

DERLEME**REVIEW****İSKEMİK İNME DEN SONRA KONVÜLSİYON VE EPİLEPSİ**

**Oswaldo Camilo, Larry B. Goldstein: Stroke dergisi,
2004 yılı Nisan sayısından kısaltılmış olarak çeviri Sayfa 1769-1775.**

Çeviren : Prof Dr. Okay SARIBAŞ

İskemik inmeden sonra epilepsi geçirme olasılığı ve tedavisi incelenmiş , bu konuda çıkan yazıları ve araştırmalar gözden geçirilmiş aşağıdaki derleme şeklinde özetlenmeye çalışılmıştır.

Patofizyoloji

İskemik inmeden sonra epilepsi olayı, erken veya geç olmak üzere görülebilir. Patofizyolojileri de değişik hipotezlere dayanmaktadır. Erken görülen epilepsinin nedenin hücresel biyokimyasal bozukluk ve elektriksel iritasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Akut iskemide, eksituar transmitter olan glutamatta, hücre harabiyetine bağlı olarak, hücre dışı konsantrasyonunda artma görülür. Tekrarlayan epilepsilerde ise neden, sağlam kalan nöron ağının glutamata karşılaşmaları sonucu nöronal epileptiform deşarjlar üretmesidir. Ayrıca deneysel orta serebral arter tıkanmalarında, periinfarkt bölgede ve iskemik penumbra depolarizasyon gözlenmiştir. İskemik bölgede depolarizasyon alanında infarkt hacmiyle orantılı olarak depolarizasyon olayının sayısı ve süresi arttığı gözlenmiştir. Çünkü penumbra alanında kapiler perfuzyon azaldığından bu bölgen de iskemi daha ağır olmaktadır.

Bu hipoteze karşın erken ve ya geç epilepsinin oluşumunu, meningo serebral nedbe dokusuna bağlı gliozisle izah etmeyi ileri süren araştırmacılar vardır. Membran özelliklerinin değişmesiyle, deafferantasyon oluşmakta, nöral kayıpla, kolleteral tomurcuklanma ve dolayısıyla hipereksibilite meydana gelmekte ,nöronlar yeterince senkronize olunca epilepsi ortaya çıkmaktadır. Farelerde geçici önbeyin iskemisinde 10-17 ay sonra nörokortikal primer somatosensoriel nöronlarda hipereksitabilite gözlenmiştir.

Deneysel hayvanlarda yapılan çalışmalarda tekrarlayan epileptik nöbetlerin iskemiyi arttırdıkları ve infarkt hacminin büyüdüğü, motor fonksiyonların iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir. Nöroprotektif ilaçlar bu olumsuz etkiyi düzelterebilir. Sık nöbetlerin beyine zararlı olduğu kesindir. Sık gelmeyen nöbetlerin zararı

kesin değildir. Deneysel farelerde kortikal kontüzyonla oluşturulmuş epilepsilerin davranış bozuklukları arttırdığı gözlenmiştir.

Labaratuvar hayvanlarında oluşturulmuş beyin hasarına bağlı epilepsilerde, hidantoinin yalnız olarak veya gama amino butirik asitle(GABA) beraber verildiğinde motor düzelmenin geciktiği gözlenmiştir. Buna karşın karbamezabinle bu zarar görülmemiştir. Aynı olayın insanlarda aynı şekilde seyir edip etmediği aşağıda tartışılacaktır.

Epidmiyoloji

Serebrovasküler olaylara sekonder epilepsi olasılığı çok değişken olmakla beraber %11 olduğu düşünülmektedir. Yaşı 60 yaş üzerinde olanlarda bu oranın %30'a kadar çıktığı bilinmektedir. İlk 9 ay içinde %2, iki yıl içinde ortalama %4 oranında olabileceği saptanmıştır. Oxfordshire Community Stroke Projeject görüşüne göre iskemi sonrası epilepsi görülme sıklığı, 1 yıl sürede % 4.2, 5 yıl sürede % 9.7 olarak belirlenmiştir. Beyin iskemisinden sonra geçirilen epilepsinin erken veya geç tanımının süresi kesinleşmemiştir; bazı yazarlar erken epilepsiyi 24, 48 saat içinde veya 1,2 hafta, hatta 1 ay'ı kabul etmiş, bazıları ise inmeden 2 hafta sonra epilepsi geçiriyorsa buna gecikmiş epilepsi olarak değerlendirmişlerdir. Bir çok sayıdaki çalışmaya göre post iskemik erken epilepsi görülme sıklığı ilk 24 saatte, %3 den % 67 ye kadar yükselmektedir.

Genelde post iskemik epilepsi %2-4 oranında olduğu kabul edilmektedir. Erken epilepsi geçiren hastaların geç epilepsi geçirme şansları 8 defa, erken epilepsi geçirmeyenlere göre de epilepsi geçirme şansları ise 16 defa daha fazladır. Toptancı bir değerlendirmeye yıllar ilerledikçe epilepsi geçirme oranı 1 yıl süresinde % 3 iken, 5 yıl sonunda bu oran %7.4 şeklinde artmaktadır. Dört buçuk yıl sonunda geç epilepsi geçiren hastaların %5 inde %66 oranında epilepsi beklenmektedir. Çok değişkenli analizlerde post iskemik geç epilepsi , ilerde geçirilecek epilepsi için bağımsız bir risk faktörüdür (HR 12,37 den 32,32ye kadar çıkan oranlarda P<0.001). Bir

retrospektif çalışmada post iskemik tekrarlayan epilepsi geçirenlerin % 86 sı ya medikal tedavi almıyordur veya ilacın kan düzeyi tedavi edecek düzeyden düşük olan hastalardır.

Konvülsiyonların subtipleri (basit parsiyel, parsiyel kompleks, parsiyel sekonder jeneralize veya jeneralize) kendisi veya görenler tarafından retrospektif olarak tarif edilmiştir. Hastaların %65 inden fazlası kendi nöbetlerinden habersizdir. Bu bakımdan değişik sonuçlar çıkmaktadır. Nöbetlerin %50-90 ı basit parsiyel nöbet şeklindedir. Buna karşın bir çalışmada parsiyel başlamaksızın %50 vaka jeneralize nöbet şeklinde görülmektedir. Vakaların %15 inde parsiyel nöbetlerden hastalar farkında değildirler.

Jeneralize status epileptikus, akut iskemik konvülsiyonlarda hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bazı serilerde status epileptikus % 25 oranında görülebilmektedir. Bir çalışmada status epileptikus 1174 iskemik ve kanamaya bağlı inme geçiren hastaların 17 sinde (%0.14) status epileptikus tesbit edilmiştir. Bir ikinci çalışmada 2742 iskemik inmeli hastanın 22 sinde status epileptikus tesbit edilmiş (%0.8) bunun % 0.1 i ilk 14 gün içinde oluşmuştur. Populasyonda status epileptikus görülme oranı %0.9 olduğuna göre iskemik inmelerde bu oran <%1 olduğu belirlenmektedir.

Risk Faktörleri

İnmeye bağlı epilepsi gelişmesinde en önemli faktörler ; başta iskeminin subtipleri, şiddeti ve lokalizasyonudur .

İnme subtipleri

Klinik ve otopsi çalışmaları, kardio emboliye bağlı inmelerde epilepsi görülme oranı diğer inme nedenlerine göre daha sık görülmektedir. Buna karşın bazı çalışmalarda bu ilişki bulunamamıştır. Seuzires after stroke study(SASS) gibi çok merkezli çalışmada bu ilişkinin P=0.33 gibi düşük bir oranda olduğu gözlenmiştir. Keza Lausanne Stroke Registry çalışmasında emboliye bağlı 137 hastanın hiç birinde epilepsi rapor edilmemiştir.

Geçici iskemik nöbetler (GİN) epilepsiye neden olabilir, bir hastada geçici olarak sıçrayan ekstremiteler görüldüğünde bunun nedeni karotis arterin tıkanmasına bağlı fokal iskemi de olabilmektedir, görülme oranı %1.8- 3.7 gibi düşük sıklıktadır. Ayırıcı tanısı hala zor olmaktadır.

İnme Lokalizasyonu

Birçok çalışma kortikal lokalizasyon gösteren Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2006 12:3; 69-71

inmelerin erken epilepsi için belirgin bir risk olduğunu göstermiştir. SASS çalışmasına göre HR,2.9 CI, 1.9-3.68 olarak bulunmuştur (P<0.01). Fakat kortikal tutulumla post iskemik epilepsi ilişkisi gösteren çalışmalarda az oranda görüntüleme metotları kullanılmıştır.

Subkortikal iskemik inmelere bağlı epilepsilerin de hasara uğramış talamokortikal nöronların aksonal terminallerinden glutamat salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bir retrospektif çalışmada laküner infarktlaa bağlı epilepsinin %3.5 oranında olduğu gösterilmiştir. SASS çalışmasına göre de 307 hastanın 8 inde yani % 2.6 sında epilepsi görülmüştür. Bu çalışmada CT ler normaldi ve MR çalışması yapılmamıştı, dolayısıyla kortikal tutulum olup olmadığı tam olarak belli değildi.

Laküner infarktlara bağlı epilepsilerde, fonksiyonel nörogörüntüleme metodlarıyla , kortikal tutulumunda eşlik ettiği gösterilmiştir. Son çalışmalarda laküner infarktlarda EEG bozukluğu % 22- 38 oranında gösterilmiştir. Erken görülen nöbetlerde subgrup laküner infarktlarda lateralize EEG bozukluğu gösterilmiştir. Kuantitatif EEG analizlerinde bu oran laküner infarktlarda EEG lateralize bozukluğu % 83 e kadar çıkmaktadır. SASS çalışmasında Single Photon Emission CT çalışmasında, lateralize EEG bozukluğu ile beraber, fonksiyonel kortikal bozukluk (CT normal olmasına rağmen), saptanmıştır.

İnme Şiddeti

Çok merkezli çalışmalarda, iskemik inmelerden sonra inmenin şiddetiyle , epilepsi oluşumu arasında bağımsız bir ilişki vardır P<0.02. Yine çok merkezli postiskemik inme çalışmalarında erken görülen epilepsiyle inme lokalizasyonu, sub tipi ve inme şiddeti arasında korelasyon bulunamamıştır. SASS ya göre inmenin genişliği ile(CT ile ölçüldüğünde)epilepsi oluşumunda bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Oysa bu çalışmada inme şiddeti klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmemiştir.

İnme sonrası epilepsinin prognoza etkisi

İnme şiddetinin inme prognozuna kötü etkisi kesin olarak belli olmakla beraber,epilepsinin prognoza etkisi belli değildir. İnmeden sonra görülen epilepsi metabolik strese yatkın olan penumbra bölgesinde kötü yönde etki gelişmiş olabilir. İskemik inme sonrası üzerine az çalışma vardır prospektif bir çalışmada 48 saat içinde geçirilen erken epilepsilerde mortalite oranı

(%30.8) dir halbuki geç geçirilen epilepsilerde bu oran yalnız (%0.4) dır; $P<0.01$. İnmenin şiddeti ve lokalizasyonunun etkisi incelenmemiştir. Ayrıca hastane çıkışında ve 27 ay sonra iki grup arasında mortalite oranlarında belirgin fark gözlenmemiştir. Geniş retrospektif çalışmalarda tek değişkenli ve çok değişkenli çalışmalarda erken post iskemik epilepsinin hastane mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir. İskeminin şiddeti göz önüne alındığında populasyon temelli çalışmada erken post iskemik epilepsi ile mortalite arasında ilişki bulunamamıştır. SASS araştırmacılarına göre post iskemiden 30 gün den sonra epilepsi geçiren gurupta mortalite oranının 1 yıl sona geçirenlere göre daha yüksek oranda olduğunu ileri sürmüşlerdir. Akut hastanede devresinde epilepsi geçirmek nörolojik skorları kötüleştirir. Rankin skoru ortalama 9 ay sonra daha kötüye gitmiştir.

İskemik inmeye bağlı status epileptikus geçirenlerde ölüm oranı daha yüksektir. Bir çalışmaya göre inmeden sonra status epileptikus geçirenlerde mortalite oranı %34 iken, status geçirmemiş olanlarda bu oran %14 dır.

Tedavi

Klinisyenin aklına takılacak soru bir tek nöbette veya tekrarlayan nöbetlerde anti epileptik

ilaç verilmelimi ? verilecekse hangi ilaç kullanılmalıdır. Çalışmalar erken veya geç görülen, rekürrent epilepsi diye bir ayrımın yapılmadığını göstermektedir. Ayrıca doz bakımından da bir çalışma yoktur. Küçük bir çalışma gurubu erken ve tek görülen epilepsi nöbetlerinde tedaviye gerek yoktur veya mono- terapi şeklinde bir ilaç

verilebilir şeklindedir. Bir prospektif çalışmada gabapentin monoterapiyle ilk ve sonraki epilepsi nöbetlerinde %81 oranında nöbetler kontrol edilmiş ve 30 ay içinde nöbet izlenmemiştir (%67 si post serebral infarkt nöbetleriydi). Bu çalışmada kontrol grubu yoktu; tedavisiz hastalar veya anti epileptik dışında verilen ilaçların ne etkisi olabilirdi . Diğer bir çalışmada hastaların %50 sinde 47 ayda bir kere nöbet tekrarı saptanmıştı. Diğer taraftan baştan verilen ilacın ileride ilacın kesilmesinden sonra nöbetlerin tekrarının da azalacağı yönünde güvence yoktur. Genelde erken ve geç epilepsilerde antikonvulsan ilaçlar verilir hastaların % 67 sinin %54 ünde tek ilaçla 1 yıl nöbetsiz geçirdikleri saptanmıştır.

Hayvan çalışmalarında fenitoin, benzodiazepinler, lamotrijin, toiramate, levetracetam, zonisamid in nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir fakat hiperakut evrede bu ilaçların kullanılabilmesine dair bir çalışma yoktur.

İnme sonrası geçirilmiş olan epilepsi nöbetlerinde verilmiş olan fenitoin, fenobarbital, benzodiazepin ilaçlarını kullananların, kullanmayanlara göre motor muayenelerinin daha kötü seyretmeleri retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir. İnme sonrası epilepsi geçiren ilaç tedavisi gören hastalarda tesbit edilen motor bozukluğa etki eden geçirilen inmenin şiddeti, hastanın diğer comorbid koşulları ilaç gurubuna negatif etki yapmış olabilir bunun için çok değişkenli analiz yapmak gerekmektedir. Bu bakımdan iskemi sonrası epilepsi geçirenlerde yine de fenitoin, fenobarbital ve benzodiazepinlerin kullanılmasından çekinmek gerekmektedir.