



Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. Nöroloji Kliniği

Şef: Doç.Dr. Dursun KIRBAŞ

Başhekim: Doç.Dr. Medaim Yanık

**SELEKTİF AMİGDALOHİPOKAMPEKTOMİ OPERASYONU  
GEÇİREN MESİAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ HASTALARIN  
KLİNİK-PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE HİPOKAMPAL  
SKLEROZDA P-GLİKOPROTEİN EKSPRESYONU İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık tezi)

**Dr.Özlem ETHEMOĞLU**

**2006-İSTANBUL**

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizlere her konuda destek olan klinik şefimiz sayın Doç.Dr.Dursun Kırbas'a, nöroloji eğitimime değerli katkılarından dolayı sayın Doç.Dr.Baki Arpacı ve sayın Doç.Dr.Sevim Baybaş'a, klinik çalışmalarımızda bize her zaman destek olan klinik şef yardımcılarımız Doç.Dr.Göksel Bakaç, Uzm.Dr.P.Nevin Sütlaş'a, asistanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında bana yardımcı olan klinik şef yardımcımız Doç.Dr.Nalan Kayrak Ertaş'a, psikiyatri rotasyonum sırasında eğitimime katkıda bulunan sayın Uz.Dr.Latif Alpkan, Uz.Dr.Nezih Eradamlar'a, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Prof.Dr. Bilge Bilgiç, Uz.Dr.Aykut Karasu'ya, tezimde kullandığım antikörlerin sağlanmasında destek veren UCB Pharma şirketine, tezimin yazılma aşamasından anlayış ve destek gördüğüm eşim Dr.Burak Ethemoglu'na, her zaman verdiğim kararları destekleyen anne ve babama, asistanlığım süresince desteklerini gördüğüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve 3. nöroloji kliniği personeline teşekkür ederim.

Dr.Özlem Ethemoglu

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ.....</b>	<b>4</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>6</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>22</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>26</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>

## KULLANILAN KISALTMALAR

**HS:** Hipokampal skleroz

**MTLE:** Mesial temporal lob epilepsisi

**HS-MTLE:** Hipokampal skleroza bağlı mesial temporal lobe epilepsisi

**FK:** Febril konvülsiyon

**IPI:** Initial Precipitating Injury

**KBB:** Kan beyin bariyeri

**KBSB:** Kan-beyin omurilik sıvısı bariyeri

**P-gp:** p-glikoprotein

**MRPs:** Multidrug resistance proteinler

**AEİ:** Antiepileptik ilaçlar

**TLE:** Temporal lob epilepsisi

**BPN:** Basit parsiyel nöbet

**KPN:** Kompleks parsiyel nöbet

**ABC:** Adenosine triphosphate binding cassette

## GİRİŞ

Temporal lobdan kaynaklanan epilepsi nöbetleri en sık görülen ve medikal tedaviye genellikle dirençli nöbet tipleridir. Cerrahi serilerde, ilaca dirençli epilepsisi olan hastaların %70'inde hipokampal skleroz (HS) olduğu görülmüştür. Bu da ilaca dirençli temporal lob epilepsilerinin çoğunun mesial temporal lob epilepsisi (MTLE) olduğunu düşündürmektedir (1).

Diğer temporal lob etyolojilerine göre, HS'a bağlı MTLE (HS-MTLE) hastalarında nöbet özellikleri nöbet başlama yaşı ve tedaviye direnç gelişimi farklıdır (2).

MTLE patofizyolojisinde HS tanımlansa da bu süreci başlatan olaylar henüz bilinmemektedir.

Cerrahi serilerde yapılan retrospektif çalışmalarda HS-MTLE olan hastaların öykülerinde genellikle yüksek oranda febril konvülsiyonlar, travma, hipoksi, intrakraniyal enfeksiyonları içeren bir “**Initial Precipitating Injury**” (IPI) bildirilmiştir (3).

Bazı hastalarda IPI belirlenmediği gibi, bazılarında IPI'nin hemen sonrasında habitüel nöbetler gözlenmektedir. IPI ile habitüel nöbetlerin başlangıcı arasında genellikle nöbet gözlenmeyen bir **latent periyod** vardır.

Hastaların bir kısmında, nöbetlerin başlangıcında, medikal tedaviye dirençli hale gelmeden önce kolayca kontrol altına alınabildiği, **silent periyod** olarak adlandırılan bir dönem gözlenir.

IPI'nin tipinin ve hangi yaşıta olduğunun HS-MTLE'de patofizyolojik süreci etkilediği gsterilmiştir (4).

MTLE'li hastalarda hipokampal formasyonun histolojik analizinde özgün nöron kaybı ve aksonal proliferasyon gözlenir.

Medikal tedaviye dirençte, yetersiz intraparenkimal antiepileptik ilaç konsantrasyonu olası bir mekanizma olarak gösterilmektedir. Bir ilacın istenilen farmakolojik etki için gerekli konsantrasyona erişebilmesi için, kan-beyin bariyeri (KBB) ve kan-beyin omurilik sıvısı bariyerine (KBSB) geçişi gereklidir. KBB ve KBSB'deki transport sistemi, ilaçları beyin ve BOS'dan sistemik dolaşıma geçirerek koruyucu bariyer görevi yaparlar. KBB ve KBSB'de transport sisteminde pek çok taşıyıcı belirlenmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, **p-glikoprotein (p-gp)** ve "**Multidrug resistance proteinlerin**" ( **MRPs**) epileptik beyin dokusunda , antiepileptik ilaçların (AEİ) dışarı atılımında ve AEİ'lerin intrasellüler düşük konsantrasyonda olmalarında önemli rolleri olduğu ve P-gp'nin epileptojenik lezyonlarda geniş bir dağılımı olduğu gösterilmiştir (5).

Bu çalışmanın amacı opere olmuş HS-MTLE'li hastalarda etyolojide IPI varlığı ve tipi, latent period ve silent period varlığı ve süresi, nöbetlerin süresi, bu etkenlerin birbirleriyle , patoloji sonuçları ve patolojideki p-gp oranıyla arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

## GENEL BİLGİLER

Epilepsi; beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden ( nöronal hipereksitabilite) kaynaklanan bir klinik durumdur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı ve lokal elektriksel boşalımlardan köken alır ve klinikte belli bir süreye sınırlı olarak, bilinç, davranış, duygu, hareket veya algılama fonksiyonlarına ilişkin stereotipik bir bozukluk gözlenir. Nöbetler zaman içinde her hasta için belli bir paternde genellikle spontan olarak veya bazı tetikleyen faktörler zemininde tekrarlar. Nöbetler arasında hasta genellikle normal yaşantısını sürdürür.

Nöbet aralıkları ve tipleri son derece değişken olmakla birlikte aynı hastada genellikle aynı bir veya belki birkaç nöbet tipi tekrarlama eğilimi gösterir (6).

Epilepsi insidansı pek çok gelişmiş ülkede yüzbinde 40-70 ama gelişmekte olan ülkelerde yüzbinde 100-190'dır. Aktif epilepsi prevalansı binde 4-10 olarak verilmektedir. Epilepsilerin %50-60'ı 16 yaşından önce başlar. İnsanların yaklaşık olarak %6-9'u yaşamlarının bir döneminde en azından bir kez nöbet geçirirler (7).

## **Temporal Lob Epilepsisi**

Temporal lob epilepsisi (TLE) aynı topografik nöbet başlangıcına (temporal lob) sahip, heterojen bir grup hastalığı içerir. Ama sıklıkla etyoloji, başlangıç yaşı, prognoz ve medikal ve cerrahi tedaviye cevap değişkendir (8).

TLE'leri ILAE tarafından önerilen sınıflamaya göre ikiye ayrılmaktadır. Mesial temporal lob epilepsisi (MTLE) ; mesial temporal lob yapılarından kaynaklanan epilepsiler ve neokortikal temporal lob epilepsisi veya lateral temporal lob epilepsisi, mesial temporal lob dışında kalan yapılardan kaynaklanan epilepsilerdir (9).

Hipokampal skleroz en sık görülen patolojidir. Mesial veya lateral TLE'nin diğer nedenleri; benign veya malign tümörler, viral ve diğer enfeksiyonlar ve parazitik hastalıklar, serebravasküler hastalıklar, kortikal gelişimsel malformasyonlar, travma ve diğer hasarlardır (8).

## **Hipokampal Skleroz ve Mesial Temporal Lob Epilepsisi**

Hipokampal skleroz ve MTLE, hipokampal patoloji altında tanımlanan ve ensık görülen epileptik hastalık/sendromlardan biridir.

Habituel hipokampal nöbetler tipik olarak geç çocukluk ve erken adolesan dönemde, çoğunlukla 4 ve 16 yaş arasında başlar (10,3). HS-MTLE , temporal lobun epilepsilerinin diğer formlarına göre daha erken başlar (3).

HS-MTLE daha sık görülen epileptik hastalıklardan olmasına rağmen kesin insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Muhtemelen epilepsili hastaların % 20'si ve MTLE'li hastaların %65'ini oluşturmaktadır (11).

HS-MTLE hastalarda genellikle IPI hikayesi vardır. Bebeklik ve çocukluk çağında görülen febril nöbetler en sık risk faktörüdür. HS-MTLE ile yüksek oranda beraber görülen diğer faktörler travma hikayesi (12), perinatal komplikasyonlar (13,14), hipoksik iskemik hasarlar veya SSS enfeksiyonlarıdır (15).

Klasik olarak habitüel nöbetler, IPI sonrası latent periodu takiben başlar. Bununla birlikte bazı hastalarda IPI tanımlanmamış ya da habitüel nöbetler, IPI sonrası hemen başlamıştır (3).

Hastaların nöbetleri yıllarca kontrol altındayken, erken yetişkinlikte nöbetler antiepileptik tedaviye dirençli hale gelir.

Sıklıkla basit ve kompleks parsiyel nöbetler izlenirken sekonder jeneralize nöbetlerin daha az görüldüğü bilinmektedir (16).

MTLE'sinde basit parsiyel nöbetler (BPN) en çok ve en sık görülen nöbet tipidir ve hastaların %90'ından fazlasında görülür (10,17,18). Auralar genellikle ilk semptomdur. Basit parsiyel nöbetler tek nöbet tipi olabileceği gibi, yine de sıklıkla kompleks parsiyel nöbetlere (KPN) progrese olur. Hasta nöbetinin aura dönemini genellikle hatırlar.

5-60 saniye süren epigastriumda yükselme hissini (rising epigastrik sensation) eşlik ettiği abdominal auralar en sık bildirilen auralardır (19). Abdominal aura sonrası iktal oral ve manual otomatizma gelişimi TLE olasılığını %98.3'lere çıkartmaktadır (20). Korku ikinci en sık görülen auradır (%20-30) ve sıklıkla amigdalanın etkilenmesi sonucu görülür (3,8).

Abdominal aura ve korkudan daha az görülmekle beraber mental illüzyonlar, deja vu, depersonalizasyon, koku ve tat duyularına ilişkin halusinasyonlar da görülebilir. Otonom bulguların eşlik ettiği pupil dilatasyonu, çarpıntı ve aritmi şeklinde auralar gözlenebilir. Çocuklarda karın ağrısı ve beraberinde korku görülebilir ve bu duruma amigdala ve insulada deşarjlar eşlik eder (8,3). Vücudun orta hattında ya da tüm vücutta nonspesifik yanma ya da ağrı şeklinde ifade edilen veya ifade edilemeyen nonspesifik auralar görülebilir.

BPN'lerin KPN'lere progrese olması ile ani bilinç kaybı ve beraberinde vakaların %70'inde oral otomatizmalar görülür (2,10,17,18). Bu dönemde bilinç kaybının ilk objektif bulguları, sabit bir noktaya bakma, motor arrest, oroalimanter otomatizmalar ve zorlu olmayan baş deviasyonudur.

Oroalimanter otomatizmalar, MTLE'ne özgü olmamakla beraber oldukça karakteristiktir ve dudak şapırdatma, çiğneme, yalanma, yutkunma ve diş gıcırdatma hareketlerini içerir. Beceriksizlik, bir şeyler toplama, elle bir şeyler

arama veya yüzü ovalama, tırmalama şeklinde olabilecek stereotipik otomatizmalar görülebilir (8).

Nöbetin kaynaklandığı yere göre distonik postür lezyonun kontrlateralinde (17,21,22), otomatizmalar ise ipsilateralinde ortaya çıkar (17). İktal başlangıcın kontrlateralinde üst ekstremitede distonik postür görülür. Nöbetin başlangıcında baş deviasyonu genellikle nöbet odağına ipsilateraldir. Nöbetin geç döneminde baş deviasyonu nöbet odağının kontrlateralidir ve sıklıkla jeneralizasyondan hemen önce görülmektedir (17,3). Asimetrik tonik ekstremitte postürü olarak tanımlanan ‘figür 4’ işareti, bir dirseğin ekstensiyona diğerinin de fleksiyona geçmesi ile oluşur. Ekstensiyon halindeki kolun kontrlateral tarafı nöbetin başladığı tarafı gösterir (3).

Postiktal burun silme, temporal lob epilepsilerinde ekstratemporal lob epilepsisi ile karşılaştırıldığında daha sık olarak görülür (23). Burun silme için kullanılan el genellikle nöbet odağının ipsilateralindedir (24). Postiktal dönemde öksürme, burun silme neokortikal temporal lob nöbetlerinden çok MTLE’ne özgü bulunmuştur.

İktal dönemde konuşmanın düzgün olması ve hızlı düzelmeye nöbetlerin non-dominant hemisferden kaynaklandığını gösterir (2,3). Postiktal disfazi nöbetin lisan için dominant hemisferden kaynaklandığına işaret eder (17). HS-MTLE sonrasında postiktal değişiklikler sık olarak görülür. Mental ve fiziksel yorgunluk, uyuklama, başağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve değişik derecelerde konfüzyon görülebilir (8). Vizüel persepsiyonda değişiklikler (makropsi, mikropsi), hafıza değişiklikleri (deja vu, jamais vu) görülebilir. Postiktal periodda hasta amnezik olabilir. Geçici postiktal oryantasyon bozukluğu görülebilir (7). Sekonder generalize tonik klonik nöbetler, anti-epileptik kullanan hastalarda nadiren görülür (3).

Pek çok psikiyatrik ve psikolojik problem, özellikle depresyon , HS-MTLE hastalarda yaygındır. Ama bu bozuklukların direkt olarak HS'un veya mesial temporal nöbetlerin sonucu mu, beyin hasarının nonspesifik bir etkisimi veya dış etkenlere bağlı psikolojik ve sosyal faktörlerin sonucu mu olduğuna karar verecek kadar yeterli bilgi yoktur (3).

MTLE'de EEG incelemesinde ana interiktal bulgu unilateral veya bilateral temporal yavaşlama, keskin dalgalar veya dikenlerdir (2). İnteriktal epileptiform dizorganizasyon genellikle (hastaların %90'ından fazlasında) sfenoidal elektrotlarda ve/veya frontotemporal elektrotlarda T3-F7/T4-F8 ve “true (gerçek) temporal elektrotlarda (T1 ve T2)” maksimum görülür (3,25,26,27). Nonspesifik interiktal temporal yavaşlama görülebilir. Bu yavaş dalgalar lokalize ritmik, diziler halinde ise lateralize edici değeri vardır (3).

Tipik iktal EEG paterni, azalan frekansta ve artan amplitüdde ritmik, kreşendo tarzında teta aktivitesidir. Önce etkilenen temporal lobda, genellikle subjektif veya objektif klinik nöbet başlangıcından 30 saniye önce görülür ve sıklıkla komşu ve diğer alanlara yayılır (28).

Nöbet başlangıcındaki EEG aktivitesinin daha az lateralizan değeri vardır. (bildirilen vakaların %55-76'sında nöbet başlangıcındaki ipsilateral iktal EEG aktivitesi lateralize etmiştir (19,29,30). MTLE'li hastaların yarısından fazlasında postiktal yavaşlamanın lateralizan değeri vardır (25,26).

MRG'da T1 ağırlıklı sekansta hipokampal atrofi, T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerde sinyal artışı görülür (2) İnteriktal PET de aynı taraf temporal lobunda interiktal dönemde hipometabolizma, iktal dönemde hipermetabolizma görülmüştür. Etkilenen temporal lobdaki anomali PET'de MR'a göre daha geniş görülmektedir (31). MTLE-HS'de hastaların interiktal

SPECT incelemesinde unilateral hipoperfüzyon görülebilir. MTLE-HS'li hastaların iktal SPECT incelemelerinde HS'a ipsilateral anterior temporal bölgede hiperperfüzyon vardır. Bu bulgu bilateral de olabilir ancak hiperperfüzyon HS tarafında daha belirgindir. İnteriktal proton-MRS tetkiklerinde HS ile aynı tarafta N-asetil aspartat/Kolin +Kreatinin oranında azalma (%90) gözlenir (6).

HS-MTLE hastalarda tanı için klinik belirti ve bulguların interiktal EEG özellikleri ile birleştirilmesi ve nöbetlerin elektroklinik analizinin yapılması gerekmektedir. MRG, PET, nöropsikolojik inceleme ve hikayenin uyumlu olması tanıda kesinlik oranını artırmaktadır. Dolayısıyla hastaların büyük bir kısmında invaziv nöbet kaydı gerekmemektedir (3).

MTLE sendromlu hastaların medikal tedavisinde, diğer fokal nöbet tiplerinde olduğu gibi karbamazepin hastaların %70'inde etkili olması nedeniyle birinci tercih olmalıdır. Ama yeni AEİ'dan okskarbazepin, aynı etkiyi göstermesi ama daha az idyosenkratik etkisi olması nedeniyle ilk tercih olarak seçilebilir. Levetirasetam, lamotrijin, topiramet ek tedavi olarak denenebilir (8).

HS-MTLE'li hastalar epilepsi cerrahisi için çok uygun hastalardır. Cerrahi tedavide iki ana form vardır. Mesial yapıların çıkarıldığı anterior temporal lobektomi ya da selektif amigdala-hipokampektomidir (2). Cerrahi sonrası hastalar nöbetsiz kalmakta ya da çok belirgin oranda nöbetleri azalmaktadır. Patoloji mesial yapılarla sınırlı ise ilk tercih olan amigdala-hipokampektomi sonrası kognitif prognoz daha iyidir (32).

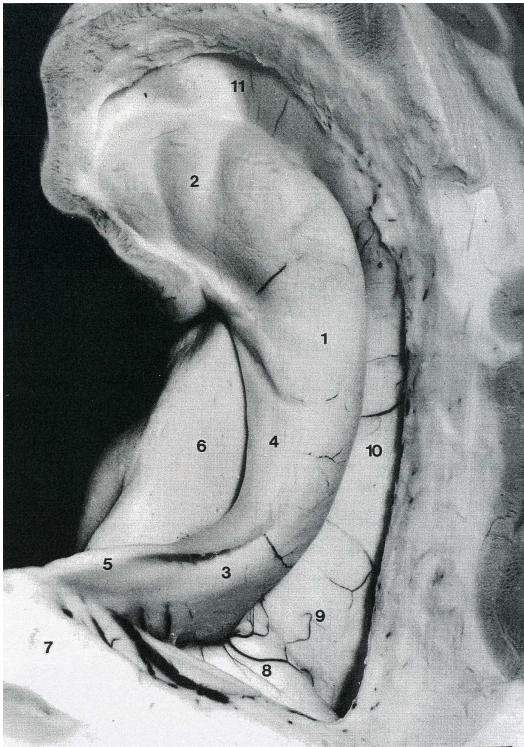
Hipokampektomi ile anterior temporal lob rezeksiyonu sonrası hastaların % 60'ı, tüm AEİ kesildiği halde nöbetsiz kalmaktadır. %20'si AEİ'na devam

etmekte ve azalmış sayıda nöbetleri olabilmektedir. %10'u fayda görmemekte ve %10 hastada da cerrahi komplikasyonlar gelişerek daha kötü olmaktadır. Ciddi cerrahi komplikasyonlar nadiren gelişmektedir (33).



## **Hipokampus Patolojisi-Hipokampal Skleroz**

Hipokampusun genel görüntüsü deniz atına benzer. Mezensefalon etrafında kavis çizer ve bu kavis 3 segmente ayrılır; Transvers doğrultuda genişleyen ve yükselen baş (veya anterior) bölümü, sagittal doğrultuda uzanan gövde (veya middle) bölümü ve transvers doğrultuda incelerek uzanan kuyruk (veya posterior ) bölümü (şekil1).

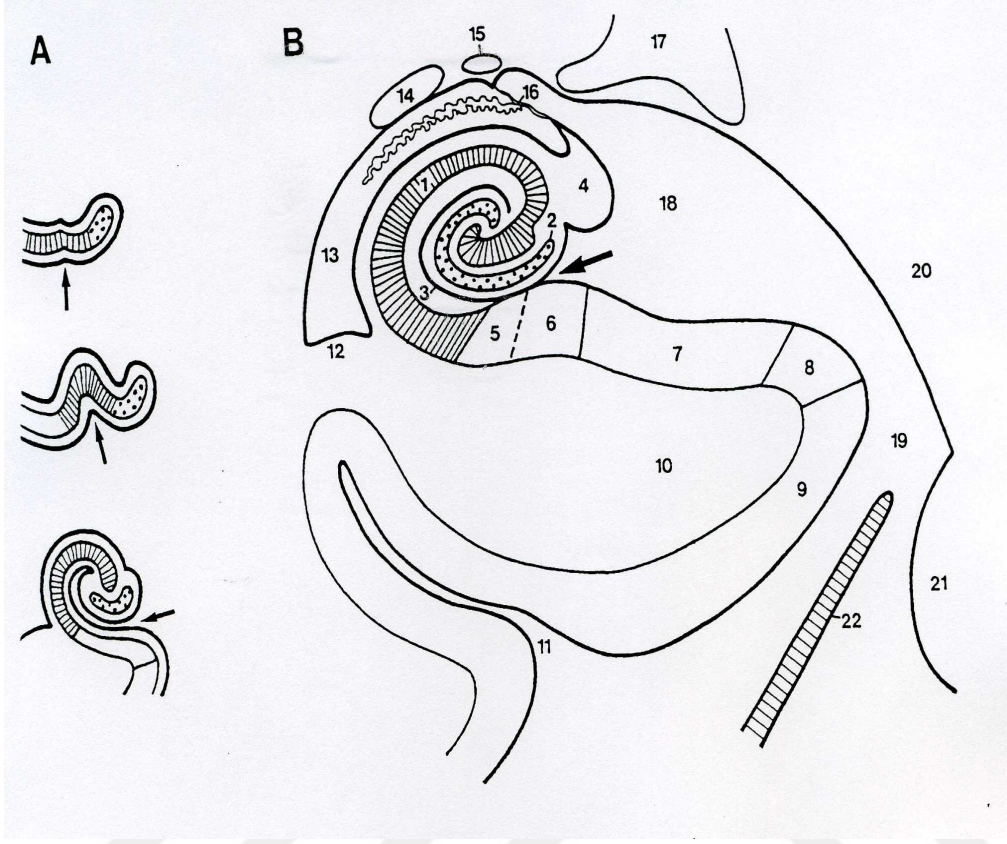


**Şekil 1.**

Hipokampusun intraventriküler görünümü.

Temporal horn açılmış ve koroid pleksus çıkarılmış. 1.Hipokampusun gövdesi 2. Hipokampusun başı 3.Hipokampusun kuyruğu 4.fimbria 5.forniksin bacağı 6.subikulum 7. Korpus kollosumun spleniumu 8.calcar avis 9. kolletral trigon 10.kollateral eminence 11. temporal hornun unkal çıkıntısı

Hipokampus, Ammon boynuzu (veya hippocampus proper) ve dentat girus (veya fascia dentata) içeren bilaminar bir oluşumdur ve bir lamina diğerini sarmaktadır.(şekil 2)



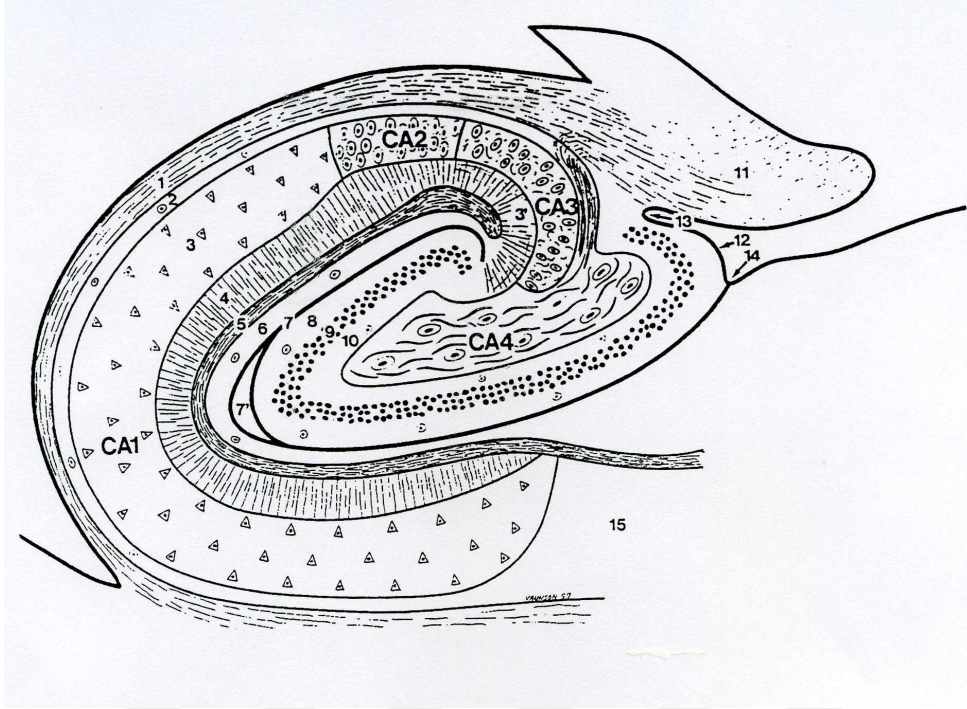
**Şekil 2:** Dentat girus (noktalı alan) ve Ammon boynuzununun (çizgili alan) gelişimi. Ok hipokampal sulkusu göstermektedir. 1.Ammon boynuzu 2.dentat girus 3.hipokampal sulkus 4.fimbria 5.prosubikulum6. subikulum 7.presubikulum 8.pasubikulum 9.entorinal alan 10.parahipokampal girus 11.kollateral sulkus 12.kollateral eminence 13.lateral ventrikülün temporal hornu 14.kaudat nukleusun kuyruğu 15.stria terminalis 16.koroid fissür ve koroid pleksus 17.lateral genikulat body 18.transverse fissürün lateral kısmı 19.ambient sisterna 20.mezensefalon 21.pons 22.tentoryum serebelli

Ammon boynuzu en derin yerinden yüze doğru, vestigial hipokampal sulkus karşısında 6 tabaka olarak gruplandırılır: alveus, stratum oriens, stratum pyramidale, stratum radiatum, stratum lacunosum ve stratum molekulare (şekil 3).

Stratum pyramidalede, Ammon boynuzunun esas elementlerini oluşturan piramidal nöronlar yer almaktadır. Aksonlar stratum oriens geçerek alveus tabakasına geçer. Bu piramidal aksonlar septal nukleuslara yönelirken, bazıları da diğer piramidal nöronlar için assosiyasyon liflerini oluşturur ve belki de kontralateral hipokampusa geçer.

Koronal kesitte, Ammon boynuzu, piramidal nöronların değişik görünüşleri nedeniyle heterojen yapıya sahiptir. CA1- CA4 olarak adlandırılan 4 yapıya sahiptir (şekil 3).

CA1, subikulumdan devam etmektedir. Piramidal gövdesi üç köşelidir. CA2, geniş ve oval gövdeye sahiptir. CA3, Ammon boynuzunun kavisli yerinde yer alır ve dentat girusun konkavitesine girer. Piramidal gövdesi, CA2'ye benzer (Şekil 3). CA3'ün tipik özelliği, dentat girustan kalkan myelinsiz lifler olan yosunsu liflerin burada yer almasıdır. Bu lifler, piramidal gövdeyi sarar. CA4, dentate girustan konkavitesinde yer alır. Buradaki piramidal gövdeler oval ve geniştir ve myelinli yosunsu lifler yer alır.



**Şekil 3:** Ammon boynuzunun alanları, CA1-CA4 Ammon boynuzu: 1.alveus 2.stratum oriens 3.stratum pyramidale 3'stratum lucidum 4.stratum radiatum 5.stratum lacunosum 6. stratum molekülare 7.Dentate girus 8.stratum molekülare 9.stratum granulosum 10. polimorfik tabaka 11.fimbria 12.margo dentikularis 13.fimbriodentat sulkus 14.superfisyal hipokampal sulkus 15.subikulum

Ammon boynuzunun değişik alanlarında hipoksiye yanıt ta farklı olmaktadır. CA1, “ hassas bölge” veya Sommer bölgesi, CA3 ise “dirençli bölge ” veya Spielmeyer bölgesi, CA4 de orta hassaslıktaki bölge veya Bratz bölgesi olarak adlandırılmaktadır.

Hipokampus gövdesinin koronal kesitinde, dentat girus dar, konkav bir laminadır. Konkavitesi, Ammon boynuzunun CA4 bölgesini sarmaktadır (şekil3). 3 tabakadan oluşur: strata moleculare ve granulosum ve polimorfik tabaka. Stratum granulosum, esas tabakadır ve granüler nöronların gövdelerini içerir. Aksonları yosunsudur ve polimorfik tabakaya geçerek CA4 ve CA3

bölgesine geçer. Dentat girus (fascia dentata) ve sardığı CA4, dentat alanı oluşturmaktadır.

Hipokampus, parahipokampal girusun bir kısmını oluşturan subikulum tarafından devam eder. Subikulum pek çok segmente ayrılır.(şekil 2) 1) Prosubikulumda CA1 devam eder. 2)Subikulum proper, 3)Presubikulum, 4) Parasubikulum, parahipokampal girusun kenarından entorhinal alana geçer (34).

Hipokampal skleroz, CA1 alanında belirgin nöron kaybı, endfolium (CA3/CA4) da orta derecede nöron kaybı ve relatif olarak da CA2 bölgesinde (CA1>hilus>CA4>CA3>granül hücreleri>CA2) daha az etkilenme ile karakterizedir (1). CA1'deki primidal nöronlar sitotoksik hasara en çok duyarlı, CA2 nöronları en dirençli olanlardır (35). Subikulum, entorinal korteks ve diğer temporal girus relatif olarak hücre kaybına dirençlidir (2).

Büyük oranda hücre kaybı, aksonal denervasyon ve reinnervasyona neden olur (2). Skleroz örneklerinde akson bağlantılarının reorganizasyonu görülmüştür (6).Yosunsu liflerin iç moleküler tabakaya doğru filizlendiği görülmüştür (36). Yosunsu (mossy) hücrelerin dejenerasyonu iç moleküler tabakayı serbestleştirir ve granüler hücrelerden gelişen kolleterallerce işgal edilir. Bu duruma filizlenme (sprouting) adı verilir (6). Bu durum akson filizlenmesi veya reaktif sinaptogenesis olarak bilinir (37,38).

Normalde, supragranüler dentat girus moleküler tabakasında yosunsu lifler bulunmamaktadır. Hipokampal sklerozlu hastalarda granüler hücrelerin dentritlerin ulaştığı proksimal moleküler tabakada ( inner moleküler tabaka) bulunurlar. Bu yeni akson bağlantıları büyük olasılıkla granüler hücre hiperekstibilitesini arttırmaktadır. Ayrıca, pek çok deneysel çalışmada normal

dışı supragranüler yosunsu liflerin filizlenmesi ve nöronal hipereksitabilitenin elektrofizyolojik belirtileri ve nöbet sıklığı arasında kuvvetli bir bağlantı bulunmuştur (36).

Hipokampal sklerozda diğer önemli bir özellik de hipokampus piramidal ve granüler tabakalarında astrositoz proliferasyonudur. Glial proliferasyon, özellikle anoksik/iskemik durumlar gibi pek çok santral sinir sistemi hasarında gözlenen nöron kaybına sekonder gelişen non-spesifik reaktif bir fenomendir (35). Fibröz astrositler nöron kaybı olan alanlarda yayılır (8).

Hipokampal alanlardaki glial densitenin, epilepsi kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada epilepsi olgularında belirgin olarak CA1>CA3>CA4>CA2 olmak üzere glial hücre densitesinde artış görülmüştür (39).

HS'da sadece hipokampus ve dentat girusta da belirgin hücre kaybı görülürken, basal ve lateral temporal giruslarda hücre densiteleri normaldir. En fazla hücre kaybının görüldüğü prosubikulum ve CA1 bölgesine (Sommer bölgesi) bitişik olan subikulumda da hücre kaybı görülmemiştir.

Hipokampusun immunohistokimyasal incelemesinde nörotransmitter ekspresyonunda belirgin değişiklikler görülmüştür. Somatostatin ve nöropeptid Y (NPY) içeren nöronlar hiler alanda azalmakta ama piramidal nöronların çoğunlukla kaybolduğu CA1'ide içeren diğer hipokampal alanlarda normal seyretmektedir (40).

## Kan Beyin Bariyeri ve Kan BOS Bariyerindeki Çoklu İlaç Taşıyıcıları

KBB’i beyin ve sistemik dolaşım arasında, beyni korumakla görevli fizyolojik ve metabolik bir bariyerdir (41). İlaçların beyne geçebilmesi için KBB veya kan-BOS bariyerini geçmeleri gerekmektedir. Bu bariyerler nedeniyle ilaçların beyne geçişi sınırlanmıştır (41,42). KBB’i beyin kapiller endotel hücrelerini içerir. KBB’indeki bu sınırlama birbirine çok yakın olan endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıya (zonula okludens) ve serebral arterioller, kapiller ve venüllerdeki pinositik vesiküllerin ve fenestraların göreceli azlığına bağlıdır (42).

Beyin kapillerleri süreklilik gösteren fosfolipid membran şeklinde görev yaparak, hidrofilik, geniş, polar(iyonik) ve proteine bağlı bileşiklerin geçişlerini sınırlarken, non-polar, yüksek oranda yağda çözünürlüğü olan bileşikler KBB’den kolayca pasif difüzyonla geçerler (42).

İlaçlar pasif difüzyon dışında taşıyıcılara bağlı transport sistemi tarafından da beyne geçebilir ve dışarı atılabilirler (42,43). KBB’deki endotel hücrelerinde yer alan, yeni bulunan, p-glikoprotein (p-gp) ve “Multidrug resistance proteinler” (MRPs) gibi “**adenosine triphosphate (ATP) binding cassette**” (ABC) ailesine bağlı çoklu ilaç taşıyıcıları aktif dışarı pompalama mekanizması ile yönetilmekte ve pek çok lipofilik ilacın beyne geçişini sınırlamaktadır (43,44,45).

P-gp, 1989’da insan KBB’de bulunan ilk ABC taşıyıcısıdır (46,47). İnsanda kromozom 7q21.1 de yer alan MDR1 ve MDR2 genleri tarafından kodlanmaktadır (48). Kemirgenlerde mdr1a, mdr1b ve mdr2 olmak üzere 3 gen tarafından kodlanmaktadır (49). Memelilerin MDR genleri fonksiyonlarına göre 2 gruba ayrılır (49,50). Klass 1 genler (insan MDR1,

kemirgenlerde mdr1a ve 1b) çoklu ilaç direnç gelişim ile ilişkilidir. Klass 2 genler (MDR2, mdr2) safra kesesinde fosfotidilkolin taşıyıcısını kodlar. P-gp, substratları direkt olarak intrasellüler alandan, hücre membranından dışarıya pompalar veya hücre membranından ekstrasellüler alana geçirir (51). Sonuç olarak substratın intrasellüler birikiminde azalma olur.

P-gp maymun, fare, sığır, domuz gibi pek çok türde bulunmaktadır ve bu da memelilerin KBB'de genel bir savunma mekanizması olduğunu göstermektedir. Aksi takdirde doğal kaynaklardan aldığımız zararlı lipofilik bileşikler herhangi bir sınırlama olmadan basit difüzyonla beyne geçecek ve intoksikasyona neden olacaktır (52). Mdr1a veya mdr1a ve mdr1b delesyonu olan farelerde objektif bir fizyolojik anomali gözlenmemiş ama pek çok lipofilik ilacın beyne geçişinde belirgin artış gözlenmiş ve sonuç olarak nörotoksitise gelişmiştir (53).

P-gp'nin substratı olan maddeler kandan endotel hücrelerine geçerler ve hızlı bir şekilde de kana geri pompalanırlar. Ama hala ABC taşıyıcılarının substratları nasıl tanıdıkları bilinmemektedir (45).

Fizyolojik koşullarda, p-gp baskın olarak kapiller endotel hücrelerinde, çok az olarak da parenkimal ve perivasküler astrositlerde eksprese olmaktadır (5,45,54,55). Ama nöbetler değişik hücre tiplerinde P-gp ekspresyonunu arttırmaktadır (54,55,56,57,58,59).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Nöroloji Kliniği Epilepsi Polikliniğinden takip edilen medikal tedaviye dirençli HS-MTLE tanısı konulmuş ve 2001-2006 yılları arasında selektif amigdala-hipokampektomi operasyonu geçirmiş 33 hasta alındı.

Tüm hastaların klinik öyküleri tekrar değerlendirildi. Klinik özellikleri olarak yaş, HS'un bulunduğu taraf, cinsiyet, habitüel nöbetlerin başladığı yaş, habitüel nöbetlerin süresi, IPI varlığı, tipi ve geliştiği yaş, latent period ve süresi, silent period ve süresi, operasyon öncesindeki 1 yıl içinde aylık ortalama nöbet frekansı, operasyonun yapıldığı yaşın ortalaması, ailede nöbet öyküsü dosyaları taranarak, ayrıca hasta ve yakınları ile görüşme yapılarak değerlendirildi.

Hastalar nöbetli IPI, nöbetsiz IPI ve IPI olmayan grup (non-IPI) olarak gruplandırıldı.

Nöbetli IPI: Önemli medikal hastalıkla beraber nöbeti olan veya FK görülen hastaları içeriyordu.

Nöbetsiz IPI grubu: Kafa ve doğum travması gibi travma hikayesi ve hipoksi, santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi önemli medikal hastalıkların görüldüğü ve nöbet hikayesi olmayan hastaları içeriyordu. Bizim hasta grubumuzda kafa travması ve doğum travması olan grup yer alıyordu.

Non-IPI: Hikayelerinde IPI bulunmayan hasta grubunu içeriyordu.

Hastaların İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalındaki arşivleri araştırılarak parafin blokları bulundu. Bu konuda deneyimli bir nöropatolog tarafından bloklar hipokampustaki nöron hasarının derecesi ve immünohistokimyasal olarak p-gp ekspresyonu açısından tekrar değerlendirildi.

### **Histopatolojik Özellikler**

Nöron kaybı ve gliozisin ciddiyeti Wyler'ın (60) derecelendirme sistemine göre 3 gruba ayrıldı; Düşük(grade1), orta(grade 2) ve yüksek grade (grade 3-4).

Grade 1: Hipokampal piramidal hücre tabakasında CA1, CA3, ve/veya CA4 bölgelerinde ılımlı bir hasarı içeriyor.( %10>nöron kaybı veya etkilenme yok.)

Grade 2: Hipokampal piramidal hücre tabakasında CA1, CA3 ve/veya CA4 bölgelerinde orta derecede hasarı içeriyor ( %10-50 nöron kaybı ile olan gliozis ).

Grade 3: Hipokampal piramidal hücre tabakasında CA1, CA3, ve CA4 bölgelerinde ciddi nöron kaybı, CA2 relatif olarak korunmuş (%50>nöron kaybı ile olan gliozisi).

Grade 4: Hipokampal piramidal hücre tabakasının tüm bölgelerinde ciddi hasar görülür.( %50>nöron kaybı ile olan gliozis) Dentat fasya, subikulum ve parahipokampal girus da etkilenebilir.

# İMMÜNHİSTOKİMYA

## Antikor ve İmmünhistokimyada Kullanılan Materyaller

Çalışmada p-gp proteinin immünhistokimyasal yöntemle tespiti için primer antikor olarak p170/p-glycoprotein/ MDR Ab-5 (Clone C494) Mouse monoklonal antikor (NeoMarkers, cat.#AP-9003), ikinci antikor olarak da p170/p-glycoprotein/MDR Ab-4(Clone 5B12) Mouse monoklonal antikor (NEoMarkers, Cat. # AP-9003) kullanıldı.

## İmmünhistokimyasal Metod

- İmmünhistokimyasal incelemeler için her olgudan arşiv preparatlarına dayanarak tümörün genel özelliklerini yansıtan bir adet parafin blok seçildi.
- Formalin fiksasyonlu, parafine gömülmüş bloklardan 3-5 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitlerde poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara alındı.
- Kesitler 56 santigrad derecelik etüvde gece boyunca bekletilerek kurutuldu ve kesitlerin cama yapışması sağlandı.
- Kesitler beş ayrı ksilen banyosundan 5'er dakika geçirilerek deparafinizasyon tamamlandı.
- Azalan konsantrasyonlarda beş ayrı etil alkol serisinden 5'er dakika geçirilerek suya getirilen kesitler hidrate edildi.
- Daha sonra standart yüksek basınçlı ısı yöntemi kullanılarak "antijen retrieval" işlemi uygulandı.

- Preperatlar tampon solüsyonu içinde olduğu halde en az 20 dakika oda sıcaklığında soğutularak distile suya alındı ve ardından ph 7.6 tris buffer saline içine (PBS) alındı.
- Dokulardaki endojen peroksit aktivitesini ortadan kaldırmak için %3 v/v lik H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 15 dakika muamele edildi ve ardından 2x5 dakika PBS ile yıkandı.
- Nonspesifik bağlanmaları önlemek amacıyla 15 dakikalık blokaj uygulandı ve ardından 4 ayrı PBS banyosundan hızla geçirildi.
- Primer antikor uygulandı. Bir saat inkübasyon süresinden sonra, antijen retrieval düdüklü ile basınç uygulandı. İkinci antikor 2 saat inkübasyondan sonra pozitif EDTA uygulandı.

## **Kontroller**

Pilot immünohistokimyasal çalışmalarda pozitif kontrol amacıyla, MDR-Ab5 için surrenal dokusu, MDR-Ab4 için karaciğer dokusu kullanıldı.

## **İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi**

İmmünreaktivite ile boyanma ılımlı, orta ve güçlü boyanma şeklinde derecelendirildi. İmmünreaktivite indeksi olarak boyanan hücrelerin alandaki oranına bakıldı. %25'in altı ılımlı, %25-50 orta, %50'nin üzeri güçlü boyanma olarak değerlendirildi.

## **İstatiksel Yöntemler**

Kategorik değişkenlerin birbirleriyle olan karşılıklı kıyaslamalarında Ki-kare testi veya teorik durumun uygunluğuna göre fisher kesin olasılık hesabı değerlendirildi. Ayrıca iki grup nicelik kıyaslamalarında bağımsız gruplar için

t-testi kullanıldı. Tüm çözümlmelerde anlamlılık seviyesi 0.05 olarak ele alındı.

## Sonuçlar

Çalışmaya 33 hasta alındı. Hastaların 18'i (% 54.5) erkek, 15'i (%45.4) kadındı. Hastaların opere oldukları yaşın ortalaması 27.24 ( $\pm$  5,64) idi. Hasta kadınların opere oldukları ortalama yaş 27.5 ( $\pm$  11.2) erkeklerin ortama yaşı 26.8 ( $\pm$ 6.45) idi. Opere oldukları yaş ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu (tablo 1).

**Tablo 1**

	Kadın	Erkek
Opere oldukları yaşın ortalaması	26.86 ( $\pm$ 6.45)	27.55 ( $\pm$ 11.2)

- $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların cinsiyeti ile IPI grupları ve IPI'nin görüldüğü yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 2).

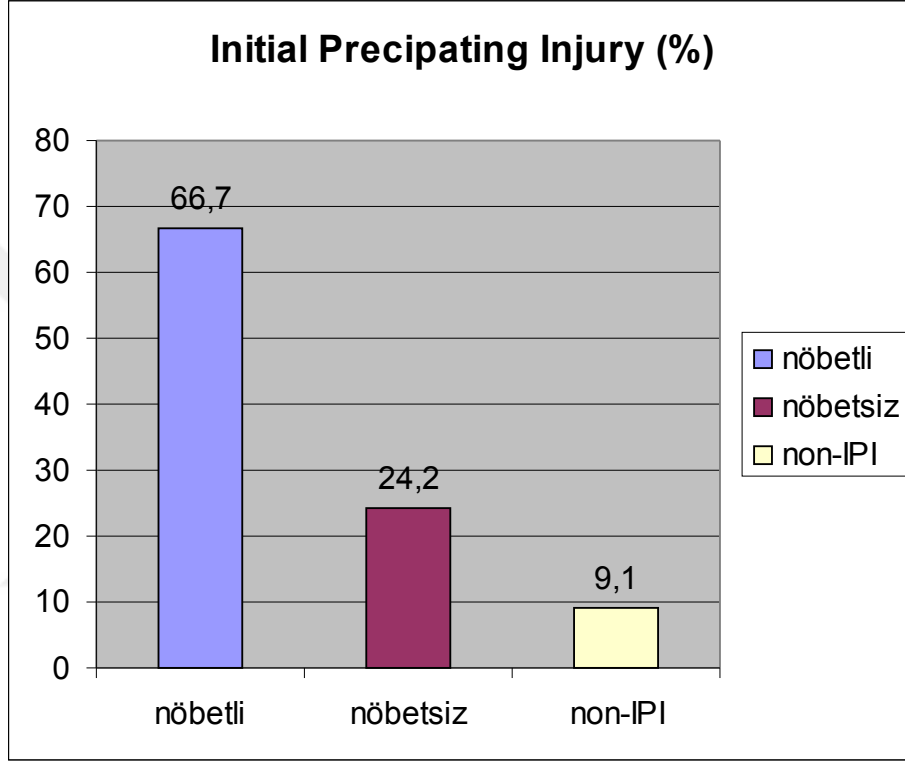
**Tablo 2**

	Nöbetli IPI grubu	Nöbetsiz IPI grubu
IPI'nin görüldüğü ortalama yaş	2.27 ( $\pm$ 3.05)	3.31 ( $\pm$ 2.71)

- $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

33 hastanın 30'unda (%90.9) IPI vardı. 22'si (%66.7) nöbetli IPI, 8'i (%26.7) nöbetsiz IPI, 3'ü de (%9.1) non-IPI grubunu oluşturuyordu (şekil 4).

**Şekil 4**



IPI grubundaki 29 hastanın 22'sinde IPI (%73.3) FK, 7'sinde (%23.3) kafa travması ve 1'inde (%3.3) doğum travması idi (tablo 3).

**Tablo 3**

	FK	Kafa travması	Doğum Travması
IPI	22 %73.3	7 %23.3	1 %3.3

IPI'nin görüldüğü ortalama yaş  $2.55(\pm 2.95)$  idi. Nöbetli IPI grubunun yaş ortalaması  $2.27 (\pm 3.05)$ , nöbetsiz IPI grubunun  $3.31 (\pm 2.71)$  idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 4).

**Tablo 4**

Yaş	Nöbetli IPI	Nöbetsiz IPI
	$2.27 (\pm 3.05)$	$3.31 (\pm 2.71)$

- $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

IPI olan 29 hastanın 25'inde (%78.7) IPI'nin  $< 5$  yaş, 4'ünde (%12.1) IPI'nin  $> 5$  yaş ortaya çıktığı görüldü (tablo 5)

**Tablo 5**

	IPI $< 5$ yaş	IPI $> 5$ yaş
Hasta Sayısı	25	4
%	%86.2	%13.3

Nöbetli ve nöbetsiz IPI grubunda, IPI'nin 5 yaştan önce ya da sonra görülmesi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (tablo 6).

**Tablo 6**

	Nöbetli IPI grubu	Nöbetsiz IPI grubu
IPI<5 yaş	20 %80	5 %13.6
IPI >5yaş	3 %60	2 %40

- $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

IPI<5 yaş olan 25 hastanın 20'si (%80) FK, 4'ü (%16) kafa travması ve 1'i de (%4) doğum travmasıydı (tablo 7).

**Tablo 7**

	FK	Kafa travması	Doğum travması
IPI<5 yaş	20 (%80)	4 (%16)	1 (%4)

Hastalar opere oldukları tarafa göre gruplandırıldığında, hastaların 20'sinin (%60.6) sol, 13'ünün (%39.4) sağ taraftan opere olduğu görüldü (tablo 8).

**Tablo 8**

Hasta Sayısı	Sağ	Sol	Toplam
%	13 % 39.4	20 %60.6	33 %100,0

Nöbetli IPI, Nöbetsiz IPI ve Non- IPI grupları ile HS'un sağ veya sol tarafta olması ile karşılaştırıldığında non-IPI grubu sayı olarak az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Nöbetli ve nöbetsiz IPI grubu ile taraf arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (tablo9).

**Tablo 9**

	Nöbetli IPI	Nöbetsiz IPI
Sağ	11 %84.6	2 %15.4
Sol	11 %64.7	6 %35.3

- $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

Taraf ile diğer cinsiyet, latent periyod varlığı ve süresi, silent periyod ve süresi ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Hastaların habitüel nöbetlerinin ortalama başlangıç yaşı 10.53 ( $\pm 7.05$ ) idi. Nöbetli IPI grubunda 9.3 ( $\pm 5.76$ ), nöbetsiz IPI grubunda 12.75 ( $\pm 10.53$ ) ve non-IPI grubunda 13.33 ( $\pm 3.21$ ) idi (tablo 10).

**Tablo 10**

Habitüel nöbetlerin başlangıç yaşı	Nöbetli IPI	Nöbetsiz IPI	Non-IPI
	9.3 ( $\pm 5.76$ )	12.75 ( $\pm 10.53$ )	13.33 ( $\pm 3.21$ )

Hastaların habitüel nöbetlerinin süresinin ortalaması 16.48 ( $\pm 8.56$ ) yıl idi. Nöbetli IPI grubunda ortalama süre 16 ( $\pm 9.40$ ), nöbetsiz IPI grubunda 17 ( $\pm 7.00$ ) ve non-IPI grubunda 17 ( $\pm 7.94$ ) yıl idi. Habitüel nöbetlerin ortalama süresi bakımından nöbetli ve nöbetsiz IPI grubunda istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (Tablo 11).

**Tablo 11**

Habitüel	Nöbetli IPI	Nöbetsiz IPI	Non-IPI
nöbetlerin süresi	16 ( $\pm 9.40$ )	17 ( $\pm 7.00$ )	17 ( $\pm 7.94$ )

- $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların 2'si (%6.1) düşük, 9'u (%27.3) orta ve 22'si (%66.7) yüksek gradeli grubu oluşturuyordu (tablo 12).

**Tablo 12**

	Grade		
	Düşük	Orta	Yüksek
Hasta	2	9	22
%	%6.1	%27.5	%66.7

IPI>5 yaş ve IPI<5 yaş grupları arasında nöron hasarı açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (tablo 13)

**Tablo 13**

	Grade 2		
	Düşük	Orta	Yüksek
IPI<5 yaş	1	8	10
	%5.26	%42.10	%52.63
IPI>5 yaş	1	0	4
	%20		%80

- $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların hipokampustaki nöron hasarının göstergesi olarak IPI grupları, habitüel nöbetlerin ortalama süresi ve p-glikoprotein boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

IPI grubunda hastaların 26'sında (%86.6) latent periyod (LP) gözlenirken, 4'ünde (%13.3) LP yoktu. 33 hastanın 8'inde (%24.2) silent periyod (SP) vardı. LP varlığı ve süresi, SP varlığı ve süresi ile IPI grupları, nöron hasarı, IPI yaşı, habitüel nöbet süresi, latent period varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Latent periyodun ortalama süresi 9.40 yıl idi. LP olan hastaların 9'unda (%34.6) LP süresi 10 yıl üzerindeydi. Bu 9 hastanın 7 'sinde (%77.7)sinde FK vardı ve latent periodu olan hasta grubunun hepsinde IPI 5 yaşın altında görülmüştü.

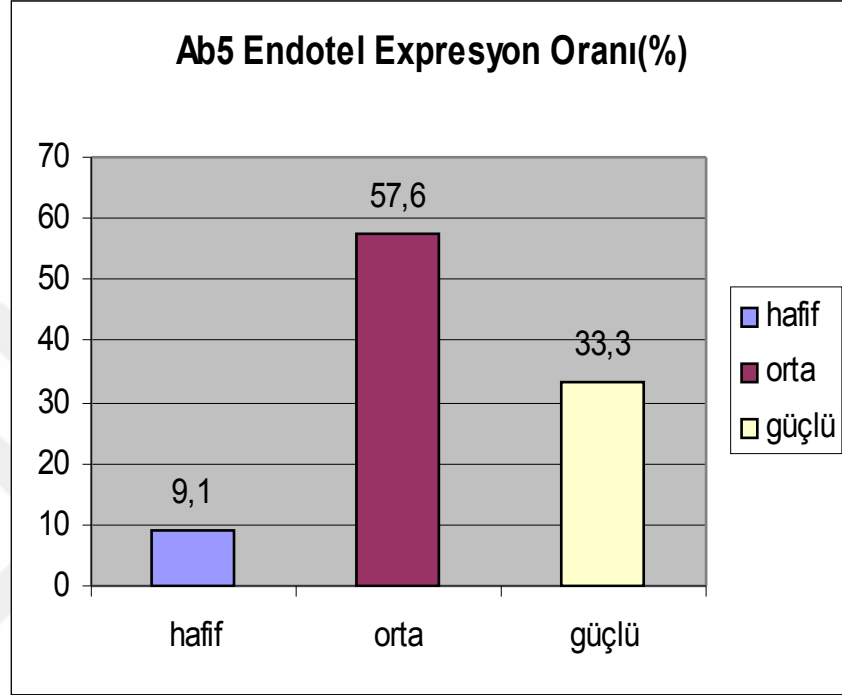
Silent periodun ortalama süresi 6.13 yıldır. Silent periodu olan 8 hastanın 6'sında (%87.5) FK vardı ve FK olan hastaların %87.5'unda FK 5 yaş öncesinde görülmüştü.

33 hastanın 10'unun (%30.3) ailesinde 1. veya 2.derece akrabalarında epilepsi ya da FK öyküsü vardı. 10 kişinin 8'i (%24.24) epilepsi hastası, 2'si (%6.06) FK geçirmişti.

Antikor MDR Ab-5 (Clone C494) ile hastaların hepsinde kapiller endotel hücrelerinde protein ekspresyonu görüldü. C494 ile protein ekspresyonu

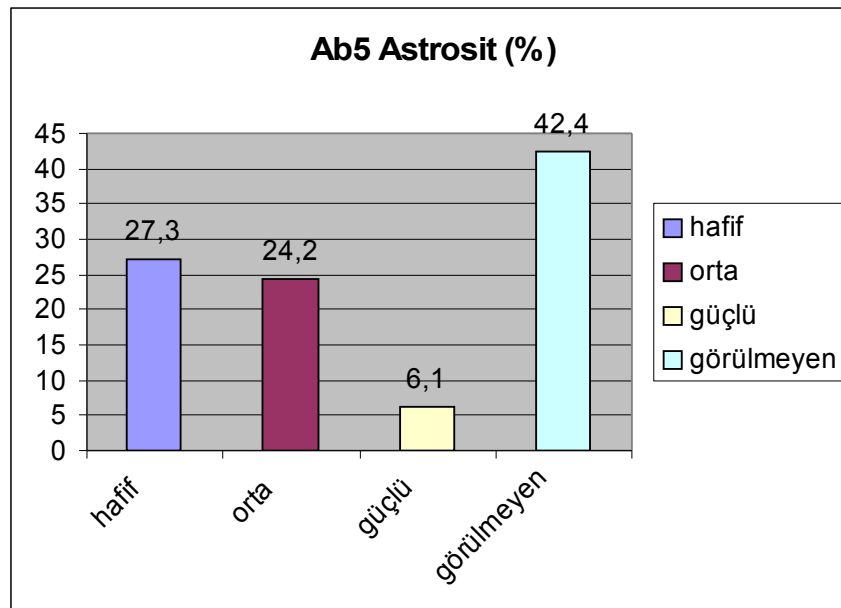
hastaların 3'ünde (%9.1) hafif, 19'unda (%57.6) orta, 11'inde (%33.3) yüksekti (şekil 5).

**Şekil 5**



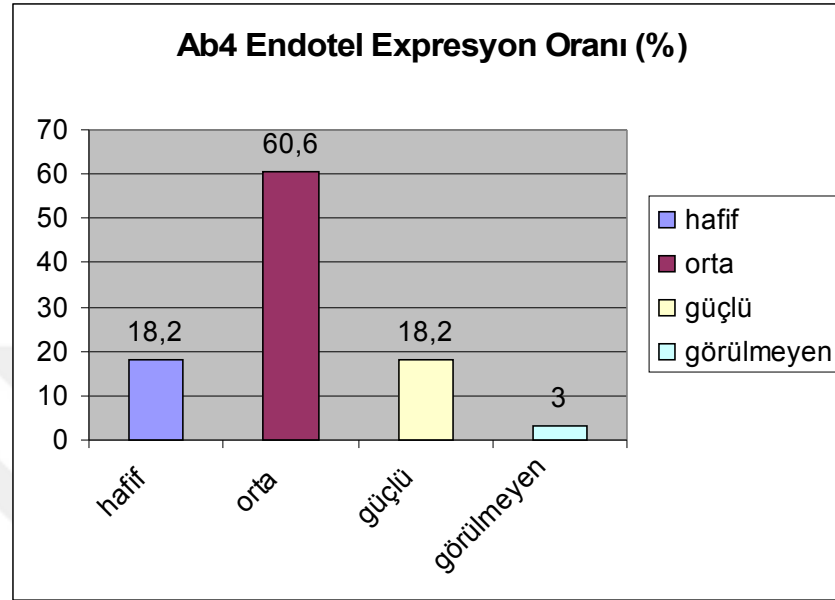
Antikor MDR Ab-5 (Clone C494) ile astrosit hücrelerindeki ekspresyon hastaların 9'unda (%27.3) hafif, 8'inde (%24.2) orta ve 2'sinde (%6.1) güçlü idi. Hastaların 14'ünde ekspresyon görülmedi (şekil 6).

**Şekil 6**



Antikor MDR Ab-4(Clone 5B12) ile endotel hücrelerindeki ekspresyon hastaların 6'sında (%18.2) hafif, 20'sinde (%60.6) orta ve 6'sında (%18.2) güçlü idi. Bir hastada ekspresyon görülmedi (şekil 7).

Şekil 7



Antikor MDR Ab-4(Clone 5B12) ile astrosit hücrelerinde hastaların 1'inde hafif, 1'inde de orta düzeyde ekspresyon görüldü. 31 hastada boyanma olmadı.

Antikor MDR Ab-5 (Clone C494) ile kapiller endotel hücrelerindeki protein ekspresyonunun habitüel nöbetlerin süresi ile karşılaştırıldığında, **hastalık süresi 20 yılın üzerinde olan grupta anlamlı olarak güçlü boyanma olduğu görüldü (tablo 14). (p=0.04941)**

Tablo 14

	Antikor MDR Ab-5 (Clone C494)	
	Kapiller endotel hücrelerinde	
	hafif-orta boyanma	Güçlü boyanma
Habitüel nöbet süresi	4	6
>20 yıl	%40	%60
Habitüel nöbet süresi	18	5
<20 yıl	%78.3	%21.7

- $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

Antikor MDR Ab-5 (Clone C494) ile kapiller endotel hücrelerindeki protein ekspresyonunun aylık nöbet sıklığı ile karşılaştırıldığında, **bir ayda 15 gün üzerinde nöbet geçiren hasta grubunda anlamlı olarak güçlü boyandığı** görüldü (tablo 15). ( $p=0.0025$ ).

**Tablo 15**

	Antikor MDR Ab-5 (Clone C494)	
	Kapiller endotel hücrelerinde	
	hafif-orta boyanma	Güçlü boyanma
Aylık nöbet sıklığı	3	9
>15 gün	%25	%75
Aylık nöbet sıklığı	19	11
<15 gün	%90	%33.3

- $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı

Antikor MDR Ab-4(Clone 5B12) ile kapiller endotel hücrelerindeki protein ekspresyonunun bir aydaki nöbet geçirdiği gün sayısı ile karşılaştırıldığında, **bir ayda 15 gün üzerinde nöbet geçiren hasta grubunda anlamlı olarak güçlü boyandığı görüldü (tablo 16).( p=0.01850)**

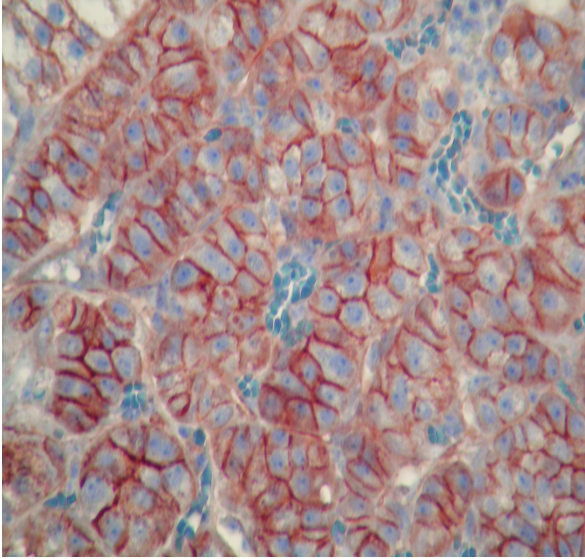
**Tablo 16**

	Antikor MDR Ab-4 (Clone 5B12)	
	Kapiller Endotel Hücrelerinde	
	hafif-orta boyanma	Güçlü boyanma
Aylık nöbet sıklığı	7	5
>15 gün	%58.3	%41.7
Aylık nöbet sıklığı	19	1
<15 gün	%95.0	%5.1

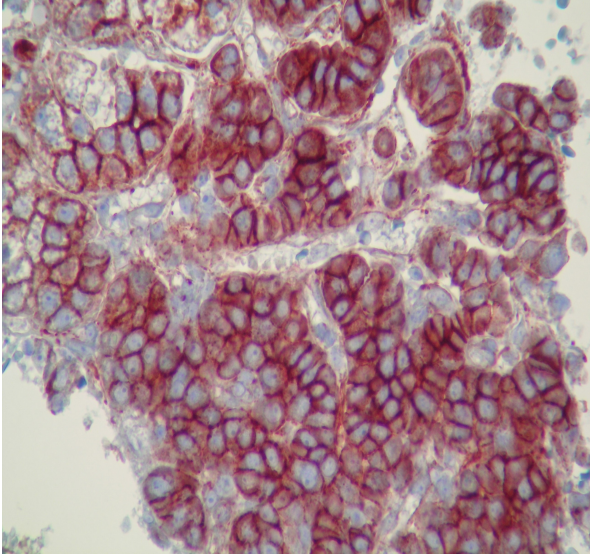
- **p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı**

Astrosit hücrelerinde boyanma görülen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için habitüel nöbet süresi ve nöbet sıklığı ile karşılaştırma yapılamadı.

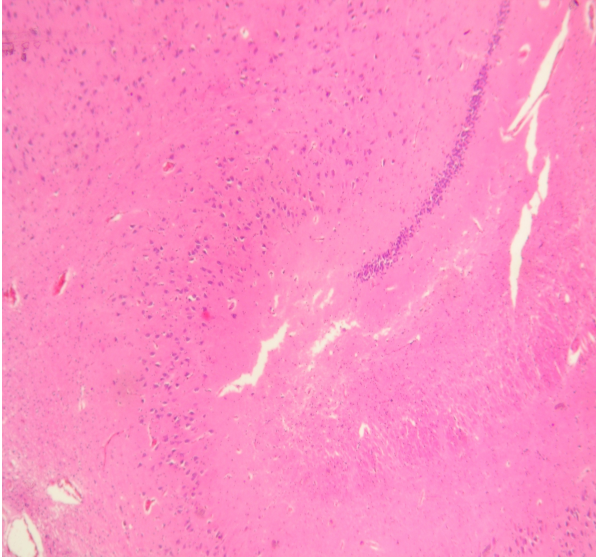
Antikor MDR Ab-5 (Clone C494) ve Antikor MDR Ab-4 (Clone 5B12) ile IPI grupları, nöron hasarının derecesi, LP varlığı ve süresi, SP varlığı ve süresi ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlam fark bulunamadı.



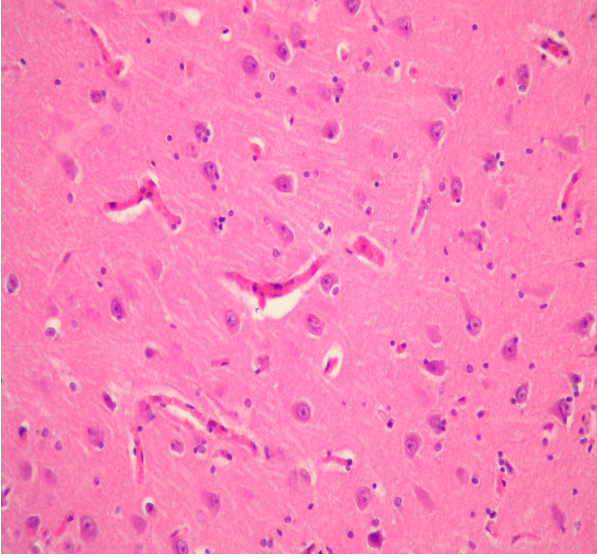
**Şekil 7:**MDR Ab5 Antikoru için kontrol surrenal dokusu



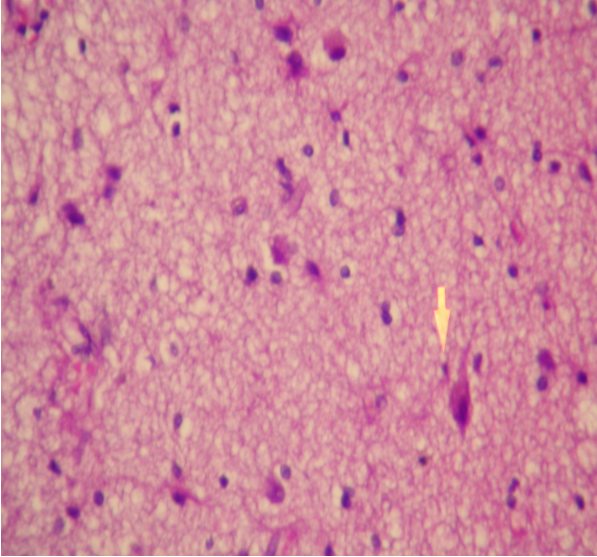
Şekil 8:MDR Ab4 antikor için kontrol surrenal dokusu.



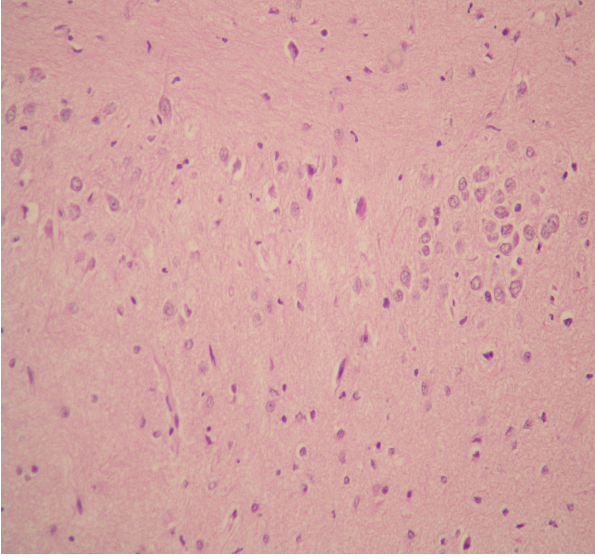
Şekil 9:Normal hipokampus ( dentate girus ve CA3 bölgesi)



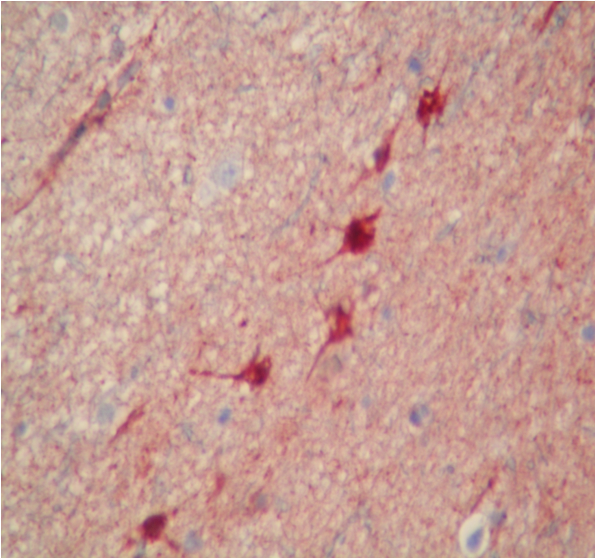
Şekil 10: Ca1'in normal nöronal piramidal hücre yoğunluğu



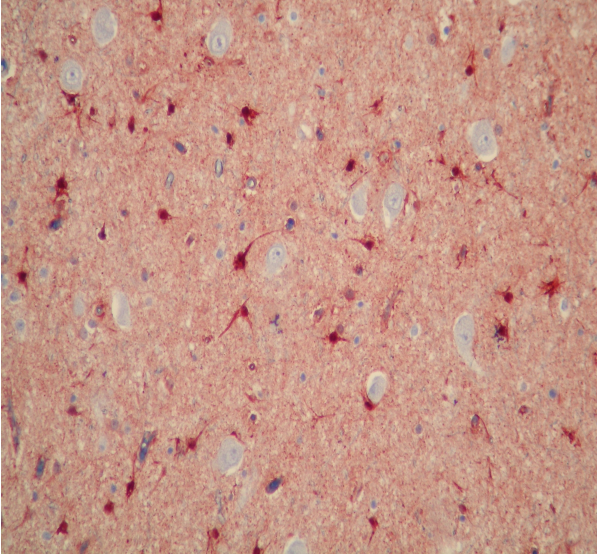
Şekil 11: CA1 bölgesinde ileri dereced nöronal kayıp, seyrek nöronal hücre (sarı ok) ve gliosis



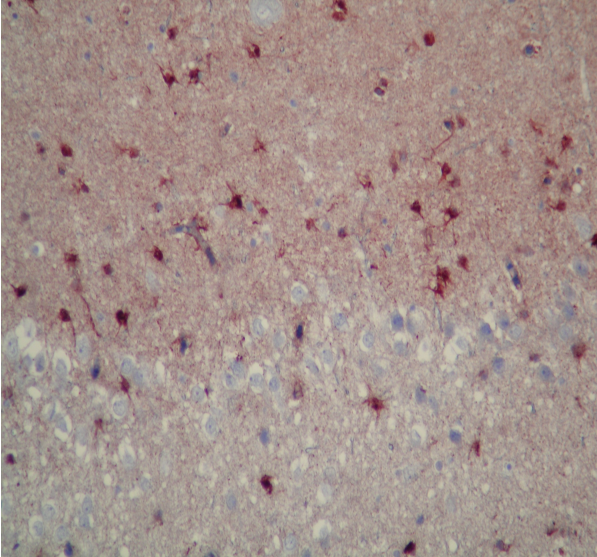
Şekil 12: Dentate alnada aynı yoğunlukta olmayan nöronal kayıp, hücreler orta kısımda azalıyor.



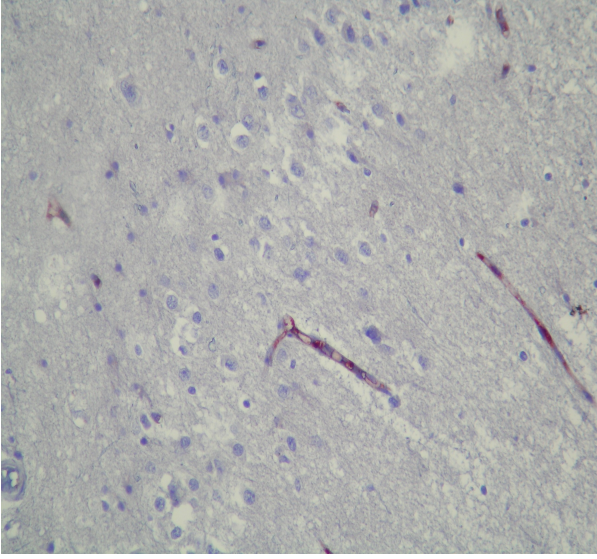
Şekil 13: MDR Ab5 antikoru ile astrositer hücrelerde kahverengi boyanma



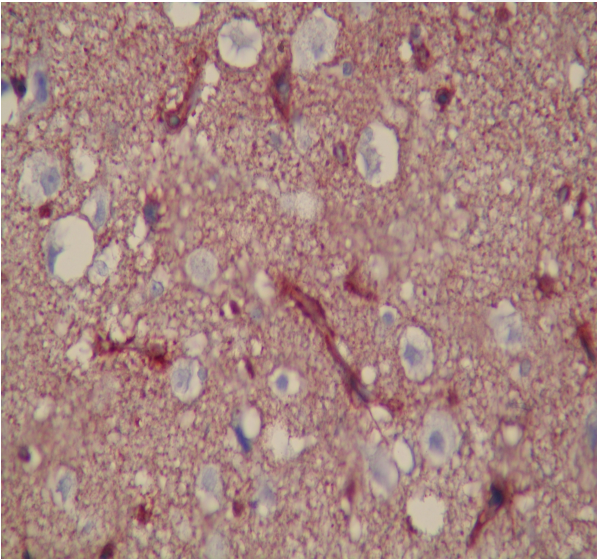
Şekil 14: MDR Ab5 ile boyanmamış nöronların arasında kahverengi astrositer hücreler.



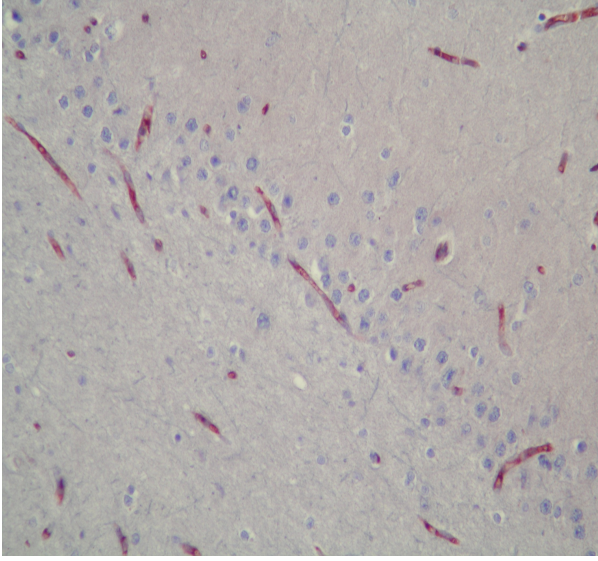
Şekil 15:MDR AB5 ile dentate giristan içeri hilusa doğru yoğun pozitif boyanma.



Şekil 16: MDR Ab4 ile dentate girusta kapiller endotel hücrelerinde orta düzeyde boyanma



Şekil 17:MDR Ab5 ile kapiller endotelde yoğun boyanma



Şekil 19:MDR Ab4 ile (kahverengi) kapiller endotelde boyanma

## TARTIŞMA

HS-MTLE'si, adolesan ve erişkinlerde en sık epilepsi cerrahisi uygulanan ve medikal tedaviye en dirençli olan gruptur. HS-MTLE'si tipik olarak geç çocukluk ve erken adolesan dönemde, çoğunlukla 4 ve 16 yaşları arasında başlamaktadır. HS- MTLE hastalarında nöbetler, TLE diğer formlarına göre daha önce başlamaktadır (3,8,10). Bizim çalışmamızda da hastaların habitüel nöbetlerin başlangıç yaşı ortalaması 10.53 ( $\pm$  7.05) idi.

Falconer ve Taylor, ilk olarak 36 yıl önce HS-MTLE'li hastaların %70'inde çocukluk çağında status epileptikus, FK, ciddi santral sinir sistemi enfeksiyonları veya kafa travması öyküsü bulunduğunu belirlemiştir (61). Bruton, Falconer'in serisini retrospektif olarak tarayarak HS-MTLE'li

hastalarda %94 oranında IPI varlığını bildirmiştir (62). Çalışmamızda da hastaların %90.9'unda IPI vardı. %66.7'si nöbetli IPI, %26.7'si nöbetsiz IPI, %9.1'i de non-IPI grubunu oluşturuyordu.

Bu bulgular HS-MTLE'li hastalarında IPI varlığının yüksek oranda görüldüğü görüşünü desteklemektedir ve HS-MTLE'li hastaların öyküsünde IPI varlığının mutlaka sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir.

Daha sonra yapılan çalışmalarda, hastalarda genellikle 5 yaş öncesinde ve ateşli olmayan habitüel nöbetler başlamadan, FK, travma, hipoksi ve intrakranial enfeksiyonları içeren IPI görüldüğü bildirilmiştir (3,4,19,62,66). Berg ve ark, hastaların %81'in de bebeklik ve çocukluk çağında nöbet öyküsü olduğunu bildirmiştir (65). Bizim çalışmamızda da hastaların %78.7'sinde IPI'nin <5 yaş, %12.1'inde IPI>5 yaş olduğu görüldü. IPI grubundaki hastaların %73.3 FK, %23.3 kafa travması ve %3.3'ünde doğum travması vardı.

Bu bulgular, HS-MTLE'li hastalarda IPI'nin genellikle 5 yaş öncesinde görüldüğünü ve büyük oranda FK, ikinci sırada kafa travması ile beraberlik gösterdiğini desteklemektedir.

W.Mathern, HS-MTLE'li hastalarda 4 yaştan küçük IPI grubunda daha sıklıkla nöbetli IPI grubu görülürken, IPI'nin 4 yaştan büyük olduğu grupta nöbetsiz IPI grubu görüldüğünü bildirdi (4,66). Bizim çalışmamızda IPI'nin görüldüğü yaş ile nöbetli ve nöbetsiz IPI grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

IPI'nin görüldüğü ortalama yaş  $2.55(\pm 2.95)$  idi. Nöbetli IPI grubunun yaş ortalaması  $2.27 (\pm 3.05)$ , nöbetsiz IPI grubunun  $3.31 (\pm 2.71)$  idi. Nöbetli ve

nöbetsiz IPI grubu ile IPI'nin görüldüğü yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

W.Mathern, IPI görülen grupta habitüel nöbetlerin ortalama süresinin, nöbetsiz IPI grubuna göre daha uzun olduğunu bildirmiştir (4,66). Çalışmamızda hastaların habitüel nöbetlerin ortalama süresi bakımından nöbetli ve nöbetsiz IPI grubunda istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi.

Hastaların habitüel nöbetlerinin başlangıç yaşı ortalaması 10.53 ( $\pm 7.05$ ) idi. Nöbetli IPI grubunda 9.3 ( $\pm 5.76$ ), nöbetsiz IPI grubunda 12.75 ( $\pm 10.53$ ) ve non-IPI grubunda 13.33 (3.21) idi. Non-IPI grubunda hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. Ancak non-IPI grubundaki hastaların nöbetlerinin ortalama başlangıç yaşı, nöbetli IPI grubuna göre daha uzun bulunmuştur.

W.Mathern, IPI grupları ile lezyon tarafı arasında anlamlılık olmadığını bildirmişti (66). Çalışmamızda da opere olunan taraf ve cinsiyet ile nöbetli ve nöbetsiz IPI grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (4,18).

HS-MTLE hastalarında karakteristik olarak latent periyod ve silent periyod gözlenir (1,3,8). Bizim çalışmamızda da hastaların %78.22'inde latent periyod (LP), %24.22'sinde silent periyod (SP) vardı. LP ve SP varlığı ile IPI grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi.

French ve ark., hastalarının %16'sında LP süresinin 10 yılın üzerinde olduğunu ve bunların çoğunluğunun FK olan hastalar olduğunu bildirdi (19). Çalışmamızda LP olan hastaların 9'unda (%34.6) LP süresi 10 yıl üzerinde idi. Bu 9 hastanın 7'sinde (%77.7) FK vardı. LP periodu olan hastaların hepsi IPI<5 yaş olan gruptaydı.

Berg ve ark, SP'un nöbet başlangıcı erken olan (< 5 yaş), FK ve HS olan epilepsi hastalarında daha sık görüldüğünü bildirdi (65). Çalışmamızda SP 9 hastanın 6'sında (%87.5) FK vardı ve bunların %87.5'unda FK 5 yaş öncesinde görülmüştü.

Bu bulgular HS-MTLE hastalarında latent period ve silent periyod varlığını, silent periyod olan hastaların genellikle nöbetli IPI grubunda yer aldığı görüşünü desteklemektedir. Latent periyod ve silent periyod görülen hastaların çoğunluğunda IPI'nin 5 yaş altında ortaya çıkmış olması LP ve SP varlığının, IPI'nin görüldüğü yaştan etkilenip etkilenmediğinin daha büyük serilerde incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

W.Mathern, IPI olan grupta, habitüel nöbetlerinin süresi 20 yılın üzerinde olanlarda hemen hemen bütün hipokampus preparatlarında ciddi nöron kaybı görülürken, süresi kısa olanlarda genellikle ciddi olmakla beraber değişik oranlarda nöron kaybı olduğunu, nöbetsiz IPI grubunda nöbetli IPI grubuna göre daha az nöron kaybı olduğunu bildirmiştir (4-65,66).

Çalışmamızda hipokampustaki nöron hasarı ile nöbetli-nöbetsiz IPI grubu ve habitüel nöbetlerin süresi arasında fark görülmemiştir. İstatistiksel olarak fark görülmemesi hasta sayımızın az olmasıyla ilgili olabilir. Non-IPI grubunda ise yine hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendirilme yapılamamıştır.

W.Mathern, IPI'nin görüldüğü yaşın nöron kaybının derecesini etkilemediğini bildirmiştir. Bizim alışmamızda da IPI>5yaş ve IPI<5 yaş grupları arasında nöron hasarı açısından fark bulunamamıştır. Bu bulgu

IPI'nin görüldüğü yaşı hipokampustaki nöron kaybı üzerine etkisi olmadığını düşündürmektedir (4,65,66).

Falconer, ailede FK ve epilepsi görülme insidansının, HS-MTLE hastalarda arttığını bildirmiştir (67,68). Çalışmamızda da hastalarımızın %30.3'ünün ailesinde, 1. veya 2.derece akrabalarında epilepsi yada FK hikayesi vardı. 10 kişinin 8'i (%24.24) epilepsi hastası, 2'si (%6.06) FK geçirmiş idi. Ailedeki epilepsi görülme oranının yüksek olması genetik predispozisyonu akla getirmektedir.

İlaça direnç gelişiminin biyolojik temeli iyi bilinmemektedir. Epilepsi gibi çoğul etyolojiyle beraberlik gösteren heterojen bir durumdur. Tedaviye dirençliliğin patogenezi multifaktöryel, değişken, genetik ve çevresel faktörler içerebilir (69,70). Altta yatan sendrom veya neden olan patoloji ilaca yanıtı belirleyen ana faktördür. HS gibi yapısal anomaliler özellikle ilaca dirençlidir. Moleküler seviyede, nöronal ağ ve nörotransmitterlerin reseptörlerinin fonksiyonunun düzeni de direnç gelişiminde rol oynuyor olabilir (51).

Fizyolojik koşullarda p-gp baskın olarak kapiller endotel hücrelerinde, çok az olarak da parenkimal ve perivasküler astrositlerde eksprese olmaktadır (5,54,45). Bununla birlikte nöbetler değişik hücre tiplerinde P-gp ekspresyonu artırmaktadır (54,55,56,57,58,59).

TLE'li sıçan modelinde , kronik epilepsili sıçanların hipokampal ve parahipokampal korteksinde MDR proteinlerini kodlayan (p-gp gibi) gende artış görülmüş ve bu durum status epileptikus ve spontan nöbetler ile ilişkilendirilmiştir (59).

Tishler, p-gp kodlayan MDR1 geninin medikal tedaviye dirençli insanlarda belirgin olarak arttığını gösteren ilk kişidir. İmmünohistokimyasal olarak p-gp'nin kapiller endotel hücrelerinde ve astrositlerde artmış olarak boyandığını göstermiştir (57). P-gp yanısıra pek çok MRP'nin de, ilaca dirençli epilepsi hastalarında aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (54).

Sisodiya, epileptojenik dokuda p-gp ve MRP1'nin aşırı ekspresyonunun olduğunu ama aynı hastada epileptojenik dokuya komşu normal dokularda bunun olmadığını göstermiştir (71).

Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında çoklu ilaç taşıyıcılarının hem aşırı ekspresyonu hem de fonksiyonel polimorfizmi sadece beyine sınırlı olmayabilir. Ayrıca, ince bağırsak gibi başka dokularda bulunarak ilaçların bağırsak lümeninden kan akımına geçişine karşı bariyer oluşturabilir ve böylece oral bioyararlanımlarını sınırlayabilir. (44). Lazarowski, MDR1 aşırı ekspresyonu olan hastalarda agresif ve devamlı AEİ uygulamasına rağmen , AEİ'lerin plazma seviyelerinin subterapötik düzeyde kaldığını bildirmiştir (72).

Ayrıca, P-gp inhibitörlerinin serebral uygulanması ile KBB'indeki p-gp blokojı sonrasında pek çok ilacın beyin konsantrasyonu anlamlı olarak artmıştır (73,74).

Löschler, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrijn ve felbamati da içeren pek çok AEİ'ın P-gp veya MRPs ya da her ikisi için substrat olduklarını gösterdi (74). Ayrıca, MRP2 olmayan sıçanlarda fenitoinin beyne geçişinde çoğalma olmuş ve kontrol grubuna göre daha iyi antikonvülzan etkisi görülmüştür (75).

HS-TLE'li hastalarda ana özellik olarak endotel hücrelerde p-gp ekspresyonunda artış gösterilmiştir (5,56,58,59,74). Beyin tümörlerine bağlı medikal tedaviye dirençli hastalara tedavi amaçlı mesial temporal yapıların çıkarıldığı ameliyatlarda elde edilen normal hipokampuslarla yapılan çalışmada p-gp ekspresyonu açısından hem glial hem de endotel hücrelerinde değişiklik görülmemiştir (76).

Kubata'nın çalışmasında hipokampus ve parahipokampustaki gliozisin derecesi ve taşıyıcıların ekspresyonu arasında korelasyon bulunamamıştır (5). Çalışmada az sayıda hasta araştırılmakla beraber, parahipokampustaki parankimal hücrelerde P-gp ekspresyonu relatif olarak, nöbet süreleri fazla olan hastalarda yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda primer antikor olarak C494 kullanıldı. C494, 5B12'ye göre daha sensitifti. C494'ün ile kapiller endotel hücrelerindeki protein ekspresyonunun, habitüel nöbetlerin süresi ile karşılaştırıldığında, hastalık süresi 20 yılın üzerinde olan grupta anlamlı olarak güçlü boyanma olduğu görüldü.(p=0.04941) Bu bulgular Kubata'nın (5) çalışmasındaki bulguları desteklemekte ve hastalığın progresyonu sırasında p-gp ekspresyonunun da etkilendiğini düşündürmektedir.

C494 ile bakılan kapiller endotel hücrelerindeki protein ekspresyonu aylık nöbet sıklığı ile karşılaştırıldığında, bir ayda 15 günün üzerinde nöbet geçiren hasta grubunda anlamlı olarak güçlü boyandığı görüldü (p=0.0025).

İkinci antikorumuz olan 5B12 kapiller endotel hücrelerindeki protein ekspresyonu ile aylık nöbet sıklığı ile karşılaştırıldığında, bir ayda 15 gün üzerinde nöbet geçiren hasta grubunda anlamlı olarak güçlü boyandığı görüldü (p=0.01850).

Nöbet sıklığı fazla olan hastalarda, p-gp ekspresyonunun güçlü olması, p-gp'inin medikal tedaviye direnç gelişiminde etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

TLE'li hayvan modelinde, nöbetlerin kısa süreli olarak beyin kapiller endotel hücrelerinde, astroglialarda ve nöronlarda P-gp aşırı ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu da epilepsiden çok nöbetlerin kendisinin ilaç transportlarının aşırı ekspresyonuna neden olduğunu, dolayısıyla tedaviye başlamadan önceki yüksek nöbet sıklığının ilaç direnç gelişiminin ana öncü belirtisi olduğunu göstermektedir (69). Aronica (59) ve Regestra'nın (69) yaptığı çalışmalarda da nöbetler ile p-gp ve MDRs proteinlerini kodlayan gende artış olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da nöbet sıklığı fazla olan hasta grubunda p-gp ekspresyonunun yüksek olduğu düşünülürse, hastaların nöbetlerin başladığı erken dönemde uygun AEİ'le tedavisinin başlanması ve nöbetlerinin kontrol altına alınması, p-gp ekspresyonunu yavaşlatarak hastalarda medikal tedaviye direnç gelişiminin geciktirebileceği düşünülebilir. Bu konunun retrospektif olarak daha büyük hasta gruplarında araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

P-gp ekspresyonu ile nöron kaybı, nöbetli ve nöbetsiz IPI grubu, IPI'nin geliştiği yaş, habitüel nöbetlerin başlama yaşı, latent periyod varlığı ve süresi, silent periyod varlığı ve süresi ile istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir. Bu bulgularda p-gp ekspresyonunun hastanın klinik ve patolojik özelliklerinden çok hastalığın süresi ve nöbet sıklığından etkilendiğini düşündürmektedir.

Pek çok P-gp ve MRPs inhibitörü insan kanser hastalarında kullanılmaktadır(59). ABC taşıyıcılarının inhibisyonu, beyne pek çok ilacın geçişini artırmakta kullanılabilir (54). HS-MTLE hastalarında, inhibitörlerin ek tedavi olarak olası kullanımı ve KBB’de eksprese edilen multidrug taşıyıcıları ile taşınmayan yeni ilaçların geliştirilmesi ve beyin hastalıklarının tedavisinde kullanılması değerlendirilmelidir.

## ÖZET

Selektif amigdalohipokampektomi operasyonu geçirmiş HS-MTLE’li hastalarda klinik ve patolojik özellikleri, aralarındaki ilişkiyi ve hipokampal sklerozdaki p-gp ekspresyonunu araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamızda hastaların öyküsünde yüksek oranda IPI olduğu, IPI’nin genellikle 5 yaşın altında görüldüğü, IPI<5 yaş olan grupta nöbetli IPI grubunun daha sık olduğu görüldü.

Hastaların %78.22’inde latent period , %24.22’sinde silent period görüldü. Latent periyod ve silent periyod görülen hastaların çoğunluğunun IPI<5 yaş olan grupta olması, LP ve SP varlığının, IPI’nin görüldüğü yaştan

etkilenip etkilenmediğinin daha büyük serilerde incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Hipokampustaki nöron kaybının, IPI görülen yaştan etkilenmediğini gördük. Hipokampustaki nöron kaybının, habitüel nöbetlerinin süresi uzun olanlarda fazla olmasını beklemekteydik. Bizim çalışmamızda anlamlı çıkmamasının hasta sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Medikal tedaviye dirençli hastalarda p-gp ve MRPs proteinlerinin aşırı ekspresyonu son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki amacımız p-gp ekspresyonunun HS-MTLE'li hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile arasında ilişkiyi incelemektir. HS-HTLE'li hastalarda hastalık süresi 20 yılın üzerinde olan ve bir aydaki nöbet sıklığı 15 günün üzerinde olan hastalarda p-gp ekspresyonunun anlamlı olarak güçlü olduğunu gördük.

## **Referanslar**

1)Babb TL, Brown WJ.Pathological findings in epilepsy. In Engel J Jr,ed. Surgical treatment of epilepsies. New York:Raven Pres;1987;511-540

2)Hans O.Lüders, Youssef G.Comair Mesai Temporal Lobe sclerosis Epilepsy Surgery 2001 ;95-103

3)ILAE Commision Report , Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis Epilepsia 2004;45:695

4) Gary W. Mathern, M.D., James K. Pretorius, M.S., and Thomas L. Babb, PH. D. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. JNeurosurg 1995;82:220-227

5) Hisashi Kubota, Hideyuki Ishihara, Thomas Langmann, Gerd Schmitz, Bruno Stieger, Heinz-Gregor Wieser, Yasuhiro Yonekawa and Karl Fre. Distribution and functional activity of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins in human brain microvascular endothelial cells in hippocampal sclerosis Epilepsy Res. 2005 Dec 14

6) A. Emre ÖGE İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Epilepsi 2004:279-308

7) Erhan Oğul Klinik Nöroloji Epilepsi 2002:131-159

8) Prof. Dr. Çiğdem Özkara, Doç. Dr. Dilek Ataklı Temporal Lob Epilepsisi, Epilepsi 2005;361-380

9) C P Panayiotopoulos. Symptomatic and Probably Symptomatic Focal Epilepsies. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management 2005:361-488

10) Engel J, Jr., Williamson PD, Wieser HG. Mesial Temporal lobe epilepsy. In Engel JJ, Pedley TA, eds. Epilepsy: A Comprehensive Textbook, pp 2417-26 Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997)

11)Babb TL.Synaptic reorganizations in human and rat hippocampal epilepsy.  
Adv Neurol 1999;79:763-79

12)Cavanaugh J.On certain small tumors encountered in temporal lobe .Brain  
1958;81:389-405

13 Sagar H, Oxburry J. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy.  
Ann Neurol 1987;29:175-182

14)Burgerman R, Sperling M, French J, et al. Comparison of mesial versus  
neocortical onset temporal lobe seizures:neurodiagnostic findings and surgical  
outcome.Epilepsia 1995;36:662-670

15) Marks D, Kim J, Spencer D, et al. Characteristics of intractable seizures  
following meningitis and encephalitis Neurology 1992;42:1513- 1518

16) N.Berfu Akbaş, M.Özmen, Ç.Özkara, İ.Yaluğ, E.Özmen, A.Dirican.  
Medikal Tedaviye Dirençli Hippokampal Skleroza Bağlı Mesial Temporal Lob  
Epilepsisi Tanısı Almış Hastalarda Depresif Belirtiler Ve Epileptik Odağın  
Lateralizasyonla İlişkisi. Yeni Symposium 2004;42(4):197-203

17)Williamson Pd, Thadani VM, French JA, Darcey TM, Mattson RH,  
Spencer SS et al. Medial Temporal lobe epilepsy: videotape analysis of  
objective clinical seizure characteristics. Epilepsia 1998;39:1182-8

18)Duncon JS, Sagar HJ. Seizure characteristics, pathology and outcome  
after temporal lobectomy. Neurology 1987;37:405-9

- 19)Frenc J, Williamson P,Thadani V,et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy:1.Results of history and physical examination . Ann Neurol 1993;34:774-780
- 20)Henkel A,Noachter S, Pfander M, et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution:a study in focal epilepsies. Neurology 2002;58:271-6
- 21)GİL-Nagel A,Risinger MW.Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. Brain 1997;120:183-92
- 22)Jobst BC, Williamson PD, Neuschwander TB,Darcey TM, Thadani VM, Roberts DW. Secundarily generalized seizures in mesial temporal temporal epilepsy:clinical characteristics, lateralizing signs, and association with sleep, wake cycle . Epilepsia 2001;42:1279-87
- 23)G.Kutlu, E.Bilir, A.Leventoğlu, Y.Gömceli, G.S.Kurt, A.Serdaroğlu, A.Erdem. Postiktal Burun Silmenin Temporal Lobe Epilepsisinde Yön ve Yerleşim Açısından Değeri. Epilepsi 2003;9:73-76
- 24) Wyllie Elaine. Symptomatic Focal Epilepsies,The Treatment of Epilepsy.4th Edition 2006;365-372
- 25)Beran Sayman. Mesial Temporal Lobe Epilepsili Hastalarda Amigdalahipokampektomi Operasyonu Öncesi ve Sonrası Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi .Uzmanlık Tezi:2004
- 26)Williamsan P, French J, Thadani V,et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy:II.Interictal and ictal scalp electroencephalography,

neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993;34:781-787

27) Foldvary N, Lee N, Thwaites G, et al. Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997;49:757-763

28) Wieser HG, Hajek M, Gooss A, Aguzzi A. Mesial Temporal Lobe epilepsy syndrome with hippocampal and amygdala sclerosis. In Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M, eds. *Intractable focal epilepsy*, pp 131-58 London: W.B. Saunders, 2000

29) Foldvary N, Lee N, Thwaites G, et al. Clinical and electrographic manifestation of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997;49:757-763

30) O'Brien TJ, Kilpatrick C, Murrie V, Vogrin S, et al. Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal lobe sclerosis and temporal neocortical lesions: a clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases. *Brain* 1996;119:2133-2141

31) Hajek M, Antonini A, Leenders KL, Wieser HG. Mesial versus lateral temporal lobe epilepsy: metabolic differences in the temporal lobe shown by interictal <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography. *Neurology* 1993;43:79-86

32) Elger CE. Semiology of temporal lobe seizures. In Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M, eds. *Intractable focal epilepsy*, pp 63-8. London: W.B. Saunders, 2000

33) Hennessy MJ, Elwes RD, Rabe –Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE, Nashef L. A study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 1999;53:1276-83

34) Henri M. Duvernoy Structure, Functions and Connections. *The Human Hippocampus*, Third edition 2005;5-38

35) Jung H. Kim, Diana L. Kraemer And Dennis D. Spencer The Neuropathology of Epilepsy. *Epilepsy*, 2nd edn. Published in 1995;243-265

36) Hans O. Lüders, Youssef G. Comair Surgery for lesional temporal lobe epilepsy *Epilepsy Surgery* 2001 ;653-665

37) Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK, et al. Synaptic Reorganization by mossy fibres in human epileptic fascia dentate. *Neuroscience* 1991;42:351-363

38) Mathern GW. Hippocampal pathophysiology in experimental models. In: Kotagal P, Lüders H, eds. *The epilepsies : etiologies and prevention*. New York :Academic Press, 1998:149-166

39) Kim, J.H., Guimaraes, P.O., Shen, M.Y. and Spencer, D.D. Quantitative analysis of hippocampal glial cells in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1989,30,650-1

40) deLanerolle, N.C., Kim, J.H., Robbins, R.J. and Spencer, D.D. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res.* 1989,499,387-95

41)Betz AL, Goldstein GW, and Katzmann R(1994) Blood-brain-cerebrospinal fluid barriers, in Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular, and Medical Aspects 5th ed, pp 681-699, Raven press, New York

42)Pardridge WM(1999) Blood –brain barrier biology and methodology. J neuroviral 5:556-569

43)Spector R(2000) Drug Transport in the mammalian central nervous system: multiple complex systems . A critical analysis and commentary, pharmacology 60:58-73

44)Fromm MF(2000) P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. Int J Clin Pharmacol Ther 38:69-74

45)Abbott NJ, Khan EU, Rollinson CMS, Reichal A, Janigro D, Dombrowski SM, Dobbie Ms, and Begley DJ(2002) Drug Resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier, in Mechanism of Drug Resistance in Epilepsy. Lessons from Oncology Wiley, Chichester, England, in press

46)Cordon-Cardo C, O'Brien Jp, Casals D, Rittmann- Grauer L, Biedler JI, Melamed MR, Bertino JR, Multidrug –resistance gene (p-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. Proc Natl Acad Sci USA 86:695-698,1989

47)Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesmann MM, Pastan I, Willingham MC. Immunohistochemical localization in normal tissues of different epitopes in the multidrug transport protein P170:evidence for localization in brain

capillaries and crossreactivity of one antibody with a muscle protein. *J Histochem Cytochem* 37:159-164,1989

48)Callen DF, Baker E, Simmers RN, et al. Localization of the human multiple drug resistance gene, MDR1, to 7q21.1. *Hum Genet* 1987;77:142-4

49)Silverman JA. Multidrug-resistance transporters. *Pharmaceut Biotech* 1999;12:353-86

50)Borst P. Introduction: multidrug resistance proteins. *Am Cancer Biol* 1997;8:131-4

51)Kwan P, Brodie MJ. Potential Role of Drug Transporters in the Pathogenesis of Medically Intractable Epilepsy *Epilepsia* 2005 ;46:224-235

52)Schinkel AH. P-glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 36:179-194, 1999

53)Schinkel AH, Wagenaar E, Mol Ca, and van Deemter L(1996) P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 97:2517-2524

54)Löscher W, Potschka H. Blood-brain barrier Active Efflux Transporters: ATP-Binding Cassette Gene Family *NeuroRx*:2005:2;86-98

55) Kwan and Brodie. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *EPilepsia* 46(2005), pp. 224-235.

56) Tishler DM, Weinberg KT, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in the brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 36:1-6,1995

57) Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier Mv, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common cause of refractory epilepsy. *Brain* 125:22-31,2002

58) Dombrowski, S.Y. Desai, M. Marroni, L. Cucullo, K. Goodrich, W. Bingamen, M.R. Mayberg. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy, *Epilepsia* 42 2001:1501-1506

59) E. Aronica, J.A. Gorter, M. Ramkema, S. Redeker, F. Oezbas. Expression and cellular distribution of multidrug resistance –related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 45;2004:441-451

60) Allen R. Wyler, F. Curtis Dohan, Jr., John B. Schweitzer, and Allen D. Berry . A Grading System for Mesial Temporal Pathology (Hippocampal Sclerosis) from Anterior Temporal Lobectomy. *J Epilepsy* 1992;5:220-225

61) Falconer MA, Taylor DC: Surgical treatment of drug resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance . *Arch Neurol* 19:353-361,1968

62) Brutun CJ: The neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy. New York : Oxford University Press, 1988

63)Harvey AS, Gratten –Simith JD. Febrile seizures and hippocampal sclerosis :frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood . *Pediatr Neurol* 1995;12:201-6

64)Gary W.Mathern, Thomas L.Babb, Barbara G.Vickrey, Maria Melendez and James K.Pretorius. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995;118:105-118

65)A.T.Berg, PhD;J.LAngfitt, PhD;S:Shinnar. How long does it tak efor partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003;60:186-190

66) Gray W.Mathern, Thomas L.Bab, Joao P.Leite, James K. Pretorius, Kristen M. Yeoman , Paula A. Kuhlman .The Pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res.*1996;26:151-161

67)Falconer MA. Genetic and related etyological factors in temporal lobe epilepsy. A review . *Epilepsia* 1971;12:13-31

68)Falconer MA.Discussion on the surgery of temporal lobe epilepsy : syrgical and pathologica aspects. *Proc Royal Soc Medicine* 1953;44:971-5

69) Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999;34:109-22

70) Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* 2002;11:77-84

71) Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier Mv, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common cause of refractory epilepsy. *Brain* 125:22-31,2002

72) Lazarowski A, Sevlever G, Taratuto A, Massaro M, Rabinowicz A. Tuberous sclerosis associated with MDR1 gene expression and drug-resistant epilepsy. *Pediatr Neurol* 21:731-734,1999

73) Sawchuk RJ, Elmquist WF. Microdialysis in the study of drug transporters in the CNA. *Adv Drug Deliv Rev* 45:295-307,2000

74) Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporter in the pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 301:7-14,2002

75) Seegers U, Potschka H, Löscher W. Lack of effects of prolonged treatment with phenobarbital or phenytoin on the expression of p-glycoprotein in various rat brain regions. *Eur J Pharmacol* 451:149-155,2002

76) Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, et al. Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glianeurol tumors. *Neuroscience* 2003;118:417-29