

Jeneralize Epilepside Fenitoin ve Karbamazepin Monoterapi Sonuçları

İbrahim Bora^{*}, Basri Seçkin^{**}, Mehmet Zarifoğlu^{*}, Faruk Turan^{*},
Sadık Sadıkoğlu^{***}, Erhan Oğul^{***}

ÖZET. Nöbet türüne uygun olarak seçildiğinde tek bir antiepileptik ilacın birden fazla antiepileptik ilacın kullanımı kadar etkili olduğu ve ayrıca yan etki ve toksisite insidanslarının daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada jeneralize nöbeti olan ve karbamazepin veya fenitoin kullanan erişkin epileptik hastalarda monoterapi sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla jeneralize nöbetleri olan ve fenitoin (150 olgu) veya karbamazepin (101 olgu) monoterapi alan toplam 251 erişkin hasta prospektif olarak incelenmiştir. Son doz ayarlamasından sonra en az 12 aylık takip süresi sonunda her iki grupta nöbet frekansındaki azalma ve yan etkiler incelendi ve iki grubun bulguları karşılaştırıldı.

Nöbetlerin kontrol altına alınmasında fenitoin hastaların % 77.3'ünde, karbamazepin ise % 74.3'ünde etkili bulundu. Fenitoin alan hastalarda yan etkiler biraz daha sık görüldü (fenitoin grubunda % 16.7, karbamazepin grubunda % 14.8). Sonuç olarak tedavi etkinliği ve yan etki insidansı bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Anahtar Kelimeler .Epilepsi .fenitoin .karbamazepin .monoterapi.

Results of Phenytoin and Carbamazepine Monotherapy in Generalized Epilepsy

SUMMARY. If chosen appropriately, anticonvulsant drug (ACD) monotherapy is effective at least as combinations of ACDs with advantage of lower incidence of side effects and toxicity than polytherapy. In this study we aimed to investigate results of phenytoin and carbamazepine monotherapy in adult patients with generalized epilepsy.

In this prospective study we included 251 adult patients with generalized seizures who were under phenytoin (150 cases) or carbamazepine (101 cases) monotherapy. At the end of follow-up period of 12 months at least, we evaluated reduction in seizure frequency and side effects, and compared results of two groups of ACD monotherapy.

We found that phenytoin is effective in 77.3 %, and carbamazepine in 74.3 % of patients. Side effects were seen slightly more frequently in phenytoin group than carbamazepine group (16.7 % ve 14.8 % respectively). There were no significant differences in regard of therapeutic efficacy and side effects between phenytoin and carbamazepine groups.

Key Words .Epilepsy .phenytoin .carbamazepine .monotherapy.

Epilepsi tedavisinde amaç ilaç toksitesi yada yan etki olmaksızın nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınmasıdır¹. Nöbetlerin optimal düzeyde kontrolü için klinisyen sınıflaması yapılmış olan nöbetin tipini ve bu spesifik tipe en etkili olan ilacın hangisi olduğunu bilmek zorundadır². Eğer mümkünse monoterapi epilepsi tedavisinde tercih edilmelidir.

Son çalışmalar optimal dozda kullanılan tek bir ilaç tedavisinin, iki yada daha fazla antiepileptik ilaç kullanımı kadar etkili olduğunu ve de daha az toksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir^{3,4}. Buna rağmen yeni teşhis edilmiş epilepsili hastaların ortalama % 25'inin monoterapiye rağmen nöbetleri devam etmektedir. Böyle hastalara multipl ilaç tedavisi gerekebilir.

Karbamazepin ve fenitoin parsiyel yada jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetleri olan erişkin hastalarda tek ilaç olarak ilk seçilmesi gereken ilaçlardır^{5,6,7,8}.

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

** Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

*** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

Geliş Tarihi: 6.8.1993

Kabul Tarihi: 22.2.1994

Bu iki etkili ilaç arasında seçim yaparken yan etkilerini göz önüne almak gerekmektedir. Her iki ilacın uzun süreli takiplerde etkili olduklarını gösteren raporlar mevcuttur^{9,10}.

Biz bu çalışmada jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetleri olan ve karbamazepin yada fenitoin monoterapisi uyguladığımız hastaların uzun süreli takip sonuçlarını, ilaç kan düzeylerini terapötik düzeylerde tutarak inceledik ve her iki ilacın JTK nöbet üzerine olan etkinliklerini karşılaştırdık.

Hastalar ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde 1984 yılından beri takipte olan hastalardan primer jeneralize nöbetleri olan ve monoterapi alan erişkin hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların son 2 yıl içinde monoterapi almış olmaları, nöbet sıklıklarının en az ayda bir olması veya düzensiz aralıklarla geliyorsa iki nöbet arası intervalin 2 aydan kısa olması koşulları arandı.

Hastalar ayda bir kontrole çağrılarak aldıkları antiepileptik ilacın (AEI) serum düzeyleri terapötik sınırlarda (fenitoin için 10-20 mg/L¹, karbamazepin için 4-12 mg/L) olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı. Yetersiz dozda ilaç alanlarda veya serum ilaç düzeyleri normalin altında olanlarda nöbetler kontrol altında ise doz ayarlaması yapılmadı. Nöbetlerinde belirgin seyrelme olmayan (% 50 ve altı) hastalarda, serum ilaç düzeyi (SİD) terapötik sınırlarda kalmak koşuluyla, mümkün olduğu kadar doz artırıldı ve bu son doza en az 6 ay devam edildikten sonra tedaviye yanıt değerlendirildi.

Hastaların son antiepileptik tedavi öncesi ve sonrası nöbet frekansları kaydedildi. Nöbet sıklıkları 3 ayrı grupta incelendi: a) Haftada 1 veya birden çok nöbet geçirenler, b) Ayda 1-4 nöbet geçirenler, c) Yılda 6 ve daha çok nöbet geçiren ve iki nöbet arası interval 2 aydan kısa olan hastalar. Nöbet sıklıklarına göre hastalar 15 gün-2 ay arasında değişen aralıklarla kontrol edildi. Tedavi sonucunun değerlendirmesi, iki nöbet arası en uzun intervalin en az 6 katı bir süre sonunda yapıldı. Bu sürenin 6 aydan kısa olmamasına dikkat edildi. Genelde takip süresi 12-24 ay arasında değişmekteydi.

Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi Nöbet Seyrelme Oranı (NSO) hesaplanarak, 3 grupta incelendi: a) NSO:(+1.0)-(-0.5) arası olanlar tedaviye yanıt vermeyenler, b) NSO:(-0.51)-(-0.75) arasında olanlar orta derece yanıt verenler; ve c) NSO: (-0.76)-(-1.0) arasında olan hastalar da tedaviye tam yanıt verenler olarak kabul edildi. Karşılaştırmaların basitleştirilmesi amacıyla nöbetlerinde % 51 ve üzerinde seyrelme olan olgular [(b) ve (c) grupları] tedaviye yanıt vermiş

olarak kabul edildi. NSO hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı.

$$\text{Nöbet Seyrelme Oranı (NSO)} = \frac{\text{EN-YN}}{\text{EN+YN}}$$

* YN: tedavi sonrası (Yeni) Nöbet sıklığı
**EN: tedavi öncesi (Eski) Nöbet sıklığı

Çalışmaya jeneralize nöbetleri olan son 2 yıl içinde fenitoin veya karbamazepin monoterapi alan 312 (fenitoin:187 ve karbamazepin:125) erişkin hasta alındı. Ancak kontrollerini aksatan, ilaçlarını düzenli kullanmayan, ilaç veya alkol alışkanlığı saptanan toplam 61 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta 150 fenitoin ve 101 karbamazepin alan toplam 251 hasta çalışmayı tamamladı. Çalışma süresi içinde tüm hastaların kranial KT'leri çekildi, periodik olarak hemogram ve biokimyasal kan incelemeleri ve EEG'leri elde edildi. İstatistiksel hesaplamalarda Yates düzeltmeli ki kare testi, küçük gruplarda ise Fisher'in kesin ki kare tabloları kullanıldı.

Bulgular

Fenitoin grubunda yer alan 150 ve karbamazepin grubunda yer alan 101 hasta yaş, cinsiyet, tedavi öncesi nöbet sıklıkları açısından genel karşılaştırması Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I- Fenitoin ve Karbamazepin gruplarının genel özellikleri

	Fenitoin n = 150 (%)		Karbamazepin n = 101 (%)	
Cinsiyet				
Kadın	68	(45.3)	49	(48.5)
Erkek	82	(54.7)	52	(51.5)
Yaş Grupları				
16-20 yaş	48	(32.0)	40	(39.6)
21-40 yaş	70	(46.7)	41	(40.6)
> 41 yaş	32	(21.3)	20	(19.8)
Nöbet Sıklıkları				
- Haftada 1'den sık	24	(26.0)	22	(29.7)
- Ayda 1-4	94	(62.7)	54	(53.5)
- Yılda 6-11	17	(11.3)	17	(16.8)
Yan Etkiler	25	(16.7)	15	(14.8)
Nörolojik Defisit	18	(12.0)	11	(10.9)
KT'de Lezyon	16	(10.7)	6	(5.9)
Tedaviye Yanıt				
Yanıt yok	34	(22.7)	26	(25.7)
Yanıt var	116	(77.3)	75	(74.3)

Cinsiyet ve yaş grupları: Fenitoin grubunda erkek hasta oranı karbamazepin grubundan hafif yüksek bulundu. Yaş gruplarının dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Nöbet sıklıkları: Her iki tedavi grubunda da ayda 1-4 nöbet geçiren hastalar en kalabalık grubu oluşturmaktaydı. Ayda 1-4 nöbet geçiren hastaların oranı fenitoin grubunda daha yüksekti. İki grup (fenitoin ve karbamazepin) arasındaki tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$; Tablo I).

Nörolojik incelemeler: Nörolojik muayenede defisit ve kranial kompüterize tomografide lezyon fenitoin grubunda biraz daha yüksek oranda görüldü ancak bu fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kranial KT'lerde fenitoin grubunda 16 hastada (12 serebral lokal atrofi-eski infarkt/hemoraji; 1 hidrosefali, 1 mega sisterna magna, 2 serebellar lokal atrofi), karbamazepin grubunda 6 hastada (4 eski infarkt/hemorajiye bağlı lokal atrofi, 1 hidrosefali, 1 serebellar atrofi) strüktürel lezyonlar saptandı.

Yan etkiler: Yan etkiler fenitoin grubunda biraz daha sık olarak karşımıza çıktı (fenitoin grubunda olguların % 16.7'sinde, karbamazepin grubunda olguların % 14.8'inde). En sık görülen yan etki, fenitoin grubunda başağrısı (17 hasta) ve gingival hipertrofi (13 hasta), karbamazepin grubunda başağrısı (5 hasta) ve allerjik dermatit (4 hasta) idi (Tablo II).

Tablo II- Fenitoin ve Karbamazepin alan hastalarda görülen yan etkiler

YAN ETKİLER	Fenitoin n = 25	Karbamazepin n = 15
Gingival hipertrofi	13	-
Baş ağrısı	17	5
Sedasyon	2	2
Ajitasyon	2	-
Hipertrikoz	3	-
Vertigo	1	2
İlaç erüpsiyonu	2	4
Toksik hepatit	-	1
Kilo alımı	-	1

Serebellar bozukluklar dışında yan etkilerin görülmesi ile doz arasında ilişki kurulamadı. Yan etkiler, karaciğer enzimlerinde 2-3 kat yükselme görülen bir olgu hariç, ilaç kesimini gerektirecek boyuta ulaşmadı. Yan etki görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tedaviye yanıt: Nöbet sıklığında % 51-75 arasında azalma olan olgular tedaviye iyi yanıt vermiş olarak, % 75 üzerinde azalma olanlar ise çok iyi yanıt vermiş olarak kabul edildi. Genel olarak ele alındığında fenitoin grubunda tedaviye yanıt % 77.3 (116 olgu) ve karbamazepin grubunda % 74.3 (75 olgu) olarak bulundu (Tablo I).

Nöbet sıklıklarına göre tedaviye yanıt araştırıldığında, haftada bir veya daha fazla nöbet geçiren hastalarda fenitoin kullananlarda, diğer gruplarda ise karbamazepin alanlarda tedaviye yanıt verme oranları daha yüksek bulundu ancak bu farklar anlamlı bulunmadı ($p>0.05$; Tablo III).

Nörolojik muayeneleri normal olan olgularda tedaviye yanıt oranı nörolojik defisiti olan olgulara göre daha yüksekti (fenitoin grubunda % 80.3'e karşın % 55.6, karbamazepin grubunda % 76.7'e karşın % 54.5; Tablo III). Fenitoin alan hastalarda nörolojik defisiti olan ve olmayan hastalar arasında tedaviye yanıt açısından bulunan fark anlamlı düzeye ulaştı ($p<0.05$).

Fenitoin kullanan ve kranial KT'de strüktürel lezyon bulunan hastalarda tedaviye yanıt verme oranı kranial KT'leri normal olanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p>0.05$; Tablo III).

Tablo III- Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların karşılaştırılması

	Fenitoin Grubu		Karbamazepin Grubu	
	Yanıt (-) n=34 %	Yanıt (+) n=116 %	Yanıt (-) n=26 %	Yanıt (+) n=75 %
Nöbet frekansı				
> 1/hafta	9 (26.5)	30 (25.8)	10 (38.5)	20 (26.6)
1-4/ay	22 (64.7)	72 (62.1)	13 (50.0)	41 (54.7)
6-11/yıl	3 (8.8)	14 (12.1)	3 (11.5)	14 (18.7)
Etyolojik faktör (+)	8 (38.1)	13 (61.9)	8 (33.3)	18 (66.7)
" " (-)	26 (20.2)	103 (79.8)	18 (24.0)	57 (76.0)
Nörolojik defisit (+)	8 (44.4)*	10 (55.6)	5 (45.5)	6 (54.5)
" " (-)	26 (19.7)*	106 (80.3)	21 (23.3)	69 (76.7)
KT lezyonu (+)	8 (14.7)*	8 (9.5)	2 (3.8)	4 (6.7)
" " (-)	26 (19.4)*	108 (80.6)	24 (25.3)	71 (74.7)

* : $p < 0.05$

İlaç dozları, serum ilaç düzeyleri (SİD) ve tedaviye yanıt: Bu çalışmada nöbet kontrolünde etkili faktörleri azaltmak ve böylece incelenecek alt-grupların aşırı dağılmasını önlemek amacıyla serum ilaç düzeyleri mümkün olduğunca terapötik sınırlar içinde tutuldu ve SİD'lerinin etkileri ayrıntılı olarak araştırılmadı.

Fenitoin grubunda 13 hasta 200 mg/gün fenitoin almaktaydı ve bu hastaların 6'sında serum ilaç düzeyi (SİD) 7-10 mg/L arasında olmasına karşın nöbetleri kontrol altına alındığından doz ayarlaması yapılmadı (Tablo IV). Günlük 300 ve 400 mg fenitoin alan hastaların SİD'leri 10-20 mg/L arasındaydı. Nöbetlerinde % 75 ve üzerinde seyrelme olan olguların oranı 300 mg fenitoin alan grupta % 54.5, 400 mg alanlarda % 66.7 bulundu. Doz grupları arasındaki farklar istatistiksel anlama ulaşmadı ($p>0.05$).

Karbamazepin grubunda 14 hasta 400 mg/gün karbamazepin alıyordu ancak bu dozda hem SİD terapötik sınırlardaydı hem de nöbetleri kontrol altına alınmıştı. 600 mg/gün karbamazepin alan hastaların % 66.7'si, 800 mg alanların % 60.0'ı, 1000 mg alanların % 57.9'u ve 1200 mg alanların & 61.5'u tedaviye çok iyi yanıt verdi (Tablo IV). 400 mg karbamazepin alan hasta grubunda elde edilen yanıtlar diğer gruplardan belirgin olarak iyiydi ($p < 0.05$) diğer doz grupları arasında belirgin fark bulunmadı (Tablo IV).

Tablo: IV- Dozlara göre alınan yanıtlar

	Yanıt yok		% 51-75		% 76-100		Toplam
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
FENİTOİN							
200 mg/gün	-	(0.0)	4	(30.8)	9	(69.2)	13
300 mg/gün	21	(27.3)	14	(18.2)	42	(54.5)	77
400 mg/gün	13	(21.7)	7	(11.6)	40	(66.7)	60
Toplam	34	(22.7)	25	(16.7)	91	(60.6)	150
KARBAMAZEPİN							
400 mg/gün	-	(0.0)	2	(14.3)	12	(85.7)*	14
600 mg/gün	5	(19.0)	5	(19.2)	20	(66.7)	30
800 mg/gün	8	(32.0)	2	(8.0)	15	(60.0)	25
1000 mg/gün	8	(52.6)	-	-	11	(57.9)	19
1200 mg/gün	5	(38.5)	-	-	8	(61.5)	13
Toplam	26	(25.7)	9	(8.9)	66	(65.4)	101

* : 400 mg/gün karbamazepin alan grup diğerlerine göre anlamlı derecede farklı bulundu ($p < 0.05$).

Tartışma

Son yıllarda yapılan prospektif çalışmalarda hem karbamazepin hem de fenitoinin monoterapötik ajan olarak kullanıldığında ve ilaç kan düzeyleri sürekli kontrol altında tutulduğunda jeneralize ve parsiyel epilepsilerin kontrolünde etkili oldukları gösterilmiştir^{5,11}. Her iki ilaç da jeneralize nöbetlerde parsiyel nöbetlerden daha etkilidirler⁵.

Troupin ve ark.¹² ve Kosteljanetz ve ark.¹³ parsiyel ve JTK nöbetli hastalarda karbamazepin ve fenitoini karşılaştırmışlar ve her iki ilacın nöbetleri kontrol altına almada hemen hemen aynı düzeyde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Mattson ve ark. parsiyel yada sekonder jeneralize epilepsili 622 hastada nöbetlerin kontrolü açısından uzun süreli sonuçları incelemişler ve karbamazepin'in en etkili ilaç olduğunu, fenitoin'in ise karbamazepin'e en yakın etkili ilaç olduğunu ancak aralarında istatistiksel bir anlamlılık olmadığını vurgulamışlardır¹⁴.

Çalışmamızda, uzun süreli sonuçlar göz önüne alındığında, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde tek ilaç olarak fenitoin ile hastaların % 77.3'ünde ve karbamazepin ile % 74.3'ünde nöbet frekanslarında % 51 veya üzerinde azalma görülmüş ve aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo I).

Kosteljanetz ve ark.¹³ iki ilaç arasında akut yan etkiler yönünden bir farklılık bulamazken Troupin ve ark.¹² karbamazepin alan hastalarda daha az yan etki görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bizim hastalarımızda yan etki insidansı bakımından fenitoin ve karbamazepin grupları arasında çok küçük bir fark vardı (sırasıyla % 16.7 ve % 14.8). Yan etkiler bir olgu hariç, ilaç kesilmesini gerektirecek ciddi boyutlara ulaşmadı ve buna muhtemelen serum ilaç düzeylerinin terapötik sınırlarda tutulmasının rolü olabileceği düşünüldü.

Jeneralize tonik-klonik nöbetli hastalarda karbamazepin yada fenitoin arasında ilaç seçimi yapılırken her iki ilacın diğer etkilerini göz önüne almak gerekir. Fenitoin kozmetik değişikliklerle birlikte olan yan etkileri (dişeti hiperplazisi, hirsutismus), psikososyal bozukluklar (agresyon, sedasyon, bellek bozukluğu, depresyon) şeklindeki yan etkiler de gösterebilmektedir. Genç bayan hastalara fenitoin önerilecekse, kozmetik yan etkileri nedeniyle dikkatli olunmalı ve hasta uyarılmalıdır. Bu nedenle karbamazepin ve fenitoin arasında tercih yapılacaksa kozmetik yan etkilerin önem kazandığı çocuklar, adölesanlar ve kadınlarda ilk ilaç olarak karbamazepin tercih edilmelidir.

Uzun süreli kullanımında karbamazepin etkili ve güvenli bir ilaçtır. Ancak hastaların % 5'inde tedavinin başlangıcında "rash"lar şeklinde deri döküntüleri veya hafif derecede lökopeni görülebilir. Fakat bu durum çoğunlukla tedavinin kesilmesini gerektirmez. Kan diskrazileri ve toksik hepatit nadirdir. Serimizde karbamazepin kullananlarda ilaca bağlı deri döküntüleri sıklık bakımından 2.sırada yer almaktaydı (4 hasta), kan tablosu bozukluğu görülmedi buna karşın bir olguda toksik hepatit görüldü (Tablo II).

Fenitoin kullanımında görülebilen kognitif fonksiyon bozuklukları, karbamazepin kullananlarda belirgin değildir¹⁵. Karbamazepin kullanan hastalar, hafif derecede nörotoksik yan etkilerden (bulantı, baş ağrısı, çift görme, ataksi) özellikle de tedavinin başlangıcında şikayet ederler. Bizim olgularımızda yan etki görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$; Tablo I).

En sık görülen yan etkiler, fenitoin grubunda baş ağrısı ve diş eti hiperplazisi, karbamazepin grubunda ise baş ağrısı ve allerjik dermatit olarak saptanmıştır (Tablo II).

Kullanılan antiepileptik ilacın serum kan düzeyinin takibi, ilacın terapötik etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi hakkında olumlu bilgiler vermektedir. Beardsley ve ark. antiepileptik serum düzeyleri hakkındaki informasyonların yararlı olduğunu ancak geniş bir popülasyonda nöbetlerin kontrolünde yardımcı olmadığını bildirmişlerdir¹⁶.

Serum antikonvulzan ilaç düzeyleri sadece tedaviye

bir rehber olarak hizmet eder. "Terapötik range" birçok hastada nöbetleri kontrol eden serum seviyesi olmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki ilacın kan düzeyi terapötik sınırlar içerisinde olsa bile yan etki görülebilmektedir. Örneğin fenitoin terapötik düzeyi 10-20 mg/L'dir. Buna karşın bazı hastaların nöbetleri serum düzeyi 7-10 mg/L arasında kontrol edilir. Diğer bazı hastaların nöbetleri serum düzeyleri oldukça yüksek düzeylere (30-35 mg/L) çıkmadıkça kontrol altına alınamaz. Tek bir ilaç aldığı zaman birçok hasta yüksek serum seviyelerini tolere edebilir ve çok fazla yan etki görülmez.

Çalışmamızda serum ilaç düzeyleri terapötik değerlerin altında olmasına rağmen nöbet geçirmeyen fenitoin grubundaki 6 hastanın ilaç dozlarında herhangi bir ayarlamaya gidilmedi. Günlük 300 veya 400 mg fenitoin alan ve serum düzeyleri terapötik sınırlarda olan olgularımızın % 59.9'unda nöbetler kontrol altına alındı. Karbamazepin grubunda ise en iyi sonuçlar 400 mg karbamazepin alan ve serum düzeyi terapötik sınırlar içerisinde olan hastalardan (% 85.7) sonra 600 mg/gün karbamazepin alanlarda görüldü (% 66.7). Karbamazepin grubunda, doz yükseldikçe tedaviye yanıt veren hasta oranında relatif bir düşme görüldü (Tablo IV). Karbamazepin doz alt-grupları arasında 400 mg alt-grubu dışında istatistiksel bakımdan anlamlı fark bulunmadı. Bu farklar kanımızca ilaç dozu ile ilişkili olmayıp, düşük doz karbamazepin ile nöbetleri kontrol edilemeyen hastalarda doz artırımını yapıldığından nöbetleri nispeten dirençli olan hastaların yüksek doz gruplarında yoğunlaşması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak bizim olgu serimizde de literatür bilgileri ile uyumlu olarak JTK nöbetlerde fenitoin ve karbamazepin arasında antiepileptik etki ve yan etkileri bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. Nöbet formunun tanısı doğru ve seçilen antiepileptik ilaç bu nöbet formuna uygunsa, jeneralize epilepsili hastaların % 50-70'i monoterapiye yanıt vermektedir. Nöbetlerin istenilen düzeyde kontrol edilemediği olgularda terapötik düzeyin üst sınırına kadar ve hatta toksik etkiler açısından, deneyimli klinisyenlerin yakın takibi altında olmak koşuluyla, terapötik düzeyleri aşsa da mümkün olan en yüksek doza ulaşana kadar monoterapiye devam etmenin daha uygun olduğuna inanmaktayız.

Doç. Dr. İbrahim BORA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD
Tel: 4428400 / 1158
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Gummit RJ: Diagnostic difficulties and therapeutic implications. *Epilepsia* 28 (Suppl.3):9-13, 1987
2. Lesser RP, Pipenger CE: Choosing an antiepileptic drugs (The case for individualized treatment). *Postgraduate Medicine* 77:225-232, 1985
3. Reynolds EH, Shorvon D: Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 22:1-10, 1981
4. Lesser RP, Pippenger CE, Lueders H, Dinner DS: High dose monotherapy in the treatment of intractable seizure: Acute toxic effect and therapeutic efficacy. *Neurology*, 33 (Supp 2):233, 1983
5. Callaghan N, Kenny RA, Neill BO, et al: A prospective study between carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:639-644, 1985
6. Okuno T, Ito M, Nakano S, Hattori H, et al: Carbamazepine therapy and long term prognosis in epilepsy of childhood. *Epilepsia* 30:57-61, 1989
7. Wilder BJ, Rangel R: Carbamazepine efficacy in adults with partial and generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 28 (Suppl 3):25-28, 1987
8. Brodie MJ: Establishment anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. *Lancet* 336:350-354, 1990
9. Editorial: Carbamazepine update. *Lancet*:595-597, 1989
10. Treiman DM: Efficacy and safety of antiepileptic drugs. A review of controlled trials. *Epilepsia* 28 (Suppl 3):1-8, 1987
11. Wilder BJ, Ramsay RE, Murphy JV, Karas BJ, et al: Comparison of phenytoin and carbamazepine in newly diagnosed tonic-clonic seizures. *Neurology* 33:1474-1476, 1983
12. Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, Dodrill C, et al: Carbamazepine -A double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 7:511-519, 1977
13. Kosteljanetz M, Christiansen J, Dam AM: Carbamazepine vs phenytoin: A controlled clinical trial in focal motor and generalized epilepsy. *Arch Neurol* 36:22-24, 1979
14. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smiths DB, et al: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 313:145-151, 1985
15. Trimble MR: Anticonvulsant drugs and cognitive functions: A review of the literature. *Epilepsia* 28:37-45, 1987
16. Beardsley RS, Freeman JM, Appel FA: Anticonvulsant serum levels are useful only if the physician appropriately uses them: an assessment of the impact of providing serum level data to physicians. *Epilepsia* 24:330-335, 1983