

ATEROSKLEROTİK SEREBROVASKÜLER İNFARKTLARDA DİFENİLHİDANTOİNİN ETKİSİ

Yahya Karaman*, Ali Soyuer**, Hatice Paşaoğlu**,
Ali Ö.Ersoy*

Özet: Bu çalışmada 22 serebrovasküler infarktli ve serum Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri düşük olan hastalara Difenilhidantoin (DPH) verilmiştir. DPH uygun dozda ve 2-4 ay süreyle kullanılmıştır. Sonuç olarak bu hastalarda serum HDL-kolesterol seviyesinin önemli derecede arttığı, trigliserid seviyesinin düştüğü görülmüştür. Hastaların Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) kolesterol, total kolesterol ve total lipid değerleri değişmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Serebrovasküler infarkt, difenilhidantoin

Effect of diphenylhydantoin medication in atherosclerotic cerebrovascular infarction

Summary: In this study, diphenylhydantoin (DPH) was given to 22 patients with lower serum High Density Lipoprotein (HDL) cholesterol level and cerebrovascular infarction. DPH was used in sufficient doses for 2-4 months. as a result, it was found out that HDL-cholesterol serum levels increased significantly and triglycerid serum levels decreased in these patients. Low Density Lipoprotein (LDL) cholesterol, total cholesterol and total lipid levels in these patients remained the same.

Key Words: Cerebrovascular infarction, diphenylhydantoin

Serebrovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında önde gelen hastalık grubunu oluştururlar. Görülüş sıklıkları da nörolojinin en önde gelen hastalık grubudur (4,5). Aterosklerotik serebral infarktlar da serebrovasküler hastalıkların başlıca büyük grubunu teşkil etmesi ile her zaman dikkatleri üzerine çekmekte, takip ve tedavisi yeni yeni araştırma konularını beraberinde getirmektedir.

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Bu hastalıkların patogeneğinde serum lipid ve lipoproteinleri bilhassa HDL-kolesterolün serum seviyelerindeki değişiklikler önemli bir rol oynamaktadır (2,6,8). Serebral ateroskleroz sistemik bir özellikle serebral damarları ilgilendirir. Ateroskleroz, özellikle büyük çaplı damarları daha ön planda tutar. Sıklıkla vücutta başlıca önemli olan rol, %24 serbest kolesterol, %17 fosfolipid, %5 trigliseridler birikir. Total plazma kolesterolün %20'si HDL ile taşınmaktadır. Özellikle HDL kolesterol serebral aterosklerotik infarktlarda normalden düşük serum değerleri göstermektedir (2,6,8). Araştırmaların çoğunda aterosklerotik infarktlarda HDL-kolesterol serum seviyelerinde azalma, LDL-kolesterol serum seviyelerinde artıma belirgin risk faktörüdür (2,4,6,8). araştırmacıların çoğu HDL ve LDL kolesterol serum seviyeleri ile total kolesterol serum seviyeleri arasında pozitif, trigliserid seviyeleri arasında negatif bir ilişki göstermişlerdir (7,8,12).

Aterosklerotik serebral infarkt riskinin azaltılıp azaltılamayacağı konusunda pek çok araştırma yürütülmekle beraber hedef HDL-kolesterol seviyelerini arttırmaktır. Bu konuda düşük kalorili diet, fizik aktivite, östrojen hormonları, heparin, cholestiramin, gluthethimid, clofibrat HDL-kolesterol seviyesini artırır (2,4). Difenilhidantoin (DPH) hepatik asit safra sentezini ve safra akışını stimüle ederek lipid prekürsörlerinin emilimini artırır. Hepatik kolesterol sentezini HDL4nin major protein komponenti olan Apo A₁'i artırır ve Apo A₁bütün dokularda kolesteril ester birikimini önlemesi bakımından önemlidir. aynı zamanda karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikülümün stimülasyonu ile HDL-kolesterol sentezinin artmasına yardımcı olmaktadır (3,5,10,11). Difenilhidantoin epilepside nöbetleri engelleyen dozlarda kullanıldığı zaman bariz olarak serum HDL-kolesterol seviyelerinde artmalar husule getirdiği bildirilmiştir (1,3,5,11,13).

Bu çalışmada DPH'nin HDL-kolesterol seviyesini artırıcı özelliğinden yararlanarak aterosklerotik serebral infarktlarda serum lipid değerleri incelenmiş ve serum HDL-kolesterol seviyeleri düşük olan hastalarda ilacın hipoproteinler ve lipidlere etkisini araştırmayı ve aynı zamanda klinik nörolojik değişiklikleri gözlemeyi planladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvurarak yatırılan ve HDL-kolesterol seviyeleri düşük olan 22 serebrovasküler infarktlı hastada yapılmıştır. Çalışmaya alınan bu hastaların hiçbiri daha önce vasküler hastalık geçirmemiş ve özellikle lipoproteinleri değiştirecek herhangi bir ilaç kullanmamışlardır. Kanlar steril enjektörle hastalardan 16 saatlik bir açlıktan sonra alınmıştır. serum lipid, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol çalışmaları yapılmıştır. Hastalara daha sonra 300-400 mg/günde değişen dozlarda DPH tatbik edilmiştir. DPH tatbik edildikten 2-4 ay değişen sürelerden sonra aynı tetkikler yapılmış ve hastaların DPH aldıktan sonra klinik bulguları da tekrar değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızdaki 22 hastanın 13(%59)'u erkek, 9(%41)i kadın olup yaş ortalamaları 55.54 (33-70 yaş) olarak bulunmuştur. Çalışma kapsamına giren 22 hastanın DPH tedavisi öncesi ve sonrası serum lipid ve lipoprotein değerleri Tablo 1'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo I. DPH Tatbik Edilen Aterosklerotik Serebral Infarktlı Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum Lipid ve Lipoprotein Değerleri.

Serum Lipid ve Lipoprotein	n	Tedavi öncesi			SD	Tedavi Sonrası			
		\bar{x}	+	Sx		\bar{x}	+	Sx	
HDL kolesterol	22	35.14	+	2.89	13.5	43.04	+	3.30	15.47
LDL kolesterol	22	121.11	+	8.93	41.9	100.14	+	8.95	41.96
Trigliserid	22	137.18	+	8.93	72.66	106.95	+	8.07	37.83
Total kolesterol	22	183.68	+	8.90	41.76	171.36	+	10.62	49.8
Total lipid	22	763.81	+	30.78	144.36	763.63	+	19.54	91.66

Aterosklerotik serebral infarkt geçiren ve DPH ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum lipid ve lipoproteinleri karşılaştırıldığında: DPH'nin serum HDL-kolesterol değerlerini önemli ölçüde arttırdığı ve serum trigliserid düzeylerini azalttığı tesbit edilmiş, serum LDL-kolesterol, total kolesterol ve total lipid değerlerini istatistiki olarak değiştirmedeği görülmüştür (Tablo I).

Hastaların DPH verilmeden önceki klinik bulguları ve 2-4 ay sürelerde değişen tedavi sonrası klinik bulguları Tablo II'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo II. DPH uygulanan 28 hastada bulguların gözden geçirilmesiyle elde edilen sonuçlar.

Klinik Bulgu	Bulgunun Görüldüğü Hasta Sayısı		Kontrolde Bulgunun Görüldüğü Hasta	
	n	%	n	%
Sağhemiparezi	11	50	9	41
Sol hemiparezi	10	45.5	5	22.7
Hemihipoestezi	10	45.5	1	4.5
Şuur bozukluğu (Koma hariç)	5	22.7	-	-
Mix afazi	2	9	-	-
Optik atrofi	1	4.5	1	4.5
Vertigo	1	4.5	-	-
Ataksi	2	9	-	-
Motor Afazi veya disfazi	2	9	1	4.5
Sensorial afazi	1	4.5	-	-
Konvulzyon	1	4.5	-	-
Mental bozukluk	1	4.5	-	-
Görme bozukluğu (görme alanı, görme keskinliği)	2	9	-	-
Disartri	1	4.5	-	-
Disfazi	2	9	-	-
Dismetri	1	4.5	-	-
Akalküli	1	4.5	-	-
Agrafi (parezi yok)	1	4.5	-	-

Tartışma

Aterosklerotik trombozun neden olduğu serebrovasküler hastalıklarda total lipid, total kolesterol, trigliseridlerin yanında lipoproteinler özellikle HDL-kolesterol serum seviyelerindeki değişiklikler büyük önem arzetmektedir. HDL-kolesterol aterosklerotik bir hastalıkta serum seviyesinde düşük değerler göstermesi ilk defa 1956'da gösterilmiş daha sonra da pek çok araştırmacı tarafından bu durum teyid edilmiştir (4,6,8). Bu çalışmada aterosklerotik serebrovasküler infarktli ve HDL kolesterol seviyesi düşük olan hastalarda DPH'nin etkisini araştırdık.

HDL-kolesterol seviyelerini düşüren faktörler diet, beslenme, oral kontraseptifler, sigara, androjen hormonlar, diazepam, tiazid, nikotinic asit, anabolik steroidler, propranolol ve diğer beta adrenerjik blokerler, progestational ajanlar bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda bu tür ilaç kullananları, obesite ve diabetes mellitus gibi hastalığı olanları araştırma kapsamına almadık.

DPH alan hastalarda serum HDL-kolesterol seviyeleri incelenmiş ve arttığı pek çok araştırmacı tarafından bulunmuştur (1,9-11,13-15). Yine DPH'nin normal kişilerde HDL-kolesterol seviyelerini arttırdığı bulunmuştur (9). Ancak aterosklerotik serebral infarktlarda serum HDL-kolesterol seviyeleri üzerine DPH'nin etkisine dair bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu çalışmamızda bunu inceledik ve önemli olabilecek bulgular elde ettik. Hastalarımızın DPH tatbik edilmeden önceki ve ilaç tatbik edildikten sonraki serum lipid ve lipoproteinlerinden HDL-kolesterol seviyesindeki artış ile trigliserid seviyesinde azalma oldu. Serum LDL kolesterol seviyesindeki artış ve total kolesterol seviyesindeki azalma istatistiki olarak önemsiz bulunurken, serum total lipid seviyesinde önemli değişiklikler gözlemedik (Tablo I).

Araştırmacılar antikonvülsan tedavi gören hastalarda ilaçların HDL-kolesterole etkisini incelediklerinde, serum HDL-kolesterol seviyelerinde en anlamlı artışın DPH ve fenobarbitalin yaptığını bildirmişlerdir. Yapılan araştırmalar antiepileptiklerin karaciğer hücrelerinde endoplazmik retikülümü stimüle ederek mikrozomal enzimlerin aktivitesini arttırdığı bu şekilde HDL-kolesterol serum düzeylerinden artma ile iskemik bir hastalığa antiaterojenik olarak engel olmasının mümkün olacağını, mevcut risk faktörünü bu şekilde ortadan kaldıracabileceğini belirtmiştir (5,1,3,10,11,13-15). Bizim çalışmamızda da DPH'nin HDL-kolesterol seviyesini arttırdığı görülmüştür (Tablo I). Yine bu çalışmada serum LDL-kolesterol seviyesinde azaltıcı bir etki görülmesine rağmen bunun istatistiki bir önemi olmadığı görülmüştür (Tablo I).

Berlit (1), Luoma (10), Nikkila (14) DPH'nin serum trigliserid seviyesini arttırdığını bildirmişlerdir. Buna karşın Heldenberg (5), Pelkonen (15) ise serum trigliserid seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda serum trigliserid seviyesi anlamlı olarak azalmış değerlerde bulunmuştur (Tablo I).

Çalışmalarda serum total kolesterol artışını hepatik mikrozomal 3-OH metyl glutaryl Co A redüktaz aktivitesinin ilk 6 haftada daha çok olduğunu, buna paralel olarak artışlar görüldüğü belirtilmiştir (1,4,10). HDL-kolesterol serum seviyesindeki artışın geçişi olmadığı ve ilk 6 ile 10 haftada başladığı daha sonraları da devam ettiği belirtilmiştir (1,10). Berlit (1), Nikkila (14), Pelkonen (15) gibi araştırmacılar total kolesterolde artışı antikonvülsan 3 aylık tatbikle belirgin bir total kolesterolde azalma tesbit etmiştir. Biz çalışmamızda serum total kolesterol seviyelerinde azalma, tesbit ettik. Bunun nedeni toplumlararası beslenme farklılıkları ve DPH'nin karaciğerde değişik bir cevabı şeklinde yorumlamak mümkündür veya DPH'nin hepatik kolesterol sentezini arttırmadaki zamanın yetersiz oluşu şeklinde yorumlanabilir.

Total lipid serum değerleri tek başına DPH veya başka bir ilaç etkisiyle araştırmaların hiçbirinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (1,3,10,11,14,15). Bizim çalışmamızda da serum total lipid değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadı.

Yapılan araştırmalarda serum HDL-kolesterolün DPH tesiriyle artmasından başka diğer lipid ve lipoproteinler üzerine etkisi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bunun nedeni DPH kullanmada sürenin değişik olması, değişik antikonvülsan ilaçların kullanılması olabilir. Biz araştırmamızda aterosklerotik serebral infarkt tanısı koyduğumuz hastalara DPH verdikten sonra 2-4 aylık bir sürede birer defa serumda ilaç düzeyine ve lipid, lipoprotein seviyesine

baktık. Bunu daha sık periodlarla ve daha uzun bir sürede yaptığımızda daha anlamlı sonuç çıkabileceği kanısındayız. Bunda hastalarımızın sosyo-kültürel seviye düşüklüğü ve kısıtlı laboratuvar imkanları rol aynamaktadır. Bazı araştırmalardan farklı sonuçlar elde etmemizde bunlar değişken faktör olabilir.

Sonuç olarak aterosklerotik serebral infarktlarda antiepileptik ilaç olan DPH'nin serum HDL-kolesterol seviyelerini anlamlı olarak artırdığını tesbit ettik. Diğer lipid ve lipoproteinler üzerine antiaterojenik etkilerini gördük. Bu arada DPH'nin serebral infarktli hastaların klinik durumlarına da etkili olduğunu gözledik. İlaç tatbik edilmeden önce ve ilaç tatbik edildikten sonraki klinik durumlarına göz attığımızda önemli ölçüde klinik iyileşmeler görülmektedir (Tablo II). Bu durum DPH'nin etkisinden mi, yoksa serebral infarktın spontan iyileşmesinin bir sonucu mu olduğuna dair karar verdirici bir çalışma yapmadık. ancak bu ilacın kan tablolarında önemli bir şekilde anti aterojenik bir değişiklik yaptığı da göz önüne alınırsa klinik ile uyum yaptığı ve klinikteki iyileşmelerde etkisinin anlamlı bir şekilde olduğunu belirtebiliriz. aterosklerotik serebral infarktlarda DPH'ni kullanabileceğimizi, ayrıca cerebral ateroskleroz riski olan hastalarda profilaktik olarak kullanabileceğimizi sanmaktayız. Bu konunun daha ileri araştırmalarla incelenmesini ve yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Berlitz P, Krause KH, Heuck CC, Schellenberg B: Serum lipids and anticonvulsants. *J Acta Neurol Scand* 66: 328-334, 1982.
2. Carew E, Ayes SB, Steinberg D: A mechanism by which high density lipoproteins may slow down to atherogenic process. *Lancet* 1: 1313-1317, 1986.
3. Dastur DK, Dave UP : Effect of prolonged anticonvulsant medication in epileptic patients. *J Epilepsia* 28 (2):147-159, 1987.
4. Gordon DJ, Pelkonen R : Role of high density lipoprotein and triglycerides in atherosclerosis. risk and prevention. *J End and Metab Clin Nort Am* 19(2):299-311, 1990.
5. Heldenberg MD, Harel SMD, Holtzman MD, Lovtow O, Tamir I : The effect of chronic anticonvulsants therapy on serum lipids and lipoprotein in epileptic children. *J Neurol* 33: 519-528, 1983.
6. Hollanders PD, Shafer J, Burton P : Serum lipid changes following to completed stroke syndrome. *J Postgrad Med* 51: 386-389, 1975.
7. Jurgens G, Költringer P: Lipoprotein in ischemic cerebrovascular disease. A new approach to assessment of risk for stroke. *J Neurol* 37:513-515, 1987.
8. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP: Role of lipids and lipoprotein fraction in assessing atherogenesis. The Framingham Study. *J Prof Lipid Res* 20: 339-348, 1981.

9. Livingston S : Phenytoin and serum cholesterol. **J Brit Med** 1: 586, 1986.
10. Luoma PV, Reunanen MI, Sotaniemi EA: Change in serum triglycerid and cholesterol levels during long-term phenytoin treatment for epilepsy. **J Acta Med Scand** 206:229-231, 1979.
11. Luoma PV, Myllyla VV, Sotaniemi EA : Plasma high density lipoprotein cholesterol in epileptic treated with various anticonvulsants. **J Eur Neurol** 19:67-72, 1980.
12. Mendez I, Hachinsky V, Wolfe B: Serum lipids after stroke. **J Neurol** 37:507-511, 1987.
13. Neil BO, Callaghan N, Stapleton M, Molley W : Serum elevation of high density lipoprotein cholesterol in epileptic patients taking phenytoin or carbamazepine. **J Acta Neurol** 65:104-109, 1983.
14. Nikkila EA, Kaste M, Ehnholm C, Viikari J: Elevation of high density lipoproteins in epileptic patients treated with phenytoin. **J Acta Neurol Scand** 204:217-520, 1987.
15. Pelkonen R, Fogenhalm R, Nikkila EA : Increase in serum cholesterol during phenytoin treatment. **J Brit Med** 4:85, 1975.