

Serebrovasküler Hastalık Sonrası Erken ve Geç Dönem Nöbet Gelişimi

Early and Late Onset Seizures After Cerebrovascular Disease

Adile ÖZKAN,¹ Sevda Yıldız GÖKÇEER,² Nihal IŞIK,³ İlknur AYDIN CANTÜRK,⁴ Fatma CANDAN⁴



Adile Özkan

¹Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Park Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada serebrovasküler hastalık (SVH) sonrası gelişen epilepsi nöbetleri nedeniyle takip edilmekte olan hastaların erken ve geç dönemde oluşan epileptik nöbetlerin tipi, klinik ve demografik özellikleri, tedaviye yanıtları ve prognozlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2000–Nisan 2006 tarihleri arasında SVH öyküsü olan, nöbet geçirerek kliniğimize başvuran 46 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. İnme sonrası iki haftalık süreç içinde ortaya çıkan nöbetler; erken dönem başlangıçlı nöbet, iki haftadan geç ortaya çıkanlar; geç dönem başlangıçlı nöbet olarak tanımlandı.

Bulgular: Poststroke epilepsi tanısı alan 46 hastanın 15'inde (%32.6) erken nöbet, 31'inde (%67.3) geç nöbet saptandı. Hemorajik inmede erken nöbet, iskemik inmede ise geç nöbet görülme oranının daha sık olduğu tespit edildi. İskemilerde en sık orta serebral arter alanı lezyonu, hemorajilerde ise lobar kortikal hematomlar görüldü. Erken dönem nöbet geçirenlerde istatistiksel olarak belirgin sol hemisfer, geç dönem nöbet geçirenlerde sağ hemisfer tutulumunun daha sık olduğu tespit edildi ($p=0.038$). Sekonder generalize tonik klonik (JTK) nöbetler her iki grupta en sık görülen nöbet tipi olmakla birlikte, geç dönemde nöbet geçirenlerde erken döneme göre status ve basit parsiyel nöbetler daha sık olarak gözlemlendi. İnme sonrası nöbetler her iki grupta belirgin olarak monoterapi ile iyi prognoz gösterdi fakat nöbet tekrarlama riski geç dönem nöbet saptananlarda daha yüksek olarak izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda erken başlangıçlı nöbetlerde sol hemisfer, geç başlangıçlılarda sağ hemisfer tutulumunun belirgin olduğu görülmüştür. Her iki grupta; kortikal tutulumun önemli rol oynadığı, en sık görülen nöbet tipinin sekonder JTK nöbetler olduğu ve antiepileptik monoterapi ile iyi prognoz gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Erken dönem başlangıçlı nöbet; geç dönem başlangıçlı nöbet; serebrovasküler hastalık.

Summary

Objectives: This study aimed to compare seizure types, clinical and demographic features, treatment response and prognosis among patients with early and late onset post-stroke seizures.

Methods: A retrospective evaluation was made of the data of 46 patients admitted to our clinic between January 2000 and April 2006 diagnosed with cerebrovascular disease, and who had post-stroke epileptic seizures. Two types of post-stroke seizures were defined; 'early onset' (occurring within 14 days post-stroke) and 'late onset' (occurring after the 14th day).

Results: Among the 46 patients, 15 (32.6%) had early onset and 31 (67.3%) had late onset seizures. The early onset post-stroke seizures occurred more frequently after hemorrhagic stroke, while the late onset were more often seen in ischemic stroke. Ischemic strokes occurred mostly in the middle cerebral artery area, whereas lobar cortical hematomas were observed in the hemorrhagic stroke patients. The early onset seizures had statistically significant left hemisphere lesions, while those which were late onset had right hemisphere lesions ($p<0.038$). Secondary generalized seizures were the most common type in both groups. The seizures were well controlled with monotherapy in both groups, but seizure recurrence was found to be higher in the late onset seizure group.

Conclusion: This study found significant left hemisphere lesions in the patients with early onset seizures, while in those with late onset seizures, lesions were present in the right hemisphere. In both groups, cortical involvement played an important role. Secondary generalized seizures were the most frequently occurring, and these were treated with antiepileptic monotherapy.

Key words: Early onset seizures; late onset seizures; cerebrovascular disease.

Geliş (Submitted): 04.05.2015

Kabul (Accepted): 31.05.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Adile ÖZKAN

e-posta (e-mail): dradileozkan@gmail.com



Giriş

Serebrovasküler olaylar erişkinlerde, özellikle 50 yaş üzerinde başlayan epileptik nöbetlerin en sık nedenlerdendir. Bu yaş grubunda epileptik nöbetlerin %30–50'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.^[1] İnme sonrası iki haftalık süreç içinde ortaya çıkan nöbetler; "erken", iki haftadan sonra olanlar "geç" dönem nöbet olarak sınıflandırılmıştır.^[2] Bu iki grubun etioloji, nöbet tipi, tedaviye yanıt, prognoz ve klinik özellikler açısından farklılık gösterdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur.^[3,4]

Bu çalışmada altı yıllık bir dönem içinde nöroloji kliniğimize inme öyküsü ile başvuran ve epileptik nöbet geçiren hastaların erken ve geç dönemde oluşan nöbetlerinin; tipi, etiolojisi, hasta popülasyonunun özellikleri, lezyonunun tipi ve lokalizasyonu, tedaviye yanıtları ve prognozlarını karşılaştırmayı kapsayan bir inceleme amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2000–Nisan 2006 yılları arasında kliniğimize nöbet geçirerek gelen ve öyküsünde inme olan 46 olgu alınmıştır. Olgular geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda inme sonrası iki haftalık süreç içinde ortaya çıkan nöbetler; erken dönem, iki haftadan geç olanlar "geç dönem" nöbet olarak değerlendirilmiş ve nöbet si-

niflandırılması ILAE (International League Against Epilepsy) kriterlerine dayanılarak yapılmıştır.^[5] Öyküsünde epilepsi, travma, intrakranial tümör, kranial operasyon ve metabolik anormallikleri olan olgular (hipoglisemi, ketotik ya da non-ketotik hiperglisemik koma, hiponatremi, alkol intoksikasyonu, hipokalsemi) çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel analizler Graph Pad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama±standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

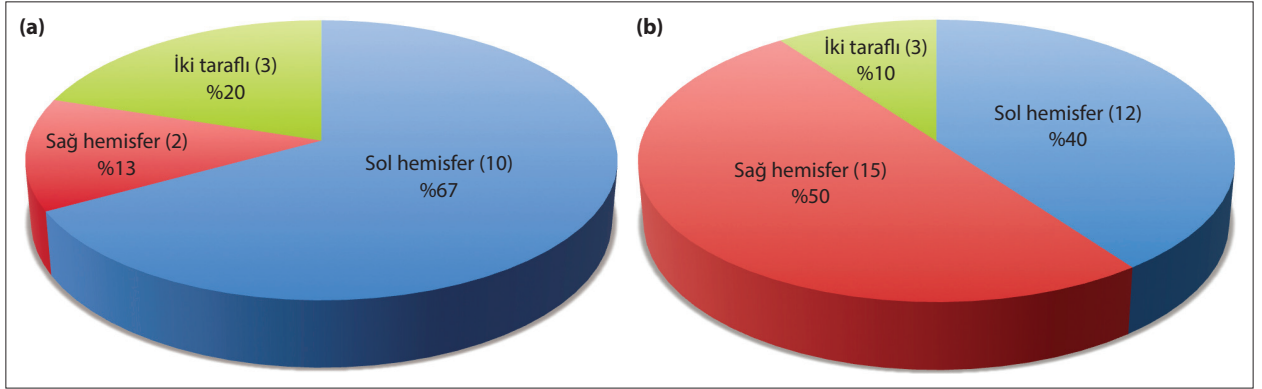
Bulgular

Serebrovasküler hastalık sonrası nöbet geçirerek, poststrok epilepsi tanısı alan 46 hastanın nöbetleri; ilk iki hafta içinde görülenler erken dönem nöbet geçiren ve iki haftadan sonra nöbet izlenenler ise geç dönem nöbet geçiren hasta grubu olarak iki gruba ayrıldı. Kırk altı hastanın 15'inde (%32.6) erken nöbet, 31'inde (%67.3) geç nöbet saptandı.

Erken nöbet geçiren hasta grubunun yaş ortalaması 60.87 ± 13.11 ; geç nöbet görülenlerde ise 65.90 ± 10.34 olarak tespit edildi. Erken nöbet geçiren grupta yedi kadın, sekiz

Tablo 1. Poststroke epilepsili olguların erken ve geç dönem başlangıçlı nöbetlerinin klinik ve demografik verileri

	Erken dönem (n=15)		Erken dönem (n=31)		p
	n	%	n	%	
Yaş (Ort.±SS)	60.87±13.11		65.90±10.34		
Cinsiyet					
Kadın	7	46.67	18	58.06	0.680
Erkek	8	53.33	13	41.94	
Nöbet tipi					
Jeneralize tonik-klonik	13	86.67	18	58.06	0.275
Basit parsiyel	1	6.67	7	22.58	
Status	1	6.67	5	16.13	
Kompleks parsiyel	0	0	1	3.23	
Tedavi					
Monoterapi	11	73.33	24	77.42	0.883
İkili antiepileptik	3	20	4	12.9	
Tedaviye yanıt					
Nöbetsiz	13	100	24	86	0.280
Nöbet	0	0	5	16.13	
Eksitus	2	13.33	2	6.45	



Şekil 1. Erken ve geç dönem başlangıçlı poststroke epilepsi olgularının hemisfer lokalizasyonları. (a) Lokalizasyon erken dönem. (b) Lokalizasyon geç dönem.

erkek; geç nöbet geçiren grupta ise 18 kadın, 13 erkek hasta mevcuttu. İki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından fark bulunmadı (Tablo 1).

Serebrovasküler hastalık etiyojisi açısından iki grup değerlendirildiğinde hemorajik inme geçiren hastalarda (n=13) daha sıklıkla erken nöbet, iskemik inme öyküsü olan (n=33) ise geç nöbet görülme oranının daha sık olduğu görüldü. İskemik serebrovasküler hastalık geçiren grubun içinde en sık enfarkt gözlenen lokalizasyon orta serebral arter sulama alanı idi (n=25, %75.8). Bunu sırasıyla posterior serebral arter ve orta serebral arter alanı eş zamanlı enfarktı (n=5, %15.1), posterior serebral arter (n=1, %3), anterior serebral arter (n=1, %3) ve beyin sapı enfarktı (n=1, %3) takip etmekteydi. Hemorajik inmede ise lobar kortikal hematomlar (n=12, %92.3) çoğunlukta idi. Sadece bir hastada talamik hematoma tespit edildi (Şekil 1).

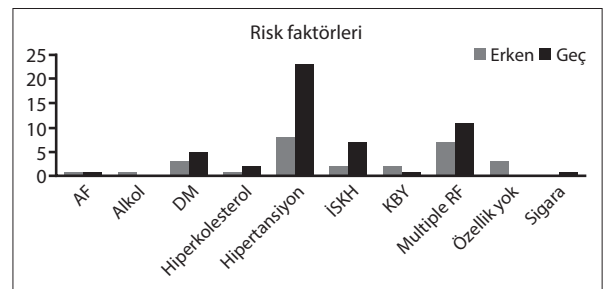
Her iki grup lokalizasyon açısından sağ, sol ve iki taraflı hemisfer tutulumu olarak tekrar değerlendirildi. Sol hemisfer lezyonu olanlarda (n=22) istatistiksel olarak anlamlı derecede belirgin oranda erken nöbet, sağ hemisfer tutulumu olanlarda (n=17) ise geç nöbet görüldüğü tespit edildi (p=0.038) (Şekil 1).

Nöbet tipi açısından her iki grup değerlendirildiğinde sekonder jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbet (n=31) en sık görülen nöbet tipi olarak tanımlandı. Erken dönem nöbet geçiren olguların 13'ünde, geç dönem nöbet geçirenlerin 18'inde sekonder JTK saptandı. Geç dönem nöbet geçiren yedi hastada basit parsiyel nöbet, beş hastada status epileptikus (SE), bir hastada ise kompleks parsiyel nöbet tespit edilirken, erken dönem nöbet geçiren grupta sadece

bir hastada basit parsiyel, bir hastada ise SE görüldü. Her iki grupta da sekonder JTK nöbetler sık görülmeyle birlikte, geç dönem nöbet geçiren grupta erken döneme göre basit parsiyel tip nöbetler ve SE'nin daha sık olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Strok risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı, hipertansiyon ise her iki grupta en sık görülen risk faktörü olarak tespit edildi (Şekil 2).

İnme sonrası nöbetler her iki grupta belirgin olarak monoterapi ile iyi prognoz gösterdi, sadece yedi hastada ikili anti-epileptik kullanımı mevcuttu. Tedaviye yanıt açısından her iki grup incelendiğinde erken dönem nöbet geçiren hastaların 13'ünün nöbetsiz, diğer grupta ise beş hastada ayda ortalama bir nöbet tekrarı olduğu izlendi. Nöbet tekrarlama riskinin geç dönem nöbet saptananlarda göreceli olarak daha yüksek olduğu görüldü (dört ölüm olgusu değerlendirmeye alınmadı). Mortalite oranları açısından her iki grupta fark bulunmadı (Tablo 1).



Şekil 2. Serebrovasküler hastalık sonrası epileptik nöbet geçiren hastaların erken ve geç başlangıçlı nöbet tiplerine göre inme açısından risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Tartışma

Serebrovasküler hastalıklar erişkinlerde özellikle yaşlı popülasyonda nöbetlere yol açan en sık nedenlerdendir.^[6,7] Serebral iskemi veya hemoraji sonrası gelişen nöbetlerin sıklığı ile ilgili değişik çalışmalarda %4.4 ile %42.8 arasında birçok değişik oran bildirilmiştir.^[6,8,9] Bunun nedeni yapılan araştırmaların çalışma protokollerinin, hasta seçiminin, BDH tiplerinin, takip sürelerinin farklı olmasıdır.^[10]

İnme sonrası ortaya çıkan nöbetler, erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı nöbetlerin nöronal iskemi, ödem, sitotoksik madde ve metabolitlerin birikimi gibi akut değişiklikler sonucu ortaya çıktığı; geç başlangıçlı nöbetlerin ise gliozis ve meningoserebral skatris ile geliştiği kabul edilir.^[6,11] Çeşitli yayınlarda farklılık göstermekle beraber inme sonrası ilk iki hafta ortaya çıkan nöbetler erken başlangıçlı nöbetler, iki haftadan geç ortaya çıkan nöbetler geç başlangıçlı nöbetler olarak tanımlanmıştır.^[10] Literatürde hemorajik inme sonrası erken dönem nöbet, iskemik inme sonrasında ise geç dönem nöbet görülme oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^[4,12] Bizim olgularımızda da hemorajik inme sonrası erken dönem, iskemik inme sonrası geç dönem nöbet göreceli olarak daha sık gözlemlendi.

Lezyonun yerleşimi ve büyüklüğü inme sonrası nöbet gelişiminde önemli risk faktörleridir. Özellikle kortikal etkilenme en güvenilir risk faktörü olarak bildirilmiştir.^[7] Berges ve ark.nın çalışmasında, kortikal tutulum %87 olarak tespit edilmiştir.^[12] Bizim çalışmamızda benzer şekilde iskemik inmelerde en sık orta serebral arter kortikal dal sulama alanında (%75.8), hemorajik inmelerde ise lobar tutulum (%92.3) görülmüştür. Yapılan çalışmalarda inme sonrasında hem erken nöbet gelişimi hem de geç nöbet gelişimi kortikal lezyonlar ile ilişkili bulunmakla birlikte, iskemik inmeler sonrasında geç nöbet gelişimi, hemorajik inmeler sonrasında ise erken nöbet gelişimi bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir.^[13] Okuda ve ark. çalışmasında ise büyük MCA alanı enfarktleri sonrasında geç nöbet gelişiminin daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Bizim araştırmalarımıza göre literatürde inme sonrası nöbetler erken ve geç başlangıç özelliklerine göre hemisferik lokalizasyon açısından karşılaştırılmamıştır.^[14] Bizim sonuçlarımızda, diğer çalışmalardan farklı olarak lezyonun yerleşimi açısından her iki grup hemisferik tutulum açısından karşılaştırıldığında erken dönem nöbet gelişenlerde sol hemisfer lezyonunun, geç dönemde ise sağ hemisfer lezyonunun ista-

tiksel olarak belirgin düzeyde ön planda olduğu izlenmiştir ($p=0.038$). Olgu sayımızın az olmasının bu bulgunun güvenilirliği için kısıtlayıcı bir etken olabileceğini düşünmekle birlikte bu konuda daha geniş olgu sayısı ile yapılacak kapsamlı çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz. Strok risk faktörleri arasından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber, hipertansiyon iki grupta da en sık görülen risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

İnme sonrası ortaya çıkan erken nöbetlerin genellikle parsiyel, geç nöbetlerin ise jeneralize tipte nöbetler olduğuna dair yayınlar vardır.^[15,16] Ancak Barańska-Gieruszczak ve ark.nın çalışmasında incelenen inme sonrası epileptik nöbet geçiren 483 olguda erken dönem nöbetlerin en sık jeneralize, daha az sıklıkta basit parsiyel tipte olduğu bildirilmiştir.^[17] Bizim çalışmamızda her iki grupta da en sık sekonder jeneralize tonik-klonik tipte nöbetler görülmeyle beraber erken ve geç dönem karşılaştırmasında, erken dönemde jeneralize, geç dönemde basit parsiyel nöbetlerin göreceli olarak daha ağırlıkta olduğu izlendi.

İnme sonrası gelişen SE tipi nöbetin literatürde ciddi seyirli inme sonrası ve erken dönemde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^[18,19] Bizim çalışma grubumuzda ise SE, geç dönem nöbet gelişen ve iskemik inme öyküsü olan hastalarda göreceli olarak daha yüksek saptanmıştır.

İnme sonrası gelişen nöbetler genellikle iyi prognozludur ve monoterapi ile kontrol altındadır. Literatürde bu oran %88 olarak bildirilmiştir.^[11,20] Bizim çalışmamızda her iki grupta monoterapi ile nöbet kontrolü %73–77 oranında saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda nöbet tekrarlama riskinin erken veya geç başlangıçlı nöbetler arasında fark olmadığı bildirilmiştir.^[16] Fakat Berges ve ark.nın çalışmasında inme sonrası gelişen epileptik nöbetlerin geç başlangıçlı nöbetlerde tekrarlama riskinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^[12] Bizim çalışmamızda nöbet tekrarlama riskinin geç başlangıçlı nöbetlerde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte göreceli olarak daha sık gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda erken başlangıçlı nöbetlerde sol hemisfer, geç başlangıçlılarda sağ hemisfer tutulumunun belirgin olduğu görülmüştür. Her iki grupta; kortikal tutulumun önemli rol oynadığı, en sık görülen nöbet tipinin sekonder JTK nöbetler olduğu ve antiepileptik ilaç monoterapi ile iyi seyir gösterdiği gözlemlenmiştir.

Kaynaklar

1. Pourmand R. Seizures and epilepsy in older patients: evaluation and management. *Geriatrics* 1996;51(3):39–52.
2. Vélez L, Selwa LM. Seizure disorders in the elderly. *Am Fam Physician* 2003;67(2):325–32.
3. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004;35(7):1769–75.
4. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002;59(2):195–201.
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389–99.
6. Lamy C. Epilepsy and stroke. [Article in French] *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(10):841–5. [Abstract]
7. Olsen TS. Post-stroke epilepsy. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3(4):340–4.
8. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Coté R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000;57(11):1617–22.
9. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997;315(7122):1582–7.
10. Vercueil L. Seizure and epilepsy after stroke. [Article in French] *Presse Med* 2007;36(1 Pt 2):176–81. [Abstract]
11. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2004;21(10):639–53.
12. Berges S, Moulin T, Berger E, Tatu L, Sablot D, Challier B, et al. Seizures and epilepsy following strokes: recurrence factors. *Eur Neurol* 2000;43(1):3–8.
13. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang JG, Hu W, Ge M, et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014;108(10):1806–16.
14. Okuda S, Takano S, Ueno M, Hamaguchi H, Kanda F. Clinical features of late-onset poststroke seizures. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(7):583–6.
15. Arboix A, García-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28(8):1590–4.
16. Gupta SR, Naheedy MH, Elias D, Rubino FA. Postinfarction seizures. A clinical study. *Stroke* 1988;19(12):1477–81.
17. Barańska-Gieruszczak M, Romaniak A, Ryglewicz D, Niedzielska K, Członkowska A. Epileptic seizures in post-stroke patients. [Article in Polish] *Neurol Neurochir Pol* 1999;33(4):815–23. [Abstract]
18. Verellen RM, Cavazos JE. Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy, and status epilepticus in the elderly. *Aging Dis* 2011;2(4):278–85.
19. Afsar N, Kaya D, Aktan S, Sykut-Bingol C. Stroke and status epilepticus: stroke type, type of status epilepticus, and prognosis. *Seizure* 2003;12(1):23–7.
20. Slapø GD, Lossius MI, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence, predictors and treatment. *Expert Rev Neurother* 2006;6(12):1801–9.