

EPİLEPSİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE GENETİĞİ^X

JF Annegers^{*}

Kısaltarak Çeviren: Galip Akhan^{**}

Epilepsi genetiği ve epidemiyolojisi, hastalığın görülme sıklığı, sebepleri, tedavisi, önlenmesini ve sonuçlarını içeren geniş bir konudur. Bu derlemenin amacı bugüne kadar yapılan genetik epidemiyolojik çalışmalar ışığında epilepsinin toplumsal ve ailesel özelliklerini özetlemektir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, çalışmaya alınan olguların tanısının kesin olması ve sınıflandırılması gereklidir. Bunun için çalışmalarda kullanılacak kesin tanı kriterlerinin ve sınıflamanın oluşturulması şarttır. Birçok çalışmada epileptik nöbet geçirdiğini söyleyen kişilerin gerçekten nöbet geçirmedikleri; senkop, psodonöbet, katılma nöbeti gibi diğer sebepler ile bayıldıkları görülmektedir. Eğer nöbet gerçekten epileptik ise bunun SSS hastalığına mı bağlı olduğu araştırılmalıdır. Nöbetin sebebi yetişkinlerde belki bir travmaya, beynin damarsal hastalığına veya alkole; çocuklarda ise febril konvülsiyona bağlı olabilir.

Rochester Minesota verilerine göre yaklaşık toplumun %1'inde 20 yaşına kadar epilepsi gelişebilir. Hayat boyu risk 80 yaşına doğru %3.4'e yükselir. Nüfusun %1'i herhangi bir sebebe bağlı olarak hayatının bir döneminde nöbet geçirebilir. Nüfusun %2'sinden fazlasında yeni doğan döneminde metabolik bozukluklar, çocukluk çağında SSS'i enfeksiyonları, genç erişkinlerde travma, yaşlılarda beynin damarsal hastalığı gibi SSS hastalıklarına bağlı nöbet gelişebilir. Çocukların %2'si 5 yaşına kadar febril konvülsiyon geçirme riski taşır. Bu gibi sebeplerden dolayı toplumun %10'u hayatları boyunca herhangi bir tip nöbet geçirebilir. Bunların yaklaşık 1/3'ünde epilepsi gelişecektir. Febril konvülsiyon veya semptomatik konvülsiyon geçirenlerde, epilepsi gelişme olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir.

EPİLEPSİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI

Epilepsinin toplum içinde görülme sıklığı prevelans, insidans ve kümülatif insidans çalışmaları ile ölçülür.

Prevelans

Prevelans bir zaman dilimi içinde hastalıktan etkilenen olgu oranını belirtir. Prevelans çalışmalarında nö-

betin çeşidi ve en son nöbetinin ne zaman geçirdiği dik-kate alınmalıdır. Çok önceleri bir nöbet geçiren hastaların prevelans çalışmasına alınması doğru değildir. Birçok çalışmada 5 yıldır antiepileptik ilaç kullanmayan ve artık nöbet geçirmeyen olgular remisyonda kabul edilip prevelans çalışmalarına dahil edilmezler.

Epilepsi prevelansı dünya üzerinde ABD, Avrupa, Ni-jerya Hindistan ve Çin gibi birçok toplumda çalışılmış ve bin kişide 5 ila 8 olarak bildirilmiştir. çalışmalarda standart değerler kullanılmamasına rağmen dünya üzerinde epilepsi prevelansının tüm toplumalarda benzer olduğu kabul edilir. Bununla beraber çoğu tropik ülkelerden olmak üzere, örneğin Panama yerlilerinde binde 57 gibi yüksek prevelans değerleri de bildirilmiştir. ABD'de epilepsi prevelansında, bölgesel, iklimsel ve etnik varyasyonlar olabileceğini bildiren çalışmalar güvenilir değildir. Sadece ABD'ki zencilerde epilepsi prevelansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bir dereceye kadar tatminkardır.

Yaşlara göre epilepsinin prevelansı incelendiğinde, Rochester Minesota ve diğer birçok çalışmada ergenlik çağında prevelans binde 6 ila 8'lere ulaşmaktadır. Prevelans yaş ile yeni olgular eklendiği için kısmı artış gösterir. Ergenlik döneminden sonra epilepsi prevelansındaki artış azalır. Bunun sebebi bazı olguların remisyonuna girmesi ve epileptik popülasyondaki ölümlerinin artmasıdır. İlk on yıldaki epilepsi oranlarının artması, idiopatik epilepsinin bu yaşlarda ortaya çıkma eğiliminin yüksek olmasına bağlıdır.

İnsidans

İnsidans, bir toplumda belirli bir zaman dilimi içinde hastalığa yeni yakalanan olgu sayısını gösterir. Epilepsi insidansı Minesota ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda her yıl için yüzbinde 30 ila 50 olarak bulunmuştur. Bu oran ilk 1 yaş için yüzbinde 100 olup, çocukluk ve adolesan çağa doğru düşerek, 25 yaş civarında yüzbinde 25 ile sabit bir rakama ulaşmıştır. Daha ileri yaşlarda Minesota grubunda yaş ile epilepsi oranı artarken, Danimarka grubunda bu oran sabit kalmıştır.

Kümülatif insidans

Kümülatif insidans, bir zaman dilimi içinde epilepsinin gelişeceği hastalar miktarıdır. Kümülatif insidans, her yaşta epilepsi gelişebileceği için yaş arttıkça artmaktadır.

X *Epidemiology and genetics of epilepsy. Neurologic clinics* 1994;12:15-29. 65 kaynak

* *The School of Public Health, University of Texas, Houston Texas*

** *Yrd Doç Dr Süleyman Demirel üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD.*

EPİLEPSİ SEBEPLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Analitik epidemiyolojik çalışmalar olası etyolojik faktörler ile epilepsi arasındaki ilişkiyi araştırır. Bu çalışmalar SSS'ni tutan hastalıklara bağlı epilepsi gelişimi için olası ve kesin riskleri tespit eder. Olası risk, bu hastalığa maruz kalanlar ile kalmayanlar arasındaki epilepsi insidansı karşılaştırır, epilepsi ve risk faktörü arasındaki ilişkiyi açıklar. Olası riskin 1 olması, ilişkinin olmadığını; olası riskin 4 olması, kuvvetli bağlantının olduğunu gösterir. Objektif analitik çalışmaların diğer bir avantajı SSS tutulumu ile epilepsi gelişme zamanı arasındaki ilişkiyi tespit etmesidir. Olası risk hesaplamaları epileptik kişilerin akrabalarının hastalığa yakalanma oranlarını hesaplama içinde kullanılır.

Epidemiyolojik çalışmalar beyin travmaları, SSS enfeksiyonu, Beynin Damarsal Hastalığı (BDH) ve beyin tümörleri gibi doğum sonu hasarların, epilepsi insidansını arttırdığını göstermiştir. Bununla beraber epileptik olguların %70'inde sebep tespit edilememektedir. Epilepsiye yol açabilen tüm sebepler, epileptik hastaların küçük bir bölümünü oluşturmaktadır.

Kafa travmaları

Kafa travmalarına bağlı epilepsi insidansı I. Dünya savaşında yaygın olarak çalışılmıştır. Bu çalışmalarda, delici kafa yaralanmalarından sonra epilepsi gelişme oranı %30 oranında bulunmuştur. Sivil toplumda kapalı kafa travmalarına bağlı epilepsi, yaklaşık %3-7 oranında bildirilmiştir. Bilinç kaybı, amnezi veya kafa kırığı olduğunda bu oran 3.6 kez artmaktadır. Beş yıllık risk yaklaşık %2'tir. Yarım saatten az süren amnezi ve bilinç kaybı durumlarında belirgin bir risk artımı yoktur. Çökme kırığı olmadan 30 dakika ile 24 saate kadar bilinç kaybı olanlarda risk % 2'dir. Bir günden fazla bilinç kaybı süren ve/veya intrakranial kitle etkisi olanlarda risk yaklaşık %12'dir. Künt kafa travmalarını takiben 10 yıl içinde, delici kafa travmalarında ise hayat boyu epilepsi riski vardır.

Travmanın ciddiyetine ilaveten travmanın ilk haftası içinde nöbet olması, subdural hematoma ve enfeksiyon gibi komplikasyonların olması, prognozu etkileyecektir. Ciddi travması ve ilk günlerde nöbeti olanlarda post-traumatik epilepsi riski en yüksek olup %36'dır. Ciddi travması olan, fakat erken dönemde nöbeti olmayanlarda risk %10'dur. Ciddi travması olanların hayatta kalma oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle tüm epileptiklerin içinde travmaya bağlı epilepsi oranı %4'tür.

Santral sinir sistemi enfeksiyonları

Klinik serilerde epilepsi olgularının %1 ve %5 arasında değişen oranlarda SSS enfeksiyonlarına bağlı olduğu görülmektedir. SSS enfeksiyonları en sık çocuklarda ve yaş-

lılarda görülür. SSS'i enfeksiyonu epilepsi riskini arttırmaktadır. Bu artış yaştan ziyade enfeksiyonun türü ve erken dönemde nöbetin olup olmadığına bağlıdır. Aseptik menenjit sonucu epilepsi riskinin artması belirgin değildir. Bakteriyel menenjit takiben 2 yıl içinde epilepsi riski 5 kat artar. Bakteriyel menenjit sonucu epilepsi gelişme riski 5 yıl ile sınırlıdır. Viral menenjitlerde bu süre 15 yıldır.

Ansafalitli hastalarda epilepsi gelişme riski; hastalık esnasında nöbeti olanlarda 5 yıla kadar %10, yirmi yıla kadar %22'dir. Hastalık esnasında nöbeti olmayanlarda, 20 yıl içinde epilepsi gelişme şansı %10'dur. Bu risk erken dönemde nöbeti olan bakteriyel menenjit için %13, nöbeti olmayanlarda ise %2'dir.

Beynin damarsal hastalıkları

Beynin damarsal hastalıkları (BDH) yaşlılarda nöbetlerin ve epilepsinin en sık nedenidir. İmmeli hastalarda erken dönemde nöbet oranı %2-25 arasında bildirilmiştir. Geç dönemde oluşan nöbet oranı ise %3-8'dir. Epilepsi için kümülatif risk 1 yıl için %3, beş yıl için %5'tir.

CT'deki kortikal lezyon geç nöbetlerin habercisidir. Olsen'in izlediği olgulardan kortikal lezyonu olan 23 hastanın 6'sında epilepsi gelişir iken, subkortikal lezyonlu 42 olgunun sadece 1'inde nöbet gelişmiştir.

Batı toplumlarında BDH'ları yaşlı epileptiklerin etiolojisinde en sık nedendir. Rochester Minnesota grubunda 65 yaşın üzerinde yeni tanı konmuş epileptik hastaların %55'inde sebep BDH'dır.

Beyin tümörleri

Özellikle yetişkinlerde nöbet görüldüğünde altta bir tümörün yatabileceği unutulmamalıdır. Beyin tümörlü hastaların yaklaşık %30'unda ilk semptomu nöbetdir. Beyin tümörleri, tüm epileptik olguların %3.6'sını, semptomatik epilepsilerin %12'sini oluşturur. Tümöre bağlı epilepsi her yaşta görülmesine rağmen, 25-64 yaşlarında en sık olarak görülür.

Dejeneratif SSS hastalıkları

Alzheimer hastalığı epilepsi riskini 10 kat artırır. Epilepsi genellikle nöron hastalığı olarak bilinmesine rağmen, demiyelinizan hastalıklarda da görülme riski fazladır. Klinik serilerde Multipl Sklerozlu hastalarda nöbet, normal kişilere oranla 3.4 kez daha fazladır.

Tüm epileptiklerde dejeneratif hastalıkla beraberlik %2 olup, epilepsinin sebep olduğu dejeneratif hastalık %6'dır.

Gelişme geriliği, mental retardasyon ve serebral palsi

Doğumsal nörolojik bozukluklar, mental retardasyon ve serebral palsi (CP) ile epilepsi beraberliği iyi bilinmektedir. Canlı doğumların %0,3-6 sında CP görülür, bunların 1/3'ünde de epilepsi gözlenir.

Febril konvulsiyon

Febril konvulsiyon epilepsi gelişimi için bir risk teşkil etmektedir. Febril konvulsiyon geçiren hastalarda 25 yaşına kadar epilepsi gelişme riski %6 olup, bu normal toplumun 3 katı kadardır.

NÖBET GEÇİREN HASTALARIN VE EPİLEPTİK HASTALARIN PROGNOZU

Son 15 yıllık epidemiyolojik çalışmalar epilepsi ve nöbetlerin prognozu hakkında bizi aydınlatmıştır. Araştırılan 3 konu şunlardır. 1) Epileptik hastalarda remisyon. 2) İlk nöbeti takiben oluşabilecek yeni nöbet riski. 3) Antiepileptik ilacın kesilmesi ile oluşabilecek yeni nöbet riski.

Epilepsi prognozu

Rodin son yüzyıl içinde yapılan epilepsi prognozu çalışmalarında; remisyonun 2 yıl içinde %33, 5 yıl içinde %17, 10 yıl içinde %10 olduğunu bildirmiştir. Geniş toplumlar üzerinde yapılan çalışmalar remisyon açısından daha ümit vericidir. Epileptik hastaların nöbetleri tedaviye başladığında, %40, on yıl sonra %65, 20 yıl sonra %75 oranında kontrol altına alınmaktadır. Nöbetlerin kontrol altına gireceğini gösteren en önemli prognostik işaret nöbetlerin ne kadar süredir olduğudur. Diğerleri ise epilepsinin nedeni, nöbet tipi ve başlangıç yaşıdır.

İdiopatik epilepsili hastalarda ve jeneralize nöbeti olanlarda remisyon yüz güldürücüdür. Tanı konduktan 20 yıl sonra jeneralize tonik klonik nöbetlerin %85'i, parsiyel nöbetlerin ise %65'i kontrol altına alınır.

İdiopatik epilepsili hastalar içinde, genç hastaların remisyonuna girmesi daha kolaydır. On yıl içinde remisyon oranı; on yaşından önce idiyopatik epilepsi tanısı alan hastalarda %75; 10-19 yaşlarında tanı konulanlarda %65,

20-59 yaş arasında tanı konulanlarda ise %63'tür.

Antiepileptik ilacın kesilmesinden sonra nöbetin tekrarlanması

Nöbet geçirmeyen epileptik hastaların; ilaç kesildikten 1 yıl içinde %20, iki yıl içinde %25 oranında nöbet tekrarı gözlenmiştir. İki yıl sonra nöbet tekrarı çok azdır.

İlk nöbet sonrası nöbetlerin tekrarlama riski

Çalışmalar ilk nöbet geçiren hastalarda; %30 ilk yıl içinde, %40 ikinci yılda, %50 üçüncü yılda nöbetlerinin tekrarlandığını göstermektedir. Prognoz açısından en önemli ipucu, idiyopatik epileptik nöbetlerin tekrarlama olasılığının az olduğu, semptomatik nöbetlerin ise daha büyük olasılıkla tekrarlayabileceğidir.

AİLESEL VE GENETİK FAKTÖRLER

Eskiden beri ailesel bir hastalık olarak düşünülen epilepside genetik faktörlerin etkinliği net değildir. Bazı mendelien geçişli olgular bildirilmiştir. Epilepsinin genetik geçişi tek bir gen ile açıklanamamaktadır. Sadece juvenil myoklonik epilepside kromozom 6 bozukluğu bunun dışındadır.

Literatürde epilepsi genetiği üzerine çok değişik bildiriler vardır. Almstron'un epileptik hastaların ailesinde, epilepsinin normal populasyona göre daha yüksek olmadığını bildirmiştir. Metrakos jeneralize epilepsinin otozomal dominant geçişli bir hastalık olduğunu öne sürmüştür. Bu farklılık nöbet çeşitlerinin ve sebeplerin standart olmamasından kaynaklanabilir.

Epilepsinin ailesel olduğunu gösteren kuvvetli ipuçları mevcuttur. Çalışmalar epileptik kişilerin ailelerinde, normallere göre epilepsi insidansının 2.5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla beraber kafa travması, ensefalit ve beyin tümörü gibi sebeplerden dolayı oluşan semptomatik epilepsilerde ailesel bir yükünlüğün görülmemesi doğaldır. Çalışmalar annesi epileptik olanların, babası epileptik olanlara göre daha yüksek risk taşıdıklarını göstermektedir.

Sonuç olarak bazı epileptik sendromlarda belirli bir genetik geçiş varken, diğerlerinde genetik geçişin etkisi çok az veya yoktur.