

Epilepsi Tedavisinde Yeni Yönelimler

New Horizons in Epilepsy Treatment

İbrahim BORA, Özlem TAŞKAPILIOĞLU

Epilepsi 2003;9(2):91-102

Beynin en sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin patogenezinin sorumlu pek çok mekanizma öne sürülmektedir. Farmakolojik olarak iyileştirici tedavisi bulunmayan epilepsinin farmakoterapisinde son 10 yılda gözle görülür bir ilerleme gerçekleştiğini izliyoruz. Antiepileptik ilaçlar dışında başka tedavi seçenekleri de kullanılmaya ve düşünölmeye başlanmıştır. Bu makalede epilepsi tedavisindeki yeni yaklaşımlar, ilgili yazın ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulsan/farmakoloji/terapötik kullanım/yan etki; ilaç direnci; epilepsi/ilaç tedavisi.

Epilepsy is one of the most common neurological disorders and many mechanisms have been suggested for its pathogenesis. Although it is pharmacologically regarded as an incurable disease, significant progress has been made in its pharmacotherapy over the past decade. In this article, the current antiepileptic therapies are evaluated and concepts in the development of new antiepileptic drugs are reviewed in the light of the relevant literature.

Key Words: Anticonvulsants/pharmacology/therapeutic use/adverse effects; drug resistance; epilepsy/drug therapy.

Beynin en sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsi nüfusun yaklaşık %0.8-1'ini etkilemektedir. Dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon kişinin epilepsi hastası olduğu;^[1] bunun da 40 milyonunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir. Tedavisi uygun yapılmayan ya da hiç tedavi görmeyen hasta oranının %60-90 arasında olduğu düşünölmektedir. Ayrıca, farmakolojik olarak iyileştirici tedavisi henüz bulunamayan bir hastalıktır (Şekil 1).

Epilepsi ve nöbetlerin patogenezinin anlamada önemli ilerlemeler olmasına rağmen, insan epilepsisinin hücresel temeli hala aydınlatılmamıştır. Epilepsinin temel mekanizmaları

üzerine yapılan çalışmalar epileptogenez işleminde farklı mekanizmaların etkilendiğini göstermiştir. Epilepsiye neden olan çok sayıda mekanizma öne sürölmüştür (Şekil 2).^[2]

Spesifik bir etiyolojik yaklaşım olmaması ve patofizyolojik mekanizmaların tam anlaşılabilmesi nedeniyle, epilepside ilaç tedavisine yaklaşım, epilepsiye neden olan işlemin ortadan kaldırılmasından çok, kronik olarak antiepileptik ilaç (AEİ) (daha doğrusu antikonvulsan) ile semptomların kontrolü ve nöbetlerin baskılanması şeklinde olmaktadır.^[3] Bu durumun bir sonucu olarak, kullanılmakta olan AEİ'ler, örneğin bir kafa travmasını takiben ortaya çıkabilen epilepsi gelişimini önleyeme-

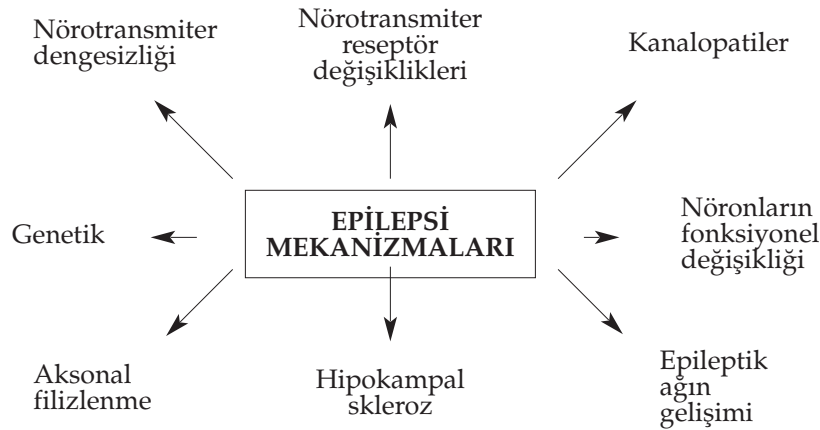
mektedir.^[4,5] Nöbetlerin çok erken dönemde tedavisine rağmen epileptogenez sürecinde bir değişiklik olmamakta, AEİ'ler epilepsi gelişimini ya da ilerlemesini etkilememektedir.^[3] Bir yandan tedaviye dirençli olan hastalarda kullanılmak üzere, diğer yandan epilepsi gelişimini ya da ilerlemesini gerçek anlamda önleyecek AEİ'lerin geliştirilmesi için günümüzde de yoğun arayışlar sürmektedir. Endojen antiiktal sürecin farmakolojik yollarla desteklenip güçlendirilmesi nöbetlerin tedavisinde iyi bir strateji oluşturabilir.

Epileptogenez

Epileptogenez terimi, ilk nöbet öncesinde oluşan ve epileptik beyni, kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetlere eğilimli hale getiren, nöbet yoğunluğunu artıran ve epilepsiyi tedaviye daha dirençli hale getiren olayları içermektedir (Şekil 3).

Epilepsili hastaların çoğunda fokal başlangıçlı nöbetler görülür. Yeni tanı konmuş ve epileptik odağı klinik olarak belirlenebilen nöbetlerin yaklaşık %30'u temporal lob başlangıçlıdır.^[6]

Başlangıçta bir hasar (genetik malformasyon, kafa travması, inme, enfeksiyon, status epileptikus) oluşmakta, daha sonra epileptogenez oluşması için bir sessiz dönem geçmekte, bunu kendiliğinden tekrarlayıcı nöbetler izlemektedir. Son bulgulara göre, epilepsi hastalarının bir alt grubunda zamanla giderek artan bir kognitif bozulma da görülmektedir.^[7]



ŞEKİL 2

Epilepside öne sürülen mekanizmalar.

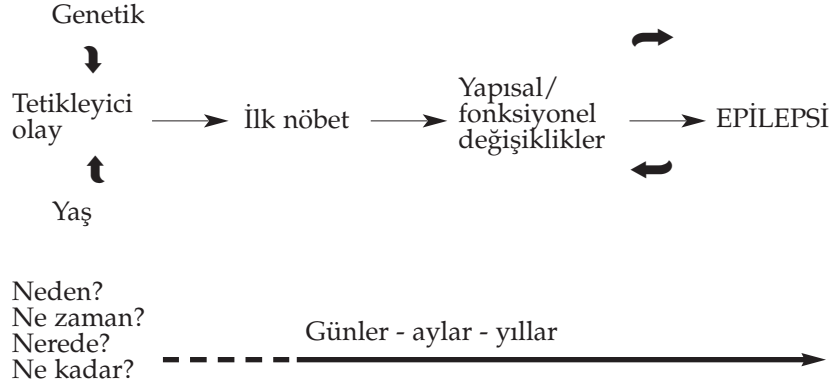
		%25
%60		%10
		%5

ŞEKİL 1

Epilepsili hastaların %60'ında konvansiyonel antiepileptik ilaçlar ile nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. Yeni ilaçlara yanıt %10 kadardır; hastaların %5'i cerrahi adaydır. Hastaların %25'inde nöbetler kontrol altına alınmamaktadır.

Epileptojenik ve epileptik beyinde gerçekleşen nöron kaybı, ana nörobiyolojik anormalliklerden biridir. Gliosis, aksonal ve dentritik plastisite, nöroenezis, hücre membranı ve ekstraselüler matriksin moleküler reorganizasyonunu içeren diğer değişikliklerle birlikte görülen nöron kaybını anlamak önemlidir.^[8] Epileptogenez işlemi sırasında nöroprotektif tedavi yapısal hasarı hafifletir, epileptogenezini azaltır ve daha az kognitif yıkıma neden olur (Şekil 4).

EPILEPTOGENEZ



ŞEKİL 3

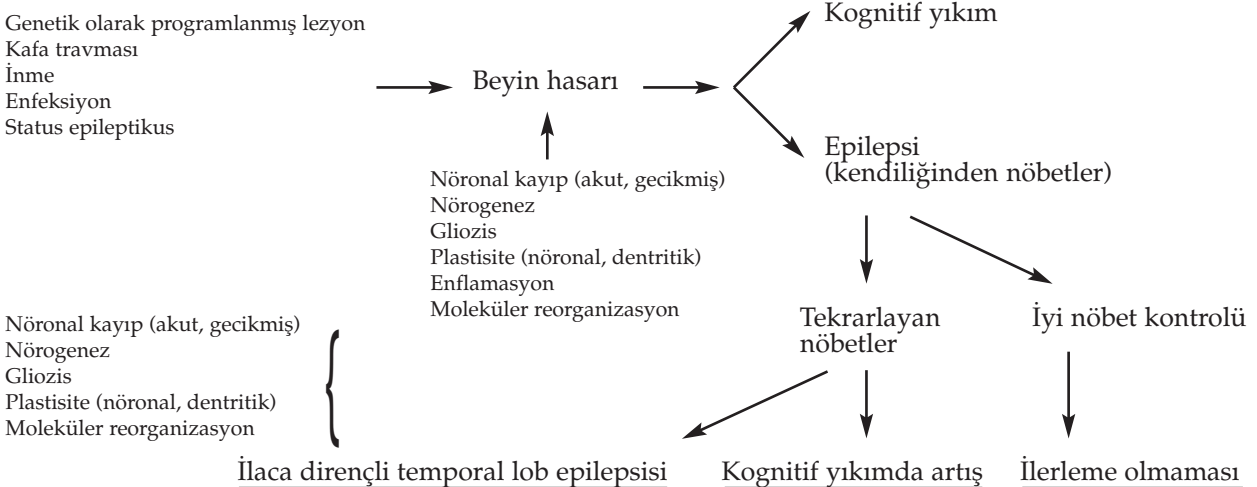
Başlangıçta oluşan hasar sonrası görülen sessiz dönemi kendiliğinden oluşan nöbetler izler.

Hayvan modellerinde olduğu gibi, insanlarda da epileptogenez süreci sırasında uygulanan kronik AEİ tedavisi antiepileptojenik etki göstermemektedir.

Son yıllarda, tüm dünyada çok sayıda yeni AEİ kullanıma girmiştir; buna karşın, ilaç tedavisine yanıt vermeyen hastaların dağılımında anlamlı düzeyde bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Öte yandan, yeni ve eski AEİ'lerin hiçbirini epilepsiyi önleme ya da ortadan kaldırmaya yönelik olarak geliştirilmemiştir. Dolayısıyla, AEİ geliştirilmesinde özgün fikirler ve yeni kavramlara ihtiyaç vardır.

Bütün bunlara karşın, 10 yıldan uzun bir süredir, epilepsinin farmakoterapisinde gözle görülür bir ilerleme vardır. Birçok yeni AEİ'nin kullanıma girmesi ya da konvansiyonel AEİ'lerin formülasyonlarındaki değişiklikler önemli yeniliklerdir.^[9,10]

Günümüzde 20'den fazla konvansiyonel ya da yeni AEİ bulunmaktadır. İlk kuşak ilaçlar arasında difenilhidantoin (DFH), fenobarbital (FB), karbamazepin (KBZ), valproik asit (VPA); yeni ilaçlar (ikinci kuşak) arasında lamotrijin (LTG), vigabatrin (VGB), tiagabin (TGB), topiramet (TPM), gabapentin (GBP),



ŞEKİL 4

Epileptogenez süreci.

okskarbazepin (OKBZ) ve levitirasetam (LVT) bulunmaktadır. Çok sayıda yeni ilaç da araştırma aşamasındadır. İkinci kuşak olarak kullanılan AEİ'ler üzerine araştırmalar sürdürülmekte; değişik formlardaki epilepsinin tedavisinde en uygun kullanımları sağlanmaya çalışılmaktadır.

Son on yılda, ikinci hatta üçüncü kuşak AEİ'leri de içeren ilaç tedavisinde, bazı yeni AEİ'lerin eski ilaçlara göre daha iyi tolere edildiği görülse de, tedaviye dirençli ve nöbet kontrolü zor olan hastaların sayısında bir değişiklik olmadığı dikkat çekmektedir. Yeni ilaçların olumlu yanı, antikonvulsan etkilerinin gelişmiş olmasından çok, daha kolay tolere edilebilme özelliklerinin bulunmasıdır.

Hangi AEİ ile tedaviye başlamak gerektiği konusu halen net değildir. Tedaviye başlarken ilaç seçiminde çok dikkatli olunması gerektiği AEİ kullanımına sınırlamalar getirmektedir.

Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları

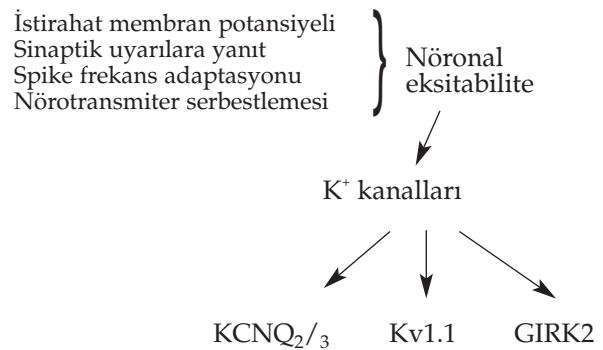
Günümüzde, "AEİ'lerin etki mekanizmaları göz önüne alınarak, tedavinin başarılı olma olasılığının önceden bilinip bilinemeyeceği" sorusuna yanıt aranmaktadır.^[11] Bu nedenle, ilaç seçiminde ilacın etki mekanizması önemli bir ölçüt olmaktadır.^[12]

Macdonald^[13] antikonvulsan ilaçları, eski AEİ'lerin etki mekanizmalarını göz önünde bulundurarak, mekanik işlevlerine göre üç gruba ayırmıştır: (i) Voltaja bağımlı Na⁺ kanallarını bloke ederek yüksek frekanslı tekrarlayıcı aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini önleme özelliği olanlar; (ii) GABAerjik inhibisyonu artırma ve yavaşlamayı bloke etme özelliği olanlar; (iii) T tipi Ca⁺⁺ akımını bloke ederek tekrarlayıcı ateşlenmeyi artırma özelliği olanlar (anti-absans ilaç etosüksimid, talamik T tipi Ca⁺⁺ akımı üzerine etki gösterir.)

Konvansiyonel ilaçlar ile ilgili olarak, parsiyel nöbetler ve primer jeneralize tonik klonik nöbetlerde Na⁺ kanal bloke edici ilaçlarla iyi yanıt alındığı (DFH, KBZ); Ca⁺⁺ kanal bloke edici ilaçların (ESM) absans nöbetlerine karşı etkili olduğu; GABAerjik (FB, BZD) ve multipl etki mekanizmalı ilaçların (VPA) hem parsiyel hem de jeneralize nöbet hastalıklarının birçoğunda kullanıldıkları bilinmektedir.

Yeni AEİ'leri de içeren çok sayıda klinik çalışma, yukarıda belirtilen mekanik işlevlerin, özellikle primer jeneralize epilepsilerde farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Örneğin BZD'ler ile absans nöbetlerde iyi yanıt alınırken, diğer bir GABA reseptör ajan olan FB ve GABA sinapsları üzerine etkili VGB, TGB, GBP gibi ilaçlar absans nöbetleri kötüleştirmektedir. Bu ilaçlar ile hastaların çoğunda istenen nöbet kontrolü sağlansa bile, yaklaşık %30'unda tedavi yararlı olmamaktadır. Ayrıca, kullanılan AEİ'lerin yan etkileri bu ilaçların kullanımını sınırlamakta olduğundan, yeni etki mekanizmaları ve yan etki olasılığı az olan, "temiz" AEİ'lere gereksinim duyulmaktadır.

Olası bir başka antiepileptik mekanizma da, etkinliği henüz tam olarak gösterilememiş K⁺ kanal açılımıdır. İstirahat membran potansiyeli, sinaptik uyarılara yanıt, spike frekans adaptasyonu ve nörotransmitter serbestleşmesi gibi olayları içeren nöronal eksitabilitenin kontrolünde K⁺ kanalları önemli rol oynar.^[14] İnsan genomu, nöronal membranlara karşı iyon akımlarını düzenleyerek elektrik sinyalleri oluşturan proteinleri ve nöronal iyon kanallarını kodlayan yaklaşık 200 dolayında gen içermektedir. Bu kanallar, nörotransmitter serbestleşmesi, sinaptik yanıt oluşması ve dentrit ve aksonlar boyunca aksiyon potansiyellerinin yayılımı gibi olaylarda önemli rol oynar. İnsan genomunda K⁺ kanalları ile ilişkili olan



ŞEKİL 5

Nöronal K⁺ kanalları nöronal eksitabilitenin regülasyonunda önemli bir rol oynar. Aksonlar ve sinaptik terminalerde bulunan Kv1.1 kanalları nörotransmitter serbestleşmesini düzenler. KCNQ_{2/3} gibi dentritik çıkıntılar ve hücre gövdelerinde bulunan K⁺ kanalları sinaptik uyarıya yanıtı ve spike frekans adaptasyonunu yönlendirir.

80'in üzerinde gen saptanmıştır. Genetik, moleküler, fizyolojik ve farmakolojik bulgular, epileptogenez ve nöronal eksitabilitenin kontrolünde bu K^+ kanallarının bazılarının rolü olduğunu desteklemektedir. Bu gözlemlerle birlikte ilaç tarama teknolojisindeki ilerlemeler, K^+ kanal açıcıların da AEİ olarak düşünülmesinde etkili olmuştur (Şekil 5).

KCNQ₂ ve KCNQ₃ voltaj kapılı K^+ kanallarıdır ve esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunurlar. Senkronizasyon ve nöronal ağ osilasyonunun kontrolü açısından önemli olduğu bilinen beyin bölgelerinde hem pre- hem de postsinaptik olarak bulunurlar. KCNQ_{2/3} kanallarında mutasyonlar, yenidoğanlarda görülen epilepsilerin bazı nadir türlerine yol açar.^[15,16] KCNQ₂ K^+ kanallarında mutasyonlar, muhtemelen motor nöron hipereksitabilitesinin bir sonucu olarak bazı bireylerde miyokimiye neden olmaktadır.^[17]

Son zamanlarda, yeni bir antikonvulsan olan retigabinin [N-(2-amino-4-(fluorbenzylamino)-phenyl)], bazı KCNQ₂ ve KCNQ₃ kanallarının etkili bir açıcısı olduğu gösterilmiştir. Retigabin hayvan modellerinde etkili bir antikonvulsan gibi görünmektedir. Faz II klinik çalışmalarda retigabin, tedaviye dirençli epilepsili 35 hastanın 23'ünde nöbet sıklığını azaltmıştır.^[18] Ancak retigabinin multipl etkili bir AEİ olduğu unutulmamalıdır.

KCNQ_{2/3} kanallarının AEİ hedefi olarak onaylanması için, yeni ve oldukça selektif KCNQ_{2/3} açıcıların geliştirilmesi gerekecektir.

Kv1.1 kanalları voltaj kapılı kanallardır ve esas olarak merkezi sinir sisteminde, akson ve sinir terminallerinde bulunur. Aksiyon potansiyeli repolarizasyonunda, nörotransmitter serbestlenmesinde ve impuls iletiminde rol oynar.^[19] Epileptogenez ve nöronal eksitabilitenin kontrolünde Kv1.1 kanallarının rolü daha çok gözlemlere dayanmaktadır:

Bu gözlemlerden ilki, dendrotoksin, tityustokin-K alfa, pandinustoksin K alfa, mast hücreleri degranüle eden peptid gibi Kv1.x kanalları inhibitörlerinin güçlü konvulsan olmalarıdır. İkincisi, insanlarda Kv1.1 kanallarındaki mutasyonların, epizodik ataksi, sürekli myokimi ve epilepsiyi içeren nöronal eksitabilitede yoğun artışa işaret eden değişik semptomlara yol açmasıdır.^[20] *In*

vitro ve *in vivo* modellerde, kromakalim ve diazoksit gibi K^+ kanal açıcıların antiepileptik etki gösterdikleri görülmüştür. Bu bilgiler de K^+ - ATP kanallarının yeni AEİ'lerin potansiyel hedefi olacağını düşündürmektedir.

G-protein aktive edici K^+ kanalları, nörotransmitter ve nöropeptidler tarafından regüle edilen nöronal eksitabilitede önemli rol oynamaktadır. G-protein reseptör aktivasyonu, M₂, A₁, alfa 2, D₂, 5HT_{1A}, GABA-B, somatostatin ve galanın reseptörlerini içerir.

Sonuç olarak, nöronal K^+ kanallarının biyolojisindeki son ilerlemeler, KCNQ_{2/3}, Kv1.1 ve GIRK₂ içeren K^+ kanallarının nöronal eksitabilite ve nöbet kontrolünde rol oynadığını göstermektedir. Bu kanalların yeni AEİ'ler için geçerli hedefler olacağını görünmektedir.

Son on yılda, epilepsi tedavisi için çok sayıda yeni AEİ ortaya çıkmıştır; bu ilaçların hücresele düzeyde etkilerini anlamamızda da ilerlemeler olmuştur. Bununla birlikte, seçilecek ilaç sayısındaki artış, hastalara özgü nöbet türlerinde en uygun tedavinin hangi ilaçla yapılacağı sorusuna yanıt getirmemiştir. Farmakolojik bakış açısından, ilacın etki mekanizması ilaç seçiminde önemli bir faktör olmalıdır. Bununla birlikte, sadece ilacın etki mekanizmasının göz önüne alınması tedavinin başarılı olmasına yetmemektedir. Bunun için bazı nedenler vardır:

Her bir hastaya özgü epilepsi mekanizması çok net değildir.

Birçok AEİ başlıca etki mekanizmalarına göre sınıflandırılabilir. Ancak bazı AEİ'lerin birden çok etki mekanizması vardır. Bazıları da, bilinen mekanizmaları dışında, daha hafif etkinlik derecesinde de olsa başka etki mekanizmalarına sahiptirler. Bazı AEİ'lerin ise (LVT) etki mekanizmaları henüz belirlenmemiştir.^[21] Sonuçta, her bir hastaya özgü olması gereken AEİ'nin hücresele etkileri -gerçekte çok sayıda olabilme ihtimali olan- üzerine gerçek bir görüş birliği yoktur.

Kullanılmakta olan nöbet sınıflandırma sistemleri, homojen bir hasta grubuna dayanmaktadır. Parsiyel nöbetlerin benzer klinik tablosuna rağmen bazı hastalarda Na⁺ kanal blokerleri ile, bazılarında GABAerjik ilaçlarla yanıt alınmaktadır. Bu durum, büyük bir olasılık-

la, klinik sınıflandırmada göz önüne alınmayan bir konu olan, her bir hastada nöbet hastalıklarının altında yatan patofizyolojinin varlığını yansıtmaktadır.

Epilepsi tedavisinde başarı çok görecelidir. Hastaların bir bölümünde kullanımı uygun AEİ'lerle yanıt alınmaz. Bunun nedeni, AEİ'lerin etki mekanizmalarının sıklıkla deneysel hayvan modelleri ile ortaya konması ve bu mekanizmaların insanlara uygulanması hakkında yeterli bilgi olmayışıdır.

GABAerjik etki mekanizmalı AEİ'ler, beyinde GABAerjik nörotransmisyonu artırır. Örneğin, *substantia nigra*da GABA düzeyinde artma çok sayıda nöbet türüne karşı koruyucu etkiye sahiptir. Halbuki talamokortikal relay nöronlarda GABAerjik aktivitede artma, absans nöbetlerin şiddetini artırabilir. İnsan epilepsilerinin çoğunda, nöbet oluşumu üzerine bilgilerimizin çok sınırlı olduğunu söyleyebiliriz.

Ek tedavi mi, yoksa kullanılmakta olan AEİ'yi değiştirme mi daha uygundur?

Epilepsi tedavisinde politerapinin bazı olumsuz yanları vardır. En önemlisi, monoterapi ile karşılaştırıldığında oldukça anlamlı düzeyde toksisite belirtileri göstermesidir. Bir hastanın nöbetleri ilk AEİ ile kontrol altına alınmadığında, politerapiye geçmeden önce bir ya da daha fazla ilacı monoterapi olarak denemek gerekir. Genel olarak, alternatif monoterapi ile nöbetlerin ortadan kalkması, politerapi oranlarına benzerlik göstermektedir. Teorik olarak düşünüldüğünde, farklı mekanizmalar ile etki eden AEİ'lerin biraraya getirilmesi gerekir. Bazı AEİ kombinasyonları daha iyi sonuçlar vermektedir. En iyi etkinlik gösterdiği bildirilen kombinasyon VPA ile ESM'nin birlikte kullanımınıdır. Etkili bir kombinasyon oluşturmalarına rağmen, LTG ile VPA'nın hangi tür etkileşim gösterdikleri (farmakodinamik ya da farmakokinetik) bilinmemektedir. Öte yandan DFH ve FB, eskiden beri bilinen oldukça iyi bir kombinasyon oluşturmaktadır.

Antiepileptik ilaç ile tedavinin amacı, normal beyin fonksiyonlarını değiştirmeksizin nöbetlerin kontrolünü sağlamaktır. Epilepsili hastaların en az %60'ında, nöbet kontrolü açısından prognoz iyidir; %40 kadarında tedaviye di-

renç görülür. Bu hastalarda, erken tedaviye ve günlük doz ayarlamalarına rağmen uygun AEİ ile nöbetler kontrol altına alınamaz. Direnç sorunları ya da nöbet kontrolündeki güçlükler, yeni AEİ'lerin kullanıma girmesine rağmen değişiklik göstermemiştir; ancak bütün bunların sonucunda, ilaç tedavisi çok sayıda hastada daha iyi tolere edilebilir hale gelmiştir. Yüksek AEİ dozlarına rağmen ilaca dirençli epilepsiler devam etmektedir. Bu durum, ilaca dirençli epilepsinin moleküler mekanizmalarının iyi bilinmediğini göstermektedir.

Her ne kadar epilepsi cerrahisi, epilepside iyileştirici tek tedavi yolu olarak düşünülürse de, AEİ tedavisi hastaların çoğunda, nöbet kontrolünü sağlayabilme için cerrahi sonrasında da uygulanmaktadır. Bu durum, epilepsi cerrahisinin birçok hastada, epileptik olaylara yol açan karmaşık epileptojenik sürecin tedavisinden çok, dirence yol açan fokal dokunun çıkarılması için uygulandığını göstermektedir.

Geleneksel olarak, epilepsi tedavisi için farmakolojik strateji, epilepsiye yol açan işlemde ziyade nöbetlerin başlamasını ve yayılımını baskılamak esasına dayanmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, günümüzde kullanılmakta olan AEİ'lerin hiçbiri epilepsiye önleyici özelliğe sahip değildir (beyin hasarı sonrası nöbetlerde olduğu gibi). Tedaviye erken başlanmasına ve nöbetlerin baskılanabilmesine rağmen, AEİ'ler epilepsi mekanizmasının doğal seyrini ya da ilerlemesini etkilemez. Bu nedenle, ilaca dirençli epilepsiler için, gelecekte yeni ilaçlara ek olarak başka bir önemli amaç da, antiepileptojenik ve hastalığı modifiye eden ilaçların geliştirilmesi olacaktır. Semptomları tedavi etmekten öte, epilepsinin gelişimini ve ilerlemesini önleyen ilaçlar devreye girmelidir. Böyle ilaçlar gerçek antiepileptik ilaçlar olarak kabul görecektir.

Epilepsi araştırmalarında geçmişte esas amaç, var olan AEİ'lerden daha yüksek anti-convulsan etkili ve daha az toksisiteli yeni AEİ'lerin geliştirilmesi idi. Klinik olarak etkili antiepileptik ilaçların çoğu, bilinen bir ilacın yapısal türevi şeklinde ya da tesadüfi olarak bulunmuş, nöbet ya da epilepside patofizyolojik olay hakkındaki bilgiler temelinde rasyonel bir strateji sonucu geliştirilmemiştir. Bu durumun bir istisnası, epilepsinin GABA

hipotezine dayandırılarak rasyonel bir strateji sonucu geliştirilen GABA mimetik ilaçlar olan VGB ve TGB'dir. Bazı epilepsi örneklerinde, patogeneze den birinci derecede sorumlu olarak GABAerjik inhibitör nörotransmisyonunda bozulma olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, epilepsinin glutamat hipotezi üzerine kurulu stratejiler üzerine geliştirilen AEİ'lerde yetersizlik görülmektedir. Glutamat reseptörlerinin NMDA (N-metil-D-aspartat) alt tipini antogonize eden, aşırı aktivasyonu önleyen ilaçların antiepileptik aktivite açısından etkili olmadıkları anlaşılmış; özellikle klinik çalışmalarda yan etki sıklığında görülen artış böyle ilaçların geliştirilmesi çalışmalarına son vermiştir.^[3]

Tek bir hedef için mutlak selektif olan rasyonel stratejiler, epilepsi gibi çok faktörlü bir hastalık için uygun olmayabilir.^[22] Antiepileptik ilaçlara bağlı klinik etkilerin çoğu (voltaj bağımlı Na⁺ kanallarının blokajı, GABA'nın etkinliğinin artması, glutamaterjik eksitasyonun sınırlanması gibi) birkaç mekanizmanın birleşimi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle strateji, tek bir ilaçta rasyonel mekanizmaların kombinasyonu, örneğin kimyasal kombinasyon, ile oldukça selektif bileşiklerin geliştirilmesinden ziyade, geniş etki mekanizmalı yeni AEİ'lerin düzenlenmesi şeklinde olmalıdır.

Epilepsinin yeni AEİ'lerle tedavisini kısıtlayan etkenlerden biri de, ilaç endüstrisi tarafından epilepsi endikasyonlu fazla sayıda ilaç geliştirilmesi olasılığının düşük olmasıdır. Bu noktadan hareketle, bazı AEİ'lerin epilepsi dışında başka endikasyonlarda (örneğin bipolar affektif bozukluklar, nöropatik ağrı, migren) yararlı bulunmaları, bu ilaçlara gelecek açısından da ticari önem kazandırmaktadır. Bu endikasyonlarda oldukça başarılı bulunan AEİ'ler vardır.

İlaça dirençli epilepsi için ilaç geliştirme stratejileri

Konvansiyonel AEİ'lere dirençli hastaların küçük bir bölümünde (%5'den az) yeni AEİ ile nöbetler ortadan kalkabilmektedir.^[23] Bu durum, AEİ geliştirilmesi ile ilgili eski ve yeni stratejiler, ilaca dirençli epilepsiyi ortadan kaldırmaya yeterli olmadığını göstermiştir. Bun-

da, ilaca direnç mekanizmalarının çok iyi anlaşılmasını olmasının rolü büyüktür.

Nöbetlerin tedavisi ve kontrolünde başarısızlık (intractability) ile ilgili olan birkaç faktörü şöyle özetleyebiliriz: Nöbetlerin erken başlangıcı (yaşamın ilk yılı içinde), tedavi öncesi nöbet sayısı, yüksek nöbet sıklığı, febril nöbet ya da febril status öyküsü, nöbetlerin tipi (parsiyel nöbetli hastalarda %60), birden çok nöbet türünün varlığı, epilepsi sendromunun tipi, yapısal beyin lezyonları (meziyal temporal skleroz, beyin tümörleri), gelişimsel beyin anomalileri, eşlik eden nörolojik ve kognitif değişiklikler, önemli EEG bozukluklarının varlığı.^[23] Bununla birlikte, bu faktörlerden hiçbiri yeni tedavi stratejileri için bir hedef değildir.

Genetik faktörler, örneğin polimorfizm, aynı tip epilepsili ya da nöbetli iki hastada AEİ'lerle alınan yanıtların niçin farklı olduğunu açıklayabilir.

Hastalıkla ilgili faktörler kesinlikle önemlidir. Bunlar, nöbetin etiyolojisi, AEİ ile tedavisi yapılan hastalığın ilerlemesi, ilaç hedeflerindeki değişiklikler, nöbetlere neden olan sinaptik reorganizasyon, beyin içine ilaç alımında meydana gelen değişikliklerdir.

İlaçlarla ilgili faktörler, büyük bir olasılıkla nöbet kontrolü yetersiz olan hastalarda ön plandadır. Bunlar, tedavi sırasında antikonvulsan etkinin kaybı (tolerans gelişmesi) ve epilepsi tiplerini kontrol etmede kullanılmakta olan AEİ'lerin etki mekanizmalarının yetersizliği olarak sıralanabilir. Tolerans gelişimi, epilepsi tedavisinde nörologların çoğu tarafından sıklıkla ihmal edilen bir noktadır. Tedaviye yanıt alınamayan parsiyel epilepside, ek tedavi olarak AEİ verilen hastaların %30'unda tolerans gelişmiştir (KBZ, DFH; LTG; GBP).^[24]

İlaça dirençli epilepsinin önemli bir özelliği, hastaların çoğunda sıklıkla tüm AEİ'lere direnç gelişmesidir.^[23] Bunun bir sonucu olarak, ilk AEİ ile nöbetleri kontrol edilemeyen hastalarda eklenen AEİ ile, nöbet kontrolü ancak %10 oranında sağlanabilmektedir.

İlaça dirençli epilepsinin önemli bir nedeni olarak son zamanlarda, spesifik ilaç hedeflerinde epilepsiyeye bağlı oluşan değişiklikler dikkate alınmaktadır. Non-spesifik ve muhte-

sorununun çözümünde değerlendirilen unsurlardır; epilepsi üzerine yürütülen klinik çalışmalarda da kullanıma girmeleri yakın bir olasılık olarak görünmektedir.

Bütün bunlara karşın, ilaca dirençli epilepsili hastalarda epileptojenik beyin dokusunda Pgp ve MRP düzeylerinin yükselmesinin var olan epilepsinin bir sonucu olup olmadığı; nöbetlerin kontrol edilememesinin de, AEİ ile kronik tedavinin ya da epilepsinin başlangıcından önce var olan durum ile, örneğin epilepsiyeye neden olan başlangıç hasarı ile, ilgili olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

Epilepsi cerrahisi ile epileptik odağın çıkarıldığı hastalarda AEİ tedavisi ile nöbetler kontrol altına alınabilir; ancak AEİ tedavisinin kesilmesinden sonra nöbetler yeniden görülür ve bunu ilaca direnç gelişimi izler; bu durum ikincil odağın aktif hale geldiğini ve ilaç direncinin nöbetlerin yeniden oluşmasını sağladığını düşündürmektedir. Sıçanlarda kainat ile oluşturulan nöbetler sonucunda hipokampusta kapiller endotel hücrelerde ve astroglialarda geçici Pgp yükselişi görülmüştür.^[23]

Epilepsi ya da epilepsinin ilerlemesinin önlenmesi için strateji geliştirilmesi

Konvansiyonel AEİ ile yapılan çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda bu ilaçların hiçbirinin anlamlı derecede antiepileptogenez etkiye sahip olmadıkları görülmüştür. Klinik çalışmaların aksine, VPA'nın kindling ya da kainat ile temporal lob epilepsisi oluşturulan hayvan modellerinde epileptogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar, epileptogenezden sorumlu mekanizmaların beyin hasarı ya da status epileptikus gibi olaylarda farklılık gösterdiğine işaret etmektedir. Epilepsinin temel mekanizmalarını anlamamızı sağlayan gelişmelerin epileptogenezde etkilenen mekanizmalar hakkında sağladığı bilgiyle, epilepsinin önlenmesinde farklı etkiler gösteren ilaçların gelişimi mümkün olmuştur. Hem hayvan çalışmaları hem de klinik çalışmalar, iktogenezde tutulan mekanizmaların (örneğin nöbetlerin başlaması, büyümesi ve yayılımı) epileptogenezde tutulan mekanizmalardan farklılık gösterdiğini açık bir şekilde ortaya koymuştur.

Epilepsinin genetik formlarını hedef alan gerçek tedavisi, bir mutasyonun ya da edinil-

miş aberasyonun fonksiyonel etkilerini anlamaya dayanan rasyonel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile mümkün olabilir. Oysa, genotip ve fenotip ile ilişkili moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir. Genetik faktörler, meydana gelen bir hasar sonrasında bazı bireylerde niçin epilepsi geliştiğini, bazılarında gelişmediğini de açıklayabilir.^[30]

Son zamanlarda, insan epilepsilerinin temelini oluşturan mapping mutasyonları yaklaşımını kullanarak yürütülen çalışmalarda, bazı nadir ailesel epilepsi türlerinde birkaç çeşit tek mutant gen saptanmış bulunmaktadır.^[30] Bu gen kodlaması, voltaj kapılı ya da ligand kapılı iyon kanallarının işin içine girdiği idiyopatik epilepsilerin bazı formlarında kanalopatilerin önemli rolüne işaret etmektedir. Bununla birlikte, idiyopatik epilepsilerin çoğu, iki ya da daha fazla sayıdaki mutant genin geçişinden kaynaklanmaktadır. Hem kendiliğinden oluşan mutantların ortaya çıkarılması hem de genetik hayvan modellerinin sağladığı bilgiler, epilepsi mekanizmalarını anlamamıza önemli katkılarda bulunmuştur. Kemirici türlerde ve insanlarda epilepsi ile ilgili 50'den fazla gen saptanmıştır. Bu durum, epilepsinin genetik heterojeniteye sahip olduğunu göstermektedir. Saptanan gen defektlerinin yaklaşık 1/3'ü, voltaj kapılı Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ kanallarının ve birçok ligand kapılı kanalların fonksiyon bozukluğu gösterdiği kanalopatileri içermektedir. Bu nedenle, kanalopatilerin genetik temelini anlaşılmasına yönelik araştırmalar ve elektrofizyolojik çalışmalar yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesinde çok önemli olacaktır. Örneğin, yakın dönemdeki çalışmalarda retigabinin genetik geçişli juvenil epilepside fonksiyonel anormallik gösteren nöronal KCNQ_{2/3} potasyum kanallarını aktive ettiği gösterilmiştir.

Hala çözümlenemeyen önemli bir nokta, lokalizasyonla ilişkili birçok epilepsinin belirtici olan hipokampal skleroz gibi beyin lezyonlarının kendiliğinden tekrarlayan nöbetlerin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğudur. Eğer nöbetler (örneğin febril konvulsiyonlar) beyin lezyonlarının bir sonucu ise, bu lezyonlar epilepsinin nedenidir. Bu durumda nöro-koruyucu ilaçların verilmesi epilepsinin önlenmesi açısından önemli olacaktır.

Bu önemli soruyla ilgili olarak, temporal lob epilepsinin kainat modelinde, NMDA antogo-

TABLO 1
Epilepsi tedavisinde seçenekler

Halen kullanılan antiepileptik ilaçlar
Gen tedavisi
Epilepsi cerrahisi
Antioksidanlar
Glutamat inhibitörleri
İmmünterapi
Hormon tedavisi
Sitokin serbestleştirmenin blokajı
Manyetik/elektrik stimülasyonu
Transplantasyon
Odağa hedeflenmiş ilaç tedavisi
Epileptik hasar sonrası aşılama
Vagal sinir stimülasyonu

nistleri (örneğin MK-801-dizocilpine) içeren nöro-koruyucu ilaçlar, statusa neden olan kainatin verilmesinden sonra ve kendiliğinden tekrarlayan nöbetlerin gelişmesinden önceki sakin dönemde sıçanlara uygulanmıştır.^[31] Status epileptikusa bağlı olarak piriform korteks ve hipokampusta gelişen yoğun sklerozun, status sonrasında MK-801 verilmesi ile önlediği görülmüştür. Status sonrası gecikmiş hücre ölümüne yol açan NMDA reseptör aracılı olaylar beyin hasarından sorumludur. Ancak MK-801'in nöro-koruyucu etkilerine rağmen, tüm sıçanlarda kendiliğinden tekrarlayan nöbetler gelişmiştir; limbik beyin bölgelerindeki hasar, kendiliğinden tekrarlayan nöbetlerin ve limbik epileptogenezin esas nedeni değildir.

Epilepside konvansiyonel farmakoterapiye ek tedavi seçenekleri

Konvansiyonel AEİ ile tedavi altındaki hastalarda, nöbet kontrolünün başarılı olmadığı ya da anlamlı yan etkilerin görülmesi halinde, beyin stimülasyonu (talamus veya epileptik odağa yönelik), fokal ilaç enjeksiyonu, hücre transplantasyonu, gen tedavisi gibi çok sayıda tedavi seçeneği uygulanabilir (Tablo 1).

Vagal sinir stimülasyonu, ilaca dirençli parsiyel epilepsili hastalarda halen sık kullanılan yardımcı tedavi yöntemidir. Rezektif cerrahiye göre daha az invaziv olmasına karşın, ondan daha az etkili bir tedavi şeklidir. Transkranyal manyetik stimülasyon, derin elektrotlar ile beyin bölgelerinin elektriksel stimülasyonu ya da

sağlam kafatası boyunca doğrudan akım stimülasyonlarını içeren nörostimülasyon uygulanmakta olan yöntemlerdir. Epilepside elektriksel stimülasyon tedavileri, ön talamus, korpus mamillare, hipotalamus, subtalamus gibi alanlara uygulanmaktadır.^[32,33]

Özel diyet ya da ketojenik diyet, çocukluk çağında görülen ciddi epilepsilerde nöbet sıklığını azaltmak için uzun yıllardır kullanılmaktadır. İmmün mekanizmaların etkilendiği bazı epilepsi türlerinde immünterapi potansiyel bir yaklaşım olabilir. Buna yönelik ilginç bulgular GABA sentezinden sorumlu glutamik asit dekarboksilaz otoantikorlarında artma, GluR3 glutamat reseptörlerine antikorlar ve tedaviye dirençli epilepsili hastalarda fosfolipid antikorlarının saptanmasıdır.^[34,35]

Umut verici başka bir tedavi seçeneği, odağı hedefleyen ilaç tedavisidir. Nöbeti önlemek için, odak içerisine bir mini pompa aracılığıyla ilaç uygulanmakta veya nöbet beklenen durumlarda bir biosensor aleti aracılığıyla hedefe yönelik tedavi uygulanmaktadır.^[36]

Tedaviye dirençli epilepsisi olan hastalarda epileptojenik dokunun cerrahi olarak rezeksiyonu oldukça önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak cerrahi seçilmiş olgularda uygulanmalı, komplikasyonları ve uzun dönemdeki sonuçları dikkatle izlenmelidir.

Bebeklerde, ilaca dirençli epilepsilerde nörotransplantasyon kullanımı potansiyel bir tedavi olarak düşünülmektedir. Fetal nöronlar ya da *engineered* hücre kümeleri kullanılarak yapılan nörotransplantasyonun, nöbet ve epilepsiler üzerindeki etkileri değişik hayvan modellerinde araştırılmaktadır; fakat sonuçlar henüz etkileyici değildir.

Epileptik hastalarda gen tedavisi henüz çok yeni görünmektedir; gen tedavisi spesifik epilepsilerde genetik defektin saptanmasını ve bu defektlerin fonksiyonel sonuçlarının anlaşılmasını gerektirir. Gen tedavisi ile genin tamiri, defektif gen ürününün değiştirilmesi amaçlanmaktadır. Gen tedavisi için potansiyel hedefler, GABA, opiatlar, adenosin, nikotinik alfa reseptörleri, sitatin B ve iyon kanallarıdır.

Halen var olan AEİ'ler, sadece semptomatik etkili olmaları, epilepsili hastaların önemli bir bölümünde etkili olmamaları ve sıklıkla kalıcı

yan etkilere yol açmaları nedeniyle istenilen özelliklere sahip değil gibi görünmektedirler. İktogenez ve epileptogenezin hücresel, moleküler ve genetik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla, yeni tedavi yöntemlerinin uygulanması, nöbetlerin önlenmesi, hatta nöbete neden olan patolojinin ortadan kaldırılması mümkün olacaktır. Epilepsi alanında yapılan araştırmalar, normal beyin fonksiyonları, sinaptik plastisitede etkilenimler, motor kontrolde tutulan beyin ağları, reseptör regülasyonu ve sinyal transdüksiyonu gibi birçok önemli konuya açıklık getirecektir.

Geleceğe yönelik temel beklentilerimiz, tole edilebilen, ilaca dirençli epilepside etkili olan, ve ilk nöbet riskinden önce, hastalarda epilepsi gelişimini önleyen ilaçların geliştirilmesidir.

KAYNAKLAR

- Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 47-57.
- McNamara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature* 1999;399:15-22.
- Loscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998;342:1-13.
- Hernandez TD. Preventing post-traumatic epilepsy after brain injury: weighing the costs and benefits of anticonvulsant prophylaxis. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:59-62.
- Temkin NR, Jarell AD, Anderson GD. Antiepileptogenic agents: how close are we? *Drugs* 2001;61:1045-55.
- Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology* 1992;42:1911-7.
- Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol* 2003; 16:189-95.
- Jutila L, Immonen A, Partanen K, Partanen J, Mervaala E, Ylinen A, et al. Neurobiology of epileptogenesis in the temporal lobe. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2002;27:5-22.
- Bazil CW, Pedley TA. Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu Rev Med* 1998;49:135-62.
- McCabe PH. New anti-epileptic drugs for the 21st century. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:633-74.
- Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003;53:1-17.
- Brodie MJ, Kwan P. The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. *CNS Drugs* 2001;15:1-12.
- Macdonald RL. Antiepileptic drug actions. *Epilepsia* 1989;30 Suppl 1:S19-28.
- Wickenden AD. Potassium channels as anti-epileptic drug targets. *Neuropharmacology* 2002;43:1055-60.
- Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18:25-9.
- Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998; 279:403-6.
- Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch TJ, Steinlein OK. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the *KCNQ2* K⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:12272-7.
- Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). *Epilepsy Res* 2001;43:11-58.
- Monaghan MM, Trimmer JS, Rhodes KJ. Experimental localization of Kv1 family voltage-gated K⁺ channel alpha and beta subunits in rat hippocampal formation. *J Neurosci* 2001;21:5973-83.
- Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (*Kv1.1*) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999;122:817-25.
- Sills GJ, Brodie MJ. Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Epileptic Disord* 2001; 3:165-72.
- Loscher W, Schmidt D. Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 1994; 17: 95-134.
- Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999;34:109-22.
- Boggs JG, Nowack WJ, Drinkard CR. Analysis of the 'honey moon effect' in adult epilepsy patients. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 7:222.
- Loscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol* 1997;53:239-58.
- Schiller Y, Cascino GD, So EL, Marsh WR. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 2000;54:346-9.
- Tan B, Piwnicka-Worms D, Ratner L. Multidrug resistance transporters and modulation. *Curr Opin Oncol* 2000;12:450-8.
- Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:7-14.
- Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125:22-31.
- Prasad AN, Prasad C, Stafstrom CE. Recent advances in the genetics of epilepsy: insights from human and animal studies. *Epilepsia* 1999;40:1329-52.
- Ebert U, Brandt C, Loscher W. Delayed sclerosis, neuroprotection, and limbic epileptogenesis after status epilepticus in the rat. *Epilepsia* 2002;43 Suppl 5:86-95.
- Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Boleaga B, Jimenez

- F, Brito F, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities. *Epilepsia* 2000;41:158-69.
33. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jimenez F, Brito F, Marquez I. Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of reticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. *Arch Med Res* 2000; 31:304-15.
34. Angelini L, Granata T, Zibordi F, Binelli S, Zorzi G, Besana C. Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood. *Neuropediatrics* 1998;29:249-53.
35. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol* 2000;57:1689-92.
36. Litt B, Esteller R, Echaz J, D'Alessandro M, Shor R, Henry T, et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron* 2001;30:51-64.