



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR**  
**HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**İLACA DİRENÇLİ EPİLEPSİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN MEZİYAL**  
**TEMPORAL SKLEROZLU OLGULARDA ILAE PATOLOJİK**  
**SINIFLAMASININ OPERASYON SONRASI KLİNİK SONUÇLAR İLE**  
**KORELASYONU**

**Dr. Ozan Haşimoğlu**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2018**





**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR  
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**İLACA DİRENÇLİ EPİLEPSİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN MEZİYAL  
TEMPORAL SKLEROZLU OLGULARDA ILAE PATOLOJİK  
SINIFLAMASININ OPERASYON SONRASI KLİNİK SONUÇLAR İLE  
KORELASYONU**

**Dr. Ozan Haşımoğlu**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bekir Tuğcu**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2018**

## I. ÖNSÖZ

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde geçirdiğim ve mesleğimi öğrendiğim beş yıla sonsuza kadar minnettar kalacağım. Bu zorlu süreçte değerli hocam, öz ailemden ayırt etmediğim ağabeyim, Doç. Dr. Bekir TUĞCU'ya bir an olsun bilgi ve becerisini, sevgisini, yardımseverliğini benden esirgemediği için ne kadar teşekkür etsem az kalacaktır. Ayrıca her zaman bizi düşünen ve varlığıyla güvende olduğumuzu hissettiren Prof. Dr. Erhan EMEL 'e de teşekkürü bir borç bilirim.

Deneyimi, tecrübesi ve yetenekleri ile bir rol model olarak gördüğüm Op. Dr. Bülent Timur DEMİRGİL'e, her zaman sıcaklığı ve yakınlığını hissederek cerrahinin tüm nüanslarını kendisinden fevkalade öğrendiğim Doç. Dr. Lütfi Şinasi POSTALCI 'ya, hem saygı duyduğum hem hayran kaldığım, bana spinal cerrahide dünya ile yarışabilecek bir nosyon kazandıran Doç. Dr. Ali Ender OFLUOĞLU'na, her zaman ufkumu açan ve bilimsel olarak hep arkamda olduğunu hissettiğim Doç. Dr. Ömür GÜNALDI'ya, her anımda adeta kardeşiymişim yakınlığı ile yardımını ve dostluğunu hiç esirgemeyen Op. Dr. Osman TANRIVERDİ ve Op. Dr. Uzey ERDOĞAN'a,

Akademik olarak yanında çalışmaktan onur duyduğum İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Prof. Dr. Necmettin TANRIOVER'e, asistanlığımın en büyük şansını düşündüğüm bir ömür onlarla beraber çalışmak istediğim hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen değerli abilerim Op. Dr. Ömer Batu HERGÜNSEL, Op. Dr. Abuzer GÜNGÖR ve Op. Dr. Baran BOZKURT'a,

Desteklerini, dostluklarını ve ağabeyliklerini esirgemeyen Op. Dr. Hakan DEMİRCİ, Op. Dr. Melih ÜÇER, Op. Dr. İlhan AYDIN, Op. Dr. Hakan KINA'ya, asistanlığım boyunca sırt sırta çalıştığım değerli dostum Op. Dr. Buruç ERKAN'a klinikte büyük fedakarlıklarla, zor şartlarda birlikte çalıştığım azimli arkadaşlarım Dr. Eyüp VAROL, Dr. Ahmet KAYHAN, Dr. Ahmet AKBAŞ, Dr. Emir DARCAN, Dr. Nasıf ORTAŞ, Dr. Ebubekir AKPINAR, Dr. Abdullah SEZER, Dr. Ozan BARUT ve Dr. Semih FİDAN'a ihtisasım boyunca bana yardımcı olan, farklı klinikte beraber çalıştığımız ağabeylerim ve doktor arkadaşlarıma, klinik, poliklinik, yoğun bakım ve ameliyathane hemşirelerimiz ve sağlık memurlarımıza, anestezi ekibimize, tıbbi sekreterlerimize, personelimize ve diğer tüm mesai arkadaşlarıma 5 yıllık çalışma süremde gösterdikleri yakınlık ve emekleri için,

Beni bugünlere getiren ilk ve son öğretmenim babam Mehmet HAŞİMOĞLU ile güzellik ve şefkatin timsali annem Nuran HAŞİMOĞLU'na, varlığıyla içimi ısıtan kardeşim Şevval Hazan HAŞİMOĞLU'na, emeğini asla ödeyemeyeceğim teyzem Sibel DEMİR ve Ailesi'ne ve her şeye güzellik katan Büşra EVREN'e

Teşekkür ederim.

Dr. Ozan HAŞİMOĞLU

İstanbul – 2018

## II. İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

I. ÖNSÖZ.....	i
II. İÇİNDEKİLER .....	ii
III. ÖZET .....	iii
IV. ABSTRACT .....	iv
V. KISALTMALAR.....	v
VI. TABLO LİSTESİ.....	vi
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. EPİLEPSİ .....	5
2.3. TEMPORAL LOB ANATOMİSİ .....	8
2.4. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ SEMİYOLOJİSİ .....	11
2.5. HİPOKAMPAL SKLEROZ.....	16
2.6. ILAE HİPOKAMPAL SKLEROZ SINIFLAMASI .....	19
2.7. MEZİYAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ CERRAHİSİ .....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	47
5.1. Sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması .....	49
5.2. Özgeçmişe dair özelliklerin karşılaştırılması .....	49
5.3. Lezyon Tarafı ile ilgili özelliklerin karşılaştırılması .....	50
5.4. Prognostik özelliklerin karşılaştırılması .....	50
5.5. Çalışmanın kısıtlılıkları .....	52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKÇA.....	54
8. ÖZGEÇMİŞ .....	60
9. EKLER .....	63
EK-1 .....	61

### III. ÖZET

**AMAÇ:** Hipokampal skleroz (HS), temporal lob epilepsisi (TLE) nedeniyle cerrahi yapılan hastalarda en sık görülen nöropatolojik bulgudur. Dirençli epilepsi sebebiyle opere edilen HS vakalarında %60-90 oranında nöbetsiz yaşam sağlanmaktadır. Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği (ILAE) 2013 yılında Hipokampal Skleroz 'da spesifik hücre kayıplarına dayanan bir sınıflama ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada hedefimiz HS vakalarının klinik özellikleri ve prognozları ile ILAE histopatoloji sınıflaması arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

**YÖNTEM:** Meziyal Temporal Lob Epilepsi tanısıyla opere edilen dirençli epilepsi hastası 100 vaka çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar en az 1 yıl takipliydi (1-13 yıl). Tümünün sosyo-demografik özellikleri, özgeçmişleri, soy geçmişleri, post-operatif nöbet geçirme durumunu ölçen ILAE ve Engel epilepsi skorları, tanı testleri kaydedildi. Aynı zamanda tümünün patolojik spesmenleri yeni semi-kantitatif ILAE sınıflamasına göre tekrardan incelenerek sınıflandırıldı. Klinik veriler ve HS-ILAE grupları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına istatistiksel olarak bakıldı.

**BULGULAR:** Hastaların 36'sı erkek 64'ü kadındı. Ortalama takip süresi 6,5 yıldır (1-13). Vakaların %75'i HS-ILAE Tip 1, %19'u HS-ILAE Tip 2 %6'sı Tiplendirilemez olarak saptandı. 3 vakada FKD3A (Fokal Kortikal Displazi) saptandı. Grupların operasyon sonrası uzun süreli ILAE ve Engel epilepsi skorları ile HS-ILAE tipleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Yine ilk tetikleyici olay ve HS-ILAE tipleri arasında da bir ilişki saptanmadı. Lezyon tarafı Sağ olanlarda HS-ILAE Tip 2 oranı yüksekti. Ayrıca nöbet başlangıç yaşı erken, nöbet geçirdiği süre uzun olan hastalarda HS-ILAE Tip 1 oranı yüksekti.

**SONUÇ:** Hipokampal sklerozda amigdalohipokampektomi cerrahisi nöbet kontrolünde vakaların en az üçte ikisinde nöbet kontrolü sağlamaktadır. HS'un histopatolojik bulguları; epileptojenisite ve prognoz daha iyi anlaşılmasında bize yardımcı olabilir. ILAE histopatoloji sınıflaması ile klinik ve prognostik faktörlerin ilişkileri zamanla daha da netleşecektir. Çalışmamız nöbet başlangıç yaşı, süresi ve lezyon tarafı ile HS-ILAE tipleri arasında ilişki saptamıştır. Daha geniş serilerde bu ilişkilerin kuvvetlendirilmesi klinisyenlere fayda sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hipokampal Skleroz, Epilepsi, Temporal Lobektomi, ILAE Sınıflaması

**İletişim:** ozanhasim@hotmail.com

## IV. ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Hippocampal sclerosis (HS) is the most common neuropathological finding in patients undergoing surgery for temporal lobe epilepsy (TLE). Approximately %60-90 patients operated for HS live without seizure. In 2013, the International League Against Epilepsy (ILAE) reported a classification based on specific cell losses in Hippocampal Sclerosis. Our aim was to investigate the relationship between clinical features and prognosis of the HS cases and ILAE histopathology classification.

**METHODS:** 100 patients with refractory epilepsy who were operated with the diagnosis of the Mesial Temporal Lobe Epilepsy were included in the study. All patients followed-up for at least 1 year (1-13 years). Socio-demographic characteristics, clinical and family history, post-operative ILAE and Engel epilepsy scores and diagnostic tests were recorded. At the same time, all of the pathological specimens were classified according to the new semi-quantitative ILAE classification. Significant statistical relationship was investigated between clinical data and HS-ILAE groups.

**RESULTS:** There were 36 male 64 female patients. The mean follow-up period was 6.5 years. 75% of the cases were HS-ILAE type 1, 19% HS-ILAE type 2 6 % were non-typable. FKD3A (Focal Cortical Dysplasia) was detected in 3 patients. There was no significant relationship between long-term ILAE and Engel epilepsy outcome scores and HS-ILAE types. There was also no correlation between initial precipitating injury (IPI) and HS-ILAE types. The HS-ILAE Type 2 ratio was high on the right-sided cases. In addition, the HS-ILAE Type 1 ratio was high in patients with early seizure onset and long duration of epilepsy.

**CONCLUSION:** Amygdalohippocampectomy surgery in hippocampal sclerosis provides seizure control in at least two-thirds of cases. Histopathological findings can be helpful in understanding the epileptogenicity-prognosis of HS. The relationship between ILAE histopathology classification and clinical factors will become more obvious in the future. Our study found a relationship between onset age of epilepsy, epilepsy duration, lesion side and HS-ILAE types. Reinforcement of these relationships in larger series will benefit clinicians.

**Keywords:** Hippocampal Sclerosis, Epilepsy, Temporal Lobectomy, ILAE Classification

**Correspondence:** ozanhasim@hotmail.com

## V. KISALTMALAR

<b>ATL</b>	: Anterior Temporal Lobektomi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CA</b>	: Amon Boynuzu (Cornu Amonis)
<b>DNET</b>	: Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FKD</b>	: Fokal kortikal Displazi
<b>GFAP</b>	: Glial Fibriler Asidik Protein
<b>HS</b>	: Hipokampal Skleroz
<b>ILAE</b>	: Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Birliği (International League Against Epilepsy)
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektrografi
<b>MTS</b>	: Meziyal Temporal Skleroz
<b>MTLE</b>	: Meziyal Temporal Lob Epilepsisi
<b>NPT</b>	: Nöropsikolojik Test
<b>PET-CT</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (Computerize Tomography)
<b>SPECT</b>	: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography)
<b>TLE</b>	: Temporal Lob Epilepsisi

## VI. TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Temporal Lob Epilepsileri etiyolojileri.....	12
<b>Tablo 2.</b> ILAE ve Engel postoperatif sınıflamaları .....	24
<b>Tablo 3.</b> Hastaların Sosyodemografik Verilerinin Dağılımı .....	32
<b>Tablo 4.</b> Epilepsi Başlangıç Yaşı ve Süresine İlişkin Özelliklerin Dağılımları .....	32
<b>Tablo 5:</b> Epilepsi hastalarının; lateralizasyon Video-EEG, MRG, NPT ve PET 'lerine İlişkin Klinik Özelliklerin Dağılımları.....	35
<b>Tablo 6.</b> Hastaların Geçmiş Özelliklerinin Dağılımları .....	36
<b>Tablo 7.</b> Epilepsi Hastalarının Dual Patolojilerine İlişkin Özelliklerin Dağılımları.	37
<b>Tablo 8.</b> Epilepsi Hastalarının İlk 6. ay Engel Epilepsi Skoru Dağılımları .....	37
<b>Tablo 9.</b> Epilepsi Hastalarının Son Engel Epilepsi Skoru Dağılımları .....	38
<b>Tablo 10.</b> Epilepsi Hastalarının İlk 6. ay ILAE Epilepsi Skoru Dağılımları.....	39
<b>Tablo 11.</b> Epilepsi Hastalarının Son ILAE Epilepsi Skoru Dağılımları.....	39
<b>Tablo 12.</b> Epilepsi Hastalarının ILAE Patoloji Sınıflaması Dağılımları.....	40
<b>Tablo 13.</b> ILAE Patoloji Sınıflamasına Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 14.</b> ILAE Patoloji Sınıflamasına Göre Hastalık Başlama Yaşı ve Hastalık Süresinin Karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 15.</b> ILAE Patoloji Sınıflamasına Göre Geçmiş Özelliklerin Karşılaştırılması	42
<b>Tablo 16.</b> ILAE Patoloji Sınıflamasına Göre Lateralizasyona İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 17.</b> ILAE Patoloji Sınıflamasına Göre Engel skorlaması ve Prognoza İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 18.</b> ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine Göre ILAE Epilepsi ve ILAE Epilepsi Prognoza İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması .....	46

## VII. ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 1: Epilepsi sınıflama aşamaları.....	7
Şekil 2. Hipokampüsün koronal kesitte illüstrasyonu.....	9
Şekil 3: Takip sürelerine göre hasta sayısı dağılımları .....	33
Şekil 4: Lateralizasyon bulgularının dağılımları .....	34
Şekil 5: Üçlü uyum sağlanan hastaların dağılımları .....	35
Şekil 6: İlk 6.ay ve son Engel epilepsi sınıflaması düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 7: İlk 6. Ay ve Son ILAE epilepsi sınıflaması düzeylerinin karşılaştırılması..	39
Şekil 8: Hastaların ILAE Patoloji Sınıflaması Dağılımı.....	40

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, Dünya Sağlık Örgütüne göre prevalansı %0,5-1 dolayında olan ve yaklaşık 50 milyon insanda görülen oldukça yaygın nörolojik bir hastalıktır. Anormal beyin deşarjları ve buna bağlı çeşitli ani nörolojik semptomlar hastalığın temel karakterini oluşturur. Tedavide medikal ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Hastaların bir kısmına medikal tedavi ile nöbet kontrolü sağlanabilirken yaklaşık %20- 40'ı medikal tedaviye rağmen nöbet geçirmeye devam eder (1). Medikal tedaviye dirençli epilepsi psikososyal işlev bozukluklarına, sosyal erezyonlara, düşme hatta ölümlere sebebiyet verebilir (2).

Epilepsi etiyolojisi içinde Temporal lob epilepsileri oldukça önemlidir. Tüm nöbetlerin yaklaşık %22'si, parsiyel nöbetlerin ise %60'ı temporal lob kaynaklıdır (3). Bu bölge patolojileri çok çeşitli olmakla beraber Hipokampal Skleroz veya Meziyal Temporal Skleroz en sık görülen patolojidir ve kendine has özellikler taşıyır. İlaça dirençli meziyal temporal lob epilepsileri için prototip olarak kabul edilir.

Hastalığın kendine özgü semiyolojisi ve klinik seyri vardır. Yapılan efektif cerrahi sonrası %60-90 düzeyinde tam nöbet kontrolü sağlanır (4). Hipokampal skleroz histo-patolojik olarak nöron kaybı ve gliosis ile seyreden bir hastalıktır. Yıllar içinde bu histopatolojik durum farklı sınıflandırmalara dahil olsa da Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliği yani ILAE (International League Against Epilepsy) alt komisyonu 2013 yılında klinisyenlerin kullanımına yeni bir histo-patolojik hipokampal skleroz sınıflaması sunmuştur. Bu sınıflamaya göre Hipokampal Skleroz temel patolojisi üç tip olarak belirlenmiştir. Ek olarak tam sınıflandırılmayan üç tip daha eklenmiştir (5).

Bu çalışmada amacımız, ilaca dirençli meziyal temporal lob epilepsisi nedeni ile opere edilen ve operasyon sonrası patolojisinde Hipokampal Skleroz saptanan hastaların, patolojik örneklerinin ILAE tarafından yayınlanan Hipokampal Skleroz Sınıflaması eşliğinde yeniden değerlendirilmesi ve mevcut sınıflamanın; hastaya ait

demografik veriler, prognoz, post-operatif nöbetsiz yaşam süresi, epilepsi başlangıç yaşı, epileptik nöbet geçirdiği süre ile uyumlu olup olmadığını retrospektif olarak araştırmak ve bu konuda literatüre katkı sağlamaktır



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TARİHÇE

Epilepsinin tarihi en az 5000 yıllıktır. Bu süre içinde binlerce araştırmacı ve hekim epilepsi ile ilgili birçok çalışma yapmıştır. Antik dönemde epilepsi tedavisi için bitkisel ürünler, yaşam stili değişiklikleri ve beslenme biçimleri kullanılmıştır. Neolitik döneme ait ilk epileptik vakalarda trepanasyon yapıldığına dair de kanıtlar vardır (6). Meziyal Temporal Lob Epilepsisinin varlığına dair ilk bulgular ise binlerce yıl öncesinde 18. Mısır Hanedanlığına ait hiyerogliflerde saptanmıştır (7). Modern çağlara yaklaştıkça orta çağ ve Rönesans dönemlerinde de özellikle post-travmatik ve çökme fraktürü sonrası gelişen epilepsilerde trepanasyon ve kemik defekt onarımının kullanılmış olduğunu görmekteyiz (8). Epilepsi cerrahisi ile ilgili ilk modern yaklaşım ise 19. Yy.'ın sonlarına doğru Victor Horsley tarafından yapılmıştır (6). Temporal lob epilepsisine dair ilk modern bilgileri ise Jasper ve Penfield 1930 yılında tanımlamıştır. İlk defa Meziyal Temporal yapıların rezeksiyonu, epilepsi tedavisinde önemlidir sonucuna onlar varmıştır (9). İlaça dirençli epilepsi sendromunda ilk temporal lob rezeksiyonu serisi 1950 yılında Penfield and Flanigin tarafınca yayınlanmıştır (10). Bu çalışmada hasta seçimi; nöbet biçimine, EEG ve pnomorontgenografik kanıtlara göre yapılmış olup, hastaların yüzde 53'ünde tam kür sağlanmıştır. Geri kalan yüzde 25'te ise cerrahiye değer oranda nöbet miktarında azalma saptanmıştır. 1953 yılında William Scoville isimli bir cerrah ilaca dirençli epilepsisi olan bir hastada bilateral meziyal temporal lob rezeksiyonu yapmış olup hastada tam epilepsi kontrolü sağlamıştır. Ama hastada kabul edilemeyecek düzeyde hafıza bozukluğu gelişmiş olduğu için yöntem terk edilmiş ve sonraki dekada çalışmalar cerrahinin hafızaya etkisi üzerine yoğunlaşmıştır (11). Yıllar içerisinde video-elektroensefalografi (EEG) monitörizasyon, Wada testi, Nöropsikolojik Değerlendirmeler, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme, Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi, Fonksiyonel

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve invazif EEG görüntülemenin bulunması ile günümüzde Temporal Lob Epilepsi hastalığında tanı koyma, doğru tedavi ve prognoz tayininde önemli kolaylıklar sağlanmıştır (8).

Tarihsel sırasıyla 5 ana teknikle Temporal Lob Epilepsi Hastalığına yönelik cerrahi işlem yapılmaktadır.

1- Anterior Temporal Lobektomi: İlk uygulanmaya başlanmış altın standart tekniktir.

2- Selektif Amigdalohipokampektomi: 1980 yılında Yaşargil tarafından geliştirilmiştir (12).

3- Stereotaktik Radyocerrahi: 1951 yılında kullanıma giren Radyocerrahi yöntemi temporal lob epilepsisinde ilk kez 1992 yılında Heikkinen ve arkadaşlarınınca uygulanmıştır (13).

4- Stereotaktik Termo-Lazer Koagülasyon: 2015 yılından beri uygulanmaya başlanmış bu yöntemde kesin sonuçlar için hala çalışmalar devam etmektedir (14).

5- Nöromodülasyon Cerrahisi: 1997 yılından beri kullanım onayı alan Vagal Sinir Stimülatörü'nün yanı sıra son zamanlarda ortaya çıkmış Derin Beyin Stimulasyonu tekniği henüz erken evre araştırmalar aşamasındadır. Bu cerrahilerin rezeksiyon cerrahisinin henüz alternatifi olmadığı kanısı sürmektedir (15).

## **2.2. EPİLEPSİ**

### **2.2.1. Tanım**

Nöbet, beyindeki epizodik, aşırı ve düzensiz nöronal aktiviteye işaret eden bir semptomdur (16). Geleneksel olarak nöbetler parsiyel ve jeneralize olarak sınıflandırılmıştır. Parsiyel nöbet, serebral hemisferin bir bölgesine lokalize olan anormal nöral aktiviteye ve ayırt edilebilir fokal veya lokalize bir başlangıcına karşılık gelir. Bilinç bozukluğu bulunmadığında bu durum basit parsiyel nöbet olarak adlandırılır. Bilinç bozukluğu ile ilişkilendirildiğinde kompleks parsiyel nöbet olarak adlandırılır. Parsiyel bir nöbet tüm vücut geneline yayılırsa, “sekonder jeneralize nöbet” olarak adlandırılır.

### **2.2.2. Dirençli Epilepsi**

Yeterli antiepileptik tedaviye rağmen nöbetsiz yaşama dönemeyen yüksek miktarda epilepsi hastası vardır. Bu hastalar tüm epilepsi vakalarının %30 ‘una tekabül eder. Bu grup “Medikal tedaviye refrakter” “Farmakorezistan” veya “Dirençli Epilepsi” olarak tanımlanır. Bu grubun tanımlanması ve tedavisi için ILAE 2010 yılında bir komisyon kurmuştur. Bu komisyonun raporuna göre; uygun olarak seçilmiş ve tolere edilebilen iki veya daha fazla anti-epileptik kullanımına rağmen tam nöbet kontrolü sağlanamamasına dirençli epilepsi denir (17). Yapılan araştırmalar MTLE (Meziyal Temporal Lob Epilepsisi) sendromu olan hastalarda epilepsiyi oluşturan pato-fizyolojik durumun ilk etkilenmeden sonra progresif olarak arttığını düşündürmektedir. Bu hasta grubu başlangıçta medikal tedavi ile kontrol altına alınabilirken zamanla medikal tedaviye refrakter hale gelirler. Bu yüzden MTLE sendromu olan vakalarının çoğunda dirençli epilepsi vardır veya gelişecektir. Bu sebeple cerrahinin geciktirilmesinin mantıklı bir izahı olmadığı savunulmaktadır (18).

### **2.2.3. Epilepsi Sınıflaması**

Parsiyel nöbetler epilepsili hastalarda en sık görülen nöbet türüdür. Kompleks parsiyel nöbetler basit parsiyel nöbetlerden daha sık görülür, ancak çoğu kompleks parsiyel nöbet basit parsiyel nöbetler olarak başlar. Basit parsiyel nöbet geçiren hastalar, nöbet boyunca uyanık kalır ve bazı hastalar kriz boyunca bile konuşabilirler.

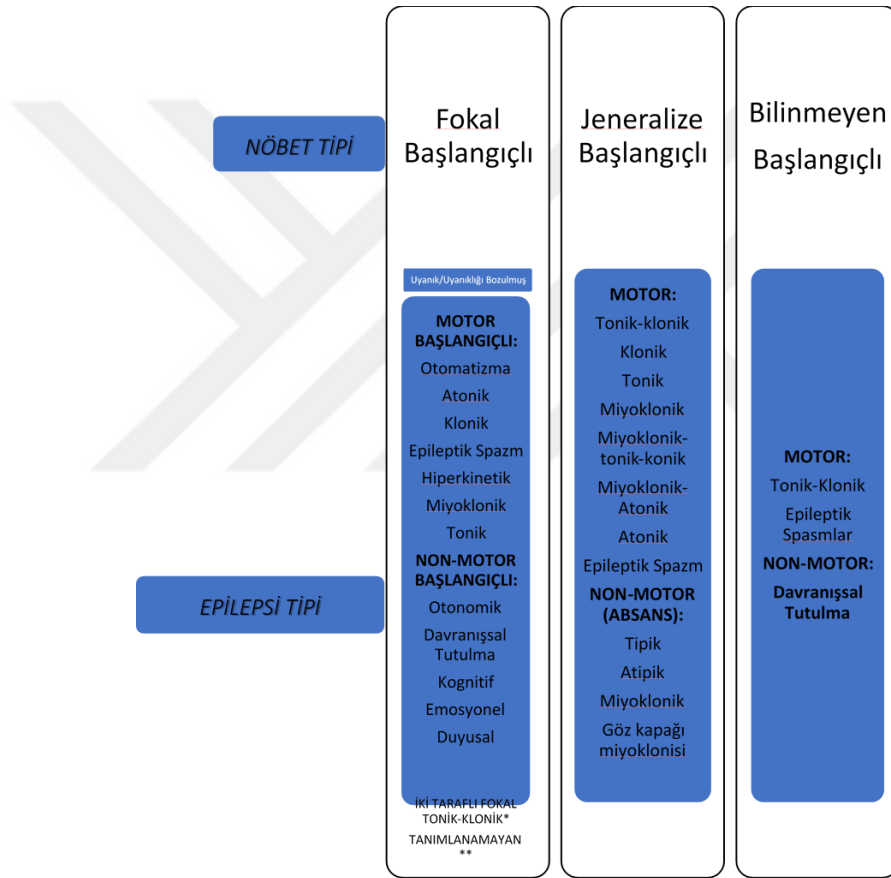
Bebeklerde, bilişsel ve konuşma güçlüğü çeken hastalarda basit nöbetleri, kompleks parsiyel nöbetlerden ayırt etmek zor olabilir, zira bilinç bozulmasının bu hastalarda değerlendirilmesi zordur. "Aura" terimi, bilincin kaybolmasından önce veya nöbet sonrası sağlam olan, bir nöbetle ortaya çıkan işaret ve semptomları ifade eder.

Jeneralize epileptik nöbetler ise her iki hemisfere aynı anda yayılan epileptik deşarjlardır. Jeneralize nöbetlerde, bazen belirgin bir başlangıç bölgesi olsa da yer ve taraf her bir nöbette değişiklik gösterebilir. Geleneksel olarak jeneralize nöbetler, tonik, klonik, tonik-klonik, atonik ya da absans biçiminde görülebilirler.

Geleneksel yaklaşımın yanı sıra ILAE 2017 yılında epilepsileri Şekil 1. deki gibi sınıflamıştır (19). Bu yeni sınıflamaya göre klinisyenlerin epilepsiyi tanımlarken üç aşamada ilerlemesi gerektiği belirtilmiştir. Birinci aşamada nöbet tipi üç ana başlıkta toplanır; Parsiyel, Jeneralize ve Bilinmeyen tipler. Bu aşamada hastanın klinik prezentasyonu tipi belirlemede yeterlidir. İkinci aşamada ise epilepsi tipi belirlenir. Burada sadece klinik gözlem değil EEG bulguları da gereklidir. Son aşamada ise Epilepsi sendromu tanımlanmalıdır. Bu da etiyolojiye yönelik ileri incelemeleri gerektirir.

Epilepsinin etiyolojisi oldukça geniştir. ILAE'ye göre altı ana başlıkta incelenir. Bunlar; Yapısal, Genetik, Metabolik, İnfeksiyöz, İmmun ve İdiopatik patolojilerdir. Bu ana başlıklar içerisinde hiyerarşi yoktur ve bazı epilepsiler birden fazla grup içerisinde olabilir (19). Yapısal etiyolojiler tümörler, travma, inme, hipokampal skleroz, vasküler ve gelişimsel anomaliler, Tüberoskleroz, Rasmussen Ensefaliti, Hipotalamik Hamartom gibi hastalıklardır. Genetik etiyolojiler ise oldukça çeşitli olmakla beraber altında yatan genetik mutasyondan direkt olarak kaynaklanmalıdır. Örnek olarak Benign Ailesel Neonatal Epilepsi sendromu, Dravet sendromu gibi hastalıklar sayılabilir. Metabolik etiyolojiler; porfiri, üremi, aminoasidopatiler veya piridoksine bağlı bozukluklar gibi tüm vücutta ortaya çıkan belirtiler veya biyokimyasal değişiklikler ile iyi tanımlanmış bir metabolik bozukluğa işaret etmelidir. Bu alandaki hastalık spektrumu oldukça geniş olmakla beraber her geçen gün tanımlanan hastalık sayısı artmaktadır. Enfeksiyöz patolojiler dünyada en yaygın görülen epilepsi sebebi olduğu düşünülmektedir (20). Tüm menenjit ve

ensefalit türleri epilepsiye sebep olabilirken özellikle nörosisterkozis, tüberküloz, HIV, serebral sıtma, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazmoz, Zika virüsü ve Sitomegalovirüs gibi konjenital enfeksiyonlar yaygın bir şekilde epilepsiye yatkınlık gösterebilir. İmmün bir hastalığa bağlı epilepsiler ise direkt olarak beyinde otoimmün bir inflamasyon sonrası gelişmiş epilepsileri kapsar. Anti-NMDA (N - metil - d - aspartat) reseptör ensefaliti ve anti - LGI1 ensefaliti bu başlığa örnek olarak verilebilir (21). İdiyopatik epilepsiler ise aslında henüz sebebi bulunamamış epilepsiler olarak tanımlanmalıdır (19).



**Şekil 1:** Epilepsinin sınıflama aşamaları. Klinisyenler önce gözlemsel olarak nöbet tipini belirlemeli, daha sonra epilepsinin tipine yönelik klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapması gerekmektedir.

## 2.3. TEMPORAL LOB ANATOMİSİ

Temporal lob anatomisi yazarlar tarafından farklı isimlendirmeler alt başlığında incelenir. Lateral ve Medial Temporal Lob en sık kullanılan tanımlama olurken, Kortikal ve Meziyal veya Korteks ve neo-korteks olarak adlandırmalar da mevcuttur.

### 2.3.1. Lateral Temporal Lob

Bu tabir aslında Meziyal olmayan temporal alanları anlatmaktadır. Temporal lobun Süperior, Lateral ve Bazal yüzeyini kapsar. Bu nedenle terminolojide tartışma vardır. Temporal lob; frontal ve pariyetal lobdan silviyan fissür ile, oksipital lobdan oksipito-temporal fissür ile ayrılır. Temporal lobun lateral yüzeyi süperior ve inferior temporal sulkus tarafından bölünür, böylece süperior, orta ve inferior temporal giruslar belirlenmiş olur. Bazalde ise kollateral sulkus ile fusiform girus parahipokampal girus bölünür.

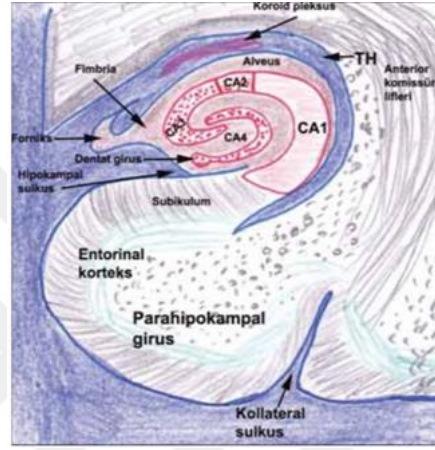
Temporal lob, sfenoid kemiğin büyük kanadı tarafından alt tarafta sınırlanan orta kranial fossada yer alır. Lateralde ise temporal kemiğin petröz ve skuamöz kısmı ile pariyetal kemik tarafından sınırlanır. Sfenoid, pariyetal ve skuamöz temporal kemiklerin iç yüzeylerindeki oluklardan orta meningeal arterin dalları geçer ve fusiform girusun altında foramen spinosum yoluyla kranial boşluğa girer. Tentoryum serebelli, temporal lobun posterior ve medial kısımlarının altında yer alır

### 2.3.2. Medial Temporal Lob

Hipokampüs, amigdala, unkus, dentat girus, parahipokampal girus, subikulum ve entorhinal korteks gibi yapılardan bahsedilmektedir. Nörogelişimsel açıdan meziyal temporal lob tanımlaması daha doğrudur.

**a. Hipokampüs:** Temporal hornun medial tabanında bulunur. Üç bölümden oluşur Bunlar baş, gövde ve kuyruktur. Mediyalinde fimbria ile yapışıktır ve fimbria, fornix olarak orta beyine doğru ilerler, bu da papez halkasının temel bağlantısını oluşturur. Lateralde temporal hornun tabanının lateral kısmıyla bitişiktir. Kollateral eminens ile bu yapıdan ayrılır. Gövde kısmı koroidal fissür ve koroid pleksusla medial de komşuluk gösterir.

Hipokampüsün dışı alveus denen yapı ile kaplıyken iç kısmını Dentat Girus, Cornu Amonis, (CA), Subikulum ve Entorhinal alan oluşturur. Cornu Amonis adını Antik Mısır tanrısı Amon'un boynuzundan almıştır. CA hipokampüs içinde dört segment olarak ayrılmıştır. CA1 segmenti büyük bir piramidal nöron topluluğudur ve subikulum olarak devam eder. CA2 kompakt ve dar bir tabakadan oluşmuştur. CA3 bölgesi CA2 den sonraki eğri banttır. CA4 ise Dentat girusun hilusu içinde bulunur (22). Hipokampüsün histopatolojik illüstrasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hipokampüsün koronal kesitte illüstrasyonu

**b. Parahipokampal girus:** Temporal lobun bazal ve meziyal yüzeyleri arasındaki geçiş bölgesinde bulunur. Anterior dan posteriora uzanır, Anteromediyalde uncusu oluşturmak için arkaya doğru eğilir. Posteriorıda korpus kallosumun spleniumunun hemen altında sıklıkla anterior kalkarin sulkus ile kesişir. Lateralde, parahipokampal girus posterior bölümünde kollateral sulkus ile sınırlıdır. Bu; temporal horn tabanının lateral kısmına denk gelir. Öne doğru kollateral eminens ve arkaya doğru kollateral trigon olarak ilerler (23).

**c. Unkus:** Unkus ismi "kanca" anlamına gelir. Parahipokampal girusun anterior kısmı mediyale ve posteriora katlanarak oluşturur. İki arasında kalan boşluğa unkal notch veya reses denir (23).

**d. Amigdala:** Hipokampüs ile birlikte limbik sistemin çekirdeğini oluşturur. Mevcut konsept amigdalayı iki parçaya böler. Bunlar temporal lobda olan ana amigdala ve basal forebrainin parçası olan ekstra temporal amigdaladır. Temporal amigdala, mediyalde unkus boyunca ona komşuluk eder. Süperiorde globus pallidus ile belirgin bir demarkasyon hattı olmadan birleşik halde bulunur. İnfieriorde hipokampüsün başının devamı olarak bulunur ve genellikle hipokampüse yapışıktır (23).

**e. Entorhinal Korteks:** Bu histolojik yapının epilepsi cerrahisinde major öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Parahipokampal girusun ön üçte birlik kısmı ve uncusun anterior ucunu kapsar ve hafice arkaya doğru uzanır. Amigdalayı bir kabuk gibi sardığı düşünülmektedir. Entorhinal alan altı katmanlı mezokorteksten oluşur. Temporal, parietal ve frontal lob korteksi ile hipokampüs arasında hem efferent hem de afferent izokortikal bağlantıları sağlar (23).

### **2.3.3. Temporal Lob Arteryal Yapısı**

Temporal lob hem karotid hem de vertebrobasilar sistemden kan alır. İnternal karotisin preterminal dalı olan anterior koroidal arter, önce optik trakt daha sonra koroid fissür boyunca ilerler ve bu seviyede temporal lobun medial yüzeyini besler. Fimbriyayı, stria terminalis ve kaudat nükleusun kuyruğundan ayırır. Anterior koroidal arter tarafından beslenen temporal lobdaki yapılar; parahipokampal girus, unkus, amigdala ve lateral ventrikülün temporal hornundaki koroid pleksusun ön ucudur. İnternal karotid arterin bir terminal kolu olan orta serebral arter, silviyan fissür tabanındaki insulayı geçerek üst ve orta temporal girus ve temporal kutubun korteksini besleyen dalları oluşturur. Posterior serebral arter, oksipital lobu besleyen kalkarin ve parieto-oksipital arterlere ayrılmadan önce iki ile dört temporal dal verir. Posterior serebral arter temporal lobun alt yüzeyinin büyük bir kısmının kanlanmasını sağlar.

### **2.3.4. Temporal Lobun Venöz Yapısı**

Temporal korteksin ve beyaz cevherin venöz drenajı; süperfisiyal orta serebral vene, lateral sulkusun sisternine ve süperfisiyal orta serebral veni, transvers

sinüs ile bağlayan inferior anastomotik vene (Labbe veni) doğru boşalır. Amigdala, hipokampus ve forniks de dahil olmak üzere iç kısmından gelen kan, posterior koroidal vene akar. Bu ven lateral ventrikülün koroid pleksusu ile birlikte uzanır, yukarı ve ileriye doğru giderek, internal serebral veni oluşturmak için interventriküler foramenlerin hemen arkasındaki talamostriat ven ile birleşir. Sol ve sağ internal serebral venler posteriorda forniks ile korpus kallozum spleniumunun enine fissürleri arasında uzanırlar, burada bazal damarlar ile birleşip büyük serebral veni oluştururlar ve straight sinüse boşalırlar. Korteks ve frontal lobun iç kısmından kan taşıyan bazal ven (Rosenthalin bazal veni), temporal lobun mediyali olan medial ambient sistern içindeki subaraknoid boşlukta bulunur (24).

#### **2.4. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ SEMİYOLOJİSİ**

Temporal lob epilepsisi (TLE), temporal lobun anatomik odaklarının bir veya daha fazlasından kaynaklanan ve komşu beyin dokusuna nöronal ara bağlantılarla yayılabilen bir epilepsi şeklidir (25).

TLE iki ana gruba ayrılır: ilk ve en yaygın olanı medial epilepsidir; buradaki olay esas olarak hipokampus, entorhinal korteks, amigdala ve parahipokampal girus gibi medial yapılarda ortaya çıkar. İkinci tipte, lateral ya da neokortikal epilepsi vardır. Buradaki sorun ise; üst, orta ve alt temporal giruslar, temporal-okspital ve temporal-parietal bileşkeler ve görme, işitme dil alanlarını içeren temporal korteksi etkiler (26). Temporal lob epilepsisinin etiolojisinde en sık saptananlar; Hipokampal Skleroz, düşük gradeli tümörler, kortikal gelişimsel malformasyonlar, travma, enfeksiyon ve vasküler lezyonlardır. Vakaların %5 ile %20'sinde iki farklı etioloji bulunabilir ve bu durum Dual-Patoloji olarak isimlendirilir (27). Etiyolojiler Tablo 1. de ayrıntılı olarak incelenmiştir (28).

**Tablo 1.** Temporal Lob Epilepsileri Etiyolojileri

**A. Temporal meziyal skleroz**

**B. Neokortikal epilepsi**

1. Nöronal göç defektleri
    - a. Laminasyon değişimleri
    - b. Heterotopik nöronlar
    - c. Fokal kortikal displazi
  2. Enfeksiyonlar
    - a. Bakteriyel menenjit
    - b. Ensefalit
    - c. Serebral apse
    - d. Paraziter enfeksiyonlar
  3. Kranial travmalar
  4. Tümörler
    - a. Oligodendroglioma
    - b. Astrositom
    - c. Meningioma
    - d. Glioblastoma
    - e. Gangliositoma
    - f. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET)
  5. Vasküler malformasyonlar
    - a. Kavernöz anjiyom
    - b. Artero-venöz malformasyon
  6. Serebral enfarktüs / İnme
  7. Konjenital malformasyonlar
    - a. Porencefalik kist
    - b. Araknoid kist
    - c. Temporal ensefalosel
- C. Ailesel temporal epilepsiler**
1. Lateral temporal dominant epilepsi
  2. Medial ailesel temporal epilepsi

Temporal lob epilepsilerinde epileptik semptomlar odak lokalizasyonuna göre belirlenir. Bu bölgenin nöbet tipleri en sık kompleks parsiyel nöbetler olmakla beraber auralar, basit parsiyel nöbetler ve bunların spesifik özellikleri görülebilir.

İktal ve post iktal periyodlara göre temporal lob epilepsilerinin de kendine has özellikleri olan bir semiyolojisi vardır (28).

#### **2.4.1. Epileptik auralar ve basit parsiyel nöbetler**

##### **2.4.1.1. Auralar**

ILAE ye ait Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu'na göre bilinç kaybı ile giden kısa süreli (5 ila 30 saniye arasında) ve hafızada meydana gelen bir dizi semptom ve belirtilere aura denir.

##### **Viseral-Sensoryal veya Otonom Auralar:**

TLE'de en sık görülen otonom aura; abdominal ve epigastrik yükselme hissidir (29). Bu aura daha çok mediyal temporal lob epilepsisinde görülmektedir. Buna rağmen TLE'ye özel bir bulgu değildir (30). Diğer otonom fenomenler solukluk, flushing, siyanoz, kalp ritimde değişiklikler, kusma, idrar kaçırma, piloereksiyon veya pupilla değişiklikleri olabilir (31).

##### **Psişik Auralar:**

Bu tip auralar TLE'ye karakteristiktir. Hafıza, hatırlama ve yaşanmış deneyimler gibi önemli nöropsikolojik fenomenlerin yaşanması durumudur. Temporal lobun limbik sistem ilişkisiyle açıklanmaktadır (32). Dört farklı şekilde ortaya çıkabilir;

Dismnezik Fenomen: Hafıza çarpıklığıdır. Deja vu, bulunduğu yeri tanıyamama, olasılık hissi gibi belirtileri vardır. Lateralizasyon göstergesi olabilirler (33).

Bilişsel Fenomen: İç ve dış gerçeklik algısının kaybolduğu aura şeklindedir. Zaman, mekân ve cisim algısı bozulur.

Duygusal Fenomen: Ani duygu değişimleri ile karakterizedir. Panik atak, üzüntü, haz gibi dürtüler olabilir.

İllüzyon ve halüsinasyonlar: İşitsel, görsel ve vestibüler yanılsamaları içerir. Sıklıkla non-dominant lateral temporal lob bulgusudur (32).

#### **2.4.1.2. Basit Parsiyel Nöbetler:**

İzole parsiyel nöbetler TLE sendromunda tek başına nadiren görülürler. Semiyolojik olarak tipik değildir. Klinik bulgulara, semptomlara ve EEG lokalizasyonuna bağlı olarak basit parsiyel nöbetler dört tipe ayrılabilir;

- 1- Fokal motor nöbetler
- 2- Fokal duyu nöbetleri
- 3- Otonomik nöbetler
- 4- Psikolojik nöbetler

#### **2.4.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler**

Olguların %70'inde auradan sonra, sekonder jeneralizasyon ile birlikte veya bağımsız, değişken nörolojik semptomatoloji ile ilişkili bilinç kaybı vardır ve bunu bir postiktal konfüzyon dönemi izler (29).

### **İktal Dönem:**

Otomatizma: Temporal epilepsili hastaların %40 ila %80'inde nöbet sırasında tipik otomasyonlar, özellikle oral çiğneme, yutkunma ve manuel otomatizma vardır. Oral çiğneme ve yutma otomatizmaları, en sık amigdala ve anterior temporal bölgeden kaynaklanır (29).

Dil Değişiklikleri: Düzgün artiküle edilmiş, anlamlı ve linguistik olarak doğru olan bu konuşma bozukluğu iktal dönemde ve post iktal dönemde de görülebilir. Bu durum genellikle non-dominant tarafta angüler ve supramarjinal girus yayılımı ile ilişkilendirilir (29, 34).

Tek Taraflı Distonik Postür: Bu bir ekstremitenin zorla fleksiyonda veya ekstansiyonda, rotasyona gelerek 10 saniyeden uzun süren, doğal olmayan bir şekilde durmasıdır. Kökeni deşarjın bazal ganglionlara doğru yayılmasına bağlanmıştır (35, 36).

Kafa Çevirme: Temporal nöbetlerde çok sık görülür, ancak bunlara özel değildir. Gözler ve başın en az 10 saniye boyunca sürekli ve zorlu bir deviasyon halinde durması, genel bir tonik-klonik konvülziyonun izlediği nöbet biçimidir. Deşarjın Silviyan fissürden frontal loba yayılmış olduğu konusunda görüş birliği vardır (34).

### **Post İktal Dönem:**

Post iktal dönemde fokal bulgular, nöbetin menşeyini yansıtır, deşarjın yayılması sırasında etkilenen bölgeden bağımsızdır ve bu nedenle büyük lokalizasyon değerine sahiptir. Örneğin kısa süren bir post iktal durum sağ hemisferi düşündürürken afazi ile kendini gösteriyorsa dominant hemisferi düşündürür (34, 37).

Mezial veya Medial TLE (MTLE) epilepsisi diğer temporal lob epilepsilerinden bazı klinik farklılıklar gösterir. Esas olarak hipokampus amigdala ve muhtemelen entorhinal, perirhinal ve parahipocamal korteks gibi komşu kortikal bölgeler dahil olmak üzere temporal lobun mezial yönü boyunca belirgin bir şekilde lokalize olan bir ağdan kaynaklanan fokal nöbetlerin olduğu epileptik bir bozukluktur (38). MTLE; menenjit veya ensefalit, disembriyoplastik nöroepiteliyom, benign tümörler, kavernöz anjiyomlar, glioma, kortikal gelişim malformasyonları veya gliosis gibi altta yatan farklı patolojilerle ilişkili olabilir. Mezial Temporal Skleroz (MTS) veya diğer tabirle Hipokampal Skleroz (HS); erişkinlerde ilaca dirençli epilepsiye en sık sebep olan patolojidir ve ilaca dirençli temporal lob epilepsi sendromunun en büyük kısmını oluşturur (%80) (39, 40). Bu açıdan bakıldığında, HS'nin, söz konusu dönemin klinikoelektrofizyolojik anlamda ayrı bir sendromu olarak değil, daha büyük bir MTLE sendromunun alt tipi olarak kabul edilmesi gerekmektedir (41). Fakat komplike febril nöbetlerde insidansının artması veya diğer predispozan erken başlangıçlı hastalıklarla birliktelik gösterebilmesi, orta-geç çocukluk döneminde nöbetlerin başlaması, aularlarının izole edilebilmesi, sekonder generalizasyonun nadir olması, erken ergenlikte remisyon dönemi olabilmesi, ilerleyici kognisyon bozukluğu yapması ve ilaca dirençli olması gibi spesifik klinik özellikleri HS'nin spesifik bir hastalık olması yönünde tartışma yaratmaktadır (42).

## **2.5. HİPOKAMPAL SKLEROZ**

Hipokampal Skleroz ilaca dirençli temporal lob epilepsilerinde en sık rastlanan patolojidir (40). ABD'de ilaca dirençli HS-TLE prevalansının 1.000 kişi başına 0,51-0,66 vaka olduğu ve tahmini insidansının yılda 100.000 kişi başına 3,1 – 3,4 vaka olduğu düşünülmektedir (43). Avrupa'da yapılan 5392 hastalık bir çalışmada epilepsi sebebiyle herhangi bir cerrahi geçiren hastalarda HS oranı %33,6, HS ile birlikte dual patoloji oranı %5,1 olarak saptanmıştır (44). Aynı zamanda Amon Boynuzu Sklerozu olarak da bilinir. Özgün bir histopatolojik durumdur ve kendine has histopatolojik özellikleri vardır. Makroskopik olarak sert ve atropik bir hipokampus bulgusu vardır. Mikroskopik olarak karakteristik bir nöronal kayıp gözlenir ve gliosis olur. Nöronal kayıp temel olarak CA1, CA4 ve CA3 bölgelerinde olur (22).

**Klinik Özellikler:** Hipokampal skleroz tanısı koyulurken yapılan çeşitli testler hastalığın tanısında oldukça yardımcı olmakla beraber her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle hastalığın tipik klinik özellikleri iyi bilinmelidir. Aslında hastalığa spesifik bir işaret yoktur. Ama nöbet gelişim sıralaması önemlidir. Tipik sekans, karakteristik bir aura, bir tutulma reaksiyonu, bilinç değişikliği, otomatizmadır. Bunlara diğer iktal motor ve post iktal semptomlar eşlik edebilir (41).

Tipik auralar; epigastrik yükselme hissi, otonomik değişiklikler (aritmi, genişlemiş pupiller, solukluk, yanma hissi), korku veya anksiyete, illüzyonlar, déjà vu, rüyada olma halidir. Daha nadir olarak hafıza değişiklikleri, vertigo, somato-sensoryel değişiklikler görülebilir (42, 45).

Bilinç değişikliği çok sık gözlenir. Aktivite azalması ve genel bir yanıtızlık haliyle kendini gösterir. Tipik bir bilinç kaybı olmaması nedeniyle terminolojide “korunmuş” “değiştirilmiş” bilinç kaybı veya diskognisyon şeklinde ifade edilmektedir (46). Sıklıkla hemen öncesinde bir tutulma reaksiyonu görülür.

Otomatizmalar; genellikle oral (dudak-şaplatma, çiğneme, yutma) ya da el hareketi (elleriyle oynama, kıpırdanma, soyunma) gibi tekrarlayıcı motor hareketlerdir. Koşmak ya da pedal çevirmek frontal lob yayılımlarında görülebilir (41).

### **EEG Bulguları:**

Skalp Elektrotları: Rutin EEG hipokampal skleroz olan hastalarda genellikle normal veya non-spesifiktir. Fakat uzun süreli EEG monitörizasyonlarda %96 hastada tipik interiktal paroksizmal bulgular vardır. Bu bulgular anterior temporal keskin dalga- diken aktivitesi ve dalga yavaşlamasıdır (40). Skalp elektrotları ile yapılan EEG monitorizasyonunda %80’den fazla hastanın lateralizasyonu tespit edilebilirken yüzde 13 hasta da cerrahi öncesi derin beyin elektrodu kullanımı gerekmektedir. Hastaların %7’sinde ise lateralizasyon (taraf) tespit edilemez (41).

Derin Beyin Elektrotları: İnvaziv olarak şüpheli bölgeye yapılan bu EEG görüntülemeye iki paternde EEG bulgusu saptanır. Birincisi; yüksek frekanslı, düşük

amplitüdü diken değışiklikleridir. (10Hz üzerinde) İkincisi ise; düşük frekanslı yüksek amplitüdü dalga-diken aktivitesidir (2Hz altında). Bu paternlerin farklı nöropatolojik modellere ait olabileceği düşünölmektedir (47).

### **Görüntöleme Bulguları:**

Manyetik Rezonans Görüntöleme (MRG): MTLE'de HS'nin saptanmasında ve MTLE'de neoplazi, displazi, vasköler malformasyonlar, fokal akut ensefalit gibi diğer lezyonların ayırt edilmesinde oldukça duyarlıdır. HS'deki hipokampal MRG anormallikleri iki taraflı olabilir, ancak çoğunlukla tek taraflıdır. Bunlar; atrofi ve atrofiye sekonder temporal horn genişlemesi, doku mimarisinin bozulması, hipokampüsün başının dijitalyon kaybı, T2'de sinyal artışı, T1'de sinyal azalmasıdır (48, 49). Bu değışiklikler amigdala korteks gibi çevre dokulara da uzanabilir. HS tanısında altın standarttır.

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (proton-MRS): N-asetil-aspartatı (NAA) ölçerek nöronal bütönlüğün korunup korunmadığını tespit edebilir. İpsilateral ve kontralateral mezial temporal lob yapılarında azalmış NAA / Cho-Cr oranı saptanır, ancak başarılı cerrahi sonrası kontralateral değışiklikler düzelebilir (50).

Radyoaktif izleyicilerin kullanıldığı İktal-Spektroskopi, nöbet esnasında çekilir. Başlangıç bölgelerini ve nöbet yayılımını haritalandırır (48).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): Antero-mezial temporal lob hipometabolizması HS'ye tipik bir paterni gösterir. Karşı hipokampüsde de hipometabolizma gözlenebilirken HS olan tarafta daha fazladır. Genellikle talamus, bazal gangliyon, insula, inferior frontal korteks ve lateral paryetal korteks de bu esnada hipometabolizma gösterebilir (48).

## 2.6. ILAE HİPOKAMPAL SKLEROZ SINIFLAMASI

Yıllar içinde yapılan nöropatolojik incelemeler HS'de hipokampal alt alanlar ve bitişik temporal lob yapıları içinde farklı nöronal hücre kayıplarını tanımladı. Devamında birçok nöropatolojik sınıflama yıllar içinde geliştirildi. Epilepsi süresi gibi zamanla ilişkili faktörler (51), epilepsi başlangıcındaki yaş ve daha önceden geçirilmiş bir olayın varlığı, özellikle karmaşık ve uzamış febril nöbetler (52-54) derecesini etkilemesi muhtemel durumlar bu yıllar içinde incelenmeye devam edildi. Bu bilgiler ışığında ILAE nöropatoloji alt komisyonu 2013 yılında klinisyenlerin kullanımını için kantitatif ölçümlere dayanabilecek bir nöropatolojik sınıflama sistemi geliştirdi. Bu komisyonun raporu bu konu içerisinde ayrıntılı işlenecektir (5). Bu sınıflamanın temel taşı Amon boynuzu bölgelerine göre nöronal hücre kayıplarını ölçmektir. Bu hücre kaybı her zaman ileri gliosis ile birliktelik gösterir ve bu durum yoğun bir Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) boyanması yaratır. Bu sınıflamaya göre 3 tip hipokampal skleroz histopatolojik yapısı tanımlanmaktadır. Ayrıca kriterlerin tam karşılanmadığı 3 ek tipten daha sonradan eklenmiştir.

### a. HS-ILAE Tip 1

Bu en yaygın görülen histopatolojik tiptir (%60-80). CA1 segmenti ileri düzeyde etkilenmiştir ve %80 üzerinde hücre kaybı bulunmaktadır. Bu tipte diğer segmentlerde de belli düzeyde nöronal hücre kayıpları saptanır. (CA2: %30-50, CA3: %30-90, CA4: %40-90) Ayrıca Dentat girus boyunca da %50-60 düzeyinde granüle hücre kaybı vardır. Böylelikle bu tipe yaygın hücre kayıp paternli HS'da denilebilir (55).

### b. HS-ILAE Tip 2

CA1 pre-dominant HS ismi de kullanılabilir. Predominant histopatolojik görünüm CA1 predominant nöronal hücre kaybıdır. Bu bölgede neredeyse hücrelerin %80'i etkilenmiştir. Diğer segmentlerde %25'in altında etkilenme bulunur. Görülme sıklığının %5-10 olduğu düşünülmektedir.

### **c. HS-ILAE Tip 3**

CA4 predominant hücre kaybı da denilebilir. Yaklaşık CA4 segmentinde %50 oranında hücresel kayıp vardır. Diğer segmentlerde kayıp %25'in altındadır. TLE vakalarının %4-7.4 ünü oluşturur. Bu tip Rasmussen Ensefaliti veya başka dual patolojiler ile en sık beraberlik gösteren tiptir (56).

### **d. No-HS**

Elektrofizyolojik olarak HS saptanan ama cerrahi spesmenlerde reaktif gliozis dışında başka bir bulgu saptanmayan %20'lik bir TLE sendromlu vaka grubu bu sınıflamaya alınmıştır. Hipokampal sklerozsuz gliozis grup ismi de kullanılmıştır. Vakalar içerisinde farklı derecelerde gliozis olması sebebiyle ilerideki çalışmalara konu olacaktır.

### **e. Fokal Kortikal Displazi 3A (FCD Tip 3A)**

Fokal kortikal displaziler temporal lob epilepsilerinde oldukça yaygın olarak saptanabilirler. Hipokampal sklerozda en sık görülen dual patoloji fokal kortikal displazidir (57). Bazen cerrahiye dirençli HS vakalarında hipokampüs ötesine uzanan dual bir patoloji saptanabilir. ILAE'nin bir başka komisyonu HS ile birlikte görülen fokal kortikal displazi vakalarını bu sınıflama içine almıştır (58). Bu ikili ile ilgili ortak etiyoloji ve ortak bir hasarlanma patolojisi olup olmadığı konusunda bir kanıt bulunamamıştır.

### **f. Fragmente HS**

Bazı cerrahi girişim şekillerinden veya bazı cerrahların alışkanlıklarından dolayı tek parça olarak çıkarılamayan hipokampüs bu sınıflama içine girer. Bu durumda skleroz saptanması halinde probable hipokampal skleroz (Pro-HS) ismi de kullanılabilir. ILAE cerrahların en azından CA1 ve CA4 bölgelerini koruyarak işlemi yapmalarını önerir.

## 2.7. MEZİYAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ CERRAHİSİ

İlaça dirençli temporal lob epilepsisinde rezektif cerrahilerin artık yüksek kanıt düzeyinde epilepsiyi kontrol altına aldığı kabul edilmektedir. Bu cerrahiler; anterior temporal lobektomi, anteromedial temporal lobektomi, selektif amigdalohipokampektomi ve stereotaktik yaklaşımlardır. Anterior Temporal Lobektomi (ATL) bu cerrahiler arasında standart olanıdır (59). Bu cerrahi sonrası nöbet kontrolü oranı çocuklarda ve erişkinlerde %60-90 arasındadır (4). Bu cerrahide ortalama mortalite oranı %0,5-1 arasındadır (59). Erişkin ve pediatrik serilerde ortalama bildirilmiş komplikasyon oranı %3.8-26 arasında değişmektedir (60). Bunlar içerisinde nörolojik komplikasyonlardan disfazi (%3.7), kranial kafa çifti hasarları (%3.2), klinik süperior quadrantanopsi, hemianopsi (%0.2-0.4) ve postoperatif hemiparezi (%0.1-0.9) bulunmaktadır. Cerrahi komplikasyonlar; hematoma (%0,6), enfeksiyon (%0,5-1.3), intraserebral ödem (%0,2), hidrosefali (%0,1) ve BOS kaçağıdır (%0,2). Bildirilen nöropsikolojik komplikasyonlar ise; postoperatif depresyon (%5,5), psikoz (%2,3), ve hafıza güçlüğüdür (%8,8). (60-62)

Çalışmamıza konu olan anterior temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi tekniği standart olarak genel anestezi altında supine pozisyonunda yapılır (63). Baş horizontal plana yakın 60-70 derece karşı tarafa deviyeye, zigoma en yüksekte kalacak ve baş 15 derece ekstansiyonda olacak şekilde fikse edilir. Cilt insizyonu ters soru işareti şeklinde zigomanın altına inmeyecek şekilde tragusun 1 cm önünde başlanır, pinna seviyesinden dönülerek frontalde saçlı deri sınırına kadar cilt insizyonu tamamlanır. Temporal kas kaudale doğru subperiostal şekilde sıyrılarak yatırılır ve oltalar ile tutturulur. Pterionun arkasında ufak bir frontal kemik de katılacak şekilde temporal kraniotomi flebi tek parça halinde kaldırılır. Sfenoid ridge, turlanarak düzleştirilir. Dura anteriora yatırılarak “U” şeklinde açılır.

**Neokortikal Rezeksiyon:** Temporal lob eksizyon posterior sınırı için değişik görüş ve yaklaşımlar vardır. Dominant olmayan hemisfer için 5,5-6 cm, dominant hemisfer için 4-4,5 cm civarında bir mesafe anterior tipten itibaren orta temporal lob üzerinde hesaplanır. Süperior temporal sulkus boyunca pia koterize edilerek keskin

şekilde açılır ve sulkus boyunca subpial şekilde ilerlenir. Sulkus bitiminde akmadde boyunca dissektör yardımı ilerlenerek kollateral sulkusa ulaşılır. Posterior sınırdan ise rezeksiyon süperior, orta, inferior giruslar boyunca tabana doğru ilerlenir ve ardından fuziform girus diseke edildikten sonra kollateral sulkusa ulaşılır. Bu durumda, parahipokampal girus, unkus, amigdala ve hipokampus medialde kalmış olarak gözlenir. Burada önemli bir nokta; tabanda rezeksiyon yapılırken piannın korunmasıdır. Eğer korunarak subpial rezeksiyon yapılırsa önemli nöral ve vasküler yapıların hasar görmesi engellenebilir.

**Hipokampüs Rezeksiyonu:** Buradaki ilk aşama temporal horn içine girip hipokampüsün gözlenmesidir. Temporal horn; nöronavigasyon yardımıyla bulunabilir veya bazı anatomik noktalar kullanılabilir. Temporal horn; Anterior polün yaklaşık 3 cm gerisinde tahmini olarak bulunmaktadır. Ayrıca süperior temporal sulkustan bitiminden 1 cm içeridedir. Temporal horna girildiğinde parahipokampal girus medial ve süperiorda, kollateral girus medialin hemen iç kısmında yer alır. Hipokampüsün en blok rezeksiyonu 4 aşamada yapılır.

1-Anterior Diskonneksiyon: Hipokampus başı unkal resesin anterior ve inferiorundan serbestleştirilir. Bu esnada amigdalanın bir kısmı da eksize edilmiş olur.

2- Medial Diskonneksiyon: Koroidal fissürün lateralinde kalacak şekilde hipokampus fimbriadan ayrılır. Koroidal fissür lateralinde çalışmak nörolojik defisit gelişmesini önler.

3- Posterior Diskonneksiyon: Koroidal fissürün lateralinden tentoryuma doğru diskonneksiyon yapılır.

4- Lateral Diskonneksiyon: Temporal lobektomi bu bölgede yapıldığı için zaten burası için ayrıca bir girişim yapılmadan parahipokampal girus ve amigdala ile birlikte hipokampus en blok eksize edilir (64). En blok çıkarımda 2,5 cm'nin altına düşülmemesi önerilmektedir.

**Amigdalektomi:** Amigdala çıkarılması cerrahinin son aşamasını teşkil eder. Amigdala ön kısmında unkus ile kaynaşırken, süperior kısmı sınırları net olmayacak şekilde globus pallidus ile komşuluk gösterir. Unkus anterior kısmından itibaren subpial sıyrılırken pia altından 3. Sinir görülür ki bu durum anterior kısmının çıkarıldığını gösterir.

Cerrahi sonrası nöbet sıklığını değerlendirmede yıllar içerisinde birçok ölçek kullanılmış olup günümüzde en sık ENGEL ve ILAE Epilepsi kalsifikasyonları kullanılır (65, 66). Bu sınıflamaların ayrıntıları Tablo 2’de ayrıntılı açıklanmıştır.



<b>Tablo 2. ILAE ve Engel postoperatif sınıflamaları</b>	
<b>ILAE CERRAHİ EPİLEPSİ SINIFLAMASI</b>	<b>ENGEL CERRAHİ EPİLEPSİ SINIFLAMASI</b>
1. Tamamen nöbetsiz, aura yok	<b>1. Cerrahiden sonra disabilite yaratan nöbet yok<sup>a</sup></b> A. Cerrahiden beri tamamen nöbetsiz B. Disabilite yaratmayan basit parsiyel nöbetler C. Birkaç tane disabilite yaratan nöbet D. İlaç kesimi sonrası jeneralize nöbetler
2. Sadece aura. Başka nöbet yok	
3. Yılda 1-3 nöbet günü ± aura	<b>2. Seyrek disabilite yaratan nöbetler (hemen hemen nöbetsiz)</b> A. Başlangıçta disabilite yaratan nöbet yok fakat şimdi seyrek nöbetler B. Cerrahiden beri seyrek disabilite yaratan nöbetler C. Cerrahiden beri seyrekten daha fazla disabilite yaratan nöbet var fakat en az 2 yıldır seyrek nöbetler D. Sadece nokturnal nöbetler
4. Yılda dört nöbet gününden bazal nöbet günlerinin %50'sine kadar azalma ± aura	
5. Bazal nöbet günlerinin %50'sinden az azalmasından %100 artmasına kadar ± aura	<b>3. Dikkate değer iyileşme<sup>b</sup></b> A. Dikkate değer nöbet azalması B. Takip süresinin yarısından fazlasında uzamış nöbetsiz dönem, fakat 2 yıldan kısa süreli değil
	<b>4. Dikkate değer iyileşme yok</b> A. Belirgin nöbet azalması B. Kabul edilebilir değişiklik yok C. Nöbetlerde kötüleşme
6. Bazal nöbet günlerinin %100'den fazla artması ± aura	a. İlk birkaç haftadaki erken postoperatif dönem hariç b. Dikkate değer düzelmeye bazı kantitatif ölçümler gerektirir. Nöbet azalma yüzdesi, kognitif fonksiyon, yaşam kalitesi gibi.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Demografik ve Klinik Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 06.03.2018 Tarihinde 149 numaralı etik kurul onayı alındı. Çalışmamıza dahil edilen hastalar, 2007-2017 yılları arasında SBÜ Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde MTLE tanısı konulan ve cerrahi olarak tedavi edilen hastalar içinden seçildi. Bu süre içinde kliniğimizde toplam 125 erişkin hasta ilaca dirençli Hipokampal skleroza bağlı MTLE tanısı ile opere edildi. Tüm hastalara beyin cerrahı, nörolog, nörofizyolog, nöropsikolog ve nöroradyolog ortak görüşüyle cerrahi kararı verildi. Bu olgular içinden çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların cerrahi öncesi klinik gözlemleri, yaşları, cinsiyetleri, nöbet başlangıç zamanları, ilk tetikleyici olay varlığı, kullandıkları antiepileptikler, MR, PET-CT, Video EEG, Nöropsikolojik Test Bataryaları kaydedildi. Tüm hastalara Anterior Temporal Lobektomi ve amigdalohipokampektomi yapıldı (Kortikoamigdalohipokampektomi). Tek cerrah tarafından mikrocerrahi ile eksize edilen yapılar en blok olarak çıkarıldı. Tüm spesmenler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Tespit edilen olgulara ait tüm preparatlar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tekrar incelenerek ILAE sınıflamasına göre tipleri belirlendi. İncelenen preparatlardan immünohistokimyasal inceleme için uygun dokular belirlendi. Bu dokulara ait parafin bloklara İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Tıbbi Anabilim Dalı arşivinden ulaşıldı. Aynı süre zarfında hastalar kontrole çağırılarak nöbet geçirip geçirmediği, Engel ve ILAE epilepsi skorları, anti epileptik ilaçlarında bir değişiklik olup olmadığı, ek bir mortalite, morbidite varlığı değerlendirilerek kaydedildi. En son durumlarında bir değişiklik

olup olmadığı ise 2018 yılında tüm hastalar telefonla aranarak aynı bilgiler tekrardan teyit edildi gereken değişiklikler yapıldı. Kaydedilen düzenli ve güvenilir olan verilerin içinden hasta yaşı, cinsiyet, epilepsi süresi, epilepsi başlangıç yaşı, lezyon tarafı, MRG, Video-EEG, NPT (Nöropsikolojik Test) ve PET-CT lateralizasyonları, ilk tetikleyici olay varlığı (Febril Konvülziyon, Nöro-infeksiyon, Travma) ve dual patoloji varlığı çalışmaya dahil edildi. Aynı zamanda hastaların ameliyattan sonraki 6. Ay ve 2018 yılına ait Engel ve ILAE epilepsi skorları çalışmaya dahil edildi. Bu epilepsi kontrol skorları hem tek başına hem de iyi prognoz kötü prognoz gruplarına ayrılarak değerlendirmeye tabi tutuldu. Tüm bu veriler ve ILAE histopatolojik sınıflama sonuçları istatistiki olarak karşılaştırıldı. Bu işlem SPSS programı yardımıyla yapıldı.

### **3.2.Patolojik İnceleme Metodu**

#### **3.2.1. Çalışma olgularının hazırlanması**

Tespit edilen olgulara ait tüm Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı preparatlar İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Mebrure Bilge BİLGİÇ ve Dr. Özge Tepe gözetimince tekrar incelenerek morfolojik tanılar, fokal kortikal displazi ve hipokampal skleroz için önerilen ILAE sınıflamasına göre tipleri belirlendi (5). Bu kısım ile ilgili uygulanan metod bilgisi Dr. Özge Tepe'nin tezi kullanılarak hazırlandı.

#### **3.2.2. Kontrol bloğunun belirlenmesi ve kesitlerin hazırlanması**

İlk etapta sağlıklı değerlendirme için kontrol blokları belirlendi. Neun için hipokampal skleroz, Nörofilament için normal korteks ve FKD Tip IIB, CD3 ve CD8 için lenf gangliyonu, IBA-1 için Rasmussen ensefaliti, Ribozomal s6 için FKD Tip IIB, Luxol fast blue için normal korteks dokularından birer kontrol bloğu belirlendi. Bu kontrol blokları kullanılarak antikorların çalışıp çalışmadığı, ideal yöntem için en iyi hangi dilüsyonda çalıştıkları, inkübasyon süresi, amplifier kullanılıp kullanılmayacağı belirlendi.

Çalışılacak parafin bloklardan birer adet HE boyanması için kesit hazırlandı. Ayrıca immünohistokimyasal inceleme için uygulanması planlanan sayıya göre birer

kesit olacak şekilde 3-5 µm kalınlığında parçalar hazırlandı. İmmünohistokimya yönteminde kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Preparatlar bir gece boyunca 56°C etüvde kurutuldu. Kesitler bu şekilde fikse edildi. Preparatlar işlemin uygulanacağı güne kadar üstü kapalı olarak oda sıcaklığında bekletildi.

Daha sonra lamlar Ventana Medical System-Benchmark XT/ISH Staining modüle yerleştirildi ve aşağıdaki prosedürler uygulandı:

**A. CD3 ile immünohistokimyasal boyama:**

1. On beş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de (CC1) antijen geri kazanım yöntemi
3. 120 dakika boyunca 37°C'de primer antikor (1:10) inkübasyonu
4. İki kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B uygulaması
5. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
6. Hematoksilen ile zıt boyama

**B. CD8 ile immünohistokimyasal boyama:**

1. Onbeş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. 60 dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H&E ile zıt boyama

**C. IBA-1 ile immünohistokimyasal boyama:**

1. Onbeş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. 120 dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. İki kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B uygulaması
5. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
6. H&E ile zıt boyama

#### **D. Neu N ile immünohistokimyasal boyama:**

1. Onbeş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. 120 dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
5. H&E ile zıt boyama

#### **E. Nörofilament H ile immünohistokimyasal boyama**

1. Onbeş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. 120 dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. İki kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B uygulaması
5. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
6. H&E ile zıt boyama

#### **F. S6 ribozomal ile immünohistokimyasal boyama:**

1. Onbeş dakika deparafinizasyon
2. EDTA ile pH 8'de antijen geri kazanım yöntemi
3. 120 dakika boyunca 37 derecede primer antikor inkübasyonu
4. İki kez 8 dakika boyunca amplifier A ve B uygulaması
5. Dört dakika boyunca asetat buffer içinde bakır sülfat çözeltisi
6. H&E ile zıt boyama

#### **G. Luxol Fast Blue ile histokimyasal boyama:**

1. Onbeş dakika deparafinizasyon
2. Luxol Fast Blue alkol solüsyonunun (solüsyon A) uygulanması
3. 56 derecede petri kabında gece inkübasyonu
4. Diferansiye edici bazik tampon solüsyonunun (solüsyon B) uygulanması
5. %70'lik alkolde gri madde renksiz, beyaz madde mavimsi renk almasının sağlanması
6. Kristal viyole (solüsyon C) ve asit aktive edici tampon solüsyonunun (solüsyon D) uygulanması
7. 56 derecede 20 dakika inkübasyon

Makineden çıkarılan preparatlar deterjanlı suyla çalkalanıp saf alkolde 10 dakika boyunca bekletildi. Ardından ksilen içerisinde 10 dakika bekletildikten sonra 'Safe mount' kapatma maddesi ile kapatıldı.

### 3.2.3. Yöntemin Değerlendirilmesi

100 adet HS vakasına CD3, CD8, Iba-1 uygulandı. FKD düşünülen tüm vakalara ise Neun, Nörofilament ve ps6 uygulandı. Tümör vakalarında tanıyı desteklemek amacıyla, Olig-2, IDH-1, CD34, Nörofilament çalışıldı. Bir tümör vakasına ps6 çalışıldı. Luxol fast blue hipokampal skleroz değerlendirmesi için uygulandı.

A. CD3 ve CD8: CD3 ve CD8 için nükleer boyanma pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Hipokampal skleroz olanlarda perivasküler alanda CD3 ve CD8 ile boyanan hücre sayımı yapıldı. Ayrıca 1 büyük büyütme alanında (40x) saptanan en yüksek CD3 ve CD8 pozitif parankimal T lenfosit sayısı belirlendi. Bu değerlere göre perivasküler ve parankimal CD8/CD3 değerleri hesaplandı.

B. Iba-1: Iba-1 için sitoplazmik boyanma pozitif reaksiyon olarak kabul edildi, boyanma şiddeti belirlendi.

C. Neu N: Neu N için nükleer ve sitoplazmik boyanma pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Hipokampal sklerozda nöron kaybını bölgelerini belirlemek amacıyla boyanma paterni değerlendirildi. Fokal kortikal displazide ise nöronal diferansiyasyonu göstermek amacıyla kullanıldı.

D. Nörofilament-H: Nörofilament-H için nöron gövdesi, dendrit ve akson boyanmaları pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Fokal kortikal displazi olgularında farklı nöronal morfolojideki hücrelerdeki boyanma oranları not edildi.

E. Ribozomal s6: Ribozomal s6 için sitoplazmik boyanma pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Fokal kortikal displazi olgularında farklı nöronal morfolojideki hücrelerdeki boyanma oranları not edildi.

F. Luxol Fast Blue: Myelinin mavi, nöron ve glia hücrelerinin pembe-mor, Nissl cisimciğinin soluk pembe boyanması normal kabul edildi.

### **3.3. Dahil Edilme Kriterleri**

- Tek cerrah tarafından 2007-2017 yılları arasında opere edilmiş olması.
- Operasyon öncesinde Video-EEG monitörizasyon, T2 ve T2 Flair sekanslarında 1mm kesitli MR, PET-CT, Nöropsikolojik Test bataryalarına sahip olması
- Bu tetkikler sonucunda tek taraflı MTLE tanısı alması
- Patolojik spesmenleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafınca değerlendirilmiş olması
- 6 ayda bir takiplerine düzenli gelen ve verileri kaydedilmiş olanlar çalışmaya dahil edildi.

### **3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri**

- Patolojik spesmenlerinin İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı haricinde değerlendirilmiş olması.
- Hipokampal skleroz dışındaki herhangi bir patolojik tanı almış olması
- 6 aylık düzenli takiplerinin olmaması

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24 for Mac kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Medyan, frekans) kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında beklenen frekansların karşılanmaması nedeniyle Fisher Exact Ki Kare testi kullanıldı.

İkiden fazla grubun karşılaştırmalarda parametrik varsayımlar karşılandığı değişkenlerde tek yönlü ANOVA ve post hoc Bonferroni, parametrik varsayımlar karşılanmadığın değişkenlerde ise Kruskal-Wallis, farkın kaynağının tespitinde de Bonferonni düzeltmeli Dunn testi kullanılmıştır.

Gerekli olan yerlerde Bonferroni düzeltmesi kullanılmış olup bu düzeltme dışında diğer tüm analizlerin sonuçları anlamlılık  $p<0.05$  ve  $p<0.01$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 100 hasta dahil edildi. Hastaların 64'ü kadın 36'sı erkekti. Ortalama yaş 30'du (11-54). Bulgular tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Çalışmaya Katılan Hastaların Sosyodemografik Verilerinin Dağılımı

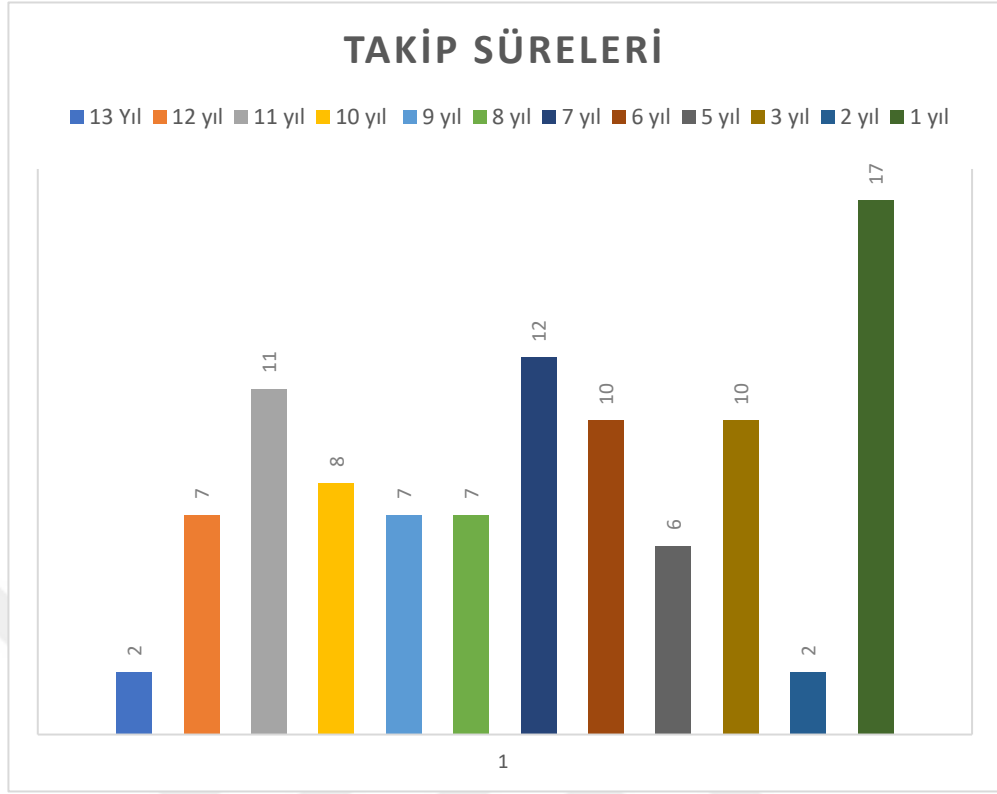
N=100		Min-Max	Ort±SS (Medyan)
Yaş		11-54	29.99 ±8.95(30)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	36	36.0
	Kadın	64	64.0

Çalışmaya katılan epilepsi hastalarının nöbet başlangıç yaşları 1 ile 38 yaş arasında değişmekte olup ortalama 13.02±8.96 yaşdır. Epilepsi hastalarının klinik özelliklerine ilişkin bulgular Tablo 4'te verildiği gibidir.

Hastaların takip süresi ortalama 6.5 yıldır (1-13). Takip süresine ilişkin bulgular şekil 3'de verildiği gibidir.

**Tablo 4.** Epilepsi Hastalarının Hastalık Başlangıç Yaşı ve Epilepsi Süresine İlişkin Klinik Özelliklerin Dağılımları

N=100	Min-Max	Ort±Ss(Medyan)
Nöbet Başlangıç Yaşı (Yıl)	1-38	13.02±8.96(13)
Hastalık Süresi (Yıl)	2-45	16.97±8.74(16)



**Şekil 3:** Şekilde takip sürelerine göre hasta dağılımları gösterilmiştir.

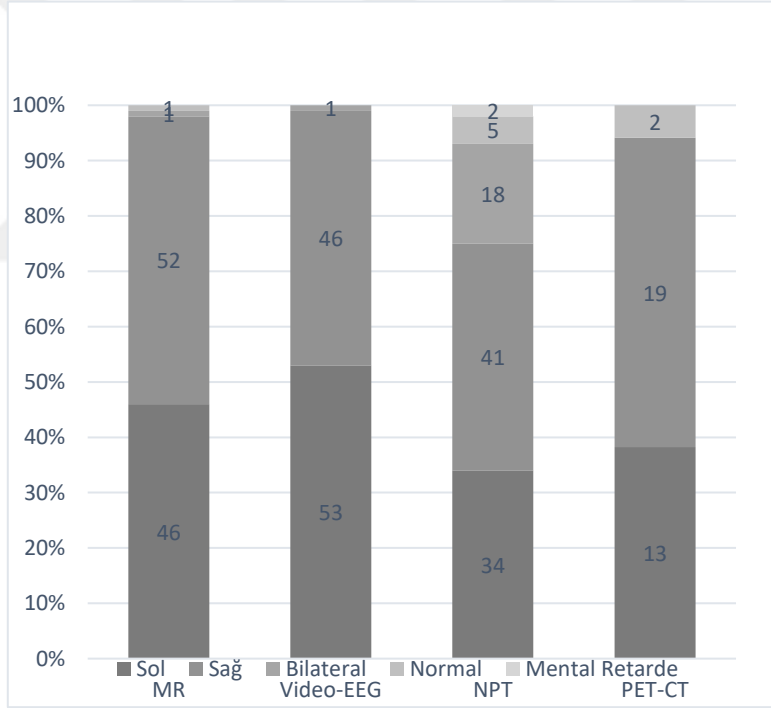
Çalışmaya katılan hastaların 46'sının (%46) lezyonu sol tarafta olup 54'ü (%54) sağ taraftaydı. MR incelemesinde hipokampal skleroz görüntüsü hastaların 46'sında sol tarafta 52'sinde sağ tarafta iken 1 kişide bilateral hipokampal skleroz bulguları izlendi. Bir kişide ise MR normal olarak değerlendirildi.

24 saatlik video EEG incelemesi Sol temporal lateralizasyon 46, sağ lateralizasyon 53 hastada saptanırken, bir olguda elektrofizyolojik bulgular iki taraflı idi ve lateralize edilemedi.

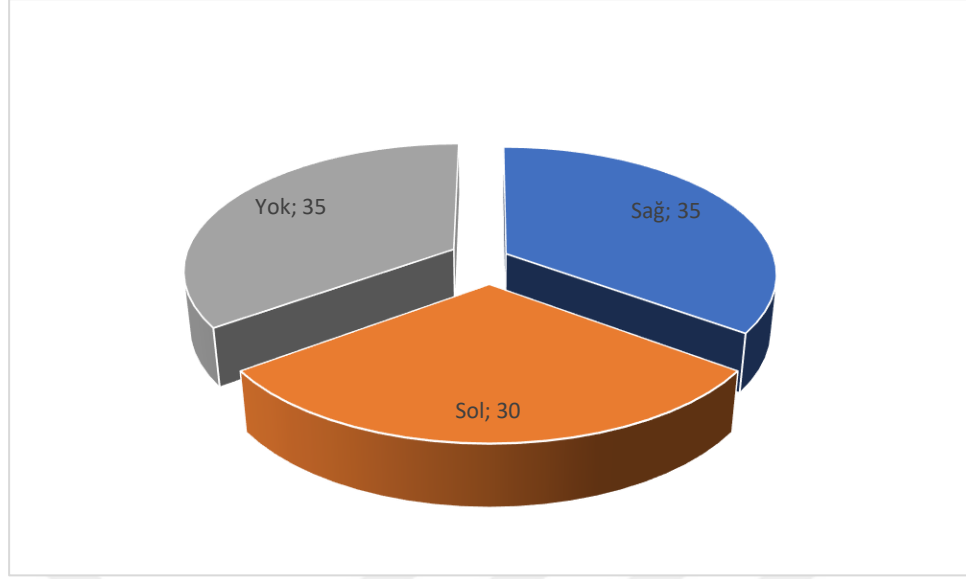
Nöropsikolojik Test (NPT) incelemelerinde ise 18 hastada bilateral hemisfer disfonksiyonu 34 hastada sol hemisferik disfonksiyon, 41 hastada sağ hemisferik disfonksiyon saptanırken 5 hastada NPT normal olarak değerlendirildi. 2 hastanın testinin ise mental yetersizlikten dolayı değerlendirilebilir olmadığına karar verildi.

PET-CT 34 hastaya yapıldı bunların; 13'ünde sol, 19'nda ise sağ epileptik odak lehine değerlendirilebilecek meziyal temporal hipometabolik bölgeler tespit edildi. 2'sinde normal hipometabolizma saptandı ve epileptojenik odak bulgusu yoktu.

Altmış beş (%65) hastanın MR, Video-EEG, NPT bulguları aynı meziyal temporal tarafta epileptojenik odağın olduğunu göstermekteydi. Bu durumu üçlü uyum olarak değerlendirdik. Bunların 30'u (%30) sol, 35'i (%35) sağ taraftı. Lateralizasyona ilişkin tüm bulgular tablo 5 ve şekil 4 ve 5 'de özetlendiği gibidir.



**Şekil 4:** Şekilde lateralizasyon bulgularına göre vakaların dağılımları belirtilmiştir. Taraf bulgusu yoksa normal olarak gösterilmiştir.



**Şekil 5:** Üçlü uyum sağlanan hastaların dağılımları

**Tablo 5:** Epilepsi hastalarının; Hipokampal Sklerozdan opere edilen taraflarının ve Video-EEG, MRG, NPT ve PET 'lerine ilişkin klinik özelliklerin dağılımları

<b>N=100</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Lezyonun Tarafı</b>	<b>Sol</b>	46	46.0
	<b>Sağ</b>	54	54.0
<b>Video EEG</b>	<b>Sol</b>	46	46.0
	<b>Sağ</b>	53	53.0
	<b>Bilateral</b>	1	1.0
<b>MRG</b>	<b>Sol</b>	46	46.0
	<b>Sağ</b>	52	52.0
	<b>Bilateral</b>	1	1.0
	<b>Normal</b>	1	1.0
<b>NPT</b>	<b>Sol</b>	34	34.0
	<b>Sağ</b>	41	41.0
	<b>Bilateral</b>	18	18.0
	<b>Normal</b>	5	5.0
	<b>Mental Retarde</b>	2	2.0
<b>PET-CT</b>	<b>Yok</b>	66	66.0
	<b>Sol</b>	13	13.0
	<b>Sağ</b>	19	19.0
	<b>Normal</b>	2	2.0

Anamnezde ilk tetikleyici olay nedenleri olabilecek özelliklere bakıldığında, erken dönemde Febril konvülsiyon öyküsü olan 47 (%47), travma öyküsü olan 32 (%32), merkezi sinir sistemi infeksiyon olan 5 (%5), birinci derece akrabalarında epilepsi öyküsü olan 16 (%16) hasta bulunmaktaydı. Mevcut öykü özelliklerin dağılımı tablo 6’da verildiği gibidir.

**Tablo 6.** Epilepsi Hastalarının Hastalıklarına İlişkin Geçmiş Özelliklerin Dağılımları

N=100		N	%
<b>Febril Konvülsiyon</b>	<b>Evet</b>	47	47.0
	<b>Hayır</b>	53	53.0
<b>Travma</b>	<b>Evet</b>	32	32.0
	<b>Hayır</b>	68	68.0
<b>İnfeksiyon</b>	<b>Evet</b>	5	5.0
	<b>Hayır</b>	95	95.0
<b>Aile Öyküsü</b>	<b>Evet</b>	16	16.0
	<b>Hayır</b>	84	84.0

Patolojik değerlendirmelerde hastaların 10 (%10) tanesinde Dual patoloji saptandı. Bunların 3 (%3) tanesi Fokal Kortikal Displazi (FKD3A), 2’si (%2) Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör (DNET), 4’ü (%4) Gangliogliom, 1’i (%1) Grade 2 Astrositom olarak raporlandı. Dual patolojilerin ayrıntısı tablo 7’de gösterilmiştir. FKD 3A olarak saptanan hastaların tamamı ILAE tip 1 olarak değerlendirilmiştir.

**Tablo 7.** Epilepsi Hastalarının Dual Patolojilerine İlişkin Özelliklerin Dağılımları.

N=10		N
Ek Patoloji	FKD3A	3
	Gangliogliom	4
	Grade 2 Astrositom	1
	DNET	2

Hastaların operasyon sonrası ilk altıncı ay kontrollerinde Engel Epilepsi Sınıflamasına göre hasta dağılımı; Engel 1A: 95, Engel 1B: 1, Engel 1D: 1, Engel 2B:1, Engel 3A: 1, Engel 4B:1 idi. Yine ilk altı ay ILAE epilepsi skorlamasına göre hasta sayıları; ILAE 1: 95, ILAE 3: 3, ILAE 4: 1, ILAE 5: 1 idi.

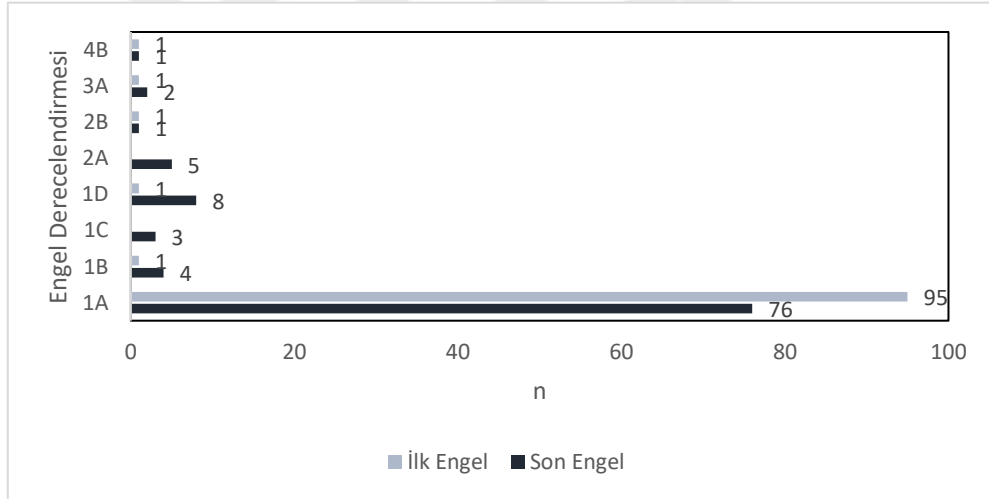
Aynı sonuçlar 2018 yılına ait son kontrollerinde (ortalama takip süresi 6,5 yıl) ise; Engel 1A: 76, Engel 1B: 4, Engel 1C: 3, Engel 1D: 8, Engel 2A: 5, Engel 2B:1, Engel 3A: 2, Engel 4B:1 ve ILAE 1: 81, ILAE 3: 16, ILAE 4: 2, ILAE 5: 1 olarak saptandı. Mevcut veriler şekil 6, 7 ve tablo 8, 9, 10, 11 'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Epilepsi Hastalarının İlk 6. ay Engel Epilepsi Skoru Özelliklerinin Dağılımları

N=100		n	%
İlk Engel Epilepsi	1A	95	95.0
	1B	1	1.0
	1D	1	1.0
	2B	1	1.0
	3A	1	1.0
	4B	1	1.0

**Tablo 9.** Epilepsi Hastalarının Son Engel Epilepsi Skoru Özelliklerinin Dağılımları

N=100		n	%
Son Engel Epilepsi	1A	76	76.0
	1B	4	4.0
	1C	3	3.0
	1D	8	8.0
	2A	5	5.0
	2B	1	1.0
	3A	2	2.0
	4B	1	1.0



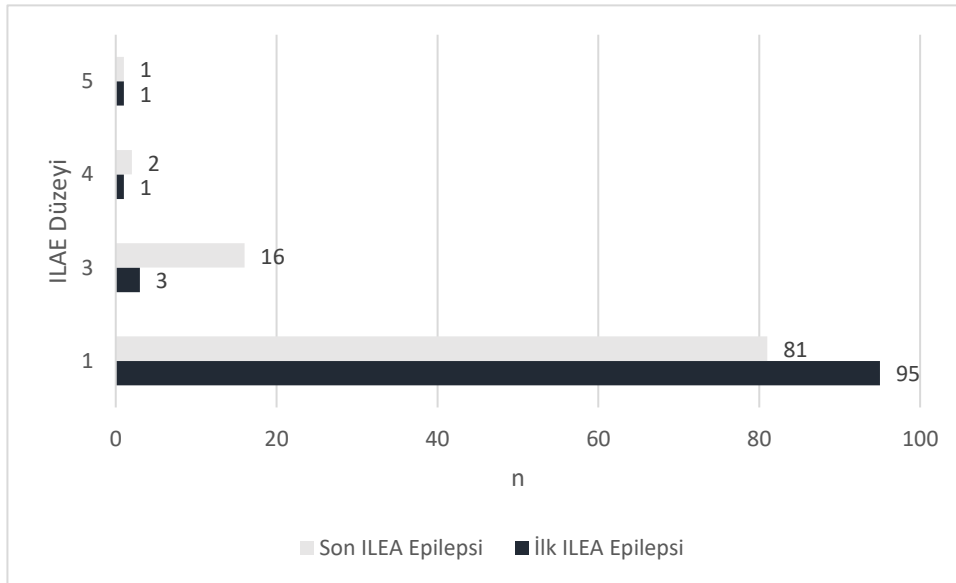
**Şekil 6:** İlk 6.ay ve Son Engel Epilepsi Sınıflaması Düzeylerinin Dağılımı

**Tablo 10.** Epilepsi Hastalarının İlk 6. ay ILAE Epilepsi Skoru Özelliklerinin Dağılımları

N=100		n	%
<b>İlk ILAE Epilepsi</b>	<b>1</b>	95	95.0
	<b>3</b>	3	3.0
	<b>4</b>	1	1.0
	<b>5</b>	1	1.0

**Tablo 11.** Epilepsi Hastalarının Son ILAE Epilepsi Skoru Özelliklerinin Dağılımları

N=100		n	%
<b>Son ILAE Epilepsi</b>	<b>1</b>	81	81.0
	<b>3</b>	16	16.0
	<b>4</b>	2	2.0
	<b>5</b>	1	1.0

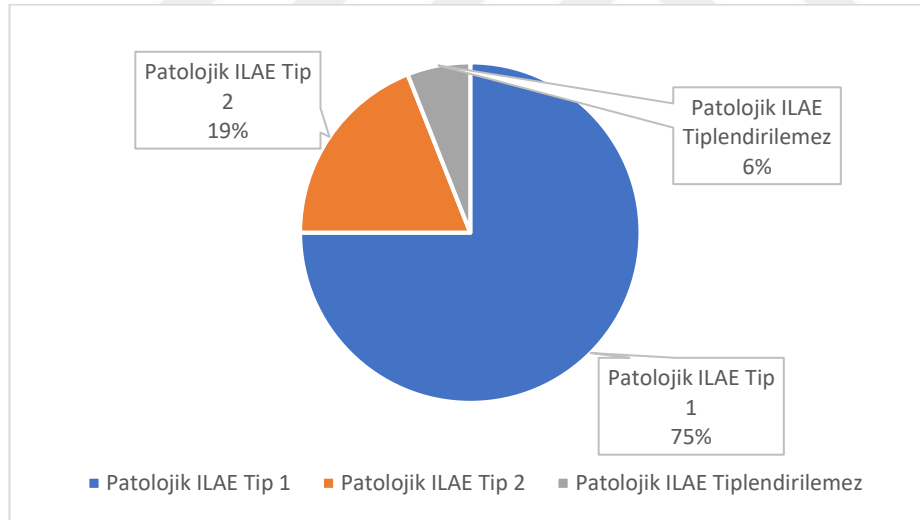


**Şekil 7:** İlk 6. Ay ve Son ILAE Epilepsi Sınıflaması Düzeylerinin Dağılımı

Çalışmaya katılan hastaların ILAE Patoloji Sınıflaması sınıflamasına göre dağılımları; 75'i (%75) Tip1 ILAE iken Tip2 olanların sayısı 19 (%19)'dur. Hastaların 6'sında (%6) tiplendirilemez olarak değerlendirilmiştir. Tiplendirilemez bulgusu tartışmada irdelenecektir. Mevcut dağılımlar tablo 12 ve şekil 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Epilepsi Hastalarının ILAE Patoloji Sınıflaması Sonuçlarının Dağılımları

N=100			
	n	%	
ILAE Patoloji Sınıflaması	Tip 1	75	75.0
	Tip 2	19	19.0
	Tiplendirilemez	6	6.0



**Şekil 8:** ILAE Patoloji Sınıflaması Dağılımı

Çalışmaya katılan epilepsi hastaları ILAE Patoloji Sınıflaması tipine göre sadece 3 grup tespit edilebilmiştir. Yaş ve cinsiyet değişkenleri açısından; tiplendirilemez ILAE grubunun örneklem sayısı küçük olmakla birlikte normal dağılım ve varyansların eşitliği varsayımı karşılandığından tek yönlü ANOVA ile

karşılaştırılmıştır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Bulgular Tablo 13'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 13.** ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine Göre Sosyodemografik Özelliklerin Karşılaştırılması

N=100	Patolojik ILAE Tip1 (n=75)	Patolojik ILAE Tip2 (n=19)	Patolojik ILAE Tip Yok (n=6)	F	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)		
<sup>+</sup> Yaş	29.70±9.38 (28)	30.10±7.08 (31)	33.16±9.55 (33)	0.412	0.664
	N(%)	N(%)	N(%)	$\chi^2$	p
<b>Cinsiyet</b>	28(37.3)	6(31.6)	2(33.3)	0.286	0.930
	47(62.7)	13(68.4)	4(66.7)		

<sup>+</sup>Tek Yönlü ANOVA, Fisher Exact Ki Kare testi

Nöbet başlangıç yaşı değişkeni açısından ILAE Patoloji Sınıflaması grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Farkın kaynağının tespiti için Bonferroni düzeltilmeli Dunn testi yapılmıştır. Buna göre; ILAE tip 1 olanların nöbet başlangıç yaşı ILAE tip 2 olanların nöbet başlangıç yaşından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ( $p<0.05$ ).

Hastalık süresi değişkeni açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Farkın kaynağının tespiti için yapılan Post-Hoc Bonferroni testine göre; ILAE tip 1 olanların hastalık süresi ILAE tip 2 olanların hastalık süresinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.05$ ). Bu bulgular Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14.** ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine Göre Hastalık Başlama Yaşı ve Hastalık Süresinin Karşılaştırılması

N=100	Patolojik ILAE (n=75)	Patolojik ILAE (n=19)	Patolojik ILAE (n=6)	F/ $\chi^2$	p
	Tip1	Tip2	Tip Yok		
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)		
<b>Nöbet Başlangıç Yaşı</b>	11.80±8.47(10)	17.63±8.53(19)	13.67±12.73 (12)	6.765	<b>0.034*</b>
<b>Hastalık Süresi (Yıl)</b>	17.90±9.15 (17)	12.47±5.59 (11)	19.50±7.86 (22)	3.345	<b>0.039*</b>

Kruskal-Wallis test, \*Tek Yönlü ANOVA \*p<0.05

Özgeçmişe ait klinik özellikler ve ilk tetikleyici olay ile ilgili değişkenler açısından ILAE Patoloji Sınıflaması grupları karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır(p>0.05). (Tablo 15)

**Tablo 15.** ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine Göre Hastalık Geçmiş Özelliklerin Karşılaştırılması

N=100		Patolojik ILAE (n=75)	Patolojik ILAE (n=19)	Patolojik ILAE Yok (n=6)	$\chi^2$	p
		Tip1	Tip2	Tip		
		N(%)	N(%)	N(%)		
<b>Febril Konvülsiyon</b>	<b>Evet</b>	40(53.3)	6(31.6)	1(16.7)	4.999	0.070
	<b>Hayır</b>	35(46.7)	13(68.4)	5(83.3)		
<b>Travma</b>	<b>Evet</b>	25(33.3)	5(26.3)	2(33.3)	0.419	0.927
	<b>Hayır</b>	50(66.7)	14(73.7)	4(66.7)		
<b>İnfeksiyon</b>	<b>Evet</b>	3(4.0)	2(10.5)	0(0.0)	1.720	0.464
	<b>Hayır</b>	72(96.0)	17(89.5)	6(100)		
<b>Aile Öyküsü</b>	<b>Evet</b>	11(14.7)	5(26.3)	0(0.0)	2.215	0.275
	<b>Hayır</b>	64(85.3)	14(73.7)	6(100)		

Fisher Exact Ki Kare

Çalışmaya katılan epilepsi hastaları ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine göre karşılaştırıldığında lezyonun tarafı değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Farkın kaynağının tespiti için z testi yapılmıştır. Buna göre ILAE Patoloji Sınıflaması tipi 2 grubunda lezyonu sağ tarafta olanların oranı Tip 1 ( $z = -2.31$ ,  $p < 0.05$ ) ve Tiplendirilemez ( $z = -2.08$ ,  $p < 0.05$ ) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. PET-CT sadece 34 hastada bulunmaktadır. Bunun sebebi 2012 itibari ile PET-CT çekilebilme imkânı bulunmuş olup bu tarihten itibaren rutin tetkiklerimize eklenmiştir. Tanı testlerine bağlı lateralizasyon bulguları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 16).



**Tablo 16.** ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine Göre Lezyonun Lokasyonuna İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

N=100		Patolojik ILAE Tip1 (n=75)	Patolojik ILAE Tip2 (n=19)	Patolojik ILAE Tip Yok (n=6)		
		N(%)	N(%)	N(%)	$\chi^2$	p
<b>Lezyonun Tarafı</b>	<b>Sol</b>	38(50.7)	4(21.1)	4(66.7)	6.470	<b>0.034*</b>
	<b>Sağ</b>	37(29.3)	15(78.9)	2(33.3)		
<b>Video EEG</b>	<b>Sol</b>	38(50.7)	4(21.1)	4(66.7)	8.350	0.074
	<b>Sağ</b>	36(48.0)	15(78.9)	2(33.3)		
	<b>Bilateral</b>	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)		
<b>MRG</b>	<b>Sol</b>	37(49.3)	5(26.3)	4(66.7)	9.886	0.150
	<b>Sağ</b>	37(49.3)	13(68.4)	2(33.3)		
	<b>Bilateral</b>	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)		
	<b>Normal</b>	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)		
<b>NPT</b>	<b>Sol</b>	25(33.3)	5(26.3)	4(66.7)	5.549	0.694
	<b>Sağ</b>	30(40.0)	9(47.4)	2(33.3)		
	<b>Bilateral</b>	15(20.0)	3(15.8)	0(0.0)		
	<b>Normal</b>	3(4.0)	2(10.5)	0(0.0)		
	<b>Retarde</b>	2(2.7)	0(0.0)	0(0.0)		
<b>PET(n=34)</b>	<b>Sol</b>	11(45.8)	2(20.0)		2.996	0.196
	<b>Sağ</b>	11(45.8)	8(80.0)			
	<b>Normal</b>	2(8.3)	0(0.0)			

Fisher Exact Ki Kare \*p<0.05,

Çalışmaya katılan epilepsi hastaları ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine göre karşılaştırıldığında son kontrol Engel skorlaması prognoz değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0.05). Bu grup önce tek tek sonra iyi ve kötü prognoz gruplarına göre değerlendirilmiş olup teste iki ek grup eklenerek ayrı ayrı denenmiştir. Birinci testte iyi prognoz grubu Engel 1, kötü prognoz grubu Engel 2,3,4 olarak belirlenmişken; ikinci testte iyi prognoza Engel 1 ve 2, kötü prognoza Engel 3, 4 grupları kabul edilmiştir. Birinci

grupta amaç tümüyle dizabilite yaratmayan yani neredeyse nöbetsiz olarak kabul edilebilecek bir alt grubu diğerlerinden ayırmaktı. İkinci testte ise amacımız operasyondan fayda görmüş nöbetsiz veya ciddi şekilde nöbetleri azalmış grubu, cerrahiden fayda görmemiş veya nöbet sayısı artmış vakalardan ayırıp iyi ve kötü sonuçlar şeklinde bir ayırım yapmaktı. Engel skorlamasının A, B, C, D alt sınıfları karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. (Tablo 17)

**Tablo 17.** ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine Göre Son Engel skorlaması ve Prognoza İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

N=100		Patolojik ILAE Tip1 (n=75)	Patolojik ILAE Tip2 (n=19)	Patolojik ILAE Tip Yok (n=6)		
		N(%)	N(%)	N(%)	$\chi^2$	P
<b>SonEngel Skoru</b>	<b>1</b>	69(92.0)	17(89.5)	5(83.3)	7.174	0.331
	<b>2</b>	4(5.3)	2(10.5)	0(0.0)		
	<b>3</b>	1(1.3)	0(0.0)	1(16.7)		
	<b>4</b>	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)		
<b>Prognoz Grubu 1</b>	<b>İyi Prognoz (1)</b>	69(92.0)	17(89.5)	5(83.3)	1.320	0.534
	<b>Kötü Prognoz (2-3-4)</b>	6(8.0)	2(10.5)	1(16.7)		
<b>Prognoz Grubu 2</b>	<b>İyi Prognoz (1-2)</b>	73(97.3)	19(100)	5(83.3)	3.496	0.256
	<b>Kötü Prognoz (3-4)</b>	2(2.7)	0(0.0)	1(16.7)		

\*Fisher Exact Ki Kare

Çalışmaya katılan epilepsi hastaları ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine göre karşılaştırıldığında En son ILAE Epilepsi skorlaması prognoz değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Bu grup içerisinde de yine iyi prognoz grubu (ILAE 1-2) ve kötü prognoz grubu (ILAE 3-4-5-6) olarak iki farklı alt grup oluşturuldu. Burada da amaç tam nöbetsiz yaşayan veya sadece auraları olan hastaların diğer nöbet geçiren hastalardan ayrılmasıydı. Bu grup içinde de anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 18)

**Tablo 18.** ILAE Patoloji Sınıflaması Tiplerine Göre Son ILAE Epilepsi ve ILAE Epilepsi Prognoza İlişkin Özelliklerin Karşılaştırılması

N=100		Patolojik ILAE Tip1 (n=75)	Patolojik ILAE Tip2 (n=19)	Patolojik ILAE Tip Yok (n=6)		
		N(%)	N(%)	N(%)	$\chi^2$	P
<b>Son Epilepsi</b>	<b>ILAE 1</b>	60(80.0)	16(84.2)	5(83.3)	6.606	0.383
	<b>ILAE 3</b>	13(17.3)	3(15.8)	0(0.0)		
	<b>ILAE 4</b>	1(1.3)	0(0.0)	1(16.7)		
	<b>ILAE 5</b>	1(1.3)	0(0.0)	0(0.0)		
<b>Son Epilepsi Prognoz</b>	<b>İyi Prognoz (1-2)</b>	60(80.0)	16(84.2)	5(83.3)	0.221	1.000
	<b>Kötü Prognoz (3-6)</b>	15(20.0)	3(15.8)	1(16.7)		

\*Fisher Exact Ki Kare \* $p<0.05$ ,

## 5. TARTIŞMA

İlaça dirençli epilepsinin en klasik tipi olan MTLE ve bunların da içinde en sık rastlanan histo-patoloji Hipokampal sklerozdur. Hipokampal skleroza bağlı epilepsiler günümüzde olması gerekenden daha az sayıda opere edilmektedirler. Bu olguların operasyon sonrası cerrahiden fayda görüp görmeyeceği, fonksiyonel açıdan daha iyi hale gelip gelmeyecekleri ana sorudur. İlaça dirençli epilepsilerde temporal lob ve medial temporal yapıların rezeksiyonunun en iyi medikal tedaviye üstünlüğü kesin olarak ortaya konmuştur. Ancak bazı hastalarda nöbetsizlik sağlanırken bazı hastalarda nöbetlerin devam etmesi ya da ilerleyen zamanlarda nöbetlerin geri gelmesinin nedenleri ortaya konulamamıştır. Etyopatogenetik farklılıkların önemli olabileceği ve buna bağlı olarak da operasyon öncesi cerrahi sonuç tahmininde bulunulabilmesi önemlilik arz etmektedir.

Hipokampal skleroz'un birçok farklı alt tipe sahip olduğunun saptandığı 2013 itibariyle yayınlanan ILAE histo-patoloji sınıflaması artık birçok nöropatoloğun rutin hipokampal skleroz değerlendirmesine girmektedir (5). Bu kantitatif yöntem, sonuçların standardize edilmesine ve kliniko-patolojik ilişkilerin kurulmasına yardımcı olacaktır. Sınıflama geliştirildiğinden beri klinisyenler; klinik özellikler ve histopatoloji arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmaya yönelmiştir. Eğer bu şekilde kuvvetli prognostik ve klinik birliktelik saptanırsa cerrahi olarak en blok çıkarmanın rutin haline getirilmesi gerekebilir. Çalışmalar sadece patolojik sonuca göre değil bu sınıflamanın operasyon öncesinde de saptanabilme olasılığının olup olmadığını da tartışmaktadır. Bernasconi ve arkadaşları MRG'de hipokampal volumetri ölçümünün hücre kaybının saptanmasında oldukça sensitif olduğunu düşünmüşlerdir (67). Yine de MRG görüntü çözünürlüğü tam olarak subtiplerin belirlenmesinde henüz yeterli değildir (5). Ancak, MRG yüzey değerleri üzerinde milimetrik değişimleri ölçen şekil analizi gibi teknikler alt tiplerin belirlenmesindeki teknik sıkıntıları aşmak için bir yöntem olabilir (68).

Buna rağmen bu sınıflama bazı soru işaretleri barındırmaktadır. Beraber çalıştığımız patoloğlar altı hastayı değerlendirilemez olarak göstermiştir. Buradaki değerlendirilemez raporu Fragmente- HS'yi değil, tüm bu patolojik sınıflama kriterlerine girmeyen bir grup olduğunu ve bunun kantitatif olarak ölçülenmediğini belirtmişlerdir. Thom ve ark. (arkadaşları)' da bu konu ile ilgili; bazen iki sınıfa birden dahil olabilen gruplar olabilen, spesifik olmayan vakalardan bahsetmiştir (69). Bu durum sınıflama üzerine tekrardan çalışılmasını gerektirebilir. Nöropatoloğlar bu durumla ilgili raporlarını ayrıca yayınlacaklardır. Yine de mevcut sınıflamanın vakaların büyük bir kısmını tanımlaması sebebiyle hipokampal skleroz tipinin; prognostik ve özgeçmişe ait özelliklerle ilişkili olup olmadığının araştırılması değerli sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda histopatolojik incelemeler tek patoloğ tarafından tekrar değerlendirilerek tiplendirme yapılmıştır. Yine operasyonlar tek cerrah tarafından gerçekleştirilmiş olup tüm grubun oldukça homojen olması sağlanmıştır. Histopatolojik tiplere bakıldığında literatürde tip 1 en sık saptanan gruptur ve olguların yarısından çoğunu oluşturmaktadır (%60-80). Tip 2 ise literatürde ikinci sıklıkta rastlanır ve (%5-10) oranlarında saptanır. Tip 3 olguların %10'undan azında saptanır. Fokal kortikal displazilerin saptandığı FKD tip 3A olguları ise literatürde çok değişken oranlarda bildirilmektedir. Gales ve arkadaşlarının serisinde olguların %79'unda gözlemlendiği bile bildirilmiştir (70).

Çalışmamızdaki oranlara bakıldığında literatüre genel olarak oranlar saptanmıştır, tip1 (%75), tip 2 (%19), FKD tip 3A (%3) ve tanımlanamayan (%6). Çalışmamızda tip3 olarak sınıflandırılan grupta hiç hasta yer almaması ilginç bir özellik olarak karşımıza çıkmakla beraber bazı serilerde tip 3 hastalarının sadece birkaç hasta ile sınırlı olduğunu da görmekteyiz.

Hipokampal skleroz patolojik tanısına eşlik eden dual patolojiler de cerrahi sonrası sonuçlar üzerine etkileri nedeni ile çok önemlidir. Preoperatif değerlendirmeler sırasında 3 Tesla epilepsi protokolü MR incelemelerinin yaygınlaşması ile dual patolojiler daha çok saptanabilir hale gelmesine rağmen postoperatif dönemde yeterli nöbet kontrolünün sağlanamadığı hasta gruplarında

dual patolojilerin etkisi olduğu düşünölebilir. Bu nedenle selektif meziyal yapıların eksizyonu yerine anterior temporal lobektominin eklendiği meziyal temporal yapı eksizyonu operasyonlarının tercihi daha anlamlı olur göröşündeyiz. Çalışmamızda da 10 olguda (%10) dual patolojiler gözlenmiştir. 3 tanesi Fokal Kortikal Displazi (FKD3A), 2'si Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör (DNET), 4'ü Gangliogliom, 1 Grade 2 Astrositom). Azımsanmayacak sayıda hastada saptadığımız bu durum da fikrimizi desteklemektedir.

Ancak aşıkardır ki yeni patolojik sınıflandırmanın, birtakım sınırları mevcut olup belki alt tiplendirmelerin eklenmesi ya da yeni tanısal eklemelerin yapılması belirsiz grupları da sınıflandırmaya dahil edebilecektir.

### **5.1.SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Yaş ve cinsiyet açısından bulgulara baktığımızda ILAE histo-patolojik tiplendirmesiyle bu değişkenler arasında belirgin bir ilişki yoktu. Literatürde de bu durumla ilgili bir çalışma saptanmadı. Hastalık başlangıç yaşı çalışmamızda ortalama 13,2 (1-38) olarak saptandı. Hastalığın başlangıç yaşı ILAE Tip 1 grubunda daha düşüktü. Ayrıca epileptik nöbet ile geçirilen yaşam süresi artışı HS-ILAE Tip 1 grubu ile anlamlı biçimde ilişkiliydi. Tip 1 grubunda, epilepsi süresi anlamlı şekilde daha uzundu. Konuyla ilgili sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda da bu bulgu desteklenmektedir. Na ve ark. yaptığı çalışmada HS-ILAE Tip 3 grubunun da uzun epilepsi süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (71). Çalışmamızda HS-ILAE Tip 3 grubu hasta saptanmadığı için bu veri desteklenememiştir.

### **5.2. ÖZGEÇMİŞE DAİR ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Çalışmamızda ilk tetikleyici olay olarak; geçmiş öyküsünde febril konvülsiyon, travma ve infeksiyon olan hastalar değerlendirildi. Ek olarak aile öyküsünde epilepsi hastalığı olan hastaların da ILAE patoloji sınıflaması ile bir ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi. Bu tanımlama ilk 5 yaştan önce gelişmiş nöbete sebep olan febril nöbet, menenjit, anoksi, travma, doğum travması, intraserebral hematom gibi hastalıklar olarak belirlenmiş olup, epileptik vakaların

%40-60'ında olabileceği söylenmiştir (72). Ayrıca febril nöbetlerin; %11,5 vakada hipokampal gelişim sürecini etkilediği düşünülmektedir (73). Hipokampal skleroz ILAE alt tipleri ve erken tetikleyici olay birlikteliği daha önceden gösterilmişti (56). Na ve ark. yaptığı çalışmada Erken tetikleyici olay olarak tanımlanan erken çocukluk döneminde oluşan febril konvülziyon, menenjit gibi bir ilk tetikleyici olayı olan hastaların HS-ILAE Tip 1 ile ilişkisi olduğu gösterilmişti (71). Bu durumun SCN1A gen mutasyonu ve erken tetikleyici olay sonra oluşan Granüle Hücre Proliferasyonu ile ilgili olduğu düşünülmüştü (74, 75). Bizim çalışmamızda bu gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Tek tek bakıldığında febril konvülziyon öyküsünün literatüre benzer şekilde tip1 hasta grubunda daha sık olduğu izlenmesine karşın istatistiksel olarak bu eğilimin anlamlılık düzeyine erişmediğini gördük. Aile öyküsünde epilepsi olan olgular ile de belli bir korelasyon yoktu. Tezer ve ark. yaptıkları çalışmada aile öyküsü olan vakalarda HS-ILAE Tip 2 ve 3 oranlarının artmış olduğunu gösterdi. Yine aynı çalışmada status epileptikus ve sekonder jeneralizasyon öyküsü olan olgularda HS-ILAE Tip 1 azalmışken HS-ILAE Tip 2 ve 3'ün arttığı gösterildi (76).

### **5.3.LEZYON TARAFI İLE İLGİLİ ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Çalışmamızda çok ilginç bir bulgu hipokampal sklerozun saptandığı hemisferik tarafın ILAE patolojik sınıflandırması ile gösterdiği korelasyondur. ILAE histo-patolojik sınıflama Tip 2 saptanan hastaların yaklaşık %79'unda epilepsi odağı sağ taraf iken, Tip 1 saptanan hastaların yaklaşık %51'inde odak sol taraftaydı. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlılık arz etmekteydi. Literatürde bu durum daha önce değerlendirilmiş olup anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. (77) Çalışmamız, bu anlamda lezyon tarafı ile HS-ILAE alt grupları arasında anlamlı ilişki saptanan ilk çalışmadır.

### **5.4.PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Literatür gözden geçirildiğinde, cerrahi sonrası nöbetsizlik açısından hastaların değerlendirmelerinde bir homojenlik olmadığı fark edilmektedir. Kimi

çalışmalar Engel klasifikasyonunu kimileri ise ILAE cerrahi sonuç skorunu baz almakta iken az sayıda çalışmada ise her iki klasifikasyon da çalışmada kullanılmıştır.

Biz her iki sınıflandırmayı da ayrı ayrı, hatta alt gruplandırmaları da iki farklı şekilde yaparak histopatolojik tiplendirme ile ilişkisine baktık. Böylece daha önce yapılan çalışmaların tümü ile karşılaştırmalar yapabilmek mümkün olmuştur. Benzer şekilde bazı yayınlarda tümü ile nöbetsizlik başarılı sonuç olarak atfedilirken bazı çalışmalarda dizabilite yaratmayan seyrek nöbetlerin mevcudiyetinde de başarılı sonuçtan bahsedilmekte ve karşılaştırmalar böyle yapılmaktadır. Çalışmamızda bu alt değerlendirmelerde iki ayrı kombinasyonda yapılmış ve çıkarımlar elde edilmiştir. Literatürde nöbetsiz yaşam oranlarının ilk 1-2 yılda %75-85'lerde 10 yıllık takiplerde %40-50 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. (78, 79) Artık yadsınamaz bir şekilde HS'de amigdalohipokampektomi cerrahisi ilaca dirençli temporal lob epilepsilerinde uygun vakalarda medikal tedaviye göre daha başarılıdır. Serimizde de görüldüğü gibi ilk altı aylık takiplerde %95, uzun süreli takiplerde (1-13 yıl) %76'larda tam nöbet kontrolü (Engel 1A) sağlanmıştır. Yine Tugcu ve ark.'nın aynı vaka grubunda daha önce yaptığı çalışmayla kıyaslandığında ilk altı ay nöbetsiz yaşam miktarı artmıştır. Bu durum cerrahi ekibin artan tecrübesiyle de ilişkili olabilir. (63) Literatüre oranla daha yüksek nöbetsiz yaşam sağlanması; uygun hasta seçimi, Video-EEG, NPT ve MRG bulgularında uyumlu lateralizasyon sağlayan vakaların çokluğu (%65) ile ilişkili olduğu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ILAE histo-patolojik sınıflama grupları ile ILAE epilepsi ve Engel epilepsi skoru grupları arasında belirgin bir ilişki saptanmadı. Buna ek olarak nöbetsiz, sadece auraları olan veya çok ciddi bir şekilde nöbet sayıları azalmış yani; cerrahiden ciddi fayda görmüş hasta gruplarını ayırt edebilmek için Engel 1 ve 2 ve ILAE epilepsi 1 ve 2 grupları iyi prognoz grubu, Engel 3 ve 4 ve ILAE epilepsi 3-4-5-6 kötü prognoz grubu olarak sınıflandırılmış yine de anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Son olarak tam nöbetsiz hasta grubu ile korelasyon olup olmadığına Engel 1 ve ILAE 1 grubu ayrıca sınıflandırılmış ve yine anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Gales ve ark. da yaptığı çalışmada belirgin bir fark saptayamamışken FKD Tip 3 grubunda rekürren epilepsinin azaldığını göstermiştir.

(70). Buna karşılık literatürde, HS-ILAE Tip 1 grubunda en iyi epilepsi kontrolü sağlandığı gösterilen çalışmalar da mevcuttur (55, 71, 77, 80, 81) Na ve ark. sonuçların başarısının hipokampal skleroz şiddeti ile ilişkili olduğunu eklemiştir. Benzer korelasyon ILAE raporunda da belirtilmiş ve HS-ILAE Tip 1 olgularının 2 yıllık takiplerde Tip 2 ve 3'e göre (%60-80) daha iyi nöbetsiz yaşam sağladığı bildirilmiştir (5). Çalışmamızda cerrahi sonuçlar ile histopatolojik alt gruplar arasında ilinti saptanamamasının sebebi HS'nin sadece hipokampal değil ekstra hipokampal bir patolojik durum olmasında da kaynaklanabilir. (82) ILAE raporunda da bu bölgede ekstra-hipokampal uzanımlarında olduğu, bu yüzden daha spesifik tanı için alt gruplar tanımlanması gerektiği belirtilmiştir (5). Pozitif korelasyonun ise cerrahi strateji, yeterli rezeksiyon gibi etkenlerden net bir şekilde ayrılması için daha geniş vaka serilerinde daha uzun süreli takipleri olan çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir (5).

### **5.5. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

Çalışmamızın vaka sayısı geniş (n:100) ve takip süresi uzun olarak (ort. 6,5 yıl) literatüre göre kabul edilebilir düzeydedir (83). Buna rağmen ILAE Tip 3 patolojik sınıflamasına uyan hiç vaka olmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Gelecekte özgeçmiş ve prognostik faktörlere ait bulguların histopatolojik yapı ile ilişkisinin kurulması HS-ILAE Tip 2 ve 3 ve diğer sınıflama gruplarının sayıca daha yüksek olduğu vaka serilerinde mümkün olabilir. Ayrıca FKD Tip 3 vakalarının anlamlı bir sonuç çıkarmayacak sayıda olması da bu konuda değerlendirme yapılmasına olanak vermemiştir. Ek olarak kaydedilmiş prognostik belirteç olarak sadece nöbet kontrolünü değerlendirmemiz eksiklik yaratmış olabilir. Oysa hafıza, kognisyon ve psikolojik durum analizi ile HS-ILAE tipleri arasında bir korelasyon olabilir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İlaça dirençli mezial temporal lob epilepsilerinde uygun vakalarda hipokampal skleroz cerrahisi efektif bir girişimdir ve yüz güldürücü bir cerrahi sonuç ile birlikte dir. Bu cerrahi ile eksize edilen örneklerin histo-patolojik olarak sınıflanması hastalığın seyri ve geçmişine dair bize bilgiler verecektir. Daha da önemlisi bu bilgilerden yola çıkarak hastaların operasyon sonrası cerrahi sonuçlarını öngörebilme şansımız olacaktır. Çalışmamızda görüldüğü gibi erken başlangıçlı ve uzun süreli HS olgularında HS-ILAE Tip 1 ve lezyonu sağ tarafta olan vakalarda HS-ILAE Tip 2 oranı anlamlı şekilde yüksektir. Buna rağmen prognostik parametreler, ilk tetikleyici olay sebepleri ve sosyo-demografik değişkenler ile HS- ILAE tipleri arasında belirgin bir birliktelik saptanmamıştır. Vaka sayıları arttıkça kliniko-patolojik ilişkilerin aydınlatılması daha fazla mümkün hale gelecektir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Liu, S.-Y., et al., *Clinical outcomes and quality of life following surgical treatment for refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis*. *Medicine*, 2015. **94**(6).
2. Mohanraj, R., et al., *Mortality in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: a retrospective comparative study*. *The Lancet Neurology*, 2006. **5**(6): p. 481-487.
3. Téllez-Zenteno, J.F. and L. Hernández-Ronquillo, *A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy research and treatment*, 2012. **2012**.
4. Englot, D.J. and E.F. Chang, *Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update*. *Neurosurgical review*, 2014. **37**(3): p. 389-405.
5. Blümcke, I., et al., *International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods*. *Epilepsia*, 2013. **54**(7): p. 1315-1329.
6. Feindel, W., R. Leblanc, and J.-G. Villemure, *History of the surgical treatment of epilepsy*. *A History of Neurosurgery in its Scientific and Professional Contexts*. Park Ridge, AANS Publications Committee, 1997: p. 465-488.
7. Ashrafian, H., *Familial epilepsy in the pharaohs of ancient Egypt's eighteenth dynasty*. *Epilepsy & Behavior*, 2012. **25**(1): p. 23-31.
8. Asadi-Pooya, A.A. and C. Rostami, *History of surgery for temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2017. **70**: p. 57-60.
9. De Almeida, A.N., M.J. Teixeira, and W.H. Feindel, *From lateral to mesial: the quest for a surgical cure for temporal lobe epilepsy*. *Epilepsia*, 2008. **49**(1): p. 98-107.
10. Penfield, W. and H. Flanigin, *Surgical therapy of temporal lobe seizures*. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry*, 1950. **64**(4): p. 491-500.
11. Scoville, W.B. and B. Milner, *Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions*. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1957. **20**(1): p. 11.
12. Wieser, H. and M. Yaşargil, *Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy*. *Surgical neurology*, 1982. **17**(6): p. 445-457.
13. Heikkinen, E., M. Heikkinen, and K. Sotaniemi, *Stereotactic radiotherapy instead of conventional epilepsy surgery*. *Acta neurochirurgica*, 1992. **119**(1-4): p. 159-160.
14. Chang, E.F., D.J. Englot, and S. Vadera, *Minimally invasive surgical approaches for temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy & Behavior*, 2015. **47**: p. 24-33.
15. Nune, G., C. DeGiorgio, and C. Heck, *Neuromodulation in the treatment of epilepsy*. *Current treatment options in neurology*, 2015. **17**(10): p. 43.
16. Kumar, A. and S. Sharma, *Seizure, Simple Partial*, in *StatPearls [Internet]*. 2018, StatPearls Publishing.
17. Kwan, P., et al., *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia*, 2010. **51**(6): p. 1069-1077.

18. Lee, S.K., *Treatment strategy for the patient with hippocampal sclerosis who failed to the first antiepileptic drug*. Journal of epilepsy research, 2014. **4**(1): p. 1.
19. Scheffer, I.E., et al., *ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia, 2017. **58**(4): p. 512-521.
20. Vezzani, A., et al., *Infections, inflammation and epilepsy*. Acta neuropathologica, 2016. **131**(2): p. 211-234.
21. Lancaster, E. and J. Dalmau, *Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing*. Nature Reviews Neurology, 2012. **8**(7): p. 380.
22. Özkara, Ç. and E. Aronica, *Hippocampal sclerosis*, in *Handbook of clinical neurology*. 2012, Elsevier. p. 621-639.
23. Wen, H.T., et al., *Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy*. Neurosurgery, 1999. **45**(3): p. 549-592.
24. Kiernan, J., *Anatomy of the temporal lobe*. Epilepsy research and treatment, 2012. **2012**.
25. Bartolomei, F., et al., *Seizures of temporal lobe epilepsy: identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography*. Clinical Neurophysiology, 1999. **110**(10): p. 1741-1754.
26. Epilepsies, P.f.R.C.o. and E. Syndromes, *Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-399.
27. Salanova, V., O. Markand, and R. Worth, *Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology*. Acta Neurologica Scandinavica, 2004. **109**(2): p. 126-131.
28. Pascual, M.R.Q. *Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies*. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2007. Elsevier.
29. Maillard, L., et al., *Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes*. Epilepsia, 2004. **45**(12): p. 1590-1599.
30. Foldvary, N., et al., *Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy*. Neurology, 1997. **49**(3): p. 757-763.
31. Serrano-Castro, P., J. Sanchez-Alvarez, and T. Garcia-Gomez, *Mesial temporal sclerosis (II): clinical features and complementary studies*. Revista de neurologia, 1998. **26**(152): p. 592-597.
32. Fernández-Torre, J., *Auras epilépticas: clasificación, fisiopatología, utilidad práctica, diagnóstico diferencial y controversias*. Rev Neurol, 2002. **34**(10): p. 977-983.
33. Sadler and, R.M. and S. Rahey, *Prescience as an aura of temporal lobe epilepsy*. Epilepsia, 2004. **45**(8): p. 982-984.
34. Fakhoury, T., B. Abou-Khalil, and E. Peguero, *Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures*. Epilepsia, 1994. **35**(5): p. 1038-1044.
35. Fakhoury, T. and B. Abou-Khalil, *Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures*. Epilepsia, 1995. **36**(11): p. 1065-1070.

36. Dupont, S., et al., *The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy an FDG-PET study*. *Neurology*, 1998. **51**(5): p. 1289-1292.
37. Devinsky, O., et al., *Postictal behavior: a clinical and subdural electroencephalographic study*. *Archives of neurology*, 1994. **51**(3): p. 254-259.
38. Noulhiane, M., et al., *A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection*. *Journal of neuroscience methods*, 2006. **156**(1-2): p. 293-304.
39. Zentner, J., et al., *Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1995. **58**(6): p. 666-673.
40. Williamson, P., et al., *Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1993. **34**(6): p. 781-787.
41. Baulac, M., *MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome*. *Revue neurologique*, 2015. **171**(3): p. 259-266.
42. Epilepsy, C.b.H.G.W.f.t.I.C.o.N.o., *Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*. *Epilepsia*, 2004. **45**(6): p. 695-714.
43. Asadi-Pooya, A.A., et al., *Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States*. *World neurosurgery*, 2017. **99**: p. 662-666.
44. Blümcke, I. and R. Spreafico, *Cause matters: a neuropathological challenge to human epilepsies*. *Brain Pathology*, 2012. **22**(3): p. 347-349.
45. French, J., et al., *Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1993. **34**(6): p. 774-780.
46. Blume, W.T., et al., *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology*. *Epilepsia*, 2001. **42**(9): p. 1212-1218.
47. Velasco, A.L., et al., *Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns*. *Neural plasticity*, 2000. **7**(1-2): p. 49-63.
48. Duncan, J.S., *Imaging and epilepsy*. *Brain: a journal of neurology*, 1997. **120**(2): p. 339-377.
49. Oppenheim, C., et al., *Loss of digitations of the hippocampal head on high-resolution fast spin-echo MR: a sign of mesial temporal sclerosis*. *American journal of neuroradiology*, 1998. **19**(3): p. 457-463.
50. Kuzniecky, R., et al., *Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss?* *Archives of neurology*, 2001. **58**(12): p. 2048-2053.
51. Janszky, J., et al., *Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome*. *Brain*, 2005. **128**(2): p. 395-404.

52. Sagar, H. and J. Oxbury, *Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1987. **22**(3): p. 334-340.
53. Mathern, G.W., et al., *The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy*. Brain, 1995. **118**(1): p. 105-118.
54. Von Lehe, M., et al., *Correlation of health-related quality of life after surgery for mesial temporal lobe epilepsy with two seizure outcome scales*. Epilepsy & Behavior, 2006. **9**(1): p. 73-82.
55. Thom, M., et al., *Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome*. Epilepsia, 2010. **51**(9): p. 1801-1808.
56. Mathern, G.W., et al., *Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1997. **56**(2): p. 199-212.
57. Tassi, L., et al., *Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients*. Epileptic Disorders, 2009. **11**(4): p. 281-292.
58. Blümcke, I., et al., *The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE Diagnostic Methods Commission 1*. Epilepsia, 2011. **52**(1): p. 158-174.
59. Spencer, S. and L. Huh, *Outcomes of epilepsy surgery in adults and children*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(6): p. 525-537.
60. Georgiadis, I., E.Z. Kapsalaki, and K.N. Fountas, *Temporal lobe resective surgery for medically intractable epilepsy: a review of complications and side effects*. Epilepsy research and treatment, 2013. **2013**.
61. Tanriverdi, T., et al., *Morbidity in epilepsy surgery: an experience based on 2449 epilepsy surgery procedures from a single institution*. Journal of neurosurgery, 2009. **110**(6): p. 1111-1123.
62. Salanova, V., O. Markand, and R. Worth, *Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients*. Epilepsia, 2002. **43**(2): p. 170-174.
63. Tugcu, B., et al., *Outcome of surgical treatment of hippocampal sclerosis from relatively new epilepsy surgery center*. Journal of neurosurgical sciences, 2016. **60**(2): p. 159-168.
64. Alonso Vanegas, M.A., et al., *Microsurgical techniques in temporal lobe epilepsy*. Epilepsia, 2017. **58**: p. 10-18.
65. Wieser, H., et al., *Commission on Neurosurgery of the International League Against, E.(2001) ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery*. Epilepsia, 2001. **42**: p. 282-286.
66. Engel, J., *Update on surgical treatment of the epilepsies summary of the second international palm desert conference on the surgical treatment of the epilepsies (1992)*. Neurology, 1993. **43**(8): p. 1612-1612.

67. Bernasconi, A., *Magnetic resonance imaging in intractable epilepsy: focus on structural image analysis*. *Advances in neurology*, 2006. **97**: p. 273-278.
68. Kim, H., et al. *Surface-based vector analysis using heat equation interpolation: a new approach to quantify local hippocampal volume changes*. in *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2008. Springer.
69. Thom, M., *Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review*. *Neuropathology and applied neurobiology*, 2014. **40**(5): p. 520-543.
70. Gales, J.M., et al., *The role of histopathologic subtype in the setting of hippocampal sclerosis-associated mesial temporal lobe epilepsy*. *Human pathology*, 2017. **63**: p. 79-88.
71. Na, M., et al., *Long-term seizure outcome for international consensus classification of hippocampal sclerosis: a survival analysis*. *Seizure*, 2015. **25**: p. 141-146.
72. Mathern, G.W., J.K. Pretorius, and T.L. Babb, *Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures*. *J Neurosurg*, 1995. **82**(2): p. 220-7.
73. Shinnar, S., et al., *MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study*. *Neurology*, 2012. **79**(9): p. 871-7.
74. Kasperavičiūtė, D., et al., *Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A*. *Brain*, 2013. **136**(10): p. 3140-3150.
75. Eriksson, P.S., et al., *Neurogenesis in the adult human hippocampus*. *Nature medicine*, 1998. **4**(11): p. 1313.
76. Tezer, F.I., et al., *Clinical and electrophysiological findings in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, based on the recent histopathological classifications*. *Epilepsy Res*, 2016. **127**: p. 50-54.
77. Deleo, F., et al., *Short-and long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: relationships with neuropathology*. *Epilepsia*, 2016. **57**(2): p. 306-315.
78. Engel Jr, J., et al., *Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons*. *Epilepsia*, 2003. **44**(6): p. 741-751.
79. Paglioli, E., et al., *Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis*. *Epilepsia*, 2004. **45**(11): p. 1383-1391.
80. De Lanerolle, N.C., et al., *A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories*. *Epilepsia*, 2003. **44**(5): p. 677-687.
81. Sastri, B.S., et al., *Clinico-pathological factors influencing surgical outcome in drug resistant epilepsy secondary to mesial temporal sclerosis*. *Journal of the neurological sciences*, 2014. **340**(1-2): p. 183-190.
82. Wieser, H.G. and I.C.o.N.o. *Epilepsy, ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*. *Epilepsia*, 2004. **45**(6): p. 695-714.

83. Téllez-Zenteno, J.F., R. Dhar, and S. Wiebe, *Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis*. *Brain*, 2005. **128**(5): p. 1188-1198.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ozan Haşimoğlu  
Doğum yeri ve tarihi : 11.08.1987- Van  
Uyruğu : TC  
Medeni durumu : Bekar  
Askerlik durumu : Tamamladı  
İletişim adresi : Siyavuşpaşa Mah. Gonca sok. Bahçelievler/İstanbul  
Telefon : 0 (507) 872 72 42  
E-Mail : ozanhasim@hotmail.com  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi

Uzmanlık: 2013 –2018 Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Üniversite: 2005 – 2011 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Lise : 2001 – 2005 Van Anadolu Lisesi

### III- Ünvanları

2013 yılında Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde Asistan doktor, 2011 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tamamlayarak Doktor

#### **IV- Mesleki Deneyim**

2011-2012 Pratisyen Doktor Silivri Devlet Hastanesi/ Pratisyen Hekim

#### **V- Bilimsel İlgi Alanları**

##### **Yayınlar**

- Hasimoglu O. Gunaldi Ö. Intradural Schwannoma Accompanying with Conus Medullaris Ependymoma: A Case Report. Klinik Aile Hekimleri Dergisi. 2018 C:10 S:1 Sy:45-48

##### **Sözlü Bildiriler, Posterler**

- Derin Beyin Stimülasyonu Cerrahisinde Yara Yeri Komplikasyonlarını Azaltmak İçin Kullanılabilecek Bir Cerrahi Teknik: Kranial Dış Tabuların İnceltilmesi. Türk Nöroşirurji Derneği Kongresi 2015
- Lomber Dejeneratif Skolyozda Dekompresyon Ve Korreksiyon Uygulanması; Orta Dönem Klinik Sonuçlarımız. Türk Nöroşirurji Derneği Kongresi 2015
- Dirençli Meziyal Temporal Lob Epilepsisi Nedeni İle Opere Edilmiş Olgularda Uzun Süreli Takiplerde Kognitif Durum Değerlendirilmesi Sonuçları. Türk Nöroşirurji Derneği Kongresi 2015
- İdiopatik Parkinson Hastalarında, Subtalamik Nükleus'a Yönelik Derin Beyin Stimülasyonu Uygulaması; Klinik Sonuçlarımız Türk Nöroşirurji Derneği Kongresi 2018
- Subaraknoid Kanama Sonrası Kınık Hidrosefali Gelişen Olgularda Etiyoloji Türk Nöroşirurji Derneği Kongresi 2018
- İskemik Strok Nedeniyle Dekompresif Kraniyektomi Uygulanan 21 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi. Türk Nöroşirurji Derneği Kongresi 2018
- Dejeneratif Skolyoz Restorasyonunda Çift Aşamalı Cerrahi. Türk Nöroşirurji Derneği Kongresi 2018

## **VI- Diğer Bilgiler**

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroanatomi Araştırma Laboratuvarı 2017

### **Katıldığı Bilimsel Toplantılar**

- Türk Nöroşirürji Derneği, 29. Bilimsel Kongresi. 17-21 Nisan 2015 Antalya Türkiye
- Midas Rex Workshop(Meditronic) by Rabih Dandachi Nisan.18 2014 İstanbul/ Türkiye
- Prof. Dr. Tunçalp Özgen onuruna düzenlenen Marmara Nöroşirürji Günü 23 Kasım 2014 İstanbul / Türkiye
- Oksiputtan Sakruma Kompleks Spinal Rekonstrüksiyonlar Kurusu 5 Kasım 2015 Antalya / Türkiye.
- 11. Sinir Sistemi Cerrahisi Kongresi 5- 8 Kasım 2016 Belek / Antalya / Türkiye.
- Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu Lomber Dejeneratif Omurga Sonbahar Sempozyumu 20-23 Ekim 2016 Antalya/ Türkiye.
- Türk Omurga Derneği Çekirdek Eğitim Programı ve Eurospine Diploma Kursu Modül 2 Travma 14 Ocak 2017
- Türk Omurga Derneği Çekirdek Eğitim Programı ve Eurospine Diploma Kursu Modül 3 Dejeneratif Omurga Hastalıkları 15 Ocak 2017
- Türk Nöroşirürji Derneği Kraniovertebral Bileşke Stabilizasyon Cerrahisi Kursu 29 Mart-02 Nisan 2017 Antalya / Türkiye
- Türk Nöroşirürji Derneği, 31. Bilimsel Kongresi. 29 Mart 02 Nisan 2017 Antalya/ Türkiye
- Türk Nöroşirürji Derneği, Temel Nöroşirürji Kursları, 2016, 2017, 2018 İzmir / Türkiye

## 9. EKLER

EK – 1



T.C.  
İSTANBUL VALİLİĞİ  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
S.B.Ü. BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN  
RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI  
SUAM



06.03.2018

### TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU KARARI

İlgi : Asist. Dr. Ozan HAŞİMOĞLU'nun 27.02.2018 tarih ve 71211201-000-7603 sayılı dilekçesi

Hastanemizin Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Hastane Yönetici Başhekimi Doç. Dr. Murat ERKIRAN, Hastane Eğitim Koordinatörü Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU ve üyeler Doç. Dr. Bekir TUĞCU, Doç. Dr. H. Dilek ATAĞLI ve Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'in katılımları ile 06.03.2018 tarihinde toplanmış;

Hastanemizin Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi olarak görev ifa eden Asist. Dr. Ozan HAŞİMOĞLU'nun, Program Yöneticisi tarafından belirlenen Tez Danışmanı Doç. Dr. Bekir TUĞCU'nun eşliğinde yürütülecek olan "İlaça Dirençli Epilepsi Nedeniyle Opere Edilen Meziyal Temporal Sklerozlu Olgularda ILAE Patolojik Sınıflamasının Operasyon Sonrası Klinik Sonuçlar ile Korelasyonu" başlıklı tez protokolü ve ekleri 3359 Sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun Ek 9. Maddesine, 06.06.2016 tarih ve 29744 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarına ait Sağlık Tesisleri ve Üniversitelere ait İlgili Birimlerin Birlikte Kullanımı ve İşbirliği Usul ve Esasları Hakkında Yönetmeliği'ne, 26.04.2014 tarih ve 28983 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'ne, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 13.02.2014 tarihli Eğitim Planlama Kurulunun (EPK) Görevlerine Dair Yönergeye dayanarak hazırlanmış olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Yönergesi'ne istinaden kurulumuzca 149 protokol no ile onaylanmıştır.

Ayrıca bilgileri ve ekleri verilen tez protokolü; gerekçesi, amaçları, yaklaşımı ve yöntemleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde, çalışmanın belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinin, sonuçlarının yayın yapılmasının Hasta Hakları Yönetmeliği, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi kurallarına göre etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Murat ERKIRAN  
Başkan

Prof. Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU  
Eğitim Koordinatörü

Doç. Dr. Bekir TUĞCU  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği  
Üye

Doç. Dr. H. Dilek ATAĞLI  
Nöroloji Kliniği  
Üye

Doç. Dr. Gül KARAÇETİN  
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Üye