



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi

Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Antiepileptik İlaçların Çocuk Psikiyatrisindeki Klinik Kullanımı

Clinical Use of Antiepileptic Drugs in Child Psychiatry

Meryem Macit Efe¹, Miraç Barış Usta², Koray Karabekiroğlu²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ABSTRACT

Antiepileptic agents are primarily used in pediatric neurology for seizure control and represent one of the main pharmacological treatment groups in childhood epilepsy. However, these medications are also utilized in child and adolescent psychiatry, particularly because of their mood-stabilizing properties. In clinical practice, antiepileptic drugs are used in the management of manic, depressive, and mixed episodes of bipolar disorder as well as in maintenance treatment. In addition, they may be considered in conditions characterized by affective dysregulation, such as conduct disorder and autism spectrum disorder and related conditions. This review aims to summarize the clinical use of antiepileptic drugs in child and adolescent psychiatry, with particular emphasis on their pharmacological properties, mechanisms of action, major drug interactions, potential adverse effects, and considerations during the treatment process.

Keywords: Antiepileptic drugs; child psychiatry; indications; side effects

ÖZET

Antiepileptik ajanlar, pediatrik yaş grubunda çoğunlukla çocuk nörolojisi pratiğinde kullanılan ve temel etkileri nöbet kontrolünü sağlamak olan ilaçlardır. Bununla birlikte bu ilaçlar çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında da özellikle duygudurum düzenleyici özellikleri nedeniyle klinik kullanım alanı bulmaktadır. Antiepileptik ilaçlar çocuk psikiyatrisi pratiğinde başta bipolar bozukluğun mani, depresif ve karma dönemlerinin yanı sıra idame tedavisinde; ayrıca duygudurum dalgalanmalarının eşlik ettiği davranım bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu ve ilişkili klinik tabloların yönetiminde kullanılabilmektedir. Bu derlemede antiepileptik ilaçların çocuk ve ergen psikiyatrisi alanındaki kullanım alanları, etki mekanizmaları, farmakolojik özellikleri, önemli ilaç etkileşimleri ve olası yan etkileri güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Antiepileptik ilaçlar; çocuk psikiyatrisi; ilaç endikasyonları, yan etkiler

Giriş

Nöbet, beynin bir bölümünde veya tamamında eşzamanlı ve anormal nöronal ateşleme sonucu geçici belirti ve/veya bulguların ortaya çıkmasıdır¹. Epilepsi ise uyarıcı bir neden olmaksızın tekrarlayan nöbetlerle seyreden kronik bir nörolojik hastalık olarak tanımlanmaktadır^{1,2}. Çocukluk çağında en sık görülen nörolojik hastalıklardan biri olan epilepsinin prevalansı çalışılan popülasyona ve yöntemlere göre değişmekle birlikte çocuklarda genel olarak yaklaşık 4–10/1000 aralığında bildirilmektedir^{3,4}.

Epilepsili çocuk ve ergenlerde öğrenme bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi nöropsikiyatrik bozuklukların sağlıklı akranlara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir^{5,6}. Güncel sistematik incelemeler, bu psikiyatrik komorbiditelerin yalnızca eşlik eden durumlar olmadığını, hastalığın klinik gidişini, tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini belirgin biçimde etkilediğini ortaya koymaktadır^{7,8}.

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) temel olarak nöronal eksitasyon–inhibisyon dengesini düzenleyerek nöbet aktivitesini baskılamayı amaçlar⁹. Bununla birlikte bu ilaçların nörotransmitter sistemler üzerindeki etkileri, duygudurum düzenlenmesi ve davranış kontrolü üzerinde de klinik yansımalar gösterebilmektedir¹⁰. Bu özellikleri nedeniyle AEİ'ler, çocuk psikiyatrisi pratiğinde epilepsi dışındaki birçok durumda endikasyon durumunda ve endikasyon dışında kullanılabilmektedir¹¹. Çocuk ve ergen yaş grubunda Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı bulunmamakla birlikte çocuk psikiyatrisi pratiğinde sıklıkla kullanılmakta olan antiepileptiklerin klinik endikasyonları arasında bipolar bozukluk ve birincil nörolojik bulgular olsun ya da

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Meryem Macit Efe, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
e-mail: mrymmacit@gmail.com

2026;35(2):83-96

doi:10.17827/akt.1632457

Geliş tarihi/ Received: 04.02.2025

Kabul tarihi/ Accepted: 26.03.2026

olmasın duygusal labilite ve iritabilitenin eşlik ettiği ağır dürtüsel agresyon yer almaktadır^{11,12}. Ancak bu ilaçların metabolik, bilişsel ve davranışsal yan etkileri ile psikiyatrik ilaçlarla etkileşim potansiyeli, çocuk ve ergenlerde kullanımını dikkatli bir klinik değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır¹⁰.

Bu derlemenin amacı, antiepileptik ilaçların çocuk ve ergen psikiyatrisindeki klinik kullanım alanlarını, endikasyon ve kontrendikasyonlarını, olası psikiyatrik yan etkilerini ve önemli ilaç etkileşimlerini güncel literatür ışığında gözden geçirmektir.

Antiepileptik İlaçların Çocuk Psikiyatrisindeki Klinik Kullanımı: İlaç Gruplarına Göre Değerlendirme

2008 yılında FDA tarafından yayımlanan güvenlilik bildirimini sonrasında antiepileptik ilaçların suisidal düşünce ve davranış riskinde artışla ilişkili olabileceği gündeme gelmiştir¹³. Bununla birlikte epilepsili çocuk ve ergenlerin, tedaviden bağımsız olarak da genel popülasyona kıyasla daha yüksek psikiyatrik komorbidite ve özkıym riski taşıdığı bilinmektedir¹⁴. Antiepileptik ilaçların nörotransmitter sistemler üzerindeki etkileri, özellikle gelişimsel dönemde duygudurum düzenlenmesi, dikkat ve davranış regülasyonu üzerinde klinik yansımalar oluşturabilmektedir^{10,15}. Bu nedenle antiepileptik tedavi başlanan olgularda başlangıç öncesi psikiyatrik değerlendirme yapılması ve izlem sürecinde duygudurum değişikliklerinin sistematik olarak izlenmesi önerilmektedir¹⁰.

Bu bölümde antiepileptik ilaçlar etki mekanizmalarına göre ele alınarak, her bir ilacın çocuk ve ergen psikiyatrisi açısından klinik yeri değerlendirilecektir.

GABA Aktivitesini Etkileyen İlaçlar

GABA (gamma-aminobütirik asit), merkezi sinir sisteminin temel inhibitör nörotransmitteridir ve gelişimsel dönemde eksitasyon–inhibisyon dengesinin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır¹⁶. Çocukluk ve ergenlik döneminde GABAerjik sistemin maturasyonu, prefrontal korteks ve limbik sistem devrelerinin organizasyonu ile yakından ilişkilidir. Bu gelişimsel süreçler dikkat, dürtü kontrolü ve duygudurum düzenlenmesinin nörobiyolojik temelini oluşturmaktadır¹⁷.

GABAerjik mekanizmalar üzerinden etki gösteren antiepileptik ilaçlar (benzodiazepinler, barbitüratlar ve vigabatrin gibi), inhibitör nörotransmisyonu artırarak nöbet kontrolü sağlamaktadır. Bununla birlikte bu farmakodinamik özellikler, gelişimsel dönemde bilişsel süreçler, davranışsal regülasyon ve emosyonel yanıtlar üzerinde klinik olarak anlamlı yansımalar oluşturabilmektedir¹⁵. Bu nedenle GABAerjik ajanların çocuk ve ergenlerde kullanımı değerlendirilirken, yalnızca antiepileptik etkinlik değil, eşlik edebilecek sedasyon, iritabilite, depresif belirtiler ve davranış değişiklikleri gibi psikiyatrik etkiler de dikkate alınmalıdır.

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler GABA-A reseptörü üzerinden inhibitör nörotransmisyonu artırarak antiepileptik, anksiyolitik, sedatif ve kas gevşetici etkiler göstermektedir. Bu farmakolojik özellikleri nedeniyle epilepsi tedavisinin yanı sıra çeşitli psikiyatrik ve nörolojik durumlarda da kullanılabilirler¹⁸.

Çocuk psikiyatrisi pratiğinde özellikle akut anksiyete, ajitasyon ve davranışsal regülasyon güçlüklerinin yönetiminde kullanımları gündeme gelebilmekle birlikte sedasyon, dikkat ve bellek bozulması, paradoksal iritabilite ve saldırganlık gibi yan etkiler klinik kullanımı sınırlandırmaktadır^{15,19}. Bu nedenle özellikle uzun süreli kullanımlarda bilişsel ve davranışsal etkiler açısından yakın izlem önerilmektedir.

Klonazepam

Klonazepam antiepileptik etkinliğinin belirgin olması ile diğer grup üyelerinden ayrılmakta ve özellikle miyoklonik jerklerin tedavisinde etkili olmaktadır²⁰. Bununla birlikte, pediatrik yaş grubunda sedatif ve bilişsel yan etkileri nedeni ile uzun dönem kullanımda dikkatle değerlendirilmesi gereken bir ajandır²¹. Klonazepam kullanımına bağlı çocuk ve ergenlerde, dikkat ve öğrenme süreçlerinde bozulma ile davranışsal disinhibisyon görülebileceği bildirilmektedir¹⁸. Bu etkiler özellikle okul işlevselliği ve sosyal uyum üzerinde

olumsuz sonuçlara yol açabileceğinden, psikiyatrik komorbiditesi olan olgularda tedavi kararı bireyselleştirilmelidir.

Antiepileptik kullanımının yanı sıra klonazepamın bazı psikiyatrik belirtiler üzerinde de etkili olabileceği bildirilmiştir. Özellikle antipsikotik tedavisine bağlı gelişen ekstrapiramidal yan etkilerden biri olan akatizinin tedavisinde yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kutcher ve arkadaşları tarafından ergen ve genç erişkin hastalarda yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada klonazepam tedavisinin akatizi skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde azalma sağladığı bildirilmiştir²². Bununla birlikte çocukluk çağı anksiyete bozukluklarında klonazepamın etkinliğini değerlendiren küçük örneklemliler bir çalışmada bazı klinik iyileşmeler gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı üstünlük gösterilememiştir²³. Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkileri üzerine yapılan güncel bir meta-analizde ise randomize kontrollü çalışmaların haftalık semptom verileri incelenmiş ve benzodiazepin tedavisinin anksiyete belirtilerinde özellikle tedavinin erken döneminde belirgin iyileşme sağlayabildiği gösterilmiştir²⁴. Bununla birlikte söz konusu verilerin büyük ölçüde erişkin örneklemlerden elde edildiği ve çocuk-ergen popülasyonunda benzodiazepin kullanımına ilişkin kontrollü çalışmaların sınırlı olduğu belirtilmektedir²⁴. Bu bulgular klonazepamın bazı akut psikiyatrik belirtilerin ve antipsikotik ilişkili ekstrapiramidal yan etkilerin yönetiminde yararlı olabileceğini düşündürmekle birlikte pediatrik popülasyonda kullanımın dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Klobazam

Klobazam, 2011 yılında Lennox-Gastaut sendromu ile 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda epilepside ek tedavide kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır²⁵. Klobazam, klonazepamı göre daha az sedasyon oluşturması ve uzun süreli kullanımda tolerans gelişme olasılığının görece düşük olması nedeniyle çocukluk çağı epilepsilerinde sık tercih edilen benzodiazepinlerden biridir²⁶. Bununla birlikte hızlı kesilmesi çekilme belirtileri ve davranışsal dalgalanmalara yol açabileceğinden kademeli azaltım önerilmektedir²⁷.

2022 yılında yayımlanan kapsamlı bir derlemede, klobazam kullanan çocuklarda psikososyal advers olay sıklığının %2,2-7,7 arasında değiştiği ve özellikle agresyonla ilişkili advers olayların plaseboya kıyasla daha yüksek raporlandığı bildirilmiştir¹⁵. Buna karşın Paolicchi ve arkadaşlarının analizinde davranışsal değerlendirme Çocuk Davranış Değerlendirme Ölçeği (Child Behavior Checklist-CBCL) ile yapılmış; klobazam kullanan çocuklarda CBCL toplam ve alt ölçek puanlarında plasebo ile anlamlı fark saptanmamıştır²⁵.

Dört-on yaş aralığında epilepsi tanılı 17 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada; klobazam ile 3 aylık tedavi süreci ile verbal IQ'da iyileşme gözlemlenirken, non-verbal ve global IQ'larda ise değişim gözlenmemiştir²⁸.

Fenobarbital

Fenobarbital 1912 yılından itibaren kullanılmaya başlanan ve absans nöbetleri dışında tüm epilepsi türlerinde yenidoğan dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında sık olarak kullanılan en eski antiepileptik ilaçlardan biridir⁹. GABA-A reseptörleri üzerine klorid kanal açıklığı süresini uzatıp barbitürat bağlanma bölgesine bağlanarak direkt olarak antiepileptik etki göstermektedir¹⁸.

Çocuk ve ergenlerde belirgin sedatif ve davranışsal yan etkileri nedeniyle psikiyatrik açıdan dikkatle değerlendirilmesi gereken bir ajandır. Bilişsel yavaşlama, dikkat sorunları ve paradoksal hiperkinezi en sık bildirilen etkiler arasındadır²⁹. Neonatal nöbet nedeniyle tedavi edilen çocuklarda fenobarbital ve levetirasetam tedavilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, fenobarbital kullanan olgularda özellikle dil gelişimi ve bilişsel performans alanlarında daha olumsuz nörogelişimsel sonuçlar bildirildiği gösterilmiştir³⁰.

Enzim inhibisyonuna bağlı valproik asit gibi ilaçlarla birlikte kullanımında serum düzeylerinde artış olabileceği ve buna bağlı davranışsal yan etkilerin belirginleşebileceği unutulmamalıdır²⁷. Fenobarbital tedavisinin aniden kesilmesi nöbetlerde artış ve fokal nöbetleri olanlarda jeneralize konvülsiyonlara neden olabilmekle birlikte ilaç kesiminin çok yavaş bir şekilde azaltılarak yapılması önerilmektedir²⁹.

Vigabatrin

Vigabatrin GABA transaminaz enzimini geri dönüşümsüz inhibe ederek merkezi sinir sisteminde GABA düzeyini artıran ve infantil spazmda monoterapi olarak endike olan bir antiepileptik ajandır³¹. Psikiyatrik açıdan uyarılma, ajitasyon, iritabilite, kognitif yavaşlama ve davranış bozuklukları bildirilmiş olup özellikle küçük yaş grubunda davranışsal regülasyon güçlüklerinin belirginleşebileceği belirtilmektedir¹⁵. İlacın kullanımını sınırlayan başlıca sorun bilateral periferik görme alan daralması sonucu görme alanı kusurları ve kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilen görme alanı kusurlarıdır; bu nedenle psikiyatrik izlemin yanı sıra düzenli oftalmolojik değerlendirme de gerekmektedir²⁷.

Sodyum Kanallarına Etki Eden İlaçlar

Voltaj bağımlı sodyum kanallarının inhibisyonu antiepileptik ilaçların en önemli etki mekanizmalarından biridir. Bu mekanizma üzerinden etki gösteren ajanlar nöronal hiperaktiviteyi baskılayarak nöbet kontrolü sağlamanın yanı sıra nörotransmitter sistemleri üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle çeşitli psikiyatrik belirtiler üzerinde de etkili olabilmektedir⁹. Bu bölümde klinik kullanımı en yaygın olan sodyum kanal blokörleri ele alınmıştır.

Karbamazepin

Karbamazepin voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal membran stabilizasyonu sağlar ve tekrarlayan aksiyon potansiyellerinin oluşumunu engelleyerek sinaptik iletimi azaltır³². İlacın yarı ömrü başlangıçta yaklaşık 30–40 saat olmakla birlikte karaciğer enzimleri üzerindeki otoindüksiyon etkisi nedeniyle uzun süreli kullanımda 10–20 saate kadar düşebilmektedir³³.

Karbamazepin basit ve kompleks parsiyel nöbetler ile sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya ek tedavi olarak kullanılan bir antiepileptik ilaçtır. Bununla birlikte absans ve miyoklonik nöbetlerde etkili değildir²⁷. Epilepsi dışında trigeminal nevralji gibi kronik ağrı sendromlarının tedavisinde de kullanılmaktadır³¹.

Karbamazepinin glutamaterjik ve GABAerjik nörotransmisyon üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle psikiyatrik bozuklukların tedavisinde de kullanıldığı bilinmektedir³¹. Erişkinlerde bipolar bozukluk tedavisinde duyudurum düzenleyici olarak kullanılmakta olup, çocuk ve ergen yaş grubunda bu endikasyon için resmi bir FDA onayı bulunmamakla birlikte klinik pratikte tercih edilen antiepileptiklerden biridir. Çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada manik veya karma dönemdeki 40 olguda lityum, valproik asit ve karbamazepin tedavilerine benzer yanıt oranları (sırasıyla %38, %53 ve %38) bildirilmiştir³⁴. Bipolar bozukluk tanısı almış prepubertal 27 çocuğun değerlendirildiği uzun etkili karbamazepin ile yapılan bir çalışmada ise depresyon, DEHB ve psikotik semptomlarda belirgin düzelme saptanırken manik belirtilerde düzelmelerin daha sınırlı olduğu bildirilmiştir³⁵.

Bununla birlikte karbamazepinin impulsivite, agresyon ve emosyonel disregülasyon gibi davranışsal belirtiler üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Özellikle yıkıcı davranış örüntülerinin ve dürtüsellüğün ön planda olduğu klinik tablolarda karbamazepin gibi sodyum kanal blokörlerinin davranışsal regülasyon üzerinde potansiyel yarar sağlayabileceği ileri sürülmektedir³⁶. Yıkıcı davranış bozuklukları olan çocuklarda gerçekleştirilen erken dönem çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada karbamazepinin agresif davranışları azaltmada plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir³⁷. Daha güncel bir ağ meta-analizinde ise erişkin borderline kişilik bozukluğu olan bireylerde farmakolojik tedavilerin karşılaştırıldığı analizde karbamazepinin (200–1200 mg/gün, 6 hafta) impulsivite üzerinde iyileşme sağlayabildiği bildirilmiş; ancak bu etkinliğe ilişkin kanıt düzeyinin düşük olduğu ve farmakolojik tedavilerin dikkatli klinik değerlendirme sonrasında bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır³⁸. Bu bulgular karbamazepinin bazı davranışsal belirtiler üzerinde potansiyel yarar sağlayabileceğini düşündürmekle birlikte, özellikle çocuk ve ergen popülasyonunda bu alandaki kanıtların sınırlı olduğunu göstermektedir.

Karbamazepin tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler sedasyon, baş dönmesi, bulantı ve halsizliktir. Doza bağlı olarak ataksi, diplopi ve nistagmus gibi nörolojik yan etkiler görülebilmektedir³⁹. Ayrıca bazı olgularda makülopapüler döküntüler ortaya çıkabilmekte, nadiren Stevens–Johnson sendromu gibi ciddi

dermatolojik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bu reaksiyonların özellikle tedavi başlangıcından sonraki ilk 8–10 hafta içinde daha sık görüldüğü ve Asya kökenli bireylerde HLA-B*1502 alleli varlığının ciddi kutanöz reaksiyon riskini artırabileceği bildirilmiştir⁴⁰. Ayrıca bulantı ile birlikte sarılık, karın ağrısı gibi karaciğer enzimlerinin yüksekliğine işaret eden bulguların olması halinde hepatotoksisite olabileceği akılda tutulmalıdır³⁹.

Karbamazepin güçlü bir karaciğer enzim indükleyicisidir ve birçok ilacın plazma konsantrasyonunu azaltabilmektedir. Varfarin, bazı antipsikotikler (olanzapin ve ketiyapin gibi), bazı antidepresanlar (fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, trazadon gibi), oral kontraseptifler ve bazı antiepileptikler bu ilaçlar arasında yer almaktadır. Buna karşılık eritromisin, simetidın, verapamil ve valproat gibi bazı ilaçlar karbamazepinin metabolizmasını inhibe ederek toksisite riskini artırabilmektedir. Karbamazepinin lityum ile birlikte kullanımı konfüzyon riskini artırabilirken, klozapin ile birlikte kullanımı agranülositoz riskini artırabilmektedir³³.

Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Tedavi süresince bu testlerin 3 ay aralıklarla düzenli izlenmesi önerilmektedir ve hastalar olası cilt döküntüsü, karaciğer enzim yüksekliği veya hematolojik yan etkiler açısından bilgilendirilmelidir³³. Çocuk ve ergenlerde karbamazepin genellikle 5 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve klinik yanıtı göre kademeli olarak artırılmaktadır. İdame tedavisinde çoğunlukla 10–20 mg/kg/gün doz aralığı kullanılmakta ve maksimum dozun çocuklar için 1000 mg/gün, ergenler için 1200 mg/gün'ü geçmemesi önerilmektedir. Karbamazepinin terapötik serum düzeylerinin genellikle 7–10 µg/mL aralığında tutulması hedeflenmektedir¹².

Okskarbazepin

Okskarbazepin, karbamazepinin 10-keto analogu olup kimyasal yapı ve etki mekanizması açısından karbamazepine benzer özellikler göstermektedir. Bununla birlikte farmakokinetik özellikleri bakımından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Okskarbazepin karbamazepinin aksine belirgin otoindüksiyon göstermemektedir. Antiepileptik etkisi başlıca voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal uyarılabilirliği azaltması ve aktif metaboliti olan 10-monohidroksi türevi aracılığıyla gerçekleşmektedir⁴¹.

Okskarbazepin fokal başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde çocuk ve ergenlerde monoterapi veya ek tedavi olarak kullanılabilir. Epilepsi tedavisinin yanı sıra çocuk ve ergen psikiyatrisi pratiğinde özellikle duygudurum düzenleyici özellikleri nedeniyle bipolar bozukluk tedavisinde de araştırılmıştır. Ancak bu endikasyon için çocuk ve ergen yaş grubunda resmi bir onayı bulunmamaktadır. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada bipolar I bozukluk tanısı alan 7–18 yaş arası 116 çocuk ve ergende 7 haftalık izlem sonunda okskarbazepinin (ortalama doz ≈1515 mg/gün) etkinliği plasebodan farklı bulunmamıştır. Okskarbazepin grubunda bulantı, sedasyon, somnolans, yorgunluk ve diplopi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı %19 iken plasebo grubunda bu oran %4 olarak bildirilmiştir⁴².

Çocuklarda okskarbazepin tedavisi genellikle 10 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve klinik yanıtı göre haftalık 10 mg/kg/gün artışlarla artırılarak yaklaşık 30–45 mg/kg/gün doz aralığına kadar titrasyon yapılabilmektedir. İlacın terapötik plazma konsantrasyonunun genellikle 4–12 mg/L (50–140 µmol/L) aralığında olduğu bildirilmektedir²⁷.

Okskarbazepin tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler somnolans, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi santral sinir sistemi belirtileridir. Bunun yanı sıra gastrointestinal yakınmalar, dermatolojik reaksiyonlar (döküntü, alopesi) ve metabolik yan etkiler görülebilmektedir. Özellikle hiponatremi, okskarbazepin tedavisinde karbamazepine kıyasla daha sık görülebilen önemli bir yan etki olarak bildirilmektedir. Gelişen hiponatremi durumunda sıvı kısıtlaması veya doz düzenlemesi gerekebilir⁹.

Lamotrijin

Yeni kuşak antiepileptik ajanlardan biri olan lamotrijin, voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek presinaptik glutamat salınımını azaltmakta ve böylece glutamat aracılı eksitator nörotransmisyonu baskılamaktadır. Bunun yanı sıra inhibitör nörotransmisyon üzerinde de düzenleyici etkileri olduğu

bildirilmektedir⁴³. Eksitator ve inhibitör nörotransmitter sistemler üzerindeki bu ikili etki lamotrijinin hem antikonvülzan hem de duyugudurum düzenleyici özelliklerine katkıda bulunmaktadır.

Lamotrijin, 2 yaşından itibaren Lennox-Gastaut sendromu ilişkili nöbetlerin yanı sıra fokal nöbetlerin ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya ek ilaç olarak onay almıştır. Ayrıca çocuklarda absans nöbetlerin tedavisinde de onay almıştır⁴⁴.

Psikiyatrik kullanım alanları içerisinde ise özellikle bipolar bozukluk yer almaktadır. Lamotrijin erişkin bipolar bozukluk tedavisinde özellikle bipolar depresyon ve idame tedavisi için 2003 yılında FDA onayı almıştır⁴⁵. Çocuk ve ergen yaş grubunda ise FDA onayı bulunmasa da bipolar bozukluk tedavisinde tercih edilen antiepileptiklerden biridir. Bipolar bozukluk tanısı alan 39 ergenle yapılan bir çalışmada lamotrijinin mani, depresyon, DEHB ve psikoz belirtilerinde belirgin düzelme sağladığı belirtilmiştir⁴⁶.

Lamotrijinin impulsivite ve öfke kontrolü üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Borderline kişilik bozukluğunda farmakolojik tedavilerin karşılaştırıldığı güncel bir ağ meta-analizinde lamotrijinin (50–200 mg/gün, 8 hafta) agresyon ve öfke belirtilerinde azalma ile ilişkili olduğu ve bu etkinliğe ilişkin kanıt düzeyinin orta düzeyde olduğu bildirilmiştir³⁸. Bununla birlikte bu bulguların büyük ölçüde erişkin örneklemelerden elde edildiği ve çocuk-ergen popülasyonuna doğrudan genellenmesinin sınırlı olduğu belirtilmektedir.

Dozu ve titrasyonu “*Çok düşük başla, çok yavaş git*” mantığıyla yapılmaktadır. Ayrıca valproat ve indükleyici antiepileptik ilaçlarla beraber kullanılması durumunda doz daha yavaş artırılmalıdır. Çocuk yaş grubunda lamotrijin düşük dozlarda başlanıp artırılarak 5-15 mg/kg/gün şeklinde düzenlenir. Yarı ömrü enzim indükleyici ilaçlarla verildiğinde mg/gün ile iki doza bölünmüş olarak devam edilir. İlaç konsantrasyon aralığı bilinmemektedir²⁷.

Lamotrijin tedavisi ile ilişkili en sık bildirilen yan etki deri döküntüsüdür. Bu döküntüler basit morbiliform döküntülerden ürtikere, eritema multiforme ve nadiren Stevens–Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz gibi ciddi dermatolojik reaksiyonlara kadar değişen klinik tablolar oluşturabilmektedir. Daha önce başka bir antiepileptik ilaç kullanımına bağlı deri döküntüsü öyküsünün bulunması ve 13 yaş altında olmak lamotrijine bağlı döküntü gelişimi açısından risk faktörleri arasında kabul edilmektedir⁴⁷. Özellikle hızlı doz artışlarının ciddi dermatolojik reaksiyon riskini artırabileceği bilinmektedir. Bu nedenle hedef doza genellikle 6–8 hafta gibi daha uzun titrasyon süreleri ile ulaşılması önerilmektedir. Tedavinin ilk haftasından sonra ve özellikle ilk sekiz hafta içinde ortaya çıkan yaygın, hassas veya ilerleyici döküntü durumunda ilacın kesilmesi önerilmektedir⁴⁶.

Fenitoin

Fenitoin voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal membran stabilizasyonu sağlar ve tekrarlayan aksiyon potansiyellerinin oluşumunu azaltır. Bu mekanizma sayesinde nöronal hiperaktiviteyi baskılayarak antikonvülzan etki göstermektedir²⁷. Fenitoin özellikle jeneralize tonik-klonik nöbetler ile basit ve kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde etkili olmakla birlikte absans nöbetlerde etkili değildir⁴⁸.

5,5-difenilhidantoin yapısında olan fenitoinin intravenöz formu özellikle status epileptikus tedavisinde kullanılabilir. Ancak ilacın hızlı intravenöz uygulanması durumunda flebit, hipotansiyon ve kardiyak aritmi gelişme riski bulunduğu dikkatli uygulanması önerilmektedir⁹. Fenitoin tedavisi sırasında ayrıca bulantı, kusma, döküntü, baş ağrısı, K vitamini ve folat eksikliği, libido kaybı, hormonal disfonksiyon ve kemik iliği hipoplazisi gibi çeşitli yan etkiler bildirilmektedir⁹. Çocuk ve ergenlerde fenitoin tedavisi sırasında bazı davranışsal yan etkiler de bildirilmiştir. Özellikle irritabilite, ajitasyon, dikkat sorunları ve davranış değişiklikleri gibi belirtiler görülebilmekte olup bu durumlar klinik izlem sırasında dikkate alınmalıdır²⁷.

Fenitoin genellikle 3–6 mg/kg/gün doz aralığında ikiye bölünmüş şekilde kullanılmaktadır²¹. İlacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7–40 saat arasında değişmektedir. Terapötik aralığının dar olması nedeniyle fenitoin tedavisi sırasında plazma ilaç düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir ve terapötik serum konsantrasyonu genellikle 10–20 mg/L (40–80 µmol/L) aralığında kabul edilmektedir²⁷.

Rufinamid

Diğer antiepileptik ilaçlarla yapısal ilişkisi olmayan rufinamid bir triazol türevidir^{49,50}. Nöbetleri nasıl engellediği tam olarak bilinmemekle birlikte in vitro çalışmalarda voltaj bağımlı sodyum kanallarının aktivitesini düzenlediği ve kanalın inaktif durumunu uzatarak nöronal uyarılabilirliği azalttığı gösterilmiştir⁹. Rufinamid özellikle Lennox–Gastaut sendromu olan çocuklarda ek tedavi olarak kullanılmakta olup bu endikasyon için FDA tarafından onaylanmıştır³¹.

Rufinamid tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, somnolans, ataksi ve yürüyüş bozukluklarıdır⁴⁹. Ayrıca bazı olgularda irritabilite ve davranış değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik belirtiler de bildirilebilmekte olup bu nedenle çocuk ve ergen hastalarda klinik izlem sırasında davranışsal belirtilerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır⁵⁰. Rufinamid ailesel kısa QT sendromu olan hastalarda kontrendikedir⁵⁰.

Çocuklarda tedavi genellikle 10 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve klinik yanıtı göre kademeli olarak artırılarak yaklaşık 45 mg/kg/gün veya maksimum 3200 mg/gün doza kadar titrasyon yapılabilmektedir³¹. İlacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6–10 saat olup terapötik plazma konsantrasyon aralığı net olarak tanımlanmamıştır^{49,50}.

Lakozamid

Asetamido-N-benzil-3-metoksipropionamid yapılı bir fosfoprotein olan lakozamid 2008 yılında klinik kullanıma giren bir antiepileptik ilaçtır. Oral formu dört yaş ve üstü hastalarda fokal başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde monoterapi veya ek tedavi olarak kullanılmak üzere onay almıştır³¹. 17 yaş ve üzeri epilepsi hastalarında ise iv formu fokal nöbetlerin tedavisinde ek tedavide kullanılabilir²⁷. İlaç genellikle iyi tolere edilmesi ve farmakokinetik açıdan diğer antiepileptik ilaçlarla sınırlı etkileşime girmesi nedeniyle ek tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır⁹.

Lakozamid tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler baş dönmesi, baş ağrısı, diplopi, bulantı, kusma ve bulanık görmedir. Ayrıca bazı hastalarda irritabilite, ajitasyon, yorgunluk ve dikkat güçlüğü gibi nöropsikiyatrik belirtiler bildirilebilmekle birlikte ilacın genel olarak davranışsal yan etkiler açısından iyi tolere edildiği kabul edilmektedir. Bu nedenle diğer bazı antiepileptik ilaçlara kıyasla psikiyatrik advers etkiler açısından daha güvenli bir profil gösterebileceği belirtilmektedir²⁷.

Çocuklarda tedavi genellikle 4 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve klinik yanıtı göre artırılarak genellikle 200–400 mg/gün doz aralığında ikiye bölünmüş şekilde kullanılmaktadır. İlacın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 13 saat olarak bildirilmektedir⁹.

Çoklu Etki Mekanizmaları Olan İlaçlar

Sodyum Valproat/Valproik asit

N-dipropil asetik asit yapısında bir antiepileptik olan valproat, genellikle sodyum ve magnezyum valproat ve sodyum divalproeks gibi piyasada bulunan tüm valproik asit formlarını ifade etmek için kullanılan genel bir terimdir²⁷. Çoklu hücrel etki mekanizmasına sahiptir; voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder, GABA konsantrasyonlarını artırır ve T tipi kalsiyum kanallarını inhibe eder⁵¹.

Valproik asit geniş spektrumlu antikonvülzan etkileri nedeniyle jeneralize ve fokal nöbetler, parsiyel nöbetler, absans nöbetleri, miyoklonik epilepsi sendromları ve status epileptikus tedavisinde tek başına veya ek ilaç halinde kullanılan bir antiepileptiktir^{51,52}.

Bununla birlikte, nörotransmitter sistemleri üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle psikiyatrik bozuklukların tedavisinde de önemli bir yer edinmiştir. Valproat erişkin bipolar bozukluk tedavisinde duygudurum düzenleyici olarak yaygın şekilde kullanılan bir ajandır ve bu endikasyon için 2003 yılında FDA tarafından onay almıştır⁵¹. Çocuk ve ergen yaş grubunda ise bipolar bozukluk tedavisi için resmi bir FDA onayı bulunmamakla birlikte klinik uygulamada sıklıkla tercih edilen antiepileptik ilaçlardan biridir.

Bipolar bozuklukta etkisinin değerlendirildiği, karma manik dönemdeki 34 çocuk ve ergenin 6 ay izlendiği bir çalışmada valproata %73.5'lik bir yanıt oranı gözlenirken, manik ve depresif belirtilerde % 52.9'luk remisyon oranları saptanmıştır⁵³. Başka bir çalışmada 7-19 yaşları arasındaki 40 olguya 15-17 mg/kg/gün dozunda valproat verilmiştir ve 22'sinde mani semptomlarında düzelme gösterilmiştir⁵⁴. Çalışmanın bundan sonraki çift-kör plasebo kontrollü aşamasına ilaca uyumun iyi olmaması ve tolere edilememesi gibi durumlardan dolayı az sayıda hasta devam etmiştir ve istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Yaşları 10,8±3,5 yıl ve bipolar I ya da bipolar II tanısı alan, 139 çocuk ve ergende idame tedavisinde lityum ve valproat karşılaştırılmıştır ve sonucunda lityum ya da valproatın idamede birbirlerine üstün olmadıkları, monoterapinin bipolar bozukluğun idame tedavisinde yeterli etkiyi sağlamadığı sonucuna ulaşmışlar⁵⁵.

Valproatın çocuk ve ergen psikiyatrisi pratiğinde bipolar bozukluk dışında özellikle irritabilite, duygudurum labilesi ve agresif davranışların ön planda olduğu yıkıcı davranış örüntülerinde de kullanılabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bazı antiepileptik ilaçların impulsivite ve agresyon gibi dışa yönelimli davranışlar üzerinde düzenleyici etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Örneğin DEHB ve eşlik eden yıkıcı davranış bozukluğu bulunan çocuklarda yapılan klinik bir çalışmada, stimülan tedavisine yeterli yanıt vermeyen agresif davranışların azaltılmasında divalproeks ek tedavisinin etkili olabileceği bildirilmiştir⁵⁶.

Bununla birlikte daha güncel sistematik derlemelerde, valproat ve diğer bazı antiepileptik ilaçların impulsivite ve agresyon gibi davranışsal belirtiler üzerinde potansiyel yarar sağlayabileceği, ancak mevcut çalışmaların heterojen olması nedeniyle özellikle çocuk ve ergen popülasyonunda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır⁵⁷. Ayrıca otizm spektrum bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde irritabilite ve agresyon üzerine yapılan çalışmalar da valproat tedavisinin bazı olgularda davranışsal belirtilerde klinik iyileşme sağlayabildiğini göstermektedir⁵⁸.

Valproik asit tedavisi sırasında bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yakınmalar, trombositopeni, tremor ve sedasyon gibi doza bağımlı yan etkiler görülebilmektedir^{51,52}. Ayrıca karaciğer enzimlerinde genelde kalıcı olmayan yükselme, hiperammonemi veya Reye-benzeri sendrom ve hatta bazen toksik hepatit görülebilmektedir⁵⁹. Yine santral sinir sistemiyle ilgili olan yan etkiler de doza bağımlı olarak tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkmaktadır, sedasyon ve tremor en sık görülenlerdir. İrritabilite de doz bağımlı ortaya çıkan etkilerdendir. Bu nedenle bu etkilerin azaltılmasında yavaş titrasyon, dozun azaltılması ya da uzun etkili formun kullanılması etkili olmaktadır. Tremora yönelik propranolol eklenebilir³⁹.

Valproik asit ayrıca kilo artışı ile ilişkili bir antiepileptiktir. Prepubertal dönemde epilepsi nedeniyle valproik asit kullanan çocuklarda yapılan çalışmalarda, kilo artışıyla artmış serum ghrelin seviyeleri arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir⁶⁰. Valproik asit kullanan erişkin kadınlarda ise amenore gibi menstrüel düzensizlikler olduğu ve bunların %70-90'ında polikistik over sendromu veya hiperandrojenizm bulgularının olduğu saptanmıştır⁶¹.

Valproik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu nedenle protein bağlanma özellikleri benzer olan diğer ilaçlarla farmakokinetik etkileşimlere girebilir. Ayrıca sitokrom P450 enzim sistemini inhibe edebilmesi nedeniyle fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve lamotrijin gibi bazı ilaçların serum konsantrasyonlarını artırabilmektedir⁵². Valproat tedavisi sırasında trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebileceğinden tedavi öncesinde ve tedavi süresince tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir²⁷.

Topiramamat

Topiramamat sülfamat kökenli monosakkarit türevi yeni kuşak geniş spektrumlu bir antiepileptik ajandır. Birden fazla etki mekanizması üzerinden etki göstermektedir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal uyarılabilirliği azaltır, GABA-A reseptörleri üzerinden inhibitör nörotransmisyonu artırır, glutamat aracılı eksitator iletimi alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA)/kainat reseptörleri üzerinden baskılar ve karbonik anhidraz enziminin zayıf inhibitörü olarak etki gösterir³¹. Bu

çoklu mekanizmalar topiramatin hem antikonvülzan hem de nöromodülatör özelliklerine katkıda bulunmaktadır.

Topiramatin geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaç olup fokal nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve Lennox-Gastaut sendromu gibi epileptik ensefalopatilerin tedavisinde monoterapi veya ek tedavi olarak kullanılabilir²⁷.

Topiramatin çocuk ve ergen psikiyatrisi pratiğinde özellikle duygudurum bozuklukları ve davranışsal belirtiler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bipolar bozukluğu olan ergenlerde yapılan çalışmalarda topiramatin duygudurum düzenleyici tedavilere ek olarak kullanıldığında manik belirtilerde iyileşme sağlayabildiği bildirilmiştir. DelBello ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada bipolar I bozukluğu olan 26 ergende topiramatin ek tedavisinin olguların yaklaşık %73'ünde klinik iyileşme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁶². Ayrıca antipsikotik veya duygudurum düzenleyici tedaviye bağlı kilo artışı gelişen bipolar ergenlerde yapılan küçük örneklemlerle bir çalışmada topiramatin tedavisinin hem manik belirtilerde azalma hem de kilo kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁶³. Bununla birlikte mevcut çalışmaların örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle çocuk ve ergenlerde topiramatin duygudurum düzenleyici etkinliğini değerlendiren daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Topiramatin impulsivite, öfke kontrolü ve agresyon gibi davranışsal belirtiler üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Borderline kişilik bozukluğunda farmakolojik tedavilerin karşılaştırıldığı güncel bir ağ meta-analizinde topiramatin (200–250 mg/gün, 8–10 hafta) agresyon ve öfke belirtilerini azaltmada etkili olduğu ve öfke kontrolünü iyileştirdiği bildirilmiş, bu etkinliğe ilişkin kanıt düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir³⁸. Bununla birlikte bu bulguların büyük ölçüde erişkin örneklemlerden elde edilmiş olması sonuçların çocuk ve ergen popülasyonuna genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

Topiramatin iştah ve kilo üzerine olan etkileri nedeniyle yeme bozuklukları alanında da araştırıldığı bildirilmektedir. Tıkınırcasına yeme bozukluğu üzerine yapılan güncel bir ağ meta-analizinde topiramatin tedavisinin tıkınırcasına yeme epizodlarının sıklığında azalma ve kilo kaybı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁶⁴. Bu bulgular topiramatin iştah ve kilo düzenlenmesi üzerindeki etkileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte, çocuk ve ergenlerde yeme bozukluklarının tedavisindeki yeri henüz netleşmemiştir.

Topiramatin tedavisi sırasında özellikle bilişsel yan etkiler klinik açıdan önem taşımaktadır. Konsantrasyon güçlüğü, dikkat ve hafıza bozukluğu, psikomotor yavaşlama ve konuşma güçlüğü en sık bildirilen yan etkiler arasındadır²⁷. Bu etkiler özellikle okul çağındaki çocuk ve ergenlerde akademik işlevsellik üzerinde olumsuz sonuçlara yol açabileceğinden tedavi sürecinde dikkatle izlenmelidir.

Felbamat

Felbamat, yapısı 2-fenil-1,3-propanediol dikarbamat olan ve 1993 tarihinde FDA tarafından onay alan ikinci kuşak bir antiepileptik ilaçtır²⁷. Etkisini başlıca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerindeki glutamat yanıtını baskılayarak ve GABA-A aracılı inhibitör nörotransmisyonu güçlendirerek göstermektedir. Özellikle standart antiepileptik ilaçlara dirençli durumlarda ve Lennox-Gastaut sendromunda kullanılabilir⁶⁵.

Bununla birlikte felbamat kullanımının nadir ancak ciddi advers etkiler olan aplastik anemi ve akut karaciğer yetmezliği ile ilişkili olduğunun bildirilmesi üzerine klinik kullanımı belirgin şekilde sınırlanmıştır (9). Bu nedenle günümüzde felbamat genellikle diğer tedavilere dirençli epilepsilerde tercih edilmektedir. İlacın sık bildirilen yan etkileri arasında uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, kilo kaybı, sinirlilik ve davranış değişiklikleri yer almaktadır²⁷.

Kalsiyum Kanallarına Etki Eden İlaçlar

Etosüksimid

Etosüksimid 1950'li yılların başından itibaren özellikle absans nöbetlerin tedavisinde kullanılan dar spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır. Günümüzde de tipik absans epilepsinin birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olmaya devam etmektedir²⁷. Absans epilepside yaklaşık %70 oranında nöbetsiz kontrol

sağlayabildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte jeneralize tonik-klonik nöbetler ve fokal nöbetler üzerinde etkili değildir³¹.

Etosüksimidin antikonvülzan etkisi başlıca talamokortikal nöronlarda bulunan T tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe etmesine bağlanmaktadır. Bu mekanizma sayesinde talamokortikal devrelerdeki senkronize nöronal deşarjların azalması sağlanarak absans nöbetlerin ortaya çıkışı baskılanmaktadır.

Etosüksimid tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal yakınmalar, baş dönmesi ve uyku düzensizlikleridir. Bununla birlikte bazı olgularda irritabilite, huzursuzluk ve hiperaktivite gibi davranışsal değişiklikler de bildirilmektedir²⁷. Etosüksimidin çocuk ve ergen psikiyatrisi pratiğinde doğrudan bir kullanım alanı bulunmamakla birlikte, bu davranışsal etkiler klinik açıdan önem taşımaktadır.

Glutamat Reseptörlerini Etkileyen İlaçlar

Perampanel

Perampanel, fokal başlangıçlı nöbetlerin tedavisi ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ek tedavisinde kullanılmak üzere 12 yaş ve üzeri hastalarda FDA tarafından onaylanmış yeni kuşak bir antiepileptik ajandır⁶⁶. İlacın farmakokinetik özellikleri günde tek doz kullanımına olanak sağlamakta olup genellikle uyku öncesi alınması önerilmektedir.

Perampanel, AMPA reseptörlerinin yarışmasız antagonisti olarak etki göstermektedir. Glutamat aracılı eksitator nörotransmisyonu baskılayarak nöronal eksitabiliteyi azaltır. Perampanelin AMPA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisinin oldukça spesifik olduğu ve NMDA reseptörleri aracılığıyla oluşan kalsiyum yanıtları üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir⁹.

Perampanel tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler baş dönmesi, somnolans, baş ağrısı, yorgunluk, yürüyüş bozukluğu ve gastrointestinal yakınmalardır. Bunun yanı sıra irritabilite, duyu durum değişiklikleri, agresyon ve diğer nöropsikiyatrik belirtiler gibi davranışsal yan etkiler de bildirilebilmektedir³¹. Bu nedenle özellikle çocuk ve ergen hastalarda tedavi sırasında davranışsal ve psikiyatrik belirtilerin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Diğer Etki Mekanizmaları Olan İlaçlar

Levetirasetam

Levetirasetam, 1999 yılında klinik kullanıma giren yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan biri olup pirasetam türevidir. Çoklu etki mekanizması sayesinde fokal ve jeneralize nöbetlerin tedavisinde, farklı yaş gruplarında ve çeşitli epileptik sendromlarda kullanılabilir. Diğer birçok antiepileptik ajandan farklı olarak presinaptik sinaptik vezikül proteinlerinden sinaptik vezikül protein 2A'ya (SV2A) bağlanarak etki göstermektedir. Bu bağlanma sinaptik vezikül füzyonunu ve nörotransmitter salınımını modüle ederek nöronal eksitabilitenin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır^{27,31}.

Levetirasetam tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler somnolans, baş dönmesi ve davranış değişiklikleridir. Özellikle çocuk ve ergenlerde irritabilite, ajitasyon, agresyon, duygudurum değişiklikleri ve davranışsal disinhibisyon gibi nöropsikiyatrik yan etkilerin diğer birçok antiepileptik ilaca kıyasla daha sık görülebildiği bildirilmektedir³¹. Bu nedenle levetirasetam tedavisi sırasında çocuk ve ergen hastalarda davranışsal belirtilerin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Çocuklarda tedavi genellikle 10 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve iki haftalık aralıklarla artırılarak yaklaşık 40–60 mg/kg/gün (maksimum 4000 mg/gün) doz aralığında kullanılabilir²¹. İlacın terapötik plazma konsantrasyonunun genellikle 6–20 mg/L (35–120 µmol/L) aralığında olduğu bildirilmektedir²⁷.

Brivarasetam

Brivarasetam, fokal başlangıçlı nöbetlerin tedavisinde 16 yaş ve üzeri hastalarda monoterapi veya ek tedavi olarak kullanılmak üzere onaylanmış yeni kuşak bir antiepileptik ajandır. Hidrofilik yapıda bir pirolidon türevidir olup levetirasetama yapısal olarak benzerdir. İlacın kesin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış

olmakla birlikte levetirasetama benzer şekilde beyinde SV2A'ya yüksek afinite ile bağlandığı ve bu mekanizma üzerinden nörotransmitter salınımını modüle ederek antikonvülzan etki gösterdiği düşünülmektedir⁹.

Brivarasetam tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler somnolans, baş dönmesi, yorgunluk ve bulantıdır. Levitirasetam ile karşılaştırıldığında davranışsal yan etkilerin daha düşük sıklıkta görüldüğü bildirilmiş olmakla birlikte irritabilite ve davranış değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik belirtiler yine de ortaya çıkabilmektedir³¹.

Tedavi genellikle günde iki kez 50 mg dozunda başlanmakta ve klinik yanıtı göre günde iki kez 100 mg dozuna kadar artırılabilir²⁷.

Asetazolamid

Asetazolamid, heterosiklik sülfanamid yapısında bir karbonik anhidraz inhibitörü olup klinik kullanımda daha çok glokom tedavisinde bilinmektedir. Bununla birlikte epilepsi tedavisinde de sınırlı kullanım alanına sahiptir. Çeşitli nöbet tiplerinde genellikle birinci basamak tedavi olarak tercih edilmemekle birlikte ek tedavi olarak kullanılabilir²⁷.

Asetazolamid özellikle absans nöbetler ile birlikte miyoklonik nöbetler, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve bazı fokal nöbetlerde yararlı olabilmektedir. Bunun yanı sıra atipik absans, tonik ve atonik nöbetlerde de etkili olabileceği bildirilmiştir²⁰.

Asetazolamid tedavisi sırasında metabolik asidoz, nefrolitiazis ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi metabolik yan etkiler görülebilmektedir. Bunun yanı sıra nadiren aplastik anemi, Stevens-Johnson sendromu ve diğer ciddi ilaç reaksiyonları da bildirilmiştir²⁷.

Çocuklarda tedavi genellikle 10–20 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve iki veya üçe bölünmüş şekilde uygulanmaktadır. İlacın terapötik plazma konsantrasyonunun yaklaşık 10–14 mg/L (400–700 µmol/L) aralığında olduğu bildirilmiştir²⁷.

Stiripentol

Stiripentol, özellikle Dravet sendromu olan çocuklarda kontrol altına alınamayan tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde yardımcı tedavi olarak kullanılan bir antiepileptik ajandır⁶⁷. Diğer birçok antiepileptik ilaçtan farklı bir kimyasal yapıya sahip olup aromatik alil alkol türevi bir bileşiktir. Spektrumu nispeten dar olmakla birlikte birden fazla etki mekanizması üzerinden etki gösterebilmektedir. Stiripentolün başlıca etki mekanizmalarından birinin GABAerjik nörotransmisyonu artırmak olduğu düşünülmektedir. Bu etki, GABA'nın sinaptik aralıktan geri alınımını inhibe etmesi ve GABA transaminaz aktivitesini baskılaması sonucunda santral sinir sisteminde GABA düzeylerinin artması ile ilişkilendirilmektedir⁶⁸.

Stiripentol tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler kilo kaybı, anoreksi, uykusuzluk, somnolans, ataksi, hipotoni, distoni ve kusmadır. Çocuklarda tedavi genellikle 10–20 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve iki veya üçe bölünmüş şekilde uygulanmaktadır. Klinik yanıtı göre doz artırılarak yaklaşık 50 mg/kg/gün düzeyine kadar çıkılabilmektedir⁶⁷. Stiripentolün doğrudan bir psikiyatrik kullanım alanı bulunmamakla birlikte tedavi sırasında ortaya çıkabilecek davranışsal ve bilişsel değişikliklerin klinik izlem sırasında dikkate alınması önerilmektedir²⁷.

Sonuç

Birincil etkisi nöbet kontrolünü sağlamak olan antiepileptik ilaçlar, pediatrik yaş grubunda esas olarak çocuk nörolojisi pratiğinde kullanılmakla birlikte çocuk ve ergen psikiyatrisi alanında da çeşitli klinik durumlarda yer bulmaktadır. Çocuk psikiyatrisi pratiğinde bu ajanlar özellikle bipolar bozukluğun mani, depresif ve karma dönemlerinin yanı sıra idame tedavisinde; ayrıca duygusal labilite, irritabilite ve ağır dürtüsel agresyonun eşlik ettiği bazı klinik tablolarda kullanılabilir. Bununla birlikte antiepileptik ilaçlarla ilişkili olarak bildirilen metabolik, bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik yan etkiler çocuk psikiyatrisi pratiğindeki kullanımını sınırlayabilmektedir.

Bu nedenle tedaviye düşük dozla başlanması ve doz titrasyonunun kademeli olarak yapılması klinik açıdan önem taşımaktadır. Antiepileptik ajanların çocuk ve ergen psikiyatrisi alanındaki etkinlik ve güvenilirlik profillerinin daha iyi ortaya konulabilmesi için özellikle pediatrik popülasyonda yürütülen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmaların, yan etki profili daha sınırlı ve psikiyatrik endikasyonlarda daha güvenli kullanım sağlayabilecek yeni nesil antiepileptik ajanların geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-72.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
3. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015;17:117-23.
4. Beghi E, Giussani G, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abraha HN et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*. 2019;18:357-75.
5. Alfstad KA, Torgersen H, Van Roy B, Hessen E, Hansen BH, Henning O et al. Psychiatric comorbidity in children and youth with epilepsy: An association with executive dysfunction? *Epilepsy Behav* 2016;56:88-94.
6. Corrigan FM, Broome H, Dorris L. A systematic review of psychosocial interventions for children and young people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;56:99-112.
7. Dagar A, Falcone T. Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Curr Psychiatry Rep*. 2020;22:77.
8. Operto FF, Pastorino GMG, Pippa F, Padovano C, Vivenzio V, Scuoppo C et al. Psychiatric Symptoms and Parental Stress in Children and Adolescents With Epilepsy. *Front Neurol*. 2021;12:778410.
9. Ochoa JG, BS. Ochoa JG. Antiepileptic Drugs. In: Benbadis SR, ed. *Medscape*. 2017;1-36. 2017.
10. Datta AN. The impact of anti-seizure medications on psychiatric disorders among children with epilepsy: Both a challenge and an opportunity? *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2023;32:177.
11. Davico C, Canavese C, Vittorini R, Gandione M, Vitiello B. Anticonvulsants for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Their Efficacy. *Frontiers in Psychiatry* 2018;9:270.
12. Dulcan MK, LM. Psychopharmacology. In: *Concise guide to child and adolescent psychiatry*, 4th Edition. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA. 2011;255-313.
13. Porwal MH, Razzak AN, Kumar V, Obeidat AZ, Sharma U. An analysis of suicidal and self-injurious behavior reports with antiseizure medications in the FDA adverse event database. *Epilepsy Res*. 2024;203:107382.
14. Fela-Thomas A, Akinhanmi A, Esan O. Prevalence and correlates of major depressive disorder (MDD) among adolescent patients with epilepsy attending a Nigerian neuropsychiatric hospital. *Epilepsy & Behavior*. 2016;54:58-64.
15. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs*. 2022;36:1079-1111.
16. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:728-39.
17. Caballero A, Tseng KY. GABAergic Function as a Limiting Factor for Prefrontal Maturation during Adolescence. *Trends in Neurosciences*. 2016;39:441-48.
18. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*, 2nd ed. AJNR Am J Neuroradiol. Copyright © American Society of Neuroradiology., 2008; e86.
19. Gerson R, Malas N, Feuer V, Silver GH, Prasad R, Mroczkowski MM. Best practices for evaluation and treatment of agitated children and adolescents (BETA) in the emergency department: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2019;20:409.
20. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001;3:379-403.
21. BL M. *Current pharmacotherapy for pediatric seizures and epilepsy. Management in child neurology*, 3rd ed. London: Hamilton. 2005;174-81.
22. Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S, Marton P, Ehrlich M. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9:403-6.
23. Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:372-76.
24. Stimpfl JN, Mills JA, Strawn JR. Pharmacologic predictors of benzodiazepine response trajectory in anxiety disorders: a Bayesian hierarchical modeling meta-analysis. *CNS Spectr*. 2023;28:53-60.
25. Paolicchi JM, Ross G, Lee D, Drummond R, Isojarvi J. Clobazam and Aggression-Related Adverse Events in Pediatric Patients With Lennox-Gastaut Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2015;53:338-42.
26. Hanks GW. Clobazam: pharmacological and therapeutic profile. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:151-55.
27. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2010.
28. Vega C, Sanchez Fernandez I, Peters J, Thome-Souza MS, Jackson M, Takeoka M et al. Response to clobazam in continuous spike-wave during sleep. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60:283-89.

29. Lewis CB, Patel P Adams N. Phenobarbital. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Preeti Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Ninos Adams declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2026.
30. Arican P, Olgac Dundar N, Mete Atasever N, Akkaya Inal M, Gencpinar P, Cavusoglu D et al. Comparison of the neurocognitive outcomes in term infants treated with levetiracetam and phenobarbital monotherapy for neonatal clinical seizures. *Seizure* 2020;80:71-4.
31. Schachter SC, Garcia P Dashe J. Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2021.
32. Gambeta E, Chichorro JG Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain* 2020; 16: 1744806920901890.
33. Licht RW VP, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. . Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish psychiatric association and the child and adolescent psychiatric association in denmark. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108:1-22.
34. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39:713-20.
35. Joshi G, Wozniak J, Mick E, Doyle R, Hammerness P, Georgiopoulos A, et al. A prospective open-label trial of extended-release carbamazepine monotherapy in children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010;20:7-14.
36. Felthous AR, McCoy B, Nassif JB, Duggirala R, Kim E, Carabellese F et al. Pharmacotherapy of Primary Impulsive Aggression in Violent Criminal Offenders. *Front Psychol* 2021;12:744061.
37. Cueva JE, Overall JE, Small AM, Armenteros JL, Perry R Campbell M. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:480-90.
38. Gerolymos C, Garosi A, Boyer L, Yon DK, Rahmati M, Gavaudan M, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments in borderline personality disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2026:1-13.
39. Pavuluri M MT. Anticonvulsants used in child and adolescents psychiatric disorders. *Pharmacotherapy of child and adolescent psychiatric disorders.* Rosenberg DR, Gershon S eds. 3rd ed. Wiley-Blackwell, UK; 2012;261-99.
40. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005;64:1134-38.
41. Kaeley N, Kabi A, Bhatia R Mohanty A. Carbamazepine-induced hyponatremia - A wakeup call. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2019;8:1786-88.
42. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:1179-86.
43. Costa B Vale N. Understanding Lamotrigine's Role in the CNS and Possible Future Evolution. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24:6050.
44. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy [RETIRED]: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1252-60.
45. Kumar R, Garzon J, Yuruk D, Hassett LC, Saliba M, Ozger C et al. Efficacy and safety of lamotrigine in pediatric mood disorders: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2023;147:248-56.
46. Pavuluri MN, Henry DB, Moss M, Mohammed T, Carbray JA Sweeney JA. Effectiveness of lamotrigine in maintaining symptom control in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:75-82.
47. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M et al. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia.* 2006;47:318-22.
48. Abida M Asif M. Study of some hyndantion derivatives as anticonvulsant agents. *Progress in Chemical and Biochemical Research* 2020; 3: 93-104.
49. Biton V. Rufinamide. In: Shorvon S PE, Engel J Jr, eds. . The treatment of epilepsy, 3rd ed. Oxford: Willey-Blackwell. 2009;647-55.
50. Deeks ED Scott LJ. Rufinamide. *CNS Drugs* 2006;20:751-760; discussion 761.
51. Rahman M, Awosika AO Nguyen H. Valproic Acid. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Ayoola Awosika declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Hoang Nguyen declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2026.
52. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714.
53. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord.* 2005;7:266-73.
54. Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, Sachs G, Biederman J, Frazier JA et al. An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:1224-30.
55. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:409-17.
56. Blader JC, Pliszka SR, Kafantaris V, Foley CA, Carlson GA, Crowell JA et al. Stepped Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Aggressive Behavior: A Randomized, Controlled Trial of Adjunctive Risperidone,

- Divalproex Sodium, or Placebo After Stimulant Medication Optimization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;60:236-51.
57. Seok JW, Soltis-Vaughan B, Lew BJ, Ahmad A, Blair RJR, Hwang S. Psychopharmacological treatment of disruptive behavior in youths: systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13:6921.
 58. Carta A, Cavassa V, Puci MV, Averna R, Sotgiu G, Valeri G et al. Treatment of Aggressive Behavior and Agitation in an 11-Year-Old Boy with Co-Occurring Autism and ADHD: A Case Report and Literature Review on the Use of Intravenous Valproate in Emergency Psychiatry. *J Clin Med*. 2024;13:3573.
 59. Nicolai J, Carr RB. The measurement of ammonia blood levels in patients taking valproic acid: Looking for problems where they do not exist? *Epilepsy & Behavior*. 2008;12:494-96.
 60. Espinosa PS, Salazar JC, Yu L, Mendiondo MS, Robertson WC, Baumann RJ. Lack of valproic acid-associated weight gain in prepubertal children. *Pediatr Neurol*. 2008;39:177-80.
 61. Isojarvi JI, Tauboll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs*. 2005;19:207-23.
 62. DelBello MP, Kowatch RA, Warner J, Schwiers ML, Rappaport KB, Daniels JP et al. Adjunctive topiramate treatment for pediatric bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12:323-30.
 63. Tramontina S, Zeni CP, Pheula G, Rohde LA. Topiramate in adolescents with juvenile bipolar disorder presenting weight gain due to atypical antipsychotics or mood stabilizers: an open clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:129-34.
 64. Costa GPA, Assuncao BR, Belfort-DeAguiar R, Nunes JC. Pharmacotherapies for Binge Eating Disorder: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Obes Rev* 2025;26:e13936.
 65. Shi LL, Dong J, Ni H, Geng J, Wu T. Felbamate as an add-on therapy for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD008295.
 66. Perucca E, Yasothan U, Clincke G, Kirkpatrick P. Lacosamide. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:973-74.
 67. Wheless J, Weatherspoon S. Use of Stiripentol in Dravet Syndrome: A Guide for Clinicians. *Pediatr Neurol*. 2025;162:76-86.
 68. Fisher JL. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2009;56:190-97.