

Serebral Palsili Çocuklarda Epilepsi Görülme Sıklığı ve Antiepileptik Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

The Incidence of Epilepsy and Assessment of Antiepileptic Treatment in Patients with Cerebral Palsy

Bülent ÜNAY, Turan TUNÇ, Halil İbrahim AYDIN, Rıdvan AKIN, Erdal GÖKÇAY

Epilepsi 2001;7(3):89-94

Amaç: Serebral palsili hastalarda epilepsi görülme oranlarını saptamak ve antiepileptik tedaviyi etkileyen faktörleri değerlendirmek.

Hastalar ve Yöntemler: Serebral palsili 249 hastada (ort. yaş 6.4) epilepsi görülme oranları, epilepsi başlangıç yaşı, antiepileptik tedaviye başlama yaşı ve tedaviye yanıtı etkileyen faktörler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 107'sinde (%43) epilepsi olduğu belirlendi. Tetraplejik serebral palsili olgularda epilepsi görülme riski, tetraplejik olmayanlara göre 3.2 kat yüksek bulundu (odds ratio 3.2). Epilepsili grupta gelişimsel ve psikometrik test sonuçları anlamlı derecede bozuk bulundu. Zeka geriliği sıklığı epilepsili grupta anlamlı derecede yüksekti. Beyin manyetik rezonans görüntüleme bulgularında anormallik olan olgularda epilepsi görülme sıklığı daha fazla idi. Monoterapi alan hastalarda antiepileptik tedaviye yanıt, politerapi alan hastalara göre anlamlı derecede fazlaydı.

Sonuç: Tetraplejik tutulum, gelişimsel ve psikometrik testlerde bozukluk, beyin görüntülenmesinde anormal bulgu saptanması epilepsi riskini artırmakta ve bu hastalarda politerapiye ihtiyaç duyulması tedaviye yanıt oranını düşürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Antikonvülsanlar/terapötik kullanım; beyin hasarı, kronik/etyoloji; serebral palsy/epidemiyojji/komplikasyon; çocuk; ilaç tedavisi, kombinasyon; epilepsi/etyoloji/ilâç tedavisi; zeka geriliği/etyoloji; risk faktörleri.

Objectives: To evaluate the incidence of epilepsy and the factors affecting antiepileptic therapy in children with cerebral palsy.

Patients and Methods: A total of 249 patients (mean age 6.4 years) were retrospectively evaluated with regard to epilepsy incidence, age of onset of epilepsy, age of onset of antiepileptic treatment, and the factors affecting antiepileptic treatment.

Results: Epilepsy was documented in 107 patients (43%). Compared to those without tetraplegia, the risk for epilepsy in patients with tetraplegia was 3.2 times higher (odds ratio 3.2). A significantly increased deterioration in developmental and psychometric test results and a significantly higher frequency of mental retardation were found in the epileptic group. The incidence of epilepsy was strongly correlated with abnormal findings on brain magnetic resonance imaging. The response to antiepileptic therapy in monotherapy patients was significantly higher than that of patients receiving polytherapy.

Conclusion: Tetraplegia, deterioration in developmental and psychometric test results, and abnormal findings on brain imaging are associated with an increased epilepsy incidence, and the need for polytherapy with a decreased treatment response.

Key Words: Anticonvulsants/therapeutic use; brain damage, chronic/etiology; cerebral palsy/epidemiology/complications; child; drug therapy, combination; epilepsy/etiology/drug therapy; mental retardation/etiology; risk factors.

Dergiye geliş tarihi: 15.02.2001 Düzeltme isteği: 28.05.2001 Yayın için kabul tarihi: 30.10.2001

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

İletişim adresi: Dr. Bülent Ünay, GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 06018 Etlik - Ankara.
Tel: 0312 - 304 43 77 Faks: 0312 - 321 60 66 e-posta: bulunay@hotmail.com

Serebral palsi santral sinir hasarına bağlı olarak ortaya çıkan kalıcı, ilerleme göstermeyen ve birçok nörolojik bozukluğun eşlik ettiği bir durumdur. Etiyolojide doğum öncesi, doğumsal ve doğum sonrası nedenler sorumlu tutulmaktadır.^[1-3] Düşük doğum ağırlıklı ve prematür bebeklerde serebral palsi görülme oranları, doğum ağırlığı normal olan ve miadında doğan bebeklere göre daha yüksektir.^[4] Serebral palsili çocuklarda epilepsi sık rastlanan nörolojik sorunlardan biridir; doğum sonrası nedenlerle oluşmuş serebral palsili olgularda daha sık görülmekte ve çoğunlukla sekonder jeneralize tonik-klonik veya kompleks parsiyel nöbetler olarak karşımıza çıkmaktadır.^[5,6] Bu hastalarda antiepileptik tedaviye yanıt oranları da çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Nöbetleri iki yaşından sonra başlayan, yaygın elektroensefalografi (EEG) bozukluğu olmayan ve beyin görüntüleme yöntemleri ile serebral atrofi saptanmayan olguların antiepileptik tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini gösteren çalışmalar vardır.^[7,8]

Bu çalışmada serebral palsili olgularda epilepsi görülme sıklığı ve antiepileptik tedaviye etki eden faktörler araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde serebral palsi tanısı ile takip edilen 249 hastada epilepsi görülme sıklığı ve nöbetlerin antiepileptik te-

daviye yanıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların serebral palsi tanı ve tiplendirilmesi fizik muayene bulgularına göre yapıldı. Üç yaş ve altında olanlar Denver Gelişimsel Tarama Testi II (Denver Developmental Materials, Denver), üç yaş üstünde olanlar Peabody Zeka Ölçeği (Peabody Picture Vocabulary Test Manual, American Guidance Service, Minnesota 1965) ile değerlendirildi. EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarına dosya bilgilerinden ulaşıldı.

Epilepsi görülen serebral palsili hastalarda epilepsi başlangıç yaşı, antiepileptik tedavi alıp almadığı ve antiepileptik tedaviye başlangıç yaşı saptandı. Antiepileptik tedavi kapsamında hastaların monoterapi veya politerapi almaları, tedavi süresi ve antiepileptik tedaviye yanıt değerlendirildi. Antiepileptik tedaviye yanıt, nöbetlerin tamamen durması, nöbetlerin azalmakla birlikte devam etmesi ve nöbetlerde hiçbir değişiklik olmaması şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde ki-kare testi kullanıldı. Tetraplejik hastalarda epilepsi görülme sıklığı odds ratio (OR) ile 95% güven aralığında (CI 95%) belirlendi.

BULGULAR

Hastalar epilepsili olanlar ve olmayanlar şeklinde iki ana grup altında toplanarak serebral palsi tiplerine göre epilepsi görülme oranları belirlendi (Tablo 1). Serebral palsili 249 ol-

TABLO 1
Serebral palsili hastalarda epilepsi görülme oranları

	Epilepsili olgular		Epilepsili olmayan olgular	
	Hasta sayısı	Yüzde	Hasta sayısı	Yüzde
Spastik	96	89.7	103	72.5
Tetraplejik	59	55.1	39	27.4
Diplejik	26	24.3	36	25.4
Hemiplejik	9	8.4	12	8.4
Paraplejik	0	0	10	7.1
Mono-triplejik	2	1.9	6	4.2
Diskinetik	3	2.8	4	2.8
Ataksik	3	2.8	7	5.0
Hipotonik	5	4.7	24	16.9
Mikst	0	0	4	2.8
<i>Toplam</i>	107	100	142	100

gunun 110'u kız (%44), 139'u erkek (%56) hastaydı. Yaş ortalaması 6.4 bulundu. Hastaların 107'si epilepsili grupta (%43), 142'si epilepsi olmayan grupta (%57) yer aldı. Epilepsili grupta yer alan hastaların 53'ü kız (%49.5), 54'ü erkek (%50.5), yaş ortalaması 7.1 idi. Epilepsi olmayan grupta yer alan hastaların ise 57'si kız (%40), 85'i erkek (%60), yaş ortalaması 5.7 idi.

Epilepsili grupta yer alan 107 hastanın 96'sını (%89.7) spastik serebral palsili hastalar oluşturmaktaydı. Bu hastalarda epilepsi görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Spastik grupta yer alan tetraplejik hastalarda epilepsi görülme oranları da diğer tiplere göre anlamlı derecede fazlaydı (Tablo 2). Epilepsili grupta 10 hastanın psikometrik testleri normal, 97 hastanın anormal bulunurken; epilepsi olmayan grupta yer alan hastaların psikometrik testleri 60 olguda normal, 82 olguda anormaldi. Her iki grup psikometrik test sonuçları açısından karşılaştırıldığında epilepsili gruptaki hastaların psikometrik testlerinin epilepsi olmayan gruba göre anlamlı derecede bozuk olduğu görüldü. Epilepsili grupta yer alan spastik serebral palsili hastaların psikometrik test sonuçları ile aynı gruptaki diğer hastaların test sonuçları arasında farklılık bulunamadı; bununla birlikte, spastik serebral palsili olgulardan tetraplejik olanların psikometrik test sonuçlarının tetraplejik olmayanlara göre anlamlı derecede bozuk olduğu saptandı (Tablo 3). Epilepsi olmayan grupta yer alan spastik serebral palsili olgular mental açıdan diğerlerinden farklı değildi.

Epilepsili grupta yer alan hastaların beyin MRG bulguları yedi hastada normal, 56 hastada anormal bulundu; epilepsi olmayan grupta ise 47 hastada normal, 58 hastada anormal beyin MRG bulguları görüldü. Epilepsili grupta yer alan olguların beyin MRG sonuçları epilepsi olmayan grupla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulundu. (Tablo 4).

Epilepsili grupta yer alan 107 hastanın 101'i antiepileptik tedavi görmekteydi. Bu hastaların 50'si kız (%49.5), 51'i erkekti (%50.5). Hastaların 58'inde (%57.4) nöbetler bir yaşından önce, 43'ünde (%42.6) bir yaşından sonra başlamıştı. Epilepsi başlangıç yaşı ile antiepileptik tedavi-

ye yanıt arasında ilişki açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

Epilepsili grupta antiepileptik tedavi gören 101 hastanın EEG'leri incelendiğinde, 46 olguda (%45.5) fokal bozukluk, 45 olguda (%44.5) jeneralize bozukluk, 10 olguda da (%10) normal bulgular gözlemlendi. EEG bulguları ile antiepileptik tedaviye yanıt arasında ilişki bulunamadı. Hastaların 54'ü (%53.5) monoterapi, 47'si (%46.5) politerapi almaktaydı. Monoterapi alan hastalarda tedaviye yanıt anlamlı olarak daha yüksek bulundu

TABLO 2
Hasta grubunda epilepsi görülme oranlarının karşılaştırılması

	Epilepsi olan	Epilepsi olmayan
Spastik olmayan	11	39
Spastik	96	103
Tetraplejik	59	39
Diplejik	26	36
Hemiplejik	9	12
Paraplejik	0	10
Mono-triplejik	2	6

*Spastik ve spastik olmayan grup arasında: $p < 0.001$, $X^2 = 11.23$

TABLO 3
Grupların psikometrik test sonuçlarının karşılaştırılması

	Normal	Anormal
Epilepsili olmayan	60	82
Epilepsili olan	10	97
Spastik	9	87
Diskinetik	0	3
Ataksik	1	2
Hipotonik	0	5

*Epilepsili olan ve olmayan grup arasında: $p < 0.001$, $X^2 = 32.70$

TABLO 4
Hastalarda beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları

	Normal	Anormal
Epilepsili olan*	7	56
Epilepsili olmayan*	47	58

* $p < 0.001$, $X^2 = 28.16$

TABLO 5
Epilepsili olgularda antiepileptik tedaviye yanıt durumları

	Nöbet yok	Nöbetlerde azalma var	Nöbetlerde değişiklik yok
Antiepileptik tedavi			
Monoterapi ^a	48	6	0
Politerapi ^a	9	30	8
Cinsiyet			
Kız ^b	31	13	6
Erkek ^b	26	23	2
Nöbet başlangıç yaşı			
< 1 yaş ^c	30	22	6
≥ 1 yaş ^c	27	14	2
EEG bulguları			
Fokal ^d	23	20	3
Jeneralize ^d	27	13	5

a: $p < 0.0001$, $\chi^2 = 50.44$; b: $p > 0.05$, $\chi^2 = 5.21$; c: $p > 0.05$, $\chi^2 = 1.75$; d: $p > 0.05$, $\chi^2 = 1.32$.

(Tablo 5). Antiepileptik tedavi gören grupta, EEG'de fokal bozukluk bulunan hastaların 23'ü (%50) monoterapi, 23'ü (%50) politerapi almaktaydı. EEG'de jeneralize bozukluk saptanan hastaların 24'ü (%53.3) monoterapi, 21'i (%46.7) politerapi almaktaydı. EEG bulgularına göre hastaların mono- ya da politerapi almaları arasında ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Serebral palsili çocuklarda görülen ana nörolojik sorunlardan biri de epilepsidir. Hafif ve orta serebral palsili hastalarda epilepsi görülme oranları %30-40 civarında iken, ağır olgularda bu oran %75'lere kadar çıkmaktadır. Fonksiyonel durumu kötü, yaygın EEG anormalliği olan ve serebral atrofi bulunan olgularda epilepsi görülme sıklığının arttığı ve nöbet kontrolünün daha zayıf olduğu gösterilmiştir.^[9,10] Çeşitli çalışmalarda, spastik ve özellikle tetraplejik hastalarda epilepsi görülme oranlarının arttığı bildirilmiştir.^[11,12] Çalışmamızda spastik serebral palsili hastalarda epilepsi görülme oranı, diğer serebral palsi türlerine göre daha yüksek bulundu. Tetraplejik hastalarda bu oranın daha belirgin olarak ortaya çıktığı görüldü; epilepsili grupta yer alan 107 hastanın 59'unu (%55.1) tetraplejik spastik serebral palsili hastalar oluşturmaktaydı. Tetraplejik grupta yer alan hastalarda epilepsi görülme riskinin tetraplejik ol-

mayanlara göre 3.2 kat artmış olduğu belirlendi (OR=3.2).

Serebral palsili hastalarda sık görülen problemlerden biri de zeka geriliğidir. Epilepsi olmayan serebral palsili hastalarda zeka geriliği oranları düşükken, epilepsili serebral palsi olgularda bu oranların oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir. Mental gelişimi normal olan çocuklarda epilepsi sıklığı %0.5 iken, orta derecede zeka geriliği olan çocuklarda %6, ağır derecede zeka geriliği olan çocuklarda %30'a kadar çıkmaktadır. Serebral palsi ve zeka geriliğinin birlikte görüldüğü olgularda epilepsi görülme riski ise daha yüksektir.^[13-16] Çalışmamızda epilepsisi olmayan serebral palsili hastaların %57.7'sinde, epilepsili hastaların ise %90.7'sinde gelişimsel ve psikometrik testler anormal bulundu. Epilepsili grupta yer alan spastik ve spastik olmayan serebral palsili hastaların psikometrik test sonuçları arasında anlamlı fark bulunmazken, spastik grup içerisinde yer alan tetraplejik hastaların psikometrik test sonuçlarının tetraplejik olmayan hastalara oranla anlamlı derecede bozuk olduğu saptandı. Bu sonuçlar, tetraplejik hastalarda nörolojik tutulumun daha ağır olmasından dolayı epilepsi görülme sıklığı ve zeka geriliği oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Serebral palside epilepsi görülme sıklığı ile beyin görüntüleme bulguları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan çalışmaların bir kısmında, anormal beyin MRG bulgularının, epilepsi görülme oranlarını ve epilepsinin prognozunu etkilemediği bildirilmiştir.^[17,18] Bazı çalışmalarda ise, beyin hasarı ve beyin görüntülemesinde anormallik olan olgularda epilepsi sıklığının arttığı ve antiepileptik tedavi ile kontrolünün daha zor olduğu belirtilmiştir.^[19] Çalışmamızda epilepsili hastaların beyin MRG bulgularında anormallik saptanma oranı, epilepsili olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, hastaların antiepileptik tedaviye yanıtları açısından fark bulunmadı.

Serebral palsili hastalarda nöbetler genellikle ilk bir yaş içinde ortaya çıkmaktadır. Aksu^[6] nöbetlerin %73'ünün 7 yaşından önce başladığını bildirmiştir. Çalışmamızda da hastaların %57'sinde nöbetlerin ilk bir yıl içinde ortaya çıktığı saptandı. Sonuçlarımız literatürle uyumlu görülmekte ve serebral palsili hastalarda epileptik nöbetlerin genellikle erken çocukluk çağında başladığını ve yaş ilerledikçe epilepsi görülme riskinin azaldığını desteklemektedir. Literatürde nöbet başlangıç yaşı ile antiepileptik tedaviye yanıt arasındaki ilişki üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda iki yaşında sonra başlayan nöbetlerde daha iyi yanıt alındığı bildirilirken, tedaviye başlama yaşının nöbet prognozunu etkilemediğini bildiren yayınlar da vardır.^[6,7,12,13] Çalışma grubumuzda nöbetlerin bir yaşından önce ve bir yaşından sonra başladığı olgularda antiepileptik tedaviye yanıt bakımından anlamlı fark bulunmadı ve nöbet başlangıç yaşı ile tedaviye yanıt arasında bir ilişki kurulamadı.

Değişik çalışmalarda, monoterapi alan hastaların antiepileptik tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[6,20] Çalışmamızda da monoterapi alan hastaların tedaviye yanıt oranları, politerapi alan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Genellikle monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamayan dirençli epilepsili olgularda tedaviye iyi yanıt alınmadığı için ilaç eklenmesine gereksinim duyulmaktadır. Politerapi alan hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye tek ilaçla başlanmakta ve daha sonra politerapiye geçilmektedir. Polite-

rapi grubundaki hastalarda antiepileptik tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olması, bu gruptaki hastaların genellikle monoterapiye yanıt vermeyen, ilaca dirençli epilepsili hastalar olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda ortaya çıkan bulgular, serebral palsili bir olgunun tetraplejik olmasının, psikometrik testlerinin bozuk olmasının, beyin görüntülemesinde anormallik olmasının epilepsi riskini artırdığını ve politerapiye ihtiyaç duyulmasının da antiepileptik tedaviye yanıt oranlarını azalttığını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Blackman JA. Neonatal intensive care: is it worth it? Developmental sequelae of very low birthweight. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:1497-511.
2. Kuban KC, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994;330:188-95.
3. Nelson KB. Prenatal origin of hemiparetic cerebral palsy: how often and why? *Pediatrics* 1991;88:1059-62.
4. Eicher PS, Batshaw ML. Cerebral palsy. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:537-51.
5. Taft LT. Cerebral palsy. *Pediatr Rev* 1995;16:411-8.
6. Aksu F. Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:661-8.
7. Connell J, Oozeer R, de Vries L, Dubowitz LM, Dubowitz V. Clinical and EEG response to anticonvulsants in neonatal seizures. *Arch Dis Child* 1989;64:459-64.
8. Livingston JH. Management of intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 1991;66:1454-6.
9. Klipstein CA, McBride MC. Predictors of cerebral palsy in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy [Abstract]. *Ann Neurol* 1992;32: 478A.
10. Young RS, Briggs RW, Yagel SK, Gorman I. 31P nuclear magnetic resonance study of the effect of hypoxemia on neonatal status epilepticus. *Pediatr Res* 1986;20:581-6.
11. Aicardi J. Epilepsy in brain-injured children. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:191-202.
12. Uvebrant P. Hemiplegic cerebral palsy. Aetiology and outcome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988;345:1-100.
13. Beckung E, Uvebrant P. Motor and sensory impairments in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:924-9.
14. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987;28 Suppl 3:537-45.
15. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
16. Trevathan E, Yeargin M, Murphy C, Ding G.

- Epilepsy among children with mental retardation [Abstract]. *Ann Neurol* 1988;24:321A.
17. Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, Katz M, Richardson SA. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia* 1991;32: 690-7.
 18. Yokochi K, Fujimoto S. Magnetic resonance imaging in children with neonatal asphyxia: correlation with developmental sequelae. *Acta Paediatr* 1996; 85:88-95.
 19. Miller G, Cala LA. Ataxic cerebral palsy-clinico-radiologic correlations. *Neuropediatrics* 1989;20: 84-9.
 20. Kudrjavcev T, Schoenberg BS, Kurland LT, Groover RV. Cerebral palsy: survival rates, associated handicaps, and distribution by clinical subtype (Rochester, MN, 1950-1976). *Neurology* 1985; 35:900-3.