



Orijinal Araştırma

Dirençli Epilepsili Hastalarda Manyetik Rezonans (MR) Bulgularının Değerlendirilmesi

Fatma Çetinkaya Çat,¹ Mehmet Sait Okan²

¹Gaziosmanpařa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul

²Uludaę Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Amaç: Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemi olup aynı zamanda çocuklarda en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir. Bu çalışmanın amacı dirençli epilepsili hastalarda etyolojii belirlemede manyetik rezonans görüntülemenin sonuçlarını değerlendirmek ve epileptik cerrahi gibi yöntemlerle tedavi şansı olabilecek patolojileri ortaya koymaktır.

Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.2009–31.12.2012 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları incelenerek veriler elde edildi. Hastaların dosya kayıtlarından; hastaların yaşı, cinsi ve MR bulguları kayda alındı.

Bulgular: Vakaların 120'si kız (%49), 125'i erkek (%51) çocuktan oluşmaktaydı. Yaş aralığı 1 ile 18 yaş arasında değişmekte olup median değer 8.3 (1-18) yaş olarak bulundu. Dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hastadan 120'si iyi kontrollü grup olarak bulundu. Dirençli epilepsili hastalarda mr bulguları açısından bu iki grup hastanın bulguları karşılaştırıldı. Tüm hastalar arasında 154 (%62.8) hastanın MR sonucunda patoloji olduğu tespit edildi. Bu hastaların 83'ü (%53.9) dirençli grupta, 71'i (%46.1) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında MR bulgularının varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.354$). Dirençli gruptaki hastalarda en fazla (%24.8) ensefalomalazi görölmesi, perinatal hipoksinin direnç gelişimi ile ilişkisini açıklayabilir.

Sonuç: Epilepsili hastalarda hangi hasta grubunun tıbbi tedaviye iyi yanıt vermeyeceği hastalığın erken dönemde tahmin edilebilirse diğer hastalardan farklı olarak bu hasta grubuna erken yeni kuşak antiepileptik kullanımı, vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, uygun vakalara epilepsi cerrahisi gibi değişik tedavi yöntemleri uygulanabilir. MR bulgularının tedavi planlanmasında klinisyenlere yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Çocuk; epilepsi; dirençli epilepsi; manyetik rezonans.

Atf için yazım şekli: "Çetinkaya Çat F, Okan MS. Evaluation of magnetic resonance (MR) results in resistant epilepsy patients. Med Bull Sıhli Etfal Hosp".

Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemi olup aynı zamanda çocuklarda en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir.^[1] Literatürde yer alan çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsinin konsensusa varılmış bir tanımına rastlanmamaktadır. Çoklu antiepileptiklere rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan vakalar dirençli epi-

lepsi grubunu oluşurmaktadır. Farklı çalışmalarda uygulanan tedavi yöntemi, ilaçların sayısı ve süresi ile nöbetlerin sıklığı ve gözlem süreleri arasında geniş farklılıklar görölmektedir.^[2-4]

Epilepside direnç gelişimine neden olabilecek bir takım etmenler olduğu düşünülerek bunların etkilerini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Bu etmenler arasında:

Yazışma Adresi: Fatma Çetinkaya Çat, MD. Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 506 496 46 28 **E-posta:** fatoscetinkaya14@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 18.09.2018 **Kabul Tarihi:** 25.12.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 28.12.2018

©Telif hakkı 2018 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



- Cinsiyet
- Başlama yaşı
- Nöbet tipi
- Tanıdan önceki ve tanı sonrası ilk altı aydaki nöbet sıklığı
- Önceki ateşli nöbet öyküsü
- Yenidoğan nöbeti
- Aile öyküsü
- Motor gerilik
- Zeka geriliği
- Nörogörüntüleme anormalliği
- Status epileptikus öyküsü
- Özgün epileptik sendrom varlığı
- Birden fazla nöbet tipinin birlikteliği
- EEG anormalliği
- Davranış problemi sayılabilir.^[5-7]

Bu çalışmanın amacı dirençli epilepsili hastalarda etyolojisi belirlemede manyetik rezonans görüntülemenin sonuçlarını değerlendirmek ve epileptik cerrahi gibi yöntemlerle tedavi şansı olabilecek patolojileri ortaya koymaktır.

Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.2009–31.12.2012 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları incelenerek veriler elde edildi. Hastaların dosya kayıtlarından; hastaların yaş ve cinsiyetleri, dirençli epilepsili hastalarda MR bulgularının olup olmadığı, varsa patolojik bulguları kayda alındı. Çalışma planlandıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite'sinden 30/09/2014 tarih ve 2014-18/3 no'lu kararı ile onay alındı.

İstatistik Analiz

Değişkenler arasındaki ilişkiler SPSS 21.0 istatistik programı kullanarak incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ve Fisher 's exact testi ile incelendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerde iki bağımsız grup arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney testi uygulandı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerin tanımlayıcı istatistikleri medyan (min-max) olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) alındı.

Bulgular

Ocak 2009 – Aralık 2012 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğine konvülsiyon nedeni ile başvurarak epilepsi ta-

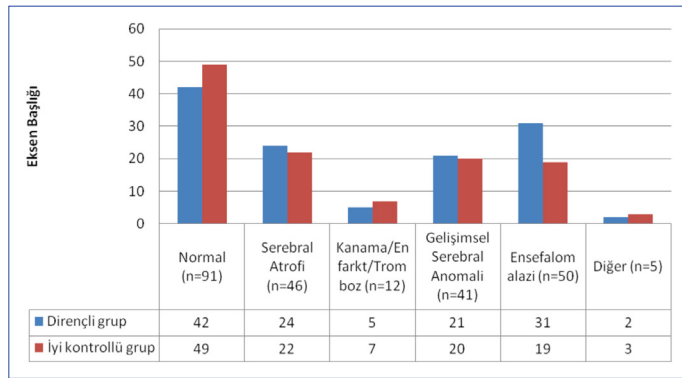
nısı alan 1500 hastanın dosyası incelendi. En az iki yıl epilepsi tanısı ile takip edilen, üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyonlar halinde ve etkin serum seviyesinde almasına rağmen üç ay nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epileptik hastalar olarak kabul edildi. Konvülsiyon nedeni ile acilde kullanılan, epileptik status esnasında kullanılan, ilaç düzeyi oluşturulamadan veya ilaç yan etkisi ortaya çıktığından kesilen ilaçlar üç ilaca dahil edilmedi. Bu hastalar arasından en az iki yıl düzenli takibe gelen ve dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hasta çalışmaya alındı. Dirençli epilepsili hastalar arasından ilk iki yılda en az üç antiepileptik ilaç alan ve klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyip izlemde klasik antiepileptik ilaçların yanına veya tek başına yeni jenerasyon antiepileptik ilaç (felbamat, gabapentin, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, pregabalin, topiramid, vigabatrin ve zonisamid) eklendikten sonra nöbet kontrolü tam veya kısmi sağlanan hastalar iyi kontrollü grup olarak ayrıldı. Daha sonra dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hastadan 120'si tedaviye kısmi veya tam yanıtı nedeniyle iyi kontrollü gruba dahil edildi. Dirençli epilepsili hastalarda mr bulguları açısından bu iki grup karşılaştırıldı.

Tüm hastaların cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında, vakaların 120'si kız (%49), 125'i erkek (%51) çocuktan oluşmaktaydı. Değerlendirilen epilepsi hastalarının yaş aralığına baktığımızda bu dağılım 1 ile 18 yaş arasında değişmekte olup median değer 8.3 (1-18) yaş olarak bulundu. Dirençli grubun yaş ortalaması 7.8 yaş (± 4.7), iyi kontrollü grubun yaş ortalaması 9 yaş (± 4.8) olarak değerlendirildi. Hastaların izlem sürelerine bakıldığında 3.5-14.8 yıl (ortalama 7.4 ± 2.1) arasındaydı.

Hastaların Kranial MR sonuçlarına bakıldığında; tüm hastalar arasında 154 (%62.8) hastanın MR sonucunda patoloji olduğu tespit edildi. Bu hastaların 83'ü (%53.9) dirençli grupta, 71'i (%46.1) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında MR bulgularının varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.354$). MR bulguları pozitif olan hastaların sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; her iki grupta da toplam 50 (%20.4) hasta ile ilk sırada ensefalomalazi yer aldı. Bu gruptaki hastaların 31'i (%62) dirençli, 19'u (%38) iyi kontrollü hastalar arasındaydı. Pozitif MR bulguları olan 154 (%62.8) hasta arasında ikinci sırada toplam 46 (%29.8) hasta ile serebral atrofi bulguları olan grup yer aldı. MR bulguları pozitif olan tüm hastalar arasından gelişimsel serebral anomalisi saptanan 41 (%26.6) hastanın 21'i (%51.2) dirençli grupta, 20'si (%48.8) iyi kontrollü grupta yer aldı. Hastaların hiç birinde mezengial temporal skleroz saptanmadı. Tablo 1 ve Şekil 1'de hastaların MR bulguları görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların MR bulguları

MR bulgusu	Hasta sayısı/yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Normal	91	37.2	42	33.6	49	40.9
Patolojik	154	62.8	83	66.4	71	59.1
Serebral atrofi	46	18.8	24	19.2	22	18.3
Kanama/enfarkt/tromboz	12	4.9	5	4	7	5.8
Gelişimsel serebral anomali	41	16.7	21	16.8	20	16.7
Ensefalomalazi	50	20.4	31	24.8	19	15.8
Diğer	5	2	2	1.6	3	2.5
Toplam hasta	245	100	125	100	120	100

**Şekil 1.** Hastaların MR bulguları.

Tartışma

Epilepsi tekrarlayan nöbet eğilimi ile karakterize tüm dünyada yaygın olarak görülen önemli bir sağlık problemi olup aynı zamanda çocuklarda en sık görülen ciddi nörolojik bozukluklardan biridir.^[1] Epilepside direnç gelişimine neden olabilecek bir takım etmenler olduğu düşünülerek bunların etkilerini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Literatürde uygun ve etkin tıbbi tedaviye karşın vakaların ortalama %10-30'unda nöbet kontrolü sağlanamamakta ve bu vakalar dirençli gruba girmektedir.^[8, 9-14] Direnç gelişiminde altta yatan patoloji kaldırılmadıkça nöbeti kontrol altına almak zordur.

Yapılan bazı çalışmalarda başvuru sırasında MR bulgularında patoloji saptanmasıyla direnç gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür.^[15, 16] Gruraj ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli grubun %78'i, kontrol grubunun ise %8'inin MR bulgularında patoloji saptanmıştır.^[17] Bizim çalışmamızda tüm hastalar arasında 154 (%62.8) hastanın MR sonucunda patoloji olduğu tespit edildi. Bu hastaların 83'ü (%53.9) dirençli grupta, 71'i (%46.1) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki grup arasında MR bulgularının varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.354$). Bunun nedeni iyi kontrollü epilepsi grubundaki hastaların da ilk 2 yıllık süreçte dirençli gruba yer alması olabilir.

Hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), maternal, plasental ve/

veya fetal dönemle ilişkili intrauterin veya perinatal hipoksinin bir sonucu olarak gelişir.^[18] Perinatal asfiksi - doğumda oksijen azlığı,^[19] enerji yetersizliğini ve reaktif oksijen radikallerinin birikimini içeren nörotoksik olaylar zincirine yol açar.^[20, 21] İmmatür beyinde serbest oksijen radikallerine karşı savunma kapasitesinin azlığı ve özellikle düşük glutasyon peroksidaz aktivitesi nedeniyle ortaya çıkan beyin hasarı epilepsi ve serebral palsy gibi kronik nörolojik patolojilere neden olabilir.^[19, 22-24] Casetta ve ark.^[25] perinatal beyin hasarını dirençli epilepsi için en önemli risk faktörü olarak tanımlarken, Othuska ve ark.^[26] dirençli epilepsinin önde gelen risk faktörlerini kranial sinir enfeksiyonu ve perinatal hipoksik iskemik hasar olarak bulmuşlardır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da dirençli gruptaki hastalarda en fazla (%24.8) ensefalomalazi görülmesi, perinatal hipoksinin direnç gelişimi ile ilişkisini açıklayabilir.

Epilepsili hastalarda hangi hasta grubunun tıbbi tedaviye iyi yanıt vermeyeceği hastalığın erken dönemde tahmin edilebilirse diğer hastalardan farklı olarak bu hasta grubuna erken yeni kuşak anti-epileptik kullanımı, vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, uygun vakalara epilepsi cerrahisi gibi değişik tedavi yöntemleri uygulanabilir. MR bulgularının tedavi planlanmasında klinisyenlere yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: Çalışma planlandıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite'sinden 30/09/2014 tarih ve 2014-18/3 no'lu kararı ile onay alındı.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept - F.C.C.; Tasarım - F.C.C.; Kontrol - F.C.C.; Materyal - F.C.C.; Veri toplama ve/veya işleme - F.C.C.; Analiz ve/veya yorumlama - F.C.C., M.S.O.; Kaynak taraması - F.C.C.; Kritik revizyon - F.C.C., M.S.O.

Kaynaklar

1. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology

- of epilepsy. A review. *Epilepsy Research* 2009; 85: 31–45.
2. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5-10.
 3. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006;47: 431-6.
 4. French JA. Refractory epilepsy: one size does not fit all. *Epilepsy Curr* 2006; 6: 177-80.
 5. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rappaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
 6. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996; 37:24–30.
 7. Satinder A., Puneet J., Refractory Epilepsy in Children: review article. *Indian J Pediatr* 2014, 81(10): 1063–72.
 8. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38:1275-82.
 9. Brodie MJ, Leach JP. Success or failure with antiepileptic drug therapy. *Neurology* 2003;60: 162–4.
 10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
 11. Harrison RM, Taylor DC. Childhood seizures: A 25-year follow-up-social and medical prognosis. *Lancet* 1976;1: 948-51.
 12. Reynolds EH, Elwes RDC, Shorvon SD. Why does epilepsy become intractable? Prevention of chronic epilepsy. *Lancet* 1983;2: 952–4.
 13. Mattson RA. Selection of drugs for treatment of epilepsy. *Semin Neurol* 1990;10: 406–13.
 14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Surgery for epilepsy, March 19-21. *Epilepsia* 1990;31 :806-12.
 15. Sanjay C, Satinder A, Ravi KV. Etiology and Clinical Predictors of Intractable Epilepsy. *Ped Neurology* 2002;27(3):186–91.
 16. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:1245–5.
 17. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res* 2006;61(3):343–7.
 18. Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int J Pediatr* 2010;2010:401323.
 19. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Cebioglu M, Morelli M, Herrera-Marschitz M. Birth asphyxia as the major complication in newborns: moving towards improved individual outcomes by prediction, targeted prevention and tailored medical care. *EPMA J* 2011;2:197–210.
 20. Ferriero DM. Oxidant mechanisms in neonatal hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci* 2001;23:198–202.
 21. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000;49:3–8.
 22. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6:419–29.
 23. Hossain MA. Molecular mediators of hypoxic-ischemic injury and implications for epilepsy in the developing brain. *Epilepsy Behav* 2005;7:204–13.
 24. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:609813.
 25. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, Gilli G, Tola MR, Paolino E et al (1999) Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurol Scand* 99:329–33312.
 26. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K, Murakami N, Yamatogi Y, Oka E et al (2001) Predictors and underlying causes of medically intractable localization-related epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 24:209–213.