

Karbamazepin, Difenilhidantoin ve Valproik Asid Kullanan Epileptik Hastalarda Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri

Uzm. Dr. F. Ovak
Serbest Hekim

Uzm. Dr. İ. Öztura
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İzmir

Klinik Şefi M. Başoğlu
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği İzmir

İletişim:
Dr. İbrahim Öztura
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği
Basın Sitesi/İZMİR

Karbamazepin, Difenilhidantoin ve Valproik Asid Kullanan Epileptik Hastalarda Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri

ÖZET Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımında, klinik nörotoksisite belirtileri olmaksızın santal sinir sistemi fonksiyonları etkilenebilmektedir. Kronik antiepileptik ilaç kullanımının beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller üzerine etkileri konusunda bugüne dek yapılan çalışmaların sonuçları farklıdır. Bu çalışma, en az 6 aydır karbamazepin kullanmakta olan 24, difenilhidantoin kullanan 12 ve

valproik asid kullanan 12, toplam 48 epileptik hasta ile yapılmış, kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmamızda karbamazepin kullanan hastalarda sağ kulaktan elde edilen beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyellerinin III-V interpeak latanslarında kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptanmıştır. Difenilhidantoin ile valproik asid alan hastalardaki beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyellerinin interpeak latanslarında kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Antiepileptik ilaçlar, Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri

Brainstem Auditory Evoked Potentials on the Patients Taking Carbamazepin, Phenytoin and Valproic Acid

ABSTRACT In using antiepileptic drugs for long periods, central nervous system can be effected the functions without indicating any clinical neurotoxicite. The results of the studies on the effects of cronic usage of antiepileptic drugs on brainstem auditory evoked potentials have been different from each other.

This study was carried out on, 24, 12 and 12 subject, in total of 48, who had been using respectively

carbamazepin, phenytoin and valproic acid for at least 6 months at the of experiment. A control group of 20 subjects in healthy conditions were volunteers in this experiment.

During the studies, significant response time delay was detected which were taken from right ear of those subjects using carbamazepin, phenytoin and valproic acid in brainstem auditory evoked potentials of III-V interpeak latance in comparison to control group. Whereas almost no elongate was detected in either of other test groups.

Key Words: Antiepileptic drugs, Brainstem auditory evoked potentials

GİRİŞ

Antiepileptik tedavinin amacı, en az yan etki ile nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Antiepileptik ilaçların (AEİ) yüksek serum düzeylerine genellikle intoksikasyon belirtileri eşlik eder. Ancak klinik belirtilerin ortaya çıkabileceği düzeyler farklılık gösterir. Kronik ilaç kullanımında ise AEİ'lerin terapötik düzeyinde klasik nörotoksisite belirtileri olmaksızın Santal Sinir Sistemi (SSS) üzerine etkileri olduğu bilinmektedir.^{6,12}

Bu çalışmanın amacı, terapötik düzeylerde en az altı aydır karbamazepin (CBZ), difenilhidantoin (DPH) ve valproik asid (VPA) monote-

rapisinde olan hastalarda; Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BİUP) üzerine bu ilaçların kronik etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi Polikliniğinde izlenen ve en az altı aydır monoterapi altında olan, 24'ü CBZ, 12'si DPH ve 12'si VPA kullanan toplam 48 hasta çalışmaya alınmıştır. BİUP'lerini etkileyecek diğer patolojiler dışlanmıştır. Hastaların tümünde serum ilaç düzeylerinin, terapötik aralıkta olmasına dikkat edilmiştir.

Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

BİUP'lar kliniğin Nörofizyoloji laboratuvarında Medelec Saphire 4ME cihazı ve ekipmanları kullanılarak elde edilmiştir. Her bir kulak için 0.1 msn'lik 10 hertz kare dalgalar kullanılarak 90 db klik uyarımı uygulanmış ve diğer kulaktan da 30 db maskeleme yapılmıştır. Kayıt için yüzeysel disk elektrotlar kullanılarak, aktif elektrot ipsilateral mastoide, pasif elektrot vertekse ve toprak elektrot karşı mastoide yerleştirilmiştir. Elde edilen yanıtlar 1024 kez ortalama alındı ve her kulak için en az benzer iki trase elde edilmiştir. Elde edilen BİUP'lerinde I. ile III. ve V. dalgaların negatif pik latansları kullanılarak, I-III ile III-V ve I-V intermik latansları ve karşılaştırmaları yapılmıştır.

Bulgularımız student t testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Karbamazepin monoterapisi alan 24 hastanın 16'sı kadın, 8'i erkek olup yaşları 12 ile 27 arasında ve yaş ortalamaları 29.37 olarak hesaplanmıştır. CBZ tedavisi alan hastaların tedavi süreleri 7 ay ile 40 yıl arasında değişmektedir (ortalama süre 6.09 yıl). Hastaların serum CBZ düzeyleri ortalaması 5.19 mg/lt olarak bulunmuştur. Sağ kulaktan elde edilen BİUP'nin, I-III intermik latans değerleri 2.05 ± 0.330 msn, III-V intermik latansı 2.16 ± 0.548 msn, I-V intermik latansı 4.21 ± 0.700 msn olarak ölçülmüştür. Sol kulaktan elde edilen BİUP'nin, I-III intermik latans değerleri 2.04 ± 0.240 msn, III-V intermik latansı 2.13 ± 0.550 msn, I-V intermik latansı 4.18 ± 0.600 msn bulunmuştur.

Çalışmaya alınan kontrol grubu 10 erkek, 10 kadından oluşmaktadır. Yaşları 20 ile 37 arasında olup ortalaması 30.1'dir. Sağ kulaktan elde edilen BİUP'nin, I-III intermik latans değerleri 2.19 ± 0.163 msn, III-V intermik latansı 1.9 ± 0.113 msn, I-V intermik latansı 4.1 ± 0.218 msn bulunmuştur. Sol kulaktan elde edilen BİUP'nin I-III intermik latans değerleri 2.187 ± 0.206 msn, III-V intermik latansı 2.0 ± 0.259 msn, I-V intermik latansı 4.19 ± 0.281 msn olarak ölçülmüştür.

Yapılan istatistiksel karşılaştırmada her bir kulak ve her bir intermik latans ortalaması için kontrol grubuna göre, sağ BİUP III-V intermik latanslarında kontrol grubuna göre anlamlı uzama varken, diğer intermik latans değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptanmamıştır.

DPH kullanan 12 hastanın 3'ü kadın, 9'u erkek olup yaşları 20 ile 72 arasında değişmektedir ve yaş ortalamaları 47.83 olarak hesaplanmıştır. Hastaların DPH kullanma süreleri 1 - 30 yıl arasında değişmektedir (ort. 12 yıl). Hastaların serum DPH düzeyleri ortalaması 10.69 mg/lt olarak bulunmuştur. Sağ kulaktan elde edilen BİUP'nin, I-III intermik latans değerleri 2.05 ± 0.220 msn, III-V intermik latansı 1.90 ± 0.130 msn, I-V intermik latansı 3.90 ± 0.237 msn bulunmuştur. Sol kulaktan elde edilen BİUP'nin I-III intermik latans değerleri 2.00 ± 0.170 msn, III-V intermik latansı 2.02 ± 0.320 msn, I-V intermik latansı 4.08 ± 0.360 msn bulunmuştur. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada her bir kulak ve her bir intermik latans ortalaması için kontrol grubu göre istatistiksel olarak anlamlı uzama saptanmamıştır.

VPA monoterapisi alan 12 hastanın 10'u kadın, 2'si erkek olup yaşları 11 ile 47 arasında ve yaş ortalamaları 22.75'dir. VPA kullanma süreleri 9 ay ile 5 yıl arasında değişmektedir (ort. 2.9 yıl). Hastaların serum VPA düzeyleri ortalaması 77.37 mg/lt olarak bulunmuştur. Sağ kulaktan elde edilen BİUP'nin, I-III intermik latans değerleri 1.99 ± 0.163 msn, III-V intermik latansı 1.88 ± 0.210 msn, I-V intermik latansı 3.87 ± 0.260 msn bulunmuştur. Sol kulaktan elde edilen BİUP'nin, I-III intermik latans değerleri 2.03 ± 0.230 msn, III-V intermik latansı 1.91 ± 0.160 msn, I-V intermik latansı 3.94 ± 0.290 msn bulunmuştur. Yapılan istatistiksel karşılaştırmada her bir kulak ve her bir intermik latans ortalaması için kontrol grubu göre istatistiksel olarak anlamlı uzama saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Uzun süreli AEİ kullanımının SSS'deki sublinik etkilerini araştıran çalışmalarda uyarılmış potansiyeller de kullanılmıştır. Ancak bu

çalışmalar küçük ve heterojen gruplarla sınırlıdır. Terapotik düzeylerde CBZ ve DPH, sinaptik iletimi yavaşlatarak santral iletim zamanının uzamasına neden olmakta, ayrıca toksik düzeylerde aksonal dejenerasyona yol açmaktadır.^{3,15,18} CBZ ve DPH'nin benzer etki ile vestibüler ve odituvar nöronlardaki transmitterleri inhibe ederek sinaptik bölgelerdeki geçişi suprese edeceği ve postsinaptik potansiyelleri etkileyeceği düşünülmektedir.

CBZ kullanan hastalarda Rodin, BİUP I-III intermik latanslarında uzama olduğunu saptamıştır.¹¹ Bozdemir ve ark, Rysz ve ark, I. dalga başlangıç latansında ve I-V intermik latanslarında uzama saptamışlardır.^{1,10} Mervaala ve ark, Galas-Zgorzalewicz ve ark, Yüksel ve ark, da I, III ve V. dalganın intermik latanslarda uzama saptamışlardır.^{7,19} Bu uzamanın CBZ'in direkt etkisine bağlı olduğu ve işitme siniri ile ventral koklear nucleusu etkileyerek santral iletim zamanını arttırdığı düşünülmektedir.^{8,9} Green ve ark, ile Selçuki ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda CBZ kullanımının intermik latanslar üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişler.^{4,14}

Bu çalışmada, CBZ tedavisi alan hastalarda sağda III-V intermik latanslarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzama olduğunu saptanmıştır. Bu sonuçlar, Rodin, Bozdemir, Mervaala, Galas-Zgorzalewicz, Yüksel'in çalışmaları ile uyumludur.

DPH kullanan hastalarda, Chan ve ark, Panjwani ve ark ile Green ve ark.nın çalışmalarında terapötik düzeylerde I-III intermik latanslarında uzama, daha yüksek düzeylerde ise ek olarak I-V intermik latanslarında da uzama olduğunu saptamışlardır. Toksik düzeylerdeki DPH'in ise seçici olarak beyin sapı ve serebellumda yoğunlaşmasına bağlı olarak BİUP'nin irreversibl olarak kaybolduğunu saptamışlardır.^{2,13} Stockord ve ark. ise tedavi düzeylerindeki antiepileptik ilaçların BİUP'lar üzerine etkisi olmadığını öne sürmektedirler.¹⁶ Genjiro ve ark. DPH entoksikasyonundaki hastalarda I. ve V. dalga dışındaki dalgaların kaybolduğunu, tedavi düzeylerinde ise değişiklik olmadığını saptamamışlardır.⁵ Soyuer ve ark. ile Boz-

demir ve ark, tedavi düzeylerinde DPH kullanan hastalarda BİUP dalga latanslarında uzama saptamışlardır.^{1,17} Green ve ark, Chan ve ark, Selçuki ve ark. ise DPH tedavisinde tedavi düzeylerinde I-III intermik latanslarında uzama saptamışlardır.^{2,4,14}

Çalışmamızda Stockard ve ark ile Genjiro ve ark.nın çalışmaları ile uyumlu olarak DPH kullanan hastalarda BİUP dalga latanslarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

VPA tedavisi altındaki hastalarda BİUP çalışmalarında; Selçuki ve ark. I-III intermik latanslarında uzama olduğunu saptamışlardır. Mervaala ve ark. ise intermik latanslar üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Yüksel ve ark.nın çalışmasında ise anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir.^{7,14,19}

Biz de VPA kullanan hastaların BİUP'larında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Uzun süreli AEİ kullanımında, terapötik düzeylerde bile, klinik nörotoksisite belirtileri olmaksızın bu ilaçların SSS'I fonksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Kronik AEİ kullanımının BİUP'lar üzerine etkileri literatürde tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bozdemir H. Sarıca Y. Yılmaz A. ve ark. Karbamazepin ve Difenilhidantoin'in multimodal uyarılmış potansiyeller üzerine etkisi. 4. Ulusal Nöroloji Kongresi kitapçığı-1991
2. Chan YW. Woo E. Yu L. Chronic effects of phenytoin on brainstem auditory evoked potentials in man. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol*, 77;1990:119-126.
3. Encinoza O. Nerve conduction velocity in patients on long-term Diphenylhydantoin therapy. *Epilepsia*, 15;1974:147-154.
4. Green JB. Walcoff M. Lucke JF. Phenytoin prolongs farfield somatosensory and auditory evoked potentials. *Neurology*, 32;1982:85-95.
5. Hirose G. Kitagawa Y. Chuja H. Acute effects of phenytoin on brainstem auditory evoked potentials clinical and experimental study. *Neurology*, 36;1986:1521-1524.
6. Hopkins A. Shorvon S: Definitions and epidemiology of epilepsy. In: *Epilepsy* ed by A Hopkins. 2th edition. Chapman and Hall, London, 1995; 1-24.
7. Mervaala E. Keranen T. Tiihonen P. et al. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEP's and

- BAEP's. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 43;1977:550-554.
8. Mervaala E, Partonen J, Nousionen U. et al. Electrophysiologic effects of 8-vinyl GAB and carbamazepine. *Epilepsia*, 30;1989:189-193.
 9. Moller AR, Jenetta PJ, Sekhar LN. Contribution from the auditory nerve to brainstem AEP results of intracranial recording in man. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 71;1988:198-211.
 10. Panjwani U, Singh SH, Vamurthy W, et al. Brainstem auditory evoked potentials in epileptics on different anti-epileptic drugs. *Indian J Physiol Pharmacol*, 40;1996:29-34.
 11. Rodin E, Rim CS, Rennick PM. The effects of carbamazepin on patients with psychomotor epilepsy: Results of double blind study. *Epilepsia*, 15;1974:547-561.
 12. Rodin E, Chayasirisobhan S, Klutke G. Brainstem auditory evoked potential recording in patients with epilepsy. *Clin Electroencephologr*, 13;1982:154-161.
 13. Rysz A, Gajkowski K. Effect of phenytoin and carbamazepine on evoked potentials in the patients with newly diagnosed epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*, 30;1996:917-9.
 14. Selçuki D, Çulcuoğlu A, Yücesan C. ve ark. Karbamazepin, dipenilhidantoin ve sodyum valproat'ın multimodal uyarılmış potansiyel üzerine etkileri. *Nöroloji Bülteni-1*;1995:22-25.
 15. Shorvon SD, Reynolds EH. Anticonvulsant periferal neuropathy; a clinical and electrophysiological study of patients on single drug treatment with phenytoin, carbamazepin or barbiturates. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 45;1982:620-626.
 16. Sochard JJ, Jones TA. Central nervous system drugs and the brainstem evoked response. *Electroencephologr Clin Neurophysiol*, 43;1977:550-556.
 17. Soyuer A, Ersoy A, Arman F. Difenilhidantoin kullanan epileptik hastalarda görsel ve işitsel uyarılmış potansiyel değişiklikleri. 22. Ulusal Psikiatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi kitapçığı-1986
 18. Walpaw JR, Penry JK. Acute and cronic antiepileptic drugs effects on the T complex interhemispheric latency difference. *Epilepsia*, 19;1978:99-107.
 19. Yüksel A, Şenocak D, Sözüer D. et al. Effects of carbamazepin and valproate on brainstem auditory evoked potentials in epileptic children. *Child Neur Sys*, 11995:474-477.