

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA
İLAÇ DIŞI TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZGE VURAL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYŞE SERDAROĞLU

ANKARA
NİSAN 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	52
BULGULAR	54
TARTIŞMA	61
SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	67
ÖZET	79
SUMMARY	81
ÖZGEÇMİŞ	83

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik İlaç
EEG	: Elektroensefalografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT	: Single Photon Emisyon Komputerize Tomografi
VNS	: Vagus Sinir Uyarımı
GABA	: Gama-aminobütirik asit
FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom sınıflaması	6
Tablo 2 : Epileptik sendromlar, ilgili konvulsif hastalıkların sınıflanması	7
Tablo 3 : Semiyolojik nöbet sınıflaması	8
Tablo 4 : Cerrahi tedavi edilebilir nöbet sendromları	26
Tablo 5 : Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme evreleri	31
Tablo 6 : Engel sınıflamasına göre postoperatif nöbet kontrolünün sınıflanması	42
Tablo 7 : Postoperatif nöbet kontrolünün sınıflanması (Wieser sınıflanması)	43
Tablo 8 : Hastaların genel özellikleri	55
Tablo 9 : Rezektif cerrahi uygulanan hastalarda etiyoloji	55
Tablo 10 : VNS uygulanan hastalarda etiyoloji	56
Tablo 11 : VNS ve rezektif cerrahi uygulanan hastaların geçirdikleri nöbet tipi sayısı	56
Tablo 12 : VNS uygulanan hastaların geçirdikleri nöbet tipi sayısı	57
Tablo 13 : VNS uygulanan 12 yaş ve altı hastaların nöbet kontrol yüzdesi	58
Tablo 14 : VNS uygulanan 12 yaş üstü hastaların nöbet kontrol yüzdesi	58
Tablo 15 : VNS uygulanan hastaların nöbet kontrol yüzdesi	59
Tablo 16 : VNS uygulanan hastaların izlem süresine göre nöbet kontrol yüzdesi	59
Tablo 17 : Rezektif cerrahi uygulanan hastaların postoperatif, Engel sınıflanmasına göre değerlendirilmesi	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	: Zor tedavi edilebilir epilepsilerde medikal ve cerrahi tedavilerin başarı oranları	25
Şekil 2	: Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirmenin hedefler	32
Şekil 3	: Subklaviküler bölgeye cilt altına yerleştirilen stimulator ve elektrodun cilt altı tüneline uzatılarak vagus sinirine yerleştirilmesi	47
Şekil 4	: Vagus sinir uyarım jeneratörü	48
Şekil 5	: Göğüs duvarında VNS jeneratör ve lead yerleşimi	48
Şekil 6	: VNS jeneratör modelleri	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, çocukluk çağında en sık görülen nörolojik bozukluklarından birisi olup beyinde değişik nedenlerle ortaya çıkan anormal elektriksel deşarjlar sonucu oluşan geçici serebral fonksiyon bozukluğudur. İki veya daha fazla ateş veya kafa travması gibi uyarıcı bir neden olmaksızın nöbet görülmesi durumunda epilepsi tanısından söz edilir (1-4). Epilepsi çocukluk döneminin nörolojik hastalıkları içinde en sık görülenlerinden biridir.

Epilepsi tedavisinde ilk seçenek antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımıdır. Yaşa, nöbet tipine ve EEG bulgularına göre farklı seçeneklerin olduğu birçok AEİ tek başlarına veya birkaç ilahtan oluşan kombinasyonlar halinde, genellikle en az iki yıl süreyle olmak üzere bazen daha uzun süreleri kapsayan dönemde, bazense ömür boyu kullanılmaktadırlar. Ancak bu tedavilere rağmen nöbetleri devam eden hastalara dirençli epilepsili hastalar denir. Tüm epilepsi hastalarının %20-25'ini oluşturur. Bu hastalarda birden çok ilaçla bile nöbet kontrolü sağlanamaz ve kötü prognoz söz konusudur (6). Bu hastalara epilepsi cerrahisi uygulanır. Epilepsi cerrahisi ile amaç; nöbet kontrolünde iyileşme sağlanması, yan etkileri en alt seviyeye indirmek, yaşam kalitesini daha iyi hale getirmektir (17).

Epilepsi cerrahisinin hedefi epileptojen dokunun uzaklaştırılması ile nöbet nedeninin ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bunu yaparken nöropsikolojik defisite neden olmamak gerekir. Bundan dolayı ameliyat öncesi dönemde invaziv ve invaziv olmayan detaylı incelemeler yapılır. Hasta bu incelemeler sonrası uygun cerrahi yöntem seçilerek opere edilir (42,43).

Postoperatif dönemde nöbet kontrolünün değerlendirilmesi yapılır. Bunun için çeşitli sınıfalama sistemleri kullanılır. En çok kullanılanı Engel sınıflamasıdır. (63).

Postoperatif nöbet kontrolü hastaya psikososyal açıdan olumlu etkide bulunur (71).

Rezektif cerrahi için uygun olmayan dirençli epilepsili hastalara fonksiyonel cerrahi uygulanır. Bu amaçla vagus sinir uyarımı (VNS) yapılmaktadır. Semptomatik jeneralize epilepsilerde, refraktor idiyopatik jeneralize epilepside, Lennox Gastaut epilepside VNS'nin efektif olduğuna dair kanıtlar vardır (72). Hastanın son iki yıl içerisinde status epileptikus geçirmemiş olması tedaviden optimal yaralanmayı sağlamaktadır. VNS ile çeşitli yan etkiler görülebilir. Yan etkiler stimulasyon akım şiddeti ile orantılıdır. Yüksek akım şiddetlerinde daha fazla yan etki görülmektedir.

Bu çalışmada, tüm epilepsi hastalarının yaklaşık % 20'lik kısmını oluşturan dirençli epilepsisi olan ocuk hastalarda rezektif ve fonksiyonel cerrahinin postoperatif dönemde nöbet kontrolüne etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepside tanımlar:

Beyin, milyarlarca nörondan oluşan, çok karmaşık bir yapıdır. Nöronların aktiviteleri genellikle çok iyi düzenlenmiştir ve kendini düzenleyen mekanizmalara sahiptir. Nöronlar, bilinç, hareket, konuşma, bellek, heyecan, vücudun duruş şekli gibi çok geniş bir işlev yelpazesinden sorumludurlar. İşlevler, beyin hücreleri ile vücudun bütün kısımları arasında akan çok küçük miktardaki elektrik yükleri sayesinde gerçekleştirilmektedir (3). Beyinde ani başlayan, motor, somatosensoryal, otonom, duygulanım veya diğer beyin fonksiyonlarında değişiklikler oluşur. Bu değişikliklere nöbet denir (1-4). Böyle bir olay beyin kendi yapısından kaynaklanabileceği gibi, kimi zaman da glukoz ya da oksijen eksikliği gibi çevresel nedenlerden de meydana gelebilir (4). Herhangi bir insan yaşantısının herhangi bir döneminde bir kez nöbet geçirebilir; ancak bu epilepsiye işaret etmez. Ancak beyinde, daha sonraki nöbetleri oluşturabilecek süregen bir yatkınlık var ve oluşan nöbet hastada nörobiyolojik, psikolojik, bilişsel ve sosyal sonuçlar doğuruyor ise "epilepsi" terimini kullanmak doğru olacaktır. Diğer bir deyişle iki veya daha fazla tetiklenmemiş nöbet geçirme epilepsi olarak tanımlanmaktadır (1). Epileptik sendrom ise kendine özgü nörolojik ve elektroensefalografik (EEG) bulgular ile karakterize belirti ve semptomlar kümesidir.

2.1.2. Epilepsi epidemiyolojisi:

Nöbet çocukluk çağıının en sık karşılaşılan ve en çok korkulan nörolojik bozukluklarından biridir. Yaşamı boyunca bir kişinin nöbet geçirme olasılığı % 9, epilepsi tanısı alma olasılığı ise % 3 iken toplumdaki epilepsi prevalansı % 1 olarak bildirilmektedir (2). Türkiye'de 0-16 yaş çocukları içeren bir çalışmada epilepsi prevalansı % 0,8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada epilepsisi olan çocuklarda erkek/kız oranı 1,4 olarak saptanmıştır (2). Her yıl 150.000 çocuk tetiklenmemiş ilk nöbet atağını geçirmekte ve bu çocukların 30.000 kadarında nihayetinde epilepsi gelişmektedir. Dünya çapında on beş yaşın altında olan epilepsi hastaları tüm epileptik popülasyonun % 25'ini kapsamaktadır (4).

2.1.3. Epilepsi patofizyolojisi:

Beyin, milyarlarca nörondan oluşan, çok karmaşık bir yapıdır. Mevcut nöronal ağda eksitator ve inhibitör özellik taşıyan mekanizmalar dengeli olarak çalışmaktadır. Nöbet durumunda eksitator ve inhibitör güçlerin dengesi eksitasyon lehine bozulmaktadır. Bu duruma eksitator yapıların, artmış deşarjı sonucunda baskın hale gelmesi yol açabileceği gibi inhibitör deşarjların etkisinin azalması da neden olabilmektedir. Sonuçta ani olarak hipereksitabilite ortaya çıkmaktadır ve bu eksitasyon hipersenkron şekilde sürmektedir. Gama-aminobütirik asit (GABA) beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. Glutamat ise beyindeki ana eksitator nörotransmitterdir. Çeşitli reseptörler aracılığıyla etki eden bu nörotransmitterleri salgılayan nöronlardan başlayarak, etki ettikleri reseptörler ve reseptör

aktivasyonu sonrasında hücre zarında ve içinde meydana gelen ve çeşitli proteinlerin aracılık ettiği olaylara kadar birçok noktada defekt bulunabilmektedir. Sonuç olarak defektif GABAerjik mekanizma inhibisyonun azalmasına; artmış glutamaterjik mekanizmalar ise eksitasyonun artmasına neden olarak dengenin eksitasyon lehine bozulmasına yol açmaktadır. Bu mekanizmalar sonucunda nöronların membran potansiyelleri bozulmakta, bu nöronlar normalden daha kolay depolarize olmakta, bir başka deyişle nöronda deşarj ve eksitasyon eşiği düşmektedir (5,6).

2.1.4. Epilepside sınıflama:

Nöbetler temel olarak parsiyel ve jeneralize nöbet olmak üzere iki ana sınıfta incelenirler. Uluslararası epilepsi ile savaş derneği epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırmasını ilk kez 1981 yılında yapmış, epilepsi ve epileptik sendromları ise 2001 yılında tekrar gözden geçirerek sınıflandırmıştır (Tablo 1, 2).

Tablo 1: Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendrom sınıflaması (7,8)

Parsiyel Konvulsiyonlar

Basit parsiyel (bilincin normal olması)

- Motor
- Sensoral
- Otonomik
- Psşik

Kompleks parsiyel (bilincin bozulduğu)

- Basit parsiyel, bilinç bozukluğunun takip etmesi
- Bilinç bozukluğunun baştan beri olması

Parsiyel başlayıp sekonder jeneralizeye dönüşen konvulsiyonlar

- Basit parsiyel başlayıp jeneralize olan
- Komplaks parsiyel başlayıp jeneralize olan
- Basit parsiyel başlayıp kompleks parsiele dönüşen

Jeneralize konvulsiyonlar

- Absans nöbetler
- Tipik
- Atipik
- Myoklonik
- Klonik
- Tonik
- Tonik-klonik
- Atonik

Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Tablo 2: Epilepsi, epileptik sendromlar ve ilgili konvulsif hastalıkların sınıflandırılması (7,8)

1. Fokal (Lokal, parsiyel) Epilepsi ve Sendromlar

İdiopatik

Benign çocukluk çağı epilepsisi

Çocukluk çağı epilepsisi

Primer okuma epilepsisi

Semptomatik

Kronik progresif epilepsia parsiyalis continua

Temporal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi

Parietal lob epilepsisi

Oksipital lob epilepsisi

Kriptojenik

2. Jeneralize Epilepsi ve Sendromlar

İdiopatik

Benign neonatal familyal konvulsiyonlar

Benign neonatal konvulsiyonlar

Benign myoklonik epilepsi

Çocukluk çağı absans epilepsisi

Kriptojenik veya semptomatik

West sendromu

Lennox-Gastaut sendromu

Myoklonik astatik konvulsiyonla seyreden epilepsiler

Myoklonik absansla seyreden epilepsiler

Semptomatik

Erken myoklonik ensefalopati

Erken infantil epileptik ensefalopati

Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

Spesifik sendromlar

Hastalıklarla komplike olmuş epileptik konvulsiyonlar

3. Jeneralize ve fokal olarak tanımlanamayan epilepsi ve sendromlar

Jeneralize ve fokal konvulsiyonla seyreden

Neonatal konvulsiyonlar

İnfant dönemin ciddi myoklonik konvulsiyonları

4. Özel sendromlar

Tek nöbetler veya tek status epileptikus

Metabolik veya toksik olaylarla görülen nöbetler

Epilepsinin semiyolojik sınıflandırılması Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Semiyolojik nöbet sınıflaması (9)

Aura

Somatik duyusal aura

Görsel aura

İşitsel aura

Koku aurası

Tat aurası

Otonomik aura

Abdominal aura

Psişik aura

Otonomik nöbet

Diyaleptik nöbet

Tipik diyaleptik nöbet

Motor nöbet

Basit motor nöbet

Myoklonik nöbet

Tonik nöbet

Epileptik spazm

Klonik nöbet

Tonik-klonik nöbet

Versif nöbet

Karmaşık nöbet

Hipermotor nöbet

Otomotor nöbet

Jelastik nöbet

Özel nöbetler

Paroksismal olay

2.1.4.1. Parsiyel epilepsiler

Parsiyel nöbetler tek bir serebral hemisferden köken alır. Bu tip nöbetler fokal ya da lokal nöbet olarak da tanımlanır. Parsiyel nöbetler kaynaklandıkları anatomik bölgeye göre değişik klinik ve EEG bulguları gösterir. Parsiyel nöbet sırasında hastalar bilincini kaybediyor ise kompleks parsiyel, eğer kaybetmiyor ise basit parsiyel nöbet denir (4,8,10). Basit parsiyel nöbetler sıklıkla anormal motor aktivite şeklindedir. Otonomik, somatosensoryal ve psişik semptomlar da ortaya çıkabilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin hemen öncesinde hastalar anormal algı veya halüsinasyonlardan oluşan değişik bir duygu durumu yaşarlar. Buna aura denir. Kompleks parsiyel nöbetler otomatizmalarla beraber seyredebilir. Çiğneme, yalanma, yutkunma, bir şey arar gibi şaşkın bakınma görülebilir (4). Bazen basit veya kompleks parsiyel şeklinde başlayan bir nöbet tüm beyne yayılabilir. Bu durum sekonder jeneralizasyon olarak bilinmektedir (10).

2.1.4.2. Jeneralize epilepsiler

Jeneralize nöbetler tüm beyne yayılırlar. Jeneralize nöbetler her iki serebral hemisfer boyunca, nöronların eş zamanlı aktivasyonu neticesinde oluşur (4). İdiopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılır. İdiopatik jeneralize epilepsilerde genetik yatkınlık sıklıkla izlenir. Semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetler bilinen bir patolojiye ikincil olarak ortaya çıkar ve elektroensefalografik bulgular daha irregüler ve hasta klinik belirtileri de daha atipiktir. Nöbetler çoğu zaman spontan olarak bazen de hiperventilasyon ve fotik

stimulasyonla aktive olurlar. Jeneralize nöbetlerin absans, myoklonik, atonik, tonik, klonik, ve tonik-klonik tipleri mevcuttur (8,10).

2.1.5. Epilepsi Tanısı:

Tanıda en önemli adım, ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde öykü alınmasıdır. Nöbet bir semptom olarak değerlendirilmeli ve neden olabilecek faktörler açısından sorgulanmalıdır. Sistemik ve nörolojik muayenede etyolojiye yönelik ipuçları yakalanmaya çalışılmalıdır. Tam kan sayımı, rutin biyokimya, amonyak çalışılmalı, olası enfeksiyon odağı için araştırma yapılmalı ve gerekirse beyin omurilik sıvısı değerlendirilmelidir. Görüntüleme; kafa içi tümör, travmatik hematoma, ödem, infarkt ve kanama gibi vasküler lezyonlar, apse, lokal veya yaygın atrofiler, hidrosefali ve malformasyonların tanısı için gereklidir.

Klinik olarak epilepsi düşünülen hastaların EEG kayıtlarının yapılması gerekir. EEG nöbet tipini ve sendromunu ayırt etmede yardımcı olur. Antiepileptik ilaç seçimini ve prognoz öngörüsünü kolaylaştırır. Nöbetlerin fokal veya jeneralize doğasını, idiyopatik veya semptomatik olup olmadığını, spesifik bir epileptik sendromunun parçası olup olmadığını ortaya koymamıza yardımcı eder. EEG’de izlenen epileptiform aktivite, epilepsi için özgündür ancak duyarlı değildir, çünkü geçici bilinç kaybı durumları veya diğer paroksizmal olaylar klinik olarak epilepsiye benzer özellikler gösterebilir. EEG’nin epilepside duyarlılığı % 25-56 arasındadır. Özgünlüğü ise daha iyi olmakla birlikte % 78-98 arasında değişkenlik gösterebilir. Anamnezin yeterli bilgi vermediği, rutin EEG kayıtları

ile sonuç alınamayan ve klinik olarak tanıda zorluk çekilen hastaların tanısının konulmasında uzun süreli video EEG monitörizasyon kullanılabilir (14).

2.1.6. Epilepside uzun süreli tedavi ve prognoz:

Epilepsi tanısını koymadan önce gerçek nöbet ile nöbeti taklit eden durumlar birbirinden ayırt edilmeli, nöbet ise etiyolojik faktör tesbit edilmeli, klinik sınıflama yapılmalı, EEG bulguları doğru bir şekilde değerlendirilmeli; eğer tedavi başlamak için gerekli şartlar oluştu ise hastaya uygun antiepileptik ajan uygun dozda başlanmalıdır.

İlk tetiklenmemiş epilepsi atağından sonra tedaviye başlanıp başlanılmaması konusundaki kanaat birçok faktöre bağlıdır. Medikal yönden bakıldığında tedavi, nöbetin tekrarlama riskini kısa vadede azaltmakla beraber (ilk nöbet sonrası 1-2 yıl arası) epilepsinin uzun dönem seyrini değiştirmemektedir (13). Ayrıca ilaç başlamaya karar verirken antiepileptik ilaçların yan etkileri, hasta ve yakınlarının nöbet ya da kronik ilaç kullanımına karşı psikolojik tutumları da göz önünde bulundurulmalıdır.

İlk nöbet sonrası hastaların % 40-50'sinde nöbet tekrar etmektedir. Nöbeti tekrar eden hastaların % 80-90'ı ikinci tetiklenmemiş nöbet atağını, ilk nöbeti takip eden 2 yıl içerisinde geçirmektedirler. Tekrar riski, anormal EEG bulguları olan veya semptomatik nöbeti olan hastalarda en yüksektir (14). Tedaviye başlama kararı alınırken hastanın yaşı, nöbet tipi, komorbid faktörler ve nöbetin tekrarlama riski göz önünde bulundurulmalıdır (15). Tedaviye başladıktan sonra

2-4 yıl nöbet geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekir. Böyle bir yaklaşımla % 70 oranında başarı sağlanmaktadır. Tedavinin 5 yıla kadar uzun devam edilmesinin bu başarı oranını etkilemediği gösterilmiştir (16).

Epiepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu faktörler; generalize konvülziyon olması, nöbetlerin başlama yaşının 10-12 yaştan önce olması, nörolojik muayenenin normal olması ve tedaviyle EEG'deki diken deşarjların düzelmesidir. Bu faktörlerin her birinin katkısı farklı olup, bu olumlu faktörlerden hiçbirini taşımayan hastalarda tedavi başarısı % 20-30'a kadar düşmektedir (12).

Prognostik açıdan kabaca epilepsi hastaları dört ana gruba ayrılabilir. Birinci grupta birkaç yıl içinde iyileşen ve ilaç tedavisinin şart olmadığı iyi seyirli epilepsi hastaları (benign rolandik epilepsi vs.) yer alır ki bunlar tüm epilepsi hastalarının % 20-30'unu oluştururlar . İkinci grubu ilaca cevap veren epilepsi hastaları oluştururlar ki bunlar tüm epilepsi hastaları içinde % 30'luk bir paya sahiptirler, ilaçla kolaylıkla kontrol altına alınırlar ve birkaç yıl içinde spontan remisyona ulaşırlar. Üçüncü gruptaki hastalar tüm epilepsi hastalarının % 20'sini oluşturan ilaç bağımlı epilepsi hastalarıdır. İlaçla kontrol altına alınabilen nöbetleri mevcuttur fakat kendiliğinden iyileşme göstermezler. İlaç kesilince nöbetleri tekrar eder ve yaşam boyu ilaç kullanmaları gerekir (juvenil miyoklonik epilepsi, semptomatik fokal epilepsi). Dördüncü ve son grupta ise dirençli epilepsi hastaları mevcuttur. Katlanabileceği en yüksek dozlara yavaşça çıkıldıktan sonra en az iki ilacı tek olarak alan veya ikili antiepileptik almasına rağmen nöbetleri devam eden hastalar dirençli epilepsili hastardır. Dirençli epilepsisi olan hastalarda yeni antiepileptik ilaçlar ilave edildiğinde hastaların nöbetlerinde %50

den fazla azalma %60' ından fazlasında görülür. Bu hastalarda çoklu ilaç kullanımı gereklidir ve yan etkileri en az seviyede tutarken nöbetlerin azaltılması hedeflenmelidir. İlaç birliktelikleri ile yan etkiler, ilaç etkileşimleri var olan hastalıklar ve daha önce kullanılmış olan antiepileptik ilaçlar düşünülerek düzenlenmelidir. İkinci bir antiepileptik ilavesi de aynen ilk antiepileptik gibi yavaşça yapılır. Son doza haftalar veya aylar içinde çıkılır. Parsiyel ve jeneralize nöbetleri olan dirençli hastalarda eski antiepileptik ilaçla nöbet kontrolü sağlanamazsa yeni antiepileptik ilaçlar denenir. Yeni ilaç yükseltilirken eski ilaç azaltılarak kesilir (11). Dirençli epilepsili hastalar hastaların % 13-20'sini oluştururlar. Bu hasta grubunda birden çok ilaçla bile nöbet kontrolü sağlanamaz ve kötü prognoz söz konusudur (6).

2.1.7. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar (16):

2.1.7.1. Karbamezepin

Bu ilaç jeneralize tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerin tedavisinde etkilidir. Karbamazepin fenitoin gibi sodyum bağımlı kanalları bloke ederek depolarizasyon bağımlı kalsiyum alımını azaltarak nöronların tetiklenmiş ardı sıra ateşlenmelerini azaltır. Özellikle tedavinin ilk 3 ayı boyunca önemli lökopeni ve hepatotoksisite nadiren oluşabilir. Bu nedenle bu dönemde tam kan sayımı ve AST ve ALT seviyelerine aylık olarak bakılmalıdır, ancak karaciğer fonksiyon test sonuçları ve rutin kan sayımı normal olmasına rağmen ciddi idiyosenkrazik ilaç reaksiyonu oluşabilir. Daha sonraki laboratuvar testleri yan etkilere ait belirti

ve bulguların varlığında yapılır. Eritromisin ve karbamazepin birlikte dikkatle kullanılmalıdır, çünkü iki ilaç karaciğerde metabolizma için yarışır. Plazma karbamazepin konsantrasyonu fenitoin, fenobarbital ve valproik asitle düşer. Karbamazepinin aktif metaboliti olan karbamazepin-10,11-epoksit özellikle ilaç rejimine valproik asit eklendiğinde karbamazepin ilaç seviyeleri terapötik düzeyde olsa da toksisiteye neden olabilir. Bu ilacın yan etkisi olarak hiponatremi de bildirilmiştir.

2.1.7.2. Fenobarbital ve Primidon

Bunlar nispeten güvenilir antikonvülzanlardır. Özellikle jeneralize tonik-klonik nöbetlerde faydalıdır. Ancak çocukların yaklaşık %25 inde bu ilaçlarla önemli davranış değişiklikleri olur. Ayrıca fenobarbitalin uzun süreli tedavi alan çocukların bilişsel performansını kötü yönde etkileyebileceği yönünde kanıtlar vardır. Valproik asit fenobarbitalin metabolizması ile çakışır ve fenobarbitalin plazma seviyesini artırarak rutin günlük dozlarda toksisiteye neden olur. Fenobarbital GABA reseptörleri üzerine etkilidir. Klor kanalının açık kalma süresini uzatır. Plazma yarı ömrü 48-150 saattir. Primidonun plazma yarı ömrü 10-21 saattir.

2.1.7.3. Fenitoin

Sodyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir. Fenitoin primer ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler, parsiyel nöbetler ve status epileptikusta kullanılır. Plazma yarı ömrü 7-24 saattir. Fenitoinin birçok ilaçla etkileşimi vardır. Birlikte kullanıldığı antikonvülzanların düzeyini artırabilir veya azaltabilir.

2.1.7.4. Valproik asit

Geniş spektrumlu bir antikonvülzandır. Voltaja bağlı sodyum kanallarını bloke eder ve kalsiyuma bağlı potasyum iletkenliğini artırarak etki gösterir. Eliminasyon yarı ömrü 6-16 saattir. Bu ilaç birçok nöbet tipinde kullanılır, bunlar arasında jeneralize tonik-klonik, absans, atipik absans ve miyoklonik nöbetler yer alır. Nadiren davranış değişikliğine neden olur ama hafif gastrointestinal rahatsızlık, alopesi, tremor, hiperfaji yapabilir. Valproatın nadir ama ciddi olan iki yan etkisi Reye benzeri sendrom ve geri dönüşümsüz hepatotoksisitedir. Çocukların küçük bir grubunda ilerleyici letarji ve koma ile serum amonyağında artış ve serum karnitin seviyelerinde düşüş görülür. Valproik asit karnitin metabolizmasını bloke edebilir, bu hastalarda bilinç durumunda değişiklik olur. Valproik asitin kesilmesi birkaç gün içinde düzelme ile sonuçlanır.

İki yaşından küçük olan ve sebebi bilinmeyen nöbeti olan çocuklarda valproik asit tedavisine başlamadan önce altta yatan metabolik hastalığa yönelik tarama testleri yapılmalıdır.

2.1.7.5. Vigabatrin

GABA transaminaz reseptörüne bağlanarak GABA seviyelerini artırır ve nörotransaminasyonun inhibisyonuna neden olur. İlaç özellikle tuberoskleroza olan infantil spazmlı çocukların tedavisinde etkilidir. Vigabtrin ayrıca kontrolü güç nöbetlerde ek ilaç olarak kullanılır. Plazma yarı ömrü 5-8 saattir. Vigabatrin plazma fenobarbital ve fenitoin seviyelerinde düşüşe neden olabilir. Görme alanında daralma yaptığı da bildirilmiştir

2.1.7.6. Okskarbazepin

Etki mekanizması açısından karbamazepine benzer. Erişkin ve çocuklarda parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak faydalıdır. İlacın yarı ömrü 2 saattir. Karbamazepine karşı alerjik reaksiyonu olan hastaların %30 unda okskarbazepine karşı da reaksiyon olur. Hiponatremi hastaların % 2.5 inde görülür.

2.1.7.7. Etosüksimid

Antikonvülzan etkisini talamokortikal devre ile ilişkili kalsiyum kanallarını bloke ederek gösterir. Etosüksimid tipik absans epilepsi tedavisinde etkilidir ve yarılanma ömrü 60 saattir. Fenobarbital veya pirimidon ile birlikte kullanıldığında etosüksimid bu antikonvülzanların serum seviyelerini düşürebilir.

2.1.7.8. Lamotrijin

Bir fenotiyazin bileşenidir. Kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak kullanılır. Lennox-Gestaut sendromu ve jeneralize absans nöbetleri olan bazı çocuklarda monoterapide de etkilidir. Farmakolojik çalışmalar ilacın nöronal membranları stabilize etmek ve glutamat başta olmak üzere nöronal salınımı inhibe etmek üzere, voltaja hassas sodyum kanalları üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 22-37 saattir. Sık görülen yan etkiler arasında bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, diplopi ve ataksi yer alır. Hastaların yaklaşık %3 ünde makülopapüler cilt döküntüsü görülür. Steven-Johnson sendromu, anjiyoödem veya toksik epidermal nekrolizis nadiren oluşur. Özellikle valproat ile birlikte kullanıldığında genellikle tedavinin ilk ayında görülür. Bu cilt hastalıkları ölümcül olabileceğinden antikonvülzan hemen kesilmelidir.

2.1.7.9. Gabapentin

Dirençli kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbeti olan hastalarda kullanılır. Etki mekanizması nöronal membranlara ilacın bağlanması (glutamat sinapsları) ve beyin GABA döngüsünü artırması üzerindendir. Gabapentinin plazma yarı ömrü 5-7 saattir. İlaç gastrointestinal kanaldan hızla absorbe olur. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve metabolize olmaz. Gabapentinin önemli bir ilaç etkileşimi yoktur. Doza bağlı merkezi sinir sistemi yan etkileri nispeten yoktur. On iki yaş ve üzeri çocuklarda tavsiye edilir.

2.1.7.10. Topiramat

Antikonvülzan etkisini voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek gösterir. Bu ilaç sekonder jeneralize olan veya olmayan dirençli kompleks parsiyel nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılır. Eliminasyon yarı ömrü 21 saattir. Fenitoin, karbamazepin ve valproik asit topiramatın konsantrasyonunu azaltabilir.

2.1.7.11. Levetirasetam

Etki mekanizması bilinmemektedir. Parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak kullanım endikasyonu vardır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 8 saattir.

2.1.7.12. Zonisamid

Parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak faydalıdır ve miyoklonik sendromlar için de yararlı olabilir ama etki mekanizması belli değildir. Tek ilaç olarak yarı ömrü 60 saattir; karaciğerde metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında yarı ömrü 30 saate iner. Zonisamid renal taş oluşumuna da neden olur.

2.1.7.13. Tiagabin

Tiagabin nöroinhibitör nörotransmitter olan GABA'nın nöronal ve glial hücrelere alımını bloke ederek nöbet aktivitesini inhibe eder. Bu ilaç kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak etkilidir.

2.1.7.14. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

İnfanıl spazm tedavisinde tercih edilir. Doz ve tedavi süresi kesin değildir.

2.1.7.15. Benzodiazepinler:

Benzodiazepinler antikonvülzan aktivitesini özel bir GABA kısmına bağlanıp klor kanalının açılma sıklığını artırarak gösterir.

İntravenöz diazepam ve lorazepam gibi ilaçlar status epileptikusun başlangıç tedavisinde kullanılır. Rektal diazepam jelin çocuklarda akut tekrarlayan nöbet ataklarını durdurmak için etkin ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Klonazepam Lennox-Gastaut sendromu, miyoklonik , akinetik ve absans nöbetlerin tedavisinde faydalıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 18-50 saattir. Klonazepam birlikte kullanıldığında serum fenitoin konsantrasyonunu artırabilir ve diğer merkezi sinir sistemi depresanı ilaçlarla birlikte kullanıldığında merkezi sinir sistemi depresyonunu artırır. Nitrazepam miyoklonik nöbetlerin tedavisinde faydalıdır. Eliminasyon yarı ömrü 18-57 saattir. İlaç diğer depresan

ilaçlarla birlikte kullanıldığında merkezi sinir sistemi depresyonunu artırabilir. Klobazam kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek ilaç olarak endikedir. Yarılanma ömrü 10-30 saattir. Klobazam birlikte kullanıldığında karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve valproik asitin serum ilaç seviyelerini artırabilir.

2.1.7.16. Ketojenik Diyet

Özellikle kompleks miyoklonik epilepsi ile ilişkili tonik-klonik konvülsiyonları olan çocuklar için inatçı nöbetlerin tedavisinde kullanılmalıdır. Bu diyet ayrıca pirüvat dehidrogenaz eksikliği ve glukoz taşıyıcı protein eksikliği olan bebeklerde primer tedavide kullanılır. İki yaş altında epilepsisi olan bebeklerde güvenilir ve etkin gibi gözükmemektedir. Diyet, karbonhidrat ve protein miktarını kısıtlar ve kalorinin çoğu yağdan alınır. Diyet yiyeceklerle dolu olduğu ve hazırlanması zaman aldığı için her aile tarafından kabul edilmez. Bazı çocuklar daha serbest bir ketojenik diyetle cevap verir. Bu diyetle önceki diyetin yüksek yağ içeriği için orta zincirli trigliseritler kullanılır. Ketojenik diyetin etki mekanizması bilinmemekle birlikte ketoz sonucu yükselen beta hidroksibütirat ve asetoasetat seviyelerine bağlı antikonvülzan etki görüldüğü yönünde bazı deliller bulunmaktadır. Ketojenik diyetle valproik asit kullanımı kontrendikedir, çünkü hepatotoksisite riski artar.

2.2. Epilepsi Cerrahisi

2.2.1. Tanımlama

Epilepsi cerrahisi tanımı ile tedaviye dirençli bir epilepsi olgusunda uygulanan beyin cerrahisi operasyonu anlaşılmaktadır. Bu girişimin hedefleri:

1) Nöbet kontrolünde iyileşme sağlanması, ideal olarak nöbetlerin ortadan kaldırılması

2) Yan etkileri en alt seviyeye indirmek

3) Yaşam kalitesini daha iyi hale getirmek (17).

Epilepsi cerrahisinin elektif bir uygulama olması dolayısıyla yaşam kalitesi ve nöbet kontrol beklentisi özellikle yüksek olmaktadır.

2.2.2. Epilepsi cerrahisi: Önem ve gereksinimi

Epilepsi cerrahisinin etkinliği ve güvenliğinin, farmakoterapi ile karşılaştırılması için ‘American Academy of Neurology’ ile birlikte ‘American Epilepsi Society’ ve ‘American Association of Neurological Surgeons’ tarafından kritik bir değerlendirme yapılmış ve bu pratik kılavuz klinik nörologların kullanımına sunulmuştur (18). Bu konu ile ilgili literatürler 1990 yılından bu yana sistematik olarak analiz edilmiştir. Temporal lob epilepsisi nedeni ile cerrahi tedavi uygulanmış hasta grubunda randomize ve kontrollü olarak yürütülen çalışma sonucunda cerrahi tedavi sonuçlarının, medikal tedaviye göre belirgin

üstünlüğü ortaya konmuştur (19). Burada cerrahi grupta randomize edilen hastaların bir yıl sonraki kontrollerinde nöbetlerin ortadan kalkması %58 oranında iken aynı dönemde medikal tedavi grubunda %8 olarak saptanmıştır. Bu sayede cerrahi uygulanan hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme oluşmuş ve sosyal bütünleşme oranları yükselmiştir. Cerrahi mortaliteye rastlanmamış olup, cerrahi morbidite çok düşük olarak saptanmıştır. Temporal rezeksiyon yapılan hastalarda da benzer sonuçlar çıkmıştır. Bu sonuçlardan dolayı komisyon tedaviye dirençli temporal lob epilepsileri olan hastaların cerrahi tedavi öncesi epilepsi cerrahisi uygulanan merkezlere epilepsi cerrahisi değerlendirmesi için tanısal amaçlı olarak sevk edilerek incelenmesini önermektedir. Ekstratemporal bölgeden kaynaklanan epilepsisi olan hastalarda böyle bir nihai karar verilmemiştir (18).

2.2.3.Epilepsi cerrahisi kimlere uygulanmalıdır?

Epilepsi cerrahisi uygulanması için aşağıdaki iki şartın olması zorunludur:

- 1) İlaç tedavisine dirençli epilepsi varlığı
- 2) Hastanın cerrahi tedavi edilebilir bir epilepsi sendromunun olması

2.2.4. Medikal tedaviye direnç

Literatürde yer alan çalışmalarda tedaviye dirençli epilepsinin konsensusa varılmış bir tanımına rastlanmamaktadır. Farklı çalışmalarda uygulanan tedavi yöntemi, ilaçların sayısı ve süresi ile nöbetlerin sıklığı ve gözlem süreleri arasında geniş farklılıklar görülmektedir (20-22). Bu duruma hasta popülasyonundaki çeşitlilik ve epilepsi sendromunun heterojenik özellikleri sebep olmaktadır.

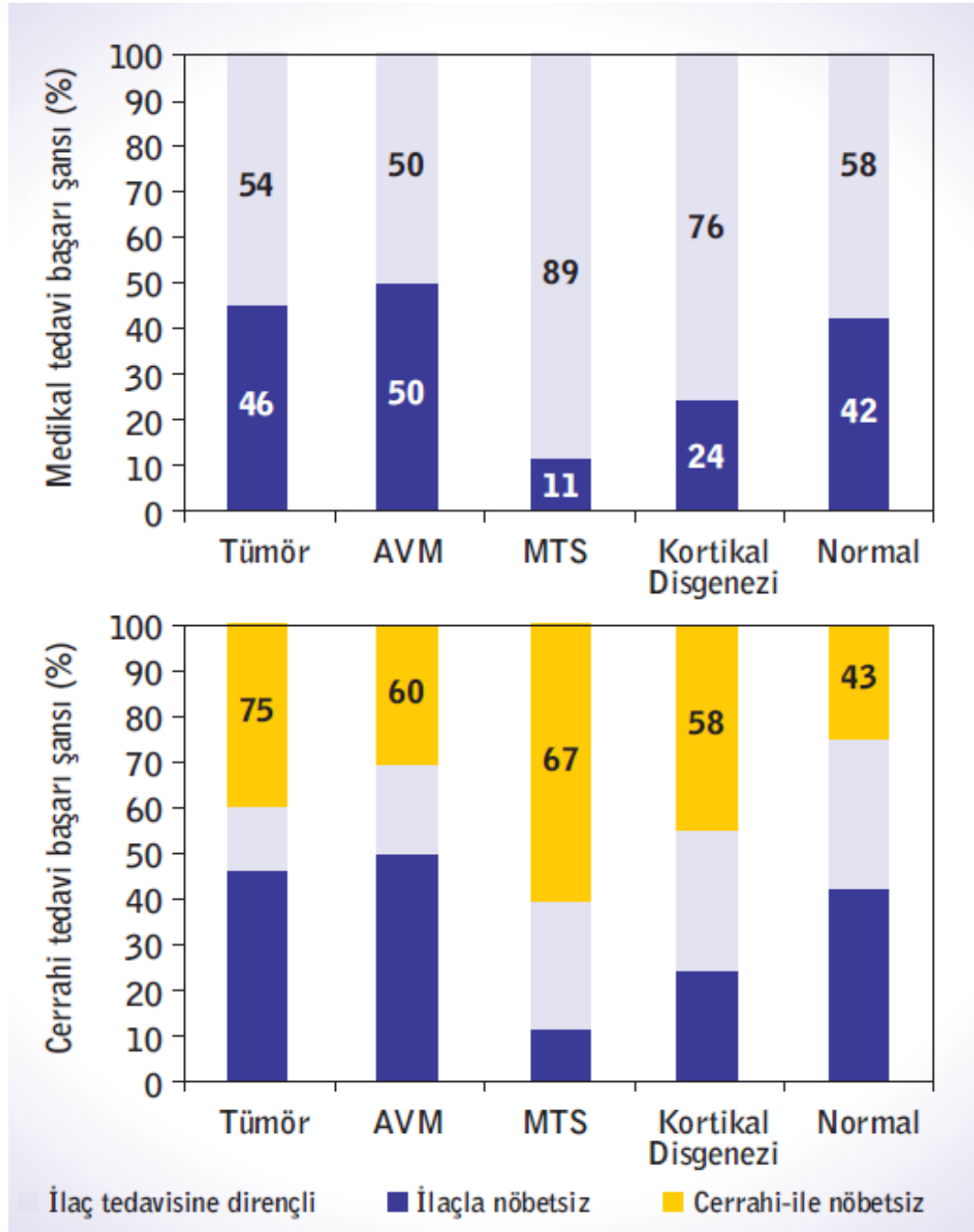
Epilepsi cerrahisi aday hastaların tedaviye dirençli olduklarını öngören ve günümüzde pek çok otorite tarafından kabul görmüş olan düzenleme; ardışık iki yeterli monoterapi sürecinden ve ayrıca bunu izleyen bir kombinasyon tedavisinden fayda sağlanamamış olunması şeklindedir (23-25). Bu tedavi uygulamaları neticesinde görülen nöbet frekansları birbirinden farklılık göstermekte olup yeni bir çalışmada son iki yıllık süreçte ortalama nöbet sayısı en az 20 nöbet olarak belirtilmiştir (26,27). Bununla birlikte şüphesiz hastayı olumsuz etkileyen nöbet frekansı her kişi için farklı olup hastanın sürdürdüğü yaşam şekli ile ilişkilidir. Bu bağlamda başarılı sonuç alınması beklenen epilepsi cerrahisi hastaları için tüm bu söz konusu özelliklerin dikkate alınması gereği vardır. Bunların dikkate alınması sonucu başarı şansı yüksek olan ve nöbetlerin iyileşmesi beklenen hastaya rahatlıkla cerrahi önerilebilir. Bunun tersinin söz konusu olduğu aşırı derece yüksek nöbet frekansı varlığı ve başarı şansının düşük görüldüğü kompleks durumlarda bile nöbet frekanslarının azaltılmasına yönelik palyatif girişimler yapılabilir.

Antiepileptik tedavinin yan etkilerinin de mutlaka dikkate alınması gereklidir. Bunlar birçok vakada hastanın yaşam kalitesine nöbet frekansından daha fazla etki etmektedirler (28,29). Bu ilişkiye rağmen bilinmesi gereken; epilepsi cerrahi girişiminin amacının nöbetleri ortadan kaldırmak veya azaltmak olduğu ama antiepileptik tedavinin kesilmesi olmadığıdır. Yinede başarılı seyreden bir epilepsi cerrahisinde, tedavi sonrası vakaların bir çoğunda antiepileptik dozu belirgin derecede azaltılabilmektedir.

2.2.5. Cerrahi tedavi edilebilir epilepsi sendromu

Cerrahi epilepsi tedavisi için gerekli olan bir diğer durum; hastanın tam anlamı ile cerrahi tedaviden fayda görebilecek epilepsi sendromuna sahip olmasıdır. Bu durumda hastanın tedaviye dirençli olduğu ve hatta tedaviye rağmen hastalıkta artış olması ve cerrahi girişim ile yüksek oranda nöbetten yoksunluk veya azalma ihtimali bulunduğunun yeterli öngörülmesi zorunludur. Farklı epilepsi sendromlarının süreçleri, uygun antikonvülzan tedavileri önceki yıllarda tam anlamı ile incelenmiş olup, bunların ışığında hastalıkların erken dönemlerinde uzun dönem prognozu konusunda doğru kanıya varmak mümkündür. Teşhiste temel olarak mevcut yapısal lezyonun ve bunun prognozla ilişkisinin önemi vardır (Şekil 1). Bahsedilen epilepsi sendromlarından yüksek oranda medikal tedaviye dirençli olanların bir çoğunda cerrahi tedavi ile iyi prognoz mevcuttur (30-35). Esas olarak cerrahi tedavi edilebilir epilepsi

sendromları 3 gruba ayrılabilir (Tablo 4). Aşağıda cerrahi tedavi edilebilir epilepsi sendromlarından önemli olanlara örnek olarak değinilmiştir.



Şekil 1. Zor tedavi edilebilir epilepsilerde medikal ve cerrahi tedavilerin başarı oranları (Üst [32] den alıntı; alt [36] dan alıntı).

Tablo 4. Cerrahi tedavi edilebilir epilepsi sendromları

Fokal patolojileri olan ve sınırlı rezeksiyon uygulanması olası epilepsiler:

- Mezial temporal lob epilepsisi
- Kortikal gelişimsel malformasyonlar
- Düşük gradeli tümörler
- Postenfeksiyöz değişiklikler
- Travma sonrası değişiklikler
- Normal MRG'si olan fokal epilepsiler

Yaygın, çoğunlukla multilobüler rezeksiyon veya hemisferektomi gerektiren epilepsiler:

- Geniş kortikal gelişimsel malformasyonlar
- Beynin diğer gelişimsel kusurları
- Pre ve postnatal geniş vasküler lezyonlar
- Hemikonvulziyon-hemipleji-epilepsi sendromu
- Rasmussen ensefaliti

Bağlantı kesilme operasyonunun yarar sağladığı epilepsiler:

- Lennox-Gastaut Sendromu esnasındaki düşme nöbetleri
- Landau-Kleffner Sendromu

2.2.5.1. Mezial temporal lob epilepsisi

Mezial temporal epilepsisi, epilepsi formlarının tümü içerisinde en sık rastlanandır. Patolojik-anatomik etken olarak mezial temporal skleroz görünmektedir. Hastalık tipik olarak 5 yaş altı çocuklarda görülen komplike febril nöbetler, travma, hipoksi ve intrakraniyal enfeksiyonlar gibi olaylarla başlar. Bunu nöbetlerden yoksun bir dönem takip eder (latent period). Afebril nöbetler hayatın ilk dekadının ikinci yarısında veya daha sonra görülmeye başlar. Nöbetler ilk başlarda iyi kontrol edilebilmektedir (sessiz period) , hastaların %70-90 ında daha sonraki dönemde tedaviye refrakter epilepsi gelişmektedir. Nöbet formları olarak auralar (vakaların %90 ında; epigastrik aura ve affektif aura bunlar içinde en sık olarak görülenlerdir), fokal- kompleks temporal lob nöbetleri ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler (31-37).

İnteriktal EEG de bölgesel temporal intermittan (ritmik) yavaşlamalar ve dikenler görülür (ön temporal bölgesel). MRG tetkikinde ise hipokampal atrofi (T1 ağırlıklı sekanslarda), hipokampal skleroz ile uyumlu hiperintens sinyal (T2 ağırlıklı sekanslarda) hipokampal iç yapısının bozulmasına ait bulgular ortaya çıkmaktadır. İnteriktal FDG-PET tetkikleri ile bütün bir temporal lobu kapsayan ve lateral frontal kortekste de gözlenen düşük metabolizma saptanmaktadır. Nöropsikolojik olarak bu hastalarda karakteristik olan materyale özel bellek bozuklukları meydana gelmekte, özellikle epileptojenik zonun dominant temporal lob bölgesinde olması durumunda verbal bellek defisitleri gösterilebilmektedir (31,37).

2.2.5.2. Lezyonel epilepsiler

Cerrahi tedavi uygulanabilen ikinci büyük grup epilepsi sendromunu lezyonel epilepsiler oluşturmaktadır (temporal ve ekstrapetal). Bunların arasında yer alanlar aşağıda belirtilmiştir (38).

. Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM ler)

. Tümörler: Düşük dereceli gliomlar (Astrositom, Oligodendrogliom, Ganglioglioma, mikst gliom, pleomorf ksanthoastrositom), meningiom, disembrioplastik nöroepitelyom

. Vasküler malformasyonlar: Arteriyovenöz malformasyonlar, kavernom

. Kistik lezyonlar: porensafalik kistler

. Enfeksiyöz ve postenfeksiyöz değişiklikler (Üçüncü dünya ülkelerinde en sık rastlanan neden) tüberküloz, nörosistoserkoz

. Vasküler lezyonlar

. Posttravmatik lezyonlar

Cerrahi seriler içerisinde lezyonel epilepsilerin insidansı %15 ile 58 (40) arasında değişkenlik göstermektedir. Son manyetik rezonans tomografi çalışmalarında ise fokal epilepsileri olan hastaların yaklaşık %34 ünde bir lezyon saptanmıştır (39). Epidemiyolojik araştırmalarında ise lezyon saptanan hastaların oranı sadece %5,2 olarak bulunmuştur. Bununla beraber bu çalışmaların manyetik

rezonans tomografi kullanımı öncesi dönemlere ait olması düşük insidensi açıklayabilir (38).

2.2.6. Epilepsi cerrahisinde preoperatif değerlendirme

2.2.6.1. Kavramsal yaklaşım

Epilepsi cerrahisi girişimlerinin hedefi epileptojen dokunun uzaklaştırılması sayesinde nöbet nedeninin ortadan kaldırılmasıdır. Diğer taraftan operasyon sonucu nörolojik ve nöropsikolojik defisite neden olmamak gereklidir. Bundan dolayıdır ki ameliyat öncesi dönemdeki epilepsi tanısı ile bir yandan epileptojen sürece sebep olan yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tam olarak tespit edilmesi, diğer yandan da beyindeki yapıların (motor merkez, konuşma ve bellek) lokalizasyonlarının tespiti zorunluluğu vardır (şekil 5). Bu birlikteliğe aşağıda belirtilen kavramlarla ulaşılabilmektedir (42,43):

. İrritatif bölge: İnteriktal, epileptiform deşarjların iletildiği korteks alanları olarak tarif edilmektedir

. Nöbet çıkış alanı: Nöbetlerin çıkış yaptığı beyin bölgesi, iktal epileptiform deşarjların başladığı alan.

. İktal semptomatik alan: Klinik olarak izlenmiş olan ilk nöbet semptomunun oluştuğu beyin bölgesidir. Nöbet başlangıç noktası ile aynı yerde olabildiği gibi uzakta da yer alabilir.

. Fonksiyonel defisit alanı: Klinik-nörolojik incelemelerde, nöropsikolojik testlerde, interiktal EEG de, interiktal PET ve SPECT'te saptanmış olup, içerisinde epileptik fonksiyon bozukluğu olmayan beyin bölgesidir.

. Epileptojen lezyon: Nöbet oluşmasına neden olan yapısal lezyon. MRG ve/veya histolojik incelemeler ile tanımlanmaktadır.

. Epileptojen alan: Nöbetlerin tam kontrolünü sağlayabilmek için çıkartılması yeterli olan ve gereken beyin bölgesidir.

Epileptojen bölgenin tanımlanmasına farklı inceleme yöntemlerinden elde edilen bulguların bir arada yorumlanarak ulaşılır . Bu araştırma fazında invaziv olmayan (faz 1) ve invaziv olan (faz 2) kısımlar ayırt edilebilmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme evreleri

İnvaziv olmayan incelemeler (Faz 1)

Zorunlu metodlar:

Uzun süreli video EEG monitorizasyon

Yüksek çözünürlükle manyetik rezonans görüntüleme

Nöropsikolojik testler

Opsiyonel metodlar

İnteriktal PET

İnteriktal SPECT

İktal SPECT

Fonksiyonel MRG

MR spektroskopi

Magnetoensefalografi

Wada testi

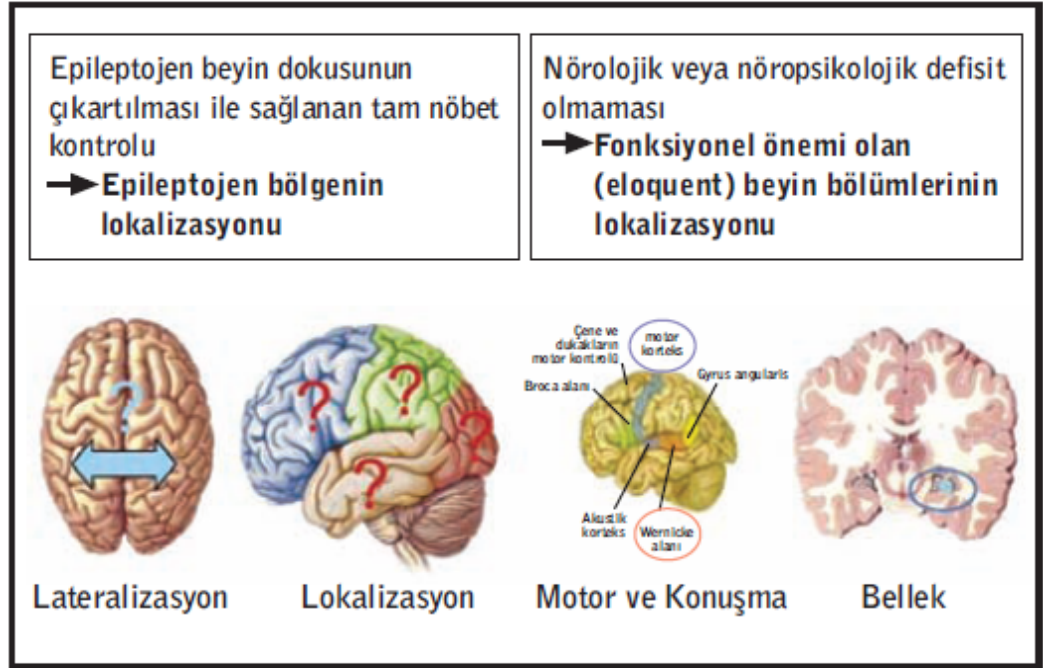
İnvaziv incelemeler (Faz 2)

Epidural peg elektrodları

Foramen ovale elektrodları

Sterotaksik implante edilmiş derin elektrodlar

Subdural strip ve grid elektrodları



Şekil 2. Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirmenin hedefleri

2.2.6.2. Uzun süreli video EEG monitörizasyon

Klinik nöbet semptomlarının dokümentasyonu, iktal ve interiktal EEG değişikliklerinin yüzeysel EEG elektrodları vasıtası ile uzun süreli video-EEG monitorizasyonu tetkiki preoperatif tanının çekirdeğini oluşturur. Video EEG monitorizasyon 24 saat süreyle ve ortalama 5-10 gün boyunca gerçekleştirilebilir. İnteriktal EEG de spesifik olmayan değişiklikler (fokal yavaşlamalar) yanında epileptiform değişiklikler de saptanabilir. Hastanın sadece tek tip bir nöbete maruz olduğunu ispat etmek için her zaman çok sayıda nöbet kaydetmek zorunluluğu vardır. Bu nedenle antiepileptiklerin dozu kontrollü olarak azaltılır veya tümüyle kesilebilir. Klinik nöbet semptomatolojisinden (özellikle uygun

iktal ve postiktal testlerle) çok değerli lokalizasyon veya lateralizasyon bilgileri elde edilebilir. Videoya kaydedilmiş olan klinik nöbet semptomları eş zamanlı senkron olarak kaydedilmiş EEG değişiklikleri ile korele edilir.

2.2.6.3. Yapısal görüntüleme

Yapısal inceleme yüksek çözünürlüklü MRG vasıtası ile gerçekleştirilir. İnceleme tekniklerinde sağlanan gelişmeler (hipokampusu dik ince koroner kesitler, hipokampal formasyonun iç yapısının incelenmesi, neokortikal yapıların incelenmesi) ve görüntü analiz yöntemleri (hipokampal volumetri, 3D rekonstrüksiyon) sayesinde preoperatif tanı açısından çok önemli preoperatif karar verdirici bulgulara ulaşılmasını sağlamıştır. Bu gelişmeler sayesinde rastlantısal bir bulgu ile rutin amaçlı gerçekleştirilen bir MRG incelemesi sonucu yapısal değişiklikler ortaya konmuştur. Bu durum preoperatif tanı yanında ameliyatta uygulanacak metodu da karar aşamasında etkilemektedir (44).

2.2.6.4. Nöropsikolojik yöntemler

Hastaların tümünde preoperatif dönemdeki nöropsikolojik profilin çıkartılması amaçlı olarak nöropsikolojik testler uygulanmaktadır. Bunlar vasıtası ile ilaveten defisit alanı hakkında yargılara da ulaşmak olasıdır. Bunlar sayesinde prognostik olarak, operasyona bağlı olması beklenen nöropsikolojik olumsuzlukların tahmini de yapılabilir (37,46).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği Avusturya bölümü tarafından kısa bir süre önce preoperatif epilepsi tanısı ile ilgili bir kısa değerlendirme ve yönerge yayınlanmıştır (48).

Wada testi yolu ile de (Sodyum amitalin arteria karotis internadan selektif enjeksiyonu) konuşma ve bellek fonksiyonları bunlara yönelik testlerle özel olarak sorgulanarak lateralize edilebilir (49).

2.2.6.5. PET ve SPECT

Fokal bir epilepsiye bağlı olarak meydana gelen fonksiyonel defisitinin ölçümü bölgesel glukoz metabolizması değişikliklerinin interiktal olarak pozitron emisyon tomografisi([18F)FDG-PET) ve bölgesel beyin kan akımının interiktal single foton emisyon tomografisi (99mTc- heksametilpropilenamin [99mTc-HMPAO]-SPECT ve 99 mTC etil sisteinat dimmer [99Tc-ECD]-SPECT) aracılığı ile başarılabilmektedir. Genel olarak PET ve SPECT'teki değişiklikler strüktürel iktal ve interiktal EEG değişiklikleri olmaktan çok bölgesel değişikliklerdir. PET'in sensitivitesi temporal lob epilepsilerinde %60-90 civarında, MRG de bulgu vermeyen durumlarda %60 sensitivitede, hipokampus atrofisi olan hastalarda sensitivitesi hemen hemen %100'e ulaşan seviyelerdedir. Ekstratemporal epilepsilerde ise bu duyarlılık sadece %50'lerdedir (50).

İnteriktal SPECT'in temporal lob epilepsilerindeki duyarlılığı %40-50 civarında olup PET'e göre düşük bulunmaktadır (50,51).

2.2.6.6. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

fMRG, fokal bir epilepsinin meydana getirdiği fonksiyon bozukluğunun görüntülenmesini sağlar. Bununla, burada meydana çıkan plastisite invavif olmaksızın incelenebilmektedir. Burada özellikle konuşma ve bellek için fMRG'den bahsedilecektir. Konuşma lateralizasyonunda f-MRG ile Wada testi arasında yüksek oranda korelasyon bulunmaktadır (52). Bu uyuşma sol hemisferik konuşma reprezentasyonunda en yüksek oranda olup (%91-100), sağ hemisfer söz konusu olduğunda %67-100 ve konuşmacının bilateral reprezentasyonunda %50-75 olup daha düşüktür (53). Bu uyuşma sol temporal lob epilepsilerinde %95 oranı ile sol ekstratemporal epilepsilerde %75'lik orana göre daha iyidir (93). fMRG postperatif isimlendirme bozukluklarını sol temporal lob rezeksiyonlarında %100 sensitivite ve %75 spesifite ile öngörür. Günümüzde konuşma ile ilişkili f-MRI operasyon planlamasında kullanıldığı halde, konuşma ile ilişkili korteksin lokalizasyonu için direk kortikal stimülasyonda henüz kullanılmamaktadır (53).

Bellek fMRG aracılığı ile temporal lob epilepsisi olan hastalarda, epileptik odağın ipsilateralindeki mezial temporal yapılarda aktivite azalması gösterilmektedir (53). Bu bulgular nöropsikolojik test sonuçları ve Wada test sonuçları (54,55) ile iyi örtüşmektedir. Bellek fMRG'si ile ameliyat sonrası bellek kayıpları için de tahminde bulunulabilir (55,56), bu durum özellikle dominant temporal lob girişimlerinde beklenen verbal hafıza kayıpları için geçerlidir (50).

2.2.6.7. Diğer yöntemler

MR-Spektroskopi ve magnetoensefalografiden yararlanabiliriz.

2.2.7. İnvaziv incelemeler (Faz 2)

İnvaziv olmayan birinci faz incelemeleri ile sonuç alınamayan veya tartışmalı sonuç bulunan durumlarda ikinci fazda intrakraniyal elektrotların kullanıldığı invaziv incelemelerin kullanımı devreye girer. Bunlar arasında Peg elektrodları, foramen ovale elektrodları, stereotaktik implante edilmiş derin elektrotlar ve subdural strip ve grid elektrodları sıralanabilir.

2.2.7.1. Peg elektrodları

Epidural peg elektodları mantar formunda, küçük elektrodlar olup, epidural bölgede açılan deliklerden istenen lokalizasyona yerleştirilir ve uzak beyin bölgelerindeki epileptogen aktivitenin saptanmasında dahi iş görür. Dura açılmadığı için komplikasyon riski düşüktür. Lokal enfeksiyonlar vakaların %2 sinden azında gözlenmektedir. Peg elektrotlarının dezavantajı olarak örnekleme (kayıtlama ileti sadece delinen bölgenin çevresinde) ve bir fonksiyonel kayıp ortaya çıkarma olasılığıdır. Bu nedenle kullanımı derin ve grid elektrodlarının arasındaki basamakta kalmaktadır ve son zamanlarda artan oranlarda daha az kullanılmaktadır (58,59).

2.2.7.2. Foramen ovale elektrodları

Foramen ovale elektrodları multi kontakt elektrodlar olup, foramen ovale aracılığı ile subaraknoidal bölgede meziobazal temporal loblara yerleştirilmekte ve böylece intrakraniyal, ekstra serebral yerleşimli olmaktadır. Foramen ovale elektrodlarının endikasyonu özellikle temporal lob olaylarındaki lateralizasyonlardır. Avantajları relative olarak daha az invaziv olması ve meziobazal ve temporal lob strüktürlerine uygunluğu iken dezavantajları amigdal nukleustaki epileptik aktivitedeki düşük sensitivitesi ve meziobazal, lateral ve temporal yapılar arasındaki nöbetleri ayırt etmedeki yetersizliğidir. Komplikasyon olarak trigeminal bölgede ağrı ve dizestezi (%7), masseter kasında parezi ve çok nadiren beyin kaynaklı semptomlar (%0,5) ve hafif subaraknoidal kanamalar (%1) sayılabilir (59,60).

2.2.7.3. Stereotaksik implante edilmiş derin elektrodlar

Stereotaktik implante edilmiş derin elektrodlar, intraserebral olarak istenilen yere yerleştirilen ve derin beyin bölgelerini dahi inceleme imkan veren elektrodlardır. Endikasyonları arasında; temporal lob kaynaklı nöbetlerin lateralizasyonu, meziotemporal ve neokortikal kaynaklı nöbetlerin ayırt edilmesi ve ekstra temporal epilepsilerin kesin lokalizasyonu bulunmaktadır. Avantajları arasında; yüksek duyarlılığa sahip olması, istenen beyin yapılarına ulaşılması bulunmaktadır. Dezavantajları ise ciddi derecede invaziv olması ve örnekleme

problemidir. Olası komplikasyonları arasında intraserebral kanama %1-4 bulunmakta, bu durumda yalnızca % 0,3 oranda cerrahi girişim gerekmektedir.

2.2.7.4. Subdural strip ve grid elektrodlar

Subdural strip elektrodlar açılan deliklerden, subdural grid elektrodlar ise kraniyotomi ile dura açılıp doğrudan beyin yüzeyine yerleştirilen elektrodlardır. Bunlar platin, iridiyum elektrod kontakt yüzüne sahiptirler. Elektrodlar arası mesafe 5 ile 10mm arasında olup 4 ile 64 adet arası kontakt yüzey kullanımdadır. Elektrodlar bir taraftan beyin yüzeyindeki göreceli geniş alandaki epileptiform değişiklikleri saptayarak lokalizasyonu, irritatif zon ile yayılma zonunu tespit eder. Diğer taraftan her bir elektroddan verilen stimülasyonlar ile beyinde fonksiyonel önemli bölgelerin (motor, sensoryel, konuşma) kesin tespiti sağlanır. Bu elektrodların kullanım endikasyonları; temporal lob epilepsilerinin lateralizasyonu, mezial ve neokortikal temporal lob epilepsilerinin ayırıcı tanısı ve ekstraporal epilepsilerin lokalizasyonu ve özellikle epileptik odağın eloquent kortekse yakın olması durumudur. Grid elektrodların dezavantajı kraniyotomi yapılması gereğidir. Olası nadir komplikasyonlar arasında; intrakraniyal basınç artışı, venöz infarktlar ve intrakraniyal enfeksiyonlar bulunmakta olup görülme sıklıkları %1-4 arasındadır.

2.2.8. Cerrahi yöntemler

Temporal lob epilepsisine ve özellikle mezial temporal lob epilepsilerine yönelik girişimler, epilepsi cerrahisi uygulamaların büyük bir kesimini teşkil etmektedir. En-blok rezeksiyon olarak adlandırılmış olan ve temporal lobların bütün olarak çıkarıldığı girişimleri takiben, mikrocerrahi tekniklerinde gelişim sayesinde yeni operasyon teknikleri geliştirilmiş ve bu sayede lateral temporal lob yapılar korunabilmekte ve rezeksiyon temporal pol ve mezial temporal yapılarla (antero mezial rezeksiyon) veya sadece mezial yapılarla sınırlı bırakılmaktadır (selektif amygdalo hipokampektomi). Bu selektif operasyon teknikleri ile nöropsikolojik defisitler ve özellikle bellekteki kayıplar minimize edilebilmektedir. Ekstratemporal epilepsilerin ve neokortikal temporal lob epilepsilerin tedavisi, kortikal rezeksiyonlarla başarılıdır. Burada operatif strateji saptanmış olan yapısal lezyona yöneliktir. Operasyon sonrası tam nöbet kontrolünde yapısal lezyonun tümünden çıkarılmış olması karar verdiricidir. Elektrofizyolojik çalışmalar ışığında daha geniş rezeksiyon yapmanın faydası olup olmadığı sorusu şu an için tartışmalıdır. Bu durum kesinlikle lezyonun tipine bağlılık gösterir, yukarıda değinildiği üzere tekrarlamak gerekirse fokal kortikal displazilerde makroskopik olarak görünen lezyon buzdağının su üstündeki bölümünü göstermektedir. MR negatif olarak adlandırılan lezyonel olmayan epilepsilerde rezeksiyon sonuç olarak elektrofizyolojik parametrelere dayanarak gerçekleştirilmektedir (66). Epileptojen dokuların fonksiyonel önemi olan beyin bölgeleri ile yakın planda yer aldığı durumlarda rezeksiyon uygulamalarından, önemli nöropsikolojik fonksiyon kayıplarına yol açabileceği

için kaçınılmaktadır. Bu durumda Morell tarafından uygulanmış olan alternatif subpial transeksiyon modeli önerilmektedir (70). Bu işlemde otör tarafından geliştirilmiş olan bir disektör ile interkortikal horizontal bandlar 5 mm mesafe ile ayrılmakta ve vertikal strüktürler ve pia korunmaktadır. Bu sayede horizontal yayılımı epileptik aktivite engellenmekte, aynı zamanda vertikal hücre bağlantıları ile organize edilen fonksiyonlar korunmaktadır. Yaygın patolojiler (hemimegalensefali, diğer diffüz kortikal displaziler, Sturge Weber sendromu, büyük porencefali kistler, Rasmussen ensefaliti), genellikle erken çocukluk yaşlarında ciddi epilepsilere neden olan ve çok zor tedavi olabilen, katastrofik süreçler olup cerrahi tedavileri genel olarak yaygın multi lobuler rezeksiyon veya hemisferektomilere dayanmaktadır. Fonksiyonel hemisferektomi olarak adlandırılan girişimde merkez bölge, temporal lob çıkartılıp kallozotomi yapılır, geride kalan, bağlantısız frontal ve parietooksipital loblar bulundukları yerde bırakılırlar. Bu operasyon tekniği ile korkulan geç dönem komplikasyonu olan serebral hemosideroz engellenmiş olur (57). Bu bahsedilen müdahaleler ile engelli çocuklarda en azından nöbetlerin kontrolü sağlanmış olur, bu bazen orta seviyede bazen dramatik seviyelerde düzelme sağlar. Nöbetler haricinde çocukların psikomotor gelişiminde iyileşme meydana gelir, en azından mevcut klinik semptomlarda geriye dönüş meydana gelir (41). Paliyatif girişimler içerisinde son olarak korpus kallozotomiden bahsedilmektedir. Bunun endikasyonu Lennox Gastaut sendromu gibi jeneralize epilepsilerde görülen düşme tarzı nöbetlerin tedavisidir. Burada korpus kallozumun ön 2/3 ü kesilmekte ve her iki frontal ve parietal loblar arasındaki iletişim engellenmektedir (62).

2.2.9. Postoperatif nöbet kontrolü

Postoperatif dönemde nöbet kontrolünün değerlendirilmesi bir sınıflama ve skarlama sistemi yardımı ile gerçekleştirilmekte olup bu sayede farklı epilepsi cerrahisi merkezlerinin mukayese edilmesi olası kılınmakta ve uygun kalite kontrol standartı sağlanabilmektedir. En çok kullanılan sınıflandırma sistemi, Engel sınıflaması olarak adlandırılır (64) (Tablo 6). Bundan yola çıkarak Uluslar arası Epilepsi Derneği tarafından yeni bir sınıflama önerilmiş olup bunun klinik pratik kullanıma daha uygun olduğu düşünülmektedir (64) (Tablo 7).

Tablo 6. Engel sınıflamasına göre postoperatif nöbet kontrolünün sınıflaması (63)

Sınıf 1: Engelleyici nöbetlerin olmaması 1A: Nöbetlerin tamamıyla ortadan kalkması 1B: İstisnasız engelleyici olmayan, basit fokal nöbetler 1C: Ameliyat sonrası birkaç engelleyici nöbet görülmesiyle birlikte son iki yıl içinde nöbet olmaması 1D: Antiepileptik ilaçların bırakılmasıyla jeneralize nöbetler
Sınıf 2: Nadir engelleyici nöbetler 2A: Başlangıçta nöbet yok ama sonrasında nadir nöbetler 2B: Nadir engelleyici nöbetler 2C: Postoperatif dönemde nadirden daha sık engelleyici nöbetler, yine de son iki yılda nadir nöbetler 2D: Gece nöbetleri
Sınıf 3: Kayda değer iyileşme 3A: Kayda değer nöbet azalması 3B: En az iki yıllık takip sürecinin yarısından uzun nöbetsiz dönem
Sınıf 4 :Kayda değer olmayan iyileşme 4A: Belirgin nöbet azalması 4B: Belirgin değişiklik olmaması 4C: Nöbetlerin kötüleşmesi

Tablo 7. Postoperatif nöbet kontrolünün sınıflanması (Wieser sınıflaması)

Verilerin sınıflaması	Tanım
1a	Operasyondan bu yana tümüyle nöbetlerin durması, aura yok
1	Tümüyle nöbetsiz, aura yok
2	Nadir izole auralar, nöbet yok
3	Yılda 1-3 nöbet günü, aura var veya yok
4	Yılda en az 4 nöbet günü, ameliyat öncesi döneme göre % 50 nöbet azalması, aura var veya yok
5	% 50'den az nöbet azalması, nöbetlerin ameliyat öncesine göre en çok % 100 artış göstermesi, aura var veya yok
6	Nöbetlerde ameliyat öncesine nazaran % 100'den fazla artış, aura var veya yok

Ameliyat sonrası nöbet kontrolünün değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen sorunlara dikkat edilmelidir.

1) Nöbet tam kontrol altına alınmasının tanımı: Yalnızca birkaç çalışmada ameliyat sonrası dönemde tamamen ve devam eden şekilde nöbet kontrolü sağlanmış hasta sayısı ile ilgili dökümlere rastlanmaktadır (Wieser 1a). Çoğunlukla nöbet kontrolü sadece izlem zamanından bir önceki yıla ait olarak verilmektedir. Buradan tamamen nöbet kontrolü ile engelleyici nöbetlerin kontrol altına alınması arasındaki farkı kesin olarak ayırtetme olası değildir.

2) Ameliyat sonrası dönemde nöbetlerin bazı zamansal değişiklikler gösterdiği dikkate alınmalıdır. Burada bir taraftan nöbetsiz bir dönemi takiben nöbetlerin tekrar ortaya çıkması (rezidü nöbetler); diğer taraftan postoperatif dönemde ortaya çıkan nöbetler söz konusu olabilir (Running Down fenomeni)

(65,66). Rezidü nöbetlerin sıklığı %15-37 arası verilmektedir (65,67,68). Running down fenomeni ise yaklaşık olarak %5-30 oranında görülür (65).

3) Uzun süreli nöbet kontrolü çalışmaları genellikle retrospektif tarzdadır, karşılaştırmalı gruplar ve preoperatif nöbet frekansına ait bilgiler nadir olarak bulunur.

Epilepsi için rezektif cerrahi uygulanmış vakaların uzun süreli nöbet kontrolünün incelendiği bir çalışmada uzun süreli nöbetlerden yoksun hastaların median değeri; temporal lob rezeksiyonlarında %66, oksipital ve parietal lob rezeksiyonlarında %46, frontal rezeksiyonlarda %27 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada dikkate alınacak bir durum ise tamamen ve devam eden şekilde nöbetleri kontrol altına alınan hasta sayısının %40 ın altında olmasıdır (69).

2.2.9.1. Psikososyal sonuçlar

Cerrahi, epilepsi tedavisinde nöbetlerin kontrol altına alınmasının yanında doğal olarak iş ve sosyal yaşantıya yeniden uyum sağlamak da önem taşıyan durumlardandır (61). Psikososyal sonuçlar için önemli prediktörler hastanın preoperatif psikososyal statüsü ve operasyon sonrası nöbetlerin kontrol altına alınmasıdır (71). Preoperatif psikososyal statü de yine hastalığın başladığı yaşa ve epilepsinin devam süresine bağlıdır (61,71,45).

2.2.10. Epilepsi cerrahisi komplikasyonları

Operatif komplikasyonlar oldukça nadirdir. Ölüm oranları; temporal lob rezeksiyonlarında %0,5, ekstraporal lob rezeksiyonlarında %0,8 ve hemisferektomilerde %2 civarındadır. Beklenmeyen postoperatif nörolojik komplikasyonlar %5'in altında olup, çoğunluğu bir kaç haftalık süreçte tamamen düzelirler. Temporal rezeksiyonlar kadransal anopsilere yol açabilir.

2.3.Vagus Sinir Stimulasyonu

2.3.1.VNS etki mekanizması

VNS ile ilgili ilk çalışmalar 1938 yılında yapılmıştır. Araştırmacılar vagus sinir uyarımının ventroposterior komplekste ve talamusun intralaminar bölgesinde yanıtı yol açtığını göstermiştir. Vagal afferent sinapslar eksitatuar nörotransmitter (glutamat ve aspartat gibi), inhibituar nörotransmitter γ -aminobutirik asid, asetilkolin ve çeşitli nöropeptidleri kullanır. NTS (traktus solitarius çekirdeği) vagal afferent sinapsların büyük kısmını alır. Sırayla norepinefrin ve serotonin salınımını düzenler. Bu nörotransmitterlerin limbik, retiküler, otonomik merkezlere etkisi vardır. Bu bulgulardan yola çıkarak afferent vagal sinapsların nöbet aktivitesini nörotransmitter modülasyonu ile düzenlediği düşünülür. Aralıklı VNS, medüller vagal kompleks lokus sereleus (LC) ve birçok talamik ve hipotalamik nukleusta nöronal fos (artmış metabolik aktivite için bir belirteç) ekspresyonunu artırır (47). VNS'nin diğer biyokimyasal etkileri; beyinden kaynaklanan nörotrofik faktör, hipokampus ve serebral kortekste fibroblast

büyüme faktörü ekspresyon artışı, hipokampuste sinir büyüme faktörü mRNA'sında azalma, prefrontal kortekste noradrenalin konsantrasyonunda artmadır.

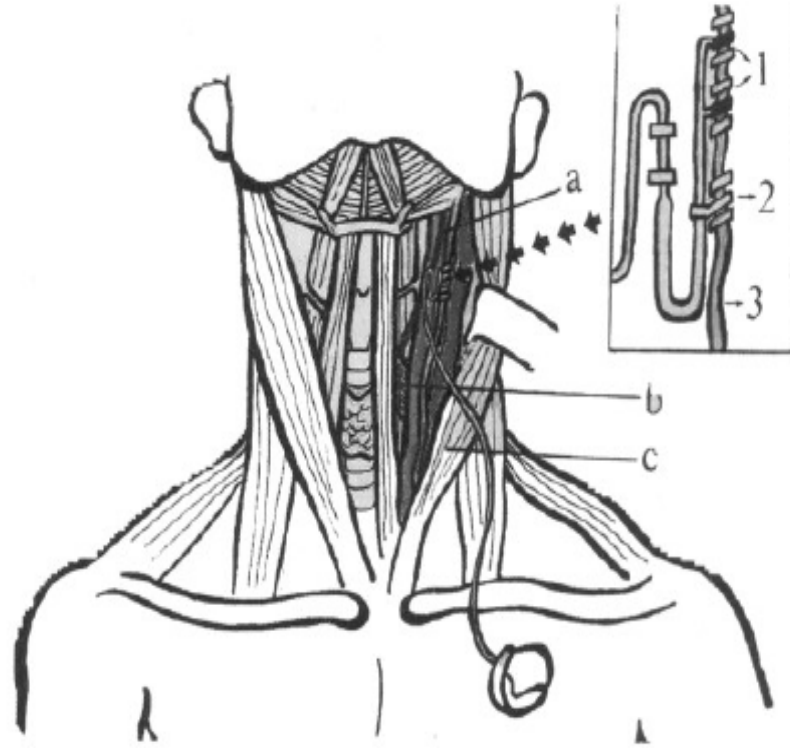
Temel klinik ve bilimsel çalışmalara rağmen VNS nin antiepileptik etkisi hala çok az anlaşılabilmiştir. Sonuç olarak VNS serebral aktiviteyi talamokortikal yollarla düzenler ancak kesin mekanizma henüz çözülememiştir.

Amerikada VNS kullanımı için FDA onayı 1997 de verilmiştir. Antiepileptik ilaçlara dirençli parsiyel nöbeti olan erişkin ve 12 yaş üstündeki adölesanlarda nöbet sıklığını azaltıcı ek tedavi olarak onay verilmiştir. Semptomatik jeneralize epilepsilerde, refraktor idiyopatik jeneralize epilepside, Lennox Gestaut epilepside VNS'nin efektif olduğuna dair kanıtlar vardır (72).

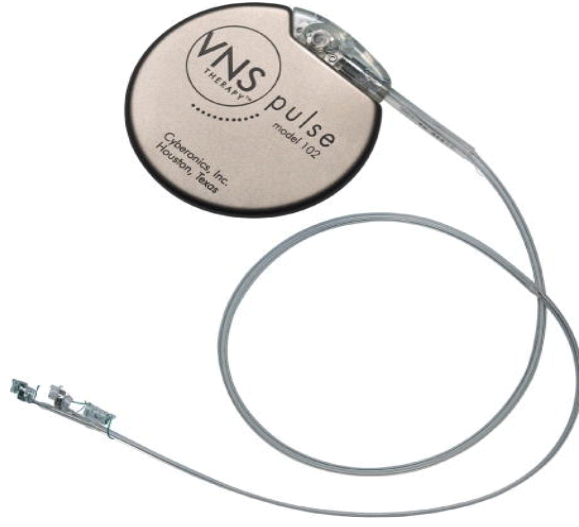
2.3.2.Cerrahi teknik:

Vagal sinir stimülasyonunda sol vagus sinirinin anatomik seyri ve innervasyonu nedeniyle uygulamanın sol taraftan yapılması tercih edilmektedir. Hasta supin pozisyonunda baş simit başlık üzerinde hafif ekstansiyona getirilerek sternokleidomasteoid (SCM) kasın ön sınırına uyan 3-4 cm cilt insizyonu yapılır. SCM kasın ön kısmından derinleşerek karotis kılıf bulunur ve diseke edilir. Omohiyoid kas hizasından karotis kılıf içerisinde karotis arter ve internal juguler ven arasında bulunan vagus siniri ortaya konularak perinöryumu mikrodiseksiyon ile sıyrılır. Mikroskop yardımıyla stimülatörün spiral bipolar elektrodları ve tespit spirali vagus siniri üzerine sarılır. Ardından subklavikular bölgeye uzanan cilt altı

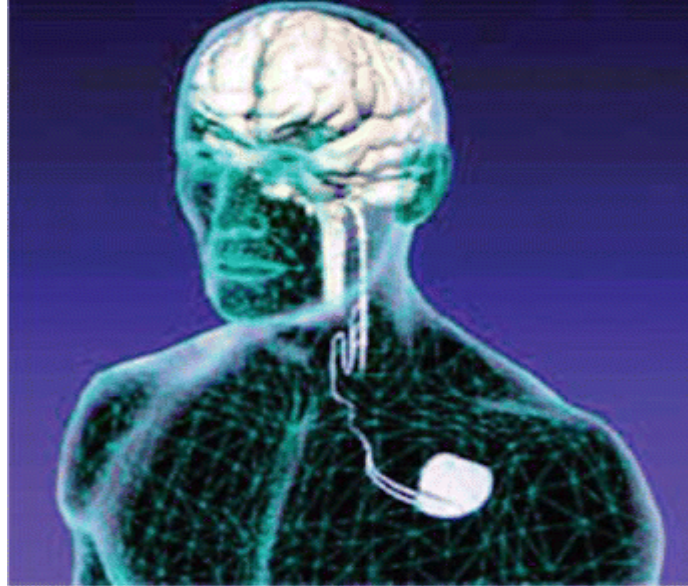
tünel hazırlanarak elektrod distal kısmı stimulatörün yerleştireleceği bölgeye uzatılır ve burada stimulatöre bağlanarak, gerekli empedans ölçümlerini takiben düşük voltajda stimülasyona başlanır ve subklaviküler bölgede cilt altına açılan bir cep içerisine yerleştirilerek operasyona son verilir (49,50).



Şekil 3. Subklaviküler bölgeye cilt altına yerleştirilen stimulator. Vagal sinir (3), tespit spirali (2), bipolar elektrod (1), Ansa nervus hipoglossus (a), Omohiyoid kas (b), stenokleidomasteoid kas (c)



Şekil 4. Vagus sinir uyarım jeneratörü , Model 102. © Cyberonics, Inc., 2009.



Şekil 5. Göğüs duvarında VNS jeneratör ve lead yerleşimi © Cyberonics, Inc., 2009.



Şekil 6. VNS jeneratör modelleri

2.3.3.Hasta seçimi:

Vagal sinir stimulasyonu ilk yıllarda kompleks parsiyel veya sekonder jeneralize basit parsiyel nöbetlerde kullanılmıştır. Yeni çalışmalar, medikal tedaviye dirençli ve rezektif epilepsi cerrahisi adayı olamayan epilepsi hastalarında da uygulanabileceği yönündedir. Vagal sinir stimulasyonunun endikasyonu, epilepsi konusunda spesifikleşmiş birimlerde nöroloji, nöroşirürji, psikiatri dallarından oluşan hekimlerin bulunduğu multidisipliner çalışma grubu tarafından değerlendirilmelidir. Hastaların vagal stimulasyon adayı olmadan önce EEG, MRG, nöropsikiyatrik testler ve antiepileptik ilaç kullanımı yönünden dikkatle değerlendirilmiş olması gereklidir. Vagal sinir stimulasyonun inatçı; kompleks parsiyel veya basit parsiyel ve/veya jeneralize olan epilepsilerde daha faydalı olduğu vurgulanmakla birlikte FDA tarafından epilepsi cerrahisi adayı olamayan ilaca dirençli epilepsilerin tümünün tedavisinde önerilmektedir. Ayrıca vagal stimülatör adaylarının antiepileptik tedavi kombinasyonları uygun

düzenlenmeli, antiepileptik ilaçlara direnç iyi değerlendirilmelidir. Kullanılan antiepileptik ilaçların kan düzeyleri ve etkinlikleri takip edilmelidir. Hastalarda nöbetleri engelleyebilecek tedavi edilebilir bir hastalık olup olmadığı değerlendirilmelidir. Klasik uygulamada yer alan epilepsi cerrahisi yöntemlerinin hasta için uygun olmaması vagal stimülasyon için bir endikasyondur. İlerleyici nörolojik ve sistemik hastalık olması ve mental retardasyon, stimülatör takılması için göreceli kontrendikasyonlardır. Çünkü hastanın tedaviye uyumu ve stimülasyonun nöbetlere faydasının değerlendirilmesi güçleşmektedir. Hastanın son iki yıl içerisinde status epileptikus geçirmemiş olması tedaviden optimal yararlanmayı sağlamaktadır. Ayrıca vagus stimülasyonu sonucu tetiklenebilecek hastalığın bulunması da göreceli kontrendikasyon olarak değerlendirilmektedir. Vagus stimülasyonu ile tetiklenebilecek hastalıklar şunlardır; astma, gastrit, gastrik ve duodenal ülser, insülin bağımlı diabetes mellitustur. Hastaların ilaç ve alkol bağımlısı olması, psikiyatrik bozukluğu olması tedaviye uyumunu zorlaştırdığı için göreceli diğer kontrendikasyonlardandır.

2.3.4. Yan etkiler:

Vagal stimülasyon esnasında görülen yan etkiler stimülasyon akım şiddeti ile yakın ilgili olup yüksek akım şiddetlerinde daha fazla yan etki görülmektedir. Buna karşın hastaların bir çoğunda epileptik nöbetlerin durdurulması veya azaltılması için yüksek akım şiddetlerinde stimülasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tezat durum nedeni ile hastanın tedaviden maksimum faydalanması ve en az

yan etki oluşması için akımın şiddeti dikkatli değerlendirilmeli düşük akım şiddetleri ile başlanarak gerektikçe yavaş yavaş artırılmalıdır. Vagus stimülasyonu ile görülebilecek yan etkiler şöyle sıralanabilir. Seste kalınlaşma (%14-35), boğazda ağrı hissi (% 13-14), öksürük (%8-13), boğazda elektriklenme hissi (%15-33), parestezi (%8-10), enfeksiyon (%3-5), dilde ağrı (%13-14). Daha az görülen yan etkiler ise; ateş, abdominal ağrı, kas ağrısı, baş ağrısı, uykusuzluk, göğüs ağrısı, depresyon, adet düzensizliğidir. Vagal stimülatörlerde yan etkinin stimülasyon akım şiddeti ve frekansı ile yakın ilişkili olması bu parametrelerde düzenleme yapılarak yan etkilerin azaltılmasına olanak sağlamaktadır. Ayrıca stimülasyonun durdurulması ile yan etkilerin önlenmesi de en son seçenek olarak kullanılabilir. Genellikle voltaj ve frekansın hastaya uygun olarak düzenlenmesi yan etkileri oldukça azaltmaktadır. Hastaların tedaviye yanıtlarının 6-9 ay sonra değerlendirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir. Stimülasyonun nöbetleri azaltıcı etkisinin uzun dönemde daha belirginleştiği ve yan etkilerin kaybolduğu veya azaldığı bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda Nisan 2002-Eylül 2010 yılları arasında monitorize edilen ve cerrahi konseyinde cerrahi kararı alınan 62 dirençli epilepsili hasta çalışmaya alınmıştır. Hastanemizde cerrahi yapılan hastaların listesi epilepsi merkezi hasta kayıtlarından sağlanmıştır. Çalışmaya 18 yaşın altındaki hastalar alınmıştır.

Her hastanın cerrahiden 4-8 hafta öncesinde bazal değerlendirilmesi yapıldı ve cerrahi sonrası takip edildi. Epilepsi başlama yaşı, cerrahi uygulanma zamanı, epilepsinin süresi, nöbet tipi (jeneralize, parsiyel, miks), tahmini neden(ler), eşlik eden gelişimsel bozukluk, ya da bağlantılı durum, MR anormallliği, kapsamlı epilepsi değerlendirilmesinin sonuçları hasta dosyalarından elde edildi.

Aylık nöbet sıklığı verileri takip kontrollerinde (cerrahi uygulandıktan sonraki 2,3,6,12,18,24,36,48 veya daha sonraki aylarda) ailelerden veya bakıcılardan elde edildi. Kullanımı, etkinliği ve yan etkileri standardize edilmiş, cerrahi ile ilgili izlem kontrollerinde doldurulan nöbet sıklık formlarına kaydedildi. Cerrahi öncesi ve sonrası nöbet sıklığı özel nöbet tipine göre (atonik, kompleks parsiyel, jeneralize tonik-klonik ve miyoklonik) not edildi. Aile onayı alındıktan sonra VNS uygulanacak hastalara; VNS terapi sistemi, her hastaya, aynı beyin cerrahisi ekibi tarafından sol klavikulanın alt kısmındaki subkutan cebe implante edildi. Uyarı parametreleri VNS implante hastalar için standart medikal yaklaşıma göre ayarlandı (1). Antiepileptik ilaç tedavisi VNS terapisinin ilk iki

senesi sabit tutuldu. Daha sonra ilaç ayarlamasına izin verildi.İlaç ayarlaması döneminde sadece ilaç değişikliklerini değerlendirebilmek için VNS parametrelerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Rezektif cerrahi planlanan hastalara aynı beyin cerrahisi ekibi tarafından uygun cerrahi yapıldı.

Retrospektif olarak nöbetlerde azalmanın; nöbetin başlangıç yaşı, cerrahi uygulanma zamanı ve süresi ile ilişkisini değerlendirdik. Bütün bu faktörler tedavi süresince nöbet sıklığının bazalle karşılaştırılmasına göre değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 17.0 programı (Statistical Package for Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluk testi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler için non parametrik testler kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirmesinde Chi square testi, sayısal verilerin değerlendirmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 18 yaşından önce rezektif cerrahi ve VNS tedavisi görmüş 62 hasta yer aldı. 48 hastaya VNS, 14 hastaya rezektif cerrahi uygulandı. Bütün hastaların nöbetleri antiepileptik ilaç tedavisine dirençliydi.

Tüm hastaların 31'i kız 31'i erkekti. VNS uygulanan hastaların 23'ü kız, 25'i erkek; rezektif cerrahi uygulanan hastaların 8'i kız, 6'sı erkekti.

Hastaların yaş ortalaması $35,2 \pm 37,0$ ay idi. Cerrahi uygulama yaşı $11,9 \pm 3,8$ yıl. Cerrahi öncesi geçen süre $8,7 \pm 4,1$ yıldır. Hastaların nöbet sıklığı ayda $139,3 \pm 145,2$ idi.

VNS uygulanan hastaların nöbet başlangıç yaşı 31.5 ± 35.4 ay, rezektif cerrahi uygulanan hastaların nöbet başlangıç yaşı 48.2 ± 40.8 ay idi. VNS uygulanma yaşı 11.2 ± 3.5 yıl, rezektif cerrahi uygulama yaşı 14.3 ± 3.9 yıl idi. İki hasta grubunun nöbet başlangıç yaşı ve VNS/rezektif cerrahi uygulanma yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). VNS uygulanan hastalardan 23'ü kız, 25'i erkek, rezektif cerrahi uygulananlardan 8'i kız, 6'sı erkek idi. Cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu ($p>0.05$).

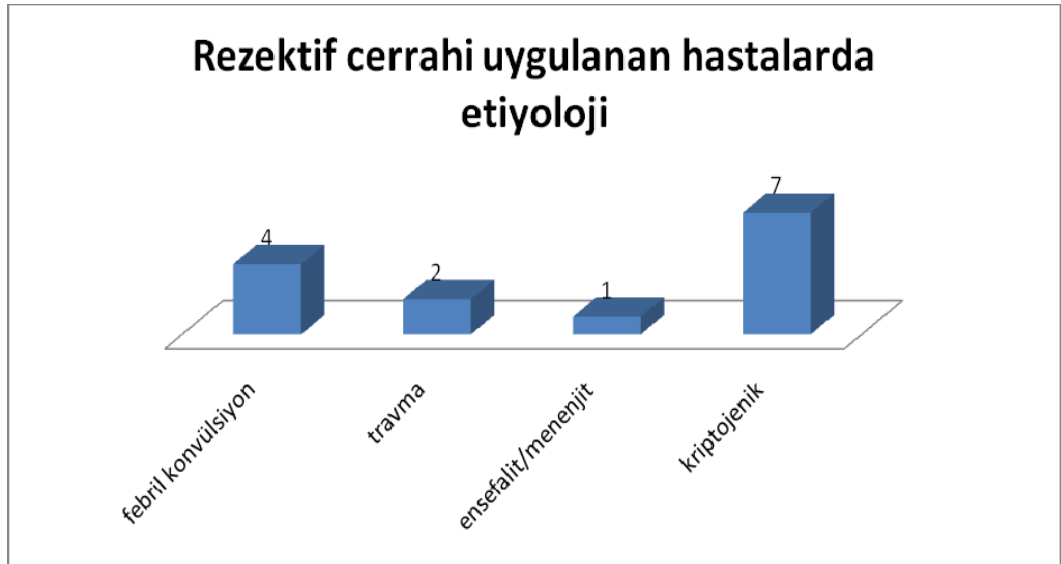
Tablo 8. Hastaların genel özellikleri

Özellik	VNS	Rezektif Cerrahi	Genel
Nöbet başlangıç yaşı(ay)	31.5±35.4*	48.2 ± 40.8*	35.2±37.0
VNS/Rezektif cerrahi uygulama yaşı(yıl)	11.2±3.5*	14.3±3.9*	11.9±3.8
Cins(K/E)	23/25	8/6	31/31
Nöbet sıklığı (nöbet/ay)	150.6±149.6	100.6±126.4	139.3±145.2

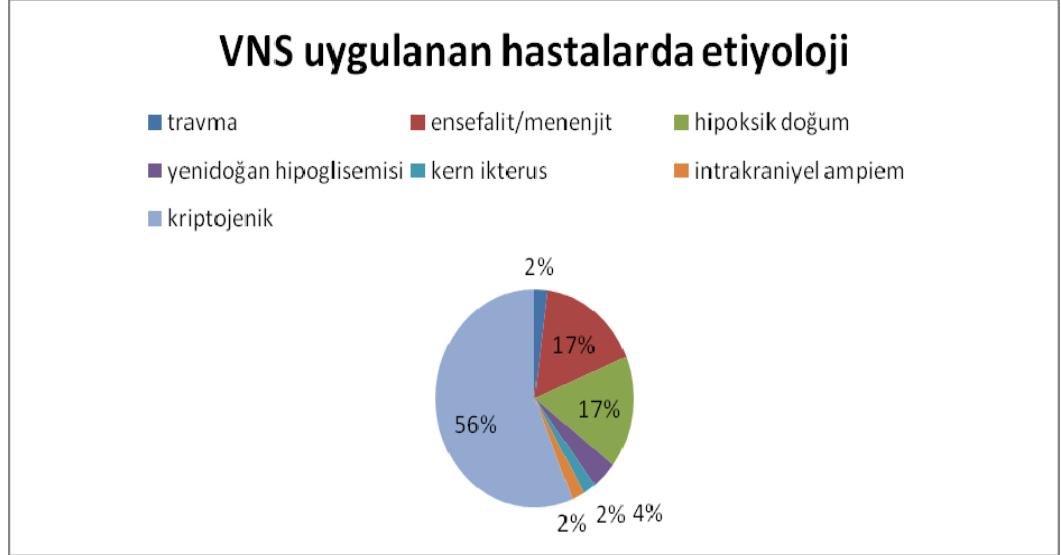
*p<0.05

Etiyolojide 4 hastada febril konvülsiyon, 3 hastada travma, 9 hastada menenjit/ensefalit, 8 hastada hipoksik doğum öyküsü, 2 hastada yenidoğan hipoglisemisi, 1 hastada kernikterus, 1 hastada intrakraniyel ampiem saptandı.

Tablo 9. Rezektif cerrahi uygulanan hastalarda etiyoloji

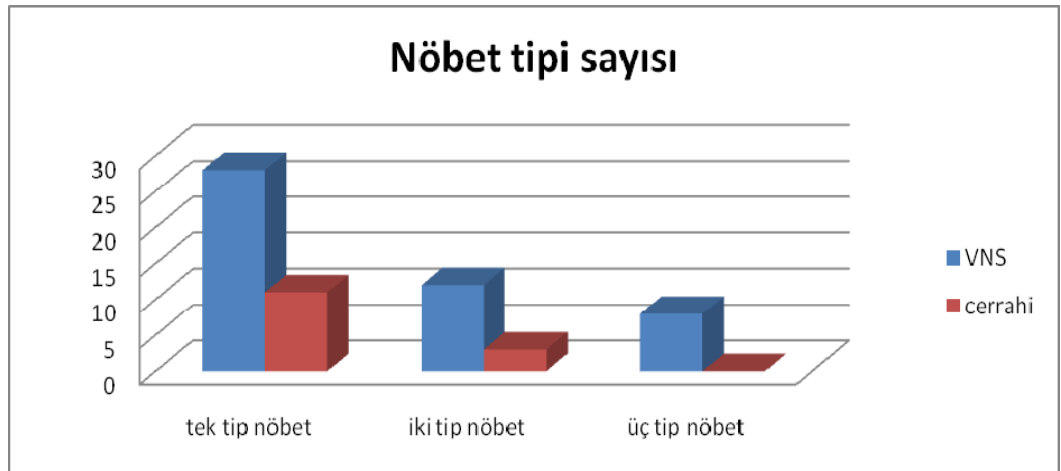


Tablo 10. VNS uygulanan hastalarda etiyoloji



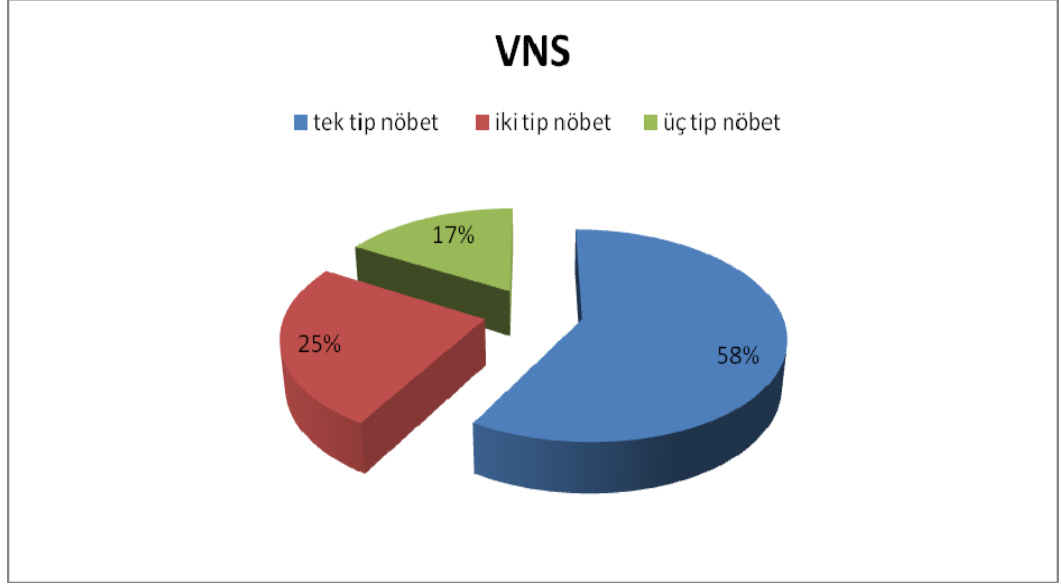
Çalışmaya alınan toplam 39 hasta tek tip nöbet geçiriyordu. 15 hasta 2 tip nöbet ve 8 hasta da 3 tip nöbet geçiriyordu.

Tablo 11. VNS ve rezektif cerrahi uygulanan hastaların geçirdikleri nöbet tipi sayısı



VNS uygulanan hastalardan 28'i tek tip, 12'si iki tip, 8'i 3 tip nöbet geçiriyordu.

Tablo 12. VNS uygulanan hastaların geçirdikleri nöbet tipi sayısı



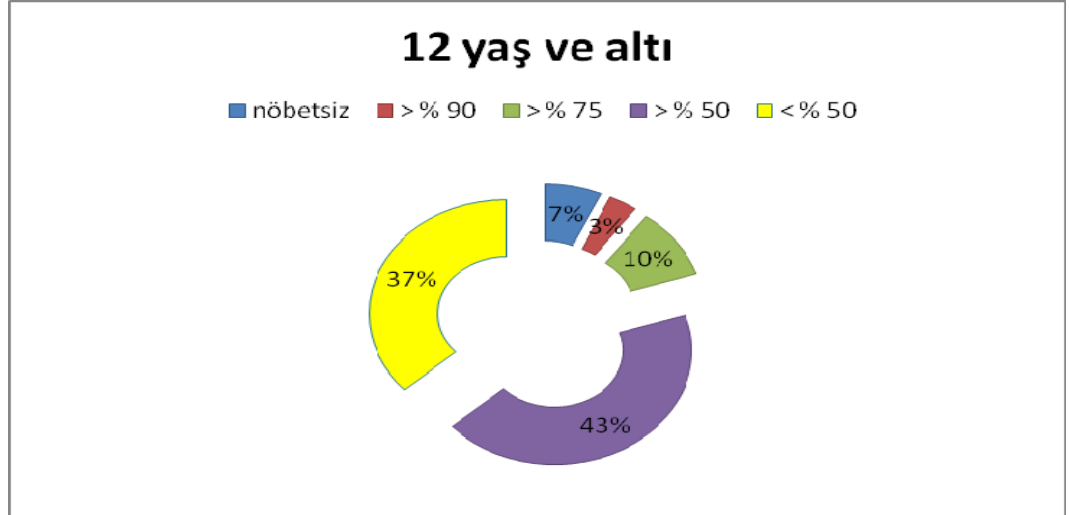
Rezektif cerrahi uygulanan hastalardan 11'i tek tip, 3'ü iki tip nöbet geçiriyordu. VNS uygulanan hastaların 24'ünde gelişim geriliği, 9'unda ciddi gelişim geriliği, 2'sinde serebral palsy, 4'ünde davranış bozukluğu vardı. Rezektif cerrahi uygulananların 4 ünde gelişim geriliği mevcuttu. Toplam 37 hastanın MR bulguları normaldi, 25 hastada ise anormal MR bulguları vardı. 7 hastada ensefalomalazi, 2 hastada kortikal atrofi, 1 hastada araknoid kist, 1 hastada Dandy Walker variantı, 2 hastada hipokampal skleroz, 1 hastada glial tümör, 1 hastada giant cell astrositom, 4 hastada mezial temporal skleroz, 5 hastada gliozis, 1 hastada corpus callosumda perivasküler genişleme saptandı.

VNS uygulanması sonrası nöbet kontrol yüzdesi; 3 hasta nöbetsiz, 1 hastada nöbet kontrolü % 90'dan fazla, 7 hastada % 75'den fazla, 19 hastada % 50'den fazla, 18 hastada % 50'den azdı.

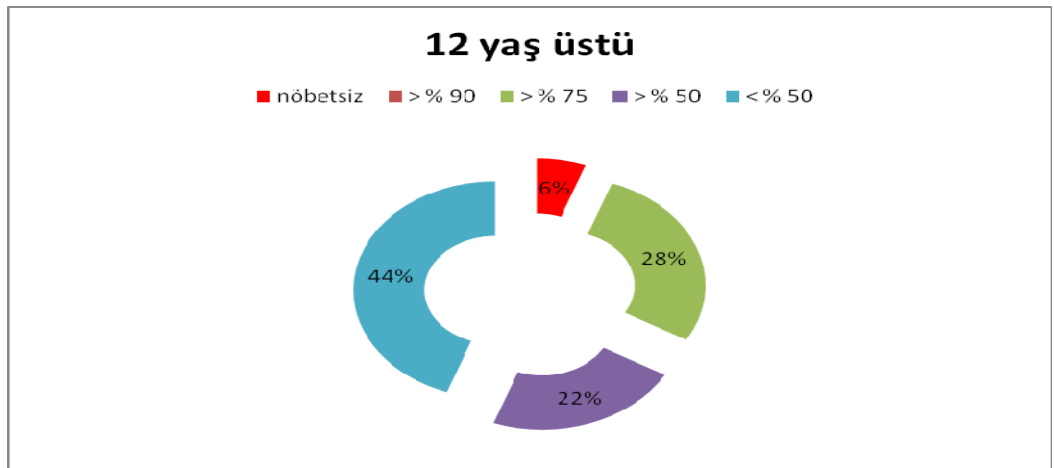
Hastaların % 63'ünde nöbet kontrol yüzdesi > % 50 olarak saptandı.

VNS uygulanan hastaların 30'u ≤ 12 yaş, 18'i > 12 yaş idi. ≤ 12 yaş hastalardan 2'si nöbetsiz, 1'inin nöbet kontrol yüzdesi > % 90, 3'ünün > % 75, 13'ünün > % 50, 11'inin < % 50 idi. 12 yaş üstündeki hastaların 1'i nöbetsiz, 5'inin nöbet kontrol yüzdesi > % 75, 4'ünün > % 50, 8'inin < % 50 idi.

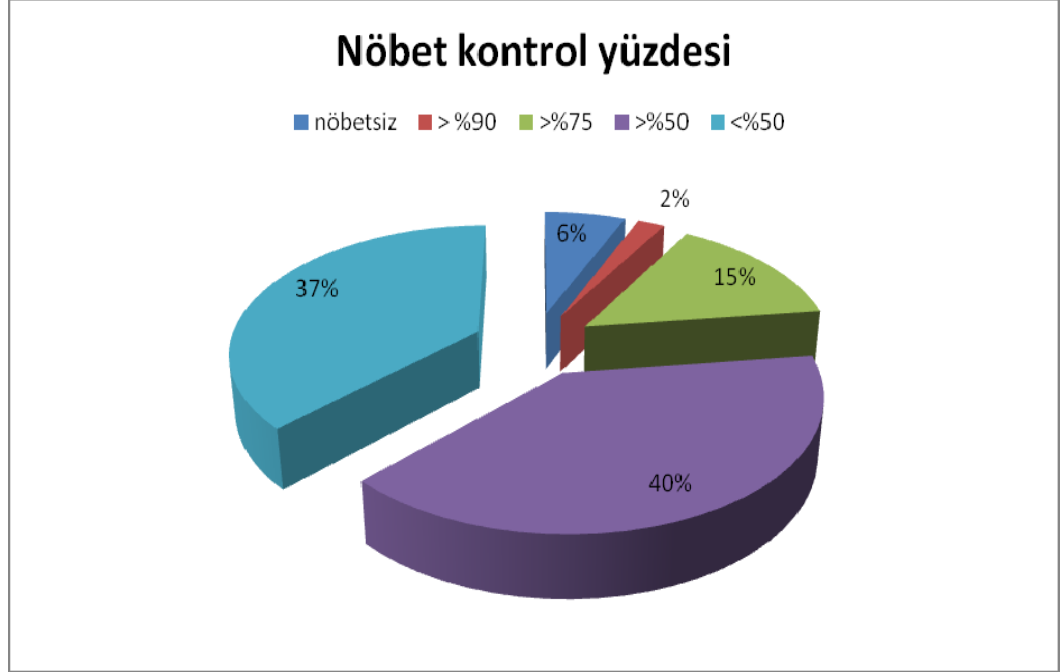
Tablo 13. VNS uygulanan 12 yaş ve altı hastaların nöbet kontrol yüzdesi



Tablo 14. VNS uygulanan 12 yaş üstü hastaların nöbet kontrol yüzdesi

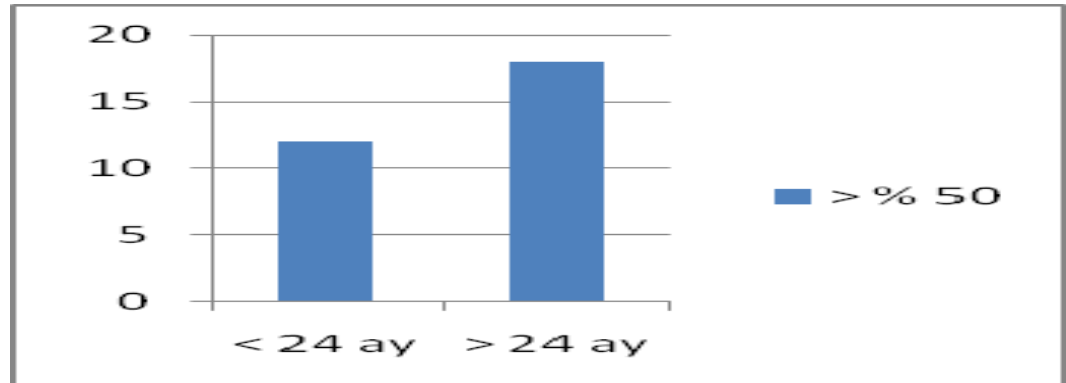


Tablo 15. VNS uygulanan hastaların nöbet kontrol yüzdesi



VNS uygulanan hastalardan izlem süresi 24 ayın üstündeki 29 hastadan 18'inin nöbet kontrol yüzdesi % 50'nin üstünde saptanırken, izlem süresi 24 ayın altındaki 19 hastanın 12'sinde nöbet kontrol yüzdesi % 50 nin üstünde saptandı.

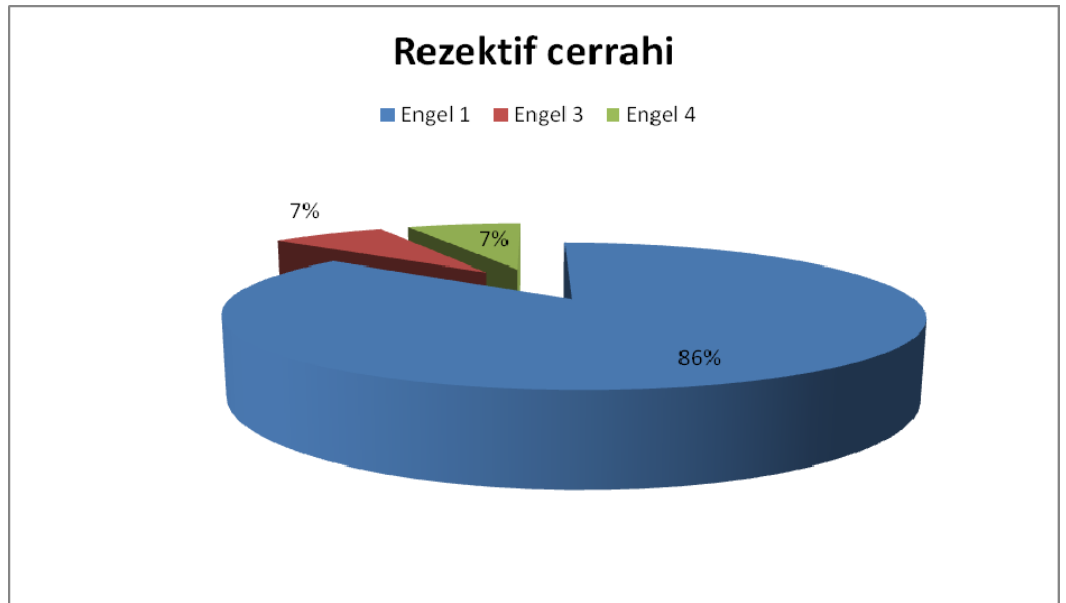
Tablo 16. VNS uygulanan hastaların izlem süresine göre nöbet kontrol yüzdesi



VNS uygulanan 7 hastada Lennox-Gestaut Sendromu vardı. Lennox-Gestaut Sendromu olan hastaların 1'inde nöbet kontrol yüzdesi > % 75, 3'ünde > % 50, 3'ünde < % 50 olarak saptandı

Rezektif cerrahi uygulanan hastalardan 12'si cerrahi sonrası nöbetsizdi.1 hasta Engel sınıflamasına göre Tip 3, 1 hasta Tip 4 olarak sınıflandırıldı.

Tablo 17. Rezektif cerrahi uygulanan hastaların postoperatif, Engel sınıflamasına göre değerlendirilmesi



4. TARTIŞMA

Epilepsi; beyindeki nöronların anormal elektriksel desarjiyla ortaya çıkan tekrarlayıcı serebral fonksiyon bozukluğudur. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bu hastalık önemli bir kronik sağlık sorunudur. Epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda konvulsiyonlar uygun medikal tedavi ile kontrol altına alınmaktadır. Ancak çalışmalar epilepsili hastaların %13-20'sinin medikal tedavilerin tüm formlarına dirençli olduğunu göstermiştir. Direnç kriterleri üzerine herhangi bir ortak karar verilmemiştir. Buna rağmen uygun antiepileptik ilacın yeterli ve uygun zaman diliminde kullanılmasına rağmen konvulsiyonların tekrarlanması şeklinde tanımlanmıştır. Son olarak kabul gören tanım, en az iki antiepileptik ilacın uygun dozda ve aralıkta en az 6 ay kullanılmasına rağmen ayda bir yada daha fazla konvulsiyon olması şeklinde açıklanmıştır (73,74). Medikal tedaviye dirençli epilepsisi olan hastalarda rezektif cerrahi ve VNS başvurulabilir.

Medikal tedaviye dirençli ve rezektif cerrahi uygulanamayan hastalarda kullanılabilecek potansiyel tedavi yaklaşımı VNS'dir. Bir çok çalışmada VNS'nin uzun dönem etkinliği araştırılmıştır (76-79). Çok sayıda çalışma güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymuştur (80). Pediatrik hasta grubunda yaptığımız çalışmamız, etkinlik açısından daha önce yapılan çalışmalarla benzer özellik göstermektedir. VNS uygulanan 48 hastadan 3 hasta nöbetsiz, 1 hastada nöbet kontrolü % 90'dan fazla, 7 hastada % 75'den fazla, 19 hastada % 50'den fazla; hastaların % 63'ünde nöbet kontrol yüzdesi > % 50 olarak saptanmıştır.

Birçok çalışma VNS tedavisinin etkinliğinin implantasyondan sonra geçen zamanla artışı göstermiş ve nöbet sıklığını azaltmada VNS nin kümülatif etkisi olduğunu öne sürmüştür (81,82). VNS tedavisinden maksimum etkinlik sağlayabilmek için dikkat edilmesi gereken durumlardan bahsetmiştir. Morrow ve arkadaşları VNS'nin nöbet sıklığını azaltmadaki etkisini ayrıntılı bir şekilde çalışmış ve 12 ayın sonunda yaklaşık % 30'luk bir azalma ve ayrıca 2 hastanın nöbetlerinde % 80 gerileme saptamıştır (79). Ardesch ve arkadaşları 5 senenin sonunda nöbet sıklığında yaklaşık % 50 gerileme saptamıştır (78). Ardesch ve arkadaşları tarafından çalışılan hasta grubunda nöbet sıklığında zamanla azalma, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (78). Araştırmacılar hastaların, VNS implantasyonundan 2 yıl sonraki süreçte nöbet sıklığında % 50'den fazla azalmanın olduğunu saptamışlardır. George ve Morris implantasyondan sonraki ilk 3 aylık süreçte nöbetlerde anlamlı azalma saptamışlardır (82,83). DeGiorgio ve arkadaşları 1 yılın sonunda VNS'nin etkinliğinin arttığını göstermiştir ve hastaların % 20'si nöbetlerin azaldığını (> % 75) doğrulamıştır (81). Uzun dönem iyileşmenin en önemli nedeninin VNS'nin nöbetlere olan kümülatif etkisinin olduğu düşünülmektedir. Bizim hastalarımızda da nöbetlerde zamanla azalma tespit edilmiştir. 24 ayın üstünde takip edilen hastaların % 62'sinde nöbetlerde % 50'den fazla azalma görülmüştür. Hastaların nöbet şiddetinde azalma saptanmıştır. Ardesch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nöbet şiddetinde azalma ve postiktal periyotta azalma saptanmıştır. Ayrıca hastalar VNS ile birlikte yaşam kalitelerinde iyileşmeden bahsetmektedir.

12 yaş altı çocuklar ve adölesanda VNS etkinliği açısından çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Spanaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kabul edilebilir fark olduğu saptanmıştır (77). You ve arkadaşları VNS'nin genç hastalarda daha etkili ve kolay tolere edilebildiğini göstermiştir (84). Bir çok çalışma bu iki yaş grubu için nöbet azalmasında anlamlı fark saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da anlamlı fark bulunmadı.

VNS ile ilgili ana sorunlardan biri kimin fayda göreceğinin önceden tahmin edilemeyişidir. Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) gibi spesifik hasta grupları için yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Frost ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada VNS'nin LGS'de ilaca dirençli epilepside etkin olduğu bulunmuştur (85). Bizim çalışmamızda LGS'li hastaların % 57 sinde nöbetlerinde % 50'den fazla azalma saptandı.

VNS genellikle, baş dönmesi, ataksi, uykusuzluk, bilişsel gerilik, kilo alımı, seksüel disfonksiyon gibi santral sinir sistemi yan etkilerine neden olmaz. Çocuklarda VNS implantasyonu ile ilişkili komplikasyonlar olarak; boğaz ağrısı, öksürük, ağız sulanması, sol vokal kordun geçici paralizi, insizyon bölgesinde enfeksiyon, baş ağrısı ve lead kırılması görülebilir. Bizim çalışmamızdaki hastaların % 50'sinden fazlasında uyarıyla indüklenen semptomlar (boğaz ağrısı, seste kabalaşma, öksürük ve ağızda sulanma) görüldü. Ancak hastalarda aygıtı çıkarmaya gerek olmadı. Bu semptomlar hafif ve geçiciydi. Bir hastada yara yeri enfeksiyonu 2 kere gelişti ve VNS aygıtı değiştirildi. Bir hastada lead kırıldı ve aygıt değiştirildi.

Epilepsi cerrahisinin daha önce yapılan uzun dönem çalışmalarda etkinliği saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda temporal lob epilepsi cerrahisi yapılan hastaların % 60-70'inde nöbetsizlik görülmüştür. Ekstratemporal lob epilepsi cerrahisine giden hastaların da % 32-45'i nöbetsiz olmuştur (86,87). Mathern ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma nöbetlerin kontrol altına alınmasının ciddi semptomatik erken başlangıçlı çocukluk çağı epilepsileri ile ilişkili nöbete bağlı ensefalopati gelişme riskini azalttığını göstermiştir (87). Postoperatif nöbet kontrolünü etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. MR'da saptanan temporal lob ve hipokampal anormalliği olan hastalarda, kompleks febril lezyonlarda ve yabancı doku lezyonlarında daha yüksek başarı beklenir (88,89). Kısa süreli epilepsi öyküsü olanlarda postoperatif başarı oranı yüksek olarak beklenir (90). Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada temporal lob rezeksiyonlarında postoperatif değerlendirmede hastaların % 61,3'ü, ekstratemporal rezeksiyon yapılan hastaların % 57,5'i, multilober rezeksiyon yapılan hastaların % 27,6'sı, fonksiyonel hemisferektomi yapılanların hastaların tamamı Engel sınıf 1 (2 hasta) olarak, kallosotomi yapılan 7 hastadan 4'ü Engel sınıf 3, 3'ü Engel sınıf 4 olarak değerlendirilmiş (91). Bizim çalışmamızda hastaların % 85,7'si Engel sınıf 1 (nöbetsiz) olarak değerlendirildi. Kallosotomi uygulanan bir hastada postoperatif değerlendirme Engel sınıf 4 idi.

Sonuç olarak; gerek rezektif cerrahi gerekse VNS ilaca dirençli epilepsisi olan çocuk hastalarda uygulanan etkili tedavi yöntemleridir. VNS'nin etkisi yıllar geçtikçe devam etmekte hatta artmaktadır. Bunda VNS'nin kümülatif etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. VNS görece güvenli ve hafif yan etkileri olan bir

yöntemdir. Erken dönemde, uygun hastalara uygulanan rezektif epilepsi cerrahisinin de mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Hastaların psikomotor gelişimleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Uzun dönem izlenen seriler bize bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve avantajlarını daha iyi gösterecektir. Daha etkili yöntemler bulunana kadar VNS ve rezektif cerrahi, ilaca dirençli epilepsi hastalarında cazip tedavi yöntemleri olmaya devam edecektir.

6. SONUÇLAR

- VNS uygulanan hastaların nöbet kontrol yüzdesi % 63 hastada % 50'nin üstünde saptandı.
- VNS uygulanan hastalardan 24 ayın üstünde takip edilenlerin % 62'sinin nöbetlerinde % 50'den fazla azalma görüldü.
- Hastaların nöbet şiddetinde ve postiktal periodunda azalma saptandı.
- 12 yaş altı çocuklar ve adolesanlarda nöbet azalmasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- LGS'li hastaların % 57'sinin nöbetlerinde % 50'den fazla azalma saptandı.
- Bir hastada 2 kere yara yeri enfeksiyonu gelişti ve VNS aygıtı değiştirildi.
- Bir hastada lead kırıldı ve aygıt değiştirildi.
- Rezektif cerrahi uygulanan hastaların % 85,7'si postoperatif dönemde nöbetsizdi.
- Kallosotomi uygulanan bir hasta postoperatif dönemde Engel sınıf 4 olarak değerlendirildi.

7. KAYNAKLAR

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
2. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16years. *J Child Neurol* 2004;19(4):271-4.
3. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:4-17.
4. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2007;25(4):1061-86.
5. Rho JM, Sankar R, Cavazos JE. *Epilepsy: Scientific Foundations of Clinical Practice*. New York, NY: Marcel Dekker;5-21;2004.
6. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524.
7. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(1):5-10.
8. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM *Pediatric Neurology Principles&Practice* (4'thEd). Mosby Elsevier, Philadelphia;981-989;2006.

9. Luders H, Najm I, Wyllie E. Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts. *Epilepsia* 2003;44:6-8.
10. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon* 2003;49(7):426-78.
11. Turanlı G. Epilepsi Tedavisi .*Temel Pediatri*:1257-61;2010.
12. Camfield PR, Camfield CS. Pediatric Epilepsy: An Overview. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology Principles&Practice* (4'th Ed). Mosby Elsevier, Philadelphia;981-989;2006.
13. Sathasivam S, Nicolson A. First seizure - to treat or not to treat? *Int J Clin Pract* 2008;62(12):1920-5.
14. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008;49(1):13-8.
15. Arts WF, Geerts AT. When to start drug treatment for childhood epilepsy: The clinical-epidemiological evidence. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(2):93-101.
16. Johnston MV. Seizure in childhood. In: *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2,1993-2005;2004.
17. European Federation of Neurological Societies Task Force. Presurgical evaluation for epilepsy surgery . *Eur J Neurol* 2000; 7: 119-22.

18. Engel J Jr, Wiebe S, French 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. *Neurology* 2003; 60: 538-47.
19. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
20. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5-10.
21. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006;47:431-6.
22. French JA. Refractory epilepsy: one size does not fit all. *Epilepsy Curr* 2006; 6: 177-80.
23. Aicardi J, Shorvon SD. Intractable epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1325-31; 1997.
24. Bourgeois BFD. General concepts of medical intractability. In: Lüders H (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 77-81; 1992.
25. Schmidt D. Medical intractability in partial epilepsies. In: Lüders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 83-90; 1992.

26. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia* 2003; 44: 1425-33.
27. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Neurology* 2003; 61: 1680-5.
28. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58:9-20.
29. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 23-7.
30. Engel J Jr. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 1998;51:1243-4.
31. Engel J Jr, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 2417-26; 1997.
32. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-62.
33. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357-62.

34. Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, et al. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J Jr (ed). Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd Ed. Raven Press, New York, 49-63;1993.
35. Williamson PD, Van Ness PC, Wieser HG, Quesney LF. Surgically remediable extratemporal syndromes. In: Engel J Jr (ed). Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd ed. Raven Press, New York, 65-76;1993.
36. Spencer SS. Long-term outcome after epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996; 37: 807-13.
37. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714
38. O'Brien TJ, Kazemi NJ, Cascino GD. Localization-related epilepsies due to specific lesions. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, 2433-46;1997.
39. Li LM, Fish DR, Sisodiya SM, et al. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 384-7.
40. Wolf HK, Campos MG, Zentner J, et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 499-506.

41. Siegel AM, Jobst BC, Thadani VM, et al. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients. *Epilepsia* 2001; 42:883-8.
42. Lüders HO, Engel J Jr, Munari C. General principles. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 137-53; 1993.
43. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700
44. Gaillard WD. Metabolic and functional neuroimaging. In: Wyllie E (ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1053-66; 2001.
45. Engel J Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol* 1999; 56: 1338-41.
46. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 44-50.
47. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH: Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995, 22:53–62.

48. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology* 2002;59:31-7.
49. Ben-Menachem E: Vagus nerve stimulation for treatment of seizures? *Arch Neurol*. 1998, 55(2): 231-2.
50. Landy HJ, Ramsay RE, Slater J: Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficacy. *J Neurosurg*, 1993;78(1):26-31.
51. Henry T, Chugani HT. Positron emission tomography. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 947-68; 1997.
52. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 699-701.
53. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, et al. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol* 2002; 51: 350-60.
54. Detre JA, Maccotta L, King D, et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 926-32.
55. Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, et al. Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain* 2004; 127: 2286-98.

56. Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, et al. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005; 46: 244-50.
57. Richardson MP, Strange BA, Thompson PJ, et al. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain* 2004; 127: 2419-26.
58. Noachtar S. Epidural electrodes. In: Lüders HO, Comair YG(eds). *Epilepsy Surgery*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 585-91; 2001.
59. Wieser HG, Quesney LF, Morris HH III. Foramen ovale and Peg electrodes. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 331-9; 1993.
60. Wieser HG. Foramen ovale electrodes. In: Lüders HO, Comair YG (eds). *Epilepsy Surgery*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 573-84; 2001.
61. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007; 130:334-45.
62. Roberts DW, Rayport M, Maxwell RE, et al. Corpus callosotomy. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 519-26; 1993.

63. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 609-22; 1993.
64. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001; 42: 282-6.
65. Ficker DM, So EL, Mosewich RK, et al. Improvement and deterioration of seizure control during the postsurgical course of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 1999; 40: 62-7.
66. Wingkun EC, Awad IA, Lüders H, Awad CA. Natural history of recurrent seizures after resective surgery for epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32: 851-6.
67. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* 2005; 65: 912-8.
68. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, et al. Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2003; 61: 445-50.
69. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188-98.

70. Zentner J, Hufnagel A, Ostertun B, et al. Surgical treatment of extratemporal epilepsy: clinical, radiologic, and histopathologic findings in 60 patients. *Epilepsia* 1996; 37: 1072-80.
71. Lendt M, Helmstaedter C, Elger CE. Pre and postoperative socioeconomic development of 151 patients with focal epilepsies. *Epilepsia* 1997; 38: 1330-7.
72. Baaj AA, Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL: Trends in the use of vagus nerve stimulation for epilepsy: analysis of a nationwide database. *Neurosurg Focus* 2008;25(3),10-15
73. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-1120.
74. Nagarajan L, Walsh P, Gregory P, Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2002;105:13-17.
75. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999;134:563-6.
76. Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation. *Neurology* 2004;63:1124-6.
77. Spanaki MV, Allen LS, Mueller WM, Morris GL. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university based epilepsy center. *Seizure* 2004;13:587-90.

78. Ardesch JJ, Buschman HPJ, Wagener-Schimmel LJJC, van der AaHE, Hageman G : Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy : a long-term follow-up study. *Seizure* 16: 2007; 579-585.
79. Morrow JJ, Bingham E, Craig JJ, Gray WJ : Vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. Effect on seizure frequency, severity and quality of life. *Seizure* 9: 2000; 442-445.
80. Schachter SC : Vagus nerve stimulation therapy summary : five years after FDA approval. *Neurology* 2002; 59: 15-20.
81. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al : Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-1200.
82. Morris GL 3rd, Muller WM : Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-05. *Neurology* 1999; 53 : 1731-1735.
83. George R, Salinski M, Kuzniecky R, Rosenfel W, Bergen D, Tarver WB, et al : Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures : long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 1994; 35 : 637-643.
84. You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS, et al : Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy : a Korean Multicenter Experience. *J Korean Med Sci* 2007; 22 : 442-445.

85. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagal nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42:1148-1152.
86. Davies KG, Weeks RD. Temporal lobectomy for intractable epilepsy : experience with 58 cases over 21 years. *Br J Neurosurg* 1993; 7:23–33.
87. Mathern GW, Giza CC, Yudovin S, Vinters HV, Peacock WJ, Shewmon DA, et al. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients : the UCLA experience, 1986-1997. *Epilepsia* 1999;40:1740–1749.
88. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions : excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia* 1993;34:878–883.
89. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GC, Brazenor GA, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy : an actuarial analysis. *Neurology* 1995;45:1358–1363.
90. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis : predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128:395–404.
91. Myoung-Hee Lee, M.D., Eun-Ik Son, M.D., Ph.D. Comparison between Initial and Recent Surgical Outcome of 15-Year Series of Surgically Remediable Epilepsy *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48: 230-235.

8. ÖZET

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ ÇOCUKLARDA İLAÇ DIŞI

TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

Epilepsi en yaygın kronik, nörolojik bozukluklardan biridir. Halen epilepsi tedavisinde eski ve yeni çok çeşitli AEİ kullanılmaktadır. Bu AEİ'lerin kullanımına rağmen hastaların yaklaşık %20-30'u başarılı bir şekilde tedavi edilemez. Bu hasta grubuna ilaca dirençli epilepsi hastaları denir. Dirençli epilepsi hastalarında nöbetlerin sıklığı hastanın yaşam kalitesini ve bilişsel fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Günümüzde epilepsi cerrahisi uygulamaları ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışmanın amacı; dirençli epilepsili çocuklarda epilepsi cerrahisinin (rezektif/vagal sinir stimülasyonu) etkinliğini değerlendirmektir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Uzun Süreli Video EEG Monitorizasyon Ünitesinde epilepsi tanısı ile izlenen ve epilepsi cerrahi konseyi kararına göre epilepsi cerrahisi uygulanan 62 çocuk hastanın özellikleri incelendi.

Hastalardan 48'ine vagal sinir stimülasyonu, 14'üne rezektif cerrahi uygulanmış, 31'i kız, 31'i erkek ve nöbet başlangıç yaşı $35,2 \pm 37,0$ ay, cerrahi uygulanma yaşı $11,9 \pm 3,8$ yaş, cerrahi öncesi izlem süresi $8,7 \pm 4,1$ yıl idi. Rezektif cerrahi uygulanan hastalardan 12'si halen nöbetsiz iken, vagal sinir stimülasyonu yapılan hastalardan 3'ü nöbetsiz, 1 hastada %90'dan fazla, 7 hastada %75'den fazla, 19 hastada %50'den fazla nöbet kontrolü sağlanmıştır.

Sonuç olarak; gerek rezektif cerrahi gerekse VNS ilaca dirençli epilepsisi olan ocuk hastalarda uygulanan etkili tedavi yöntemleridir. VNS görece güvenli ve hafif yan etkileri olan bir yöntemdir. Erken dönemde, uygun hastalara uygulanan rezektif epilepsi cerrahisinin mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Epilepsi hastalarında uygun cerrahi yöntem ve uygun hasta seçimi ile nöbet kontrolü büyük lde sağlanabilmektedir. Uzun dönem izlenen seriler bize bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve avantajlarını daha iyi gösterecektir. Daha etkili yöntemler bulunana kadar VNS ve rezektif cerrahi, ilaca dirençli epilepsi hastalarında cazip tedavi yöntemleri olmaya devam edecektir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, epilepsi cerrahisi, VNS

9. SUMMARY

THE EFFICACY OF NONPHARMACOLOGIC TREATMENT IN CHILDREN WITH PHARMACORESISTANT EPILEPSY

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders. Currently, a variety of older and newer AEDs are used in the treatment of epilepsy. Despite the use of these AEDs, about 20-30% of patients are not successfully treated. This group of patients is called pharmacoresistant epilepsy patients. The frequency of seizures in patients with refractory epilepsy, adversely affects the quality of life and cognitive functions. Today, successful results are obtained from the epilepsy surgery. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of epilepsy surgery (resective/VNS) in children with pharmacoresistant epilepsy.

This study was conducted among 62 children that were followed in Gazi University department of neurology long-term video EEG monitorization unit, with the diagnosis of epilepsy. They underwent the epilepsy surgery with the decision of the epilepsy surgery council.

The study included 48 patients that underwent VNS treatment and 14 patients that underwent resective surgery. 31 patients were girls, 17 patients were boys, age at onset of seizures (range) was $35,2 \pm 37,0$ months, age at epilepsy surgery (range) was $11,9 \pm 3,8$ years, time before epilepsy surgery was $8,7 \pm 4,1$ years. 12 patients that underwent resective surgery were seizure free, 3 patients

with VNS implantation were seizure free after surgery. Seizure reduction > %90 was achieved in 1 patient, > % 75 in 7 patients and > % 50 in 19 patients.

In conclusion resective surgery and VNS are effective treatment methods in children with pharmaco-resistant epilepsy. VNS is relatively safe and is associated with only mild side effects. In early period, resective epilepsy surgery for appropriate patients reduces the mortality. With appropriate patient and appropriate surgical method selection in patients with epilepsy, seizure control can be achieved largely. Longer follow up series will more clearly elucidate the efficacy and advantages of these treatment methods. Until more effective therapies are developed, VNS and resective surgery will remain attractive alternatives for pharmaco-resistant epilepsy.

Keywords: Epilepsy, epilepsy surgery, VNS

10. ÖZGEÇMİŞ

ADI : ÖZGE

SOYADI : VURAL

Doğum Yeri : Kırşehir

Doğum Tarihi : 14.07.1981

Eğitim :

2007- : GÜTF Pediatri Anabilim Dalında, Uzmanlık Eğitimi

1999-2005: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

1997-1999: Adana Anadolu Lisesi

1992-1997: Zonguldak Anadolu Lisesi

1987-1992: Kapuz İlköğretim Okulu, Zonguldak

Yabancı Dil : İngilizce

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma, tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Prof. Dr. Ayşe Serdaroğlu'na, tez çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen Çocuk Nöroloji uzmanlarına ve çalışanlarına, Ayşegül Neşe Çıtak Kurt'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.