

Difenilhidantoinin Periferik Sinirlere  
Etkisinin Klinik ve Elektromiyografik  
Araştırılması\*

Dr. Nurhan İlhan\*\*, Dr. Ayfer Ülkü\*\*\*

ÖZET:

31 epileptik vakada, difenelhidantoin (DPH) in periferik nöropati oluşturma oranı, elektrofizyolojik ve klinik verilerle ortaya konmaya çalışıldı. 2 yıl gibi kısa bir süre ilaç kullanılmasının bile genellikle en azından subklinik düzeyde polinöropati oluşturabildiği görüldü. Polinöropatinin patogenezi, literatür bilgileri ile birlikte tartışıldı.

SUMMARY:

Effects of Diphenylhydantoin On Peripheral  
Nerves-Clinical and Electrophysiological Study.

By using clinical and electrophysiological data, this study was carried out to detect the rate of peripheral neuropathy caused by diphenylhydantoin in 31 epileptic patients. It was seen that subclinical polineuropathy at least, might occurred in the patients who had been taking the drug for a short period, such as 2 years time. Pathogenesis of polineuropathy was discussed in the light of the relevant literature.

---

\* : Bu çalışma XIV. Ulusal Psikiatri ve Nörolojik Bilimler Kongresinde sunulmuştur. Magosa -1978.

\*\* : S.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi; Yard. Doç. Dr.

\*\*\* : E.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi; Prof. Dr.

---

**GİRİŞ:**

Difenilhidantion, 1938 yılından beri epilepsi tedavi alanında başarı ile kullanılmaktadır. Ancak, jinjiva hipertrofisi, anemi, lökopeni, ataksi, nistagmus, diplopi, konvülziyonların sıklaşması, başağrısı başta olmak üzere, birçok yan etkisinin olduğu geçen zaman içinde iyice anlaşılmış bulunmaktadır. 10 yıldan beri de periferik sinirlere etkisi değişik ülkelerde araştırma konusu olmaktadır.

Bu çalışmada değerli bir antikonvülzan olan difenilhidantoinin gerek klinik gerek elektromiyografik düzeyde, ne ölçüde polinöropatiye sebep olduğunu saptamak amaçtır. Bu arada difenilhidantoin polinöropatiye sebep olurken, doz, kullanım süresi, hastanın yaşı gibi parametrelerin rolünün ne olduğu araştırılmak istenmiştir.

**MATERYEL ve METOD:**

Araştırmamızda Çocuk Nörolojisi ve Epilepsi polikliniğine kayıtlı ve kliniğimizde (E.Ü.T.F.Nöroloji Kliniği) yatan hastalar arasından seçilen, 2 yıldan fazla süre DPH kullanıldığı belirlenen ve epilepsi tanısı almış hastalar alınmıştır. Vaka seçiminde, diabet, alkolizm, renal yetmezlik ya da malnutrisyon gibi bir etiyoloji ya da laboratuvar bulgusu olan hastalar incelemeye alınmamıştır. Hastalarda, klinik ve nörolojik muayene yanında, rutin olarak hemogram, açlık kan şekeri, ionogram, karaciğer fonksiyon testleri bakılmış, kemik grafipleri incelenmiş, elektrofizyolojik testler uygulanmıştır.

**Elektrofizyolojik Yöntemler:**

Hastalara uygulanan elektrofizyolojik yöntemimiz, üst ve alt ekstremitelerin kök ve uç kısımlarına yapılan iğne elektromiyografisi ile Nervus Medianus, Nervus Ulnaris ve Nervus Fibularisin motor iletiminin araştırılmasıdır.

İğne elektromiyografisi hastaların üst ve alt ekstremitelerinin kök ve uç kısımlarına uygulanmıştır. EMG de elde edilen sonuçlar tablolarda ayrıntılı olarak gösterilmiş, elektrofizyolojik izlenim de ayrıca belirtilmiştir. Her hastada 3 ile 6 kasın durumu araştırılmış, elde edilen spontan aktiviteler, elde ediliş yoğunluğuna göre +++,++, ya da + biçiminde kantitatif olarak değerlendirilip sonuca varmada bu örnekler dikkate alınmıştır. EMG bulgularının sonuçlara göre, vakalarda spontan aktivite (fibrilasyon ve pozitif dalga) kaydedilmiş, bunun yanında polifazik motor ünitler de görülmüşse, vakadaki elektrofizyolojik bulgular nörojenik tutuluş olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanında periferik sinirlerin motor ve duysal iletim hızı değerleri, yetişkinler için normal sınırlarına göre değerlendirilmiş, bu sınırın altında kalanlar normal limitin altında olarak kabul edilmiştir. Çocuk vakalarda ise kliniğimizde yapılan ve toplumumuzun normal çocuklarına uygulanan normlar kriter olarak alınmıştır.

N.Medianus, N.Fibularis ve N.Ulnaris sinirlerinin deriye yakın olan kısımlarından, proksimal ve distal olarak, saniyede 1 frekanslı elektrik şoklarla uyarılmıştır. Uyarım için yüzeysel bipolar elektrodlar kullanılmıştır.

#### BULGULAR:

Bütün vakalar 4 grup halinde toplanmıştır.

A<sub>1</sub> Grubu: 5-12 yaşlar arasındaki 12 vakayı kapsamakta olup, yaş ortalaması 8,2 dir. Vakaların ikisi dışında tümü ilacı optimal dozda kullanmışlardır. Bu grupta sadece 2 vakada subjektif yakınma bildirilmiş olup, birinde arasıra ellerinde uyuşukluk, diğesinde sağ elinde zaman zaman uyuşma olduğu ifade edilmiştir.

A<sub>2</sub> Grubu: Bu grup 16-45 yaşlar arasındaki 19 vakayı kapsamaktadır. Yaş ortalaması 26,5 dur. Bu hastalarda DPH alım

süresi 4-17 yıl arasında değişmekte olup bunların 6 sı 5 yılın altında diğerleri 5 yılın üzerinde ilâç kullanmışlardır. Subjektif yakınma olarak sadece 3 vaka ellerde uyuşukluk tanımlamıştır.

B<sub>1</sub> Grubu: 5 yıldan fazla süre DPH kullananların oluşturduğu bu grup 6-17 yıldır ilâç almış 16 vakayı kapsamaktadır. Bu vakalar 10-45 yaşlar arasında olup 1 vaka dışında hepsi ilâcı optimal düzeyde kullanmışlardır.

B<sub>2</sub> Grubu: 5 yıldan az süre ile DPH kullanmış 15 vakadan oluşan bu grupta en az ilâç kullanım süresi 2 yıldır. Günlük DPH dozu 2 vakanın dışında bütün vakalarda optimaldir. Hiçbirinde subjektif yakınma belirtilmemiştir.

Sonuçta şu bulgular elde edilmiştir: DPH kullanan hastalarımızda derin tendon reflekslerinin azalması, subklinik polinöropatinin bir belirtisi olarak kabul edilmiş ve tüm hastalarımızın % 48 inde (15 vaka) derin tendon reflekslerinde azalma saptanmıştır. Bu bulgu, 5-12 yaş hastalarının oluşturduğu grupta % 75 oranında saptanırken, olgun hastaların meydana getirdiği grupta % 36 oranında bulunmuştur. Yani çocuklarda ilaca bağlı polinöropati bulgularının erişkinlere göre daha çok daha sık görüldüğü ortaya konmuş olmaktadır.

İlâç kullanma süresi ile klinik polinöropati bulguları arasındaki ilişki yönünden 2-5 yıl ile 5 yıldan fazla ilâç kullananlarda derin tendon reflekslerinin azalması iki grupta birbirinden farklılık göstermişlerdir. Bu durum DPH ile ortaya çıkan derin refleks değişikliklerinin 2 yıldan sonra belirli bir oranda gelişim gösterdiği, daha sonraki devrede bu gelişimde herhangi bir değişiklik olmadığını ortaya koymaktadır. Diğer bir deyişle, subklunuk polinöropati bulgularının oluşması için ilacın 2 yıl kullanımı yeterli olmaktadır.

Elektromiyografik olarak araştırılan periferik sinirlerdeki motor iletim yavaşlık oranı çocukların oluşturduğu

grupta erişkinlere göre belirgin bir fazlalık göstermişlerdir. Bütün vakalarımızı yapan 31 hastamızın 13 ünde (%25) orta ve ileri derecede olmak üzere motor sinirlerde iletim yavaşlaması saptanmış, bunlardan 5'i çok belirgin oranda bulunmuştur.

5 yıldan daha uzun süre DPH kullanan hasta grubunda, 5 yıldan az ilâç alanlara göre daha belirgin sayıda motor sinirlerde iletim yavaşlaması gözlenmiştir. Böylece ilâcın kullanma süresi ile motor sinir iletim yavaşlaması arasında bir paralelizm ortaya konmaktadır.

31 vakamızın 30 unda (%98) EMG de polifazik motor ünitler, 26 sında (% 83) denervasyon potansiyelleri ortaya çıkmıştır. EMG de denervasyon bulguları ile birlikte polifazik motor ünitler 5 yıldan fazla ve bu süreden daha az ilâç kullananlarda aynı oranda bulunmuştur.

Bu gruplara ait elektrofizyolojik bulgular sırasıyla Tablo I,II,III,IV de verilmiştir.

TABLO I: GRUP A<sub>1</sub>

VAKA NO	CİNS	YAŞ	İletim hızı(m/sn)			DENERVASYON	POLİFAZİK MÜP
			MEDIAN S.	ULNAR S.	FİBULAR S.		
1	E	5	68	68	56	+	+
2	E	5	42	50	46	+	+
3	E	5	67	57	27*	+	+
4	E	6	44	51	58	+	-
5	E	6	50	63	43	+	+
6	K	7	44		40*	+	+
7	K	9	40*	66	47	+	+
8	E	9	47	64	46	+	+
9	K	9	50	68	52	+	+
10	K	10			55	+	+
11	E	12	37*	53	33*	+	+
12	K	13	65	58	44	+	+

TABLO II: Grup A<sub>2</sub>

VAKA NO	CİNS	YAŞ	İletim hızı(m/sn)			DENERVASYON	POLİFAZİK MÜP
			MEDIAN S.	ULNAR S.	FİBULAR S.		
13	E	16	65	58	44	+	+
14	E	16	41*	66	43	+	+
15	K	16	51	52	43	+	+
16	K	17			43	-	+
17	K	18	52	55	45	+	+
18	E	18	44	56	43	+	+
19	K	18	56	59	45	+	+
20	K	20	50	61	43	+	+
21	K	22	43	64	40*	+	+
22	K	23	37*	51	39*	-	+
23	E	23	60	67	50	+	+
24	K	25	51	70	41*	+	+
25	E	28	49	54	68	+	+
26	E	32	41*	46	40*	+	+
27	E	37	55	53	uyartıla- madı	-	-
28	K	42			53	-	+
29	K	44	54	56	42*	+	+
30	E	45			55	-	-
31	K	45	47	69	50	+	+

TABLO III: Grup B<sub>1</sub>

VAKA NO	CİNS	YAŞ	İletim hızı(m/sn)			DENERVASYON	POLİFAZİK MÜP
			MEDIAN S.	ULNAR S.	FİBULAR S.		
27	E	37	55	- Uyanmadı		-	-
28	K	42			53	-	+
24	K	25	51	70	41*	+	+
20	K	20	50	61	43	+	+
22	K	23	37	51	39*	-	+
12	K	13	65	58	44	+	+
25	E	28	49	54	68	+	+
26	E	32	41*	46	40	+	+
31	K	45	47	69	50	+	+
11	E	12	37	53	33*	+	+
10	K	10			55	+	+
14	E	16	41*	66	43	+	+
29	K	44	54	56	42*	+	+
19	K	18	56	59	45	+	+
23	E	23	60	67	50	+	+
21	K	22	43	64	40*	+	+

TABLO IV: Grup B<sub>2</sub>

VAKA NO	CİNS	YAŞ	İletim hızı(m/sn)			DENERVASYON	POLİFAZİK MÜP
			MEDIAN S.	ULNAR S.	FİBULAR S.		
5	E	6	50	63	43	+	+
8	E	9	47	64	46	+	+
17	K	18	52	55	45	+	+
7	K	9	40*	66	47	+	+
9	K	9	50	68	52	+	+
13	E	16	65	58	44	+	+
15	K	16	51	52	43	-	+
16	K	17			43	-	+
18	E	18	44	56	43	+	+
30	E	45			55	-	-
3	E	5,5	67	57	27*	+	+
4	E	6	44	51	58	+	-
2	E	5,5	42	50	46	+	+
1	E	5	68	68	56	+	+
6	K	7	44		40*	+	+

**TARTIŞMA ve SONUÇ:**

Difenilhidantoin grubu ilâçların epilepsi tedavisinde ortaya konması ilk kez 1938 yılında Merrit ve Putman tarafından gerçekleştirilmiş ve o tarihten bu yana difenilhidantoin grubu ilâçların bu hastalığın tedavisinde tartışma götürmez, değerli bir yeri olagelmıştır (1). İlacın ilk sunulduğundan bu yana DFH in değişik sistemlere toksik etkisi olduğu, bunlar arasında santral sinir sistemi ve hemopoetik sisteme olan kötü etkileri de bilinmektedir.

Doza bağlı olarak belirtilen santral sinir sistemi bulguları arasında vertigo, tremor, ataksi, nistagmus ve baş ağrısının 200-600 Mg/gün dozlarda ortaya çıktığı ilk kez 1938 de Merrit ve Putman tarafından bildirilmiştir (1).

Difenilhidantoinin insan periferik sinirleri üzerine olan direkt toksik etkisinin gösterilmesi 10 yıllık bir geçmişe dayanmaktadır. 1968 yılında Lovelace ve Horwitz ve Hopt (2); 1971 de Birket-Smith ve Krogh (13), 1972 de Decastro ve ark.; 1974 de Encinoza ile Eisen ve ark. (3-4) yaptıkları yayınlarında DPH in insanda periferik sinirler üzerine toksik etki yaptığını ortaya koymuşlardı. Hayvan deneyleri ile bunlarda DPH in periferik sinirlere olan toksik etkileri insanınkinden daha önce gösterilmiş olup, 1949 yılında Toma, 1951 de Korey, 1958 de ise Morrel ve arkadaşlarının bu konuya ilişkin bildirimlerine rastlamaktayız (5,6).

Daha sonraki yıllarda ise Chokroverty ve Sayeed, 10 yıldan fazla süre ile DPH kullanan ve serum DPH düzeyi 20 mg/ml den fazla olan epileptik vakaların posterior tibial sinirlerinde, motor sinir iletiminin anlamlı derecede azalmış olduğunu bildirmekteydiler (7). Ayrıca Dobkin 1977 de DPH nin reverzibl subakut periferik nöropati yaptığını (8), Direkze ve Fernand (1977) ise DPH tedavisi sırasında geçici ön boynuz hücresi disfonksiyonu olduğunu bildirmişlerdir (9).



DPH alan hastalarda, klinik olarak poliröropati bulgularının ortaya çıkış oranı, bu konu ile ilgili yayınlarda değişkenlik göstermektedir. Lovelace ve Horwitz in 1968 deki serilerinde 5 yıldan fazla bu ilacı alan 50 vakanın 9 unda (%18), patella ve aşil arefleksisi bildirilmiştir. Yine bu vakaların 5 inde (%10) vibrasyon, 2 sinde (%4) pozisyon ve dokunma duyularında, değişen derecelerde azalma saptanmıştır (2). Eisen ve ark. nın 1974 de yayınladıkları seride 45 vakanın 12 sinde (%27) aşil arefleksisi ve 8 vakada da duyu bozukluğu ortaya konmuştur (3). Chokroverty ve Sayeed ise 25 serilik vakalarının sadece 3 ünde (% 8.5) aşil arefleksisi gördüklerini belirterek saptadıkları polinöropati oranının Lovelace ve Horwitz ile Eisen ve ark. larının yayınladıkları serilerdekine kıyasla daha düşük bulduklarına vurgu yapmaktadırlar (7).

DPH alan hastalarda, periferik nöropatinin ortaya çıkma oranının Lovelace ve Horwitz tarafından yapılan araştırmada, % 18 civarında olduğu belirtilmektedir (2). Chokroverty ve Sayeed ise kesin bir rakam belirtmemekle beraber bu gibi durumlarda, periferik nöropatinin çok ender olduğunu öne sürmektedir (7).

DPH tedavisi süresince periferik sınırlarda nöropati gelişmesi ile ilacın alışı süresi arasındaki ilişkiye ait literatürde değişik yayınlar olmasına karşılık, genellikle birleşen ortak yan, ilacın alım süresi ile bir doğru orantı olduğu biçimindedir.

Bu konu ile ilişkili olarak, Lovelace ve Horwitz (1968), Castro ve ark. (1972), Encinoza (1974) ile Eisen ve ark. (1974), uzun süreli DPH alımından sonra periferik sinir disfonksiyonunun belirlediği vakaları bildirmişlerdir (10,11). Lovelace ve Horvitz, DPH kullanan 50 vakada yaptıkları araştırmada nöropatinin gelişmesinin, DPH süresine bağlı

olduğunu, ancak günlük ilaç dozu ile nöropati gelişmesi arasında bir ilişki kurulamadığını belirtmektedirler (2). Ayrıca bu yazarlar, elektrofizyolojik çalışmalarda, median, ulnar, peroneal ve posterior tibial motor sinirlerin iletim hızlarında önemli yavaşlamalar bulmuşlar, 5 yıldan fazla ilâç kullananlarda ise, median ve ulnar duysal distal latans yavaşlamaları saptamışlardı. Ayrıca vakaların büyük kısmında distal kaslarda aktif denervasyon bulguları görülmüş ve alt ekstremitelerdeki bulgular, üste göre daha belirgin bulunmuştu.

Eisen ve ark.ise 10 yıldan fazla süre ilâç kullanmış olan 45 vakadaki araştırmalarının sonunda, bu vakalarda, özellikle alt ekstremitelerinde duysal elektrodyagnostik değişiklikler ortaya koymuşlardı (3). Buna karşılık Brumlik ve Moretti, 3 ay-25 yıl süre ile, günde 200-400 mg. DPH alan hastaların median motor ve duysal iletimlerinde normale oranla bir fark olmadığını bildirmektedirler (12). Encinoza, 2,5-9 yıl arasında DPH tedavisi uygulanmış 300 hastanın % 52 sinde periferik sinir iletim hızlarında yavaşlama bulmuş ve bunlar arasında 4 yıldan uzun süre ilâç kullananlarda tutuluş insidensinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (4). Chrokroverty ve Sayeed ise 10 yıldan fazla ilâç kullanan vakalarında posterior tibial sinir motor iletiminde bir tutuluşu ortaya koymuşlardır (7). Hopf (1968), Birket-Smith ve Krogh (1971), kısa süreli toksik dozda DPH almış olan vakalarında reverzibl periferik sinir disfonksiyonu tanımlamışlardır (13).

DPH in periferik sinir sistemine etkisi, literatürde bildirilen vakalardan anladığımıza göre, kalıcı olmayıp ilâç kesilince geri dönen niteliktedir. Dobkin, DPH ile meydana gelen, subakut reverzibl periferik nöropatiden söz etmemektedirler (8,3). Direkze ve Fernando ise bu tedavi sırasında ortaya çıkan geçici ön boynuz tutuluşu tanımlamaktadırlar (9). Vakalarımızın içinde saptadığımız polinöropati belirtileri klinik

olmaktan çok subklinik özellik taşımaktaydı. Dolayısı ile klinik olarak henüz manifest olmamış polinöropati belirtileri nedeniyle vakalarımızda epilepsileri kontrol altında tutan bu etkili ilacı kesme ihtiyacı doğmadı. DPH alan hastalarda elektrofizyolojik verilerle polinöropati bulgularının ortaya konması ilk kez 1968 yılında Lovelace ve Horwitz tarafından belirtildikten sonra DeCastro ve ark. (1972), Encinoza (1974) ile Eisen ve ark. (1974) da bunu kanıtlar nitelikte uzun süre DPH kullanımı ile ortaya çıkan periferik sinir fonksiyon bozukluklarına ait yayınlar yapmışlardır (10,11). Lovelace ve Horwitz (1968), DeCastro ve ark. (1972) ile Eisen ve ark. (1974) yaptıkları bildirilerde üst ekstremitelerde sinir iletim hızındaki yavaşlama ve uzamış distal motor latans tanımlamışlardır. Chokroverty ve Sayeed (1975) ise uzun süreli DPH kullananlarda posterior tibial sinirde motor sinir iletimini önemli derecede azalmış olarak bulduklarından sözetmektedirler (7).

1968 yılında Lovelace ve Horwitz, DPH kullananlarda yaptıkları klinik ve elektrofizyolojik araştırmada bu vakalarda sinir iletim bozukluğu, refleks kaybı ve nöropati gelişimi arasında bir ilişki bulduklarını belirterek bunları daha çok 10 yılın üzerinde ilaç kullananlarda gördüklerini vurgulamışlardır (2).

Encinoza (1974)'nın 300 vaka üzerinde yaptığı çalışmada bunların 156 sında EMG'de anormal bulguların elde edildiğini bildirmiştir. Patolojik bulgular en sık olarak (%44) median sinirin distal sensoriyel latansında dikkati çekmiştir. Bunu fibüler motor (%36), posterior tibial motor (%34), median motor (%10) ve ulnar motordaki (%10) iletim bozuklukları izlemektedir. Pek az vakada da sadece distal duysal latans bozukluklarının olduğunu da aynı yazar işaret etmektedir. Sonuç olarak yazar 1/3 vakada fibüler ya da posterior tibial sinir iletim bozukluğu gözlemlendiğini, fakat en yaygın bulgunun median

sinir duysal iletim anormalliği olduğunu vurgulamaktadır. Median ve ulnar motor iletiminin çok ender bozulduğu da aynı yazarca belirtilmektedir (4).

Eisen ve ark. (1974) yaptıkları çalışmada 10 yıldan fazla DPH kullanmış 45 vakanın % 26 sında iğne elektromiyografisi ile aksonal dejenerasyon tipinde değişmeler gözlenmiştir. Hastalarda fibular sinirde motor, sural sinirde duysal iletimler araştırılmış, bunlarda az olmakla birlikte önemlice bir yavaşlamanın olduğu gösterilmiştir (3).

DPH in periferik sinirlere olan etkisi konusundaki patojenik açıklamaların değişik görüşlerle farklı biçimde yorumlanmaları henüz geçerliliğini sürdürmektedir. Bu olaydaki patojenik açıklamaların tam olabilmesi için daha ileri nöropatolojik ve biyokimyasal çalışmaların yapılması gerekliliğinde birçok yazar birleşmektedir. Lovelace, bu vakalarda müskülökütanö ve anterior tibial sinir, Dyok ise sural sinir biyopsilerinin incelenmesi gerekliliğini öne sürmektedirler. Lovelace ve Horwitz'e göre hastalarda sinir iletiminin yavaşlaması, segmental demiyelinizasyon olarak düşünülebilir (2).

Lovelace ve Horwitz, inceledikleri DPH alan vakalarda, nöropatinin aksonal tip dejenerasyon olduğunu söylerken, bu vakalarda bir başka olasılığın, DPH in nöronun veya Schwan hücrelerinin ya da miyelinin metabolitlerine karışarak nöropati doğurabileceğini de var saymaktadırlar (2).

Eisen ve ark. da DPH in periferik sinirler üzerine yaptığı etkiyi, aksonal dejenerasyon olarak kabul ederken, Chokroverty ve Sayeed, DPH tedavisi sırasında periferik sinir disfonksiyonu ile serumfolat düzeyleri arasında ilişki olmadığı konusunda Lovelace ve Horwitz ile birleşmektedirler (3,7).

Bizim vakalarımızda, periferik sinirlerin elektrofizyolojik araştırmasında, büyük oranda fibrilasyon ve pozitif dalga biçiminde denervasyon bulguları ile polifazik potansiyellerin

varlığına karşın, iletim hızlarının bir kısım vakada ılımlı azalışı, bir kısımda da normal kalışı gözönüne alınırsa, vakalarımızdaki patolojik fenomenin aksonal tip dejenerasyon olduğu sonucu çıkarılabilir. Bu kanı, Lovelace ve Horwitz ile Eisen in patogenez düşüncelerine uymaktadır (3,2). Ayrıca çalışmamızdan subklinik polinöropatinin ortaya çıkması için 2 yıl gibi kısa bir süre difenilhidantoin kullanımının yeterli olduğu sonucu çıkmaktadır.

#### KAYNAKLAR:

- 1- MERRİT, H.H. and PUTNAM, T.J.: Sodium diphenylhydantoin in treatment of convulsive disorders: toxic symptoms and their prevention. Arch. Neurol. Psychiatr., Chicaco, 42, 1053-1058, 1939.
- 2- LOVELACE, R.E., and HORWITZ, S.J.: Peripheral neuropathy in long term diphenylhydantoin therapy. Arc. of Neurology, 18, 69-77. 1968.
- 3- EISEN, A.A., WOODS, J.F. and SHEROPIN, A.L.: Peripheral nerve function in long therapy with diphenylhydantoin. Neurology Minneap., 24, 411-417, 1974.
- 4- ENCİNOZA, O.: Nerve conduction velocity in patient on long term diphenylhydantoin therapy. Epilepsia, 15, 147-154, 1974.
- 5- KOREY, S.R.: Effect of Dilantin and Mesantoin of the giant axon of the squid, Proc. Sos. exp. Biol. Med. 76, 297-299, 1951.
- 6- MORRELL, F., BRADLEY, W. and PTASHNE, M.: Effect of diphenylhydantoin on peripheral nerve. Neurology, Minneap, 8, 140-144, 1958.

- 7- CHOKROVERTY,S. and SAYEED,Z.A.: Motor nerve conduction study in patient on hydantoin therapy. Journal of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry. 38, 1235-1239, 1975.
- 8- DOBKIN,B.H.: Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin. Archives of Neurology,34,189,1977.
- 9- DIREKZE,M. and FERNANDO,P.S.L.: Transient anterior horn dysfunction in diphenylhydantoin therapy.European Neurol. 15,131-134, 1977.
- 10- EADRIE,M.J., THYRER,J.H.: Hydantoin anticonvulsants. Anticonvulsant Therapy. Pharmacological Basis and Practise. 35-78, 1974.
- 11- LIVINGSTON,S.: Anticonvulsant Drugs. Drug therapy for epilepsy. Charles C Thomas. Publisher. Springfield. Illinois. U.S.A. 29-64, 1966.
- 12- BRUMLIK,J. and MORETTI,L.: The effect of diphenlhydantoin on nerve conduction velocity.Neurology.Minneap.,16,1217, 1218, 1966.
- 13- BIRKET-SMITH,E. and KROGH,E.: Motor nerve conduction velocity during diphenylhydantoin intoxication. Acta. Neurol. Scandinav. 47, 265-271, 1971.