




ANTIİPİLEPTİK İLAÇ ZEHİRLEMELERİ

**Prof. Dr. Suna SABUNCUOĞLU
H.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**

Epilepsi: Merkezi sinir sisteminde (MSS) belirli odaklarda bulunan yüksek frekanslı anormal deşarjların beyinde yayılması sonucu ortaya çıkar.

- Nöbetler şeklinde seyreder.
- Tek bir hastalık değildir, aynı temele dayanan hastalıkların oluşturduğu bir hastalık grubudur.
- Bir hastada epilepsinin bir tipinden ziyade iki tipinin bulunması oldukça sık görülür.
- Epilepsinin etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir.

- 
- Lokal dolaşım ve metabolizma bozuklukları
 - Travma
 - Doğum travması
 - Doğum sırasında oluşan anoksi
 - İltihabi hastalıklar
 - Kafa içi basıncını artıran beyin ödemi
 - Akut bir enfeksiyonu takiben oluşan beyin hasarı


epileptojenik odağın oluşmasına neden olabilir.

ANTI EPİLEPTİK İLAÇLAR


- Epilepsi tedavisinde büyük çoğunlukla farmakolojik ajanlardan yararlanılmaktadır. Çok çeşitli antiepileptik ilaç geliştirilmiştir. Tüm bu ilaç çeşitliliğine rağmen vakaların % 30'u ilaca dirençli olarak değerlendirilmektedir.
- Epilepsi tedavisinde kullanılan farmakolojik seçenekler, temel olarak beyinde motor stimülasyonu bloke eden ilaçlar bağlamında ele alınıp değerlendirilirler.

ANTI EPİLEPTİK İLAÇLAR

- Belirgin sedasyon yapmaksızın epileptik atakların sayı ve şiddetini azaltırlar.
- Antiepileptik ilaçlar epilepsinin radikal tedavisini sağlamazlar, verildikleri sürece yeni bir nöbet oluşmasını engellerler.
- Primer odaktaki deşarjlar üzerine etkili değildir, sinapslardaki iletimi engellemek suretiyle yüksek frekanslı düzensiz deşarjların primer odaktan yayılmasını bloke ederek nöbet oluşumunu engellerler.

- 
- Hastalarda birkaç epilepsi tipinin birlikte bulunması sık görüldüğünden iki veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanılabilir.
 - Bazen de tek bir ilaçla iki farklı epilepsi türü tedavi edilebilir.
 - Antiepileptikler epilepsi türlerinden genellikle sadece bir kısmına etkili olduklarından hastalığın başında hastada hangi tip epilepsi bulunduğu ve nöbet tipi saptanması gerekir.

- En uygun ilaç seçildikten sonra düşük dozda tedavi başlanır.
- Nöbet kontrolü sağlayana kadar ya da intoksikasyon (zehirlenme) belirtileri ortaya çıkana kadar doz yavaş yavaş artırılır.
- Doz ayarlaması hastanın klinik durumu ile plazma ilaç düzeyi birlikte değerlendirilerek yapılır.

- 
- Eğer uygulanan ilaç yeterli nöbet kontrolü sağlayamıyorsa tedaviye kimyasal yapısı farklı olan ikinci bir ilaç eklenir.
 - İkinci ilaç denendiğinde nöbet kontrolü sağlanmış ise birinci ilacın dozu azaltılır veya ilk ilaç tamamen kesilir.
 - Tek bir ilaçla tedavi tercih edilir.
 - Ancak çoğu kez iki veya daha fazla ilaçla birlikte tedavi yapılır.

- Antiepileptik ilaçların farmakolojisini incelemeden önce, epileptik nöbet tipleri hakkında bilgi sahibi olunması önemlidir. Çünkü, ilaç etkisi nöbetin tipine göre tanımlanmaktadır.
- Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması için The International League Against Epilepsy (ILAE) kuruluşunun en son 2017 yılında değişiklikler yaparak önermiş olduğu sınıflama temel alınmaktadır.

Özetle;

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


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

Antiepileptik İlaç Etkinliğini Değiştiren Faktörler

1. Epileptik popülasyon sosyoekonomik, kültürel, beyin hasarı derecesi ve mental durum açısından farklılık gösteren heterojen bir popülasyondur.
2. Çevresel faktörler hastaların kişilik ve davranışlarını, nöbet sıklığını, tedaviye cevabını, hastanın uyuncunu büyük ölçüde değiştirir.

3. Epileptik popölasyon yaş yönünden de homojen değildir.

Yenidoğandan yaşlılara kadar çok geniş bir hasta grubu vardır. Yaşa bağılı değişen fizyolojik faktörler sonucu ilacın farmakokinetiğı ve etkisi değişebilir.

- 
4. İlacın **biyoyararlanım farkları** ilaç cevabını önemli ölçüde değiştirir ve ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Özellikle antiepileptik ilaç difenilhidantoin ile görülmektedir.
 5. Epileptik hastalarda uygulanan **çoklu ilaç tedavisi** terapötik cevabı değiştiren etkileşmelere neden olabilir. Etkileşmeler sonucu plazma düzeyi etkinliğin veya nöbet kontrolünün kaybına yol açacak kadar düşük ve istenmeyen yan etkiler ve intoksikasyona neden olacak kadar yüksek düzeylere ulaşabilir.

6. Gebelikte antiepileptik ilaç kinetiği önemli ölçüde değişmektedir.

Gebelikte absorpsiyon, proteine bağlanma azalır, dağılım hacmi, biyotransformasyon hızı artar, bu nedenle gebelikte antiepileptik ilaçların plazma düzeyleri azalmıştır.

Bu da nöbet sıklığının artmasına neden olur. Daha yüksek dozda ilaca gereksinim vardır.

Ancak pek çok antiepileptik ilacın teratojenik potansiyeli vardır.

Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımı son derece kritiktir ve plazma düzeylerinin yakından kontrolü şarttır.

Antiepileptik İlaçların Plazma Düzeylerinin İzlenmesi

- Epilepsinin ilaçla tedavisinde etkinlik ve güvenliği artırır.
- Doz rejiminin bireyselleştirilmesini sağlar.
- Hastanın uyumsuzluğunu dolayısıyla düzensiz ilaç alımını ortaya çıkarır.
- Hastaya özgü bireysel optimum terapötik ilaç düzeyinin izlenmesi ve uygulanacak doz rejiminin bu göstergeye göre belirlenmesi optimum klinik etkinlik için zorunludur.

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Nöbet tiplerine göre:

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

Öncelikle tercih edilenler;

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



Öncelikle denenebilecek ilaçlara yardımcı olarak kullanılabilecek ilaçlar:


- Topiramet
- Levetirasetam
- Pregabalin
- Zonisamid
- Gabapentin
- Klobazam
- Tiagabin
- Vigabatrin
- Retigabin
- Perampanel

2- Jeneralize nöbetlere etkili olanlar:

A- Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetlere Etkili Olanlar:

Öncelikle tercih edilenler;

- Karbamazepin
- Lamotrijin
- Valproik asit
- Fenobarbital
- Primidon (Fenobarbitale dönüşerek etki eder)
- Fenitoin



Öncelikle denenebilecek ilaçlara yardımcı olarak kullanılacak ilaçlar:

- Topiramet
- Okskarbazepin (karbamazepine dönüşür)
- Levetirasetam
- Klobazam

B- Absans Nöbetlerine Etkili Olanlar:

Öncelikle denenebilecekler:

- Etosüksimid
- Klonazepam

Yardımcı olabilecekler:

- Valproik asit
- Lamotrijin

C- Miyoklonik Nöbetlerine Etkili Olanlar:

Öncelikle denenebilecekler:

- Valproik asit

Yardımcı olabilecekler:

- Klonazepam
- Levetirasetam

3- Status Epileptikusta kullanılan ilaçlar:

- ✓ Status epileptikus acil olarak tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Olağan özellikte olan bir epileptik nöbetin spontan olarak sonlanmayıp ard arda yeni nöbetlerin eklenmesiyle ortaya çıkan klinik durumdur. İntravenöz yolla girişimde bulunmak gerekir.
- ✓ İlk seçenek olarak benzodiazepin türevlerinden Lorazepam veya Diazepam denenebilir. Alternatif olarak barbitüratlardan Fenitoin veya Fenobarbital kullanılabilir.

Etki Mekanizmalarına göre:

- Antiepileptik ilaç etki mekanizmaları olarak öncelikle ele alınması gereken moleküler yapılar iyon kanallarıdır.

Sodyum kanallarını bloke edenler:

Nöronal eksitabiliteyi sağlayan en önemli iyonlardan biri sodyum iyonu olduğu için, antiepileptiklerin sodyum kanalları üzerine olan etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

- Karbamazepin
- Lamotrijin
- Fenitoin (difenil hidantoin)
- Valproik asit
- Topiramet

T tipi kalsiyum kanallarını bloke edenler:

Özellikle, santral nöronal yapılarda eksitabiliteyi sağlayan diğer bir iyon ise kalsiyumdur. T tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla talamusta nöronal eksitabilitenin frekans modülasyonu sağlanır.

- Etosüksimid
- Valproik asit
- Zonisamid
- Pregabalin
- Gabapentin

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

Birçok antiepileptik ilaç etkisini GABAerjik inhibitör tonusu artırarak gösterir.

- Örneğin; Barbituratlar, Benzodiazepinler veya Topiramet GABAA reseptörü üzerindeki agonistik etkileri nedeniyle antiepileptik etki oluşturalar.
- γ -vinil GABA (vigabatrin) veya Valproik asit ise GABA transaminaz inhibisyonu yapmak suretiyle GABA'nın degrade olmasını önlerler ve nöronal hipereksitabiliteyi bloke ederler.
- Tiagabin ise, GABA'nın presinaptik uca geri alımını bloke eder ve GABAerjik tonusu artırır.

- Santral nöronal hipereksitabiliteyi azaltmanın diğer bir yolu, glutamerjik uyarımı bloke etmektir.
- Topiramet ve Perampanel çeşitli glutamat reseptörleri üzerindeki antagonist etkilerine bağlı olarak antiepileptik etkinlik gösterirler.
- Levetirasetam ise, presinaptik vezikül proteinleriyle etkileşerek daha genel bir aşamada nörotransmitter salıverilmesini önlemektedir.

ANTIİPİLEPTİK İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ:

- Kronik tedavi, hayat boyu.
- Antiepileptik ilaçlarla görülebilecek yan etkiler gruplanarak 5 kategoride ele alınmaktadır

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

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

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

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


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

- c) Hepatotoksisite (izole veya cilt belirtileriyle birlikte): Valproik asit özellikle pediatrik yaş grubunda kullanıldığında daha sıklıkla hepatotoksisiteye yol açabilir. Karbamazepin, Fenitoin veya Lamotrijile tedavi sırasında da hepatotoksisite gelişme riski vardır.
- d) Akut pankreatit: Özellikle 20 yaşından küçük bireylerde Valproik asit tedavisi sırasında görülebilen bir yan etkidir.

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

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

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

- 
- c) Kemik mineral dansitesinde azalma: Kalsiyum absorpsiyonunu azaltmalarıyla ilişkidir. Özellikle Fenitoin veya Fenobarbitalle tedaviye bağlı olarak gelişebilir.
- d) Bilateral görme alanı bozuklukları: Spesifik olarak Vigabatrin kullanımına bağlı olarak bildirilmiştir.

- **D grubu yan etkiler:** Teratojenik etkileri kapsar. Antiepileptik tedavinin en sorunlu yönlerinden birini oluşturur. Tedavinin erken yaşlarda başlayıp doğurganlık çağı boyunca sürdürülmesi gerektiği göz önüne alındığında, yönetilmesi veya baş edilmesi oldukça zor bir yan etki olacağı hissedilir hale gelir. Antiepileptik ilaçların teratojen etkili olduklarının bilinmesine karşın, hamilelik döneminde antiepileptik tedavinin kesilmemesi önerilir. Çünkü, tedavinin kesilmesine bağlı olarak nöbet sıklığında olabilecek bir artış eğilimi fötüs üzerine olumsuz etkiler yapabilir niteliktedir.

- Öte yandan, antiepileptik ilaçlarla görülebilecek teratojenik etkinin mutlak olmayıp, teratojenik etkinin görülme sıklığının artışı şeklinde olacağını unutmamak gerekir. Normal bir hamilelik sürecinin sonunda da malforme bebek dünyaya getirme olasılığının % 2, majör teratojen etkili olduğu bilinen Talidomid kullanımına bağlı olarak malforme bebek dünyaya gelme ihtimalinin % 30'lar civarında olduğunun hatırlanması gerekir.
- En yüksek risk Valproik asit veya Fenobarbital kullanımına bağlıdır. Ancak Karbamazepin, Lamotrijin veya Topiramet kullanımına bağlı olarak da teratojenite riskinin arttığı bilinmektedir.

- **E grubu yan etkiler:** Advers ilaç etkileşimlerini kapsar. Antiepileptik tedavinin kronik olduğu gerçeği göz önüne alındığında, yaşamın herhangi bir döneminde, bireyin farklı ilaçlar kullanması gerektiği (örneğin, antibiyotikler gibi) kaçınılmaz bir gerçeklik olarak karşımıza çıkar. Antiepileptik ilaç kullanımı bu bakımdan özel bir durum oluşturur. Çünkü, antiepileptik ilaçların terapötik indeksleri dardır. Başka bir klinik endikasyonda reçete edilebilecek bir ilaç antiepileptik ilaçlarla farmakokinetik anlamda etkileşerek kan konsantrasyonlarını değiştirebilir ve buna bağlı olarak antiepileptik tedavinin etkinliği azalabilir veya toksisite ortaya çıkabilir.

- Öte yandan, antiepileptik ilaçlar ilaç metabolize edici enzimlerin aktivitesini değiştirirler. Bu durumda antiepileptik ilaç kullanırken, reçete edilecek diğer ilaçların metabolizması hızlanabilir ki bu durumda beklenen yararlı etki gözlenemez. Tersine de mümkündür: Tedaviye eklenen ilacın metabolizması yavaşlayabilir ve bu durumda bu ilaca bağlı toksik etkiler ortaya çıkabilir. Bu konudaki ilaç-ilac etkileşimi örnekleri çok çeşitlidir. Temel yaklaşım, antiepileptik ilaç kullanan bir bireye, başka bir endikasyonla ilaç reçetelenmesi gerekiyorsa, olası bir ilaç-ilac etkileşimi olasılığını güncel bir ilaç rehberine bakarak değerlendirmek olmalıdır.

■ Başlıca antiepileptik ilaçlar;

difenilhidantoin, fenobarbital, karbamazepin, sodyum valproat olarak sayılabilir.

DİFENİLHİDANTOİN-FENİTOİN

- Grand mal epilepside, tek başına, temporal lob ve fokal serebral epilepsilerde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine kullanılır.
- Ayrıca kalpte ritim bozukluklarında, trigeminus nevraljide ve migren tedavisinde de kullanımı vardır.
- **Terapötik Kan Düzeyi:** 10-20 $\mu\text{g/ml}$

Yan Etkiler:

- 1. Doza Bağlı Nörolojik Etkiler:** Vertigo (baş dönmesi), nistagmus (istemsiz göz hareketi ve az görme) , tremor (titreme), ataksi(denge bozukluğuna bağlı durum), diplopi (çift görme) ve baş ağrısı gibi ilacın yüksek doza bağlı etkilerdir. Özellikle 30 µg/ml'de ataksi, 40 µg/ml'de genellikle deliryum(bilişsel işlevde bozulma), psikoz (duygu ve düşünce bozukluğu) ve ensefalopati(beyin doku harabiyeti) gibi mental bozukluklar gelişir.
- 2. Gingiva Hipertrofisi** (dişetlerinin şişmesi durumu) : Tedavi sırasında diş etlerinin tükürükteki ilaca maruziyeti sonucu dişeti gingiva bağ dokusundaki kollajen metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar.

3. Alerjik Belirtiler: Eksfoliyatif dermatit(deri iltihabı), mobiliform(kızamık benzeri) döküntüler görülür. Bazen lenfadenopati(lenf bezlerinin şişerek büyümesi), eozinofili (kanda eozinofil sayısının artması) gelişebilir.

4. Hematolojik (*kan tablosu*) Bozukluklar: Folat düzeyindeki azalma sonucu (folat absorpsiyonu, sentezi bozulup, metabolizması artar) anemi gelişebilir. Vücudun yeterli kırmızı hücreleri yaratmak için folik aside ihtiyacı vardır, **kan yapımı** ve DNA sentezi için gereklidir.

5. D-Vitamini Eksikliği: Kemik mineral içeriğindeki azalmaya bağlı olarak çocuklarda raşitizm, erişkinde osteomalazi gelişir.

6. Mide-Barsak (Gastrointestinal) Sisteminde Bozukluklar: Bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve akut karın ağrısına neden olabilir.

- Gebeliğin ilk üç ayında kullananlarda malformasyonlu (genetik bozukluğa bağlı şekli bozukluğu) bebek doğum riski artmaktadır.
- **'Fötal Hidantoin Sendromu'** adı verilen kafa ve yüz kemik anormallikleri, gelişme geriliği, mental retardasyon(zeka geriliği) ve ekstremitte defektleri (hasar) görülür.
- Zehirlenme tedavisi semptomatiktir.


Karbamazepin

Grand mal epilepside, psikomotor nöbetlerin tedavisinde kullanılır.

Terapötik Kan Düzeyi: 4-10 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.


Yan Etkiler:

1. Nörolojik Bozukluklar: 10 $\mu\text{g/ml}$ 'yi aşan plazma düzeylerinde genellikle nistagmus, ataksi, sersemlik, baş dönmesi, çift görme gibi nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Yüksek düzeylerde sedasyon, nöbet sıklığında artma gözlenir.



2. Antikolinerjik Etkiler: Yapıca İmipramin'e benzediğinden ağızda kuruluk, midriyazis (Göz bebeklerinin genişlemesi), yakın görmenin bozulması, idrar retansiyonu (idrar yapamama) gibi antikolinerjik belirtiler görülür.

3. Gastrointestinal Bozukluklar: Bulantı, kusma, mide sıkıntısı, karın ağrısı, iştahsızlık, diyare (ishal), bazen kabızlık gözlenir.

- 
- ☐ **Karbamazepin ender de olsa aplastik anemi, agranülositopeni, trombositopeni, kemik iliği depresyonu, alerjik dermatolojik belirtilere neden olabilir.**
 - ☐ **Karaciğer fonksiyonlarını bozabilir.**
 - ☐ **Teratojenik etki potansiyeli vardır.**

Sodyum Valproat

Petit mal epilepside tek başına etkilidir.


Fenobarbital ile birlikte grand mal epilepside de kullanımı vardır.

Terapötik Kan Düzeyi: 50-100 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.

Yan Etkiler:

1. Gastrointestinal Bozukluklar:

Kusma, bulantı, karın krampları, diyare gibi belirtiler gözlenir.



2. Hepatotoksik Etki: Hepatotoksik etki potansiyeli vardır, fatal hepatit yapabilir. Hepatik fonksiyonların izlenmesi gerekir.

3. Geçici saç dökülmesi, kilo artışı yapabilir.

☐ **Teratojenik etki potansiyeli vardır.**