

EPİLEPTİKLERDE PSİKOSOSYAL DURUMUN VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN KAN DÜZEYLERİ İLE KLİNİK CEVAPLAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI.

Mesut ÇETİN(*)
M.Emin CEYLAN(*)
Hüseyin ÖZÖĞRETMEN (**)
Atilla ŞENGEZER(***)

(*) GATA Haydarpaşa eğitim hastanesi

(**) Gümüşsuyu Askeri Hastanesi

(***) GATA Nöroloji kliniği.

ÖZET

1989 yılında ayaktan ve yatarak tedavi gören 76 epileptik hastanın yaş ortalaması 31 ve hastalık süreleri ortalama 9,21 yıldır. Bu hastaların epileptik nöbetleri parsiyel ve tonik klonik (grand mal) tipteydi. Bunlardan 52 olgunun ilaç kan düzeyleri ve klinik cevap /düzelme arasındaki ilişki kurulmaya çalışıldı. Aynı zamanda bu olgularla benzer özellik gösteren normal deneklerle epileptik hastaların ruhsal durumlarını belirlemek amacı ile semptom-distres check list - 90-R (SCL-90-R) ve sosyodemografik özelliklerini belirlemeye yönelik bir sorgulama formatı verildi.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinden kontrol grubuna göre epileptiklerde SCL-90-R semptom alt grup skalasından obsesif kompulsif özellik, kişiler arası duyarlılık, depresyon, anksiyete, hostilité ve psikotizm skorları anlamlı olarak ($p<0.05-0.01$) yüksek bulundu. Antiepileptiklerin kan düzeylerinin saptanması ile uygun dozda ve entoksikasyon a yol açmadan emniyetli ve ekonomik tedavi gerçekleştirilebilir düşüncesi ile yola çıkıldı, ancak tüm antiepileptikler için gerçek bir terapötik seviye olmadığı ve epileptik nöbetlerin antiepileptik ilaçların değişik seviyeleri ile kontrol altına alınabileceği kanısına varıldı.

21'i DFH, 27'si CBZ ve 4'ü VPA kullanan 52 olgu çalışmaya alındı. DFH kullanan hastalardan üçünde DFH entoksikasyonu gelişti. 52 olgunun 5'inde parsiyel nöbetler, 47'sinde jeneralize tonik klonik nöbetler mevcuttu. DFH kullanan 18 olguda etkili kan düzeyi 9,40-25,75mg/ml (ortalama 13,94 mg/ml), CBZ kullanan 27 olguda etkili CBZ kan düzeyi 3,82-11,42 mg/ml (ortalama 7,69mg/ml) VPA kullanan 4 olgunun etkili kan düzeyi ise 46,77-50,58 mg/ml (ortalama 48,76 mg/ml) olarak tespit edilmiştir.

SUMMARY

Voluntary inpatients and outpatients 76 epileptics whose mean age 31 years and illness duration mean 9.21 years were treated by antiepileptic drugs in 1989. Seizures type of these patients were partial and tonic clonic (grand mal) seizures. In 52 patients of these 76 epileptics, antiepileptic drugs blood levels and clinical response relations were researched. At the same time, voluntary 20 normals having no disorders having up the control group. Research and control groups were given Symptom-distress Check List-90-R (SCL-90-R) to define psychological status, and a questionnaire format which contains to define sociodemographic traits.

According to the data from both groups have been compared using t test, the results were significantly higher ($P<0.05-0.01$) in epileptic group SCL-90-R somatization, obsessive-compulsive features, interpersonal hypersensitivity, depression, anxiety, hostility and psychotism scores than control group's.

Hypothesis: of the antiepileptic drugs blood levels measured periodically, the treatment of epilepsy, convenient doses of antiepileptics and without intoxications safely and economically would have been succeeded. But we are found which no therapeutical blood levels of antiepileptic drugs for all patients and control of seizures may be various blood levels of antiepileptic drugs.

GİRİŞ Epilepsi ruhsal durumlardan hem etkilenen ve hemde ruhsal durumu etkileyen bir hastalık olarak çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. (1-11) epilepsi kronik ve paroksizmal seyirli genç yaşta başlayarak belirli kişilik yapılarına neden olduğu tartışılan ve hastaların iş ve sosyal yaşamlarını kötü yönde etkileyen bir hastalıktır. Epilepsi tedavisinde antiepileptik ilaçların kullanımının yaklaşık 125 yıllık bir geçmişi vardır. 1857 yılında locock tarafından potasyum bromidin tedaviye sokulması ile başlayan bu dönem önce 1912'de Hauptman fenobarbitali 1938 yılında ise Putnam ve Merrit difenilhidandoini tedaviye sokması ve bunları trimetadion, carbamazepin, sodyum valproat 'ın izlemesi ile devam etmiştir. Antiepileptik ilaçların yeterli etkiyi sağlamasında önemli faktör onların farmakolojik özellikleridir. Absorpsiyonu dağılımı metabolizması eliminasyonu toksisitesi ve dozajı tedavide önemli faktörlerdir. Bazı hastalar terapötik düzeylerde toksik belirtiler gösterebilir. Hastaların ilaca karşı göstermiş olduğu cevapların değişken olmasında önemli bir faktördür. Bu bakımdan dozaj artırımında gözönüne alınacak bir noktada yan etkilerin gözlenmesi ve nöbet kontrolüdür. Hastadan hastaya terapötik seviyenin değişmesi klinik etkinin gözlenmesinin önemini göstermektedir. Ancak antiepileptik ilaçların serum seviye tayini özellikle tedavinin başlangıcında doz artırım sırasında ve toksik belirtileri ortaya çıkış anında önem gösterir.

Bu çalışmanın amacı antiepileptik ilaçların kan seviyeleri tayin edilerek elde edilen kan düzeyleri ile klinik cevaplar arasındaki ilişkileri araştırmaktır. 1958 yılında etosüksimitin tanıtımından sonra epileptik hastaların klinik takibi plazma ve serumda antiepileptik ilaçların tahlininde kullanılan hızlı ve güvenilir tekniklerin gelişmesi bir veya birden fazla antiepileptik ilacın kullanılması ile çoğu epileptik hastanın nöbetleri başarı ile kontrol altına alınmıştır. Böylece klinik problemler daha ziyade hastanın sisteminde mevcut olan ilaç seviyeleri ile ilgilidir. Bu seviyelerin tespit edilmesi epileptik hastaların takibinde hekime oldukça yardımcı olur (12,13). Difenilhidantoinin (DFH) etkili dozu 10-20 mikrogram/mililitre arasındadır. 30 mikrogram/mililitreden yüksek kan düzeylerinde entoksikasyonun ilk belirtileri olan niştağmus ve denge bozuklukları ortaya çıkar. 40mg/ml kan düzeylerinde ise somnolans görülmektedir. Belirli bir DFH dozu ile kararlı kan seviyesine genellikle 5-10 gün içinde ulaşırlar. 300-400mg/g'lik mutad dozları ile sıklıkla 5-20 mg/ml'lik plazma seviyeleri meydana gelir. Bir hastanın yüksek veya daha düşük bir seviyeye ulaşıp ulaşmaması başlıca DFH biyotransformasyon oranına bağlıdır. Bu genetik oluşum karaciğer fonksiyonları ile belirlenir. Dozaj artışı başlangıçta kan seviyesinde yükselmeye neden olur. Ancak enzim saturasyonuna bağlı olarak bir noktadan sonra kan düzeyi yükselmesi doz yüksekliğine eşlik etmez. DFH metabolizma ve eliminasyonunu inhibe eden ilaçlar birlikte kullanıldığında belirli bir dozda beklenmedik şekilde yüksek DFH seviyeleri ortaya çıkabilir. Bu ilaçlara örnek izoniyazit ve dicumaroldur. Aynı şekilde DFH düzeyini azaltan fenobarbital ve carbamazepin bulunmaktadır. Diğer bir antiepileptik olan karbamazepinin (CBZ) barsaktan apsorpsiyonu yavaştır ve karaciğerde 10,11 epoksidine metabolize olur. CBZ'nin yarı ömrü 7-42 saat kadardır. Valproik asit (VPA)'nın kimyasal yapısı nitrojen yokluğu ve halka formasyonundan yoksun oluşu ile diğer antiepileptiklerden ayrılır (14). Plazma seviyesi 50-100 mg/ml olarak bilinir. Klinik etkisi kullanılmaya başladıktan bir kaç hafta sonra görülür. Plazma konsantrasyonları geniş dalgalanmalar gösterir. DFH ile etkileşimi vardır (15).

GEREÇ VE YÖNTEM a- Araştırma grupları: GATA Nöroloji ABD Polikliniğince ayaktan izlenen başka ruhsal ve /veya bedensel hastalığı olmayan yaş ortalaması 31(14-72) ve hastalık süreleri 9,21 yıl olan parsiyel ve tonik klonik epilepsili 76 olgu araştırma grubu oluşturularken yakınması olmayan gönüllü olgulardan yaş eğitim düzeyi sosyo ekonomik düzeyi araştırma grubu ile benzer özellikler gösteren 40 öğrenciden oluşmuş kontrol grubu çalışmaya alındı. b- Veri kaynakları: Araştırma ve kontrol grubu bireylerinin tümüne sosyo demografik özelliklerini belirlemeye yönelik bir sorgulama formatı SCL-90-R verildi (6). c- İstatiksel yöntem: Araştırma ve kontrol gruplarından elde edilen SCL-90-R skorları, semptom alt grupları skorları (SAGS) ve genel semptom ortalamaları (GSO) elde edildi. Araştırma ve kontrol gruplarının SAGS'ni karşılaştırmak için her bir denegin alt grup puanını kendi GSO'na bölünmesi ile ağırlıklı semptom alt grup puanları (ASAGP) elde edildi, karşılaştırmalarda ASAGP'nin ortalaması alınarak grup ortalamalarının önemlilik testi (t testi) uygulandı, diğer verilerin değerlendirilmesinde (t) testi veya chi-square testi kullanıldı. d- Antiepileptiklerin kan düzeylerinin belirlenmesi: 1- Klinik muayene: Hastalar klinikte yattığı süre içerisinde ve ayaktan takip edildikleri süre içerisinde fizik, nörolojik ve psikiyatrik muayeneleri yapılmıştır. 2- Laboratuvar tetkikleri; a- Hastaların hepsine rutin kan (Sedimentasyon, tam kan, azotemi, glisemi, kan elektrolitleri) ve tam idrar tetkikleri, b- EEG tetkiki, c- Bazı Hastalarda organik lezyon araştırmak üzere kraniyografi, beyin sintigrafisi ve bilgisayarlı beyin tomografisi tetkikleri yaptırılmıştır, d- Antiepileptik ilaç kan düzeyi tayini: Hastaların antiepileptik ilaç kan düzeyleri tayini TDX otomatik floresans polarizasyon analizörü aracılığıyla floresans polarizasyon immunoassey yöntemine göre yapılmıştır. TDX sistemi: Tamamen otomatize bir sistem olup terapötik ilaç, endokrin fonksiyonları ile ilgili hususlarını vetam kan, plazma ve serum konsantrasyonlarının ölçümünü sağlar (13). Bu sistem; a- Otomatik analizör, b- Ölçüm kitleri, c- Standartlar ve d- Çeşitli ilaçların ve endokrin fonksiyonların kontrol reaktiflerinden oluşmaktadır. TDX sisteminin temel çalışma prensibi floresans polarizasyon immunoassey yöntemine dayanır. Bu sistemde klinik numuneler (Serum ve plazma) içerisindeki çeşitli ilaçların konsantrasyonları ölçülür. Klasikolarak bilinen gas-likit kromatografisi, yüksek basınçlı likit kromatografisi ve enzim immunoassey yöntemleri ile TDX yönteminin sonuçları karşılaştırıldığında aralarında büyük bir yakın ilişki, birbirini doğrular neticeler verdiği saptanmıştır. Ancak bu sistemin en büyük avantajı el manipülasyonuna bağlı ölçüm sonuçları farklılığını ortadan kaldırmasıdır. Uygulama; 1- Hastadan en az 5 ml. düz kan (Antikoagülan ve diğer katkı maddeleri olmayan) alınır. 2- Kanın şekilli elemanları kan santrifüj edilerek ayrılır. Süpernatant alınır ve her ilaç için belli bir miktar serum mikropipetle alınır, TDX cihazının numune kompartmanına konur. 3- Her ilaca özgü ölçüm Kit'i de cihaza yerleştirilir. Ölçüm Kit'i; bir tampon (içerisinde protein stabizatörü içerir), antiserum ve ilaç florescein tracer tamponundan oluşur. 4- Cihazın kapağı kapatılarak mikrokompitür ile tüm fonksiyonları ayarlanmış cihazın çalışmakomutunu veren düğmesine basılır. 5- Cihaz otomatik olarak serum ve reaktif solusyondan yeterli hacimlerde olarak birbirine karıştırır ve belirli bir süre inkübe eder ve sonucu değerlendirerek ug/ml cinsinden print eder.

SONUÇLAR:

Tablo 1: Olguların hastalıklarının sosyal ve iş yaşantılarının Etkileyip Etkilememesinin Dağılımı

	E T K İ L İ Y Ö R %	E T K İ L E M İ Y Ö R %
EPİLEPTİKLER n:56	95 ^x	33.9 5
KONTROL GRUBU(n=40)	12.5	87.5

(x): P<0.01 (önemli)

Tablo 2: Daha önce Ruhsal Bozukluk Geçirip Geçirmediği Durumu

	GEÇİRMEYENLER		GEÇİRENLER	
	%		%	
EPİLEPTİKLER n=36	92.5	3	7.5	
KONT.GRUBU (n=40)	97.5	1	2.5	

Tablo 3: Olguların Tedaviye Uyup Uymamalarının Dağılımı

	Titizlikle Uyuyor		Uyuyor	Zaman Zaman Aksatıyor
	%		%	%
n:96			50	50
ERKEK	30		60	10
KADIN	25			15

Tablo 4: Olguların Aşırı Başlangıçlı, Başlangıçsız ve İlgisiz Olmaları

	AŞIRI BAŞLANGIÇLI	BAŞLANGIÇSIZ	İLGİSİZ
	%	%	%
EPİLEPTİKLER	30	35	35 ^x
KONTROL GRUBU	40	30	30 ^x
ERKEK	10	80 ^x	10
KADIN	10	80 ^x	10

(x): P<0.05

Tablo 5: Olguların Annelerinde Epileptik Yapıların Dağılımı

	AŞIRI KOPUYUCU, SEMBİYOTİK	İLGİLİ, SEVEÇEN	İLGİSİZ
	%	%	%
ERKEK	30	50	20
BAYAN	40	50	10
ERKEK	20	70 ^x	10
BAYAN	30	65 ^x	5

(x): P<0.05 (önemli)

Tablo 6: Epileptiklerle Kontrol Grubu Total SCL-90-R/SAG'sinin Karşılaştırılmasından Anlamlı Bulunmaların Dağılımı

SCL-90-R/SAG	EPİLEPTİKLER		KONTROL GR.		t DEĞERİ
	\bar{X}	Sd	\bar{X}	Sd	
I.Somatizasyon....	1.51.	1.18	0.82	0.60	2.34 ^x
II.Obs. Kom.Öz....	1.53	1.26	0.79	0.61	3.69 ^{xx}
III.Kiş,Duy.....	1.96	0.86	0.71	0.67	3.58 ^{xx}
IV.Depresyon	1.92	0.79	0.74	0.62	3.51 ^{xx}
V.Anksiyete.....	1.18	1.24	0.85	0.56	2.54 ^x
VI.Hostilite.....	1.28	1.16	0.79	0.54	2.59 ^x
IX.Psikotizm.....	0.83	0.57	0.49	0.65	2.33 ^x
X.Ek Skala.....	1.43	1.26	0.91	0.17	2.55 ^x

(x): P<0.05 ; (xx): P<0.01 (önemli)

Yaş	Cins	Hastalığın Başlama Yaşı	Yıl		Öz ve Soy Geçmiş Özellikleri
			Tedavi Süresi	Nöbet Cinsi	
19-72	Kadın:22	1-71	1-10	^x GM:48	Özellik Yok: %90,3
Ort:31,2	Erkek:30	Ort:14,2	Ort:8,8	Parsiel:5	Kafa Travması:%10,4 dogum Travması:%1,9

Tablo 7: Olguların Yaş, cins, hastalığın başlama yaşı, tedavi süresi Nöbet Cinsi, Öz ve Soygeçmiş Özellikleri (x)Grand Mal

	Etkisiz Düzey	Etkili Düzey	Toksik Düzey
DFH	ranj:5,92-11,3 ort:8,1	ranj:9,4-25,7 ort:10,2	ranj:23,1-52,0 ort:32,7
CBZ	ranj:3,6-13,1 ort:5,8	ranj:3,8-11,4 ort:4,8	
VPA	ranj:30,4-45,8 ort:36,4	ranj:46,1-50,3 ort:48,1	

Tablo B:DFH, CBZ, VPA kullanan vakaların klinik olarak etkisi görülen, görülmeyen ve toksik olan kan düzeyleri

TARTIŞMA VE SONUÇ: Araştırma ve kontrol gruplarını oluşturan olgularımız 31 yaş civarındaki bireylerden oluşmuş, hemen hemen homojen olmaları bu çalışma için bir avantajdır. Buna rağmen epileptikler ilaç kullanmak konusunda idiler ve gerek hastalıkları ve gerekse ilaç kullanmaları onların iş ve sosyal yaşamlarını, ekonomik durumlarını kötü yönde etkiliyordu (Tablo 1-9). Bu etkilime kontrol grubuna göre epileptiklerde ($P<0.01$) anlamlı derecede yüksekti. Epileptiklerin iş ve sosyal yaşantılarının fazla etkilenmesi hastalığın kliniği ve epileptiklerin SCL-90-R sonuçlarına göre anlamlı olarak daha fazla paranoid düşünce, anksiyete ve depresyon skorlarına, kişiler arası duyarlılığa, host iliteye, psikotizme sahip olmalarına bağlanabilir. Böylece epileptiklerin diğer hastakalara göre daha fazla olmak üzere eğitim düzeyleri, ekonomik durumları, medeni halleri, mesleki yaşantıları etkilenmektedir.

Epilepsi ve kişilik, epileptik kişilik vb. konularında da bu güne dek çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, konu kesin bir sonuca bağlanamamış hala tartışılmaktadır. Epileptiklerde var sayılan kişilik özelliklerinin etyopatogenezinde çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır: 1-Epileptikler hayatları boyunca karşılaştıkları problemler sonucu "öğrenilmiş çaresizlik=learned helplessness" in benzeri durumlar olmakta, bunun sonucunda kendi kendine yetmezliği (helplessness) depresyona yol açmaktadır (2,3,5,8,9,10,11). Bizim bulgularımız da bu varsayımı destekler özelliktedir. 2- Epilepsiye yol açan beyin hasarı, aynı zamanda kişilik bozukluklarından da sorumludur. Ayrıca, antikonvulsanların beyin fonksiyonlarını etkilediği de bilinmektedir. Bütün bunlar epileptiklere özel bir kişiliğin de olabileceğini desteklemektedir (3,10).

Başka bir çalışmamızda epileptiklerle migrenlileri karşılaştırdığımızda epileptiklerde kişiler arası duyarlılık, depresyon ve paranoid düşünceleri migrenlilerden anlamlı olarak yüksek ($P<0.01$); benlik saygısını anlamlı olarak ($P<0.05$) düşük bulduk. Buna karşılık migrenlilerde ise somatizasyon, obsesif kompulsif özellik ve anksiyete skorları anlamlı olarak yüksek ($P<0.01$) bulduk. Epileptik hastalarla normalleri MMPI vererek karşılaştıran Çağlıbağtaş ve Karaağaç ise iki grup arasında önemli bir fark bulamazken, her iki grupta da anksiyete ve depresyona yüksek bulmuşlardır (3). Aradaki fark olası kullanılan ölçekler ve yaş gruplarının özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Epileptik adolesanlarda benlik saygısını RBSÖ ve İrritabilite, Depresyon, Anksiyete ölçeği (İDA) kullanılarak ölçen Dülbaz ve arkadaşları (1989) epileptik grupta benlik saygısını kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bizim bulgularımız da bu sonuçla uyumludur (4).

Migren de epilepsi gibi paroksizmal bir hastalık olup, EEG anormallikleri sağlıklı bireylerden farklıdır. Hatta, bazı yazarlar migrenin etyolojisinin epileptik deşarjdan kaynaklandığı görüşünde savunmuşlardır. Nitekim migrende görülen aura, görme ve otomon sisteme ait belirtiler bunu destekler niteliktedir. Genç yaşta başlayan her iki hastalık da, ergenin ve gencin benlik algısı ve benlik saygısı ile kişilik gelişimi üzerine kötü etkilerde bulunmaktadırlar.

Antiepileptik ilaçların kan düzeyleri ile klinik cevaplar arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla da Nöroloji kliniğinde yatan ve poliklinikten ayaktan takip edilen 76 epileptikten 52'si çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 21'i DFH, 27'si CBZ ve 4'ü VPA kullanmaktaydılar.

Çalışmamızda 18 DFH kullanan hastanın etkili terapötik kan düzeyleri 9,40-25, 75 ug/ml (ortalama 13,94) olarak tespit edilmiştir.

Lund ortalama DFH kan düzeyi 6,1 ug/ml iken yıllık ortalama nöbet sıklığı 5,8 olan 32 hastada ortalama kan düzeyi 11,7 ug/ml'ye çıktığında yıllık ortalama nöbet sıklığının 4,1'e ve ortalama DFH kan düzeyi 15,0 ug/ml'ye çıktığında ise yıllık ortalama nöbet sıklığının 1,6'ya düştüğünü bildirmiştir (17).

Buchtal ve Svenmark 1960 yılında yaptıkları çalışmalarda antiepileptik ilaçların yükselen plazma konsantrasyonlarıyla terapötik etkilerin arttığını gösterdiler. Toplam 100 hastanın DFH için terapötik kan düzeyini 3-23 ug/ml olarak tespit ettiler. Hastaların çoğu haftada 1-7 ve 8 haftada 1 kere jeneralize tonik klonik nöbet geçirenler arasındaydı (18). Yine Buchtal ve arkadaşları 1960 yılında DFH'in klinik yeterliliği ile plazma konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon buldular. Hospitalize edilmiş 12 şiddetli epilepsili hastayı 3-4 hafta kontrol altına da tuttular. DFH kan seviyesi 10 ug/ml'nin üzerine çıkıncaya kadar klinik iyileşme gözlemediler ve DFH'nin terapötik seviyelerini 10-20 ug/ml olarak belirlediler (18).

Triedman ve arkadaşları ve Haerer ve Grace böyle bir korelasyon ortaya koymadılar. Diğer araştırmacılar kötü nöbet kontrolü olan hastalarda tatminkar nöbet kontrolü olan hastalardakinden daha yüksek DFH kan seviyeleri tespit ettiler (19,20).

Kutt ve arkadaşları çocuklarda 5 ug/ml ve erişkinlerde 10 ug/ml'nin altındaki DFH kan seviyelerinin yüksek seviyelerden daha az etkili olduğunu, 20-30 ug/ml'nin üzerindeki seviyelerin ise intoksikasyon ile birlikte olmaya eğilimli olduklarını bildirmişlerdir (11).

Reynold ve arkadaşları plazma DFH düzeylerini 10-20 ug/ml arasında sürdürdüklerinde hastaların %90'ında epilepsi nöbetlerinin kontrol altına alınmasının başarılı olduğunu rapor etmişlerdir. Wilder ve Perchalski 10-20 ug/ml'lik DFH seviyelerinin maksimal etkiye sahip olduğunu yazmışlardır (21).

Ayrıca Lund 20-25 ug/ml'nin üzerindeki DFH kan seviyelerinde intoksikasyonun semptom ve sign'lerinin ortaya çıktığını rapor etmiştir (17).

Bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile diğer araştırmacıların yapmış olduğu çalışmaların sonuçları arasında herhangi bir fark yoktur ve oldukça büyük oranda korelasyon göstermektedir.

DFH kullanan 3 olguda intoksikasyonun semptom ve sign'leri olan şuurda uykuya meyil, nistagmus, dismetri ve disdiadokokinezi, serebellar ataksik yürüyüş, serebellar dizartrik konuşma ve dengesizlik gibi bulgular tespit edildi. Bu bulgular DFH'nin 22,50 ug/ml seviyelerinin üzerinde görülmeye başlanmış olup 52,0 ug/ml seviyelerine kadar tespit edilmiştir. Aynı şekilde elde edilen bu bulgular literatür çalışmalarında belirlenen sonuçlarla uyum göstermektedir.

Çalışmamızda CBZ kullanan 27 olgunun etkiliterapotik kan CBZ seviyeleri 3,82-11,42 ug/ml (ortalama 7,69) olarak tespit edilmiştir.

Kutt CBZ'nin etkili ve toksik konsantrasyon sınırlarının halengelişme halinde olduğunu iyileşmiş nöbet kontrollü hastalarda tek olarak veya diğer antiepileptiklerle birlikte kullanıldığında etkili terapötik seviyenin 4-6 ug/ml olduğunu, toksik etkilerin ise 10-12 ug/ml seviyelerinin üzerinde ortaya çıktığını bildirmiştir (22).

Simonsen ise 23 parsiyel epilepsili hastada yaptığı çalışmada etkili terapötik CBZ kan düzeyini 6-10 ug/ml olarak bildirdi (23).

Wilder ve Perchalski CBZ için maksimum etkili terapötik kan düzeyinin 4-10 ug/ml olduğunu, CBZ kan düzeyinin 15 ug/ml'yi aştığında toksisite belirtilerinin ortaya çıktığını rapor ettiler (13).

Strandjord ve Johannessen 62 hasta ile çalıştılar ve sadece CBZ kullandılar. Etkili terapötik CBZ kan seviyelerini 4-6 ug/ml olarak bildirdiler (24).

Fröscher ve arkadaşlarının yaptığı 203 vakalık serilerinde etkili terapötik CBZ seviyeleri 5,1-9,5 ug/ml olarak tespit edildi (25).

Troupin 62 hasta ile çalışmış olup tedavi ile kontrol altına alınan epileptik hastalardan alınan CBZ kan düzeylerini 8-12 ug/ml olarak bildirdi (26).

Dam 66 hasta ile çalıştı. Hastaların büyük bir kısmının 4-9 ug/ml CBZ kan seviyelerinde kontrol altına alındığını tespit etti (27).

Brodie ve Hallworth ise terapötik etkilerin 6 ug/ml'nin üzerinde başladığını 12 ug/ml'ye kadar devam ettiğini rapor ettiler (28).

Monaco ise yapmış olduğu çalışmalarda etkili terapötik CBZ seviyelerinin 4-10 ug/ml olduğunu saptamıştır (29).

Yan etkilerin ortaya çıkış seviyeleri diğer araştırmacıların yapmış oldukları çalışmalarda 4-22 ug/ml CBZ kan düzeyleri olarak belirlendi. Kutt 4 ug/ml, Schneider 5,9-22,1 ug/ml, Riva 9 ug/ml'nin üzerindeki seviyelerde yan etkilerin ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (30-31).

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile diğer araştırmacıların yapmış oldukları çalışmaların sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada CBZ tedavisini kesmeye neden olabilecek bir yan etki ve intoksikasyon belirtisi tespit edilmemiştir.

Çalışmaya alınan VPA kullanan 4 hastanın etkili terapötik kan VPA seviyeleri ise 46,77-50,58 ug/ml olarak tespit edildi. Yine bu seviyelerde VPA tedavisini kesmeye neden olabilecek herhangi bir yan etki ve intoksikasyon belirtisi tespit edilmemiştir.

Fröscher ve arkadaşlarının yapmış oldukları 101 olguluk bir VPA çalışmasında etkili terapötik VPA seviyeleri 53-99 ug/ml olarak bildirilmiştir (25).

Guelen'in yaptığı VPA çalışmalarında ise terapötik plazma konsantrasyonları 50-100 ug/ml olarak tespit edilmiştir (14).

Elde edilen sonuçlar ile diğer araştırmacıların yapmış olduğu çalışmalardan alınan sonuçlar arasında önemli bir fark yoktur. Çalışmamızda tespit edilen seviyeler daha önceden belirlenmiş olan seviyelerin alt sınırında yer almaktadır. Bu küçük farkın nedeni; çalışmaya alınan hasta sayısının az olması sebebi ile açıklanabilir.

Bir ilacın oluşturduğu etkiye uygulanan dozdan ziyade kandaki düzeyi arasında daha yakın bir ilişki vardır. Çünkü uygulanan bir dozun oluşturduğu konsantrasyonlar bireyler arasında çok farklı olabilmektedir. İlaç düzeylerinin izlenmesi hekime arzu edilen bir cevabın daha iyi elde edilmesini ve toksisiteden sakınmayı sağlar.

İlaça karşı duyarlılığın azaldığı veya arttığı veya maksimum etkiye ulaşıp ulaşılamadığı en iyi bir şekilde antiepileptik ilaç kan seviyeleri tespit edilerek anlaşılabilir. Sonuçta yeterli bir tedavi için dozaj artırılabilir veya gereksiz yere yükseltilmeyerek toksisite riski azaltılmış olur.

Eğer epileptik bir hastada nöbetler devam ediyorsa ve artırılan dozlardan sonra yapılan tekrarlı ölçümler konsantrasyonun arttığını ve normalde gerekli olandan daha yüksek olduğunu gösteriyorsa maksimum etkiye erişilmiş demektir. Böyle olgularda ya ilaç değiştirilmeli veya tedaviye başka bir antiepileptik ilaç eklenmelidir.

Uygun anlaşılması, zehirlenme veya yüksek doz antiepileptik ilaç alındığının saptanması ancak kanda antiepileptik ilaç kan düzeyi ölçülerek anlaşılabilir.

İlaç etkileşimlerinden kuşkulanan durumlarda, farmakokinetik parametrelerde önemli bireysel değişkenlikler varlığında yine antiepileptik ilaç kan düzeyi tayini yararlı olmaktadır.

Bazı hastalıklar ilaçların emilim, proteine bağlanma ve eliminasyonunu değiştirebilir veya aktif metabolitlerinin birikmesine neden olabilirler. Bيوelverişlilikte bir değişkenlikten kuşkulanan durumlarda veya inatçı yan tesirler ortaya çıktığında antiepileptik ilaç kan seviyesini belirlemek gerekir. Palazma konsantrasyonları ile dozaj arasındaki fazla anormalliklerin olabildiği gastrointestinal, kardiyovasküler, hepatik veya renal hastalığı olan hastalarda kan düzeyi tayini oldukça yararlıdır.

Genetik özelliğe bağlı olarak ilaçları hızlı veya yavaş metabolize eden bireylerin tanımlanması ve buna göre dozajın ayarlanması antiepileptik ilaç kan düzeyleri ölçülerek yapılabilir. Aksi takdirde böyle kişilerde uygun bir dozaj rejimi ancak deneme yanılma metodu ile kurulabilir ki bu çok uzun bir süreyi gerektirebilir. Bu ise hastanın uzun süre tedaviden yoksun kalmasına veya yetersiz tedavi görmesine neden olabilir.

İlaç seviyelerinin değerlendirilmesinde en çok yararlanılan parametre kuşkusuz terapötik aralıktır. İlaçların terapötik aralığı hakkında değişik çalışmalarda farklı değerler mevcuttur ve bunların ortalama bir değeri mevcuttur. Bu değerler çoğu hasta için genellikle uygundur ve bir rehber olarak kullanılabilir. Ancak değerlendirme hiçbir zaman yalnız başına ilaç kan seviyesine bakılarak yapılmamalıdır. İlaçların plazma seviyelerinin tayini dikkatli bir tıbbi gözlem ve değerlendirmenin yerini alamazlar. Sonuçlar daima tüm klinik veriler gözönüne alınarak değerlendirilmelidir.

Antiepileptik ilaç kan düzeyi tayinlerinin uygun kullanımı onun terapötik kullanımı ile birlikte olduğunda toksisiteden uzak durmayı geliştirebilir. Bu problem hastalarda özel bir değere sahiptir. Tüm antikonvulsanlar için gerçek bir terapötik seviye yoktur ve epileptik nöbetler antiepileptik ilaçların değişik konsantrasyonları ile kontrol altına alınabilir. Tedavide esas olan ilaç kan seviyelerini iyileştirmek değil hastayı iyileştirmektir.

KAYNAKLAR: 1- Barman AS, Resenield B: Neurobehavior and Temporal-Lobe-Epilepsy. Phenomonology and Treatment of Psychophysical Dis. 157:167-90, 1982

2- Beran G. Roy MPJ: Psychosocial sequalae of Epilepsy. 28:107-10, 1987.

3- Çağlibaktaş, N. Karaağaç N: Epileptiklerin Kişilik Değerlendirilmesi,

25. Ul. Psik. Nör. Bil. Kong., S. Bild. Kit. Mersin, 1989, 187-91.

4- Dilbaz ve ark.: Epileptik Adolesanlarda Benlik Saygısı , 25. Ul. Psik. Nör. Bil. Kong., S. Bild. Kit., Mersin, 1989, s. 313-19.

5- Doril C, et al: An Objective Method for the Assesment of Psychosocial Problems Among Epileptics. Epilepsia, 21:123-35, 1980.

6- Fidaner H, Fidaner C: SCL-90 Testinin Uygulanması ve Metodolojik Sorunlar 20. Ul. Psik. Nör. Bil. Kong. de sunulmuş bildiri Bursa, 1984.

7- Green J.B Hartloge LC: Comperative performance of epileptic and nonepileptics. Dis. Nerv. Syst. 32:418-21, 1971.

8- Hoare P: Psychiatric Disorders Among Epileptics. Dev. Med. Clin. Nuerol., 26:3-13, 1984.

9- Livingstone S: Psychosocial Aspects of Epilepsy, in Brit. Ep. As. Ed. Perspectives of Epilepsy, London, 1981.

10- Tonathan HP, Tucker J: Personality, Intellectual Deterioration an Psychosis in Epilepsy, Behva. Neurol. 29:35-41 1978.

11- Viberg M et al: Epilepsy in Adolescence. Eplepsia, 28:542-46, 1987.

12- Williams F.M. Vajda F. Breckenridge A., Davidsken S. And Falconer M.A.: Relationship Between Brain, Cerebrospinal Fluid and Plasma Concentrations of Anticonvulsant Drugs in Man. in Epilepsy, Harris P. and Mawdsley C. (eds), London Churcühill Livingstone, 1974 pp.183-86.

13- Wilder ie B.J and Perchalski R.J.: How Assay Methods Can Guide Drug Therapy for Epileptic Patients. Modern Medicine, 43:672-84, 1975.

14- Guelen P.J.M Schobben F.: Rational Use of Valproic Acid. Syva Monitor 9:536-41, 1981,

15- Bruni J. Wilder B.J. Willmore L.J. Borbour B.: Valproic Acid and Plasma Levels of Phenytoin. Neurology 29:676-82, 1979

16- Çetin M, Sürmeli, A. Aksoy, H., Burkovik Y.: Mgrenilerde ve epileptiklerde Ruhsal Durum ve Benlik Saygısının Araştırılması, 26'ncı Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, Serbest bildirileri kitabı, İzmir, 1990 (Baskıda).

17- Lund L.: Anticonvulsant Effect of Diphenylhydantoin Relative to Plasma Levels. Arch Neurol. 31:986-91, 1974

18- Bucvhtal F., Svensmark O. Schiller P.J.: Clinical an Electroencephalographic Correlations Witkh Serum Levels of Diphenylhidantoin. Arch. Neur. 2:624-30. 1960.

19- Haerer A.F. Grace J.B.: Studies of Anticonvulsant eLevels in Epileptics. Epilepsia 5:364-70, 1964

20- Triedman H.M. Fishmann R.A., Yahr M.D.: Determination of Plasma an Cerebrospinal Fluid Levels of Dilanttin in the Human. Trans Am Soc. Neurol. 85:166-170, 1960

21- Reynolds E.H. Chadwick D. and Galbraith A.N.: One Drog (Phentoin) inthe Treatment of Epilepsy , Lancet, 1:923-26, 1976.

22- Kutt H.: Anticonvulsant Blood Levels in The Manangement of Epileptic Patients. Clinical Neuropharmacology 3:288-94, 1987.

23- Simonsen N. Olsen P.Z. Kuhl V. Lund M. Wendelboe J.A.: Double-Blind Study of Carbamazepine And Diphenylhidantoin in Temporal Lobe Epilepsy Avta Neurol. Scand (Suppl.) 60:39-42, 1975.

- 24- Strandjord R.E.Johanessen S.I.:Single Drug Therapy With Carbamazepine in Patients With Epilepsy:Serum Levels and Clinical Effects.Epilepsy 26:655-62, 1980.
- 25- Fröscher W.Burr W.Penin H.etal.:Free Level Monitoring of Carbamazepine and Valproic Acid:Clinical Significance clinical Neuropharmacology.8:362-371,1985.
- 26- Troupin A.Moretti O.L.Halperin L et al.: Carbamazepine: a Double-Blind Comparison With Phenytoin.Neurology 27:511-19. 1977.
- 27- Dam M.Jensen A.Christiansen J.:Plasma Levels and Effect of Carbamazepine in Grand Mal and Psychomotor Epilepsy Acta Neurol.Scand (Suppl.) 60:33-38,1975.
- 28- Brodie M.J.Hallworth M.J.:Therapeutic Monitoring of Carbamazepin Hospital Update, 2-7, 1987.
- 29- Monaco F.Riccia A.Brenna P.et al.:Further Observations on Carbamazepine Plasma Levels in Epileptic Patients-Relationship With Therapeutic and Side-EffectsNeurology 26:936-43, 1976
- 30- Riva, R.Albani F.Ambrosetti G.Et al.:Diurnal Variations in Free and Total Steady-State Plasma Levels of Carbamazepine and Correlations With Intermittent Side Effects.Epileps 25:476-81, 1984
- 31- Schneider H.Carbamazepine and Attempt to Correlate Serum Levels With Antiepileptic and Side Effects. Clinical Pharmacology of Antiepileptic drugs.Berlin:Springer-Verlog, 151-8,1985.