın serebeller fonksiyonla etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Bilişsel bozukluklar (örneğin; bellek bozukluğu gibi) gelişebilir veya çeşitli davranış değişiklikleriyle karakterize psikiyatrik bulgular görülebilir.

**B grubu yan etkiler:** İdyosinkratik reaksiyonlardır. Bireysel duyarlılıkların rol oynadığı farmakogenetik mekanizmalar aracılığıyla gelişen yan etkilerdir. Sık olmayan (%0,1-1) veya nadir görülen (< %0,1) etkiler olarak değerlendirilirler. Tedavinin ilk birkaç haftası içinde görülürler. İlacın dozdan bağımsızdır ve öngörülemez niteliktedirler. Büyük olasılıkla morbidite veya mortaliteye neden olabilirler. İlacın kesilmesi halinde geçici karakterdedirler.

Ortaya çıkma sebepleri arasında direkt hücresel hasar, immunolojik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu veya atipik hedef moleküllerle etkileşim sayılabilir. Şu şekilde alt gruplara ayrılabilirler:

**a) Cilt belirtileriyle karakterize olanlar:** Makülopapüller döküntülerle seyredebilirler. Özellikle Karbamazepin, Fenitoin, Valproik asit, Fenobarbital veya Lamotrijinle tedavi sırasında görülebilir. Şiddetli cilt-mukoza reaksiyonları veya Stevens-Johnson sendromu da bu kapsamda görülebilecek yan etkilerdir.

**b) Kan diskrazileri:** Aplastik anemi veya agranülositoz şeklinde olabilir. Özellikle Karbamazepin, Fenitoin, Valproik asit veya Etosüksimidle tedavi sırasında beklenmelidir.

**c) Hepatotoksisite** (izole veya cilt belirtileriyle birlikte): Valproik asit özellikle pediatrik yaş grubunda kullanıldığında daha sıklıkla hepatotoksisiteye yol açabilir. Karbamazepin, Fenitoin veya Lamotrijinle tedavi sırasında da hepatotoksisite gelişme riski vardır.

**d) Akut pankreatit:** Özellikle 20 yaşından küçük bireylerde Valproik asit tedavisi sırasında görülebilen bir yan etkidir.

**C grubu yan etkiler:** Antiepileptik ilacın kümülatif dozlamıyla ilişkili olarak, kronik dönemde oluşabilecek yan etkilerdir.

**a) Kilo almında artış gözlelenebilir.** Özellikle Valproik asit, Gabapentin, Pregabalin veya Vigabatrin tedavisi sırasında görülür. Muhtemelen bununla ilişkili olarak, tip II diyabet, hipertansiyon veya dislipidemi gelişme riski artar.

**b) Kilo kaybına sebep olabilirler.** Özellikle Topiramet veya Zonisamid tedavisine bağlı olarak bildirilmiştir. Günümüz yaklaşımıyla ilk bakışta olumlu bir yan etkiymiş gibi algılanabilir. Ancak, bireyin arzusu dışında geliştiği için tedaviye uyuncu zorlaştırabilecek bir yan etkidir.

**c) Kemik mineral dansitesinde azalma.** Kalsiyum absorpsiyonunu azaltmalarıyla ilişkidir. Özellikle Fenitoin veya Fenobarbitalle tedaviye bağlı olarak gelişebilir.

**d) Bilateral görme alanı bozuklukları:** Spesifik olarak Vigabatrin kullanımına bağlı olarak bildirilmiştir.

**D grubu yan etkiler:** Teratojenik etkileri kapsar. Antiepileptik tedavinin en sorunlu yönlerinden birini oluşturur. Tedavinin erken yaşlarda başlayıp doğurganlık çağı boyunca sürdürülmesi gerektiği göz önüne alındığında, yönetilmesi veya baş edilmesi oldukça zor bir yan etki olacağı hissedilir hale gelir. Antiepileptik ilaçların teratojen etkili olduklarının bilinmesine karşın, hamilelik döneminde antiepileptik tedavinin kesilmemesi önerilir. Çünkü, tedavinin kesilmesine bağlı olarak nöbet sıklığında olabilecek bir artış eğilimi fötüs üzerine olumsuz etkiler yapabilir niteliktedir. Öte yandan, antiepileptik ilaçlarla görülebilecek teratojenik etkinin mutlak olmayıp, teratojenik etkinin görülme sıklığının artışı şeklinde olacağını unutmamak gerekir. Normal bir hamilelik sürecinin sonunda da malforme bebek dünyaya getirme olasılığının % 2, majör teratojen etkili olduğu bilinen Talidomid kullanımına bağlı olarak malforme bebek dünyaya gelme ihtimalinin % 30'lar civarında olduğunun hatırlanması gerekir.

En yüksek risk Valproik asit veya Fenobarbital kullanımına bağlıdır. Ancak Karbamazepin, Lamotrijin veya Topiramet kullanımına bağlı olarak da teratojenite riskinin arttığı bilinmektedir.

**E grubu yan etkiler:** Advers ilaç etkileşimlerini kapsar. Antiepileptik tedavinin kronik olduğu gerçeği göz önüne alındığında, yaşamın herhangi bir döneminde, bireyin farklı ilaçlar kullanması gerektiği (örneğin, antibiyotikler gibi) kaçınılmaz bir gerçeklik olarak karşımıza çıkar. Antiepileptik ilaç kullanımı bu bakımdan özel bir durum oluşturur. Çünkü, antiepileptik ilaçların terapötik indeksleri dardır. Başka bir klinik endikasyonda reçete edilebilecek bir ilaç antiepileptik ilaçlarla farmakokinetik anlamda etkileşerek kan konsantrasyonlarını değiştirebilir ve buna bağlı olarak antiepileptik tedavinin etkinliği azalabilir veya toksisite ortaya çıkabilir. Öte yandan, antiepileptik ilaçlar ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitesini değiştirirler. Bu durumda antiepileptik ilaç kullanırken, reçete edilecek diğer ilaçların metabolizması hızlanabilir ki bu durumda beklenen yaralı etki gözlenemez. Terside mümkündür: Tedaviye eklenen ilacın metabolizması yavaşlayabilir ve bu durumda bu ilaca bağlı toksik etkiler ortaya çıkabilir. Bu konudaki ilaç-ilaç etkileşimi örnekleri çok çeşitlidir. Temel yaklaşım, antiepileptik ilaç kullanan bir bireye, başka bir endikasyonla ilaç reçetelenmesi gerekiyorsa, olası bir ilaç-ilaç etkileşimi olasılığını güncel bir ilaç rehberine bakarak değerlendirmek olmalıdır.

#### **EK KAYNAK:**

1- Operational classification of seizure types by The International League Against Epilepsy. Epilepsia (2017), 58: 522

2- Perruca P ve Gilliam FG: Advers effect of antiepileptic drugs. Lancet, Neurology (2012): 11.