



Yeni Tanı Almış Erişkin Yaş Epilepsi Hastalarında İki Yıllık Prognozun Prospektif Olarak İncelenmesi

Ebru Apaydın Doğan*, Berrin Aktekin*, Yeşim Şenol**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Antalya

**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi AD. Antalya

Amaç: Yeni tanı almış erişkin yaş hasta grubunda iki yıllık takip döneminde nöbet rekürrensini etkileyen prognostik faktörlerin saptanması.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla epileptik nöbet ile başvuran veya nöbet sayısı bilinen, yaşları 24 ile 79 arasında olan toplam 106 hasta (62 erkek, 44 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki yıl boyunca prospektif olarak takip edildi. Bu süreçte hastaların nöbet öyküsü, nörolojik muayeneleri, laboratuvar bulguları, nöbet tipleri, elektroensefalografi (EEG) anormallikleri ve nörogörüntüleme bulguları değerlendirilmeye alındı. Hastalar, her iki ile altı ayda bir, rutin kan analizleri ve EEG sonuçları ile takip edildiler. Bu şekilde nöbet rekürrensini etkileyebilecek olası prognostik faktörlerin saptanması planlandı. Hastalar halen kliniğimizde takip edilmektedir.

Bulgular: Nöbet tipi motor bulgulu basit parsiyel olan hasta grubunda rekürrens oranı diğer nöbet tiplerine göre daha yüksek olarak saptandı (%66,7).

İlk başvurunun status şeklinde olması, epileptiform EEG anormalliğinin varlığı (rekürrens oranı %56,5), başvuru anındaki nöbet sayısı (başvuru anındaki nöbet sayısı birden fazla olan hastaların rekürrens oranı %54,3), eşlik eden psikiyatrik ve/veya sistemik hastalıkların olması prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler olarak saptandı. Semptomatik epilepsi nedeni ile takip edilen hastalardaki rekürrens oranı uygun tedavilere rağmen daha yüksekti (%64,8). Kriptojenik epilepsi grubundaki rekürrens oranı %37,5 iken, idiyopatik epilepsi hastalarında relaps görülmedi.

Sonuç: Semptomatik epilepsi, epileptiform EEG anormalliği, nöbetlerin status ile başlaması, eşlik eden psikiyatrik ve/veya sistemik hastalıkların varlığı, nöbet tipi, başvuru anındaki nöbet sayısı nöbet rekürrensini etkileyen temel nedenler olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, Prognoz, Rekürrens, Nöbet tipi

Prognosis of Newly Diagnosed Epilepsy in Adult Patients : a Two-Year Prospective Follow-up Study

Objective: To assess the prognosis of newly diagnosed epilepsy prospectively over a two year period in an adult patient population.

Material and Method: 106 patients (62 male, 44 female, 24-79 years) with newly diagnosed epilepsy or new onset seizures were enrolled in this prospective observational study. The history, neurological examination, laboratory tests, electroencephalography (EEG), provoking factors, neuroimaging findings and seizure types were taken into account . Patients are currently being followed at our outpatient clinic. Prognosis in terms of remission was determined by following up the patients each two or six months after the index seizure.

Results: Patients with simple partial seizures were found to have a higher recurrence rate (66,7%) than the patients with other seizure types.

Poor prognostic factors for seizure recurrence were; admittance with status epilepticus, having epileptiform EEGs (recurrence rate 56.5%), number of seizures at the admittance (patients with more than one seizure at the admittance had a recurrence rate of 54.3%) and having concomittant psychiatric and/or systemic diseases.

Patients with symptomatic epilepsy experienced more recurrent seizures (64.8%) than the other groups despite optimal therapy. Recurrence in the cryptogenic group was 37.5% and no relapse was observed in the idiopathic group.

Conclusion: In our study, the relevant factors for seizure recurrence were; symptomatic epilepsy, epileptiform EEG abnormalities, presentation with status epilepticus, concomittant psychiatric/systemic diseases, seizure type and the seizure number(s) at the admittance .

Key Words: Epilepsy, Prognosis, Recurrence, Seizure type

Epileptik nöbetler nöronların artmış uyarılabilirliği sonucu ortaya çıkan çeşitli davranış, duyu, hareket veya anlama bozukluklarının gözlemlendiği bir klinik durumdur. Tüm dünyada her yaşta ve her sosyoekonomik düzeyde bireyi etkileyebilmektedir. Epilepsi; kalıtsal etkenler, serebral patolojiler veya sistemik patolojik süreçler sonucunda gelişebilir. Epilepsi prevalansı %2-4 arasında değişmekte olup, erişkin yaş grubundaki hastalarda iskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıklar, travma ve sistemik patolojik süreçler önde gelen etyolojik faktörler arasında yer almaktadır.^{1,2}

Günümüzde ilk epileptik nöbet ile başvuran bir hastada anti-epileptik tedaviye başlama halen bir tartışma konusudur. Uzun sürebilecek ve beraberinde çeşitli yan etkileri de getirebilecek olan bir tedaviye başlamadan önce hasta tüm risk faktörleri ile beraber değerlendirilmeli, uyku deprivasyonu, alkol kesilmesi, açlık gibi metabolik bozukluklara yol açabilecek tüm olası durumlar göz önüne alınmalıdır.^{2,3} Önemli bir diğer nokta da hastaya mevcut durumunun anlatılması ve verilecek karara katılımının sağlanmasıdır.

Çalışmamızda, ilk nöbet ile başvuran ve/veya epilepsi tanısını yeni alıp ilaç başlanan ve nöbet sayısı belli olan 106 hasta, 24 ay süren düzenli aralıklarla takip edilerek nöbet rekürrens ve remisyonunu etkileyen faktörler açısından, prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin yanı sıra nöbet tipi, indeks nöbet (ilk başvuruya neden olan nöbet) ve indeks nöbet sonrası nöbet sayısı, eşlik eden hastalıklar ve nöbet etyolojileri göz önüne alınarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma örnekleminizi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne veya Acil Servisi'ne ilk epileptik nöbet ile başvuran erişkin yaş grubu hastalar oluşturdu. İlk başvuruya neden olan ve tanı koydurucu nöbet "indeks nöbet" olarak kabul edildi. İlk nöbetle başvuran ve/veya yeni tanı alan ve nöbet sayısı tam olarak bilinen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıntılı nöbet tipi, hasta ve en az bir görgü tanığı ile görüşülerek tanımlandı. Ardından bu bilgiler "epilepsi ilk başvuru formu"na kaydedildi. Bu formdaki sorularla hastaların demografik özellikleri de detaylı olarak tanımlandı.

Demografik özellikleri belirleme amacı ile hasta yaşı, indeks nöbet sayısı, eğer varsa indeks nöbet sonrası takip sürecinde olan nöbet(ler), etyoloji, eşlik eden sistemik veya psikiyatrik hastalıklar, kullandığı diğer

ilaçlar, febril konvülsiyon veya ailede epilepsi öyküsü, varsa ilk başvurudaki status öyküsü ve status sayısı, başvuru anındaki elektroensefalografi (EEG) ve takip EEGleri (her hastaya en az dört EEG çekildi), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) raporu ve/veya bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) raporu değerlendirmeye alındı. Bunun dışında hastalar olası sendromik tanı açısından (aile öyküsü, tipik EEG bulguları ve nöbet tipleri için detaylı anamnez alınarak) sorgulandı.

Hastalar en az 2, en fazla 6 ay aralıklarla, poliklinik kontrollerine çağırıldı. Her 6 ayda bir hemogram, karaciğer fonksiyon testlerini ve elektrolit düzeylerini içeren geniş biyokimya analizleri ve nöbet tekrarı varsa EEG ile takip edildiler. Tüm yeni bulgular düzenli olarak hastane kayıt dosyalarına ve çalışmaya için hazırlanmış olan epilepsi takip formlarına detaylı olarak kaydedildi.

EEGler en az 30 dakikalık dijital interiktal çekimlerden oluştu. Hastaların EEG traseleri ilk iki yazar tarafından yorumlandı. Traseler değerlendirilirken, zemin aktivitesinin yanı sıra fokal ve/veya jeneralize diken, diken-yavaş dalga, çoklu diken, lokalize ve/veya lateralize ya da jeneralize yavaşlama göz önüne alındı.

Hastalarda nöbet tekrarı olduğunda veya klinik gereklilik doğrultusunda anti-epileptik tedavi yeniden düzenlendi. Bu bilgiler de, epilepsi ilk başvuru formuna kaydedildi ve hastalar 24 ay boyunca prospektif olarak takip edildi.

İstatistiksel analizler "SPSS 11.0 for MS Windows" programı ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için "ki-kare" testi, bağımsız gruplarda sürekli değişkenleri karşılaştırılmasında "student t test" kullanıldı. Bu çalışmada elde edilen veriler "ortalama \pm standart sapma" olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Yaşları 27 ile 79 arasında değişen (ortalama $46.3 \pm 19,6$) toplam 106 (44 kadın, 62 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi. İndeks nöbet sayısı bir olan 79 hastanın yaş ortalaması $46,7 \pm 19,3$ iken, indeks nöbet sayısı birden fazla olan 27 hastanın yaş ortalaması ise $44,9 \pm 20,3$ idi. Yaş ve indeks nöbet sayısı arasında istatistiksel anlam saptanmadı.

Hastaların nöbet karakteristikleri alınan anamnez doğrultusunda ILAE sınıflamasına göre yapıldı (Tablo 1).⁴ Nöbet tipleri göz önüne alındığında, klinik

Yeni Tanı Almış Erişkin Yaş Epilepsi Hastalarında İki Yıllık Prognozun Prospektif Olarak İncelenmesi

gözlemimizde juvenil myoklonik epilepsi nedeniyle takip edilen 4 hastada tam remisyon saptadık, ancak motor bulgulu basit parsiyel nöbet nedeni ile takip edilen 6 hastanın 4'ünde (66.7 %) takip sürecinin ilk üç ayında nöbet rekürrensi nedeniyle antiepileptik ilaç dozu artırıldı veya ek antiepileptik ilaç başlandı. Bu hasta örneklemini diğer tüm nöbet tiplerine göre rekürrens en fazla görüldüğü grubu oluşturmaktaydı.

Tablo 1. Nöbet özellikleri

Nöbet Tipi	Hasta Sayısı
Jeneralize Tonik Klonik Nöbet (JTK)	48
JTK'ya ilerleyen basit parsiyel nöbet	45
Motor bulgulu basit parsiyel nöbet	6
Juvenil Myoklonik Epilepsi	4
Sınıflanamayan	3

Hastalar etyolojik açıdan üç ana grupta incelendi. Bu alt gruplar : İdiyopatik, kriptojen ve semptomatik idi. Hastaların etyolojik sınıflandırılmaları yapılırken tipik EEG ve MRG bulgularının yanı sıra, nöbetin tipi dikkate alındı (Tablo 2). Metabolik nedenlere bağlı olarak nöbet geçiren ve EEGlerinde zemin aktivite yavaşlığı dışında ek patoloji saptanmayan sekiz hastada, olası nöbet rekürrensini önleme amacıyla antiepileptik ilaç tedavisi başlanması planlandı. Bu hastalardan dördüne, hasta veya hasta yakınının tedaviyi reddetmesi nedeniyle antiepileptik tedavi başlanamadı. Tedavisi başlanamayan bu dört hastadan ikisinde, metabolik durumun tamamen düzeltilmesine karşın nöbet rekürrensi görüldü. (bir hastanın ikinci , diğer hastanın ise yedinci gününde). Her iki hastanın da interiktal EEGleri çekildi. İlk hastanın EEGsinde hafif-orta derecede zemin aktivite yavaşlığı zemininde gelişmiş sağ fokal epileptiform anormallik saptandı, diğer hastanın EEGsinde ise orta derecede zemin aktivite yavaşlığı zemininde gelişmiş sol fokal epileptiform anormallik saptandı. Her iki hastanın da beyin MRGleri normaldi. Bu hastalara antiepileptik tedavi başlandı. Tedavileri altı ay sürdürüldü ve altı ay sonunda EEG takipleri yapılarak uygun şekilde antiepileptik azaltılarak kesildi. İlaç kesimi sonrasında nöbet rekürrensi olmadı ve bu hastalar halen kliniğimizde düzenli olarak takip edilmektedir.

Hastalar etyolojilerine göre nöbet rekürrensi açısından değerlendirildiğinde semptomatik grupta rekürrens (n= 35), kriptojenik epilepsi grubundaki rekürrense göre (n=18) 1,7 kat daha fazla olduğu saptandı (p<0,05). Bu bulguya ek olarak takip ettiğimiz diğer bir parametre olan indeks nöbet sayısı açısından bakıldığında, ilk başvuru anında nöbet sayısının birden fazla olduğu grupta (n= 27) tekrarlayan nöbetler (n=12), indeks nöbet sayısı bir olan gruptaki

(n=79) rekürrens sayısına göre (n=22) 1,5 kat daha fazla olarak saptandı (p<0.05). İndeks nöbet sayısı birden fazla olan hastalarda (n=24) ve status ile başvuran hastalarda (n= 8) nöbet rekürrensi, indeks nöbet sayısı bir olanlara oranla 50 % oranında daha yüksek olarak bulundu.

Tablo 2. Etiyolojiye göre demografik özellikler

Etiyolojiye Göre Demografik Özellikler	
Semptomatik	54
İskemik ve Hemorajik	19
Postoperatif veya Posttravmatik	11
İntrakraniyal Kitle	8
Metabolik (hipoglisemi, hiponatremi..)	6
Anevrizma ve AV Malformasyon	5
Menenjit ve Ensefalit	2
Kortikal Displazi	1
Venöz Tromboz	1
Multipl Skleroz	1
Kriptojen	48
İdiyopatik	4

EEG bulguları ile relaps ilişkisi de değerlendirildi. Epileptiform EEG bulgusu olan 23 hastadan 13'ünde, EEG'de yaygın zemin aktivite yavaşlığı ve fonksiyonel bozukluğun saptandığı 73 hastadan 20'sinde, normal EEG bulguları bulunan 10 hastadan ise yalnızca birinde nöbet rekürrensi görüldü. Bu sonuçlara göre epileptiform EEG bulgusuna sahip olmak nöbet rekürrensi yönünden anlamlı bir risk faktörü olarak kabul edildi (p<0,05).

Psikoz, depresyon gibi epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bozuklukların olduğu durumlarda (n=16) ve diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi ek sistemik hastalıkların bulunduğu olgularda (n=48) nöbet rekürrensini daha fazla olduğu görülmüştür. Bulunan değerler her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

TARTIŞMA

Çalışmamızda farklı etyolojik nedenlere bağlı olarak epileptik nöbet geçiren ve acil servise veya polikliniğimize başvuran erişkin yaş grubu hastaları inceledik. Bu heterojen gruptaki hastaları, eşlik eden diğer hastalıkları ve demografik özelliklerini dikkate alarak iki yıl boyunca prospektif olarak takip ettik.

Epilepsi tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %30'u uygun antiepileptik tedaviye rağmen nöbet geçirmeye devam eder.³ Herhangi bir yapısal lezyona bağlı olan nöbetlerin kontrolü, lezyon saptanmayanlara göre çok daha zordur. Mevcut çalışmalardaki sonuçlar, hastaların yaklaşık %60-70'inde monoterapi ile uzun dönem remisyon sağlanabilirken, kimi hastalarda ise

tüm tedavilere rağmen nöbetlerin devam ettiğini göstermektedir.^{3,5}

Kriptojen epilepsilerde remisyon oranları yakın zamanda yapılmış olan farklı çalışmalarda farklı yüzdelerle ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda ise kriptojen epilepsi nedeniyle takip ettiğimiz hastalarda bu oran % 37,5 olarak saptandı. Uzun dönem prognozun saptanmasında ilk antiepileptiğe verilen yanıt prognozun öngörülmesinde en güçlü prediktif faktörlerden biridir.^{5,6} Buna karşın semptomatik veya kriptojenik epilepsisi olan vakalarda, ilk antiepileptik ile nöbet kontrolü daha zor olabilmektedir.^{7,8} Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer sonuç monoterapiye yanıtın düşük olması nedeniyle politerapi uygulanan hastalarda, nöbet rekürrensini önlenmesi açısından politerapinin monoterapiye istatistiksel anlamda üstünlüğünün olmadığıdır. Elde ettiğimiz bu sonuç ise, birinci antiepileptiğe verilen yanıtın uzun dönem prognozda en önemli prediktif faktörlerden biri olduğunu ve eğer birinci antiepileptik sonrası remisyon oranı düşük ise, politerapi ile de nöbet kontrolünün zor olabileceğini ifade eden çalışmalar ile uyumlu idi.^{5,6,9}

Ek olarak psikiyatrik veya sistemik hastalığı olanlarda nöbet rekürrensini daha fazla olmasının nedeninin ise eşlik eden psikiyatrik hastalık sebebiyle hastaların ilaç uyumsuzluğu ya da sistemik hastalıkların varlığı nedeniyle almakta oldukları ek ilaçlara bağlı ilaç etkileşimleri olabileceği şeklinde yorumlandı.

Bir diğer sonuç ise ilk başvurunun status şeklinde olduğu sekiz hastamızdı. Bu hastalarda nöbet kontrolü özellikle ilk üç ay içinde indeks nöbet sayısı bir olanlara oranla daha yüksek olarak saptandı.

Erişkin yaş grubu olması sebebiyle, kriptojen epilepsisi olan ve iskemik inme sonrası nöbetleri başlayan hastalar çoğunluğu oluşturuyordu. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar prognozun daha kötü olduğu, yani nöbet rekürrensini daha yüksek olduğu ve antiepileptik tedaviye yanıtın daha düşük olduğuydu.

Ayrıca çalışmamızda, motor bulgulu basit parsiyel nöbetleri olan hastalarda rekürrensini daha fazla olduğunu saptadık.

Epileptik hastaların demografik özellikleri ve başvuru anındaki klinik paternleri ile nöbet rekürrensi arasında anlamlı istatistiksel korelasyon kurabilen

prospektif randomize çalışma sayısı azdır.¹⁰⁻¹² Son 10 yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda epilepsi ve nöbetlerin prognozu hakkında yol gösterici sonuçlar elde edilmiştir. Epilepsi prognoz çalışmalarında; remisyonun 2 yıl içinde %33, 5 yıl içinde %17, 10 yıl içinde ise %10 olduğunu bildirilmiştir.¹³ Geniş tabanlı toplum üzerinde yapılan geniş tabanlı toplum çalışmaları remisyon açısından daha ümit vericidir. Nöbetlerin kontrol altına gireceğini gösteren en önemli prognostik faktörler, etyoloji, nöbet tipi ve ilk antiepileptiğe olan yanıtıdır.^{12,14,15}

Sonuç olarak, çalışmamızda yeni tanı alan epilepsi hastaları ve epileptik nöbet nedeniyle başvuran hastalarda demografik özellikleri ve klinik nitelikleri değerlendirmeye alarak nöbet rekürrens oranları arasındaki bağlantıyı araştırdık. Bu amaçla indeks nöbet değerini ana kriter olarak değerlendirmeye aldık. Değerlendirmelerimiz sonucunda epileptik hastalarda prognozunu öngörülmesinde; etyoloji, epileptiform EEG anormallığı, başvuru anındaki nöbet sayısı, ilk başvurunun status şeklinde olması, nöbet tipi ve psikiyatrik veya sistemik hastalık(lar)ın olması anlamlı olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice 2000th ed. The Epilepsias 1745-781.
2. Aminoff MJ. Neurology and General Medicine 2001 ed. Seizures and General Medical Disorders 967-83.
3. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. Lancet 1995;346:140-44.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-99.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342:314-19.
6. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001; 42: 1255-260.
7. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology 2002; 58:(5):2-8.
8. Brodie MJ, Kwan P. The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. CNS Drugs 2001; 15: 1-2.
9. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Studies No 118 and No 264 Group. Prognosis for total control of complex partial and secondary generalised tonic-clonic seizures. Neurology 1996;47:68-76.
10. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 2000; 356: 323-29.
11. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization-related seizures. Epilepsia 2001;42(suppl 3):27-30.
12. Perucca E. Can drug resistance in epilepsy be minimized? Challenging commonly held beliefs. Epileptic Disord 2005 Sep;7 Suppl 1:14-21.
13. Rodin E. The prognosis of patients with epilepsy. Springfield: Charles C Thomas, 1968.
14. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. N Engl J Med 1996; 334: 168-75.
15. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? Epilepsia 2001; 42: 357-62.

Yazışma Adresi:

Dr.Ebru Apaydın Doğan
Akdeniz Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı
Dumlupınar Bulvarı 07059 Antalya
E-Posta : eadogan2005@yahoo.com
Tel : 532 617 9328 -505 654 7251