

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİRENÇLİ TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ NEDENİYLE
ANTERİOR TEMPORAL LOBEKTOMİ (ATL) YAPILAN
OLGULARDA FDG-PET'DE CERRAHİ ÖNCESİ TEMPORAL
VE EKSTRA-TEMPORAL KORTİKAL GLUKOZ
METABOLİZMA ORANLARININ CERRAHİ SONRASI
PROGNOZA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan PEK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İrem YILDIRIM

**ANKARA
EKİM 2019**



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Gökhan Pek
Baba Adı	Galip
Doğum Yeri/Tarihi	Ağrı 02.05.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	17.07.2013/01003773
Mezun Olduğu Fakülte	Akdeniz Üni. Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Nöroloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Yıl Ay:6 Ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Dirençli Temporal Lob Epilepsisi Nedeniyle Anterior Temporal Lobektomi (ATL) Yapılan Olgularda FDG-PET'de Cerrahi Öncesi Temporal Ve Ekstratemporal Kortikal Glukoz Metabolizma Oranlarının Cerrahi Sonrası Prognoza Etkisi

JÜRİ KARARI:

1. Dr. Gökhan Pek, 16/10/2019 tarihinde tezini başarıyla sunmuştur.
2. Dr. Gökhan Pek'in ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ

Dr. Dr. İsmail Tinel

ÜYE

BAŞKAN

Doç. Dr. İrem Yıldırım

Dr. Dr. Ayşe Borç
TOLGA

ÜYE

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. EPİLEPSİ SINIFLAMASI	7
2.4. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ	11
2.4.2. TEMPORAL LOB EPİLEPSİLERİNDE SEMİYOLOJİ	19
2.5 CERRAHİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRMELER	29
2.5.1. Elektrofizyoloji	29
2.5.2. Magnetik rezonans görüntüleme:	32
2.5.3. Fonksiyonel görüntüleme	33
2.5.4. PET görüntüleme	34
2.5.5. Nöropsikolojik test	36
2.6. CERRAHİ SONRASI NÖBETSİZLİK	37

3. GEREÇ-YÖNTEM	39
3.1. HASTALAR	39
3.2. CERRAHİ ÖNCESİ PROTOKOL	40
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	42
4.2. RİSK FAKTÖRLERİ	43
4.3. AURA DAĞILIMLARI	44
4.4. NÖBET SIKLIĞI	45
4.5. NÖBET SEMİYOLOJİSİNE GÖRE LATERALİZASYON.....	45
4.5 CERRAHİ ÖNCESİ PREOPERATİF TETKİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	46
4.7. EL DOMİNANSI – DOMİNANT HEMİSFER.....	49
4.8. SPM PET	49
4.9. CERRAHİ PROGNOZ	52
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ.....	88
7. ÖZET.....	90
8. SUMMARY	91
9. KAYNAKLAR	93

KISALTMALAR

SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TLE	:	Temporal Lob Epilepsisi
LTLE	:	Lateral Temporal Lob Epilepsisi
MTLE	:	Mezital Temporal Lob Epilepsisi
HS	:	Hipokampal Skleroz
MTS	:	Mezital temporal skleroz
MR	:	Manyetik Rezonans
FLAIR	:	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IR	:	İnversion Recovery
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
EEG	:	Elektroensefalografi
VEM	:	Video-EEG Monitorizasyon
WADA	:	İntrakarotid Amobarbital Testi
MRS	:	Manyetik Rezonans Spektroskopi
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografi
SPECT	:	Single Photon Positron Emission Tomography
SAH	:	Selektif Amigdalohippokampektomi
ATL	:	Anterior Temporal Lobektomi
NAA	:	N-asetil-aspartat
EA	:	Epileptojenik Alan
CR	:	Kreatin
CHO	:	Kolin

FLE	:	Frontal Lob Epilepsisi
KFN	:	Komplike Febril Nöbet
ILAE	:	İnternational League Against Epilepsy
İED	:	İnteriktal Epileptiform Deşarj
JK	:	Jeneralize Nöbet
KPN	:	Kompleks Parsiyel Nöbet
SPM	:	Statistical Parametrik Mapping
ROI	:	Region of interest = ilgi alanları
M.Ö	:	Milattan Önce
WHO	:	Dünya sağlık örgütü
TIRDA	:	Temporal İntermittan Ritmik Delta Aktivitesi
FDG	:	Florodeoksiglukoz
NTLE	:	Neokortikal Temporal Lob Epilepsisi
CA	:	Cornu Ammonis
SEEG	:	Stereoelektroensefalografi
SMA	:	Suplementer Motor Alan
TPE	:	Temporal “Plus” Epilepsi
FCD	:	Fokal Kortikal Displazi
DNMT	:	DNA Metiltransferaz
SOZ	:	Seizure Onset Zones (Nöbet Başlangıç Bölgesi)
EZ	:	Epileptogenic Zones (Epileptojenik Bölgeler)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Hipokampal kesitsel anatomi

15

TABLÖLAR DİZİNİ - 1

Sayfa No:

Tablo 1.	Epileptik Nöbet Sınıflaması (ILAE 1981).....	7
Tablo 2.	Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE 1989)	8
Tablo 3.	Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Sınıflaması (ILAE 2017).....	9
Tablo 4.	ILAE 2017 Epilepsi Türlerinin Sınıflandırılması	10
Tablo 5.	HS vakalarında CA1-4 ile dentat girus segmentlerinde nöronal kayıp yüzdeleri.....	18
Tablo 6.	ILAE Hipokampal skleroz klasifikasyonu	19
Tablo 7.	MTLE ile NTLE olguların klinik bulgularının karşılaştırılması.....	21
Tablo 8.	Modifiye Engel Sınıflaması.....	37
Tablo 9.	İLAE cerrahi sonrası nöbet takibi sınıflandırması (Wieser).....	37
Tablo 10.	Engel Sınıflaması	38
Tablo 11.	Olguların demografik ve klinik özellikleri	42
Tablo 12.	Febril konvülziyon ve diğer risk faktörlerinin dağılımı	43
Tablo 13.	Nöbet başlangıç (aura) türleri açısından olguların dağılımları	44
Tablo 14.	Nöbet sıklıkları açısından olguların frekans dağılımları	45
Tablo 15.	Nöbet semiyolojilerine göre lateralizasyon dağılımı	46
Tablo 16.	Klinik ve radyolojik tetkiklere göre lokalizasyon açısından olguların frekans dağılımları	47

TABLÖLAR DİZİNİ - 2

Sayfa No:

Tablo 17. El dominansı ve dominant hemisferlerin vakalar arası dağılımı.....	53
Tablo 18. Olguların SPM analizli PET ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri	49
Tablo 19. Vakaların nöbetsizlik sınıflamaları ile postoperatif antiepileptik kullanımı.....	52
Tablo 20. Vakaların 6. ay, 1. yıl ve 2. yıldaki klinik durumlarının Engel sınıflamasına göre dağılımı	53
Tablo 21. Bölgesel glukoz metabolizma oranlarının 6. ay , 1. yıl ve 2. yıl Engel sınıflama değerleri ile olan korelasyonu	54
Tablo 22. Engel 1. ve 2. yıl değerleri ile bölgesel glukoz metabolizma oranları arasındaki ilişkinin nöbetsizlik (Sınıf 1A ve diğerleri) ve hafif nöbet (Sınıf 1 ve diğerleri) grupları altında dağılımı.....	57
Tablo 23. Bölgesel glukoz metabolizma oranlarının cerrahi prognoza olan etkisinin operasyon tarafına göre dağılımı.....	61
Tablo 24. Engel 2. yıla göre nöbetsizlik oranlarının prognoza etki etmesi muhtemel faktörlerle karşılaştırılması	66

1. GİRİŞ

Temporal lob epilepsisi(TLE), erişkinlerde en sık izlenen epilepsi tipidir. TLE, mezial ve lateral temporal lob epilepsisi olarak (MTLE, LTLE) iki grupta incelenebilir ve antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine dirençli olabilmektedir[1]. Dirençli temporal lob epilepsisi, tek başına veya kombinasyon halinde verilen, en az iki uygun antiepileptik tedavinin hastanın tolere edebileceği en yüksek dozda ve yeterli sürede (tek tek veya beraber kullanılmasına rağmen) nöbetlerin kontrol edilememesidir[2].

Medikal tedavi ile nöbet kontrolü sağlanamayan vakalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir; cerrahi sonrasında nöbet sayısında belirgin azalma ya da nöbetsizlik vakaların %70-90'ında sağlanabilmektedir. TLE tanısında nöbet semiyolojisi, EEG, video EEG monitorizasyon(VEM), MR, nöropsikolojik değerlendirmeler ile PET tetkikleri tanıyı kesinleştirmede önemli rol oynamaktadır [3,4].

Biz çalışmamızda, MTLE nedeniyle cerrahi uygulanan, hastalarda retrospektif olarak preoperatif dönemde edinilen semiyolojik bulgular, interiktal EEG, VEM, Kranial MR ve SPM analiz yöntemiyle elde edilen PET verilerini cerrahi sonuçlarla kıyaslamayı amaçladık. SPM analiz yöntemi, farklı merkezlerdeki epilepsi hasta verilerinin ortak standardizasyonu için değerlidir. Ayrıca kontralateral temporal lob ile ekstratemporal lokalizasyonlarda hipometabolizma değerlendirmeleri nöronal plastisite çalışmalarına temel

oluşturması ve postoperatif dönemde nöbetsizlik oranlarını öngörmede faydalı olabilir [3,4].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Epilepsi sözcüğü eski Yunanca'da ‘‘yakalamak’’, ‘‘kavramak’’ anlamlarına gelen ‘‘epilambein’’ fiilinden türemiştir. Epilepsi karşılığı olan ‘sara’ ise Arapça kökenli bir kelime olup, ‘‘yere serme’’ anlamına gelmektedir[5].

Tarihsel veriler, bir hastalık belirtisi olarak epileptik fenomenlerin eski dönemlerden beri, çeşitli toplumlarca fark edildiğini göstermektedir. Hipokrat, epilepsinin beyinle ilişkili hastalık olduğunu ilk olarak tanımlayan kişidir, kendisi tarafından epilepsi üzerine pek çok kitap yazılmıştır. Eski Hint yazıtları, geleneksel in tıbbı, Akat, Babil, Sümer, Antik Yunan uygarlıklarında epileptik nöbetlerden bahsedildiğ görülmektedir [5,6]. Aydınlanma ve rönesans dönemlerinde klinik yeni tanımlar yapılmasına rağmen epilepsinin ruhani bir yanı olduğu ve şeytanla ilişkili bir rahatsızlık olması gibi düşünceler nedeniyle dini ritüellerle çözümlenmesi gerektiği söylenmiştir. nl Vesalius'un öğrencilerinden olan Levinus Lemnius isimli Hollandalı doktor ise ilk defa hastalığın doğal kökenini vurgulamış ve teolojik batıl inançları reddetmiştir(Lemnius, 1658)[6].

19 ve 20. yüzyıllarda modern tıbbın gelişmesi ile birlikte nöbetler santral sinir sistemi irritasyonu ile ilişkilendirilmiş. Nöbet ncesi aura benzeri davranış

değişiklikleri, nöbetin tek yanlı olması gibi önemli klinik bulgular arka arkaya yayınlarda belirtilmiştir. Kafa travması ile gelişen epileptik nöbetlerin tanımı ile birlikte nöbet geçiren pek çok hastaya diseksiyonlar yapılmış ve travması olmayan ve diseksiyonda belirgin lezyon bulunamayan epileptik hastalar makalelerde not edilmiştir[6].

Şüphesiz modern epilojolojinin babası, 1835-1911 yılları arasında yaşayan John Hughlings Jackson'dır. Jackson, konvülsiyonların oluşmasında rol oynayan dört faktörü lezyonun yeri, değişimin işlevsel nedeni, işlevsel değişimi meydana getiren patolojik süreç (emboli, tümör, sifiliz veya diğer nedenler) ve paroksizmi tetikleyen çeşitli durumlar olarak ayırır. Daha sonra, ilk antiepileptik ilaç olarak fenobarbital Alfred Hauptmann (1881-1948) tarafından keşfedilmiştir. 1929 tarihinde Hans Berger tarafında insanlardaki beyin dalgaları rapor edilmiş ve iktal – post iktal EEG değişiklikleri yayınlanmıştır. EEG değişikliklerinin keşfi, yeni nörogörüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, yeni antiepileptik ilaçların bulunması ile epilepsiye yaklaşımda günümüz modern epilepsi anlayışının gelişmesinde rol oynamıştır[6].

2.2. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Epileptik nöbet, beyindeki anormal aşırı veya senkron nöral aktivite sonucu gelişen geçici belirtiler ve/veya semptomlar olarak tanımlanmıştır. Akut semptomatik nöbetler, metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz, inflamatuvar

nedenlerle oluşan akut santral sinir sistemi (SSS) hasarıyla ortaya çıkabilir ve tekrarlayıcı özellik göstermezler[7]. İLAE tarafından 2005 yılında yapılan epilepsinin kavramsal tanımı “Epilepsi, beynin sürekli epileptik nöbet oluşturmaya yatkınlığı ile karakterize bir bozukluğudur ve bu durum nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçlara neden olur” şeklindedir[8]. İLAE tarafından 2014 yılında yayınlanan yeni raporunda epilepsi tanısı aşağıda belirtilen maddeler varlığında söylenebilir:

1. En az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbetin 24 saat ara ile meydana gelmesi

2. Tetiklenmemiş bir nöbet (veya refleks nöbet) ve önümüzdeki 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet görülmesi olasılığının %60’dan fazla olması

3. Epilepsi sendromu tanısı

Tanımdan da anlaşılacağı üzere epilepsi tanısının koyulması için epileptik nöbetler tekrarlayıcı özellikte olmalıdır[9]. Antiepileptik ilaç kullanım stratejisini etkileyen faktörlerden biri de epilepsinin aktif olup olmamasıdır. Aktif epilepsi kavramı, son beş yılda AEİ kullanımından bağımsız olarak en az bir epileptik nöbet geçirilmesini ifade etmektedir[10]. Kronik dirençli temporal lob epilepsisi, tek başına veya kombinasyon halinde verilen, en az iki uygun antiepileptik tedavinin hastanın tolere edebileceği en yüksek dozda ve yeterli sürede (tek tek veya beraber kullanılmasına rağmen) nöbetlerin devamlı kontrol edilememesidir[2].

Tüm dünyada yapılan prevelans çalışmalarında ortalama aktif prevelans 6,38/1000 şeklinde bulunmuş olup, cinsiyet alt grubunda belirgin farklılık

izlememekle birlikte erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (Erkek/kadın: 1,2-1,5) Epilepsinin tüm dünyada kümülatif insidansı 67,77/100.000 kişi ve insidans oranı 61,44/100000 kişi-yıl olarak rapor edilmiştir. 18 yaş altında insidans oranı 46,9/100000 kişi-yıl iken; 19 yaş ve üstü olan grupta insidans oranı 34,63/100.000 kişi-yıl olarak bulunmuştur[11]. Epilepsi insidansı yaşa bağımlı olarak değişmektedir. En yüksek insidans bir yaşından küçük çocuklarda görülmektedir(100-233/100.000). Bu oran erken çocuklukta gerilemekte (60/100.000), adölesan ve erişkinde plato çizmekte (30-40/100.000) ve 65 yaş üstü nüfusta tekrar pik yapmaktadır (100-170/100.000) [12].

Ülkelerin gelişmişlik oranlarına göre epilepsi prevelans ve insidans oranlarında değişim izlenmektedir. Düşük – orta gelirli ülkelerde epilepsi prevelansı 6,68/1000 ve insidans oranı 138,99/100000 kişi-yıl olup; gelişmiş ülkelerden daha yüksek oranlar elde edilmiştir. (Yüksek gelirli ülkelerde prevelans 5,49/1000 ve insidans oranı 48,86/100000 kişi-yıl)[11]

Ülkemizde yapılmış prevalans çalışmalarında aktif epilepsi sıklığı 5.6/1000 ile 10.2/1000 arasında değişmektedir[13]. Genç erkek popülasyonla yapılan çalışmalarda ise prevalans 6.8-19.5/1000 arasında bulunmuştur[14].

Nüfusa dayalı çalışmalarda epilepsinin en sık görülen nedenleri, kriptojenik veya idiyopatik, % 44,5 ile % 67 arasında değişmekte olup, tanımlanmış nedenlerin oranı yaşla birlikte artmaktadır. Kriptojenik olarak sınıflandırılan olguların sayısı, son 20 yılda, nörogörüntülemeledeki önemli gelişmelere rağmen, geniş ölçüde benzer kalmıştır. Serebrovasküler hastalıklar, kafa travması, nörodejeneratif hastalıklar,

SSS enfeksiyonları, neoplazmalar ve mental retardasyon gibi epilepsi gelişimi ile ilişkili risk faktörleri, popülasyona dayalı insidasyon çalışmalarında belirlenmiş etyolojiler arasında baskın nedenlerdir. Etyoloji olarak gençlerde baskın olan serebral palsi, konjenital beyin hasarı ve öğrenme bozukluklarıdır. Yaşlılarda ise tümörler, nörodejeneratif hastalıklar ve özellikle de serebrovasküler hastalıklar baskındır. Yoksul ülkelerde, infektif nedenler (örneğin parazitler, sıtma, tuberküloz) epilepsi için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, bu ülkelerde de kriptojenik vakalar baskındır[15].

Toplum temelli çalışmalara dayanarak, epilepsinin tanımlanmış varsayılan nedenlerinin oranları: Serebrovasküler hastalık %11–21, travma %2–6, neoplazi %4–7, enfeksiyon %0-3 ve idiyopatik %54–65 şeklindedir. Fokal nöbetler, gelişmiş ülkelerde yapılan çoğu çalışmada baskındır. Sistemik bir gözden geçirme, fokal nöbetlerin hastaların % 55'inde meydana geldiğini, jeneralize nöbetlerin ise hastaların % 45'inde görüldüğünü ortaya koymuştur. Rochester çalışmasında, jeneralize ve fokal nöbetlerin yaşa özgü oranları karşılaştırılmış; jeneralize nöbetler yaşamın ilk beş yılında daha yaygın olduğu, insidans 6-24 yaşları arasında benzer olduğu görülmüştür. Fokal nöbetler, yetişkinlerde (24 yaşın üzerinde) jeneralize başlangıçlı nöbetlerin en az iki katı olarak saptanmıştır. Buna karşılık, az gelişmiş ülkelerde yapılan birçok çalışmada, jeneralize nöbet geçiren daha fazla hasta olduğu bulunmuştur[15,16].

2.3. EPİLEPSİ SINIFLAMASI

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından epilepsi, etyoloji, başlangıç yaşı, epileptik deşarjların lokalizasyonu, klinik bulgular, EEG değişiklikleri ve nöbet türü esas alınarak sınıflandırılmaktadır. Çoğu sınıflama 1981 yılında yapılan sınıflamayı temel almaktadır. Daha sonra 1989 yılında ikinci bir sınıflama yapılmış, burada da epilepsiler ve sendromlar sınıflandırılmıştır [17,18].

Tablo 1. Epileptik nöbet sınıflaması (ILAE 1981)

1. Fokal nöbetler

- a) Basit parsiyel Motor Duysal Otonomik Psşik (bilinç etkilenmez)
- b) Kompleks parsiyel
- c) Sekonder jeneralize

2. Jeneralize nöbetler

- a) Tonik- klonik
- b) Absans
- c) Miyoklonik
- d) Tonik
- e) Klonik
- f) Atonik (astatik)

3. Sınıflandırılmayan

Tablo 2. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

1.1. İdiyopatik

Sentrotemporal dikenli iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi
Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
Primer okuma epilepsisi

1.2. Semptomatik

Çocukluk çağı kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow's sendromu)
Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
Temporal lob epilepsisi
Frontal lob epilepsisi
Parietal lob epilepsisi
Oksipital lob epilepsisi

1.3. Kriptojenik (Muhtemel Semptomatik)

II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1. İdiyopatik (yaş sırasına göre sıralama)

İyi huylu ailesel yenidoğan konvülziyonları
İyi huylu yenidoğan konvülziyonları
Süt çocukluğunun iyi huylu miyoklonik epilepsisi
Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
Jüvenil absans epilepsisi
Jüvenil miyoklonik epilepsi
Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi
Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler
Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler

2.2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)

West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe)
Lennox-Gastaut sendromu
Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi
Miyoklonik absanslı epilepsi

2.3. Semptomatik

2.3.1. Nonspesifik etyoloji

Erken miyoklonik ensefalopati
Erken infantil epileptik ensefalopati (Suppression-burst ile niteli)
Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2. Spesifik sendromlar

İlk belirtinin veya baskın özelliğin nöbetler olduğu hastalıklar

III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

3.1. Jeneralize ve fokal konvülziyonlu epilepsiler

Yenidoğan konvülziyonları
Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi
Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi
Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
Diğer belirlenemeyen epilepsiler

3.2. Jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği belirlenemeyen epilepsiler

Jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan ancak klinik ve EEG bulguları jeneralize ya da fokal epilepsi ayrımında kesin bilgi vermeyen tüm olgular (uykuda jeneralize tonik-klonik nöbet gibi) bu gruba girer.

IV. Özel sendromlar

4.1. Duruma bağlı nöbetler

Febril konvülsiyonlar

İzole nöbet veya izole status epileptikus

Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

Tablo 3. Nöbet Tiplerinin Genişletilmiş Sınıflaması (ILAE 2017)

Fokal başlangıçlı

a) Farkındalığın olduğu / b) Farkındalığın bozulduğu

1.1 Motor başlangıçlı

- Otomatizmalı
- Atonik
- Klonik
- Epileptik spazmlar
- Hiperkinetik
- Miyoklonik
- Tonik

1.2 Motor başlangıçlı olmayanlar

- Otonomik
- Hareket duraksaması
- Bilişsel
- Emosyonel
- Duysal

2.1 Jeneralize başlangıçlı

a) Motor

- Tonik-klonik
- Klonik
- Tonik
- Miyoklonik
- Miyoklonik-tonik-atonik
- Miyoklonik-atonik
- Atoni
- Epileptik spazmlar

b)Non-motor (absans)

- Tipik absans
- Atipik absans
- Miyoklonik
- Göz kapağı miyoklonisi

3.1 Bilinmeyen başlangıçlı

a) Motor

- Tonik- klonik
- Epileptik spazmlar

b) Non- motor

- Hareket duraksaması -Sınıflandırılmayan

Tablo 4. ILAE 2017 Epilepsi Türlerinin Sınıflandırılması

Fokal

Jeneralize

Jeneralize ve fokal

Bilinmeyen

Epilepsi Sendromu

- Yapısal etyoloji
- Genetik etyoloji
- Metabolik etyoloji
- Enfeksiyöz etyoloji
- İmmün etyoloji
- Bilinmeyen etyoloji

Luders ve arkadaşları tarafından önerilen bir diğer sınıflama; nöbet semiyolojisi, epileptojen zon lokalizasyonu, etyoloji ve nöbetle ilişkili medikal duruma ait parametreleri içermektedir [19].

2.4. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ

Erişkinde en sık görülen fokal başlangıçlı epilepsi türü temporal lob epilepsisidir[20,21]. Fokal epilepsiler içerisinde tedaviye dirençli epilepsilerin en büyük kısmını oluşturmakta olup pek çok yaşta görülebilir[22].

Temporal lob epilepsisi, epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılmasında 1985 yılında yer almış ve 1989'da klinik ve laboratuvar özelliklere dayanılarak bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Amigdala-hipokampal nöbetlerle olan ve mezial temporal lob yapılarından kaynaklanan temporal lob epilepsisi (MTLE) ve mezial temporal dışında kalan yapılardan kaynaklanan lateral (neokortikal) nöbetlerle birlikte olan temporal lob epilepsisi (NTLE) olarak iki alt gruba ayrılmıştır[10].

Walczak tarafından mezial ve lateral temporal lob epilepsisi olarak ikiye ayrılmıştır[23]. Bu sınıflamaya bağlı klinik karşılaştırma tablo 5'te verilmiştir.

2001 yılında İLAE tarafından yapılan sendromik sınıflamaya göre semptomatik fokal epilepsiler başlığı altında:

- 1) Limbik epilepsiler (MTLE)
 - a. HS ilişkili MTLE

b. Yapısal lezyonlarla ilişkili (özgün etiyolojilerle tanımlanan)

MTLE

c. Lokalizasyon ve etiyoloji ile tanımlanan diğer tipler

2) Neokortikal epilepsiler olarak sınıflandırılmıştır [24].

İLAE tarafından 2017 yılında yapılan yeni sınıflamaya göre (Tablo 3,4) temel olarak klinik üzerinden bir sınıflama yapılmış olup, diğer sınıflamaya dahil olabilecek faktörler anatomik lokalizasyon, patofizyolojik süreç, ilaç yanıtı, cerrahi yanıtı, EEG paterni, etkilenen networkler gibi konular genel olarak sınıflandırılmaya alınmamıştır. Temporal lob nöbetleri, sık görülen ve sınıflamada ayrılması ve tanınması klinikte fayda sağlayabilecek bir tür olması rağmen yeni sınıflamada fokal farkındalığın korunduğu/korunmadığı nöbetler olarak sınıflandırılmıştır. Ancak İLAE raporunda anatomik sınıflamanın cerrahi nedeniyle kullanılmasının fayda sağlayabileceği dip not olarak belirtilmiştir. Temporal lob epilepsisi, epilepsi türleri içerisinde tedaviye iyi yanıt veren, kendini sınırlayan fokal epilepsi türlerinden biri olarak ya da tedaviye dirençli, epilepsi sendromu olarak adlandırılabilmesi için yeterli kanıt bulunmayan fokal epilepsi türlerinden biri olarak sınıflandırılabilir. Lezyonu olmayan, çocuk ya da erişkinde görülebilen temporal lob epilepsisi buna örnektir. Hipokampal sklerozun eşlik ettiği ya da lezyon saptanan durumlarda mezial temporal lob epilepsisi, yapısal etyoloji saptanan bir epilepsi sendromu olarak değerlendirilebilir. Epileptik sendromlar açısından kesin bir sınıflama henüz belirlenmemiş olmasına rağmen yaygın olarak

kabul edilen pek çok epileptik sendrom vardır. Temporal lob epilepsisi farklı etyolojilerle yine bu başlığın farklı maddeleri altında sınıflanabilir[25,26].

2.4.1. Mezial Temporal Lob Epilepsisinin Patolojisi

Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) erişkinlerde en sık rastlanan epilepsi türüdür (tüm vakaların %40'ı)[27]. Aynı zamanda mezial temporal epilepsi ile hipokampal skleroz, refraktör epilepsinin en önemli nedeni ve cerrahinin de en sık endikasyonudur. Mezial temporal lob epilepsilerinde çoğunlukla aile hikayesi pozitif olmakla beraber sporadik vakalar da bulunmaktadır [28].

MTLE'de temel olarak mezial temporal lobu oluşturan hipokampus, parahipokampus, amigdalada çeşitli derecelerde atrofi ve gliosis görülse de MTLE etyolojisinde en sık neden olarak hipokampal skleroz gösterilmektedir[29,30]. Vakaların %65-80'inde HS saptanmıştır[31-36]. Postmortem çalışmalarda ise vakaların %48-56'sında bilateral HS saptanmıştır[37].

HS'nin kesin nedeni bilinmemektedir. Öne sürülen familial temeller yanında uzamış febril nöbetlerin varlığı, zor doğum öyküsü, bilinç kaybıyla giden kafa travması, SSS enfeksiyonu, epilepsi süresi gibi faktörler HS gelişiminde rol oynayabilmektedir. Bu faktörlerin HS'nin sebebi olabileceği gibi sonucu da olabileceği belirtilmektedir. HS, temel olarak hipokampusta nöron kaybı ve gliosisle seyreden bir süreçtir, dentat girusta selektif olarak nöropeptid-Y ve somatostatin salgılayan hücrelerde kayıp da bu süreçte meydana gelebilir[38-44].

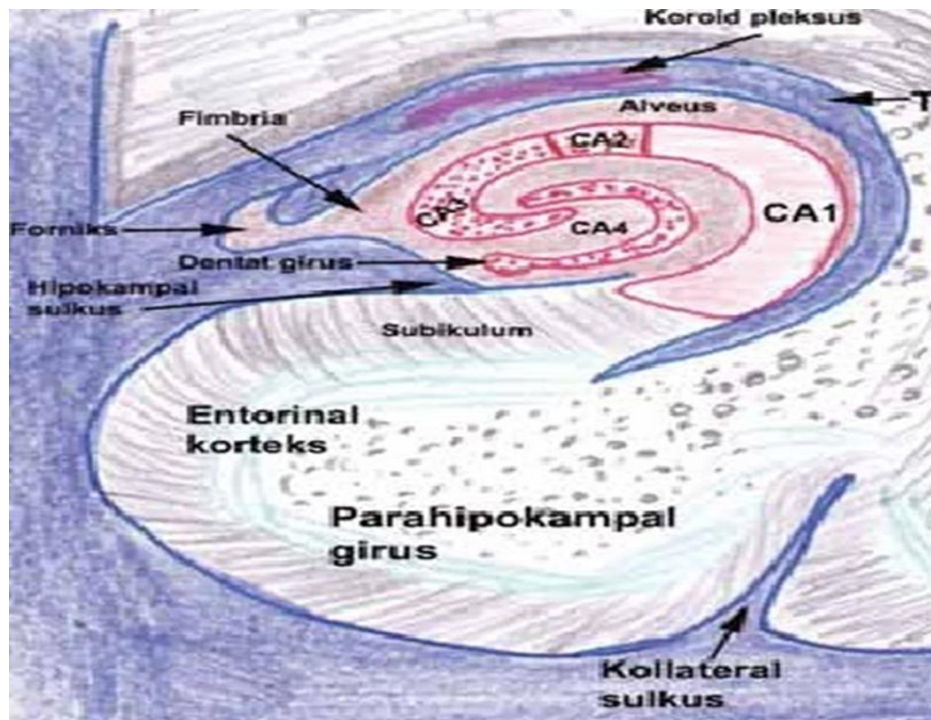
HS ile komplike febril nöbetler(KFN) arasında ilişkiyi aydınlatmak açısından pek çok araştırma yapılmış ve prospektif, büyük popülasyonlarla yapılan çalışmalarda KFN ile HS arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır[45-50].

ILAE tarafından yapılan histopatolojik sınıflamada hipokampus, eskiden cornu ammonis (CA) şeklinde adlandırmasından esinlenerek CA-1, CA-2, CA-3, CA-4 şeklinde dört bölüme ayrılmıştır. Dentat girustaki nöronal kaybın da temel alınmasıyla sınıflandırma oluşturulmuştur. CA-1, hipokampusun en geniş alanını oluşturmakta ve en belirgin nöronal kaybın bu bölümde meydana geldiği izlenmektedir. CA-2 nöbete dirençli nöronların olduğu bölgedir. Gama amino bütirik asit (GABA) reseptörlerinin alt tiplerindeki farklılıkların bu durumun nedeni olduğu düşünülmüştür[51]. CA-3 hipokampusun kıvrımını oluşturmaktadır. CA-4, dentat girusun konkavitesindedir[52]. ILAE hipokampal skleroz sınıflaması ise temel olarak hipokampusun için tanımlanan dört bölgedeki nöron kaybının yüzdelerine göre oluşturulmuştur:

HS tip 1 klasik ya da ağır HS

HS tip 2 (CA-1 predominant)

HS tip 3 (CA-4 predominant, CA-1 ise ılımlı etkilenmiş) olarak üç gruba ayrılmıştır. Tip 1 tipik HS, tip 2 ve 3 ise atipik HS olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 1. Hipokampal kesitsel anatomi

Literatürde atipik HS'li hastaların tipik HS'lilere göre cerrahi sonrası sonuçlarının daha kötü olabileceği öne sürülmüştür[53]. Atipik HS'nin tipik HS'ye kıyasla, febril konvülsiyonlarla ilişkisinin daha zayıf olduğunu ve nöbetlerin daha büyük yaşlarda başlayabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur[54]. Aşağıdaki iki tabloda bu sınıflamalar özetlenmiştir.

Yıllar içerisinde yapılan çalışmalar, HS ile ilişkili MTLE'nin farklı bir sendrom şeklinde seyrettiğini göstermektedir. Bu sendrom 'hipokampal skleroz ile mezial temporal lob epilepsisi' (MTLE-HS) olarak adlandırılmış olup ilaca dirençli epilepsilerin çoğunda HS bulunduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur[32,55].

MTLE-HS'de patolojiyi açıklamak için pek çok teori öne sürülmüştür. Hipokampustaki nöron kaybı ve gliozise ek olarak, granül hücrelerin dentat girusta birbirine bağlı bulunmayıp aksine anormal şekilde dağılım göstermesi, dentat girustan CA-3'e projekte olan yosunsu liflerin aberan filizlenmesi, GABAerjik internöronların gelişiminde bozukluk ortaya çıkması üstünde durulan başlıca patolojik değişikliklerdir[52,56,57].

Bu patolojik değişikliklerin yanı sıra, amigdala, parahipokampal girus, forniks, entorinal korteks hatta azımsanamayacak kadar çok olguda hipokampusla yapısal ve fonksiyonel olarak bağlantılı olan ipsilateral hatta kontralateral gri ve/veya ak maddede kayıplar gözlenmiştir. Ak madde kaybının nöronal heterotopi, mikrodizogenezi ve miyelinizasyon sürecindeki disfonksiyonlara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür[58]. Gri madde kaybının talamus, kaudat nüklüs, putamen gibi subkortikal yapılarda; ak madde kaybının ise temporal lobun yanı sıra, serebellum, frontal, parietal, oksipital lobda ortaya çıktığı birçok yayında bildirilmiştir [52,59,60].

Epileptojenitede ön planda glutamat ve mitokondrial disfonksiyon yanında HS oluşumu ile ilgili bahsedilen mekanizmaların da rol aldığı düşünülmektedir. Nöron kaybını sinaptik reorganizasyon izlemektedir ve bu nöron kaybı hipokampus yanında, mezial temporal, lateral temporal ve hatta ekstra temporal bölgelerde olabilmektedir. Ekstratemporal bölgelerde izlenen patolojinin nedeni üzerinde görüş birliğine varılamamıştır[59,61]. Bu bilgiler, temporal lob epilepsilerinde,

HS'den bağımsız olarak patolojik olarak farkların bulunabileceğini ve bu farkların temporal lobla sınırlı olmadığını düşündürmektedir.

MTLE'li hastaların bir bölümünde sadece HS bulunmakla birlikte (klasik HS) bir kısım hastada diğer temporal patolojiler HS 'ye eşlik etmektedir. Bu durum 'dual' patoloji olarak adlandırılmaktadır. Dual patoloji olarak genelde ipsilateral fokal kortikal displazi, kortikal mikrodisegenezi, vasküler malformasyonlar ve nadiren tümörler HS'ye eşlik etmektedir[52,62].

Fokal epileptik nöbetlerin, geleneksel olarak nöbet başlangıç bölgeleri (seizure onset zones, SOZ) olarak bilinen korteksin belirli bölgelerinde, epileptojenik bölgeler (epileptogenic zones, EZ) olarak bilinen diğer bölgelere yayılmadan önce oluştuğu düşünülmektedir. Bu duruma yönelik cerrahi yaklaşımlar, bu alanların, temel olarak SOZ' un beynin geri kalanından rezeksiyonu veya ayrılmasını içerir. Bu "tek odak" modeli, odak noktasının limbik yapılar boyunca dağıldığı bir "ağ modeli" olduğu lehine değişmektedir[63,122]. Bu ağda kortikal ve subkortikal beyin yapılarındaki, fonksiyonel ve anatomik olarak birbirine bağlı bölgeler kümesinde herhangi bir bölümdeki aktivite, diğerlerinde aktiviteyi etkiler. Bu nedenle, ağın herhangi bir bölümündeki nöbet aktivitesine karşı güvenlik açığı, ağdaki her yerdeki aktiviteyi etkiler ve bir bütün olarak ağın nöbetlerle ilişkili klinik ve elektrografik olaylardan sorumlu olduğunu gösterir[64]. Ağın yapısal anlamda kesilmesi veya ağ faaliyetinin elektriksel, biyokimyasal veya metabolik etkiler ile değiştirilmesi nöbet ifadesini değiştirir. En yaygın dirençli epilepsi türü TLE'dir; bu durum medial temporal / limbik ağdaki anormal bir

devrenin sonucudur. Bu ağ iki taraflı, kortikal ve subkortikal, hipokampus, amigdala, entorhinal korteks, lateral temporal neokorteks, medial talamus ve inferior frontal lobların ekstratemporal bileşenlerini içerir[64]. TLE cerrahisi, tekli yapılar yerine çoklu yapıların rezerve edildiği geniş bir alanı hedeflemektedir. Postoperatif nöbetsizliğin odağın rezeksiyonuyla mı yoksa bahsedilen ağ topolojisinin yok edilmesinin bir sonucu mu olduğunu belirlemek zordur[63].

Tablo 5. HS vakalarında CA1-4 ile dentat girus segmentlerinde nöronal kayıp yüzdeleri

ETKİLENEN SEGMENT	HS TİP1	HS TİP2 'CA1 PREDOMİNANT'	HS TİP3 'CA4 PREDOMİNANT'
CA1	>%80	%80	<%20
CA2	%30-50	<%20	<%25
CA3	%30-90	<%20	<%30
CA4	%40-90	<%25	%50
Dentat girus			%35

Tablo 6. ILAE Hipokampal skleroz klasifikasyonu

ETKİLENEN SEGMENT	HS TİP1	HS TİP2 'CA1 PREDOMİNANT'	HS TİP3 'CA4 PREDOMİNANT'	HS OLMADAN İZOLE GLİOZİS
CA1	2	1-2	0-1	0
CA2	0-2	0-1	0-1	0
CA3	0-2	0-1	0-1	0
CA4	2	0-1	1-2	0
Dentat Girus	0-2	0-1	0-2	0-1
CA 1-4 nöronal kayıp skorlaması: 0:Belirgin nöronal kayıp yok ya da sadece ılımlı astrogliozis mevcut- 1:İlımlı nöronal kayıp ve astrogliozis 2: Yaygın nöronal kayıp ile fibriler astrogliozis Dentat girus skorlaması: 0: Granüler hücre tabakası normal 1: Granüler hücre tabakasında dispersiyon 2: Granüler hücre tabakasında yaygın hücre kaybı				

2.4.2. Temporal Lob Epilepsilerinde Semiyoloji

2.4.2.1 Mezial Temporal Lob Epilepsisi Semiyolojisi

MTLE olan hastalar, klinik olarak fokal farkındalığın bozulduğu (kompleks parsiyel), fokal farkındalığın korunduğu (basit parsiyel) veya sekonder jeneralize nöbetler geçirebilmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ında daha önce febril nöbet öyküsü olup; daha sonra bir ila yirmi yıl arasında değişen (latent dönem - balayı dönemi) dönemlerde nöbetsiz kalırlar. Nöbetler, latent dönem sonrasında yetişkin yaşlarda yeniden başlar[46, 65]. Hastaların %80'inden fazlası deneyimsel ve viserosensoriyel semptomları olan bir aura rapor etmektedir[66]. Psişik fenomen

anksiyete, deja vu, jamais vu ve korku hislerini içerir. Tipik aura, genellikle yükselen epigastrik bir histir[67]. Bunu takiben pupiller dilatasyonu, hiperventilasyon, piloereksiyon ve taşikardi gibi otonomik olayların eşlik ettiği, genellikle dona kalma, oroalimanter veya el otomatizması şeklinde bulgular gelişir. Nöbet sırasında ipsilateral otomatizmlerle kontralateral distonik postür güvenilir lateralizasyon bulgularıdır[46]. Uzun süreli nöbetler, sekonder jeneralizasyon ve status epileptikus nispeten seyrek görülür[65].

2.4.2.2 Neokortikal Temporal Lob Epilepsisi Semiyolojisi

Neokortikal temporal lob epilepsi (NTLE), mezial epilepsiden farklı klinik profile sahiptir. Febril nöbet, SSS enfeksiyonu, perinatal komplikasyonlar veya kafa travması öyküsü MTLE hastalarındakinden daha az görülür[68]. NTLE'li hastalarda nöbetler, MTS'den 5 ila 10 yıl sonra ortaya çıkar[69]. Nöbetlerin yaklaşık %60'ı işitsel fenomenler, psişik deneyimler, déjà vu ve jamais vu, görsel yanılsamalar ve vertijinöz semptomlar gibi bir auradan sonra gelir[70,71]. Hareketsiz boş bakma, dalma ve cevap vermeme, erken kontralateral klonik hareketler ve sekonder jeneralizasyon öncesinde ilk farkedilen objektif klinik belirtilerdir[72].

Tablo 7. MTLE ile NTLE olguların klinik bulgularının karşılaştırılması

	MTLE	NTLE
Nöbet süresi	>1 dk	<1dk
Visseral/epigastrik his	Sık	Daha az
Nonspesifik auralar	Daha az	Sık
İşitsel halüsinasyon	Daha az	Sık
Oral otomatizma	Sık	Daha az
El otomatizması	Sık	Daha az
Bacak hareketleri	+	-
Distonik postür	+	-
Klonik hareketler	Daha az	Sık
Gövdede dönme	Sık	Daha az
Hiperventilasyon	+	-
Korku hissi	Sık	Daha az
Rüyada olma hissi	+	-

2.4.2.3 Auralar

Auralar genellikle bir gözlemci tarafından belgelenebilecek nesnel belirtileri olmayan öznel semptomlardır. Bunlar genellikle nöbet başlangıcında (“uyarı semptomları”) saniyelerden dakikalara kadar sürebilir, ancak tek başlarına

da görülebilirler[73]. Bazı yazarlar auraların EEG ve görüntülemeye benzer şekilde iyi bir lokalizasyon değerine sahip olduğunu bildirmişlerdir[74]. Ancak, nöbetleri semiyolojilerine göre lokalize etmeye çalışmak tartışmalıdır. Tanım olarak, epileptojenik bölgede iktal boşalmalar üretilir. Teorik olarak, bu herhangi bir kortikal bölge olabilir, ancak nöbetler genellikle korteksin sessiz bölgelerinde ortaya çıkar ve yalnızca semptom üretebilecek alanlara yayıldıklarında klinik olarak kendini gösterebilirler[75]. Bir başka potansiyel yanlışlık kaynağı da hastadır. Auralar tanım gereği öznel olduklarından, bildirilen semptomların lokalizasyon değerleri eleştirel olarak hastanın tarif etme yeteneğine bağlıdır. Ek olarak, klinik nöbet başlangıçları iktal EEG başlangıcından daha erken olursa yanlış lokalizasyondan şüphelenilmelidir[76,77]. Yukarıda belirtilen sınırlamalar göz önüne alındığında, aura semiyolojisinin lokalizasyon, lateralizasyon ve cerrahi başarının tahmini için ancak temel ipuçları sağladığı düşünülebilir[74].

Klasik olmayan “uncinate fits” olarak tanımlanan olfaktor auralar, genellikle gustatuar fenomenlerle ilişkili tipik olarak nahoş kokulardır[77]. Bununla ilişkili beyin alanları aura türleri arasında amigdala, olfaktor bulb, insüler korteks ve orbitofrontal korteks bulunur [73,78]. Tarihsel olarak bunlar tipik auralar olmalarına rağmen, bunlar TLE hastalarının sadece %5'inde meydana gelen nadir durumlardır[79]. Gustatuar auraları olfaktor duyumlardan ayırt etmek zordur. Gustatuar auralar koku aurasından daha nadirdir ve temporal başlangıcı destekler[73,78].

Psişik auralar, iç ya da dış dünyanın çarpık bir şekilde algılandığında ortaya çıkan garip hislerden oluşur. Bunlara emosyonel semptomlar (korku, endişe), aşinalık çarpıklıkları (déjà vu, jamais vu) [80] ve karmaşık hatıraları içeren çok-boyutlu halüsinasyonlar dahildir. Hastalar sürekli olarak duyguların gerçek dışı ve garip olduğunu hissederler[73]. Korku, orjini amigdala olduğu düşünülen limbik bir auradır. Bu lokalizasyon için “primer korku” olmalı ve epileptik hasta tarafından “başka” bir nöbetin gerçekleşmek üzere olacağı hissine cevaben sıkça görülen ikincil bir korku olmamalıdır[77]. Epileptolojide, halüsinasyon, ilüzyon ve delüzyon olaylarının net bir şekilde ayrımı sağlanamamıştır. Nöbet semiyolojisini taklit eden psikiyatrik semptomlar tanı koymada büyük zorluk oluşturmaktadır. Halüsinasyonlar nöbet belirtisi ise, serebral kayıtlama ve serebral stimülasyon ile araştırılabilecek lokalize bir nöron grubunun aktivasyonu nedeniyle ortaya çıkmalıdır. Bu gibi durumlarda “Altın Standart” tetkik intrakraniyal stereoelektroensefalografi (SEEG) olmuştur[81]. Ayrıca sürekli epileptik deşarjlardan dolayı bazı karmaşık psikotik durumların ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bunun için en iyi kanıt, karmaşık psikotik bulguları olan veya belirgin “postiktal” ve muhtemelen “interiktal” psikoz olduğu gösterilen hastaların, kompleks parsiyel status epileptikusunu işaret eden SEEG kayıtlarıdır[81].

Otonom auralar arasında kardiyorespiratuar (çarpıntı, nefes darlığı), gastrointestinal ve genitoüriner semptomlar (idrar aciliyeti, genital duyular) bulunur[82]. Bu semptomlar için semptomatojenik bölge insüler korteks, anterior singulum, suplemer motor alan (SMA), amigdala ve hipotalamustur[78].

Abdominal aura en sık görülen otonom aura tipini oluşturur. Bu, peri-umbilikal bölge veya göğüste statik olabilen, boğaza yükselebilen ve ayrıca alt karın bölgesine inebilen, tarif edilemez, nahoş bir histen oluşur[67,78]. Bunlara sıklıkla mide bulantısı gibi otonom semptomlar eşlik eder. Abdominal auraların semptomatojenik zonu ön insüler korteks, frontal operkulum, mezial temporal yapılar ve SMA'dır[73].

İşitsel auralar, genellikle Heschl girusunun harekete geçmesiyle oluşan sesler gibi işitsel halüsinasyonlar olarak ortaya çıkar. Anlamlı sesler veya melodiler gibi karmaşık işitsel halüsinasyonlar da oluşabilir. Temporal assosiasyon korteksinin aktivasyonuna atfedilir[82]. Vertijinöz aura, tüm düzlemlerde rotasyon veya hareket hissi şeklinde oluşur ve genellikle görsel veya işitsel semptomlarla ilişkilidir. Bu hisler temporo-parietal kavşağın etkilenmesinden dolayı oluşmaktadır[78]. Bu auraların lateralizasyon değeri zayıftır[77]. Sağ temporal kökenli auraların, soldakilerden daha yaygın olduğu düşünülmektedir[83].

2.4.2.4. Bilinç değişiklikleri

Fokal farkındalığın bozulduğu (kompleks parsiyel) nöbetler değişen düzeylerde bilinç değişiklikleri ile karakterizedir. Tipik olarak nöbetler hareketlerde duraksama ile başlar, bu durum 30 sn ile 2 dakika arasında sürer. Bilinç değişiklikleri kognisyon, persepsiyon, duygulanım, hafıza ile istemli hareketleri içerebilir. Bozulmuş farkındalık, sözel ve motor hareketlerde donma ile sorulan sorulara cevapsızlık ile ortaya konabilir. Bilinç kaybı prekuneus, posterior singulat,

medial frontal ile lateral parietal kortekste azalmış nöronal network ile ilişkilendirilmiştir[62].

2.4.2.5. Amnezi

Fokal farkındalığın bozulduğu (kompleks parsiyel) nöbetlerde değişen derecelerde anterograd ve retrograd amnezi izlenebilmekle beraber postiktal amneziler bilateral hipokampal yapıların etkilenimi neticesinde ortaya çıkar [62].

2.4.2.6. Otomatizmalar

Otomatizmler, genellikle uygunsuz olan, tekrarlayan, istemsiz, amaçsız hareketlerdir, ancak zaman zaman göreceli olarak normal olayları simüle edebilirler. Dudak şapırdatma, emme, yutma veya çiğneme hareketlerinden oluşan oro-alimanter otomatizmalar, toplama veya karıştırma hareketleri gibi el hareketi otomatizmaları TLE'yi göstermektedir[77]. Otomatizmalar, limbik nöbet geçiren hastaların %70'inde, ekstra-limbik nöbet geçiren hastaların %10'unda görülür[84]. Eğer hasta otomatizmler sırasında bilincini korumuşsa, non-dominant temporal odağın olması daha olasıdır [85]. Nöbet ön loblara yayıldığı zaman, bisiklete binme veya devrilme gibi proksimal otomatizmalar üretebilirler.

Bir kolun kontralateral distonik duruşu, fleksiyon, ekstansiyon, proksimal veya distal olarak ve rotatuar bir bileşen ile zorlu doğal olmayan bir kol pozisyonu olarak karakterize edilir[78]. Aynı tarafta da otomatizma izlenebilir[82]. TLE'de ekstraparoksal TLE'den daha yaygındır. Tek taraflı distonik duruş ipsilateral bazal

ganglionlara yayılım ile ilişkilendirilmiştir [86]. Kontralateral distonisi olmayan tek taraflı otomatizmaların daha düşük bir lateralizasyon değeri vardır[87]. İzole distonik duruş laterallizasyona yardımcı olur; ancak, net bir lokalizasyon değeri yoktur, çünkü temporal veya frontal lobdan kaynaklanabilir[77].

2.4.2.7 Motor Belirtiler

Birçok hastada temporal nöbetler, boş bakma, dalma, davranışsal donakalma (behavioral arrest), oro-alimenter ve bimanual otomatizmalarla ortaya çıkan tarzda olup; motor belirtiler genellikle frontal loba yayılım ile ilişkilidir. Bu nedenle, frontal lob ve temporal lobdan kaynaklanan nöbetlerin motor ve diğer özelliklerini karşılaştırmak önemlidir. Klinik olarak anlamlı olması için, nöbetin indüklediği bir kafa pozisyonunun, çenenin yükselmiş ve başın hiperekstansiyonda, doğal olmayan zorlu bir pozisyonda olduğu belirtilir[88]. Baş hareketi tonik veya klonik olabilir ve ipsilateral konjuge göz deviasyonu ile ilişkilidir. Baş deviasyonunu yönü, %90'dan fazla vakada epileptojenik zona kontralateraldir[78]. Bu, normal bilinç varlığında nöbet başlangıcında meydana gelirse, kontralateral frontal dorsolateral kortikal başlangıcın güçlü bir göstergesidir[76]. Temporal lob orijinli nöbetlerde, hastalar ipsilateral otomatizmalarla ilişkili başlangıçta kısa bir ipsilateral (non-versif) baş deviasyonu yapabilir[77]. Sekonder jeneralizasyon olmasından hemen önce kontralateral duruma geçer[78]. Sekonder jeneralizasyon öncesi kontralateral tarafa dönüş, Brodmann alan altı etkisi ile olmaktadır[82].

Göz hareketleri fokal nöbetlerin bir diğer önemli özelliğidir. Nöbetle ilgili zorlu, sürekli konjuge göz deviasyonu baş hareketine eşlik eder. Sekonder jeneralizasyondan önce ortaya çıkan göz deviasyonu, genellikle kontralateral yarımküreden kaynaklanır[88,78]. Oksipital nöbetlerde belirgin kontralateral baş ve göz sapması, tüm vücudun kontralaterale dönmesi ile birlikte de görülebilir[77].

Fokal klonik aktivite, epileptik nöbetler sırasında en güvenilir lateralizasyon belirtilerinden biridir[77]. Primer motor korteksin aktivasyonu ile ilgili bir işarettir [82]. El ve yüz de sıklıkla tutulur. Frontal korteksin neden olduğu klonik nöbetler erken veya farkındalık kaybından öncedir[76]. Temporal lob nöbetlerinde klonik hareketler, genellikle hasta bilinçsiz olduğunda nöbetin geç döneminde ve dorsolateral motor kortekse yayılan aktivite nedeniyle oluşur [76,82,77]. Asimetrik tonik ekstremitte duruşu genellikle fokal nöbetlerin erken tonik fazında görülür. Dört ‘4’ işaret figürü genellikle temporal lobda lokalize olur [76]. Bir kol dirseğe fleksiyondayken, diğeri dirsekten ekstansyondadır ve “4” figürü görünür. Her iki kol da göğsün önünde hafifçe yukarı kalkar. Nöbet başlangıcı ekstansiyondaki uzuv ile kontralateraldır[76].

2.4.2.8. Sekonder jeneralizasyon (Fokalden bilateral tonik klonik nöbete dönüşen)

MR görüntülemelerde hipokampal skleroz olan olgularda sekonder jeneralize nöbet öyküsü, hipokampal skleroz olmayan vakalara kıyasla daha fazladır. Bu durumla ilgili pek çok teori üretilmiş olup jeneralize nöbetlerin fokal nöbetlere kıyasla hipokampusta daha fazla hasarlanmaya yol açabileceği ifade

edilmiştir. İktal konuşma ile pedal ve oral otomatizmalara sahip vakaların ise öyküsünde sekonder jeneralize nöbetlerin daha az sıklıkla olduğu bildirilmiştir. Bu otomatizmalar (iktal, pedal, oral, iktal konuşma) sırasıyla frontoorbital, anterior singulum ile amigdala uyarımıyla ortaya çıkmakta olup bu bölgeler sekonder yayılım üzerine inhibitör alanlar olarak rol oynayabilir [89].

2.4.2.9. Post İktal Ve Diğer Bulgular

Postiktal burun silme ve öksürük, artan nazal ve faringeal salgılara neden olan parasempatik aktivitenin artmasından kaynaklanır. Bu davranışların doğada, içsel dönemde inhibe edildiklerinde postiktal olarak meydana gelen refleks olduğuna inanılmaktadır[90]. Post iktal öksürme genelde temporal lob epilepsilerinde izlenmekle beraber belirgin lateralizan değeri bulunmamaktadır [91, 92]. Postiktal burun silme %90 güvenilirlikle nöbeti ipsilateral temporal loba lateralize eder [93].

Postiktal parezi veya “Todd paralizi” kontralateral motor kortekse karşılık gelen en eski tarif edilen lateralize işaretlerden biridir. Kontralateral oksipital nöbetlerde postiktal hemianopsi görülür[82]. Şüphelenilen mekanizmalar arasında artan laktik asit seviyeleri nedeniyle primer motor alanlarının nöronal tükenmesi ve serebrovasküler disfonksiyon bulunur. Ek olarak, endojen endorfinler tarafından aktif inhibisyon önerilmiştir [82].

İktal vokalizasyon (yaklaşık %70 doğrulukla) ile postiktal afazi (%80-100 doğrulukla) dominant hemisfere lokalizasyon değeri olan bulgulardır [94, 95].

İktal konuşma (%80-90 doğrulukla) ile iktal tükürme (%70-75 doğrulukla) non-dominant temporal loba lokalize edici bulgulardır. İktal kusma, iktal idrar yapma isteği, periktal su içmenin lokalizasyon değeri sınırlı olmakla beraber genelde non-dominant loba ithaf edilirler. Sus işareti ise TLE’de nadir bir bulgu olup %80 oranında nöbeti non dominant temporal loba lokalize eder [96-99].

Literatürde az sayıda bildirilmiş iktal dua vakası olup, vakaların hemen hemen tümünde sağ temporal lob lokalizasyonuna işaret eder [100].

Genital otomatizmalar genelde temporal lob epilepsilerinde izlenmekle beraber belirgin lateralizan değeri bulunmamaktadır [91,92]

2.5 CERRAHİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRMELER

2.5.1. EEG Ve VEM

Epilepsi tanısı için en faydalı diagnostik tetkik EEG’dir. Skalp üzerine yerleştirilen, iletken maddeyle kaplı olarak metal elektrotlarla kaydedilir. Elektrotlar 10-20 sistemine göre yerleştirilir.

İnteriktal EEG değişiklikleri, TLE’de diğer nöbet tiplerinden daha sık görülür[101]. TLE’de rutin EEG normal sınırlarda bulunabilmektedir[102,103]. İnteriktal değişiklikler ise keskin ve diken dalga aktiviteleri, temporal intermitant ritmik delta aktivitesi (TIRDA) ile fokal yavaşlamalardır. Lateralize aritmik (düzensiz) delta aktivitesi, TLE hastalarının %66’sında bulunabilir ve temporal spiking ile oldukça uyumludur[104]. Temporal intermitant ritmik delta aktivitesi

(TIRDA), TLE'nin daha spesifik ve daha kesin interiktal göstergesidir[105,106]. TIRDA, 4-20 saniye süren ritmik delta aktivitesi olan kısımlardan oluşmaktadır[107]. Olguların %80'inde epilepsi ile ilişkilidir [105].

Mezial TLE'nin klasik interiktal EEG anormalliği, genellikle anterior temporal bölgedeki (F7/F8 elektrotları) diken, keskin, keskin yavaş dalga kompleksleridir[107]. Orta temporal (T3 / T4) ve posterior temporal (T5 / T6) diken ya da keskin dalgaların temporal neokorteksten kaynaklanma olasılığı daha yüksektir[36, 106]. İnteriktal dikenler epileptojenik odağı %95'ten daha büyük bir olasılıkla göstermektedir[108]. TLE'li hastalar sıklıkla her iki temporal lobda bağımsız olarak interiktal epileptiform deşarjlara sahiptir[90,101]. TLE, çoğu hastada bir tarafta predominant olarak görülmesine rağmen, genellikle bilateral bir hastalıktır. Farklı çalışmalara göre [36,109,110,111] bağımsız bitemporal dikenler, hastaların %13 ila %73'ünde bulunur. Daha uzun kayıtlar elde edildiğinde insidans daha yüksektir [111]. Uzun süreli VEM, epileptik hastaların (özellikle MTLE'li olguların) epileptik cerrahi adayı olup olmadığını belirlemede çok önemlidir. Ayrıca, TLE için ameliyat başarısı ile ameliyattan önceki yüksek derecede lateralizasyon ve interiktal epileptiform deşarjlar (İED'ler) arasında bir korelasyon vardır[111].

Video EEG monitorizasyonu, uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre takılan skalp elektrotlarla ve en az 32 kanallı bir EEG cihazıyla yapılmaktadır. Hasta üzerinde amplifikatör sistemi taşımakta olup birkaç gün boyunca, bazen 7-10 gün sürekli video ve EEG kaydı ile izlenir. En uzun izlem süresinin 15 gün

olduğu bildirilmiştir[112]. Monitörizasyon süresince nöbetleri izlemek amacı ile için antiepileptik ilaçlar kontrollü olarak azaltılıp kesilebilir. Genellikle en az 3 tipik nöbet izlenene kadar monitorizasyona devam edilmesi kuraldır[113]. Ancak son yıllarda tipik nöbetinden yeterli sayıda görülmesi fikri yaygınlaşmıştır.

Nöbet başlangıcında, genellikle interiktal diken ya da keskin dalgalar da azalma veya tam tersi artma ve yaygın desenkronizasyon ortaya çıkabilir. TLE'de tipik olarak 5-7 Hz frekansında ritmik teta aktivitesi kaydedilir. Teta aktivitesinin frekansı azalıyor ve amplitüdü kreşendo şeklinde artış gösteriyorsa TLE için oldukça tipik olduğu düşünülür. Hastaların %82-94'ünde build up yapan (evolüsyon gösteren) lateralize teta frekansında bahsedilen ritmik dalgalar izlenmekte ve bu dalgalar nöbeti %95 doğrulukla lateralize etmektedir. Ayrıca postiktal dönemde tek bir tarafta devam eden yavaş dalga aktivitesi ile voltaj depresyonunun lateralizasyon değeri de yüksektir[114,115,116].

Nöbet semiyolojisi ile nörogörüntüleme ve elektrofizyoloji uyumsuzluğu bulunan, mezial–neokortikal ayrımı yapılamayan, temporal lob sendromlarına eşlik eden, bilateral bağımsız interiktal ile iktal değişikliği olan, nöbet başlangıcı net belirlenemeyen epilepsili hastalarda ise invaziv incelemelerin yapılması uygundur. Bu incelemeler, derin, subdural, epidural ya da foramen ovaleden alınan kayıtlarla yapılabilmektedir [107,117].

2.5.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme:

Klinik semiyoloji ve EEG bulgularının dikkatlice değerlendirilmesinden sonra, ameliyat öncesi epilepsinin değerlendirilmesindeki bir sonraki adım yapısal anormalliklerin tespitidir. MR, HS'yi belgelemek ve teşhis etmek için en önemli testtir, çünkü TLE'li hastalarda anormallikleri lokalize etmede yüksek düzeyde duyarlı, invaziv olmayan bir testtir[118]. Önerilen seriler, hipokampusun uzun eksenine dik koronal bölümleri olan FLAIR, T2 ve T1 ağırlıklı serilerdir. Bir tümör şüphesi yoksa kontrast madde gerekli değildir[119]. Hipokampal sklerozun klasik MR bulgusu hipokampus atrofisi (%95), T2 ağırlıklı veya FLAIR sekanslarında artan sinyal yoğunluğu ile görülür. Bu değişiklikler, her iki taraf karşılaştırıldığında daha iyi anlaşılır. Ek olarak, TLE'de hipokampal yüzey kaybı ve iç yapı kaybı (%60-95), lateral ventrikülün temporal boynuzundaki beyin omurilik sıvısı (BOS) mesafesinin genişlemesi, ipsilateral temporal yapıların atrofisi (temporal lob, forniks, mamillar gövde, parahipokampal girusun ak maddesi) ve T1 ağırlıklı (%10-95) azalmış sinyal yoğunluğu gibi bulgular görülebilir. Bu minor bulgular daha az tutarlıdır ve tanı değerleri sınırlıdır[119]. Yetişkin vakaların %15'inde ve pediatrik vakaların %67'sinde meydana gelen dual patoloji olasılığını göz önünde bulundurmak önemlidir[120]. Dual patoloji, hastanın MR'ında iki (veya daha fazla) ayrı lezyon olmasını, daha klasik olarak ise HS ile başka bir epileptojenik lezyonun kombinasyonunu ifade eder. En sık rastlanan senaryo, HS'nin kortikal gelişim malformasyonu (özellikle fokal kortikal displazi özellikle tip I) ile birlikte bulunmasıdır[121,122].

Epilepsi protokolüyle çekilen kranial MR, TLE'de özellikle dirençli MTLE'de büyük önem taşımaya karşın, hastaların %15-40'ında epileptojenik lezyon ya da yapısal değişiklik saptanamaz[30,123-125]. Lateral temporal lob epilepsisinde de altta yatan bir lezyon yoksa kranial MR normal sınırlarda bulunur.

2.5.3. Fonksiyonel Görüntüleme

Dil ve bellek lokalizasyonu için uygulanan bir yöntemdir. Bölgesel nöronal aktivasyon, nörovasküler eşleşme, artmış kan hacmi, artmış oksijen kullanımına rağmen kan oksijenizasyonundaki artış basamaklarıyla elde edilen net T2 sinyal artışının olması 'Blood oxygenation level dependent' (BOLD) görüntülemenin temelini oluşturur. Kanda deoksihemoglobin konsantrasyon değişikliklerini ölçerek kritik kortikal bölgeler ile dominant hemisferin tayini amaçlanmaktadır. Cerrahi öncesinde dil, görsel ve motor korteksler belirlenmesini sağlamakta, böylece, postoperatif defisit gelişimini en aza indirgeyebilmek mümkün olmaktadır[126,127].

MR Spektroskopi (MRS): MR bulgularının tipik olmadığı ya da MR'da herhangi bir bulgu izlenmeyen olgularda tanı konulması güçleşmektedir. Bu tip olgularda MRS'in tanıya kesinlik kazandıracak bilgiler verebildiği literatürde bildirilmiştir. Değişik MRS araştırmalarında HS'de, kolin (Cho) ve kreatin (Cr) değerlerinde yükselme, n-asetil aspartat (NAA) değeri ile NAA/Cho ve NAA/Cho+Cr oranlarında azalma gösterilmiştir. NAA değerindeki azalma ile Cho değerindeki artış, nöronal kayıp veya disfonksiyon ile birlikte izlenen gliozis ve/veya demiyelinizasyonun bir göstergesidir [128,129].

MR Perfüzyon: MR perfüzyon görüntülemelerinde intravenöz yolla kontrast madde verildikten sonra ilgili dokudaki kan akım hızı ve hacmi, ortalama geçiş süresi gibi parametreler değerlendirilir. Epileptojenik odak ile ipsilateral rölatif azalmış kan hacmi olduğu gösterilmiştir. Normal bireylerde de asimetrik mezial kan akımı olabilmekle beraber TLE vakalarında bu asimetrinin daha belirgin ve fazla olduğu bulunmuştur [130].

2.5.4. PET görüntüleme

PET, pozitron yayan radyoizotoplar ile işaretlenmiş bileşikleri kullanarak vücuttaki biyokimyasal olayları 'in vivo' olarak görüntülemek ve ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Epilepsi hastalarında en çok araştırılmış ve rutinde kullanılan ajan F-18 işaretli FDG'dir ve FDG-PET ile serebral glikoz metabolizmasının incelenmesi amaçlanır[131]. Nöronal aktivitenin dolaylı bir belirtecidir. İnteriktal fazdaki epileptojenik odak, genellikle FDG-PET'te hipometabolik bir alan olarak görülür[132]. Her ne kadar hipometabolizmanın altta yatan nörobiyolojisi iyi anlaşılmamasına rağmen, bu durum nöronal kayıp, diaşizis, inhibe edici süreçler ve sinaptik yoğunluğun azalması gibi faktörlere atfedilmiştir[133].

TLE'de azalmış glikoz kullanım alanı tipik olarak epileptojenik zondan daha geniştir. Inferior frontal veya parietal korteksin yanı sıra ipsilateral talamusa kadar uzanabilir. PET taramasında kortikal glukoz metabolizmasının derecesi, nöbet sıklığı ile ilgili dinamik bir süreci temsil eder. Kalıcı veya artmış nöbet sıklığı olan çoğu hasta, ikinci PET taramasında hipometabolizma alanında genişleme

gösterir. Gelişmiş nöbet kontrolü olan hastalarda, hipometabolik korteksin boyutunda bir azalma gözlenir[133]. Ek olarak, FDG-PET hipometabolizmasının şiddeti ile TLE'de interiktal bölgesel delta yavaşlaması arasında doğrudan bir ilişki vardır, bu da TLE'de metabolik ve elektriksel işlev bozukluğu için altta yatan patofizyolojik mekanizmalar olduğunu göstermektedir[133,134]. Bu nedenle FDG-PET, TLE'de lokalizasyonun değil, özellikle cerrahi rezeksiyon için düşünülen alandaki hipometabolizmayı doğrulayarak lateralizasyon değerine sahiptir[135]. FDG-PET'in, MR'de yapısal bir anormallik göstermeyen TLE'li hastalarda bozukluğa yol açan bölge için lokalizasyon değeri olabilir[136]. Lezyon dışı epilepsili hastalar, genellikle HS'li hastalardan daha yaygın PET anormallikleri gösterir. Kranial MR T2 sekansından temporal lobda bulunan epileptik odağı belirlemede daha üstün olduğu düşünülmektedir[137-140]. Volümetrik MR ile kıyaslandığında hemen hemen aynı sensitivitede olduğu bildirilmiştir.

PET'in artan kullanımına rağmen, görsel analizin subjektif olması sayısal verilere dayalı yöntemlere ihtiyaç duyulmasına sebep olmuş ve çeşitli kantifikasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Sayısal değerlendirmeler farklı şekillerde yapılabilir, bunlardan başlıcaları "region of interest" (ROI) ve voksel bazlı değerlendirmelerdir. ROI bazlı indekste, önceden belirlenmiş ilgi alanları ile kontralateral hemisferdeki homolog alanların glikoz metabolizma oranlarının hesaplanmasına dayanmaktadır. Bu kıyaslama sonucunda sağ ve sol alanlar arasında bir asimetri indeksi elde edilir. Bu yöntemin eksikleri ilgi alanlarının büyüklükleri ile ilgilidir; aynı bölgelere ait büyük veya küçük örneklemelerde sonuçlar değişken olmaktadır. Bir diğer

kısıtlayıcı faktör ilgi alanın geometrik yapısı ile örneklemelelere subkortikal yapılarının dahil olmasıdır. Kimi araştırmacılar anatomik ilgi alanlarını baz alırken kimileri fonksiyonel ilgi alanlarının dahil edilmesini savunur[141-142]

Voksel bazlı değerlendirmeyi sağlayan SPM analizi etkili, objektif ve semikantitatif bir yöntemdir ve epileptojenik korteksi belirlemede önemli olmasının yanında, epileptojenik alanın dışında da hipometabolizmayı göstermektedir[144,145]. Bu analizle elde edilen, bölgesel kortikal glikoz metabolizması oranları referans bölge belirlenerek (genellikle serebellum) elde edilir. Elde edilen bu oranlar, referans olarak seçilen bölgeye göre bölgesel metabolizmayı göstermektedir.

2.5.5. Nöropsikolojik test

Nöropsikolojik değerlendirmede amaç, cerrahi tedavi öncesi kognitif ve davranışsal değişimlerin saptanması, cerrahi girişim sonrası kalan yapıların fonksiyonelliğini ve plastisitesini objektif ölçümlerle değerlendirebilmek, mental düzey seyrinin izlenmesi, etkinliği azalan bilişsel işlevler için kompensasyon stratejileri önerilmesi, antiepileptik ilaç tedavisinin yan etkilerine bağlı yaşam kalitesindeki değişimleri ve kognitif işlevlerindeki güçlükleri yansıtması, ilaç seçimi ya da dozajların belirlenmesinde hastanın takibini üstlenen diğer hekimlere dolaylı olarak yol göstermesi olarak özetlenebilir [146].

2.6. CERRAHİ SONRASI NÖBETSİZLİK

Cerrahi sonrası nöbetsizlik durumunun değerlendirilmesinde, ‘Engel Sınıflaması’ ve ‘Modifiye Engel Sınıflaması’ ve İLAE’nin tavsiyelerine göre ‘Wieser Sınıflaması’ sık olarak kullanılan sınıflamalardır.

Tablo 8. Modifiye Engel Sınıflaması

Sınıf I Nöbet yok, nadir, özürölük oluşturmayan basit parsiyel nöbetler
Sınıf II Nöbet sıklığında >%90 azalma, nadiren kompleks parsiyel nöbetler
Sınıf III Nöbet sıklığında %50-90 azalma
Sınıf IV Nöbet sıklığında <%50 azalma

Tablo 9. İLAE cerrahi sonrası nöbet takibi sınıflandırması (Wieser)

1. Tamamen nöbetsiz; aura yok
Ia ; cerrahiden bu yana nöbetsiz
2. Sadece aura var;
3. 1-3 nöbet/sene; aura ±
4. Dört nöbet/sene %50 azalma; ±aura
5. Nöbet sayısında %50’den daha az azalma-%100 artma; aura±
6. Nöbet sayısında %100’ den fazla artma; aura±

Tablo 10. Engel Sınıflaması

Sınıf I: Özürlülük oluşturan nöbet yok

- A Cerrahi sonrası tam nöbetsizlik
- B Özürlülük oluşturmayan yalnızca basit parsiyel nöbetler
- C Cerrahi sonrası özürlülük oluşturan bazı nöbetler ancak son iki yıldır özürlülük oluşturan nöbetlerin hiç olmaması
- D Yalnızca ilaç kesimi sonrası jeneralize konvulziyon

Sınıf II: Özürlülük oluşturan nadir nöbetler

- A İlk dönem özürlülük oluşturan nöbet hiç olmamasına rağmen son dönemde nadiren olması
- B Cerrahiden bu yana nadiren özürlülük oluşturan nöbetlerin bulunması
- C Cerrahiden beri olan özürlülük oluşturan nöbetlerin son iki yılda nadiren olması
- D Yalnızca nokturnal nöbetler

Sınıf III: Kayda değer gelişme

- A Nöbet sıklığında kayda değer azalma
- B Nöbetsiz dönemlerin uzaması (ancak iki yıldan daha az)

Sınıf IV: Kayda değer gelişme yok

- A Nöbet sıklığında belirgin azalma
- B Nöbet sıklığında belirgin değişiklik yok
- C Nöbet sıklığında artış veya nöbetlerde kötüleşme

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. HASTALAR

2006-2016 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Erişkin Epilepsi Monitorizasyon Ünitesinde ilaca dirençli MTLE tanısıyla izlenip anterior temporal lobektomi uygulanan, 17 yaş ve üstü hastalar içinden preoperatif incelemeleri tamamlanmış, epileptik odağı belirlenmiş, postoperatif izlem süresi en az iki yıl olan 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. HS dışında yapısal lezyonu olan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu kriterlere uygun hastaların dosya ve kayıtları retrospektif olarak incelenmiş, demografik özellikleri, klinik öyküleri, özgeçmiş bilgileri, rutin ve VEM'e ait verileri, nörogörüntüleme, nöropsikolojik test, psikiyatrik değerlendirmeleri, patoloji sonuçları ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir. Hastaların mevcut olan PET-CT görüntüleri SPM analizi ile tekrar değerlendirilmiştir. Postoperatif dönemde 6 ay boyunca ilaç tedavisine aynen devam edilmiş, 6.ayın sonunda nöbetsiz olan olgularda antiepileptik ilaçlardan biri tedrici olarak azaltılıp kesilmiş, 2.yılın sonunda tüm ilaçların kesilmesi planlanmıştır. Cerrahi prognoz değerlendirmesinde Engel ve İLAE sınıflaması kullanılmıştır.

3.2. CERRAHİ ÖNCESİ PROTOKOL

Tüm olgulara cerrahi öncesinde uzun süreli video-EEG monitorizasyon yapılmış olup, monitorizasyon için 32 kanallı dijital EEG cihazı kullanılmıştır. Elektrotlar 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş olup, uzun süre monitorizasyon yapılacağından kalıcı olması için kolloidon ile elektrotlar saçlı deriye sabitlendikten sonra hastanın üzerine yerleştirilen küçük bir amplifikatöre bağlanmıştır. Amplifikatör, hastanın oda içinde hareket etmesine imkan tanıyacak uzunlukta bir kablo aracılığıyla kaydedici sisteme (Bilgi Kayıt İstasyonu) bağlanmıştır. Hasta odasına yerleştirilen bir video ve ses sistemi ile devamlı görüntü, ses ve simultane EEG kayıtları, CD ve DVD kaydedicilerin bağlı olduğu bilgisayar sistemi ile sağlanmıştır. Hastalar tarif edilen tipik nöbetlerden yeterli sayıda kaydedilene kadar monitorize edilmiştir. Monitorizasyon süresi 2-7 gün olup, monitorizasyon süresince yeterli sayıda hastanın tipik nöbetleri izlenmiştir. Monitorizasyon süresince, nöbet izlenebilmesi amacıyla almakta olduğu ilaçlar kontrollü şekilde azaltılarak kesilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların, postoperatif dönemde 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl nöbetsizlik durumları Engel ve İLAE sınıflamasına göre sınıflanmıştır. Klinik bulguların lateralize-lokalize edici değerleri de cerrahi yapılan taraf ile kıyaslanarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastaların cerrahi öncesinde epilepsi protokolüne uygun 1,5 Tesla ve 3 Tesla MR ve MRS görüntülemeleri, görsel ve SPM analiz ile PET değerlendirmeleri, fMRI ile psikiyatrik değerlendirmeleri yapılmıştır.

Hastalara, Gazi Üniversitesi Nöroşirurji Bölümünde ATL protokolü uygulanmış olup, operasyon sonrası hastalar 1-24 ay nöbetsizlik açısından izlenmiştir. Hastaların büyük kısmının mevcut kullandıkları ilaçlar cerrahi sonrası 2 yıl içinde azaltılmaya başlanmıştır. Hastaların nöbetsizlik ile postoperatif antiepileptik kullanımları dosya kayıtlarından incelenmiş, ek olarak güncel telefon görüşmeleri ile bilgiler teyit edilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük - en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait veriler normal dağılım göstermediği saptanmıştır ve iki bağımsız grup karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U ve T testleri kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde ki-kare testleri kullanılmıştır.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu tarafından değerlendirilmiş olup, 14.5.2019 tarihinde 2019-166 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza yaşları 23 – 57 arasında değişen 38'i kadın(%61,3), 24'ü erkek(%38,7) olmak üzere 62 hasta dahil edilmiş olup; ortalama başlangıç yaşı $10,8 \pm 8,0$ 'dir. Preoperatif değerlendirmeler sonrasında 26 hasta (%41,9) sağ, 36 hasta (%58,1) sol temporalden opere edilmiştir. Operasyona kadar geçen süre, postoperatif takip süresi, operasyon yaşı, klinik şekli tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n=62
Yaş (yıl), [ortalama $\pm$ ss]	36,2 $\pm$ 7,2
Cinsiyet, [n (%)]	
Kadın	38(61,3)
Erkek	24(38,7)
Başlangıç yaşı (yıl) [ortalama $\pm$ ss]	10,8 $\pm$ 8,0
Operasyona kadar geçen süre (yıl) [ortalama $\pm$ ss]	17,6 $\pm$ 7,7
Post-operatif takip süresi (ay) [medyan (min-maks)]	44,5 (24-120)
Operasyon yaşı (yıl) [ortalama $\pm$ ss]	28,0 $\pm$ 7,2
Operasyon tarafı [n (%)]	
Sağ temporal anterior temporal lobektomi	26 (41,9)
Sol temporal anterior temporal lobektomi	36 (58,1)
Nöbet Kliniği [n (%)]	
Sadece fokal	16 (25,8)
Fokal + Fokalden bilateral tonik klonik nöbete dönüşen	46 (74,2)

ss: standart sapma, n: olgu sayısı, min: minimum, maks: maksimum

4.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerine bakıldığında 45 vakada (%72,6) komplike febril konvulziyon öyküsü(KFN) mevcuttu. Diğer risk faktörleri zor doğum öyküsü (%22), kafa travması (%8,1), SSS enfeksiyonu öyküsüydü(%6,5). 12 vakada (%19,4) birden fazla risk faktörü bulunmaktaydı. 13 vakada (%21) ise herhangi tanımlanmış bir risk faktörü bulunmamaktaydı.

Tablo 12. Febril konvülziyon ve diğer risk faktörlerinin dağılımı

	Hasta sayısı(n)	Yüzde(%)
Risk faktörü olmayan	13	21
Yalnız KFN	33	53,2
Yalnız zor doğum	2	3,2
Yalnız SSS enfeksiyonu	2	3,2
KFN + zor doğum	5	8,1
KFN + kafa travması	5	8,1
KFN + SSS enfeksiyonu	2	3,2

4.3. AURA DAĞILIMLARI

Aura veya yeni sınıflamaya göre nöbetlerin başlangıç şekilleri incelendiğinde 11 vakada(%17,7) herhangi bir aura tarif edilmedi. 27 vakada özellikle “‘korku hissi” olmak üzere emosyonel (%43,5), 25 vakada çoğunlukla epigastrik yükselme hissi şeklinde otonomik (%40,3), 16 vakada sensoriyel, 6 vakada kognitif auralar izlendi. Vakaların 19’unda birden fazla aura tarif edildi. (%30,4) Auralara ait diğer özellikler tablo 13’de sınıflandırılmıştır.

Tablo 13. Nöbet başlangıç (aura) türleri açısından olguların dağılımları

	Olgu sayısı	Yüzde
Motor başlangıç (onset)	11	17,7
Kognitif	1	1,6
Sensoriyel	7	11,3
Emosyonel	13	21
Otonomik	11	17,7
Kognitif + Sensoriyel	2	3,2
Emosyonel + Sensoriyel	3	4,8
Otonomik + Kognitif	2	3,2
Otonomik + Sensoriyel	1	1,6
Otonomik + Emosyonel	7	11,3
Otonomik + Emosyonel + Kognitif	1	1,6

4.4. NÖBET SIKLIĞI

Hastaların nöbet sıklıklarına bakıldığında 41 vakada (%66,1) ayda 1-10 veya daha az sayıda nöbet izlenmiştir. 18 vakada (%29) ayda 11 ila 20 arasında nöbet görülmüştür. 3 vakada ayda 21'den fazla sayıda nöbet izlenmiştir. Nöbet sıklıklarına ait diğer veriler tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14. Nöbet sıklıkları açısından olguların frekans dağılımları

	Olgu sayısı	Yüzde
Ayda 10'dan daha az nöbet	41	66,1
Ayda 11-20 nöbet	18	29,0
Ayda 21'den fazla nöbet	3	4,8
Toplam	62	100,0

4.5. NÖBET SEMİYOLOJİSİNE GÖRE LATERALİZASYON

Hastaların nöbet semiyolojilerine göre lateralizasyon bulguları incelendiğinde cerrahi adayı olarak seçilmiş hastalardan 20 vaka (%32,3) sağ temporal bölge, 29 vaka (%46,8) ise sol temporal bölge ile uyumlu nöbetler geçirmektedir. 13 vakada (%21) semiyolojiye göre non-lateralize nöbetler olduğu bildirilmiştir. Hastaların lateralizasyon bulguları ile ilgili yüzde dağılımı tablo 15'de verilmiştir

Tablo 15. Nöbet semiyolojilerine göre lateralizasyon dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde
Sağ Temporal	20	32,3
Sol Temporal	29	46,8
Non- Lateralize	13	21,0
Toplam	62	100,0

4.6. CERRAHİ ÖNCESİ PREOPERATİF TETKİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cerrahi öncesi preoperatif tetkikler tablo 16’da özetlenmiştir.

İnteriktal EEG, 2 vakada (%3,2) normal olarak bulunmuştur. EEG’de izlenen İED’lar %85’in üzerinde bir temporal bölgede izleniyorsa unilateral olarak değerlendirilmiştir. 25 vakada (%40,3) sağ temporal bölgede interiktal epileptiform deşarjlar(İED) izlenmiştir. Bu 25 vakanın 9 tanesi izole sağ temporalde bulgu verirken, 5 vaka sağ temporal bölge ile birlikte parasagittal bölgede, 11 vakada ise sağda belirgin olmak üzere sol temporalde de anormallikler izlenmiştir. 35 vakada (%56,2) sol temporal bölgede baskın interiktal bulgular elde edilmiştir. Sol temporalde belirgin gruptan 23 vakada sol temporalde izole izlenen İED’lar, 4 vakada parasagittal, 4 vakada sağ temporal ve 4 vakada ise sol frontal bölgede de izlenmiştir.

İktal EEG’de bulgular 35 vakada (%56,5) sol temporal başlangıcı, 25 vakada (%40,3) ise sağ temporal başlangıcı desteklemektedir. 2 vakada (%3,2) her iki temporal bölgeden başlayan nöbetlere ait iktal bulgular izlenmiştir.

Kranial MR, 33 hastada (%53,2) sol temporal hipokampal skleroz, 21 hastada (%33,9) ise sağ temporalde hipokampal skleroz izlenmiştir. 3 hastada (%4,8) her iki hipokampal bölgede de skleroz gözlenmiştir. 5 hastada (%8,1) ise kranial MR normal olarak bulunmuştur.

PET görüntülemelerde 36 vakada (%52,2) sol temporal hipometabolizma, 26 vakada (%36,4) sağ temporal hipometabolizma izlenmiştir.

Hastaların cerrahi sonrası patolojik değerlendirmeleri 21 hastada (%33,9) sağ ve 36 hastada ise (%58) sol hipokampal skleroz olarak sonuçlanmıştır. Hastaların 5’inde ise (%8) patolojik olarak spesifik olmayan bulgular elde edilmiştir.

Tablo 16. Elektrofizyolojik, radyolojik tetkiklere ve patolojiye göre olguların frekans dağılımları

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
İTERİKTAL EEG		
Normal	2	3,2
Sağ temporal	9	14,5
Sol temporal	23	37,1
Sağ temporal > parasagittal	5	8,1
Sol temporal > parasagittal	4	6,5
Sağ temporal > sol temporal	11	17,7
Sol temporal > sağ temporal	4	6,5
Sol temporal > sol frontal	4	6,5
İKTAL EEG		
Sağ temporal	25	40,3
Sol temporal	35	56,5
Bitemporal	2	3,2
KRANİAL MR		
Normal	5	8,1
Bilateral	3	4,8
Sağ HS	21	33,9
Sol HS	33	53,2
PET		
Sağ temporal hipometabolizma	26	36,4
Sol temporal hipometabolizma	36	52,2
PATOLOJİ		
Sağ HS	21	33,9
Sol HS	36	58,0
Non spesifik	5	8

4.7. EL DOMİNANSI – DOMİNANT HEMİSFER

Cerrahi adayı olarak değerlendirilen hastalara pre-operatif Fonksiyonel MR yapılmakta olup; konuşma ile ilgili merkezlerin lokalizasyonuna göre karar verilmektedir. Hastaların 50'sinde (%81) sol hemisfer dominansisi, 8'inde (%13) sağ hemisfer dominansisi, 4'ünde (%6) ise bilateral dominansi izlenmiştir.

Tablo 17. Dominant hemisferlerin vakalar arası dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde
Sol hemisfer dominant	50	%81
Sağ hemisfer dominant	8	%13
Bilateral dominansi	4	%6
Toplam	62	100,0

4.8. SPM PET

Dirençli temporal epilepsi nedeniyle anterior temporal lobektomi yapılan 62 hastanın pre-operatif FDG PET verilerine, 81 ilgi alanı (ROI) seçilerek SPM analizi yapıldı. Voksel bazlı değerlendirme olanağı sağlayan ilgi alanlarından elde edilen veri değerlerinin ortalaması tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Olguların SPM analizli PET ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri

İLGİ ALANI	Ortalama	Median	Standart Sapma	Minimum	Maks.
Frontal Lob	1,311	1,309	0,075	1,156	1,563
Limbik Lob	1,238	1,226	0,068	1,096	1,426
Mezensefalon	1,078	1,060	0,067	0,943	1,236
Oksipital Lob	1,279	1,273	0,100	1,100	1,572
Parietal Lob	1,399	1,390	0,087	1,216	1,604
Pons	0,866	0,860	0,047	0,742	0,977
Sol beyin sapı	0,955	0,949	0,050	0,843	1,078
Sol serebellum	1,067	1,068	0,020	1,014	1,112
Sol serebrum	1,267	1,261	0,078	1,106	1,499
Sağ serebrum	1,272	1,274	0,073	1,114	1,470
Sağ beyin sapı	0,969	0,964	0,051	0,875	1,080
Sağ serebellum	1,056	1,055	0,017	1,020	1,093
Sol presantral girus	1,448	1,447	0,091	1,283	1,664
Sağ presantral girus	1,397	1,404	0,097	1,199	1,676
Sol superior frontal girus, dorsolateral	1,373	1,380	0,099	1,116	1,702
Sağ superior frontal girus, dorsolateral	1,413	1,422	0,101	1,196	1,769
Sol superior frontal girus, orbital kısım	1,448	1,439	0,099	1,258	1,759
Sağ superior frontal girus, orbital kısım	1,419	1,410	0,108	1,178	1,769
Sol orta frontal girus	1,508	1,502	0,106	1,297	1,798
Sağ orta frontal girus	1,502	1,506	0,104	1,273	1,837
Sol orta frontal girus, orbital kısım	1,350	1,330	0,125	1,015	1,696
Sağ orta frontal girus, orbital kısım	1,275	1,261	0,141	0,925	1,585
Sol inferior frontal girus operkuler kısım	1,459	1,452	0,104	1,264	1,787
Sağ inferior frontal girus operkuler kısım	1,478	1,471	0,108	1,259	1,868
Sol inferior frontal girus triangüler kısım	1,462	1,449	0,102	1,271	1,734
Sağ inferior frontal girus triangüler kısım	1,337	1,345	0,099	1,086	1,592
Sol inferior frontal girus orbital kısım	1,418	1,428	0,118	1,145	1,737
Sağ inferior frontal girus orbital kısım	1,323	1,325	0,117	1,075	1,677
Sol rolandik operkulum	1,375	1,350	0,111	1,109	1,715
Sağ rolandik operkulum	1,368	1,358	0,108	1,094	1,605
Sol suplementer motor alan	1,456	1,466	0,123	1,177	1,738
Sağ suplementer motor alan	1,451	1,476	0,107	1,213	1,704

İLGİ ALANI	Ortalama	Median	Standart Sapma	Minimum	Maks.
Sol olfaktor korteks	1,246	1,242	0,070	1,096	1,373
Sağ olfaktor korteks	1,227	1,238	0,073	1,029	1,382
Sol superior frontal girus, medial	1,386	1,390	0,116	1,080	1,801
Sağ superior frontal girus, medial	1,407	1,415	0,109	1,178	1,791
Sol superior frontal girus, medial orbital	1,524	1,519	0,104	1,278	1,835
Sağ superior frontal girus, medial orbital	1,496	1,499	0,100	1,230	1,775
Sol girus rektus	1,493	1,478	0,108	1,223	1,785
Sağ girus rektus	1,502	1,507	0,111	1,213	1,820
Sol insula	1,323	1,312	0,095	1,150	1,639
Sağ insula	1,370	1,352	0,099	1,187	1,688
Sol anterior singulat ve parasingulat gyri	1,465	1,460	0,108	1,243	1,773
Sağ anterior singulat ve parasingulat gyri	1,402	1,407	0,097	1,182	1,641
Sol median singulat ve parasingulat gyri	1,481	1,466	0,093	1,309	1,698
Sağ median singulat ve parasingulat gyri	1,466	1,445	0,089	1,300	1,694
Sol posterior singulat girus	1,507	1,507	0,122	1,255	1,813
Sağ posterior singulat girus	1,282	1,293	0,121	1,011	1,548
Sol hipokampus	0,932	0,924	0,078	0,798	1,211
Sağ hipokampus	0,932	0,951	0,088	0,722	1,059
Sol parahipokampal girus	0,958	0,947	0,068	0,824	1,108
Sağ parahipokampal girus	1,010	1,021	0,089	0,738	1,166
Sol amigdala	0,968	0,954	0,074	0,812	1,184
Sağ amigdala	0,973	0,971	0,077	0,776	1,160
Sol inferior parietal	1,474	1,471	0,118	1,299	1,868
Sağ inferior parietal	1,418	1,437	0,138	1,104	1,702
Sol supramarginal girus	1,383	1,363	0,099	1,203	1,698
Sağ supramarginal girus	1,376	1,378	0,098	1,146	1,630
Sol angular girus	1,537	1,516	0,117	1,253	1,880
Sağ angular girus	1,410	1,422	0,112	1,186	1,635
Sol kaudat nukleus	1,196	1,213	0,135	0,781	1,541
Sağ kaudat nukleus	1,253	1,272	0,128	0,883	1,483
Sol putamen	1,581	1,574	0,103	1,401	2,009
Sağ putamen	1,547	1,531	0,105	1,316	1,946
Sol lentikular nukleus, pallidum	1,226	1,212	0,086	1,035	1,447
Sağ lentikular nukleus, pallidum	1,252	1,237	0,084	1,136	1,486

İLGİ ALANI	Ortalama	Median	Standart Sapma	Minimum	Maks.
Sol talamus	1,245	1,244	0,098	1,004	1,521
Sağ talamus	1,285	1,300	0,094	1,026	1,485
Sol heschl	1,484	1,466	0,126	1,240	1,854
Sağ heschl	1,568	1,559	0,129	1,264	1,836
Sol superior temporal girus	1,478	1,473	0,115	1,210	1,816
Sağ superior temporal girus	1,443	1,439	0,116	1,125	1,700
Sol temporal kutup, superior temp. girus	1,026	1,005	0,132	0,793	1,414
Sağ temporal kutup, superior temp. girus	1,008	1,005	0,124	0,734	1,304
Sol orta temporal girus	1,393	1,408	0,123	1,125	1,745
Sağ orta temporal girus	1,402	1,410	0,118	1,110	1,684
Sol temporal kutup, orta temp. girus	0,953	0,937	0,142	0,609	1,272
Sağ temporal kutup, orta temp. girus	1,004	1,045	0,159	0,600	1,301
Sol inferior temporal girus	1,211	1,208	0,117	0,971	1,517
Sağ inferior temporal girus	1,291	1,304	0,109	1,049	1,486

SS: Standart sapma, Min: minimum, Maks: Maksimum

4.9. CERRAHİ PROGNOZ

62 hastanın tamamı operasyon sonrası dönemde düzenli olarak 6. ay ve 1. yıl takiplerine geldi. 62 hastanın 58'inin 2. yıl takiplerine ait düzenli arşiv kayıtları bulunmaktaydı. 4 hastanın birinci yıl sonrasında hastaların önerilen sürelerde polikliniğe başvurmaması nedeniyle 2. yıl verilerine ulaşamadı. Hastaların nöbetsizlikleri arşiv kayıtlarından incelendi, güncel nöbetsizlik durumları telefon görüşmeleri ile kaydedildi. Postoperatif takip süresi 24-120 (medyan 44,5) aydı. Nöbetsizlik izlemleri Engel sınıflamasına göre yapıldı. 6. ayda vakaların 57'si (%91,9) Engel 1 olarak sınıflandı. 5 hastada ilk 6 ay içinde nöbet izlendi. (Tablo 20'de hastaların 6. aydaki ayrıntılı prognoz durumları gösterilmiştir.) Birinci yılda

hastaların 50'si (%80,6) nöbetsizdi. Birinci yıl içinde nöbet geçiren 12 hastanın (%19,4), 8'i (%12,9) Engel 1B olarak engelleyici olmayan, basit fokal nöbetler geçirmekteydi. 4 hastada (%6,4) engelleyici nöbetler izlendi.(Tablo 20) İkinci yılda 58 hastanın 47'si (%80,7) engelleyici olmayan nöbetler dışında nöbetsiz olarak izlendi. 11 hasta (%19,3) engelleyici nöbetler geçirmekteydi.(Tablo 20) Hastaların Engel sınıflamasına prognozları incelendiğinde takip süresi arttıkça Engel skorları anlamlı bir şekilde yükselmekteydi.($p<0,05$) Postoperatif dönemde ilaç kullanımına bakıldığında 22 hasta (%35,5) ilaçsız izlemdeydi. 30 hasta (%48,4) tek antiepileptik kullanırken, 11 hasta (%16,1) ikili veya daha fazla antiepileptik kullanmaktaydı. Vakalara ait diğer veriler tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Vakaların nöbetsizlik sınıflamaları ile postoperatif antiepileptik kullanımı

	Olgu sayısı	Yüzde	p-değeri †
Engel sınıf 1			
6.ay	57/62	91,9	
1.yıl	50/62	80,6	
2.yıl	47/58	81	
Postoperatif antiepileptik kullanımı			<0,05
Kullanmıyor	22	35,5	
Tekli	30	48,4	
İkili	8	12,9	
>2	2	3,2	

Tablo 20. Vakaların 6. ay, 1. yıl ve 2. yıldaki klinik durumlarının Engel sınıflamasına göre dağılımı

	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Prognoz 6. ay		
Engel 1A	57	91,9
Engel 1B	3	4,8
Engel 2D	1	1,6
Engel 4B	1	1,6
Prognoz 1. yıl		
Engel 1A	50	80,6
Engel 1B	8	12,9
Engel 2A	1	1,6
Engel 2B	1	1,6
Engel 3B	1	1,6
Engel 4B	1	1,6
Prognoz 2. yıl		
Engel 1A	35	60,3
Engel 1B	12	20,4
Engel 2A	4	6,9
Engel 2B	4	6,9
Engel 2D	1	1,7
Engel 3B	1	1,7
Engel 4B	1	1,7

Vakaların post-operatif 1. ve 2. yıldaki Engel sınıflamasına göre nöbetsizlik durumları değerlendirildiğinde, vakaların cinsiyetinin, ilk nöbet yaşının, tanıdan operasyona kadar geçen sürenin, operasyon sırasındaki yaşının prognozla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Prognozu kötü olanların ilaç kullanım oranları beklenileceği üzere istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p<0,05$)

Bölgesel glukoz metabolizma oranları ile Engel sınıflandırma değerlerinin korelasyonu değerlendirildiğinde; 6. ayda 34 alanın glukoz metabolizma değeri ile Engel skorunun korele olduğu izlendi. 1. yılda, 6. ayda korelasyon gösteren alanlar içinde (sağ beyin sapı hariç) 24 alan sonuçlarla koreleydi. 2. yılda 14 alanda korelasyon vardı. Korelasyon gösteren alanların çoğunluğu sol taraflı ve genelde frontal bölgedeki alanları içermekteydi. Tablo 21’de ayrıntılı olarak alanların p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 21. Bölgesel glukoz metabolizma oranlarının 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl Engel sınıflama değerleri ile olan korelasyonu

İLGİ ALANI	6. ay	1. yıl	2. yıl
Frontal Lob	0,012*	0,023*	0,163
Limbik Lob	0,147	0,109	0,648
Mezensefalon	0,164	0,077	0,766
Oksipital Lob	0,453	0,086	0,245
Parietal Lob	0,018*	0,022*	0,058
Pons	0,058	0,044*	0,560
Sol beyin sapı	0,039*	0,018*	0,600
Sol serebellum	0,600	0,999	0,936
Sol serebrum	0,007*	0,009*	0,045*
Sağ serebrum	0,207	0,098	0,502
Sağ beyin sapı	0,156	0,045*	0,905
Sağ serebellum	0,301	0,171	0,497
Sol presantral girus	0,001*	0,005*	0,046*
Sağ presantral girus	0,130	0,079	0,586
Sol superior frontal girus, dorsolateral	0,002*	0,004*	0,025*
Sağ superior frontal girus, dorsolateral	0,275	0,351	0,258
Sol superior frontal girus, orbital kısım	0,042*	0,057	0,261
Sağ superior frontal girus, orbital kısım	0,399	0,710	0,576
Sol orta frontal girus	0,001*	0,002*	0,028*

İLGİ ALANI	6. ay	1. yıl	2. yıl
Sağ orta frontal girus	0,194	0,240	0,420
Sol orta frontal girus, orbital kısım	0,049*	0,098	0,095
Sağ orta frontal girus, orbital kısım	0,062	0,418	0,440
Sol inferior frontal girus operkuler kısım	0,016*	0,038*	0,106
Sağ inferior frontal girus operkuler kısım	0,102	0,156	0,504
Sol inferior frontal girus triangüler kısım	0,003*	0,007*	0,013*
Sağ inferior frontal girus triangüler kısım	0,296	0,467	0,649
Sol inferior frontal girus orbital kısım	0,009*	0,002*	0,030*
Sağ inferior frontal girus orbital kısım	0,564	0,241	0,595
Sol rolandik operkulum	0,053	0,062	0,241
Sağ rolandik operkulum	0,173	0,212	0,715
Sol suplemer motor alan	0,005*	0,004*	0,015*
Sağ suplemer motor alan	0,012*	0,010*	0,018*
Sol olfaktor korteks	0,134	0,066	0,360
Sağ olfaktor korteks	0,323	0,411	0,672
Sol superior frontal girus, medial	0,008*	0,009*	0,048*
Sağ superior frontal girus, medial	0,121	0,164	0,304
Sol superior frontal girus, medial orbital	0,012*	0,009*	0,235
Sağ superior frontal girus, medial orbital	0,202	0,240	0,928
Sol girus rektus	0,173	0,191	0,359
Sağ girus rektus	0,681	0,268	0,785
Sol insula	0,016*	0,061	0,304
Sağ insula	0,069	0,085	0,775
Sol anterior singulat ve parasingulat gyri	0,013*	0,033*	0,567
Sağ anterior singulat ve parasingulat gyri	0,174	0,392	0,890
Sol median singulat ve parasingulat gyri	0,005*	0,015*	0,134
Sağ median singulat ve parasingulat gyri	0,038*	0,058	0,245
Sol posterior singulat girus	0,427	0,122	0,526
Sağ posterior singulat girus	0,957	0,419	0,816
Sol hipokampus	0,542	0,496	0,481
Sağ hipokampus	0,490	0,583	0,260
Sol parahipokampal girus	0,310	0,283	0,283
Sağ parahipokampal girus	0,874	0,742	0,443
Sol amigdala	0,994	0,990	0,863
Sağ amigdala	0,264	0,557	0,067
Sol inferior parietal	0,013*	0,052	0,053

İLGİ ALANI	6. ay	1. yıl	2. yıl
Sağ inferior parietal	0,419	0,656	0,146
Sol supramarginal girus	0,004*	0,003*	0,009*
Sağ supramarginal girus	0,034*	0,038	0,131
Sol angular girus	0,013*	0,005*	0,020*
Sağ angular girus	0,315	0,203	0,139
Sol kaudat nukleus	0,009*	0,175	0,647
Sağ kaudat nukleus	0,045*	0,254	0,640
Sol putamen	0,012*	0,088	0,130
Sağ putamen	0,054	0,123	0,385
Sol lentikular nukleus, pallidum	0,657	0,965	0,962
Sağ lentikular nukleus, pallidum	0,466	0,500	0,752
Sol talamus	0,015*	0,003*	0,162
Sağ talamus	0,404	0,195	0,978
Sol heschl	0,005*	0,000*	0,037*
Sağ heschl	0,149	0,055	0,388
Sol superior temporal girus	0,039*	0,003*	0,036*
Sağ superior temporal girus	0,529	0,267	0,572
Sol temporal kutup, superior temp. girus	0,050*	0,319	0,334
Sağ temporal kutup, superior temp. girus	0,336	0,420	0,906
Sol orta temporal girus	0,034*	0,037*	0,036*
Sağ orta temporal girus	0,268	0,098	0,322
Sol temporal kutup, orta temp. girus	0,036*	0,138	0,223
Sağ temporal kutup, orta temp. girus	0,928	0,680	0,790
Sol inferior temporal girus	0,036*	0,154	0,160
Sağ inferior temporal girus	0,947	0,697	0,815

*: p<0,05

Çalışmamızın ana amacı olan bölgesel glukoz metabolizma oranları ile post operatif nöbetsizlik oranlarını karşılaştırdık. 1. yılda nöbetsiz olan ve nöbeti olan (Engel sınıf 1A ve diğerleri) gruplar karşılaştırıldığında 23 alanda glukoz metabolizma oranları anlamlı şekilde ($p<0,05$) düşük bulundu. (Tablo 22) İkinci yıl karşılaştırması iki şekilde yapıldı. Birinci yılda anlamlı olan 7 alanda anlamlı

şekilde glukoz metabolizma oranları ikinci yılda da düşüktü. İkinci grupta ise özürllük oluşturan nöbetin olmadığı Engel sınıf 1 ile engelleyici nöbetlerin olduğu sınıf 2,3,4 karşılaştırıldı. Bu grupta 18 alanda anlamlı şekilde glukoz metabolizma oranı düşüktü. Bu alanlar içinde sağ superior frontal girus medial kısmı, sağ median singulat ve parasingulat gyri ve sol orta temporal girus daha önceki değerlendirmelerde anlamlı değil iken 2. yıl bu grupta anlamlı olarak düşük değerlerdeydi. Tüm zamanlar değerlendirildiğinde anlamlı düşük değerler alan 26 alanın 18 tanesi sol tarafta lokalizeydi. Sağ hemisfere lokalize sadece 5 alanda anlamlı değişiklik izlendi. Tablo 22’de bölgesel p değerleri özetlenmiştir.

Tablo 22. 1. ve 2. yılda bölgesel glukoz metabolizma oranları ile nöbetsizlik arasındaki ilişki

İLGİ ALANI	Birinci yıl Engel Sınıf 1A ve diğerleri karşılaştırması	İkinci yıl Engel Sınıf 1A ve diğerleri karşılaştırması	İkinci yıl Engel Sınıf 1 ve diğerleri karşılaştırması
Frontal Lob	0,015*	0,114	0,025*
Limbik Lob	0,082	0,816	0,160
Mezensefalon	0,059	0,718	0,980
Oksipital Lob	0,106	0,498	0,275
Parietal Lob	0,020*	0,058	0,031*
Pons	0,029*	0,896	0,560
Sol beyin sapı	0,013*	0,973	0,478
Sol serebellum	0,739	0,675	0,620
Sol serebrum	0,013*	0,082	0,027*
Sağ serebrum	0,072	0,440	0,144
Sağ beyin sapı	0,045*	0,641	0,834
Sağ serebellum	0,195	0,411	0,827
Sol presantral girus	0,017*	0,085	0,021*

İLGİ ALANI	Birinci yıl Engel Sınıf 1A ve diğerleri karşılaştırması	İkinci yıl Engel Sınıf 1A ve diğerleri karşılaştırması	İkinci yıl Engel Sınıf 1 ve diğerleri karşılaştırması
Sağ presantral girus	0,072	0,479	0,103
Sol superior frontal girus, dorsolateral	0,006*	0,045*	0,019*
Sağ superior frontal girus, dorsolateral	0,123	0,167	0,083
Sol superior frontal girus, orbital kısım	0,020*	0,163	0,064
Sağ superior frontal girus, orbital kısım	0,267	0,330	0,133
Sol orta frontal girus	0,006*	0,048*	0,017*
Sağ orta frontal girus	0,097	0,257	0,129
Sol orta frontal girus, orbital kısım	0,082	0,157	0,087
Sağ orta frontal girus, orbital kısım	0,216	0,218	0,274
Sol inferior frontal girus operkuler kısım	0,089	0,181	0,061
Sağ inferior frontal girus operkuler kısım	0,107	0,341	0,242
Sol inferior frontal girus triangüler kısım	0,028*	0,038*	0,012*
Sağ inferior frontal girus triangüler kısım	0,393	0,591	0,365
Sol inferior frontal girus orbital kısım	0,015*	0,129	0,039*
Sağ inferior frontal girus orbital kısım	0,110	0,862	0,776
Sol rolandik operkulum	0,123	0,411	0,272
Sağ rolandik operkulum	0,235	0,665	0,529
Sol suplemer motor alan	0,004*	0,024*	0,014*
Sağ suplemer motor alan	0,005*	0,015*	0,015*
Sol olfaktor korteks	0,063	0,393	0,095
Sağ olfaktor korteks	0,223	0,887	0,310
Sol superior frontal girus, medial	0,007*	0,094	0,004*
Sağ superior frontal girus, medial	0,083	0,261	0,027*
Sol superior frontal girus, medial orbital	0,008*	0,187	0,008*
Sağ superior frontal girus, medial orbital	0,057	0,616	0,085
Sol girus rektus	0,121	0,447	0,102
Sağ girus rektus	0,126	0,692	0,208
Sol insula	0,080	0,244	0,253
Sağ insula	0,087	0,580	0,350
Sol anterior singulat ve parasingulat gyri	0,073	0,827	0,155
Sağ anterior singulat ve parasingulat gyri	0,341	0,770	0,279
Sol median singulat ve parasingulat gyri	0,022*	0,166	0,038*
Sağ median singulat ve parasingulat gyri	0,058	0,307	0,042*
Sol posterior singulat girus	0,095	0,721	0,504
Sağ posterior singulat girus	0,445	0,510	0,971

İLGİ ALANI	Birinci yıl Engel Sınıf 1A ve diğerleri karşılaştırması	İkinci yıl Engel Sınıf 1A ve diğerleri karşılaştırması	İkinci yıl Engel Sınıf 1 ve diğerleri karşılaştırması
Sol hipokampus	0,284	0,402	0,594
Sağ hipokampus	0,787	0,356	0,529
Sol parahipokampal girus	0,208	0,401	0,353
Sağ parahipokampal girus	0,529	0,469	0,568
Sol amigdala	0,956	0,864	0,966
Sağ amigdala	0,572	0,084	0,257
Sol inferior parietal	0,094	0,061	0,082
Sağ inferior parietal	0,566	0,286	0,209
Sol supramarginal girus	0,007*	0,022*	0,082
Sağ supramarginal girus	0,033*	0,179	0,051*
Sol angular girus	0,004*	0,012*	0,034*
Sağ angular girus	0,142	0,192	0,184
Sol kaudat nukleus	0,129	0,754	0,362
Sağ kaudat nukleus	0,153	0,846	0,599
Sol putamen	0,092	0,171	0,273
Sağ putamen	0,173	0,552	0,470
Sol lentikular nukleus, pallidum	0,814	0,971	0,766
Sağ lentikular nukleus, pallidum	0,584	0,893	0,494
Sol talamus	0,007*	0,221	0,566
Sağ talamus	0,054	0,528	0,553
Sol heschl	0,000*	0,059	0,235
Sağ heschl	0,050	0,472	0,536
Sol superior temporal girus	0,014*	0,091	0,148
Sağ superior temporal girus	0,286	0,891	0,382
Sol temporal kutup, superior temp. girus	0,233	0,257	0,248
Sağ temporal kutup, superior temp. girus	0,296	0,963	0,697
Sol orta temporal girus	0,050	0,085	0,043*
Sağ orta temporal girus	0,154	0,529	0,149
Sol temporal kutup, orta temp. girus	0,192	0,292	0,505
Sağ temporal kutup, orta temp. girus	0,538	0,844	0,639
Sol inferior temporal girus	0,186	0,156	0,303
Sağ inferior temporal girus	0,646	0,905	0,656

*: p<0,05

Engel sınıflama değerleri ve metabolizma glukoz değerleri operasyon tarafına göre analiz edildiğinde; dikkat çekici olarak sağ ATL geçiren hastalardaki glukoz metabolizma oranlarının hiçbiri, prognoz ile ilişkili bulunmadı. ($p>0,05$). Aksine sol ATL geçirmiş hastalarda 21 alan prognoz ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Bu alanların çoğunluğu daha önce de anlamlı şekilde ilişkili bulunan sol hemisferde lokalize alanlardı. İlginç olarak bu alanların içinde ikisi iki taraflı frontal, parietal loblar ve dördü sağ hemisfer lokalize olan supramarginal girus, supleментар motor alan, sağ superior frontal girus orbital kısım, sağ orta temporal girus olmak üzere karşı hemisferi işaret eden 6 bölge mevcuttu. (Tablo 23) Operasyon tarafına göre 1. yıl sonuçlarına nöbet geçiren ve geçirmeyen grupta bakıldığında; sağ ATL geçiren hastaların cerrahi sonuçları ile sağ serebrum, sağ serebellum, sağ presantral girus, sağ supramarginal girus, sağ temporal kutup superior girus ve ilginç olarak sol talamus metabolizma oranları düşüklüğü anlamlı şekilde ilişkiliydi. Sol ATL yapılanların birinci yıl sonuçlarında da ikinci yılda anlamlı bulunmayan sol talamus, sol heschl ve sol superior temporal girusta ilişki bulundu. Sol talamus bölgesi 1. yıl prognozuna bakıldığında her iki taraftan opere olanlar için de prognoz göstergesiydi.

Tablo 23. Bölgesel glukoz metabolizma oranlarının cerrahi prognozuna olan etkisinin operasyon tarafına göre dağılımı

İLGİ ALANI	Engel 2. Yıl Sınıf 1 ve Diğerleri Sağ ATL	Engel 2. Yıl Sınıf 1 ve Diğerleri Sol ATL
Frontal Lob	0,439	0,048*
Limbik Lob	0,938	0,058
Mezensefalon	0,877	0,594
Oksipital Lob	0,163	0,551
Parietal Lob	0,439	0,031*
Pons	0,757	0,131
Sol beyin sapı	0,757	0,194
Sol serebellum	0,816	0,509
Sol serebrum	0,278	0,039*
Sağ serebrum	0,757	0,131
Sağ beyin sapı	0,938	0,383
Sağ serebellum	0,699	0,36
Sol presantral girus	0,394	0,023*
Sağ presantral girus	0,588	0,154
Sol superior frontal girus, dorsolateral	0,699	0,023*
Sağ superior frontal girus, dorsolateral	0,439	0,085
Sol superior frontal girus, orbital kısım	0,938	0,028*
Sağ superior frontal girus, orbital kısım	0,757	0,023*
Sol orta frontal girus	0,188	0,085
Sağ orta frontal girus	0,642	0,077
Sol orta frontal girus, orbital kısım	0,642	0,12
Sağ orta frontal girus, orbital kısım	0,353	0,101
Sol inferior frontal girus operkuler kısım	0,757	0,048*
Sağ inferior frontal girus operkuler kısım	0,938	0,077
Sol inferior frontal girus triangüler kısım	0,278	0,008*
Sağ inferior frontal girus triangüler kısım	0,757	0,064
Sol inferior frontal girus orbital kısım	0,535	0,01*
Sağ inferior frontal girus orbital kısım	0,394	0,259
Sol rolandik operkulum	0,215	0,406
Sağ rolandik operkulum	0,877	0,383

İLGİ ALANI	Engel 2. Yıl Sınıf 1 ve Diğerleri Sağ ATL	Engel 2. Yıl Sınıf 1 ve Diğerleri Sol ATL
Sol suplemer motor alan	0,439	0,023*
Sağ suplemer motor alan	0,394	0,023*
Sol olfaktor korteks	0,394	0,431
Sağ olfaktor korteks	0,245	0,815
Sol superior frontal girus, medial	0,278	0,011*
Sağ superior frontal girus, medial	0,394	0,053
Sol superior frontal girus, medial orbital	0,353	0,023*
Sağ superior frontal girus, medial orbital	0,877	0,077
Sol girus rektus	0,699	0,101
Sağ girus rektus	0,439	0,383
Sol insula	0,938	0,166
Sağ insula	0,816	0,18
Sol anterior singulat ve parasingulat gyri	0,877	0,039*
Sağ anterior singulat ve parasingulat gyri	0,699	0,07
Sol median singulat ve parasingulat gyri	0,757	0,035*
Sağ median singulat ve parasingulat gyri	0,877	0,013*
Sol posterior singulat girus	0,877	0,317
Sağ posterior singulat girus	0,877	0,717
Sol hipokampus	0,486	0,983
Sağ hipokampus	0,699	0,509
Sol parahipokampal girus	0,394	0,594
Sağ parahipokampal girus	0,588	0,686
Sol amigdala	0,535	0,565
Sağ amigdala	1	0,225
Sol inferior parietal	0,642	0,048*
Sağ inferior parietal	0,353	0,12
Sol supramarginal girus	0,877	0,043*
Sağ supramarginal girus	0,588	0,014*
Sol angular girus	0,699	0,023*
Sağ angular girus	0,757	0,092
Sol kaudat nukleus	0,877	0,166
Sağ kaudat nukleus	0,757	0,431
Sol putamen	0,699	0,077
Sağ putamen	0,877	0,277
Sol lentikular nukleus, pallidum	0,588	0,456

İLGİ ALANI	Engel 2. Yıl Sınıf 1 ve Diğerleri Sağ ATL	Engel 2. Yıl Sınıf 1 ve Diğerleri Sol ATL
Sağ lentikular nukleus, pallidum	0,938	0,717
Sol talamus	0,816	0,36
Sağ talamus	0,245	0,782
Sol heschl	0,535	0,194
Sağ heschl	0,757	0,317
Sol superior temporal girus	0,188	0,431
Sağ superior temporal girus	0,439	0,431
Sol temporal kutup, superior temp. Girus	0,353	0,782
Sağ temporal kutup, superior temp. Girus	0,699	0,241
Sol orta temporal girus	0,215	0,064
Sağ orta temporal girus	0,757	0,07*
Sol temporal kutup, orta temp. girus	0,699	0,655
Sağ temporal kutup, orta temp. girus	0,394	0,241
Sol inferior temporal girus	0,088	0,881
Sağ inferior temporal girus	0,938	0,482

*: p<0,05

Sağ ATL ve sol ATL geçiren hastaların prognozu karşılaştırıldığında 2. yılda Engel sınıf 1A olarak değerlendirilen 35 hastanın 16'sı (%45,7) sağ ATL, 19'u (%54,3) ise sol ATL geçirmişti. Sınıf 1A üstü değerlerde sınıflanan 23 hastanın ise 8'i (%34,8) sağ ATL geçirmiş olup; 15'i (%64,2) sol ATL geçirmişti. Operasyon tarafı ile prognoz arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmadı. (p=1,000). Tablo 24'de değerler özetlenmiştir.

Dominant hemisferden operasyon ile prognoz karşılaştırıldığında, 2. yılda Engel Sınıf 1A olarak değerlendirilen 32 hastanın 14'ü (%43,8) dominant hemisferden, 18'i (%56,2) ise non-dominant hemisferden opereydi. Engel Sınıf 1A

üstü sınıflandırma değerleri olan 22 hastanın 14'ü (%63,6) dominant, geri kalan 8 (%27,8) hasta ise non-dominant hemisferden opere edilmişti. Dominant hemisferden opere olanlarla olmayanlar arasında prognoz açısından anlamlı bir farklılık yoktu. (Tablo 24)

Risk faktörlerine göre prognoz karşılaştırıldığında Engel Sınıf 1A olarak sınıflanan nöbetsiz 35 hastanın 7'sinin (%20) risk faktörü yok iken, 28(%80) hastanın risk faktörleri mevcuttu. Sınıf 1A üstü sınıflananların ise yalnız 4'ünün(%17,4) risk faktörü yoktu. Bu grupta 19(%86,6) hastanın ise risk faktörleri mevcuttu. Hastalarda en sık bulunan risk faktörü olan febril konvülsiyon (%53,2) için yapılan ayrı değerlendirme ile birlikte risk faktörü varlığı ya da febril konvüzyon varlığının prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)

Nöbet sıklığı, bir ay içindeki nöbet sayısına göre üç sınıfa ayrılarak değerlendirildi. Cerrahi öncesi nöbet sıklığının artması ile cerrahi sonrası Engel Sınıflaması'nda anlamlı bir yükselme izlenmedi. ($p=0,591$)

Hastaların cerrahi öncesi nöbetlerinde jeneralize nöbete dönüşüm oranları daha önce belirtilmiş olup (Tablo 11), sadece fokal nöbet geçirenlerle fokal ile birlikte jeneralize tonik klonik nöbet geçiren hastalar arasında prognoz farklılığı izlenmedi. ($p=0,133$)

Hastaların semiyoloji ile cerrahi sonrası prognozun karşılaştırılması iki grup altında yapıldı. İlk grup üç başlıkta sağ temporal, sol temporal ve non-lateralize olarak ayrıldı. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p= 0,129$)

İkinci grup hastalar arasında sol temporal işaret eden semiyolojiyle nöbet geçirenler (bazen sağ bazen sol temporal uyan semiyolojide olanlar da dahil) ile diğerleri hastalar karşılaştırıldı. Sol temporal semiyolojisi ile nöbet geçiren grup anlamlı olarak daha kötü prognozluydu. ($p=0,043$)

Hastaların EEG bulguları interiktal ve iktal bulgular olarak incelendi. İnteriktal bulgular, temel farklılığı oluşturacağı düşünülen ekstra-temporal interiktal bulguları olan hastalar diğerleri ile karşılaştırıldı. Hastalarda cerrahi öncesi interiktal ekstra-temporal EEG bulgularının olmasının prognoza anlamlı bir etkisi bulunmadı. ($p=0,184$). İktal bulgular açısından karşılaştırılan hastalarda sağ ya da sol temporal veya her iki temporal kaynaklanabilen nöbetler olması da interiktal bulgular gibi istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,138$)

Kranial MR bulguları ile Engel sınıflamasına göre prognoz karşılaştırıldığında MR bulgularının olmaması ya da iki taraflı olmasının prognozu belirgin ölçüde değiştirmedeği izlendi. ($p>0,05$)

Tablo 24. 2. yılda nöbetsizlik oranlarının prognoza etki etmesi muhtemel faktörlerle karşılaştırılması (Engel 1A ve diğerleri)

	Engel 2.yıl Nöbetsiz	Engel 2.yıl Nöbeti olan	p-değeri †
Operasyon tarafı			1,000
Sağ ATL	16 (%45,7)	8 (%34,8)	
Sol ATL	19 (%54,3)	15(%64,2)	
Dominant hemisfer			0,151
Dominant hem.	14(%43,8)	14(%63,6)	
Non-dominant	18(%56,2)	8(%36,4)	
Risk faktörü			1,000
Yok	7(%20)	4(%17,4)	
Var	28(%80)	19(%86,6)	
Febril konvüzyon			0,387
Var	29(%82,9)	16(%69,6)	
Yok	6(%17,1)	7(%30,6)	
Nöbet Sıklığı			0,591
<10 nöbet	23(%65,7)	15(%65,2)	
10-20 nöbet	11(%31,4)	6(%26,1)	
20< nöbet	1(%2,9)	2(%8,7)	

	Engel 2.yıl Nöbetsiz	Engel 2.yıl Nöbeti olan	p-değeri †
Jeneralizeye dönüşüm			0,133
FFB	12(%34,3)	3(%13)	
FFB+FBTK	23(%65,7)	20(%87)	
Semiyoloji			0,129
Sağ temporal	15(%42,9)	4(%17,4)	
Sol temporal	14(%40,0)	13(%56,5)	
Non- lateralize	6(%17,1)	6(%26,1)	
Semiyoloji 2			0,043*
Sol temp. klinik var	20(%57,1)	19(%82,6)	
Sol temp klinik yok	15(%42,9)	4(%17,4)	
İnteriktal EEG			0,184
Temporal	29(%85,3)	15(%68,2)	
Temp + Ekstra-temp.	5(%14,7)	7(%31,8)	
İktal EEG			0,138
Sağ temporal	16(%45,7)	7(%30,4)	
Sol temporal	19(%54,3)	14(%60,9)	
Bitemporal (Sağ ve sol temporal nöbet birlikteliği)	0	2(%8,7)	

	Engel 2.yıl Nöbetsiz	Engel 2.yıl Nöbeti olan	p-değeri †
MR			0,808
Normal	2(%5,7)	2(%8,7)	
Sağ	13(%37,1)	6(%26,1)	
Sol	18(%51,4)	14(%60,9)	
Bilateral	2(%5,7)	1(%4,3)	

FFB: Fokal farkındalığın bozulduğu nöbet, FBTK: Fokalden bilateral tonik klonik nöbet dönüşüm

5. TARTIŞMA

Dirençli mezial temporal lob epilepsisi olan hastaların cerrahiden fayda görmesi için pre-operatif ayrıntılı incelemeler yapılması gereklidir. Hastalar klinik, EEG, VEM kayıtları, nörogörüntüleme yöntemleriyle incelenmekte olup, epileptik odak belirlenmesi ve tedavi yönteminin seçimi açısından önemli tetkiklerden bir tanesi de FDG-PET değerlendirmesidir. Biz çalışmamızda cerrahi yapılan TLE’li hastaların, cerrahi sonrası prognozlarını etkilemesi olası etkenleri ve FDG – PET SPM analizi ile prognozla ilişkili olan ekstra temporal alanları belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamıza ortalama başlangıç yaşı $10,8 \pm 8,0$ olan 38’i kadın, 24’ü erkek olmak üzere 62 hasta dahil edildi. Operasyona kadar geçen süre $17,6 \pm 7,7$ yıl olarak izlendi. Literatürde nöbetlerin HS bağlı MTLE’de lezyonal MTLE’ye göre daha erken yaşlarda başladığı belirtilmiştir[34]. Wieser’in İLAE raporunda hastaların çoğunluğunda başlangıç yaşı 4-16 arası olarak belirtilmiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki verilerle uyumludur. 2018 yılında yayınlanan A. Asadi-Pooya ve ark. 281 hastada yaptıkları çalışmada ise başlangıç yaşı 15 ± 13 olarak belirtilmiş olup çalışmamızdaki verilerden daha ileri yaşları işaret etmesine rağmen çalışmada beklenenden erken yaşta gelişikleri özellikle bahsedilen bir konudur[34,147]. Operasyona kadar geçen süre bahsedilen çalışmada çocuk yaşlarda başlayanlar için 30 ± 12 yıl, erişkin yaşlarda başlayan hastalar için ise 13 ± 9 yıl olarak bildirilmiş fakat bu konunun biasa açık bir konu olduğu da belirtilmiştir. Bunun nedeni

hastalarda patofizyolojik farklı süreçlerin işlemiş olması, bahsedilen 30 yılı aşkın süredeki tıbbi gelişmeler, hastaların tıbbi merkezlere ulaşma şanslarının değişmiş olması, cerrahiye olan bakış açısındaki değişiklikler gibi pek çok faktör olabilir. Bu konular düşünülürse; cerrahiye kadar geçen sürenin, hastanın ilk nöbetinden cerrahi endikasyon olduğu zamana kadar geçen süre olarak değerlendirilmesi zorlaşmaktadır. Belki bu durum ileride bahsedilecek olan cerrahiye kadar devam eden epileptogenez sürecinin, prognozu etkilememesi sonucuna sebep olan konulardan biri olabilir.

Çalışmada dört önemli risk faktörü izlendi. Bunlar komplike febril konvüzyon(KFN), kafa travması, SSS enfeksiyonu ve zor doğum öyküsüydü. Hastaların %72,6'sında etyolojik faktörler arasında febril konvulziyon yer almaktaydı. Uzun febril konvüzyon genel olarak gelecekte epilepsi riskini arttıran bir faktördür ve çalışmalarda TLE'li birçok yetişkin hastanın çocukluk çağında uzun süreli febril nöbetler olduğu bildirilmiştir[48,65,148,149,150]. Ancak febril konvüzyon ile TLE arasındaki nedensel ilişki tam açıklanamamıştır. Febril nöbetlerle ilişkili kohort çalışmalarında her ikisinin de daha önce mevcut olan yapısal patolojiler ilişkili olduğu hipotezi, febril nöbetlerin TLE nedeni olduğu düşüncesini zayıflatmaktadır[151,152]. Ancak burada dikkat edilmesi gerek önemli noktalardan biri bu çalışmalardaki izlem süresinin, TLE gelişmesi için gereken latent periyottan daha kısa olmuş olabileceğidir[153]. İlginç olarak Fernandez ve ark. ailevi hipokampal anomalisi ve febril nöbetleri olan çocuklarda yaptığı çalışmada uzun febril nöbetleri olan çocuklarda sonrasında HS ve TLE gelişimi

izlenmiş olmasına rağmen, kısa süreli febril nöbetleri olan ve hipokampal anomalisi olan çocuklarda aynı gelişimin görülmemesidir. Bu sonuç febril nöbet geçirmenin yapısal anomali dışında TLE'nin predispozan bir faktörü olduğunu düşündürmektedir[153,154]. Günümüzdeki genetik gelişmeler bize daha geniş bir perspektiften bakma olanağını da sağlamaktadır. Son kanıtlar, aberran DNA metilasyonunun ve DNA metiltransferazların (DNMT) ekspresyonunun, epilepsiler dahil olmak üzere çeşitli nörolojik hastalıklarda nedensel veya katkıda bulunan faktörler olabileceğini düşündürmektedir[155]. Örneğin preklinik veriler, kemirgen modellerinde [156-158] ve insan TLE'de [159-161] değişmiş DNA metilasyon düzenlerini ve DNMT aktivitesini göstermiştir. Ayrıca, DNMT1 ve DNMT3a'nın ekspresyonunun TLE hastalarının neokorteksinde arttığı gösterilmiştir[162]. L. Nijs ve ark. çalışmasında ise DNMT3a izoformlarının febril nöbet ile indüklenen epileptogenezde potansiyel bir katılımının olduğunu ortaya konmaktadır. Bu nedenle, DNMT3a izoformlarının, TLE patofizyolojisini ve febril nöbet ile TLE arasındaki nedenselliği araştırmak için ilginç bir hedef olduğu belirtilmektedir[163].

Çalışmamızda en sık auralar, “korku hissi” şeklinde emosyonel (%43,5), “epigastrik yükselme hissi” şeklinde otonomik (%40,3) auralardı. %17,7 hastada ise herhangi bir aura bulunmamaktaydı. Literatürde de ise A. Asadi-Pooya ve arkadaşlarının MTS'li TLE hastalarında yaptığı çalışmada 149 hastanın 31'inde(%20,8) aura yoktu. 29 hastada (19.5%) abdominal aura, 30 hastada non - mezial temporal auralar (işitsel, görsel, duyusal auralar), yalnız 7 hastada (%4,7)

deja vu, jamais vu gibi kognitif auralar bildirilmiştir[164]. Adry ve ark. çalışmasında mezial temporal sklerozlu 1204 hasta ve 400 ATL geçirmiş hastanın incelemesi yapılmıştır. Bu çalışmada %20 hastada aura izlenmemiş olup; en sık auralar %37,5 otonomik auralar (%23,5 yalnız epigastrik hisler, %3,75 epigastrik hislerle diğer otonomik auralar), %12,5 “korku hissi” ve %14,5 affektif auralar, %13 psişik auralar olduğu not edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada cerrahi sonuçlarla auralar karşılaştırıldığında mezial temporal ve ekstra-temporal bölgelere ait auralar cerrahi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Mezial temporal bölge kaynaklı auralar (otonomik, deja vu vb psişik- kognitif, epigastrik hisler) iyi cerrahi sonuçlarla ilişkiliyken, ekstra-temporal bölgelere ait (somatosensoriyel, disfajik, vizüel) auralarda prognoz kötü olarak bulunmuştur[165]. Diğer yandan A. Asadi-Pooya ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların beşte birinde ekstra temporal auralar olmasına rağmen iyi cerrahi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Cerrahi sonuçları etkileyen faktörün, hastada ekstra temporal auraların olup olmaması değil, mezial temporale ait epigastrik hisler gibi auraların yokluğu olduğu düşünülmüştür. Bu görüşü destekleyen somatosensoriyel auralar ile iyi cerrahi sonuçların elde edildiğini bildiren başka çalışmalar da mevcuttur[166,167,168]. Bizim çalışmamızda istatistiksel açıdan prognozun değerlendirilebilmesi için hasta sayıları düşük olmasına rağmen, otonomik(epigastrik hisler) ve korku benzeri affektif auralı hastalarda kötü prognoz oranı yüksek görünmekteydi. Ama hasta popülasyonun tamamında diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda mezial temporal auralar gözlemlendiği düşünülürse, bu tarz bir değerlendirme açısından yorum yapmanın

uygun olmadığı düşünölmüştür. Ayrıca bahsedildiği gibi auraların cerrahi sonrası prognostik değeri olup olmadığı veya ne yönde bir gösterge olduğu tartışmalıdır.

TLE’de izole fokal nöbetler izlenebileceği gibi daha nadiren sekonder jeneralize nöbetler de görölür. Çalışmamızda vakaların tamamında fokal nöbetler izlenirken, fokalden jeneralize tonik klonik nöbete dönüşüm hastaların %72,4’ünde izlendi. Yapılan çalışmalarda, fokalden bilateral tonik-klonik nöbete dönüşümün görölme oranı oldukça değişkindir[89,169]. Bu oranın değişken olması, hasta popölasyonlarının ve uygulanan AEİ tedavi protokollerinin farklı olması, hastaların tedaviye aynı uyumu sağlamaması gibi birçok faktöre bağlı olabilir.

Çalışmamızda iyi ayırt edilmiş mezial temporal klinik, elektrofizyolojik bulguları olan hastaların cerrahi prognozunun tahmininde, FDG- PET ile elde edilen glukoz metabolizma oranlarının yardımcı olabileceğini göstermeyi planladık. Litaratürdeki pek çok çalışma da bu verilerin prognozda etkisi olduğunu göstermektedir[170,171]. Bu çalışmalarda TLE’li hastalardaki metabolizma değişimleri açısından genel bir çerçeve çizilmiş olmasına rağmen; hasta alt gruplarındaki hangi bölgelerin ya da hangi değişimlerin sonucu tahmin etmede faydalı olduğu değişkenlik göstermektedir. Bu durum öncelikle, TLE’nin geleneksel olarak belirtildiği gibi bölgesel değil, epileptik zon dışında geniş bir ağın etkilenimi sonucu gelişmiş olmasından ileri gelmektedir[172].

İlk olarak belirtilmesi gereken konu çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi sadece operasyon tarafı incelendiğinde sağ ya da sol ATL geçirmenin prognozla ilişkisi bulunamamıştır[170,171]. (Tablo 24) Chassoux ve ark.

çalışmasında 97 hastada cerrahi sonuçlarla glukoz metabolizma oranları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada nöbetsiz (Engel 1A) ve Engel 1A üstü cerrahi sonuçları olan hastalar karşılaştırıldığında sağ HS olan hastalarda daha geniş metabolizma değişiklikleri izlenmiştir. Sağ HS ile sağ inferior temporal girus, inferior frontal girus, hipokampal girus, anterior singulat girus ve mezial frontal girus bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı hipometabolizma izlenmiştir. Sol HS olan hastalarda ise sadece sağ orbito-frontal girus anlamlı hipometabolizma görülmüştür. Ayrıca sağ HS ile opere olan hastalarda sol superior temporal girus, sol oksipital girus, sol inferior parietal lobül, sağ inferior parietal lobül, sağ postsantral girusda cerrahi sonuçları kötü olanlarda hipermetabolizma görülmüştür. Bu sol HS için sağ orta temporal beyaz madde, sağ inferior parietal lobül, sol prekuneus ve sol temporookipital beyaz madde için geçerlidir[170]. Bizim çalışmamızda ise sağ ATL geçiren kişilerde cerrahi sonuçlarla ilişkili bir metabolizma değişikliği sadece birinci yıl sonuçlarında görülmüş olup; ikinci yıl değerlendirmelerinde cerrahi sonuç ile ilişkili metabolizma alanı görülmemiştir.

Çalışmamıza benzer bir çalışma da 2019 yılında yayınlanmış olan Cahill ve ark. çalışmasıdır. Bu çalışmada bölgesel alanlar ayırt edilmemiş olup sol MTLE olan hastaların ipsilateral temporal hipometabolizma kapsamının anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir. ($p < 0.001$) Sağ MTLE hastalarında kontralateral temporal hipometabolizma daha yüksek oranda bulunmuştur. Sağ MTLE hastalarında kontralateral hipometabolizma, nöbet rekürrensi olasılığındaki 5 kat artışla, en güçlü kötü prognostik gösterge olduğu belirtilmiştir. Sol MTLE

hastalarında, daha yüksek oranda ipsilateral temporal hipometabolizma rezeksiyonu, nöbet nüks oranlarındaki düşme ile ilişkili görülmüş; ancak öngörü değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tüm çalışmaların ortak görüşü sağ MTLE ve sol MTLE hastalarının SPM analizinde birbirinden farklı metabolizma sonuçları ortaya çıkarmasıdır. Hatta araştırmacılar, sağ ve sol MTLE'nin tamamen birbirlerinden ayrı olarak çalışılması gerektiğini belirtmişlerdir[173]. Bu durum, beynin asimetrisine bağlanmıştır. Ancak daha önce bahsedildiği gibi hastaların yüksek oranda sol hemisfer dominant oldukları düşünülürse, sağ ve sol ATL arasında anlamlı cerrahi sonuç farkı buna rağmen hiçbir çalışmada görülmemiştir. Epilepsi cerrahisi, merkezimizde de olduğu genel olarak yüksek başarı oranlarına sahiptir. Cerrahiden fayda görmeyen hastalarda, bu durumun sebeplerinin de sağ ve sol için farklı nedenler olabileceğini belirtmek gerekir.

Çalışmamızda, bahsedilen bu ayrım önceki çalışmalara göre daha keskin çizgilerle ortaya çıkmış gözükmektedir. Hem hastaların geneline bakılınca hem de sağ-sol ATL geçiren gruplar ayrı incelendiğinde sol hemisferde olan glukoz metabolizma oranlarındaki değişimin, cerrahi sonucu tahmin etmekte daha yararlı olduğu gözükmektedir. FDG- PET sonuçları göz önüne alındığında bu konuda yapılmış önceki çoğu çalışma Chassoux'un çalışmasının aksine sol hemisferde (özellik frontal lobda) daha ağır hipometabolizma olduğunu göstermektedir[174-176].

Bizim çalışmamızla benzer iki çalışmanın arasındaki bu uyumsuzluk, epilepsi için bahsedilen geniş ağdaki fonksiyonel ve yapısal değişimlerle ilişkili de olabilir. Hanefi ve ark. çalışması TLE’de hipokampal bölgenin; limbik ağ (temporal lob, insula, talamus), frontal loblar, angular girus, bazal ganglionlar, beyin sapı ile artmış, sensorimotor korteks, default mod ağı (prekuneus) ile azalmış bağlantıları sahip olduğunu göstermekte ve hipokampal bağlantıların özellikle sol TLE’li hastalarda daha büyük değişikliğe uğradığını belirtmektedir[177]. Fonksiyonel bağlantılardaki bu farklılıklar daha önce farklı çalışmalarda da gösterilmiştir[178-182]. Sol TLE'deki daha kapsamlı anormalliklerin patofizyolojik önemine ek olarak, bu asimetrinin soldan sağ TLE'yi ayırma potansiyeline de sahip olduğu belirtilmektedir. Ancak başka bir çalışmada sol TLE’de sağa göre korunmuş bağlantılar olduğu gösterilmiştir[183]. Aynı çalışmada da bu durumun pek çok faktöre bağlı olabileceği belirtilmiş olup; ayrıca bu sonucun asimetric beyin gelişimi ile ilgili potansiyel olarak hasara karşı yarımkürelerin farklı duyarlılık geliştirdiği olasılığını desteklediği belirtilmiştir. Bahsedilen bu senaryoda, daha ileri bir gelişim ile sağ yarım küre homologları göreceli olarak korunduğunda, sol yarım küre duyarlılığının belirlediği bir süre sonra solda anormallikler ortaya çıkacaktır. Başka bir çalışmada ise metabolik bağlantılar, bölgeler arası FDG – PET [F18] reuptake oranları incelenmiş ve sol TLE olan olgularda fonksiyonel bağlantılarda azalma olduğu görülmüş, sağ TLE hastalarda ise etkilenmemiş sol hipokampus bağlantılarında artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada kontralateral hemisferin temporal ve parietal loblarının bağlantıları açısından, sağ TLE’de sola

kıyasla daha yüksek bağlantı yoğunluğu gözlenmiş ve yine sağ TLE’de temporal kortekste ve kontralateral diğer beyin bölgelerinde artmış lokal etkinlik bulunmuştur. Özellikle kontralateral bu bulgular sağ TLE’de artmış kompensatuar mekanizmalar olarak değerlendirilmiştir[184]. Bu sonuçlarla TLE’li hastalarda morfolojik farklılıklar olduğu, sol TLE’li hastalarda sağ TLE’dekinden daha belirgin ve yaygın bir bozulma eğilimi gözlemlendiği söylenebilir[184-187].

Bizim çalışmamızda da cerrahi sonuçları etkileyen bölgeler solda, epileptik zonun olduğu hemisfer tarafındadır. Sol TLE olan hastalarda bu durumun dışına çıkan frontal, parietal lobların tamamında ve sağ hemisfere lokalize olan supramarginal girus, suplementer motor alan, superior frontal girus orbital kısım, sağ orta temporal girus bölgelerinde izlenen glukoz metabolizma oranındaki düşüklüklerdir. Daha önceki literatür bulgularında ve çalışmamızda da sürekli vurgulanan bu asimetric bulguların sebebi hala gizemini korumaktadır. Pek çok çalışma bu asimetric bulguları belirtmiş, ancak neden sol TLE’nin fonksiyonel ve metabolik olarak daha belirgin etkilendiği üstüne net bir açıklama yapılamamıştır. Bunun nedeni çalışmaya alınan kişilerin çoğunun dominant hemisferinin sol hemisfer olması olabilir. Çalışmamızda dominant hemisferden opere olmak kötü cerrahi sonuçlarla ilişkili bulunmamıştır. Daha kısıtlı bir rezeksiyon yapılmasının prognoza etki edebileceği düşünülse de dominant hemisferin fonksiyonel olarak etkilenmesi prognoz açısından daha büyük etkiye sahip gözükmektedir. Aynı zamanda sağ hemisfer dominant kişilerde hasta sayısının yetersiz olması ve elde edilen bulguların da cerrahi ile ilişkili sonuçları desteklememesi de dikkat edilmesi

gereken ayrı bir konudur. Sağ hemisfer dominant kişilerde dahi yukarıda bahsedilen sağ TLE ve sol TLE'nin tamamen birbirinden ayrı davranışları ve beynin asimetrisi nedeniyle de farklı sonuçlar elde edileceği aşıkardır. Bunlar göz önüne alındığında çalışmamızdaki sol hemisfer glukoz metabolizma oranları, epileptik ağın incelenmesi açısından değerli veriler sunmaktadır.

Fokal epilepsilerde bölgesel-global fonksiyonel ve yapısal bağlantı bozuklukları olması günümüzde pek araştırmacının ilgisini çekmektedir. Genel olarak fokal epileptiklerde gözlenen lateralize bağlantı paternleri nöbetin kaynaklandığı hemisfer ile ilişkilidir. MTLE ve fokal neokortikal epilepside epileptik zonla ilişkili bağlantıların artmış, epileptik zondan uzak yaygın ağlarda ise fonksiyonel bağlantıların azalmış olduğu düşünülmektedir. Ayrıca MTLE'lilerde FMRI çalışmaları limbik sistemle artmış bağlantılar göstermekte; bu durum nöbetin jeneralizasyonunda ve yayılımı ile ilişkilendirilmektedir[172]. Ancak aksini iddia eden çalışmalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmalar yapılmış, TLE'li hastalarda etkilenmiş hemisferde fonksiyonel bağlantıda azalma ve kontralateral hemisferde fonksiyonel bağlantılarda artış görüldüğü belirtilmiştir[188-189]. Doucet ve ark. çalışmasında sağ ve sol MTLE hastaların hipokampusleri ile talamus, angular girus, posterior singulat, medial frontal korteks arasında fonksiyonel bağlantılar azalmış olarak bulunmuştur[190]. Bu tarz çalışmalar mevcut olsa da genel olarak kabul gören interiktal neokortikal deaktivasyon, tekrarlayan fokal nöbetlerin neden olduğu iktal ağ inhibisyonundan kaynaklanabilir. Global istirahat hali fonksiyonel bağlantı bozuklukları, hafıza ve

dil bozuklukları dahil olmak üzere nörobilişsel problemlerle ilişkilendirilmiştir. Belirli bir beyin bölgesinde bağlantı artışının, nöbet oluşum eğilimini artırabilmesi mümkün olsa da bağlantıdaki global azalmanın, tekrarlayan nöbetlerin zarar verici sonuçlarından mı yoksa epileptik zondan yayılmayı önleyen koruyucu bir mekanizmadan mı kaynaklandığı açık değildir. Sonuç olarak bu mekanizmanın cerrahi sonrası başarı oranını etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir.

Ekstratemporal bölgelerin MTLE hastalarda değişim gösteren glukoz metabolizma oranları ve bu değişimin cerrahi sonucu etkilediği bilinen bir konudur[191]. Chassoux ve ark. çalışmasında insula, frontal lob, perisilvian alanlar ve bilateral talamus (ipsilateral dominant olmak üzere) MTLE'si olan hastalarda etkilenmiş gözükmemektedir. Daha önce bahsedildiği gibi lateral temporal ve ekstratemporal tutulum, özellikle perisilviyan bölgeler, sağ HS'de sol HS'den daha geniş bulunmuştur[173]. Cerrahi sonuçlara göre incelendiğinde ise sağ HS ile sağ inferior temporal girus, inferior frontal girus, hipokampal girus, anterior singulat girus ve mezial frontal girus bölgelerinde ve solda ise sağ orbito-frontal girusda anlamlı hipometabolizma görülmüş ve hipermetabolizma alanlarının da olduğundan bahsedilmiştir[170]. Nelissen ve ark. çalışmasında MTLE ve HS'deki interiktal hipometabolizma, ipsilateral frontal lobda en belirgindir ve nöbetle ilişkili dinamik bir süreci temsil ettiği belirtilmiştir. Ayrıca kros serebellar diasizis, kompleks parsiyel nöbetler sırasında güçlü bir ipsilateral frontal lob inhibisyonu olduğunu işaret etmektedir. Frontal lobdaki yaygın inhibisyonun, nöbet yayılımına karşı dinamik bir savunma mekanizması olduğu ve MTLE'de gözlenen fonksiyonel

eksikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmüştür[192]. Wong'un çalışmasında ekstraporal hipometabolizma sık ve yaygındır, en sık ipsilateral insula ve frontal lobda görülmüştür. Ekstraporal hipometabolizmanın kapsamı başlangıç yaşı veya epilepsi süresi ile anlamlı olarak ilişkili değildir ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerin varlığı, daha büyük ölçüde uzak hipometabolizma ile ilişkili bulunmuştur. Çoklu lojistik regresyon analizi ile uzak hipometabolizmanın derecesi ve ameliyat yaşı, nöbet sonucunun bağımsız belirleyicileri olarak tanımlanmıştır[191].

Özetle ön planda frontal bölgeler olmak üzere; insula, talamus, singulat girus cerrahi sonuç üzerinde etkili gözükmektedir. Çalışmamızda bu literatür verisi ile uyumlu şekilde cerrahi sonuçlarla en korele bölgeler frontal alanlar (özellikle orbitofrontal bölge), solda daha belirgin olmak üzere singulat ve parasingulat girus bölgelerinde metabolizma değişiklikleri gözlenmiştir. Ayrıca bu bölgelerle birlikte bilateral suplemer motor alanlar, bilateral supramarginal giruslar, sol presantral girus, angular girusda da düşük glukoz metabolizma oranlarının cerrahi sonucu kötüleştirdiği gözükmektedir. Sol talamus, hem sağ hem de sol ATL geçiren hastalarda birinci yıl sonuçlarında prognoza etkili görülmüştür. İnsuladaki metabolizma değerleri, cerrahi sonucu kötü ve iyi olan hastalar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamasına rağmen, cerrahi sonuç ile korele olarak değişiyor gözükmektedir. Ortaya çıkan bölgeler son yıllarda çalışmalarda daha çok bahsedilen bir konu olan temporal plus epilepsi görüşüyle uyumludur.

Temporal plus epilepsi(TPE) tanımı, TLE'li bazı hastaların öncelikle temporal lobu içeren ancak perisilvian, orbito frontal korteks, insula ve temporo-parieto-okspital kavşak gibi komşu bölgelere uzanan epileptojenik bir bölge gösterdiği gözlemine dayanarak, kavramsal bir çerçeve olarak önerilmiştir[193,194]. Çalışmalar klinik ve MR kullanılarak TLE ve TPE hastalarının ayırt edilmesinin zor olduğunu göstermektedir. Buna karşılık hem iktal klinik semptomlar hem de skalp-EEG bulgularında TLE ile TPE hastaları arasında farklılıklar görülmektedir. TLE epilepsili hastalarda daha sık abdominal aura, el otomatizması ve post-iktal amnezi görülmektedir. TPE’de ise daha sık gustatuar halüsinasyonlar, rotatuar vertigo, işitsel ilüzyonlar, piloereksiyon, ipsilateral tonik motor işaretler ve post iktal disfori izlenmektedir. TPE hastalarının interiktal EEG'si daha sık bilateral veya presantral anormallikler sergilerken, iktal EEG daha sık ön frontal, temporo-parietal ve presantral bölgelere işaret etmektedir. TLE’deki ne interiktal ne de iktal EEG başlangıç bulguları, TPE olasılığını ekarte edebilmektedir[194]. Aynı zamanda TPE, şimdiye kadar bilinmeyen temporal lob cerrahisi başarısızlıklarının önde gelen nedenini temsil ettiği ve TPE olan hastalarda, anterior temporal lobektominin nöbetleri kontrol altına alma olasılığının çok düşük olduğu belirtilmektedir. TPE’de epileptojenik bölgelerin daha büyük rezeksiyonunun daha yüksek nöbet serbestliği şansı sağlayıp sağlamadığı ise hala tartışmalıdır[195].

TPE ile ilgili çalışmalar dışında sebebi bilinmeyen cerrahi başarısızlığa neden olduğu düşünülen bir diğer neden de patoloji farklılıklarıdır. Daha önce

bahsedildiği gibi hipokampal skleroz, ilaca dirençli MTLE'nin en sık nedenidir. Ayrıca, hipokampal skleroz, vakaların %50'sinde dentat girus patolojisi ve %60-70'inde ise temporopolar kortekste fokal kortikal displazi (FCD) ile ilişkilidir[196,197,198]. Na ve Deleo'nun çalışmaları, MTLE'li hastalarda hipokampal skleroz tipleri ile uzun dönem postoperatif nöbet sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir[199,200,201]. Ancak Deleo ve ark. çalışmasında HS tip 2, tip 1'den daha iyi cerrahi sonuçlarına sahip olması gibi nedeni tam açıklanamayan sonuçlar olması ileri çalışmalar yapılmasını gerekli kılmaktadır[200]. Aynı zamanda patolojiye göre cerrahi prognoz tahmini, post operatif bir süreç olması dolayısıyla cerrahi için hasta seçimine faydalı olamamaktadır. Yine de HS alt tipleri ile cerrahi sonuçlar arasındaki ilişki incelenmelidir, İLAE komisyonun son önerileri de bu yöndedir. Bu bizim çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biridir. İleri çalışmalarda bu durum dikkate alınarak patoloji sonuçları da farklı bir eksen olarak fonksiyonel, anatomik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Etyolojide tanımlanabilen risk faktörleri ile prognoz karşılaştırıldığında çalışmamızda anlamlı ilişkili bulunmamıştır.($p>0.05$) Asadi Pooya ve ark. yaptığı 262 vaka serilik bir çalışmada 1 yıllık takiplerde nöbetsizlik açısından febril nöbet olan ile olmayan grup arasında, çalışmamızdaki gibi istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Mariani ve ark. çalışmasında da KFN ile cerrahi sonuçları arasında ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçlarla beraber literatürde aksini belirten çalışmalar

da mevcuttur. Bu çalışmalarda febril konvulziyon varlığı postoperatif nöbetsizlik açısından iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir[48,202-205].

Cerrahi öncesi nöbet sıklığı ile cerrahi başarı oranı ile ilgili yapılan çalışmalarda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır[206]. Çalışmamız sonuçları da bu yöndedir. Ancak nöbet sıklığı ve nöbet geçirme süresi MTLE'li hastalarda, sol MTLE'li hastalarda daha yoğun olmak üzere beyaz ve gri madde atrofisiyle ilişkili bulunmuştur[207].

Fokalden jeneralize tonik klonik nöbete dönüşüm öyküsü, çalışmamızda cerrahi başarıya istatistiksel anlamlı olarak etki eden bir faktör değildi. Literatürde iki ve beş yıllık takiplerde aksine nöbet rekürensi oranını anlamlı olarak etkilediği belirtilmiştir[208]. Janksy ve ark. 2005 yılında yayınlanan çalışmasında ise iki yıllık sonuçları etkilemesine rağmen beş yıllık takiplerde nöbet rekürensi ile aralarında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Birbirinden farklı bu sonuçlar düşünüldüğünde jeneralize nöbete dönüşüm öyküsü genel olarak cerrahi başarıyı etkiliyor gözükmektedir. Teorik olarak da daha önce bahsedilen fonksiyonel bağlantılarla jeneralize nöbete dönüşüm arasındaki ilişki bu olasılığı güçlendirmektedir. Çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilememesinin ve literatürdeki farklı sonuçların birkaç farklı nedeni olabilir. Bunlardan ilki çalışmamızda jeneralize dönüşüm oranının literatüre göre daha yüksek olmasıdır. Hastaların tedavi uyumluluğu, antiepileptik ilaç kullanım farklılıkları bu konuyu etkileyen faktörlerdir. Aynı zamanda hasta sayısının düşük olması da bu sonuca yol

açmış olabilir. Daha geniş hasta gruplarında bu etkenin incelenmesi daha akılcı gözükmektedir.

Semiyoloji açısından cerrahi başarı değerlendirilecek olursa, 2019 yılında MR bulgusu olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada klinik bulgulardan işitsel aura, nöbet sırasında düşme ve post iktal konuşma bozukluğu cerrahi başarı ile ilişkili bulunmuştur[203]. Başka bir çalışmada klinik bulgular tipik TLE bulguları ve atipik bulgular olarak ayrılmış ve atipik klinik bulguları olan hastaların beklenileceği üzere daha kötü cerrahi sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur[209]. Çalışmamız semiyoloji açısından daha izole temporal klinik bulgulara sahip hastalardan oluşmakta olup; literatürde daha önce belirtilmeyen bir bulgu olarak sol temporal bölge kaynaklı klinik bulgulara sahip hastaların cerrahi başarı oranı daha düşük bulunmuştur. Bu daha önce bahsedilen asimetriyi vurgulayan bir diğer önemli bulgudur. Ayrıca cerrahi için değerlendirilen hastalardaki klinik bulguların da tetkikler yanında önemini ortaya koymaktadır.

İnteriktal EEG bulguları göz önüne alındığında, Shin ve ark. çalışmasında bitemporal interiktal EEG bulguları cerrahi sonucu kötü etkiliyor gözükmektedir[208]. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde bitemporal veya ekstratemporal EEG bulguları post operatif nöbet rekürrensi ile ilişkili bulunmuştur[203,209-211]. Çalışmamızda anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bu hasta sayısı ile de ilişkili bir durum olabilir.

Literatürde genel olarak iktal bulgular cerrahi sonuçlar açısından önemlidir. Lateralize iktal bulguların hastada tek taraflı ya da iki taraflı olmasının cerrahi

sonucu etkilediğini gösteren pek çok çalışma vardır[115,211-214]. Bazı çalışmalarda da bu ilişki tam olarak gösterilememiştir[215,216]. Çalışmamızda büyük çoğunlukla tek taraflı iktal bulguları olan hastalar olduğundan, bu konuda değerlendirme yapılamamıştır. Bizim sonuçlarımızda iktal bulguların sağdan veya soldan gelmesi cerrahi sonucu anlamlı olarak değiştirmemiştir. Bu konu üzerine daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Cerrahi öncesi diğer bir basamak nörogörüntüleme olup; epilepsi protokolüne uygun olarak yapılan MR görüntülemeleri bunun önemli bir parçasıdır. MTLE- HS tanısında en karakteristik bulgu MR’da hipokampal atrofinin (%90-95) gösterilmesidir. Diğer bulgular ise T2’de sinyal artışı (%80-85), internal yapının kaybı (%60-95), T1’de sinyal azalması (%10-95) olarak özetlenebilir [217]. Bu anormallikler sıklıkla unilateral izlenmekle beraber daha az sıklıkla bilateral olarak da izlenebilir. Son yıllarda manyetik rezonans volumetri (MRV) ve voksel karşılaştırmalı morfometri (VBM) gibi gelişmiş radyolojik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, MTLE-HS’deki atrofinin sadece hipokampusa sınırlı olmadığı, hipokampus ile yapısal ve fonksiyonel yönden bağlantılı parahipokampal ve ekstrapokampal alanlarda da atrofik değişikliklerin görülebileceği bildirilmiştir[59, 218].

Literatürde ilaca dirençli TLE hastalarının %30’unda MR bulgusu olmadığı ve normal MR bulgularının cerrahi sonrası prognozu etkilemediği son yıllarda bildirilmiştir[210,219]. Diğer cerrahi başarı ile ilgili çalışmalarda MR’da unilateral HS ile ekstrapokampal lezyon olması ve bilateral HS, bağımsız olarak nöbet

rekürrensi ile ilişkilidir[208]. Çalışmamızda hastaların çoğunda unilateral HS bulunmaktadır ve ekstrapetoral yapısal lezyonları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastaların üçünde bilateral MR bulguları ve yalnız dördünde normal MR bulguları görülmüştür. MR'daki lezyonların dağılımı ile cerrahi başarı oranını değerlendirilmesi için daha yüksek sayıda hasta grupları ile çalışmanın yapılması gereklidir. Ayrıca MR'da sağ ya da sol HS'nin cerrahi sonuca etkisi konusunda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda sınırlıkları arasında özellikle TLE kliniği bulunan, tetkikleri tamamlanmış, ATL uygulanmış homojen bir grupla çalışılması, örneklem sayısının az olması nedeniyle TLE'li hastaların genelini yansıtmayabileceği belirtilmelidir. Ayrıca örneklem sayısının artırılarak, ayrıntılı istatistiksel analizler ile değişkenler arasında ilişki incelenebilir ve yalancı pozitiflik oranı azaltılabilir. SPM-PET analizinde sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun olmaması da çalışmamızı kısıtlayan faktörlerden biridir.

Cerrahi başarısı açısından iki yıl içindeki değişimler incelenmiş olup hastaların daha geç dönemlerde incelenmesi de çalışmamıza katkı sağlayabilir. Çalışmamızda hastalar postoperatif ortalama olarak 52 ay boyunca izlenmiştir. Hasta sayısının artmasıyla cerrahi sonrası geç dönem hakkında faydalı bilgiler elde edilebilir. Hastanın cerrahi sonrası antiepileptik rejimleri, hastaların uyumları, ek faktörler nöbet oranını etkilemiş olabilir. Ayrıca değerlendirilen ölçütler yanında cerrahi olarak elde edilen materyalin hipokampal skleroz alt tipleri açısından değerlendirilmemiş olması da kısıtlayıcı bir faktördür. Daha geniş vaka serilerinde

ve daha uzun süre izlemle tartışmalı bulgulara kesin yanıt alınması mümkün olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda uzun zamandır yanıtı aranan, üstüne farklı fikirlerin bulunduğu dirençli mezial temporal epilepsisine yönelik yapılan cerrahideki tedavinin başarısı üzerine etki eden prognostik faktörler üzerinde durulmuştur. Cerrahi prognozu iyi olacak hastaların pre-operatif dönemde seçimi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Cerrahi öncesi yapılan FDG-PET’de elde edilen glukoz metabolizma oranları daha önceki çalışmalarda da anatomik – fizyolojik ağların araştırılmasında kullanılabilecek bir yöntem olup çalışmamızın önemli bir noktasını oluşturmaktadır.

TLE cerrahi sonuçları 6. ay, 1 yıl ve 2. yılda incelenerek ve özellikle sol anterior temporal lobektomi geçiren hastalarda, sol frontal (orbitofrontal bölge), presantral girus, angular girus, singulat ve parasingulat girus, bilateral supleментар motor alanlar ve supramarginal girus bölgelerinde cerrahi sonuçlarla korele sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar özellikle temporal plus sendrom yaklaşımına uygun temporal bölgeye yakın, limbik sistemi içine alan bir ağın cerrahiyi ön planda etkilediği fikrini destekler nitelikte olduğu düşünüldü. Ayrıca sol anterior temporal lobektomiyle daha fazla etkileşim bulunması daha önce literatürde bahsedilen temel asimetri ve metabolik olarak sol hemisferdeki daha fazla değişiklik olduğunu belirten bulgularla uyumluydu. Sol hemisferde ortaya çıkan bu bulguların, daha

ayrıntılı incelenebilmesi için fonksiyonel, patolojik ve anatomik incelenmelerin birlikte yapılması ve asimetrinin ayrıntılarının belirlenmesi gerektiği gerçeğini de çalışmamız daha belirgin şekilde ortaya koydu.

Bu sonuçlar yanında sol temporal bölgeye ait semiyolojik bulgular taşıyan nöbetleri olan hastaların cerrahi sonuçlarının daha kötü olduğu bulunmuş olup; bu sonuçların diğer değişkenlerle birlikte incelenmesi gerektiği düşünülmüştür. Her şekilde hastanın klinik bulgularının, ortaya çıkan yeni tekniklere rağmen değerli veriler sunduğu görülmektedir.

Preoperatif tetkikler arasında cerrahi odağı doğru belirleyebilmek yanında cerrahiden fayda görecektir hastaları seçmek amaçlı kullanılabilecek yöntemlerden birinin de SPM-PET yöntemi olduğu görülmektedir. Hangi bölgelerin veya hangi fonksiyonel ağların cerrahi sonucu etkilediği gelecekte yapılacak yeni çalışmalar ile ortaya konuldukça, epilepsinin patofizyolojisinde de gizemli noktaların gün yüzüne çıkacağı beklenmektedir.

7. ÖZET

İlaça dirençli mezial temporal lob epilepsisi olgularında cerrahi sonrası başarı oranı yıllar içinde değişmekle beraber %60-85 arasında değişmektedir. Hastaların yaklaşık üçte biri nöbet geçirmeye devam etmektedir. MTLE’li hastalarda cerrahi sonuçlarını güvenilir bir şekilde öngörebilmek önemlidir ve uygun adayların seçimi zorlu bir süreçtir.

Biz çalışmamızda retrospektif olarak ilaç tedavisine dirençli temporal lob epilepsisi nedeniyle opere edilen 62 vakayı değerlendirdik. Cerrahi sonrası nöbetsizlik açısından Engel sınıflaması kullanıldı. 6. ayda olguların %91,9’i, 1. yılda %80,6’sı, 2. yılda %81’i Engel Sınıf 1 olarak izlendi.

Çalışmadaki ana amacımız cerrahi öncesi SPM-PET glukoz metabolizma oranları ile cerrahi sonuçları karşılaştırmaktı. Elde edilen sonuçlara göre özellikle sol ATL olan hastalarda olmak üzere sol frontal (orbitofrontal bölge), presantral girus, angular girus, singulat ve parasingulat gyri, bilateral suplemer motor alanlar ve supramarginal girus bölgelerinde cerrahi sonuçlarla korele glukoz metabolizma oranları elde edildi.

Cerrahi sonuçlara etki etmesi beklenen diğer etkenler içinden sol temporal bölgeye ait nöbet kliniği göstermenin sonuçları olumsuz yönde etkilediği izlendi. Risk faktörleri, MR sonuçları, operasyon lateralizasyonu, EEG verileri, nöbet sıklığı, sekonder jeneralizasyon, dominant hemisferden opere olmak cerrahi sonuçlarla ilişkili bulunmadı.

Sonuç olarak SPM-PET analizi MTLE hastalarda cerrahi sonuçları tahmin edebilmek açısından yararlı bir yöntemdir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Epilepsi cerrahi sonuçları, MTLE, SPM- PET

8. SUMMARY

The rate of complete remission of seizures after epilepsy surgery for mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is only 60% to 85%. Almost one third of patients continue to have seizures after surgery. It is important to develop reliable predictors of surgical outcomes for MTLE and selecting proper surgical candidates remains a challenge.

This study is retrospective and formed by 62 drug-resistant TLE cases which operated. Postoperative seizure-free assessment was performed according to the Engel classification. In the 6th month, 91.9% of the cases, 80.6% in the first year and 81% in the second year were observed as Engel Class 1.

The main aim of this study was to compare SPM-PET glucose metabolism rates and surgical outcomes. According to the results, glucose metabolism rates in left frontal (orbitofrontal region), precentral gyrus, angular gyrus, cingulate and paracingulate gyri, bilateral supplementary motor areas and supramarginal gyrus regions were correlated with surgical results, especially in patients with left ATL.

Among the other factors that were expected to affect the surgical results, showing a seizure clinic of the left temporal region had negative effects on the results. Risk factors, MR results, operation lateralization, EEG data, seizure frequency, secondary generalization, dominant hemisphere operation were not associated with surgical outcomes.

In conclusion, SPM-PET analysis is a useful method for predicting surgical outcomes in patients with MTLE. Further studies are needed on this subject.

Key words : Epilepsy surgery outcomes, MTLE, SPM-PET

9. KAYNAKLAR

1. Engel J., Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*, 2001. 7: 340–352.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069.
3. Van Bogaert P et al, Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 2000. 12(2): p. 129-138.
4. Choi J.Y et al., Extratemporal hypometabolism on FDG PET in temporal lobe epilepsy as a predictor of seizure outcome after temporal lobectomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2003. 30(4): p. 581-587.
5. Eşkazan E, Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. *Epilepsi*, 2008: p. 3-13.
6. Magiorkinis E, A. Diamantis, and K. Sidiropoulou, Hallmarks in the history of epilepsy: from antiquity till the twentieth century. 2011: INTECH Open Access Publisher.
7. Yeni S, Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri, in *Epilepsi*. 2008, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. p. 65-73.

8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
9. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475.
10. Bilir E., Leventoğlu A., Tedaviye Dirençli Epilepsiler, *Epilepsi*. İbrahim Bora, Naz Yeni, Candan Gürses, editörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008. p 397-408.
11. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88:296–303.
12. Panayiotopoulos C.P., General aspects of epilepsies In: A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Panayiotopoulos CP, editor. London: Springer; 2010. 1-19.
13. Çalışır N., et al., Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia*, 2006. 47(10): 1691-1699
14. Karaağaç N., Yeni SN., İenocak M., ve ark., Prevalance of epilepsy in a rural area of Turkey; Silivri. *Epilepsia*, 1999. 40:637-642.
15. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):958-62. doi: 10.1111/epi.12605. Epub 2014 Jun 25.

16. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68
17. Blume WT., et al., Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001. 42(9): 1212-1218.
18. Scheffer Ingrid E., Berkovic S., Capovilla G., et al., ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017. 58(4):512–521.
19. Lüders H.O et al., Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia*, 2012. 53(3): p. 405-411.
20. Tellez-Zenteno J.F., Hernandez-Ronquillo L., A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*, 2012. 2012:63085
21. Semah F., Picot M.C., Adam C., Broglin D., Arzimanoglou A., Bazin B., et al., Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998, 51(5):1256–62.
22. O'Donovan C.A., et al., New onset mesial temporal lobe epilepsy in a 90-year old clinical and EEG features. *Epilepsy&Behavior* 5,2004. 1021-1023
23. Walczak T.S., Neocortical temporal lobe epilepsy: characterizing the syndrome. *Epilepsia*, 1995. 36: 633–635.

24. Engel J Jr., International League Against E. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001. 42(6):796-803.

25. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L Moshé, Douglas R Nordli, Emilio Perucca, Torbjörn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, Sameer M Zuberi *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4): 512–521.. doi: 10.1111/epi.13709

26. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types Robert S. Fisher, J. Helen Cross, Carol D’Souza, Jacqueline A. French, Sheryl R. Haut, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E. Jansen, Lieven Lagae, Solomon L. Moshe, Jukka Peltola, Eliane Roulet Perez, Ingrid E. Scheffer, Andreas Schulze-Bonhage, Ernest Somerville, Michael Sperling, Elza Marcia Yacubian, and Sameer M. Zuberi on behalf of the ILAE Commission for Classification and Terminology *Epilepsia*, 58(4):531–542, 2017 doi: 10.1111/epi.13671

27. Engel J, Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *The Neuroscientist*, 2001. 7(4): p. 340-352

28. Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:173–8.

29. Wen HT., Rhoton AL Jr., de Oliveira E., Cardoso AC., Tedeschi H., Baccanelli M., Marino R Jr., Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery*, 1999. 45(3):549-91; discussion 91-92.
30. Landazuri P., Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Distinct Electroclinical Subtype of Temporal Lobe Epilepsy. *The Neurodiagnostic Journal*, 2014. 54:3
31. Asadi-Pooya A.A., Stewart G.R., Abrams D.J., Sharan A., Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurgery*, 2017. 99, 662-666.
32. Babb T., Brown WJ., Pathological findings in epilepsy. In: Engel J ed. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Pres, 1987. 511-540.
33. Wolf HK., Wiestler OD., Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders. *Brain Pathology*, 1993. 3: 371-380.
34. Wieser HG., ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 2004. 45(6):695–714
35. Mathon B., Bedos Ulvin L., Adam C., et al., Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 171.315-325.

36. Williamson P.D., French J.A., Thadani V.M. et al., Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology, *Annals of Neurology*. 1993. vol. 34, no. 6, pp. 781–787.
37. Thom M. et al., Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study. *Brain*, 2011 Oct. 134(10):2969-2981
38. Cendes F., Andermann F., Gloor P., Evans A., Jones G.M., Watson C., Melanson D., Olivier A., Peters T., Lopes C.I., Leroux G., MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1993.43:719–725.
39. Kobayashi E., Lopes-Cendes I., Guerreiro C.A., et al., Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 2001. 56: 166–172.
40. Cendes F., Andermann F., Gloor P., Lopes-Cendes I ., et al., Atrophy of Mesial Structures in Patients with Temporal Lobe Epilepsy: Cause or Consequence of Repeated Seizures? *Ann Neurol*, 1993.34. 795-801.
41. Theodore W.H., Bhatia S., Hatta M.D., Fazilat S., et al., Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures
42. Fuerst D., Shah J., Shah A., Watson C., Hippocampal Sclerosis Is A Progressive Disorder:A Longitudinal Volumetric MRI Study. *Ann Neurol*, 2003. 53:413-416.

43. Bouilleret V., Boyet S, et al., Mapping of the progressive metabolic changes occurring during the development of hippocampal sclerosis in a model of mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Research*, 2000. 852, 255–262.
44. Cendes F., Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2004.17:161–164.
45. Kodama K., Murakami A., Yamanouchi N., Koseki K., Iwasa H., Okada S., et al., MR in temporal lobe epilepsy: early childhood onset versus later onset. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995. 16:523–529.
46. Sokol D.K., Demyer W.E., Edwards-Brown M., Sanders S., Garg B., From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure*, 2003. 12:237– 240.
47. Pfluger T., Bernhard Matthias K., et al., Development of hippocampal sclerosis after a complex febrile seizure. *Eur J Pediatr*, 2009. 168: 487–490.
48. Abou-Khalil B., Andermann E., Andermann F., et al., Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia*, 1993. 34: 878–883.125
49. Hamati-Haddad A., Abou-Khalil B., Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology*, 1998. 50: 917–922.
50. Van Landingham K.E., Heinz E.R., Cavazos J.E., Lewis D.V., Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol*, 1998. 43: 413–426.

51. Nakayama Y., Masuda H. ve ark., Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: An MRI volumetric and histopathological study, *Epilepsy Research*, 2017.135: 50-55.
52. Malmgren K., Thom M., Hippocampal sclerosis- Origins and imaging. *Epilepsia*, 2012. 53 (Suppl ,4) 19-33.
53. Blumcke I., Pauli E., Clusmann H., Schramm J., Becker A., Elger C., Merschhemke M., Meencke H.J., Lehmann T., von Deimling A., Scheiwe C., Zentner J., Volk B., Romstock J., Stefan H., Hildebrandt M., A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2007. 113, 235–244.
54. Thom M., Liagkouras I., Elliot K.J., Martinian L., Harkness W., McEvoy A., Caboclo L.O., Sisodiya S.M., Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia*. 2010. 51, 1801–1808.
55. Kuzmanovski I., Cvetkovska E., Babunovska M., et al., Seizure outcome following medical treatment of mesial temporal lobe epilepsy: Clinical phenotypes and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016.144: 91-5.
56. Longo B.M., Mello L.E. Blockade of pilocarpine- or kainateinduced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats. *Neurosci Lett*, 1997. 226: 163–166.
57. Nissinen J., Lukasiuk K., Pitkanen A. Is mossy fiber sprouting present at the time of the first spontaneous seizures in rat experimental temporal lobe epilepsy? *Hippocampus*, 2001. 11: 299–310.

58. Braga B., Yasuda C.L., C Cendes F., White Matter Atrophy in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Voxel- Based Morphometry Analysis of T1 and T2- Weighted MR Images, Radiology Research and Practice Volume. 2012, Article ID 481378, 8 pages)
59. Bonilha L., Edwards J.C., Kinsman S.L., Morgan P.S., Fridriksson J. Rorden C, et al. Extrahippocampal grey matter loss and hippocampal deafferentiation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2010. 51(4):519-528.
60. Başaran İ., Kutlu A., Anık Y., Efendi H., Komşuoğlu S.İ., Hipokampal Skleroza Bağlı Mezial Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Hipokampus ve Ekstrahipokampal Alanlardaki Volümetrik Değişikliklerin Etiolojik ve Klinik Faktörler ile İlişkisi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2014. 34(4): 353-362
61. Barron Daniel S., et al., Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2014 Jun.55(6): e50-e55
62. Blair R.D., Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy research and treatment*, 2012.751510.
63. Palmigiano, A., Pastor, J., García de Sola, R., Ortega, G.J. (2012). Stability of Synchronization Clusters and Seizurability in temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, 7(7), e41799.
64. Spencer, S.S. (2002b). Neural networks in human epilepsy: Evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 43(3), 219-227.
65. French J.A et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy. Results of history and physical examination." *Annals of neurology* 34.6 (1993): 774-780

66. Acharya, V., Acharya, J., & Lüders, H. (1998). Olfactory epileptic auras. *Neurology*, 51(1), 56–61.
67. Thompson, S.A., Duncan, J.S., & Smith, S.J. (2000). Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ*, 321(7267), 1002–1003.
68. Gil-Nagel, A. & Risinger, M.W. (1997). Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120(1), 183–192.
69. Bercovici, E., Kumar, B.S., & Mirsattari, S.M. (2012). Neocortical temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*, 103160, 1–15.
70. Maillard, L., Vignal, J.P., Gavaret, M., Guye, M., Biraben, A., McGonigal, A., (...), & Bartolomei, F. (2004). Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 45(12), 1590–1599.
71. Kennedy, J.D. & Schuele, S.U. (2012). Neocortical temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 29(5), 366–370.
72. O'Brien, T.J., Kilpatrick, C., Murrie, V., Vogrin, S., Morris, K., & Cook, M.J. (1996). Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions: a clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases. *Brain*, 119(6), 2133–2141.
73. Noachtar, S. & Peters, A.S. (2009). Semiology of epileptic seizures: A critical review. *Epilepsy Behav*, 15(1), 2–9.
74. Palmini, A. & Gloor, P. (1992). The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology*, 42(4), 801–808.

75. Rona, S. (2008). Auras: localizing and lateralizing value. In H.O. Lüders (Ed.), *Textbook of epilepsy surgery* (pp. 432- 442). London, UK: Informa Healthcare.
76. So, E.L. (2006). Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol*, 23(4), 353–357.
77. Jan, M.M. & Girvin, J.P. (2008). Seizure semiology: value in identifying seizure origin. *Can J Neurol Sci*, 35(1), 22–30.
78. Foldvary-Schaefer, N. & Unnwongse, K. (2011). Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav*, 20(2), 160–166.
79. Chen, C., Shih, Y.H., Yen, D.J., Lirng, J.F., Guo, Y.C., Yu, H.Y., & Yiu, C.H. (2003). Olfactory auras in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 44(2), 257–260.
80. Ebner, A. (1994). Lateral (neocortical) temporal lobe epilepsy. In: P. Wolf (Ed.), *Epileptic seizures and syndromes* (pp. 375–382). London: John Libbey.
81. Elliott, B., Joyce, E., & Shorvon, S. (2009b). Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res*, 85(2-3), 172–186.
82. Loddenkemper, T. & Kotagal, P. (2005). Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*, 7(1), 1–17.
83. Janszky, J., Schulz, R., & Ebner, A. (2004). Simple partial seizures (isolated auras) in medial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 13(4), 247–249.

84. Manford, M., Fish, D.R., & Shorvon, S.D. (1996). An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain*, 119(1), 17–40.
85. Ebner, A., Dinner, D.S., Noachtar, S., & Lüders, H. (1995). Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology*, 45(1), 61–64.
86. Kotagal, P. (1991). Seizure symptomatology of temporal lobe epilepsy. In: H.O. Lüders (Ed.), *Epilepsy surgery* (pp. 143–156). New York: Raven Press.
87. Dupont, S., Semah, F., Boon, P., Saint-Hilaire, J.M., Adam, C., Broglin, D., & Baulac, M. (1999). Association of ipsilateral motor automatisms and contralateral dystonic posturing: a clinical feature differentiating medial from neocortical temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 56(8), 927–932.
88. Wyllie, E., Lüders, H., Morris, H.H., Lesser, R.P., & Dinner, D.S. (1986). The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures. *Neurology*, 36(5), 606–611.
89. Bone B et al., Secondarily generalized seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2012. 53(5): p. 817-824
90. Leutmezer, F., Serles, W., Lehrner, J., Patariaia, E., Zeiler, K., & Baumgartner, C. (1998). Postictal nose wiping: a lateralizing sign in temporal lobe complex partial seizures. *Neurology*, 51, 1175–1177.
91. Mascia A., et al., Genital and sexual manifestations in drug-resistant partial epilepsy. *Seizure*, 2005. 14(2): p. 133-138.

92. Fauser S., et al., The localizing and lateralizing value of ictal/postictal coughing in patients with focal epilepsies. *Seizure*, 2004. 13(6): p. 403-410.
93. Hirsch L.J., A.H. Lain, and T.S. Walczak, Postictal nosewiping lateralizes and localizes to the ipsilateral temporal lobe. *Epilepsia*, 1998. 39(9): p. 991-997.
94. Horvath R.A et al., Ictal vocalizations occur more often in temporal lobe epilepsy with dominant (left sided) epileptogenic zone. *Epilepsia*, 2009. 50(6): p. 1542-1546.
95. Leutmezer F. and C. Baumgartner, Postictal signs of lateralizing and localizing significance. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 2002. (1): p. 43-48.
96. Trinka E et al., Peri-ictal water drinking lateralizes seizure onset to the nondominant temporal lobe. *Neurology*, 2003. 60(5): p. 873-876.
97. Shuper A. and H. Goldberg-Stern, Ictus emeticus (ictal vomiting). *Pediatric neurology*, 2004. 31(4): p. 283-286.
98. Gabr M et al., Speech manifestations in lateralization of temporal lobe seizures. *Annals of neurology*, 1989. 25(1): p. 82-87.
99. Kutlu G et al., Hush sign: A new clinical sign in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2005. 6(3): p. 452-455.
100. Vural G., F.I. Tezer, and S. Saygi, Ictal movements mimicking Islamic praying rituals: localizing value in a series of 12 patients. *Epilepsy & Behavior*, 2015. 53: p. 92-97.

101. Noachtar, S. & Rémi, J. (2009). The role of EEG in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*, 15(1), 22–33.
102. Baykan B., Gürses C., Gökyiğit A., Nöroloji ders kitabı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nobel tıp kitapçıları, İstanbul 2004. 279-308.
103. Moser DJ., Bauer RM., Gilmore RL., Dede DE., Fennell EB., Algina JJ., Jakus R., Roper SN., Zawacki TM., Cohen RA., Electroencephalographic, volumetric, and neuropsychological indicators of seizure focus lateralization in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 2000. 57: 707-12
104. Koutroumanidis, M., Martin-Miguel, C., Hennessy, M.J., Akanuma, N., Valentin, A., Alarcón, G., (...), & Polkey, C. (2004). Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia*, 45(11), 11351–11367.
105. Geyer, J.D., Bilir, E., Faught, R.E., Kuzniecky, R., & Gilliam, F. (1999). Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology*, 52(1), 202–205.
106. Jan, M.M., Sadler, M., & Rahey, S.R. (2010). Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 37(4), 439–448.
107. Javidan, M. (2012). Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat*, 637430, 1–17.
108. Holmes, M.D., Dodrill, C.B., Wilensky, A.J., Ojemann, L.M., & Ojemann, G.A. (1996). Unilateral focal preponderance of interictal epileptiform discharges as a predictor of seizure origin. *Arch Neurol*, 53(3), 228–232.

109. Blume, W., Borghesi, J.L., & Lemieux, J.F. (1993) Interictal indices of temporal seizure origin. *Ann Neurol*, 34(5), 703–709.
110. Chee, M.W., Morris, H.H. 3rd., Antar, M.A., Van Ness, P.C., Dinner, D.S., Rehm, P., & Salanova, V. (1993). Presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy using interictal temporal spikes and positron emission tomography. *Arch Neurol*, 50(1), 45–48.
111. Ergene, E., Shih, J.J., Blum, D.E., & So, N.K. (2000). Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 41(2), 213–218.
112. Saygı S., *Epilepsi Cerrahisi Öncesi İnvaziv Olmayan İncelemeler ve Karar Verme Süreçleri*, Epilepsi. İ Bora, C Gürses, Yeni SN, Editörler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2008. 677-686.
113. Quesney L.F., Risinger M.F. , Shevman D.A., *Extracranial EEG evaluation, Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Engel J, editor. New York: Raven Press; 1993. 175-95.
114. Cendes F., et al., Is ictal recording mandatory in temporal lobe epilepsy?: Not when the interictal electroencephalogram and hippocampal atrophy coincide. *Archives of neurology*, 2000. 57(4): p. 497-500.
115. Ebersole JS., Pacia SV., Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia*, 1996. 37(4): 386-399.
116. Schulz R., et al., Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2000. 41(5): 564-570.

117. Bilir E., Epilepsi Cerrahisi Öncesi İnvaziv İncelemeler, Epilepsi. İ Bora, C Gürses, Yeni SN, editors. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2008. 687-692
118. Spencer, S.S. (1994). The relative contributions of MRI, SPECT, and PET in epilepsy. *Epilepsia*, 35 (S6), S72–89.
119. Woermann, F.G. & Vollmar, C. (2009). Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 15(1), 40–49.
120. Alvarez-Linera Prado, J. (2007). 3-Tesla MRI and temporal lobe epilepsy. *Semin Ultrasound CT MRI*, 28(6), 451–461.
121. Bautista, J.F., Foldvary-Schaefer, N., Bingaman, W.E., & Lüders, H.O. (2003). Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: Clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Res*, 55(1-2), 131–136.
122. Neurological Disorders. Clinical Methods, Edition: 1st Edition, Chapter: A Comprehensive Review of Temporal Lobe Epilepsy, Publisher: iConcept Press Ltd., Editors: iConcept Press Ltd, pp.1-35
123. Cohen-Gadol AA., Bradley CC, Williamson A., et al., Normal magnetic resonance imaging and medial temporal lobe epilepsy: the clinical syndrome of paradoxical temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*, 2005. 102:902–909.
124. Sylaja P., Radhakrishnan K., Kesavadas C., Sarma P., Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia*, 2004. 45: 803–808.
125. Tellez-Zenteno JF., Dhar R., Hernandez-Ronquillo L., Wiebe S., Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain J Neurol*, 2007. 130: 334–45

126. Cendes F., et al., Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Annals of neurology*, 1997. 42(5): 737-746.
127. Medina L.S., et al., Seizure Disorders: Functional MR Imaging for Diagnostic Evaluation and Surgical Treatment—Prospective Study 1. *Radiology*, 2005. 236(1): 247-253.
128. Connelly A., et al., Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1998. 51(1): p. 61-66.
129. Connelly A., et al., Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1994. 44(8): p. 1411
130. Bora I., Epilepsi ve fonksiyonel-metabolik görüntüleme. 2008. p. 516-517.
131. Sarıkaya İ., PET studies in epilepsy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. 5(5): 416-430
132. La Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., & Bartenstein, P. (2009). PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*, 15(1), 50–55.
133. Van Paesschen, W., Dupont, P., Sunaert, S., Goffin, K., & Van Laere, K. (2007). The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 20(2), 194–202.
134. Richardson, M. (2010). Update on neuroimaging in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 10(6): 961–973.

135. Wehner, T. & Lüders, H. (2008). Role of neuroimaging in the presurgical evaluation of epilepsy. *J Clin Neurol*, 4(1), 1–16.
136. Carne, R.P., O'Brien, T.J., Kilpatrick, C.J., Macgregor, L.R., Litewka, L., Hicks, R.J., & Cook, M.J. (2007). MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy (TLE) and mesial TLE differ with quantitative MRI and PET: a case control study. *BMC Neurol*, 24(7), 16.
137. Abou-Khalil BW. , Siegel GJ. , Sackellares JC. , Gilman S. , Hichwa R. , Marshall R., Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. *Ann Neurol*, 1987. 22: 480–6.
138. Engel Jr J. , Henry TR. , Risinger MW. et al., Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology*, 1990. 40: 1670–7.
139. Henry TR. , Frey KA. , Sackellares JC. et al., In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1993. 43: 1998– 2006.
140. Matheja P. , Kuwert T. , Ludemann P. et al., Temporal hypometabolism at the onset of cryptogenic temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med*, 2001. 28: 625– 32.
141. Ohta Y., et al., Voxel-and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Annals of nuclear medicine*, 2008. 22(6): 495-503.

142. Didelot A., et al., Voxel-based analysis of asymmetry index maps increases the specificity of 18F-MPPF PET abnormalities for localizing the epileptogenic zone in temporal lobe epilepsies. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010. 51(11): 1732-1739.
143. Soma T., et al., Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Annals of nuclear medicine*, 2012. 26(4): 319-326.
144. Akman C.I. , Ichise M. , Olsavsky A., et al., Epilepsy duration impacts on brain glucose metabolism in temporal lobe epilepsy: results of voxel-based mapping. *Epilepsy Behav*, 2010. 17: 373–380.
145. Jain A., et al.,Thalamic and basal ganglia metabolism on interictal 18F-FDG PET in temporal lobe epilepsy: an SUV-based analysis, 2018 Feb 5;8(1): 41-49
146. Meador K., Cognitive effects of epilepsy and of antiepileptic medications. *The treatment of epilepsy: principles and practice*, 1996: p. 1121-1130.
147. Asadi-Pooya AA, Sperling MR.Age at onset in patients with medically refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis: impact on clinical manifestations and postsurgical outcome. *Seizure*. 2015 Aug;30:42-5. doi: 10.1016/j.seizure.2015.05.015. Epub 2015 May 29.
148. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones- Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: An MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43:1083-1087.

149. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995a;118: 105-118.
150. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg* 1995b;82:220-227.
151. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996a;37: 126-133.
152. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:493-498.
153. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus. Patterson KP, Baram TZ, Shinnar S. *Neurotherapeutics*. 2014 Apr;11(2):242-50. doi: 10.1007/s13311-014-0263-4. Review.
154. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, Heinze HJ. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998;50:909-917.
155. Morris MJ, Na ES, Autry AE, Monteggia LM. Impact of DNMT1 and DNMT3a forebrain knockout on depressive- and anxiety like behavior in mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;135:139–45.
156. Miller-Delaney SF, Das S, Sano T, Jimenez-Mateos EM, Bryan K, Buckley PG, et al. Differential DNA methylation patterns define status epilepticus and epileptic tolerance. *J Neurosci*. 2012;32(5):1577–88.

157. Kobow K, Kaspi A, Harikrishnan KN, Kiese K, Ziemann M, Khurana I, et al. Deep sequencing reveals increased DNA methylation in chronic rat epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2013;126(5):741–56.
158. Ryley Parrish R, Albertson AJ, Buckingham SC, Hablitz JJ, Mascia KL, Davis Haselden W, et al. Status epilepticus triggers early and late alterations in brain-derived neurotrophic factor and NMDA glutamate receptor *Grin2b* DNA methylation levels in the hippocampus. *Neuroscience.* 2013;248C:602–19.
159. Miller-Delaney SF, Bryan K, Das S, McKiernan RC, Bray IM, Reynolds JP, et al. Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2015;138(Pt 3):616-631.
160. Williams-Karnesky RL, Sandau US, Lusardi TA, Lytle NK, Farrell JM, Pritchard EM, et al. Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J Clin Invest.* 2013; 123(8):3552–63.
161. Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, Hauke J, Hahnen E, Buslei R, et al. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(4):356–64.
162. Zhu Q, Wang L, Zhang Y, Zhao FH, Luo J, Xiao Z, et al. Increased expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in human temporal lobe epilepsy. *J Mol Neurosci.* 2012;46(2):420–6.

163. de Nijs L, Choe K, Steinbusch H, Schijns OEMG, Dings J, van den Hove DLA, Rutten BPF, Hoogland G. DNA methyltransferase isoforms expression in the temporal lobe of epilepsy patients with a history of febrile seizures. *Clin Epigenetics*. 2019 Aug 19;11(1):118. doi: 10.1186/s13148-019-0721-2.
164. Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A, Sperling MR. Auras in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016 May 15;364:24-6. doi: 10.1016/j.jns.2016.03.006. Epub 2016 Mar 3.
165. Adry RARC, Meguins LC, Pereira CU, Silva Júnior SC, Araújo Filho GM, Marques LHN. Auras as a prognostic factor in anterior temporal lobe resections for mesial temporal sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018 Nov;25(11):1372-1377. doi: 10.1111/ene.13740. Epub 2018 Aug 3.
166. Asadi-Pooya AA, M. Nei, A. Sharan, M.R. Sperling, Type of preoperative aura may predict postsurgical outcome in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis, *Epilepsy Behav*. 50 (2015) 98–100.
167. G. Perven, R. Yardi, J. Bulacio, et al., The relevance of somatosensory auras in refractory temporal lobe epilepsies, *Epilepsia* 56 (10) (2015) e143–e148.
168. S. Dupont, Y. Samson, V.H. Nguyen-Michel, et al., Are auras a reliable clinical indicator in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis? *Eur. J. Neurol*. 22 (9) (2015) 1310–1316.
169. Popovic L., Vojvodic N., Ristic A. J., Bascarevic V., Sokic D., & Kostic V. S., Ictal dystonia and secondary generalization in temporal lobe seizures: A video-EEG study. *Epilepsy & Behavior*, 201. 25(4): 501–504.

170. Chassoux F, Artiges E, Semah F, Laurent A, Landré E, Turak B, Gervais P, Helal BO, Devaux B. 18F-FDG-PET patterns of surgical success and failure in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2017 Mar 14;88(11):1045-1053. doi: 10.1212/WNL.0000000000003714. Epub 2017 Feb 10.

171. Cahill V, Sinclair B, Malpas CB, McIntosh AM, Chen Z, Vivash LE, O'Shea MF, Wilson SJ, Desmond PM, Berlangieri SU, Hicks RJ, Rowe CC, Morokoff AP, King JA, Fabinyi GC, Kaye AH, Kwan P, Berkovic SF, O'Brien TJ. Metabolic patterns and seizure outcomes following anterior temporal lobectomy. *Ann Neurol*. 2019 Feb;85(2):241-250. doi: 10.1002/ana.25405. Epub 2019 Jan 17.

172. Englot DJ, Konrad PE, Morgan VL Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia*. 2016 Oct;57(10):1546-1557. doi: 10.1111/epi.13510. Epub 2016 Aug 24. Review.

173. Chassoux F, Artiges E, Semah F, Desarnaud S, Laurent A, Landre E, Gervais P, Devaux B, Helal OB. Determinants of brain metabolism changes in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016 Jun;57(6):907-19. doi: 10.1111/epi.13377. Epub 2016 Apr 8.

174. Theodore WH, Fishbein D, Dubinski R. Patterns of cerebral glucose metabolism in patients with partial seizures. *Neurology* 1988;38:1201–1206.

175. Jokeit H, Seitz R, Markowitsch H, et al. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:2283–2294.

176. Nickel J, Jokeit H, Wunderlich G, et al. Gender-specific differences of hypometabolism in mTLE: implication for cognitive impairments. *Epilepsia* 2003;44:1551–1561
177. Haneef Z, Chiang S, Yeh HJ, Engel J Jr, Stern JM. Functional connectivity homogeneity correlates with duration of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 May;46:227-33. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.025. Epub 2015 Apr 11.
178. Bettus G, Ranjeva JP, Wendling F, et al. Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations. *PLoS ONE* 2011;6:e20071.
179. Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, et al. Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network. *Epilepsy Behav* 2012;25:350–357.
180. Pittau F, Grova C, Moeller F, et al. Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:1013–1023.
181. Pereira FR, Alessio A, Sercheli MS, et al. Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *BMC Neurosci* 2010;11:1–13.
182. Morgan VL, Rogers BP, Sonmezturk HH, et al. Cross hippocampal influence in mesial temporal lobe epilepsy measured with high temporal resolution functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 2011;52:1741–1749.

183. Voets NL, Beckmann CF, Cole DM, et al. Structural substrates for resting network disruption in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2012;135:2350–2357.
184. Vanicek T, Hahn A, Traub-Weidinger T, Hilger E, Spies M, Wadsak W, Lanzenberger R, Pataraia E, Asenbaum-Nan S. Insights into Intrinsic Brain Networks based on Graph Theory and PET in right compared to left-sided Temporal Lobe Epilepsy. *Sci Rep.* 2016 Jun 28;6:28513. doi: 10.1038/srep28513.
185. Ahmadi, M. E. et al. Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 30, 1740–1747, doi: 10.3174/ajnr.A1650 (2009).
186. Kucukboyaci, N. E. et al. Functional connectivity of the hippocampus in temporal lobe epilepsy: feasibility of a task-regressed seedbased approach. *Brain Connect* 3, 464–474, doi: 10.1089/brain.2013.0150 (2013).
187. Pail, M., Brazdil, M., Marecek, R. & Mikl, M. An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS). *Epilepsia* 51, 511–518, (2010).
188. Bettus, G. et al. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum. Brain Mapp.* 30, 1580–1591, doi: 10.1002/hbm.20625 (2009).
189. Wang, J. et al. Graph theoretical analysis reveals disrupted topological properties of whole brain functional networks in temporal lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 125, 1744–1756, doi: 10.1016/j.clinph.2013.12.120 (2014).

190. Doucet G, Osipowicz K, Sharan A, et al. Extratemporal functional connectivity impairments at rest are related to memory performance in mesial temporal epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2013; 34:2202–2216. [PubMed: 22505284]
191. Wong CH, Bleasel A, Wen L, Eberl S, Byth K, Fulham M, Somerville E, Mohamed A. The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET. *Epilepsia.* 2010 Aug;51(8):1365-73. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02552.x. Epub 2010 Apr 2.
192. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, et al. Correlations of interictal FDGPET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2006; 32:684–695.
193. Ryvlin P, Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 125–7.
194. Barba C, Barbati G, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. Ictal clinical and scalp-EEG findings differentiating temporal lobe epilepsies from temporal ‘plus’ epilepsies. *Brain* 2007; 130:1957–67.
195. Barba C, Rheims S, Minotti L, Guénot M, Hoffmann D, Chabardès S, Isnard J, Kahane P, Ryvlin P. Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain.* 2016 Feb;139(Pt 2):444-51. doi: 10.1093/brain/awv372. Epub 2015 Dec 22.

196. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013; 54: 1315–29.
197. Marucci G, Rubboli G, Giulioni M. Role of dentate gyrus alterations in mesial temporal sclerosis. *Clin Neuropathol* 2010; 29: 32–5.
198. Martinoni M, Marucci G, Rubboli G, Volpi L, Riguzzi P, Marliani F, et al. Focal cortical dysplasias in temporal lobe epilepsy surgery: challenge in defining unusual variants according to the last ILAE classification. *Epilepsy Behav* 2015; 45: 212–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.01.022. Epub 2015 Mar 23.
199. Martinoni M, Giulioni M, Marucci M Temporal plus epilepsy is a major determinant of temporal lobe surgery failures. *Brain* 2016; 139: e35. Letter
200. Deleo F, Garbelli R, Milesi G, Gozzo F, Brammerio M, Villani F, et al. Short- and long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: relationships with neuropathology. *Epilepsia* 2015; 57: 306–15. doi: 10.1111/epi.13277.
201. Na M, Ge H, Shi C, Shen H, Wang Y, Pu S, et al. Long-term seizure outcome for international consensus classification of hippocampal sclerosis: a survival analysis. *Seizure* 2015; 25: 141–6. Epub 2014 Oct 17.
202. Asadi Pooya A., et al., Mesial temporal lobe epilepsy with childhood febrile seizure. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016.

203. Mariani V, Revay M, D'Orio P, Rizzi M, Pelliccia V, Nichelatti M, Bottini G, Nobili L, Tassi L, Cossu M. Prognostic factors of postoperative seizure outcome in patients with temporal lobe epilepsy and normal magnetic resonance imaging. *J Neurol*. 2019 Sep;266(9):2144-2156. doi: 10.1007/s00415-019-09394-x. Epub 2019 May 24.
204. Salanova V., Markand O.N. , and R. Worth, Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. *Archives of neurology*, 1994. 51(10): p. 1008-1013.
205. Radhakrishnan K., et al., Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy A multivariate study. *Neurology*, 1998. 51(2): p. 465-471.
206. Kilpatrick C, Cook M, Matkovic Z, O'Brien T, Kaye A, Murphy M: Seizure frequency and duration of epilepsy are not risk factors for postoperative seizure outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 40:899–903, 1999
207. Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009; 73:834–42. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b783dd> PMID: 19752449
208. Shin JH, Joo EY, Seo DW, Shon YM, Hong SB, Hong SC. Prognostic factors determining poor postsurgical outcomes of mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*. 2018 Oct 19;13(10):e0206095.
209. Ivanovic J, Larsson PG, Østby Y, Hald J, Krossnes BK, Fjeld JG, Pripp AH, Alfstad KÅ, Egge A, Stanisic M. Seizure outcomes of temporal lobe

epilepsy surgery in patients with normal MRI and without specific histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 May;159(5):757-766. doi: 10.1007/s00701-017-3127-y. Epub 2017 Mar 9.

210. Capraz IY, Kurt G, Akdemir O et al (2015) Surgical outcome in patients with MRI-negative, PET-positive temporal lobe epilepsy. *Seizure* 29:63–68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.015>
211. Tatum IV, Benbadis S, Hussain A et al (2008) Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure* 17:631–636. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.04.001>
212. Wang X, Zhang C, Wang Y, Hu W, Shao X, Zhang JG, Zhang K (2016) Prognostic factors for seizure outcome in patients with MRI negative temporal lobe epilepsy: a meta-analysis and systematic review. *Seizure* 38:54–62. doi:10.1016/j.seizure.2016.04.002
213. Jha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, Dinner DS, Nair D, Foldvary-Schaeffer N, Prayson RA, Comair Y, O'Brien R, Bulacio J, Gupta A, Luders HO (2006) Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 66: 1938–1940. doi:10.1212/01.wnl.0000219810.71010.9b
214. Lau T, Miller T, Klein T, Benbadis SR, Vale FL (2014) Temporal lobe surgery in medically refractory epilepsy: a comparison between populations based on MRI findings. *Seizure* 23:20–24. doi: 10.1016/j.seizure.2013.09.004

215. Malter MP, Bahrenberg C, Niehusmann P et al (2016) Features of scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis: determining factors and predictive value for epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol* 127(2):1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.035>
216. Monnerat BZ, Velasco TR, Assirati JA Jr et al (2013) On the prognostic value of ictal EEG patterns in temporal lobe epilepsy surgery: a cohort study. *Seizure* 22(4):287–291. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.01.019>
217. Sloviter Robert S. "Hippocampal epileptogenesis in animal models of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: the importance of the “latent period” and other concepts." *Epilepsia* 49.s9 (2008): 85-92.
218. Szabo C., et al., MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, 2006. 27(10): p. 2155-2160.
219. Muhlhofer W, Tan YL, Mueller SG et al (2017) MRI-negative temporal lobe epilepsy—what do we know? *Epilepsia* 58:727–742. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1703784>

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı : Gökhan
Soyadı : Pek
Doğum Yeri ve Tarihi : Ağrı/ 02.05.1988

Eğitimi

2006-2013 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
2015-2019 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

Bilimsel Etkinlikleri

Uysal H, Kızılay F, Inel SE, Özen H, Pek G. Medium-latency reflex response elicited from the flexor carpi radialis by radial nerve stimulation. Exp Brain Res. 2012 Mar;217(2):223-35. doi: 10.1007/s00221-011-2988-1. Epub 2011 Dec 24.