



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA- TIP FAKÜLTESİ
VIDEO-EEG MONİTORİZASYON ÜNİTESİNDE İNCELENEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK EPİDEMİYOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AZAR MAMMADOV

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. SEHER NAZ YENİ**

İSTANBUL, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanı olmaktan gurur duyduğum, sabrı ve anlayışıyla bana olan desteğini esirgemeyen hocam, Nöroloji Anabilim dalı Başkanı Prof.Dr. Sabahattin Saip'e,

Gerek tezimin hazırlık sürecinde gerekse klinik çalışmalarımız esnasında bilgi ve deneyimlerinden her zaman çok yararlandığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Seher Naz Yeni'ye,

Eğitimim süresince mesleki deneyimlerinden faydalandığım,birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum , her türlü konuda görüşlerini aldığım, her zaman desteklerini hissettiğim tüm değerli eğitim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli asistan arkadaşlarıma, klinikte birlikte çalıştığım değerli hemşire arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline,

Tez hastalarımın verilerine kolaylıkla ulaşmama yardımcı olan EEG ekibine özellikle Berat Alkan ve Gülfem Salbacak'a,

Ve son olarak bugüne kadar benim için göstermiş oldukları özveri, hoşgörü ve destekleri için aileme tez çalışıma sırasında yolumu sabırsızlıkla bekleyen oğluma ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİ
ÖZET	Vİİİ
ABSTRACT.....	İX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epilepsi: Genel bakış ve Tanımlamalar.....	2
2.2. Epileptik olmayan psikojen nöbetler (EOPN).....	10
2.3. Dirençli Epilepsi.....	14
2.3.1. Temporal lob epilepsisi.....	16
2.3.2. Kortikal gelişim anomalileri.....	20
2.4. Epilepside tedavi yöntemleri.....	31
2.4.1 Epilepside medikal tedavi.....	31
2.4.2 Epilepsi cerrahisi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4. BULGULAR.....	51
4.1. Genel Analiz	51
4.2. Tanı amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	59
4.3. Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	63
4.4. Teşhis tanı ve Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	66
4.5. VEM yapılış nedeni Epilepsi nöbet sınıflandırılması ve sendromik tanı olan hastalar	69

4.6.Tedavi takip amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	72
4.7. Epilepsi cerrahisi amacıyla amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	74
4.8. VNS amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	77
5. TARTIŞMA	80
SONUÇ	85
KAYNAKLAR	88



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Epilepsi ayrıca tanısında paroksizmal olaylar	10
Tablo 2. Epileptik nöbetlerle psikojenik nöbetler arasında klinik farklılıklar	13
Tablo 3. Epilepsi tedavisinde hasta ve doktorla ilgili sorunlar	16
Tablo 4. Temporal lob epilepsisinde lokalize ve laterize edici bulgular	17
Tablo 5. Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması	22
Tablo 6. Fokal kortikal displazilerde histopatolojik sınıflandırma	24
Tablo 7. Epilepside tedavi yöntemleri	31
Tablo 8. Antiepileptik ilaçların kullanıldığı nöbet tipleri	33
Tablo 9. Çocuklarda, ilaca dirençli nöbetlerle seyreden ve cerrahi tedaviden fayda görebilen etyolojik faktörler ve epileptik sendromlar	34
Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların VEM ünitesine yatırılma amaçları	51
Tablo 11. Tüm hasta gruplarının VEM öncesi EEG verileri	52
Tablo 12. Tüm hasta gruplarının VEM interiktal EEG verileri	53
Tablo 13. Tüm hasta gruplarının VEM İktal EEG verileri	54
Tablo 14. Çalışmaya alınan tüm hastaların VEM’de izlenen nöbet özellikleri	57
Tablo 15. Çalışmaya alınan tüm hastalara Vem sonrası yapılmış tüm uygulamalar	59
Tablo 16. Teşhis tanı amaçlı yatırılan hastaların özgeçmiş ve diğer verileri	60
Tablo 17. Epilepsi ayrıca tanı amaçlı yatırılan hastaların özgeçmiş verileri	64
Tablo 18. Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların son tanısı	66
Tablo 19. Vem sonucunda ön tanı ve son tanıda değişiklikler	67
Tablo 20. Epilepsi sınıflandırılması amaçlı hastaların özgeçmiş ve diğer verileri	70
Tablo 21. Tedavi takip amaçlı yatırılmış hastaların özgeçmiş ve diğer verileri	73
Tablo 22. Epilepsi Cerrahisi amaçlı yatırılan hastalara yapılmış uygulamalar	77
Tablo 23. VNS amaçlı yatırılmış hastaların özgeçmiş ve diğer verileri	78

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. ILAE 2017 Epilepsilerin Sınıflandırılması.....	8
Şekil 2. ILAE Nöbet Tipleri Sınıflaması-Basit Versiyonu	9
Şekil 3. ILAE 2017 Nöbet Tipleri Sınıflaması-Genişletilmiş Versiyon	9
Şekil 4. Sağ MTS:.....	20
Şekil 5. Kortikal gelişim malformasyonları.....	30
Şekil 6. Teşhis tanı amaçlı yatırılan hastaların ön ve son tanıları.....	61
Şekil 7. Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların ön ve son tanıları.....	63
Şekil 8. VEM yapılış nedeni teşhis tanı ve epilepsi ayırıcı tanı olan hastaların ön tanı ve son tanılar.....	68
Şekil 9. Epilepsi sınıflandırılması amaçlı yatırılmış hastaların son tanısı ve VEM sonrası yapılmış uygulamalar.....	69
Şekil 10. Cerrahi lokalizasyon amaçlı yatırılan hastalarda izlenen nöbet özellikleri ve yapılan cerrahi ve diğer uygulamalar.....	75

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AEİ-Antiepileptik İlaç

MTS-Meziyal Temporal Lob Epilepsisi

TLE-Temporal Lob Epilepsisi

DNET- Disembriyoplastik Nöro-Epitelial Tümör

ETLE-Ekstratemporal Lob Epilepsileri

EEG-Elektroensefalografi

EOPN-Epileptik olmayan psikojenik nöbet

PET-Pozitron-Emisyon-Tomografisi

SPECT-Tek Foton Emisyonlu Bigisayar Tomografisi

MRG- Manyetik Rezonans Görüntüleme

NPT- Nöropsikolojik Test

KGM-Kortikal Gelişimsel Anamoliler

VNS- Vagal Sinir Stimülasyonu

VEM- Video EEG Monitörizasyon

KD-Ketojenik Diyet

FKD-Fokal Kortikal Displazi

DNET- Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör

WADA- İntracarotid Sodium Amobarbital Testi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada epilepsi nöbetlerini sınıflamak, epileptik olmayan nöbetleri ayırt etmek ve epilepsi cerrahisi öncesinde nöbet başlangıç alanını saptamak gibi çok çeşitli durumlarda kullanılan video-EEG monitörizasyonun (VEM) önemini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği VEM Ünitesinde 2008–2016 yılları arasında yatmış olan 252 hastanın verileri dosyalarından retrospektif olarak incelendi.VEM yatış süresi, izlenen nöbet özelliği, interiktal ve iktal EEG bulguları gözden geçirildi.

Bulgular: VEM ünitesine yatırılan 252 hastanın 130'u(%51,6) kadın, 122'si(%48,4) ise erkekti.. Hastaların nöbet başlama yaşı ortalama 13 ± 9.93 yaş olarak saptandı.Yatış süresi ortalama $3.2\pm 1,8$ gündü.

Bu hastaların 23'ü(%9,1) tanı, 18'i(%7,1) epileptik nöbetlerin sınıflandırılması, 31'i(%12,3) epilepsi ayırıcı tanısı, 166'sı(%65,9) cerrahi öncesi lokalizasyonun belirlenmesi, 10'u(%4) tedavi takibi, 4'ü(%1,6) VNS kararı nedeniyle VEM ünitesine yatırılmıştı.

Tanı ve epilepsi ayırıcı tanısı nedeniyle incelenen 23 hastada ve cerrahi lokalizasyon belirlemek için interne edilen 1 hastada toplamda 24 hastada tanı değişikliğine gidildi. Bu hastaların 12'si(%50) PNES, 11'i(%45,8) Epilepsi+PNES, 1'i(%4,2) Epilepsi+Hipersomni tanısı aldı.

VEM sayesinde cerrahi lokalizasyon ve VNS amaçlı yatırılan 170 hastanın 64'üne rezektif cerrahi ve 9 hastaya VNS, iki hastaya kallozotomi uygulandı.

VEM 205 (%81,3) hastada ise tanı ya da tedaviye yönelik bir etki yarattı.

Sonuç

VEM epilepsi tanı, ayırıcı tanısı, cerrahi adaylarının odak lokalizasyonu, nöbet sınıflandırılması, epilepsi tanılı hastaların tedavi ve takibinde değerli ve vazgeçilmez bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Video-EEG Monitorizasyon,Dirençli Epilepsiler.

ABSTRACT

Goal: In this study, we aimed to emphasize the importance of video-EEG monitoring (VEM) used in a variety of conditions such as classifying epileptic seizures, distinguishing between non-epileptic seizures and detecting seizure onset area prior to epilepsy surgery.

Materials and Methods: The data of 252 patients who were hospitalized in the VEM Unit of Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Neurology Clinic between 2008-2016 were retrospectively analyzed from patients files. The duration of VEM hospitalization, seizure characteristics, interictal, ictal EEG findings, records were taken into consideration.

Findings. Of the patients, 130 (51.6%) were female and 122 (48.4%) were male. Mean age at seizure onset was 13 ± 9.93 . Mean duration of hospitalization was 3.2 ± 1.8 day 23 (%9,1) for diagnosis, 31(%12,3) for differential diagnosis of epilepsy, 166 (%65,9) localization before epilepsy surgery, 10(%4) for treatment and follow up, 18 (7.1%) for classification of epileptic seizures, 4 (%1,6) were hospitalized in VEM unit for VNS 23 patients that were hospitalized for differential diagnosis, and 1 that was hospitalized for localization of epileptic surgery totally 24 of them the diagnosis was changed. They were diagnosed; 12(%50) patient PNES, 11(%45,8) patient Epilepsy+PNES, 1(%4,2) patients Epilepsy+Hipersomny.

In 170 patient who were hospitalized for aim of surgical localization and VNS, resective

surgery applied on 64 patient and VNS was implemented to 9 patient, corpus callosotomy

operation applied to 2 patient with the guidance of VEM.

VEM had an impact on the diagnosis or treatment of 205 (81.3%) patients.

Conclusion

Video-EEG monitoring is a valuable and indispensable method in the diagnosis, differential diagnosis, focal localization of surgical candidates, seizure classification, treatment and follow-up of patients with epilepsy.

Keywords: Video-EEG Monitorization, Resistant Epilepsy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

VIDEO-EEG monitorizasyonu epilepsi pratiğinin vazgeçilmez bir inceleme yöntemi haline gelmiştir. Tedaviye dirençli epilepsi hastaları değişik sebeplerle VEM ünitesinde değerlendirilmektedir.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Video-EEG Monitorizasyon Ünitesinde 2008-2016 yılları arasında incelenen hastaların Video-EEG verilerini retrospektif olarak epidemiyolojik değerlendirilmesi adlı çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Video EEG Ünitesinde 2008–2016 yılları arasında yatmış olan 252 hastanın verileri dosyalarından geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamız da medikal tedaviye dirençli nöbetleri izlenen hastaların poliklinik dosyalarından demografik bilgileri, febril nöbet varlığı, tıbbi ve aile epilepsi öyküleri, nörolojik muayene ve zeka değerlendirilmesi, nöbet başlama yaşı, anemnezdeki nöbet özelliği ve sıklığı, antiepileptik ve antipsikotik kullanım bilgilerine ulaşıldı ve VEM öncesi EEG bulguları, Beyin MR ve PET bulguları sorgulanmıştı.

VEM yatış süresi, izlenen nöbet özelliği, interiktal, iktal EEG bulguları, kayıtlar dikkate alınarak toplam 252 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar VEM ünitesine aşağıdaki özetlenen 6 nedenle yatırılmıştır:

1. Tanı amaçlı 23(%9,1)
2. Epilepsi ayırıcı tanısını yapabilmek 31(%12,3)
3. Epilepsi cerrahisine aday hastaların değerlendirilmesi 166(%65,9)
4. Tedavi takip amaçlı 10(%4)
5. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması 18(%7,1)
6. VNS uygulaması 4(%1,6)

Bu çalışmada epilepsi nöbetlerini sınıflamak, epileptik olmayan nöbetleri ayırt etmek ve epilepsi cerrahisi öncesinde nöbet başlangıç alanını saptamak gibi çok çeşitli durumlarda kullanılan video-EEG monitörizasyonun (VEM) epilepsili hastasının tanı ve tedavisinde ne ölçüde ve ne tür değişikliklere yol açtığını belirlemek, izlemde hastalarda tanıya ve tedaviye yönelik değişimleri incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi: Genel bakış ve Tanımlamalar

2.1.1. Epilepsi Tanımı

Epileptik nöbet, santral sinir sisteminde bir grup nöronda anormal ve hipersenkronize deşarja bağlı olarak, somatik motor, psişik duysal veya otonomik semptomların eşlik ettiği paroksizmal ataktır. Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarjdan kaynaklanan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş (provoke olmamış) epilepsi nöbetleri ile karakterize bir durumdur (1). Epileptik sendrom ise kendisine spesifik olarak nörolojik ve elektroensefalografik (EEG) bulgu ve belirtilerle karakterize olunan semptomlar kümesidir. Epileptik ensefolopati ise patolojik epileptik deşarjlara bağlı olarak beyin fonksiyonlarında ilerleriyici bozukluğun oluştuğu durumdur (2,3). Konvülsiyonlar sürekli veya kesintili istem dışı kas kontraksiyonları ile karakterize ataklardır.

ILAE 2014 de yayınlanan düzenlemede aşağıdaki durumların birinin varlığında epilepsi denilebilir;

- 1) 24 saatten uzun sürede en az 2 spontan nöbet geçirmek
- 2) Herhangi bir epilepsi sendrom tanısı almak
- 3) İki adet spontan nöbet sonrası spontan tek nöbet ile birlikte nöbet tekrarı olasılığının >%60 üzerinde olması

Son 5 yılda antiepileptik ilaç kullanılmasından bağımsız olarak en az 1 epileptik nöbet geçirilmesi aktif epilepsi olarak tanımlanmaktadır (4,5). Son beş yıl içinde tedaviden bağımsız nöbetsiz olan hastalar remisyonunda olarak kabul görülmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Epilepsi hastalığının ortaya çıkma tarihi insanlığın ilk çağlarına kadar uzanmaktadır.

Epilepsi ile ilgili en eski kaynaklar Mezopotamya uygarlığına aittir. Babil kralı Hammurabi'nin yasalarında (M.Ö. 1750) epilepsi karşılığı olarak 'bennu' sözcüğü yer almaktadır (6).

Günümüzde kullandığımız epilepsi sözcüğü eski Yunanca'da yakalamak, kavramak anlamlarına gelen “epilambanein” kelimesinden kaynaklanmaktadır (7). İngilizce'de nöbet kelimesinin karşılığı olarak kullanılan “seizure” kelimesi ise tutmak, yakalamak, ele geçirmek anlamındaki “to seize” fiilinden türemiştir (8).

Hipokrat epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak ilk kez tanımlamıştır. Epilepsi ile ilgili ilk monograf olan “On the sacred disease” (Kutsal hastalık hakkında) adlı kitabında epilepsi hastalığının beyinden kaynaklandığını belirtmiş ve epilepsiye ‘mal caduque’ adını vermiştir (9).

Huglings Jackson tarafından 19.yy sonlarında yapılan epilepsinin ilk modern tanımı “sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı” şeklindedir (10).

Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından insan kafa derisine elektrotlar yerleştirilerek beyindeki elektrik sinyallerini kaydetmiştir. Hans Berger tarafından bulunan bu keşif ile epilepsinin sınıflandırılmasında elektroensefalogram (EEG) kullanılmaya başlanmıştır (11). Gibbes spesifik EEG bulgularını ortaya koymuş ve epilepsi tanı ve tedavisinde kayda değer bir adım atılmıştır (12).

2.1.3. Etiyoloji

Eski sınıflandırmada epilepsiler etyolojik olarak idiyopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak sınıflandırılmaktaydı. Bu sınıflandırmada allta yatan herhangi beyin lezyonu olmaksızın kompleks genetik bozukluklar ve sık olmamakla tek gen bozuklukları, semptomatik epilepsilerde allta yatan bir beyin lezyonunun mevcudluğu, kriptojenik tipte ise nöbetin semptomatik olduğu bilinmekte fakat mevcut tanısal yöntemlere gösterilemediği düşünölmekteydi (13).

Kafa travması (14,15), perinatal hipoksi, santral sinir sistemi enfeksiyonları konjental yapısal bozukluklar (16,17) ve febril konvülsiyonlar (18,19) çocukluk çağı epilepsileri arasında risk faktörlerindedir.

Ciddi kafa travmalarından sonra beş yılda epilepsi gelişme riski %2 dir. Santral Sinir Sistemi (SSS) enfeksiyonlarından bakteriyel menenjit sonrası epilepsi gelişme riski beş kat artmış olup, viral ensefalitte 1,5 kat artış bildirilmiştir (20,21). Febril konvülziyonlu çocuklarda uzun süreli takip sonucunda basit febril konvülziyonlardan sonra epilepsi gelişme risk %2,5 oranında olup, komplike febril konvülziyonlardan sonra risk %6-50 oranında tespit edilmiştir (22). Beyin damar hastalıkları, tümörler,

travmatik beyin hasarları, santral sinir sistemi enfeksiyonları, nörodejeneratif hastalıklar erişkinler arasında en önemli etyolojik faktörlerdir (23). 20–40 yaşlar arasında kafa travması, beyin tümörü ve arteriovenöz malformasyonlardır en sık görülen etyolojik faktörlerdir (23). Altmış yaş üstünde etyolojik faktörlerden arteriosklerotik beyin damar hastalıkları ve primer ya da metastatik beyin tümörleri sık izlenmektedir ve üçüncü sırada Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar izler (23).

2017 ILAE tarafından sınıflandırmada etyolojik nedenler 6 gruba ayrılmıştır (24). Bir hastanın epilepsisi birden fazla kategoride yer alabilir

1.Yapısal etyoloji:Epilepsi nöbetinin elektrofizyolojik olarak, nörogörüntüleme işaret edilen yapısal bozukluktan kaynaklandığı gösterilir.

Hipokampal skleroza bağlı gelişen mezial temporal lob epilepsisi, hipotalamik hamartoma bağlı gelişen jelastik nöbetler, Rasmussen sendromu ile hemikonvülsiyon, hemipleji ve epilepsisi yapısal etyolojilerden en iyi tanımlanmış olanlardır.

Altta yatan temel yapısal anomali genetik veya edinsel olabilir, aynı zamanda ikisi de bulunabilir. Örnek olarak polimikrogiri, GPR56 mutasyonuna bağlı veya intrauterin sitomegalovirüs enfeksiyonuna bağlı gelişebilir.

Yapısal etyolojiler kazanılmış (inme,travma ,enfeksiyon)veya genetik(kortikal gelişim anomalileri) olabilir. Edinilmiş sekonder yapısal nedenlere hipoksik-iskemik ensefolopati, travma, enfeksiyon, ve inme gibi patolojiler örnek verilebilir.

2. Genetik etyoloji: Genetik mutasyonların neden olduğu epilepsilerdir.

1. Bunlardan bir kısmı otozomal dominant bir hastalığın aile öyküsünde bulunmasıyla tanınabilir. İyi gidişli ailesel yenidoğan epilepsisinde aile bireylerinde potasyum kanallarını kodlayan genlerde (KCNQ2 ve ya KCNQ3) mutasyon tespit edilebilirken otozomal dominant noktürnal frontal lob epilepsisinde mutasyonların sadece çok az bir kısmı gösterilebilir.

2.Genetik etyolojiye sahip ikinci bir grup ise yapılan klinik çalışmalarla genetik özelliği olduğu düşünülen Çocukluk çağının absans epilepsisi ve juvenil myoklonik epilepsi gibi hastalıklardır.

3. grupta moleküler kökeni tanımlanmış ya da tek bir gen veya major bozukluğun kopya sayısı gösterilmiş bozukluklar olabilir. Hastaların %80'den

fazlasında, SCN1A (sodium channel subunit gene) patojenik varyantı bulunan Dravet sendromu örnek verilebilir. Monogenik etyoloji hafif veya şiddetli spektruma neden olabilir.

3. Enfeksiyöz etyoloji: Dünya çapında en sık etyolojik sebeptir. Nörosistiserkoz, tüberküloz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), serebral malarya, subakut sklerozan panensefalit, serebral toksoplazma, zikavirüs ve sitomegalo virüse bağlı konjenital enfeksiyonlar en yaygın etkenlerdendir

4. Metabolik etyoloji: Porfiri, üremi, aminoasidopatiler, gibi vücutta önemli biyokimyasal değişikliklerle birlikte pridoksin bağımlı nöbete sebep olan durumlar için kullanılır. Bunların çoğunun temelinde genetik bir köken olduğu ,fakat serebral folat yetmezliği gibi bazı faktörler edinsel nedenlerdendir.

5. İmmün etyoloji: İmmün hastalığın sonucu olarak epileptik nöbetler ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda erişkin ve çocuklarda çok çeşitli immün ilişkili epilepsiler tanımlanmıştır. Anti-NMDA (N-metil D-aspartat) reseptör ensefaliti, anti-LGI1 (leucinerich glioma inactivated 1) ensefaliti bu gruptandır.

6. Etiyolojisi bilinmeyen: Bu grup epilepsinin sebebi bilinmemektedir.

2.1.4. Fizyopatoloji

Epileptik nöbet, fizyolojik olarak santral sinir sistemi fonksiyonunun ani, tekrarlayan ataklar halinde, yüksek veya düşük frekanslı elektriksel boşalmalarla karakterize değişikliktir. Boşalmalar serebral korteksin herhangi bir yerinde veya subkortikal yapılardaki uyarılmış sinir hücresi gruplarının aynı zamanda senkronize ateşlenmesi sonucunda ortaya çıkar (25).

Anormal deşarjlara neden olan nöronlarda ‘paroksizmal depolarizasyon kayması’(PDS) denilen ani membran depolyarizasyonu oluşur. Paroksizmal depolarizasyon şifti sonrası oluşan uzamış hiperpolarizasyon ile impulslar, diğer nöron gruplarına yayılır ve hipersenkronizasyon gelişerek nöbet aktivitesi oluşur (26). Eksitator nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter olan GABA (gama amino bütirik asit) arasındaki dengenin bozulması sonucu depolarizasyon kaymasının ortaya çıktığı düşünülmektedir (27,28) .

Epileptik nöbetlerin fizyopatolojisi çok iyi bilinmemekle beraber sinaps dışı olaylar, hücre kaybı, değişmiş reseptör yapımı, hücresel düzeyde anatomik değişiklikler, presinaptik sonlanmadaki aşırı uyarılma ve hatalı sinaptogenez gibi birçok mekanizma ileri sürülmektedir. Sonuç olarak bu mekanizmalarda patolojiler sonucunda artmış nöronal hiperkestabilite ve senkronite ortaya çıkmaktadır. Nöronal ağda normalde inhibitör ve eksitator mekanizmalar düzen halinde çalışmaktadır. İnhibitor mekanizmanın azalması ve ya eksitator mekanizmanın artması sonucunda nöronlarda hiperkestabilite oluşarak nöbete neden olmaktadır. Nöronlarda eksitasyon, membranın Na ve Ca'a, inhibisyon ise klor (Cl) ve potasyuma (K) geçirgenliğin artmasına bağlıdır (29). Glisin, gama aminobutirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir (29).

Glutamat, aspartat ve asetilkolin eksitator nörotransmitterlerdir. Gama aminobutirik asit (GABA) beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörüdür ve bu etkisini GABA'A ve GABA'B reseptörleri vasıtasıyla yapmaktadır (11).

GABA'nın GABA'A reseptörüne bağlanması kanalın açılmasını sağlayarak klor iyonunun hücre içine girmesine izin vermektedir. Bu da nöronal elektriksel aktivitenin hızlı bir şekilde inhibisyonunu sağlamaktadır (30). GABA'nın GABA'B reseptörüne bağlanması ise potasyum akımını arttırmakta, kalsiyum iyon girişini azaltmakta ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik salınımını inhibe etmektedir (31).

Jeneralize nöbetler genel olarak her iki hemisferden simultane olarak ortaya çıkarken, fokal nöbetler ise bir veya birden fazla odakta ortaya çıkarlar ve karşı hemisfere yayılarak jeneralize nöbetlere dönüşebilirler. Genetik faktörler jeneralize epilepsilerin fizyopatolojisinde önemli rol oynar. Tek gen epilepsilerinin anormal iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (32). İyon kanalı proteinlerini kodlayan genlerde ortaya çıkan patolojiler sonucunda kortikal nöronlar hiperkestabiliteye karşı eğilimli hale gelirler ve bu durum 'kanal patolojileri' olarak adlandırılır. İyon kanallarındaki mutasyonlar eksitator ve inhibitör nörotransmitter arasındaki dengeyi bozmakta; bunun sonucunda eksitator nörotransmitterlerin artmasına ve inhibitor nörotransmitterlerin azalmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda IL-1 beta ve TNF-alfa gibi sitokinlerin eksitator mekanizmalarda artışa ve inhibitör mekanizmalarda azalmaya yol açarak epileptojenez neden olduğu ileri sürülmüştür (33). Son yıllarda epileptogenez ile ilgili olarak kan beyin bariyeri bütünlüğü üzerinde

de durulmakta olup, bariyer yapısında ortaya çıkan fonksiyonel veya morfolojik bir patolojinin epileptik sendromlarla ilişkili olduğu ve epileptogenezin başlatılması veya ilerletilmesinde önemli bir rol oynadığı üzerinde durulmuştur. Nörovasküler ünitenin bir strüktürü olan astrositler de epileptogenezin patofizyolojisinde rol oynar ve özellikle nöronal hiperekstabilite ile ilgili mekanizmalarda yer alır. Santral sinir sisteminde destek hücresi olarak görev yapmakta olan glial hücrelerin epileptogenezde rol oynayabileceği son yapılan çalışmalarda öne sürülmüştür. Glial hücreler potasyum ve glutamat geri alınımında tampon olarak görev yapmaktadırlar ve bu dengenin bozulması sonucu glutamat artışı oluşabilir. Sonuç olarak bu olaylar epileptik nöbetin oluşumunda rol oynayan faktörlerdir (34).

Nöbetin klinik belirtileri ve tipi anormal boşalımın kaynağına ve etkilediği beyin bölümlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bazı nöbetler fark edilen klinik belirtisi olmaksızın sadece elektriksel aktivitede değişiklik şeklinde izlenir ve yalnızca EEG kayıtları ile gözlenebilir, bazen de tam aksine klinik olarak nöbet belirtileri gözlenirken, nöbete neden olan boşalımın derin beyin yapılarından kaynaklandığı için yüzeysel EEG kayıtlarında nöbet aktivitesi görülmeyebilir (35). Elektroensefalogramda (EEG) izlenen diken dalga aktivitesi artmış aktivasyonu, yavaş dalgalar ise inhibisyonu göstermektedir.

2.1.5. Epidemiyoloji

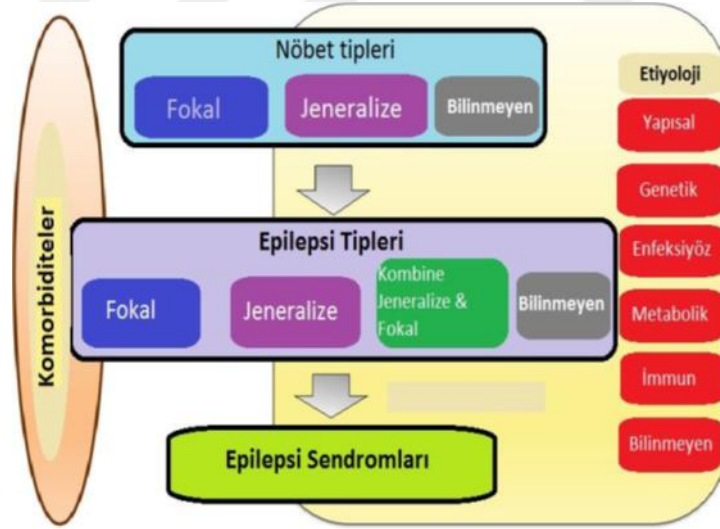
İnsidans; belirli bir toplumda belirli bir zaman dilimi içerisinde ortaya çıkan, belirli bir hastalığa ait yeni olguların tanımlamak için kullanılır. İnsidans değeri yıllık 100.000 kişide X olarak gösterilir (36).

Prevalans; belirli bir zaman diliminde toplumda bulunan tüm eski ve yeni tüm olguları tanımlamak için kullanılır. Prevalans değeri 1.000 kişide X olarak gösterilir (36). Cinsiyet ve ırklar arasında epilepsi insidansı açısından farklılık saptanmamıştır (37). Yapılan çalışmalarda, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülme sıklığı bildirilmekle birlikte, bu fark anlamlı bulunmamıştır. (38) Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında epilepsi insidans ve prevalans değerleri farklılıklar göstermektedir (39). Gelişmiş ülkelerde epilepsi insidansı yaklaşık olarak 20-70/100.000 arasında değişmekteyken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran 64-122/100.000 kadar yüksek olarak sonuçlanmıştır. Epilepsi prevalansının gelişmiş ülkeler için yaklaşık olarak 6/1000 olduğu, WHO (World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü) protokolü ile

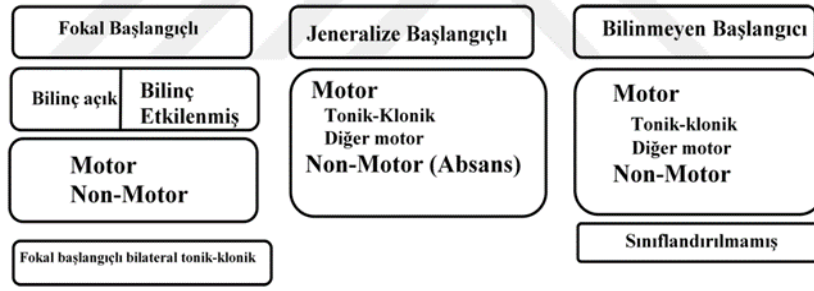
gerçekleştirilen çalışmalarda ise gelişmekte olan ülkelerde bu oranın yaklaşık 18.5/1000 olduğu bildirilmiştir. (39) Ülkemizde epilepsi prevalansı %1,02 olarak bildirilmiştir (40). Tüm dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir (41) Epilepsi toplumda % 0,5-1 oranında görülürken bu hastaların % 60'ında hastalık çocukluk çağında ortaya çıkar (42).Epilepsi insidansı yaşla ters orantılı olarak değişmektedir. Hayatın ilk 20 yılında ilk pikini yapar ,adolesan ve erişkin döneminde 30-40 yaşlarda arasında plato çizer ancak 65 yaşından sonra insidansda ikinci pik izlenir.Tüm dünyada 15 yaş altında olan epilepsi hastaları ,tüm epileptik hasta sayısının %25'ni kapsamaktadır (43).

Epilepsi sınıflandırılması

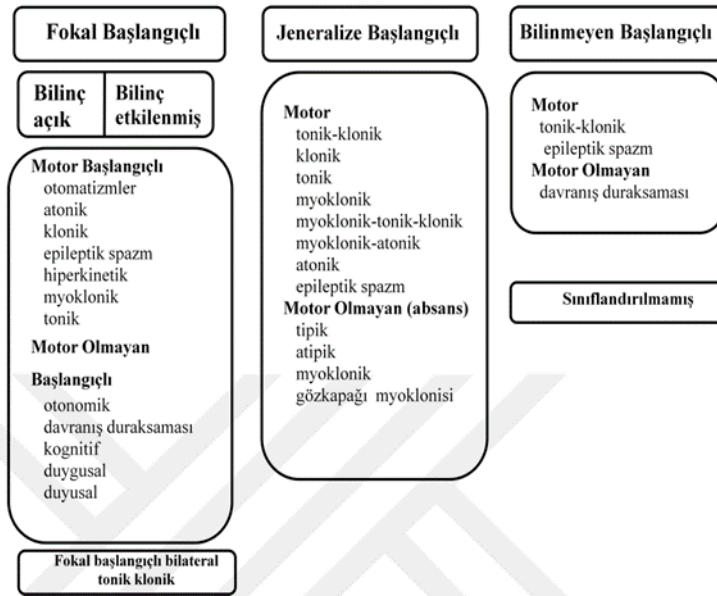
İlk kez 1969 yılında epilepsi sınıflandırılma çalışmaları başlamıştır ve İLAE'da tarafından ortak dilin oluşturulması için 1981 yılında epileptik nöbetlerin klinik ve elektrofizyolojik sınıflandırılması ve 1989 yılında epileptik sendromların sınıflandırılması yapılmıştır. İLAE komisyonu tarafından 2001, 2006, 2010 ve 2017 yıllarında en son bilgi birikimleri doğrultusunda güncel sınıflandırılma önerileri yayınlanmıştır.



Şekil 1. ILAE 2017 Epilepsilerin Sınıflandırılması (44).



Şekil 2. ILAE Nöbet Tipleri Sınıflaması-Basit Versiyonu (45)



Şekil 3. ILAE 2017 Nöbet Tipleri sınıflaması-Genişletilmiş Versiyon (45).

ILEA 2017 sınıflamasında değişiklikler.

1-Nöbet tipleri fokal, jeneralize, başlangıcı bilinmeyen şeklinde sınıflandırılmıştır.

2-Bilinç durumu (farkındalık) fokal nöbet sınıflamasında yer almıştır

3- Otomatizmalar, otonom, davranış duraksaması, duygusal, hiperkinetik, duygusal ve fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetler ,yeni sınıflandırmada fokal nöbet tipinde yer almıştır.

4-Atonik, klonik, epileptik spazmlar, myoklonik ve tonik nöbetler fokal veya jeneralize nöbet tipinde olabilir.

5-Gözkapağı myoklonili absans, myoklonik absans, myoklonik-tonik-klonik, myoklonik-atonik ve epileptik spazmı yeni sınıflandırmada jeneralize nöbet tipinde yer almıştır.

6-Etyolojik sınıflandırmada yapısal, genetik ,bilinmeyen enfeksiyöz,immün ve metabolik olarak 6 grup altında toparlanmıştır.

3.Epilepsi ayrıca tanısından paroksizmal olaylar

Epileptik nöbetlerle ayırıcı tanıda en sık görülen klinik tablo senkop ve psikojen nöbetlerdir. Roghani tarafından epileptik olmayan nöbetleri dışlanmış bireylerde yapılan çalışmada, kardiyojenik senkop (%38),düşme atakları (%10,3), mental ve kognitif bozukluklar (%10), panik atak, depresyon, konversiyon, somatizasyon gibi psikiyatrik bozukluklar (%9,6), sistemik, metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar (%7,2), vertigo, TİA, geçici global amnezi (%12,5), ve bilinmeyen (%12,5) olarak bildirilmiştir (46).Aşağıdaki taloda epilepsi ayrıca tanısında yer alan bazı hastalıklar listelenmiştir.(47)

Tablo 1. Epilepsi ayrıca tanısında paroksizmal olaylar

Migren	Katılma nöbeti
Serobrovasküler olaylar	Geçici iskemik atak
Narkolepsi	Ailesel paroksizmal distonik koreatetoz
Benign uyku miyoklonisi	Benign paroksizmal vertigo
Tik bozuklukları	Öfke atakları
Hemifasyal spazm	Masturbasyon
Uyku terörü	Yenidoğan jittersesi

2.2. Epileptik olmayan psikojen nöbetler (EOPN)

Non-epileptik psikojen nöbetler (EOPN), gerçek epileptik nöbetleri andıran fakat herhangi bir epileptiform deşarjın ve EEG değişikliğinin izlenmediği ataklar olarak özetlenebilir (48). Epilepsi merkezlerine dirençli epilepsi tanısı ile sevk edilen hastaların yaklaşık %10-30'unun NEPN tanısı aldığı bildirilmiştir. (49,50,51)

EOPN'ler epilepsi pratiğinde oldukça sık görülen ve oldukça heterojen bir klinik gösterdikleri için ayırıcı tanıda zorluklara neden olan tablolardır (52). Non-epileptik psikojen nöbeti olan hastaların 4' de 3'ünün kadın olduğu ve daha çok 30–40'lı yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. (53) Epilepsi tanısı olan hastalarda ise nöbet kontrolü sağlanmışken aniden epileptik nöbetlerin tekrar başlaması, farklı tipte yeni nöbet tiplerinin ortaya çıkması şüphe uyandırmalıdır. (54)

Non-epileptik psikojen nöbet ve epileptik nöbet birlikteliği veya hastanın özgeçmişinde epileptik nöbetlerin oluşu, ayırıcı tanıdaki zorlukların başında gelir. (55) Non-epileptik psikojen nöbet ve epilepsi birlikteliği sık olup, psikojen nöbeti olan hastalarda yaklaşık %5–40 oranında gerçek epileptik nöbetlerin de bulunduğu veya geçmişlerinde epileptik nöbet öyküsü olduğu unutulmamalıdır. (56) Non-epileptik psikojen nöbetlerin tanı almasındaki en büyük zorluklardan biri de hastaların gerçek epileptik nöbetlerinin olmasıdır.

EOPN ve Epilepsi birlikteliği epilepsi tedavisinde pseudo-direncin önemli nedenlerindedir (57). Ayrıca hastaların özgeçmişindeki travma öyküsünün bulunması, kötü aile ilişkisi, kişilik bozuklukları, ailede epilepsi öyküsügibi predispozan faktörlerin de psikojen nöbetlerin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (58). Hastada psikiyatrik bozukluk veya geçmişte yaşamış olduğu bir psikiyatrik sorunların olması da EOPN olasılığını artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada EOPN tanısını koymada 2'ler kuralının bu konuda kolaylık sağlayabileceği bildirilmiştir. Bu kurala göre en az iki EEG çekiminin normal olması, en az iki AEİ tedavisine rağmen dirençli epileptik nöbetlerin haftada en az iki kez izlenmesi EOPN tanısı için %85 pozitif prediktör değere sahiptir. (59) Psikojen nonepileptik nöbet (EOPN) için tanı koymada gecikme yaklaşık 7 yıl olarak bildirilmiştir. (60) Bu tanı gecikmesi hastanın gereksiz antepileptik ilaç almasına, birçok maddi ve sosyal sorunlara yol açmaktadır. Uyarıcı EEG çekiminde hiperventilasyon (HPV), fotik stimülasyon ve serum fizyolojik (SF) kullanılarak plasebo uygulaması, kan CK ve prolaktin düzeyine bakılması tanıda yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

Hasta ve yakınından alınan ayrıntılı anemnez ve nörolojik muayene epilepsi tanısının konulmasında en önemli kriterlerdir. (61) Yanlış tanının en önemli nedeni, nöbetin yetersiz veya hatalı tanımlanmasıdır. (62)

İnteriktal EEG'nin normal olması epilepsiyi dışlamadığı gibi EOPN tanısını da doğrulamaz. İnteriktal epileptiform anormalliklerin izlenilmesi de EOPN olasılığını dışlamaz. Çünkü epileptik ve psikojenik nöbetler sıklıkla birlikte bulunabilir (63). Psikojen nöbetlerde, epilepsi öyküsünün %42, anormal EEG bulgusunun ise %47 oranında (64)olabileceği bildirilmiştir.

Bazı frontal nöbetlerde ve fokal nöbetlerde skalpten kaydedilen EEG'lerin bazen normal olabileceği akılda tutulmalıdır. Epilepsi hastaların yaklaşık yarısında ilk EEG'de epileptiform anomaliler görülebilir ve hastaların %20-40'ında, epileptik anormallikler tekrar yapılan kayıtlamalardan sonra görülebilir (65).Normal insanlarda bile epileptiform aktiviteler gözlenebilir (66). EOPN'lerle epilepsi arasında klinik farklılıklar listelenmiştir

Tablo 2. Epileptik nöbetlerle psikojenik nöbetler arasında klinik farklılıklar (67,68,69,70,71)

PNEN	EPİLEPTİK NÖBET
Nöbet sırasında bilinçte azalma vardır ama gerçek bilinç kaybı yoktur	Miyoklonik nöbetler dışındaki jeneralize epileptik nöbetlerde tam bilinç kaybı vardır
Farklı tip nöbet sergileyebilirler	Nöbetler stereotipiktir
Nöbet başlangıcında hiperventilasyon, sersemlik, parmak uçlarında pareteziler, çarpıntı ve baş ağrısı gibi davranışsal değişiklikler olabilir	Nöbet başlangıcında epigastik özel duyular, davranışsal değişiklikler, unilateral duyuusal veya motor semptomlar olabilir
Nöbetin süresi genelde 2 dakikadan uzundur ve tekrar başlayacak şekilde kesintili olabilir	Nöbetin süresi genelde 2 dakikadan kısadır
Nöbet anında sadece üst ekstremitelerin tutulumu nadirdir ve olursa düzensiz, asimetrik, asenkron klonik hareketler olur	Nöbet anında sadece üst ekstremitelerin tutulumu daha sık, ancak düzenli, simetrik ve senkron hareketler olabilir
Alt ekstremitelerde de aynı durum geçerlidir sadece alt ekstremitte tutulumu her iki grup için de daha nadirdir	
Nöbet anında pelvisin öne doğru itilmesi şeklindeki pelvik silkinme hareketi hastaların yarısında izlenilir	Nöbet sırasında pelvik silkinme hareketi nadiren epilepsi nöbetlerinin klonik fazında düzenli olarak olabilir
Nöbet anında opistotonik duruş, bir taraftan bir tarafa baş hareketi görülebilir	Nöbet anında tüm vücutta oluşan rijidite JTK nöbetlerinde tonik fazda olur
Nöbet sırasında gözler kapalıdır ve göz hareketi yoktur, göz kapaklarında titreme şeklinde hareketler olur, gözü açılmaya çalışıldığında direnç gösterir	Nöbet sırasında gözlerde dalma, kayma veya göz kapaklarında miyokloniler olmaktadır
Nöbet anında inilti, hırıltı, çığlık atma, zorlu nefes alma sesleri ve kelime şeklinde ses çıkarma olabilir	JTKN anında epileptik çığlık duyulur
Nöbet anında ciddi yaralanmalara pek rastlanmaz	Nöbet jeneralize olduğunda ciddi yaralanmalar görülebilir
Nöbet anında hasta dilini ısırılmışsa ucundan ısırma eğilimindedir	Nöbet esnasında dili yanından ısırma olur
Nöbet anında idrar kaçırma pek beklenen bir bulgu değil	Nöbet anında idrar kaçırma gözlenebilir
Son zamanlarda nöbet sonunda ağlamanın spesifik bir bulgu olabileceği saptanmıştır	Nöbet sonunda ağlama beklenen bir durum değildir

Uzun süreli video-EEG monitorizasyon EOPN tanısında altın standarttır (72) (73). Ancak incelemenin maliyeti, uzun randevu süreleri nedeni ile rutinde uygulanabilirliği,

her merkezde olmaması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır ve sadece ayırıcı tanıda ciddi şüpheye düştüğümüz olgularda VEM yapılmaktadır. Literatürde de uygun AEİ tedavisine rağmen, nöbet sıklığı değişmeyen tüm hastalara VEM yapılması önerilmektedir (74).

2.3. Dirençli Epilepsi

Mevcut antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen mevcut epilepsi hatalarının yaklaşık %20-25'i dirençli epilepsi grubunu oluşturmaktadır (75,76).

Yapılan çalışmalar iki standart antiepileptik ilacın nöbetleri tam kontrol altına alamadığı durumlarda üçüncü ilacın tedaviye eklenmesinin nöbet kontrolünde %10'dan az etki sağlayabildiğini bildirilmiştir (77).

Dirençli epilepsinin biyolojik temeli iyi bir şekilde anlaşılamamıştır. Tedaviye dirençli nöbetlerde dendritik filizlenme, sinaptik reorganizasyon, glial proliferasyon ve nöronal hücre ölümü gibi potansiyel olarak irreversible nöroplastik değişiklikler görülmektedir. (78) Dirençli epilepsi, dirençli nöbetler, aşırı ilaç kullanımı, kognitif fonksiyonlarda azalma, psikososyal fonksiyon bozukluğu, yaşam kalitesinin bozulması, morbiditede kötüleşme, ölüm oranında artma ile birlikte (79,80)

İlaca direnç mekanizmasına yönelik hedef” (target) hipotezi ve “çoklu ilaç- taşıyıcı (multidrug-transporter)” hipotezleri ileri sürülmüştür (81,82). Hedef hipotezine göre beyinde antiepileptik ilaç hedeflerinde intrinsik veya edinilmiş değişiklikler aracılığıyla ilaca direnç kazandığı varsayılırken; çoklu-ilaç taşıyıcı hipotezinde ise kan-beyin bariyerindeki çoklu-ilaç taşıyıcılarının intrinsik veya edinilmiş overekspresyonunun beyine antiepileptik ilaçların alımını sınırlayarak hedefe ulaşmalarının engellendiği varsayılmaktadır (83,84).

Kan-beyin bariyeri ve kan-beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyeri beyne hidrofilik ilaçların serbest difüzyonunu oldukça etkili bir şekilde engellemektedirler ancak lipofilik ilaçların da beyin permeabilitesinin düşük olması kan-beyin bariyeri ve kan-BOS bariyeri üzerine yerleşmiş olan ilacı dışarı atan taşıyıcıların varlığını düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda bir adenosin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı olan P-glikoprotein (Pgp) (MDR1) tanımlanmıştır ve sonrasında multi ilaç dirençle ilişkili protein (MRP) ve meme kanseri- direnç proteini (BCRP) bulunmuştur. Ancak tüm antiepileptikler bu taşıyıcılar için substrat değilken yine de ilaç direncinin

gözlenmesi bu mekanizmanın tek başına ve her zaman ilaca dirençliliği açıklamada yeterli olmadığı düşünülmektedir.

Yukarıda bahsedilen hipotezlere ek olarak gen polimorfizmi ve kalıtsal mutasyonlar gibi genetik faktörlerin; yapısal beyin değişiklikleri ve/veya bağlantı değişikliklerinin; nöbet etyolojisi ve hastalık progresyonunun; ilaç etkinliğinin kaybının (tolerans) ve otoimmunitenin de ilaca dirençliliğe neden olabileceği düşünülmektedir (85) (86).

Dirençli epilepsi tanımı konusunda tam bir görüş birliği olmamasına rağmen her tanımlamada üç komponent ele alınmaktadır:nöbet sıklığı,medikal tedaviye yanıtızsızlık ve zaman kavramı . Çalışmaların çoğunda nöbet sıklığı,medikal tedaviye yanıtızsızlık kısmında fikir birliği söz konusu iken zaman kavramı kısmında farklılıklar gösterebilmektedir. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda farklı dirençli epilepsi kriterleri sunulmuştur :

1) İki yıl boyunca en az 3 AEİ'nin tek tek veya birlikte kullanımına rağmen ayda 1'den fazla epileptik nöbet izlenilmesi

2) Son 1 yıl boyunca 3 veya daha fazla AEİ kullanımına rağmen ayda 1'den fazla epileptik nöbet izlenilmesi

3) Son 1 yılda 2 veya daha fazla AEİ kullanımına rağmen ayda 1'den fazla epileptik nöbet izlenilmesi

(AEİ birisi fenitoin, karbamazepin veya valproat olmalı) (87).

Medikal tedaviye direnç bakımından epilepsinin kötü prognostik faktörleri aşağıda özetlenmiştir. (88,77,82,89)

- 1.Epileptik nöbetlerin başlama yaşının erken olması
2. Tedavi başlamadan önce nöbet sıklığının fazla olması
3. İlk veya ikinci antiepileptik ilaca yeterli yanıt alınamaması
4. Birden fazla tipte epileptik nöbetlerin olması
5. Kognitif etkilenmenin eşlik etmesi
6. Status epileptikus öyküsünün varlığı

7. Öyküde kafa travması, doğum travması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu gibi

etyolojik faktörlerin varlığı

Medikal tedaviye dirençli olarak tanımlanan yukarıdaki kriterleri taşıyan hastaların dışında, nöroradyolojik görüntülemelerinde yapısal lezyonları olan hastalarda dirençli epilepsi grubunu oluşturmaktadır. Dirençli epilepsi hastalarında cerrahi tedavi, vagal sinir stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, ketojenik diyet diğer tedaviler kullanılmaktadır. (90) Kortikal gelişim anomalileri ilaca dirençli epilepsi hastalarının %40'ını oluşturur. (91) Birçok tedaviye dirençli hasta gözden geçirildiğinde kullandığı AEİ ilaçların doğru seçilmediği ve ya yeterli dozda ilaç almadıkları görülür. Bu nedenle dirençli epilepsi tanılı hastalar belli aralıklarla değerlendirilerek dirençlilik nedenlerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir (92).

Tablo 3. Epilepsi tedavisinde hasta ve doktorla ilgili sorunlar

Hasta ile ilgili sorunlar		<ul style="list-style-type: none">➤ Tedaviye kötü uyum➤ Düzensiz yaşam şekli➤ Yetersiz hasta eğitimi ve ilgisi
Hekimle ilgili sorunlar	Teşhis	<ul style="list-style-type: none">➤ Epileptik nöbetlerin yanlış sınıflandırılması➤ Kolaylaştırıcı faktörlerin engellenmesinde yetersizlik➤ İlerleyici beyin hastalığının tanınmaması➤ Epileptik olmayan nöbetlere epilepsi tanısı konulması
	Tedavi	<ul style="list-style-type: none">➤ Hatalı ilaç seçimi➤ Yetersiz ilaç kullanımı➤ İlaç etkileşimleri ve tolere edilemeyen yan etkileri➤ Uygunsuz ilaç kombinasyonu

2.3.1. Temporal lob epilepsisi

Temporal lob epilepsileri (TLE) nöbet semiyolojisi, EEG bulguları ve nörofizyolojik defisitler mezial temporal lob (MTLE) için karakteristiktir ve bu nedenle MTLE spesifik bir epileptik sendrom olarak tanımlanır (93).

Fokal nöbetler tüm epilepsilerin %60-70'ini oluşturmaktadır ve bu nöbetlerin de %50'ye yakını temporal lob yapılarından kaynaklanmaktadır (94). Temporal lob

epilepsileri ilaç tedavisine dirençli fokal nöbetlerin en sık nedenidir. Temporal lob epilepsisi semiyolojisinin lokalize veya lateralize edici özelliği olabilen başlıca bulgular aşağıda sıralanmıştır (95,96,97).

Tablo 4. Temporal lob epilepsisinde lokalize ve laterize edici bulgular

❖ El veya ağız otomatizması	❖ Aura
❖ Distonik postür	✓ Sıkıntı hissi
❖ İktal parezi ve İktal tükürme	✓ Epigastrik-viseral his
❖ İpsilateral otomatizma ve kontrilateral postür	✓ Psikik aura
	✓ Kompleks görsel-işitsel aura
	✓ Kokuve ya tat hissi
	✓ Vestibüler aura-vertigo
❖ Posiktal konuşma	❖ Distonik postür
❖ Erken veya geç dönem baş/göz deviyasyonu	❖ Posiktal konuşma İktal konuşma
❖ Hızlı sekonder jeneralizasyon	❖ Anksiyete ve ajitasyon
❖ Tek taraflı göz kırpma	❖ Anksiyete ve ajitasyon

2001 yılında ILAE tarafından yapılan yeni sendromik sınıflamaya göre TLE:

1. Limbik epilepsiler (MTLE)

a) Hipokampal sklerozlu MTLE

b) Özgün etyolojilerle tanımlanan MTLE

c) Lokalizasyon ve etyoloji ile tanımlanan diğer tipler

2. Neokortikal epilepsiler olarak sınıflandırılmıştır.

Mezial temporal lob epilepsi

Mezial temporal lob epilepsiler (MTLE) hipokampal skleroz veya hipokampal skleroz dışındaki spesifik etyolojilere bağı olarak görülmektedir. Hipokampal skleroz mezial TLE hastalarının yalnızca 2/3'ünü oluşturmaktadır (98,99). HS dışında TLE etyolojisinde hamartom, glial tümörler, vasküler malformasyonlar, kortikal gelişimsel anomaliler, travma ve enfeksiyon yer almaktadır.

Mezial TLE olan hastalarda sıklıkla beş yaşından önce geçirilmiş febril konvülsiyon, travma, hipoksi ve intrakraniyal enfeksiyon hikayesi vardır (100). MTS genellikle hipokampusun tümünü tutar. Hipokampusun tek parçasının tutulduğu durumlarda en sık etkilenen bölüm gövde kısmıdır (101). Hipokampal sklerozda hipokampustaki piramidal hücrelerin yerini glia hücrelerinden oluşan skar dokusu kaplamakta olup, genellikle CA1 bölgesinde görülür. Epilepsi nöbetleri sırasında oluşan iskemi yanında global iskemi ya da hipoglisemi de bu duruma yol açabilir. MTS'de hipokampusun CA1, CA3, CA4 bölgelerinde nöron kaybı ve gliosis izlenirken; CA2, subikulum ve dentat girusun göreceli olarak korunmaktadır. Ancak ciddi vakalarda tüm hipokampal bölgeler, dentat girus, amigdala ve parahipokampal girus da tutulabilir (102). İlerlemiş vakalarda forniks ve mamiller cisim atrofik olabilir (103).

MTS'de bilateral hipokampal tutulum olguların %10-15'inde bildirilmiştir (104). Sıklıkla fokal nöbetler görülür ve bazen sekonder jeneralize nöbetlere görülmektedir. Auralar genellikle ilk semptomdur. Epigastrik yükselme hissini eşlik ettiği abdominal auralar en sık görülmektedir, korku aurası ise amigdalanın etkilenmesi sonucu görülür.

Fokal nöbet nedeniyle opere edilen hastaların %35-65'inde histopatolojik tanı mezial temporal sklerozdur (105). Tedaviye dirençli HS hastalarında cerrahi tedavinin % 80-90 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir (106). Cerrahinin başarısını etkileyen faktörler arasında ayrıca temporal lobda MTS yanında, başlıca neoplazi, gelişimsel anomali ve vasküler malformasyonlar olmak üzere ikinci bir patolojinin eşlik etmesidir. Dual patoloji olarak adlandırılan bu duruma MTLE olgularınının %7-30'unda rastlanmaktadır (107).

Lateral (Neokortikal) Temporal Lob Epilepsisi

Lateral temporal lob epilepsi mezial temporal lob dışında kalan neokortikal yapılardan kaynaklanır. Nöbetler genellikle yaşamın üçüncü dekadında veya daha

sonrasında görülür. Febril nöbetler meziyal temporal lob epilepsiyeye göre daha az görülür. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, doğum travmaları meziyal temporal lob epilepsiyeye göre daha sık bulunmuştur (108).

İşitsel, vestibüler ve kompleks görsel halüsinasyonların, psişik auraların lateral temporal lob epilepsisinde de daha sık izlendiği bildirilmiştir.

Elektrofizyolojik bulgular

MTLE' li hastalarının yapılan rutin EEG' leri tamamen normal olabileceği gibi karakteristik bulgular da görülebilir. İnteriktal EEG'nin tipik bulguları, ön temporal elektrodalarda en yüksek amplitüdü olarak görülen diken dalga, keskin dalga, keskin ve yavaş dalga kompleksleridir (109).

İktal EEG'de nöbet başlangıcı genellikle interiktal dikenlerin kaybolmasıyla beraber yaygın düzleşme şeklindedir. Birçok nöbette unilateral 5-7 Hz. ritmik yavaş dalga aktivitesi izlenilir. Nöbet anında tek taraflı frekansı azalan, amplitüdü artan ritmik kreşendo tarzında teta aktivitesi çok tipik EEG bulgusudur. Sıklıkla temporal bölgeler üzerinde lateralize olabilen, ritmik teta aktivitesi de gözlenir (110).

Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

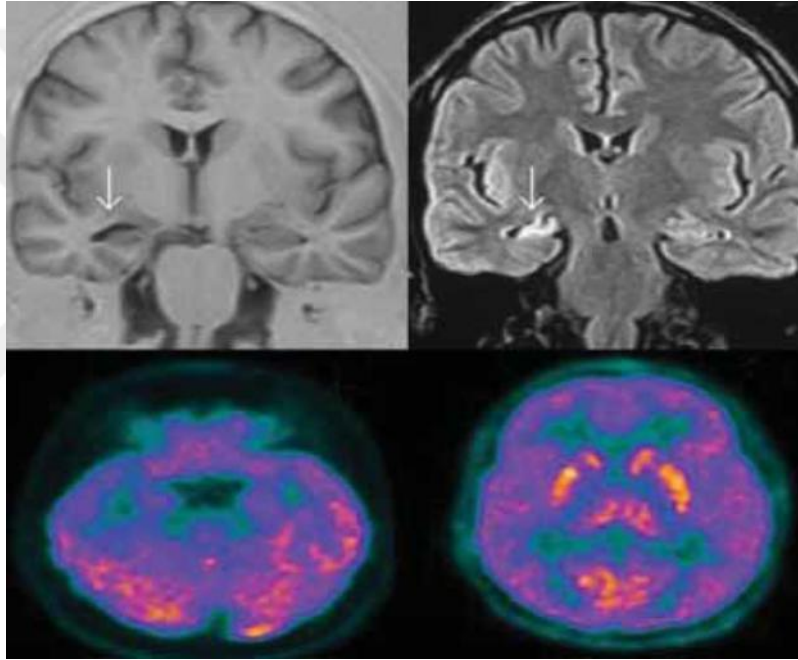
Kullanılan MRG protokolleri; koronal Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), aksiyal ince kesit kalınlığında T1A Spoiled Gradient Echo, aksiyal Fast Spin Echo T2A, aksiyal ya da koronal Inversion Recovery(IR) sekansları içermektedir (111). MTLE'li hastaların büyük kısmında hipokampal atrofi gözlenilmektedir. T2 sekansında ise hipokampüsün sklerotik olduğu alanda sinyal artışı görülür bu da tanıyı destekleyen bulgulardandır. (112)

MTLE-HS vakalarında görülen hipokampüs alanındaki yapısal bozukluklar şu şekilde özetlenmiştir. (113)

- Atrofi (Patolojik olarak HS saptanan vakaların MR larında %90-95 oranında saptanmıştır.)
- İnternal strüktürlerin kaybı
- T2'de sinyal artışı (%80-85)
- T1'de sinyal azalması (%10-95)

Mamiller cisim, forniks ve amigdala da atrofi, parahipokampusta kollateral ak maddede incelme, temporal lob neokortekste beyaz-gri madde sınırında netlik kaybı ve temporal boynuzda boyutunda artma MTS'de bildirilen diğer bulgulardır. (114,115,116)

MRG'nin duyarlılık ve özgünlüğünün, EEG temel alındığında sırasıyla %55 ve %78, patoloji temel alındığında ise %65 ve %80 olduğunu bildirmektedirler. (117) MRG teknolojisinde yenilikler sayesinde, özellikle MTS'nin tanısında MRG'nin tanı doğruluğunun %90 ile 100 arasında olduğu bilinmektedir. (114)



Şekil 4. Sağ MTS: (118)

A) T1 IR sekansta sağ hipokampusta atrofi ve homojenitede azalma(ok).B) FLAIR sekansında sağ hipokampusta belirgin hiperintensite (ok).C-D) PET/BT'de sağ temporal lob ve insular kortekste sola göre hipometabolizma izlenmekte.

2.3.2. Kortikal gelişim anomalileri

Kortikal gelişim anomalilerinin çoğunun nedeni bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik etkenler bildirilmiştir. Beynin gelişim basamaklarında(nöronal

proliferasyon ,migrasyon ve organizasyon) oluşan herhangi bir patoloji gelişim anomalisi ile sonuçlanmaktadır.Son zamanlarda yapılan çalışmalarda lizensefali ile ilişkili LIS1, 14-3-3ε,DCX, RELN ve ARX mutasyonları, heterotopi ile ilişkili FLN gen mutasyonu, şizensefali ve polimikrogri ile ilişkili EMX2 gen mutasyonları saptanmıştır.Fetal hipoksik zedelenmeye neden olan ikizden ikize transfüzyon sendromu ve feto-maternal kanamalar, gebelik döneminde alkol kullanımı (fetal alkol sendromu), etanol,vitamin A, kokain, organik cıva ve ergotaminler gibi toksinlere bağlı gelişen beyinde hasarlanmalar kortikal malformasyonların gelişiminde önemli etkenlerdendir (119) (120) (121). Gebeliğin özellikle ilk 24 haftadaki prenatal olaylar: abortus tehdidi, ilaç kullanımı, fiziksel travma, abdominal travmaya yol açan düşmeler, hipertansiyon, ateş, cilt döküntüsü, diabetes mellitus, radyasyona maruz kalma, ikiz gebelik, CMV enfeksiyonu ve epileptik nöbetler önemli teratojenik faktörlerdir (122). KGM'lar çocuklarda mental-motor gerilik, ilaca dirençli epilepsi ve diğer nörolojik bozuklukların önemli nedenleri arasında yer alır. Epileptik nöbetler sıklıkla çocukluk yaşlarında başlar ancak bazı hastalarda nöbet olmayabilir. Kortikal gelişim anomalilerinin sınıflandırılmasın 2005 yılında Barkovich tarafından 4 ana grup altında sınıflandırıldı.(123)

Tablo 5. Kortikal gelişimsel malformasyonların sınıflandırılması

<p>I. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar</p> <p>A. Azalmış proliferasyon / artmış apoptozis: Mikrosefali</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mikrosefali (normal-ince korteks)2. Mikrolizensefali (ağır mikrosefali-kalın korteks) (doğumda baş çevresi ≤ -3 SD)3. Mikrosefali (polimikrogiri / kortikal displazi ile birlikte) <p>B. Artmış proliferasyon / azalmış apoptozis (normal hücre tipleri)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Megalensefali2. Megalensefali – polimikrogiri – hidrosefali sendromu <p>C. Anormal proliferasyon (anormal hücre tipleri)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Neoplastik olmayan<ol style="list-style-type: none">a. Tuberosklerozun kortikal hamartomub. Balon hücreli kortikal displazic. Hemimegalensefali<ol style="list-style-type: none">i. İzole hemimegalensefaliii. Nörokütan bozukluklarda hemimegalensefali2. Neoplastik (bozuk korteks ile ilişkili)<ol style="list-style-type: none">a. DNET (Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör)b. Gangliomac. Gangliositoma <p>II. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar</p> <p>A. Lizensefali / subkortikal bant heterotopi spektrumu</p> <ol style="list-style-type: none">1. Klasik lizensefali (ağiri-pakigiri ve subkortikal bant heterotopi (SBH))2. Lizensefali ile korpus kallozum agenezisi birlikteliği3. Lizensefali ile serebellar hipoplazi birlikteliği (LSH)4. Lizensefali (başka türlü sınıflandırılmayan) <p>B. Kaldırım taşı kompleksi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Konjenital musküler distrofi sendromları<ol style="list-style-type: none">a. Walker-Walburg sendromu (WWS)b. Kas-göz-beyin hastalığıc. Fukuyama konjenital musküler distrofi (FKMD)2. Kas tutulumu olmayan sendromlar <p>C. Heterotopi</p> <ol style="list-style-type: none">1. Subepandimal (periventriküler) heterotopi<ol style="list-style-type: none">a. Periventriküler nodüler heterotopi (PNH)b. Periventriküler laminar heterotopi2. Subkortikal heterotopi (band heterotopi)3. Marjinal glionöronal heterotopi

III. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar (geç nöronal migrasyonda içerir)

A Polimikrogiri ve şizensefali

1. Bilateral polimikrogiri sendromları
 - a. Bilateral diffüz polimikrogiri
 - b. Bilateral frontal polimikrogiri
 - c. Bilateral perisilvian polimikrogiri
 - d. Bilateral parieto-okspital polmikrogiri
 - e. Bilateral mezial oksipital polimikrogiri
 2. Şizensefali (yarıklı polimikrogiri)
 - a. İzole şizensefali
 - b. Septooptik displazi-şizensefali sendromu
 - c. Diğer nadir şizensefali sendromları
 3. Polimikrogiri ile diğer beyin malformasyonlarının ve anormalliklerinin birlikteliği
 4. Multipl konjenital anomali / Mental retardasyon sendromlarının parçası olarak polimikrogiri veya şizensefali
 - a. Adams-Oliver sendromu
 - b. Aicardi sendromu
 - c. Arima sendromu
 - d. Delleman sendromu (oküloserebrokütanöz sendrom)
 - e. Galloway-Mowat sendromu
 - f. Mikro sendromu
- B. Balon hücreli kortikal displazi**
- D. Mikrodisgenezi**

IV. Başka türlü sınıflandırılmayan kortikal gelişimsel malformasyonlar

A. Doğumsal metabolizma hastalıklarına ikincil malformasyonlar

1. Mitokondriyal ve piruvat metabolizma bozuklukları
2. Peroksizomal hastalıklar

B. Diğer sınıflandırılmayan malformasyonlar

1. Sublobar displazi
2. Diğerleri

2.3.2.1 Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis sonucu oluşan malformasyonlar

Fokal kortikal displazi (FKD), tedaviye dirençli epilepsinin en önemli nedenlerinden biridir (124). FKD, glial hücre elementlerinin zayıf farklılaşması ile kortikal laminaların bozulması, heterotopik nöronlar, atipik hücreler ve subkortikal beyaz cevherin disorganizasyonu ile birlikte (124-126).

Etyolojiye yönelik çalışmalarda multifaktöryel gen mutasyonları, inutero hasarlar ve hatta perinatal ve postnatal dönemde etkisini gösteren etkenler olabileceğini öne sürülmüştür (127). Displazi sahası beynin herhangi bir yerinde olabilir, fakat cerrahi

serilerde frontal lobun daha sıklıkla tutulduğu bildirilmektedir. (128) En sık görülen klinik tablo cinsiyet ayırımı yapmadan erken yaşta başlayan fokal nöbetlerdir ve parsiyel epileptikus status sık görülür.

Tablo 6. Fokal kortikal displazilerde histopatolojik sınıflandırma (129)

FKD Tip I (izole)	Anormal radyal kortikal laminasyona bağlı FKD (FKD Tip-Ia)	Anormal tanjansiyel kortikal laminasyona bağlı FKD (FKD Tip-Ib)	Anormal radyal ve tanjansiyel kortikal laminasyonlara bağlı FKD (FKD Tip-Ic)	
FKD Tip II (izole)	Dismorfik nöronlu FKD (FKD Tip-IIa)		Dismorfik nöron ve balon hücreli FKD (FKD Tip-IIb)	
FKD Tip III (temel lezyonlar ile ilişkili)	Temporal lobda kortikal laminasyon anormallikleri ile ilişkili Hipokampal Skleroz (FKD Tip-IIIa)	Glial veya Glio-nöronal tümör ile ilişkili kortikal laminasyon anormallikleri (FKD Tip-IIIb)	Vasküler malformasyon ile ilişkili kortikal laminasyon anormallikleri (FKD Tip-IIIc)	Erken yaşta meydana gelen herhangi diğer bir lezyon ile ilişkili kortikal laminasyon anormallikleri(travma, iskemik yaralanma, ensefalit) (FKD Tip-IIID)

FKD tip I temel olarak çeşitli yönlerde anormal kortikal laminasyon ile karakterizedir. FKD tip II a dismorfik nöronlar ve FKD tip II b buna ek olarak balon hücreler içermektedir. FKD tip III' de ise kortikal laminasyon bozuklukları primer bir lezyon ile ilişkilidir (130) .

FKD ile birlikte hipokampal skleroz gibi ikinci bir epileptojenik patoloji birlikte görülebilir ve dual patoloji olarak isimlendirilmektedir. Bunun yanısıra FKD'ye sıklıkla (DNET) ve gangliogliom gibi düşük gradeli glionöral tümörlerin komşuluğunda rastlanmaktadır ki bu da ortak bir etyolojilerinin olduğunu düşündürmektedir (131).

FKD'lerin tipik MRG bulguları bölgesel kortikal kalınlaşma alanları, gri –beyaz cevher arasındaki sınırlarda belirsizleşme ve T2 kesitlerde artmış subkortikal intensite olarak sayılabilir (132,133).

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET) supratentorialdir ve sıklıkla temporal lobda mikst nöroglial tümörü olarak görülür . DNET sıklıkla FKD ile birlikte görülür. Histopatolojik olarak DNETler 3 gruba ayrılırlar: basit, kompleks ve nonspesifik.

Tipik olarak oligodentrositler, nöronlar, astrositler ve diğer hücreleri içeren heterojen hücre kompozisyonu içeren multinodüler yapıdadır. Bu lezyonlar tipik olarak iyi sınırlıdır. Tümör içinde psödokistler sıktır ve serilerde %50- %100 arasında bildirilmiştir. (134,135) Beyin görüntüleme çalışmalarında kalsifikasyon, tümör etrafında ödem ve kontrast tutulum gözlenmez. Lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi gösterir ve sıklıkla multinodüler veya psödokistikgörünümüne sahiptir. (136)

Sıklıkla çocuk veya genç erişkinlerde görülür Hastalarda sıklıkla parsiyel nöbetler vardır ve nöbetlerin antiepileptik tedaviye dirençlidir. DNET WHO evreleme sisteminde evre I tümör olarak sınıflanmıştır. Endotelial proliferasyon, nükleer atipi ve mitoz, basit DNET'lerde pek görülmez, fakat kompleks ve nonspesifik DNET'lerin glial nodüllerinde bildirilmiştir. DNET'lerde bu histopatolojik özellikler tümör agresifliğini yansıtmamaktadır. Literatürde subtotal rezeksiyon sonrası nüksler ve nadir olarak, bu nükslerin bazılarında yüksek evreli astrositoma transformasyon bildirilmiştir (137). Malign transformasyondan kompleks ve nonspesifik DNET'lerde bulunan glial tümör komponenti sorumlu tutulmaktadır.

Eğer lezyon tam olarak çıkarılabilirse hastaların çoğunda cerrahi tedavi oldukça başarılıdır ancak nöbet dışındaki bilişsel ve davranış sorunlarında düzelme beklenmez. Ganglioma tipik olarak temporal lobda ve mezial yüzeyde görülmektedir.

Bu lezyonlar beyin tomografisinde (BT) tipik olarak hipodensitir, %35-40'ında fokal kalsifikasyon, %45-50'sinde kontrast tutulum ve neredeyse %60'ında kistler görülür. MRgörüntüleme tablonun spesifitesi düşüktür. Görüntüleme bulguları spesifik olmamasına rağmen kontrast tutulumu, fokal kalsifikasyon ile birlikte kistik temporal lob lezyonu ganglioma tanısını destekler.Ganglioma tanısını destekleyici patolojik tablo neoplastik glial ve nöronal komponent ve kalsifikasyonu içermesidir. Kalsifikasyon MRG ile iyi gösterilemediğinden, MRG'de temporal lob tümörü saptanırsa bu hastalarda BT'de kalsifikasyonlar araştırılmalıdır (138).Klinik bulgular DNET ile benzerlik gösterir.Çocukluk yaşlarında daha sık görülür

2.3.2.2 Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar

Bu malformasyonlar subventriküler bölgede bulunan nöroblastların hedef bölgelerine ulaşamamaları durumunda ortaya çıkmaktadır (139).

Lizensefali

Klasik lizensefali

Klasik lizensefali, literatüründe tip I lizensefali olarak bilinmektedir (140). Agiri-de giruslar görülmemekte ve "komplet lizensefali" ile eş anlamlı kullanılmaktadır. Pakigiri ise girus sayısı azalmış ve "inkomplet lizensefali ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Histolojik incelemede normalde kortekste 6 tabaka yerine 4 tabakalı kalın ve kötü organize olmuş korteks yapısı bulunur. Korteks sıklıkla normal korteks kalınlığının 10 katından daha kalındır. Bu yapı (1) artmış hücresel yapılı kötü farklılaşmış marginal tabaka, (2) diffüz dağınmış nöronlu yüzeysel kortikal gri tabaka, (3) nispeten seyrek nöronlu tabaka ve (4) derin kortikal gri tabakadan oluşur. Lizensefali silvian fissürün sığ olması ya da olmaması, genişlemiş ve dismorfik lateral ventrikül, korpus kollosum hipoplazisi/agenezisi, persistan kavum septum pellucidum ve orta derecede serebellar vermis hipoplazisi malformasyonları ile birlikte olabilir. (141). Klasik lizensefalide MRG'de beyaz cevherin azaldığı (gri-beyaz cevher oranı tersine döner; 4:1), silvian fissürlerin vertikal olarak yer aldığı, beyin yüzeyinin düz (geniş, düz giruslar ve sığ sulkuslar) ve korteksin kalın olduğu görülür. (142)

Çocuklarda nöbetler erken dönemde başlamaktadır hemen her zaman global gelişme geriliği ile birlikte. Çocukların çoğunda yaşamın ilk yılında infantil spazmlar görülebilir ve tedaviye yanıt iyi değildir. Klinik tablonun ciddiyeti hastalığın başlangıç yaşı, kortikal malformasyonun paternine ve altta yatan genetik nedene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (143,144).

Miller-Dieker sendromu: Klasik lizensefalinin farklı bir şeklidir. Arka beyin bölgelerinin öne göre daha fazla tutulduğu ağır lizensefali, tipik yüz anormallikleri ve bazen diğer doğumsal bozukluklardan oluşur.

Düşük doğum ağırlığı, kardiyak malformasyonlar (%20-25), erkeklerde genital anomaliler (%70), sakral çukurluk (%70), el içinde derin çukurluklar (%65-70), klinodaktili (%40-45) gibi ilave karakteristik tablolar olabilir. (145) Klinik bulgular sıklıkla ağır zeka geriliği, infantil spazm şeklinde dirençli epilepsi, başlangıçta hipotoni ve bunu izleyen hipertoni, opistotonus, beslenme güçlüğü ve büyüme geriliği gibi klasik lizensefali bulgularına benzer (146).

İzole lizensefali sekansı: Klasik lizensefalinin izole olup, belirgin dismorfizmin bulunmadığı durum izole lizensefali sekansı (ILS) olarak tanımlanır. Santral sinir sistemi normalilerine eşlik eden anomaliler nadir görülmektedir (147). Klasik lizensefaliye benzer klinik bulgular sergiler (148).

Tip -2 Kaldırım taşı lizensefali

Kaldırım taşı lizensefali, patoloji literatüründe tip II lizensefali olarak bilinir. Son terminolojide kaldırım taşı kompleksi (cobblestone-complex) olarak adlandırılmaktadır. Birçok beyin alanları yanında korteks her zaman tutulmuştur ve beyin yüzeyi her zaman düz değildir. Kaldırım taşı kompleks, beyin malformasyonlarının bir grubu ile birliktedir. Bu grup (1) kaldırım taşı kompleks, (2) beyaz cevherde dismyelinizasyon ve sıklıkla kistik değişiklikler (3) ventrikülomegalive sıklıkla hidrosefali (yarasa kanadı görünümü),(4) beyin sapı hipoplazisi, (5) serebellar vermiş veya pontoserebellar hipoplazi, hemen korteksin altında veya arasında küçük kistlerden oluşur. Gri-beyaz cevher oranı 1:1'dir. Kaldırım taşı korteks, çakıl taşı veya granüler yüzey yapısı, agiri, pakigiri, polimikrogiriye benzeyebilen farklı alanlarda etkilenmiş giruslar ve subaraknoid alanda tıkanmaya neden olan, yüzey üzerinde kalın fibrogial kabuklarla karakterizedir. Kaldırım taşı lizensefali göz anormallikleri ile birlikte olabilir. Bunlar arasında kolobom, devam eden fetal damarlanma, retinal displazi, retinal ayrılmalar, optik sinir kolobomu ve optik sinir hipoplazisi sayılabilir (149). Klinik bulgular olarak hipotoni ve kontraktürler vardır ve eşlik eden konjenital musküler distrofi nedeni ile hipotoni sıklıkla daha belirgindir. Nöbetler daha az görülebilir ve lizensefalinin diğer şekillerinden ağırdır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Kaldırım taşı korteks radyolojik olarak MRG'de hafif kalın (5-10 mm) ve sıklıkla homojen hücresel tabaka olarak görülür. Kaldırım taşı lizensefali ile birlikte birkaç sendrom gözlenebilir. Bunlar arasında Fukuyama konjenital musküler distrofisi (FKMD), kasgöz- beyin hastalığı (muscle-eye-brain/KGB hastalığı) ve Walker-Warburg sendromu (WWS) sayılabilir.

Walker-Warburg sendromu: Walker-Warburg sendromu ağır kaldırım taşı kompleksinden oluşur ve gerçek kaldırım taşı lizensefali, retinal ve sıklıkla diğer göz

anormallikleri, konjenital musküler distrofi veya myopatiyi içerir. Lizensefali yaygın ve ağırdır. Korteks hidrosefali nedeni ile incelendiği durumlar dışında orta (7-10 mm) kalınlıktadır. (148)

Kas-göz-beyin hastalığı (muscle-eye-brain disease):Kaldırım taşı kompleksi, göz anormallikleri ve konjenital musküler distrofi veya myopati den oluşur. (148) Fukuyama konjenital musküler distrofi: Fukuyama konjenital musküler distrofi (FKMD); daha hafif kaldırım taşı lizensefali, orta-ağır derecede zeka geriliği ve epilepsi, ilerleyici güçsüzlükle birlikte ağır konjenital musküler distrofi, eklem kontraktürleri ile karakterizedir (148).

Heterotopiler

Nöronal heterotipiler migrasyon bozukluklarının en hafif şeklidir. Periventriküler germinal tabakada radial migrasyon sırasında duraklamanın olmasıyla, nöronların olmaları gereken alana farklı bir alanda ektopik olarak yerleşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu durumun radial glial liflerin hasara uğramasından kaynaklandığı düşünülmektedir (154). Beyin görüntülemelerinde gri cevher ile aynı özellikte gözükmemektedir (155).

Heterotopide başka diğer migrasyon bozukluğuna eşlik edebilir ve izole izlenebilir. Heterotopilerde ilk nöbetler geç olarak ve en sık 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Klinik ve görüntüleme özelliklerine göre gri cevher heterotopileri üç ayrı grupta toplanırlar:

- (1) Subkortikal band heterotopi (double korteks),
- (2) subependimal heterotopi (periventriküler nodüler heterotopi),
- (3) fokal subkortikal heterotopi.

2.3.2.3 Anormal postmigrasyonel gelişim sonucu oluşan malformasyonlar

Polimikrogr

Sığ sulkuslarla ayrılan çok sayıda küçük mikrogirus, 6 tabakalı yapısı bozulmuş hafif kalınlaşmış korteks ve bazen mikrogirik kortikal alanın altında nöronal heterotopiler ile karakterizedir. (156-158)

Histopatolojisinde klasik tabakalanmış PMG ve tabakalanmamış PMG olarak iki gruba ayrılır. Tabakalanmış PMG vakalarının çoğunda CMV enfeksiyonunun nedeni

olduğu perfüzyon kaybı rol oynar. Etyolojide toksoplazmoz, sifiliz, maternal şok, annede ilaç alımı, enfeksiyon, hipotansiyon, kanama, karbonmonoksit zehirlenmesi de bildirilmiştir. (148) Klinik bulgular kortikal tutulumun yaygınlığı ve lokalizasyonuna bağılıdır. Lokalizasyona göre bilateral perisilvian, bilateral parasagittal parieto-okspital, bilateral perisilvian ve parieto-okspital, bilateral frontal, bilateral frontoparietal, bilateral jeneralize, unilaterale, multilobere, posterior agiri ve pakigiri ile birlikte polimikrogiri şeklinde ayrı ayrı da incelenebilir. Diffuz polimikrogri hastalarında nöbetler erken yaşta başlar ve antiepileptik ilaçlara yanıt diğer malformasyonlara göre daha iyidir (148). Operküler PMG veya kongenital bilateral perisilvian sendromunda epilepsiye mental retardasyon, dizartri, anormal dil hareketleri ve disfaji eşlik eder (159).

Bazı vakalarda PMG'i MRG ile teşhis etmek güç olabilir (160). Görüntüleme MRG'de ince kesitler elde edilmelidir; kalın kesitlerde (>5mm) PMG, pakigiri ile karışabilir, ayrıca küçük lezyonlar atlanabilir. Pakigiride ise düz korteks-beyaz cevher bileşkesi vardır (148).

Görüntüleme MRG'de ince kesitler elde edilmelidir; kalın kesitlerde (> 5mm) PMG, pakigiri ile karışabilir, ayrıca küçük lezyonlar atlanabilir. Pakigiri ile ayrımında korteks-ak madde bileşkesinde düzensizlik izlenir (pakigiride düz bileşke izlenmektedir). PMG' de striat korteks, singulat girus, hipokampus tutulumu beklenmez.

Şizensefali

Serebral hemisfer içinde pial yüzeyden endimal hatta uzanan gri madde ile çevrili yarıklar ile karakterizedir. Yarıklar polimikrogirik veya pakigirik korteks ile çevrelendiğinden bazı yazarlar bu anomalinin kortikal organizasyon bozukluğu olduğuna inanırlar. Tek taraflı yarıklara sıklıkla kontralateral bir polimikrogiri eşlik eder (161).

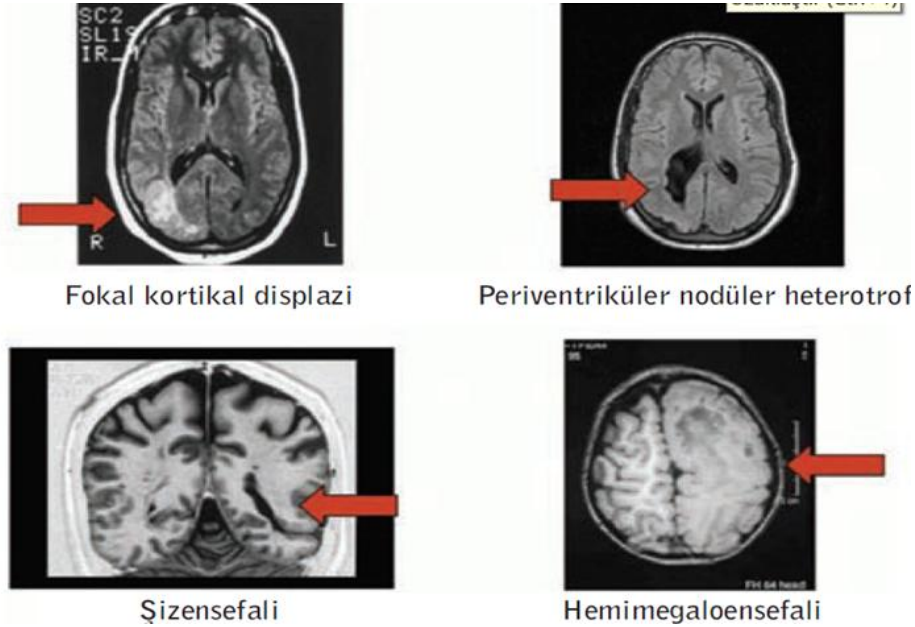
Kapalı ve açık olmak üzere iki tipi vardır. Kapalı olanların prognozu daha iyidir. Kapalı tip şizensefali olanlarda dudaklar birbirine yakın iken ,açık tip şizensefalide BOS ile dolu olup,dudaklar ayrıktır.Şizensefali diğer beyin anormallikleri (gri cevher heterotopisi, korpus kallozum veya septum pellucidum agenezisi, septooptik displazi gibi) ile birlikte olabilir. Septum pellucidum şizensefalili hastaların %80-90'ında görülmemektedir.

Şizensefalinin hipoperfüzyon veya iskemik kortikal hasara sekonder olduğu savunulmaktadır (148). EMX2 geninde mutasyon bildirilmiştir. Etyolojik faktörler heterojen bir grup oluşturur (162). Varfarin, alkol ve kokaine maruziyet; intrauterin CMV ve herpes virus enfeksiyonu; maternal travma; kromozomal anöploidi gibi değişik etyolojik faktörlerdir (163).

Şizensefalinin temel klinik bulguları; motor-mental gerilik ve epileptik nöbetlerdir. Klinik tablonun şiddeti yarığın yayılımı, büyüklüğü ve eşlik eden serebral malformasyonların lokalizasyonu ile ilişkili olarak son derece değişkendir. Tek taraflı şizensefali hastaları patolojik solaklıktan, hemiparezi ve spastik parapareziye kadar değişen motor kusura sahiptirler.

Epilepsi genellikle çocukluk ve adolesan yaşlarında başlar. Yenidoğan konvülsiyonları ve infantil spazm sık olarak gözlenebilir ve vakaların yaklaşık yarısında tedaviye dirençlidir (164,165). Uygun vakalar epilepsi cerrahi tedavi yaklaşımı için değerlendirilebilir.

Literatürde çok az sayıda cerrahi girişim vardır. Şizensefalisi olan 4 olguya rezeksiyon yapılmış ve üç hastanın nöbetlerinin azalması ile yaşam kalitesinin arttığı rapor edilmiştir (166).



Şekil 5. Kortikal gelişim malformasyonları (167).

2.4. Epilepside tedavi yöntemleri

Epilepside tedavi yöntemleri medikal.cerrahi ve alternatif tedavi olarak 3 ana başlıkta gruplandırılır.

Tablo 7. Epilepside tedavi yöntemleri

1.Medikal tedavi	Antiepileptik ilaçlar		
2.Diğer alternatif tedavi yöntemi	Ketojenik Diyet		
3.Cerrahi tedavi	Rezektif cerrahi	Nonlezyonel	a- Temporal b- Ekstratemporal (Frontal,oksipital, paryetal)
		Lezyonel	Fokal (düşük gradeli tümör,glioma,kortikal displazi,hamartoma) Multifokal (hemisferik,multilober rezeksiyon)
	Palyatif cerrahi	Korpus Kallozotomi Multipl subpial kortikal transeksiyonlar Vagal sinir stimulatörü	

2.4.1 Epilepside medikal tedavi

Medikal tedavi yöntemi (AEİ) epilepside tedavinin temelini oluşturmasına rağmen altta yatan etiyolojik nedeni ortadan kaldırmaz. Epilepsi tedavisinin temel amacı uygun maliyetli, ilaç etkileşimi ve yan etkileri az olan ilaçlarla epileptik nöbetleri ortadan kaldırmak veya mümkün olduğunca sıklığını azaltmak ve hastanın hayat kalitesini yükseltmektir.

Tedavide genellikle tek ilaçla ve düşük dozda başlanmalı, nöbetler kontrol altına alınmıyca ya da kabul edilemeyen doza bağlı yan etkiler gelişinceye kadar tedrici olarak artırılması planlanmalıdır. Uygulanan ilk ilaçla nöbetler kontrol altına alınamazsa, nöbet tipine uygun diğer antiepileptik ilaç uygulanması gerekmektedir. İki monoterapi ile nöbetler kontrol altına alınamazsa ikili kombinasyon tedavisine geçilmelidir.

Epileptik nöbetler hastaların %50-90'ında tek ilaçla tam olarak kontrol altına alınmasına rağmen bazı hastalarda ikili kombinasyon tedaviden fayda görülmektedir. Antiepileptik ilaçlar farklı mekanizmalarla etki ederek nöbet oluşumunu engellemektedir:

1-Voltaj bağımlı iyon kanalları üzerinden

2-Gama aminobutirik asid (GABA) bağımlı inhibitör nörotransmitterleri arttırarak

3- Eksitator aminoasid olan glutamatın reseptörünü bloke ederek ya da direkt olarak

glutamatın salınımını inhibe ederek etki ederek

4-Karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek

5-GABA transaminazı inhibe ederek

Kullanılan antiepileptik ilaç ile nöbetlerin kontrol altına alınamamasının en önemli nedenleri; epilepsinin yanlış sınıflandırılması, ilacın uygun dozda kullanılmaması, ilaca dirençli nöbetin varlığı ve epileptik olmayan nöbetlerin epilepsi olarak değerlendirilip tedavi edilmesidir (168).

Rasyonel polifarmasinin prensibi etki mekanizmaları farklı olan ilaçların kombine edilerek kullanılması yönündedir (169). İlk nöbette nörolojik muayene ve EEG bulguları normale ve ailede epilepsi öyküsü yoksa %75 oranında ikinci nöbet geçirmediğinden bu hastalara tedavi başlanması önerilmemektedir (170).

İlk epileptik nöbetten sonra, özellikle tonik-klonik nöbet varlığında nöbetlerin tekrarlama riski % 23-71 arasında değişiklik göstermekteyken (171), ikinci ve üçüncü nöbetlerden sonra tekrarlama riski % 75'e kadar yükselmektedir (172). Aşağıdaki tabloda antiepileptik ilaçların kullanıldığı nöbet tipleri listelenmiştir (173).

Tablo 8. Antiepileptik ilaçların kullanıldığı nöbet tipleri

Antiepileptik İlaç	Etkin olduğu nöbet tipi
Benzodiazepinler	Geniş spektrum
Etosüksimid	Absans
Felbamat	Geniş spektrum
Fenitoin	Fokal, Jeneralize tonik- klonik
Fenobarbital	Fokal, Jeneralize tonik- klonik
Gabapentin	Fokal, Jeneralize tonik- klonik
Karbamazepin	Fokal, Jeneralize tonik- klonik Lakozamid Fokal
Lakozamid	Fokal
Lamotrijin	Jeneralize tonik- klonik, Absans
Levetirasetam	Fokal, Jeneralize tonik- klonik, Miyoklonik
Okskarbazepin	Fokal, Jeneralize tonik- klonik
Tiagabin	Fokal
Topiramet	Geniş spektrum
Valproat	Geniş spektrum
Vigabatrin	Fokal, Epileptik Spazm
Zonizamid	Fokal, Jeneralize tonik- klonik, Miyoklonik

Epilepsi tipine göre değişmek üzere olguların %5-30'unda çeşitli kombine antiepileptik ilaçlar kullanılmasına rağmen nöbetler devam etmektedir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan dirençli grupta yer alan hastalara diğer cerrahi ve alternatif tedavi yöntemleri için değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.4.2 Epilepsi Cerrahisi

Epilepsi cerrahisinin amacı, nöbetlerin önlemek veya azaltmak, AEİ sayısını azaltarak yan etkileri önlemek ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Medikal tedaviye dirençli epilepsi varlığında ve cerrahi yöntemle tedavi edilebilir epilepsi sendromu varlığında hastalar cerrahi tedavi için değerlendirilir.

Cerrahi Tedavi Edilebilen Sendromlar (118)

- 1- Temporal lob epilepsi-Meziyal Temporal Lob Epilepsi
- 2- Kortikal gelişim anomalileri(KGM)
- 3- Tümörler
- 4- Vasküler Malformasyonlar
- 5- MR-negatif epilepsiler
- 6- Geniş kortikal gelişimsel/genetik/otoimmün veya hipoksik epilepsiler

Tablo 9. Çocuklarda, ilaca dirençli nöbetlerle seyreden ve cerrahi tedaviden fayda görebilen etyolojik faktörler ve epileptik sendromlar (174)

Sendromlar	Hemisferik Sendromlar	KGM	Tümörler	Diğer
Landau-Kleffner Sendromu Lennox-Gastaut Sendromu Ohtahara sendromu West Sendromu	Sturge Weber Sendromu Rasmussen ensefaliti Hemimegalensefali	FKD Tüberoskleroz Heterotopi Polimikrogiri	DNET Ganglioglioma Hipotalamik Hamartom	MTS

Cerrahiye uygun hastaların önemli kısmını TLE'leri oluşturmaktadır ve hastaların yaklaşık %60-80'inde cerrahi sonrası tam nöbet kontrolü sağlanılmaktadır. Epilepsi cerrahisinin etkinliği epileptojenik odağın doğru belirlenmesine bağlıdır. Epileptojenik odağın tespiti için cerrahi öncesi, iktal semiyolojinin öğrenilmesi, interiktal elektroensefalografi VEM , MRG, SPECT, NPT yapılması gereken minimum tetkiklerdir ve gereklilik halinde fMRG, MRS, invaziv monitorizasyonu yapılmalıdır.

2.4.2.1 Cerrahi öncesi uygulanan tetkikler

- **Zorunlu olarak yapılması gereken inceleme yöntemleri**
- Detaylı anamnez, fiziksel ve nörolojik muayene
- Elektrofizyolojik incelemeler (Uzun süreli Video-EEG monitorizasyonu)
- Yüksek çözünürlüklü Kranial MRG
- Nöropsikolojik değerlendirme (NPT)
- **İhtiyaç duyulduğunda yapılan ek inceleme yöntemleri**
- Pozitron Emisyon Tomografisi (İnteriktal PET)
- İnteriktal SPECT, İktal SPECT
- Fonksiyonel Kranial MRG
- Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)
- MEG (Magnetoensefalografi)
- WADA testi.

2.4.2.1.1 Noninvaziv olarak değerlendirilen incelemeler

Kranial MRG

Epilepsi protokolüne uygun yapılan MRG aşağıdaki özellikleri içermektedir (175,176).

- MRG cihazının görüntü çözünürlüğünün iyi olması gereklidir en az 1.5 T olmalıdır.
- Hem T1 ve hem de T2 ağırlıklı sekanslarla birlikte koronal, aksiyel ve sagittal kesitler elde edilmelidir. FLAIR sekansının eklenmesi MTS, küçük tümör, vasküler malformasyonlar gibi lezyonların saptanmasında duyarlılığı artırır.
- Temporal lob patolojilerini uygun şekilde görüntülenmesi için, görüntüler hipokampus uzun eksenine dik olan oblik koronal planda yapılmalıdır.
- Maksimal kesit kalınlığı 4-5 mm'yi geçmemelidir ve kortikal gelişim malformasyonların ayırt edilmesi için kesit kalınlığı, ideal koşullarda 1.5 mm veya daha az olmalıdır.
- Yapılan MRG incelemesinde lezyon saptanmışsa, kontrast tutulumu lezyon tipinin ayırt edilmesine yardımcı olur.
- İki yaşımdan daha küçük çocuklarda, kortikal displazi gibi belirli lezyonların saptanması gelişmekte olan miyelinizasyondan etkilendiği için, farklı MRG sekanslarına ihtiyaç duyulur ve miyelinizasyon paterni değiştikçe lezyon görünür veya kaybolabilir, muhtemel kortikal gelişim malformasyon alanlarının göstergesi olarak "artmış miyelinizasyon" şeklinde görülebilir veya daha büyük yaşlarda yapılan incelemelerde kaybolabilir.
- Yapılan görüntüleme epilepsi ile ilgili anormallikleri ayırt etmede tecrübeli bir nörolog tarafından gözden geçirilmelidir ve görüntülerin raporlanması sistematik bir yaklaşım içermelidir.

Uzun süreli Video-EEG monitorizasyonu

Epilepsi tanısının konması,tanının kesinleştirilmesi,sınıflandırılması, nöbet başlangıç odağının araştırılması ve hastaların izlenmesinde EEG kolay ve ucuz bir yöntemdir.

Uzun süreli video-EEG monitörizasyonunun avantajı, özellikle uykuda EEG incelemesinin yapılabilmesi, otomatik diken dalga analizi, EEG kayıtları ile birlikte eş zamanlı video kayıtlarının yapılmasıdır.

Video/EEG (VEEG) Monitorizasyonun amacı (177).

1. Nöbetlerle eş zamanlı EEG'leri inceleme,
2. Epilepsi nöbetlerini sınıflamak,
3. Epilepsi ile karışabilen psikojen nöbet, senkoplar, hareket bozukluklarının ayırt edilmesinde

4. Uyku bozuklukları gibi epileptik olmayan nöbetleri ortaya çıkarmak,

5. Cerrahi aday ise nöbet başlangıç alanını saptamak veya intrakranyal elektrotların nereye yerleştirileceğine karar vermek,

Endikasyonları (178,179).

1. Epilepsi nöbetlerinin diğer paroksizmal olaylardan ayırt edilmesi,

2. Epilepsi nöbetlerinin sınıflandırılması,

a. Nöbet sıklığının belirlenmesi,

b. İktal-interiktal EEG özelliklerinin belirlenmesi,

c. Epileptiform EEG örneklerinin tanımlanması,

d. Nöbetlerin spesifik tetikleyicilerinin tespiti,

e. Epileptiform deşarjların davranışsal sonuçlarının tanımı,

3. Epilepsi sendromlarının tanımlanması,

4. Epilepsi cerrahi adaylarının belirlenmesi,

5. Tedavi değişikliği ya da tedaviyi yönlendirme

Uzun süreli video-EEG monitorizasyon, uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre takılan skalp elektrotlarla ve 32 kanallı bir EEG cihazıyla yapılmaktadır ve bazı gerekli durumlarda anteromezital temporal bölgeden kayıt elde etmek için sfenoidal elektrotlar da eklenmektedir. Monitörizasyon süresince nöbetlerin ortaya çıkması için

ilaçlar kontrollü olarak azaltılıp kesilir. Monitorizasyon süresi saatlar, haftalar arasında değişiklik gösterir. Amaç en kısa sürede yeterli sayıda ve kaliteli kayıt alınmasıdır. Ailenin tariflediği tek tip nöbeti olan hastalarda iyi kalitede kaydedilmiş, tek bir tipik nöbetin kaydı da yeterli olabilmekle birlikte genellikle en az 3 nöbet kaydı alınana kadar monitorizasyona devam edilmesi önerilir (180).

Kaydedilen nöbetlerde interiktal, iktal ve postiktal davranışlar EEG bulguları ile birlikte değerlendirilerek nöbet odağı hakkında bilgi edinilir. Elde edilen veriler gözden geçirilerek, klinik semiyoloji ve nöbet odağının lokalizasyonu ve lateralizasyonuna karar verilir.

Fonksiyonel MR

Cerrahi öncesi motor, verbal vizüel kortekslerin haritalanmasında kullanılan bu yöntem sayesinde oluşabilecek defisitler hakkında bilgi sağlanmaktadır. Sol ekstraparal lob epilepsili (ETLE) olan hastalarda %25 oranında yanlış lateralizasyon saptanmaktadır.

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

Manyetik rezonans spektroskopi yönteminin temel prensibi spesifik beyin metabolitlerinin non invazif olarak ölçümlerine dayanır. MRS epileptojenik alandaki metabolik değişikliklere karşı oldukça hassastır ve bu alanda genellikle azalmış N-Asetil aspartat (NAA), artmış kolin (Cho), kreatinin (Cr) ve Myoinositol (MI) sinyali elde edilir. MRS tek başına nöbet odağını lokalize ve lateralize etmek için kullanılmaz. Proton MRS, TLE''de metabolik disfonksiyonun lateralize edilmesinde yararlı olabilir, fakat genellikle bilateral temporal anormallikler görülür.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron yayan izotoplar kullanılarak bölgesel veya fokal serebral aktiviteyi görüntüleyen fonksiyonel önemli bir interiktal tanı yöntemidir. PET'in tipik bulgusu epileptojenik odak ile uyumlu hipometabolizma alanının bulunmasıdır ancak epileptojenik zon dışında daha geniş alanlara yayılabilir. EEG ile temporal lobdan kaynaklandığı saptanan nöbetlerle iyi korelasyon gösterir. Temporal lob epilepsili hastaların yaklaşık %70' inde interiktal PET çalışmalarında temporal lob hipometabolizması izlenirken, ekstraparal epilepsili hastalarda ise interiktal PET'in duyarlılığı %33- 65 arası değişiklik göstermektedir.

Tek Foton Emisyonlu Bigisayar Tomografi (SPECT)

Epilepsi cerrahisi öncesi interiktal ve iktal uygulanan bu yöntemde,MRG'de bazı serebral anomalileri göstermede yetersiz kaldığı durumlarda,PET ve SPECT gibi fonksiyonel görüntüleme tekniklerini kullanmak gerekebilir. Epileptojenik alanlarda interiktal dönemde hastaların %70'inde PET ile hipometabolizma ile uyumlu bulgular saptanırken, SPECT bu alanlarda artmış kan akımını göstermektedir. İktal dönemde uygulanan SPECT çalışmalarında ise epileptojenik odakla uyumlu hipoperfüze alanlar izlenmektedir.

Nöropsikolojik testler (NPT)

Epilepsi hastalarında nöbetlerinin tipi,süresi ,sıklığına,nöbet başlangıç yaşına, yüksek dozda politerapi şeklinde AEİ'lerin kullanımına bağlı olarak kognitif fonksiyonlarda bozulma görülmektedir.

Epilepsi cerrahisi öncesi yapılan nöropsikolojik testler sayesinde kognitif tutulumun varlığı ve derecesini saptamak,nöbet odağının lateralize-lokalizasyonunun belirlenmesinde yardımcı olmak ve cerrahi sonrası kognitif durum ile ilgili öngörü imkanı sağlamaktadır.Bu yöntem sayesinde bellek,dil,dikkat,görsel ve mekansal kognitif alanlar değerlendirilir. Epilepsi hastalarında epileptik odakla bağlantılı olarak bir ve ya daha fazla kognitif işlevler bozulabilir.Bellek etkilenmesi en çok Temporal lob epilepsisinde görülmektedir. Bellek etkilenmesi dışında kronik TLE' sinde dil ve yürütücü fonksiyonlarda da bozulma gösterilmiştir. Sağ temporal lob epilepsili hastalarada görsel-mekansal işlevlerde, sol TLE'li hastalarda ise sözel bellek etkilenmesi görülmektedir. NPT sonucu diğer uygulanan noninazif tetkiklerle uyumsuzluk göstermesi halinde hasta tekrar değerlendirilmeli,gereklilik halinde İnvazif monitoriazsyon ve WADA testi gibi invazif yöntemler uygulanmalıdır.

Magnetoensefalografi: (MEG)

Bu yöntemin temel prensibi internöronal elektriksel akımların yarattığı magnetik alanların kayıtlanmasına dayanır. MEG duyuşal ve visuel korteksin fonksiyonel lokalizasyonunda ve cerrahi öncesi epileptik fokusun lokalizasyonu amacıyla hem iktal, hem de interiktal olarak uygulanabilen yöntemdir.Genellikle epileptiform deşarjların odağını tespiti üzere EEG ile birlikte uygulanmaktadır.

2.4.2.1.2 Cerrahi öncesi uygulanan İnvazif tetkikler

Noninvazif yöntemlerle nöbet odağı lokalize ve lateralize edilemediği, non-invazif yöntemlerle elde edilen veriler (örneğin yüzeysel EEG ve nörogörüntüleme bulguları arasında uyumsuzluk) arasında uyumsuzluk bulunan vakalarda invaziv incelemeler (invazif monitorizasyon, kortikal haritalama ,WADA testi) yapılmaktadır

İnvazif monitorizasyon

İnvazif monitorizasyon aşağıdaki durumlarda gereklidir.

- Epleptojenik odağın kritik (elequent) kortekse çok yakın olduğu kortikal haritalanmaya ihtiyaç duyulduğu durumlarda
- İnvazif olmayan yöntemlerle epileptojenik alanın lokalize ve lateralize edilemediği durumlarda,
- Nörogörüntüleme normal olmasına rağmen elektrofizyolojik tetkik ve nöbet semiyolojisi lokalizasyon verdiği durumlarda,
- İnvazif olmayan elektrofizyolojik tetkiklerle saptanan epileptojenik odağın nörogörüntüleme tetkiklerindeki lezyon ile uyumsuz olduğu durumlarda,
- Multipl lezyon ve/veya multifokal interiktal deşarjları olup ameliyat edilebilir tek bir epileptojenik odağı bulunan durumlarda,
- Neokortikal lezyonel epilepsilerde (özellikle kortikal displazilerde ve displazi dışı geniş lezyonlarda), görüntüleme çalışmalarının ötesine taşan epileptojenik odağı ve rezeksiyon sınırlarını belirlenmesi gereken durumlarda,

İnvazif monitörizasyonun avantajları :

Bu yöntemle elde edilen kayıtlar yüzeysel kayıtlara göre daha iyi rezolüsyonludur, artefaktlar minimumdur ve daha sensitiftir. Genellikle intrakranyal kayıtlamalarda görülebilen epileptiform deşarjlar, yüzeysel deri EEG'sinde görülmezler ve invazif yöntemle elde edilen epileptiform deşarjların amplitütleri saçlı deri EEG'sinden elde edilenlere göre daha büyüktür.

Periventriküler nodüler heterotopiler, sulkus derinlerinde yerleşmiş lezyonlar gibi derinde yerleşmiş lezyonlardan kaynaklanan epileptojenik odağın

değerlendirilmesinde intrakranyal kayıtlamalar saçlı deri EEG'sinden üstünlük oluşturmaktadır.

İnvazif monitörizasyonun dezavantajları:

İntrakranyal kanama, infeksiyon, beyin ödemi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. İnvazif monitörizasyonda yalnızca belirlenen alanlardan kayıt alınabilmektedir ve eğer yerleştirilen elektrotlar epileptojenik odağı tam olarak kapsamamışsa ve ya yanlış alana yerleştirilmişse odağın saptaması mümkün olmayacaktır.

İnvazif monitorizasyonda subdural strip ve grid elektrotlar, epidural peg elektrotları, foramen ovale elektrotları, stereotaksik implante edilmiş derin elektrotlar kayıt alanına göre uygulanmaktadır.

Fonksiyonel haritalama

Primer konuşma, motor veya duyu korteksinin rezektif uygulama sırasında zarar görmemesi amacı ile önceden belirlenmesi temeline dayanan bu yöntemde subdural strip ve ya grid elektrotlar bipolar elektriksel uyarılarla uyarılarak (kortikal stimülasyon) konuşma, motor ve duysal fonksiyonlar ile ilgili bilgi elde edilebilir. Güvenli rezeksiyon sınırı tespit edilir ve böylelikle bu hassas alanlarda veya komşuluğunda yerleşmiş lezyonların çıkarılması durumunda bu alanların zarar görmemesi sağlanır.

İntraoperatif ve ya ekstraoperatif olarak yapılan bu yöntemde grid, strip elektrotlar ile hastanın belirti ve bulguları çıkıncaya kadar uyarılır, böylece epileptojenik alanın fonksiyonel alanlarla olan ilişkisi ortaya çıkarılır.

WADA testi

İnvazif tetkiklerden biri olan WADA testi (İntrakarotid amital testi) karotis artere kısa etkili bir barbitürat olan amital enjeksiyonu yapılarak dil ve bellek fonksiyonlarının lateralizasyonunun saptanması amacıyla kullanılır.

Cerrahi öncesi bellek ve dil işlevlerinin hangi hemisfere lateralize olduğu ve cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek lisan ve bellek kusurları hakkında bilgi edinmek amaçlanmaktadır. Epilepsi cerrahisi öncesi rutin olmayan bu inceleme özellikle sol el dominansı varlığı, NPT'de epileptik alan ile ters taraflı veya bilateral materyal spesifik

bellek bozukluğunun varlığı, kognitif işlevlerin normal olması ve epileptik odağın lateralizasyonla ilgili şüpheli durumlarda test uygulanır.

2.4.2.2 Epilepsi cerrahisinde uygulanan yöntemler

2.4.2.2.1 Rezektif cerrahi yöntemleri

- a) Temporal lob cerrahisi
- b) Ekstratemporal neokortikal rezeksiyon
- c) Lezyonektomi
- d) Multilober rezeksiyon
- e) Hemisferektomi/hemisferotomi

2.5.1.2 Palyatif cerrahi yöntemleri

- 2) Palyatif cerrahi yöntemleri:
 - a) Korpus kallozotomi
 - b) Multipl subpial transeksiyon
 - c) VNS (Vagal sinir stimülasyonu)

Rezektif cerrahinin amacı ; lezyonlu ve lezyonsuz vakalarda epileptojenik alanın saptanması, fonksiyonel defisit yaratmadan çıkarılabilecek bölgenin sınırlarının belirlenmesi ve buna uygun cerrahi yöntemin uygulanmasıdır.

Rezektif epilepsi cerrahisi sonrası nöbetsizlik oranları TLE’de %60-90, ETL’de %45-66 arasında değişmektedir (181). TLE’de lezyonektomi, anterior temporal lobektomi ile birlikte amigdalohipokampektomi veya selektif amigdalohipokampektomi cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

Cerrahi sınır tam olarak belirlenemeyen, rezektif cerrahiye uygun olmayan (diffüz, multifokal ya da her iki hemisferden başlayan), hastalar için fonksiyonel/palyatif cerrahi yöntemler uygulanır.

Fonksiyonel/palyatif cerrahinin amacı nöbeti ortadan kaldırmak değil, sekonder jeneralizasyonu önlemek, nöbet şiddet ve sıklığı ile antiepileptik ilaçları azaltarak hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir.

Atonik/ tonik düşme atakları için CC, (182,183) dirençli fokal epilepsi ve Lennox-Gastaut Sendromu için VNS buna örnektir (184,185).

Anterior temporal lobektomi (ATL)

Genellikle dominant olmayan hemisferde anterior temporalden 6 cm posteriora; dominant hemisferden ise 4cm posteriora uzanan anteromedial temporal lob rezeksiyonu yapılır ve lateral rezeksiyonun akabinde amigdala, hipokampus, parahipokampal girus, unkus ve fuziform girus rezekte edilir.

Selektif Amigdalohipokampektominin nöropsikolojik sonuçlarının daha iyi olması ve görme alanı defekti açısından daha az riskli olmasına rağmen, hipokampal skleroza eşlik eden dual bir patoloji varsa hastalara ATL uygulanmasının nöbet kontrolü açısından daha etkili olduğu görülmüştür ve bunun sebebi ATL'de anterolateral temporal neokorteks rezeksiyonunun yapılmasıdır. ATL sonrasında görme alanı defekti, enfeksiyon ve dominant hemisfer hasarına bağlı verbal hafıza kaybı gibi komplikasyonlar görülebilir.

Selektif Amigdalohipokampektomi (SAH)

SAH, ATL sonrası gelişen nöropsikiyatrik komplikasyonları önlemek amacıyla uygulanan anterolateral temporal neokorteksi muhafıza ederek yalnızca mezial temporal yapıların (amigdala, hipokampus ve parahipokampal girus) rezekte edildiği bir yöntemdir. Bunun yanısıra SAH daha az görme alanı defektleri riski taşımaktadır.

Lezyonektomi

Cerrahi ile tedavi edilebilen lezyonel epilepsi sendromları genel olarak aşağıdaki gibidir: (186)

1. MTLES (Hipokampal skleroz)
2. Neoplastik lezyonlar, Nöronal ve glial neoplaziler: Gangliogliom, (DNET), glial neoplaziler

3. Gelişimsel malformasyonlar:Kortikal gelişimsel bozukluklar (KGM),fokal kortikal gelişimsel bozukluklar(FKD),periventriküler heterotopi,polimikrogiri (PMG) ,şizensefali tüberoskleroz, hipotalamik hamartom

4. Vasküler lezyonlar

5. Kronik enflamatuvar fokal lezyonlar

6. Fokal ensefalomalaziler

7. Büyük hemisferik lezyonlar: Rasmussen ensefaliti, Hemimegalensefali ,Hemikonvülziyon-hemipleji-epilepsi sendromu.

Neoplaziler, kortikal displazi, MTS ve vasküler patolojiler,çocukluk çağının temporal patolojileri arasında yer almaktadır. Neoplaziler en sık görülen patolojik tanıdır . Temporal lob tümör patolojileri arasında en sık düşük ‘grade’li glial tümörlerle birlikte DNET ve gangliogliomalar yer almaktadır.Yapılan bir çok çalışmada neoplazi rezeksiyonlarından sonra nöbetsizlik oranının %72-92 oranında olduğu ve bu oranın diğer patolojilerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (187,188). Tümör rezeksiyon boyutu nöbetsizlik haline etkisi olan fakörlerden birisidir.

Ekstratemporal lezyonektomi

Ekstratemporal lezyonektomi, frontal, paryetal, oksipital ve insüler bölgeye ait lezyonların rezeke edilmesidir. Eloquent’ (Görsel, işitsel, primer motor korteks ve konuşma alanı) alanlar nedeniyle, epileptojenik alanın tamamen rezeke edilmesinde zorluklar yaşanabilir. Ekstratemporal lezyonektomi, epileptojenik alanın tamamen çıkartılmasıyla birlikte, rezeksiyona bağlı ortaya çıkanbilecek nörolojik komplikasyonların oluşmasını engelleyebilmektir.İntraoperatif ECoG ve invazif monitörizasyon yöntemlerinin kullanılması ‘eloquent’ alanın tesbiti için gereklidir.Bu zorluklardan dolayı ekstretemporal epilepsinin ameliyat sonrası başarı sonuçları temporal lob epilepsilerine göre daha kötüdür.

Altta yatan patolojiye bağlı 3 ana sınıfta özetleyebiliriz.

1. Lezyonel: (sekonder iskemi, travma, tümör vs.)

2. Gelişimsel: Kortikal gelişim malformasyonları (KGM)

3. Non-lezyonel: MRG negatif epilepsiler.

Beyin tümörleri, ETLLE için cerrahi uygulanan hastaların %15-30'unu oluşturur. Diğer lezyonlarla karşılaştırıldığında tümörlerde postoperatif prognoz daha iyidir (%66-82 nöbetsizlik oranı).

Çocuklarda ekstratemporal kaynaklı epilepsi sendromları, temporal bölgeye kıyasla daha sık görülmektedir (189). Çocuklarda uygulanan bu yöntemin başarısı %56 ile 68 arasında değişmektedir (189,190).

Multilober rezeksiyon

Lezyonun bir lobdan daha geniş alan kapladığı nörolojik fonksiyonları kısmen korunmuş ve medikal tedaviye dirençli nöbetleri olan vakalarda uygulanan yöntemdir (191). Hemisferik kortikal displaziler ve Sturge-Weber sendromu, tümör ve diğer patolojilere bağlı gelişen dirençli nöbetleri olan hastalarda uygulanmakla birlikte lezyonun/lezyonların tek hemisfere lateralize olması gerekmektedir.

Hemisferektomi/hemisferotomi

Bir hemisferin santral sinir sistemi ile ilişkisinin kesilmesi temeline dayanan Hemisferektomi özellikle pediatrik yaş grubu ilaca dirençli katastrofik epilepsi grubunda epilepsilerinde erişkinlere oranla çok daha sık kullanılan yöntemdir.

Tek taraflı olarak bir hemisferi etkileyen prenatal vasküler olay, Sturge-Weber, hemimegalensefali, diffüz kortikal displazi, Rasmussen ensefaliti, pasif ventriküler dilatasyonun mevcut olduğu serebral palsi ve post-travmatik porensensefali olgularında uygulanan yöntemdir.

Hemisferektomi uygulanan hastaların yaklaşık yarısında tam nöbet kontrolü sağlarken, %30-40'ında kısmi nöbet kontrolü sağlamaktadır (192). Hemisferotomi ise bir hemisferin majör bir rezeksiyon yapılmaksızın tam diskonneksiyonunun sağlandığı yöntemdir ve hemisferektomiye göre daha az komplikasyon izlendiği için daha yaygın kullanılmaktadır. Bu yöntem tecrübesi yüksek ekip tarafından uygulandığı zaman tam nöbetsizlik oranı %80'lere kadar ulaşmaktadır. (193)

Mutipl subpial transeksiyon

MTS yönteminde kortikofugal lifler korunurken, kortikokortikal lifler kesilmektedir ve böylelikle nöbet aktivitesi önlenmektedir.

Teknik olarak künt bir dissektör ile 5mm'lik aralıklarla girusun uzun eksenine paralel olacak şekilde, 5-7mm'lik vertikal kesiler yapılarak nöbetin 'eloquent'(primer motor, konuşma ,duyusal korteks)sahadan kaynaklandığı düşünülen hastalarda, tek başına, ya da lezyonektomiye ek olarak, diskonneksiyon alanını arttırmak amacıyla kullanılabilen bir yöntemdir. Ayrıca Epilepsia partialis continua, Landau-Klefer sendromu, ve fokal nöbetlerde kullanılmaktadır.

Korpus kallozotomi

Korpus kallozum, her iki hemisferin birleşmesini sağlayan en büyük kommisural yoldur. Teorik olarak korpus kallozumun (özellikle anterior 2/3 liflerinin) kesilmesi ile her iki frontal ve temporal loblar arasındaki iletişimi engellenmektedir (194) ve teorik olarak fokal başlangıçlı nöbetlerin sekonder jeneralizasyonunu önler (195).

Medikal tedaviye dirençli Lennox-Gastaut sendromu, infantil spazmlar, multipl bağımsız odaklara sahip sekonder jeneralize olgularda nöbet sayısından ziyade nöbet özelliğini değiştirme ve sekonder jeneralizasyonu önlemede yarar sağlamaktadır. Kallozotomi sonuçları, rezektif cerrahi sonrası kullanılan nöbet varlığı ve sayısına yönelik değerlendirilmelerden farklı olarak , nöbet sayısında azalma, kullanılan AEİ sayısında azalma, dikkat artışı, davranış bozukluklarında düzelme, düşme ve yaralanmaların azalması gibi yaşam kalitesini artıran, ailelerin yükünü azaltan faktörlerle değerlendirilmektedir (195,196).

Bu yönde değerlendirilmelerde olguların yarısından fazlasında tatmin edici bir yarar sağlanılmaktadır.Korpus kallozotomi(tek taraflı ihmal, mutizm ve motor koordinasyon bozukluklarını içeren) diskonneksiyon sendromunun ortaya çıkmasına neden olabilir (197). .

Vagal Sinir Stimülasyonu (VNS)

Rezektif cerrahiye uygun olmayan (diffüz, multifokal ya da her iki hemisferden başlayan) rezektif cerrahi yapılmasına rağmen nöbet sıklığında azalma sağlanamayan

ve medikal tedaviye dirençli nöbetlerde alternatif yöntem olarak kullanılan VNS'nin nöbet supresyon etkisinin mekanizması tam bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda birkaç mekanizma ileri sürülmüştür:

1.VNS'nin inhibitör nörotransmitterleri arttırarak ve eksitator nörotransmitterleri azaltarak antiepileptik etki yaptığı düşünülmektedir.

2.VNS'nin preiktal dönemi engellediği ve nöbetlerin öncesinde beyin aktivitesinde oluşan düzensizliği azalttığı da düşünülmektedir (198).

3.VNS' nin talamus ve talamokortikal yollar üzerinde sinaptik aktiviteyi arttırdığı, kortekste oluşan senkronize sinaptik aktiviteyi azalttığı görülmüştür. Bunun yanısıra hipotalamus, insula, santral otonomik sistemde sinaptik aktiviteyi arttırdığı saptanmıştır. Amigdala ve hipokampusta yani limbik sistemde ise sinaptik aktivitede azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Son olarak VNS' nin norepinefrin ve seratonin düzeyini serebral alanlarda arttırdığı saptanmıştır (199,200).

Bu yöntemin temel mekanizması göğüs kafesine yerleştirilen bir jeneratörden sol servikal vagus sinir yoluyla beyine elektrik akımı gönderilmesine dayanır. Genellikle yapılan çalışmalarda olguların üçte birinde nöbet sıklığında %50'den fazla azalma, üçte birinde %30-50 arası azalma gözlenir ve üçte birinde ise tedaviye yanıt alınmadığı bildirilmiştir (201).

Zamponi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Lenox –Gastuat ve medikal tedaviye dirençli şiddetli düşme ataklarıyla seyreden multipl odaklı epilepsilerde VNS'in etkisi araştırılmıştır.

Yapılan bu araştırmanın sonucunda ilk 6 ayda nöbetlerin % 41,birinci yılda %50 ve üçüncü yılda %54 azaldığı bildirilmiştir (202).Dravet sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada nöbetlerin sıklığının ve şiddetinin azaldığı görülmüştür (203).

Etkinlik çalışmalarında nöbet sıklığında azalma hemen her zaman birincil hedef olarak belirlenmiş olmakla birlikte antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımında azalma yaşam kalitesinde artış ve interiktal epileptiform deşarj sıklığında azalma da ikincil hedef olarak değerlendirilmiştir. İED sıklığında azalma da nöbet sıklığında azalmadan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır.Yalnızca nöbetlerde sayıca azalma ile birlikte İED kümelerinin sayıca sıklığı da azalmıştır (204).Politerapiden ziyade monoterapi ve VNS birlikteliği ilaca bağlı toksik organ reaksiyonu, ve kognitif etkilenimi de

azaltmaktadır. Ek olarak gebelik süresince kullanılmasında kontraendikasyon bulunmamaktadır (205). Uzun dönem takipli çalışmalarda VNS'in nöbet sıklığı ile birlikte hastaların sakatlık oranlarındaki azalma, status epileptikus nedeniyle hastanede yatış süreleri, uygulandığı yıllar içerisindeki nöbet sıklığında giderek kümülatif azalma gibi değişkenler üzerine olumlu etkileri vurgulanmaktadır (206,207).

Ketojenik diyet

Ketojenik diyetin antiepileptik mekanizmalarına ilişkin çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Eski hipotezler ketojenik diyetin etkisinin asidoz dehidratasyon ve artmış keton yoğunluğuna bağlı olduğunu savunurken sonraki hipotezlerde GABA, Glutamat membran potansiyelleri ve nöroprotektif aktiviteler üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüş ve deneysel modellerde çalışılmıştır (208).

Dehidratasyon ve sıvı kısıtlamasının ketojenik diyetin klinik etkinliği açısından önemli olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamakla birlikte iyon kanalları ve nörotransmitter reseptörlerinin işlevini etkileyebilen pH değişikliklerine yol açtığı bildirilmiştir (208). Yapılan çalışmalarda ketojenik diyetin erişinlere kıyasla çocuklarda daha başarılı ve etkin olmasının sebebi, ketonların bu yaş grubunda çok daha hızlı üretilip kullanılmasına ve tedaviye olan uyumda daha az problem yaşanmasına bağlanmaktadır.

Ketojenik diyetin en olası etki mekanizması eksitator (glutamat) ve inhibitor (GABA) nörotransmitter seviyelerinin reseptörleri üzerine olan etkileridir. Yapılan bir çalışmada modifiye Atkins diyetinin dirençli epilepsisi bulunan çocukların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir. (209) Infantil spazmalı olguları içeren bir çalışmada ise ketojenik diyete cevap oranı %76 olarak saptanmıştır (210). Fokal malformasyonların neden olduğu epilepsisi bulunan olguların %61.7'sinin (211) hipoksik iskemik ensefalopatiye bağlı epilepsi gelişen olguların ise %60'ının ketojenik diyete cevap verdiği bildirilmiştir. (212)

Glukoz taşıyıcı 1 (GLUT1) eksikliği, Infantil spazm, Rett sendromu, Subakut sklerozan panensefalit, Jüvenil myoklinik epilepsi (JME), Dirençli status epilepsisi, Absans epilepsisi, Landau-Kleffner sendromu, Tuberoskleroz kaynaklı

epilepsi, Myoklonik epilepsi (Dravet sendromu) Piruvat dehidrogenaz eksikliği, Lenox-Gastuat sendromu gibi çeşitli dirençli epilepsilerde etkin olduğu bildirilmiştir.

Genel kabul gören uygulama KD'yi mevcut AEİ tedavisine eklemek şeklindedir. Orjinal KD, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat diyeti şeklindedir. Son yıllarda Almanya'da ulusal düzeyde önerilmiş olan protokol dışında günümüze kadar henüz uluslararası kabul edilmiş bir özgün diyet protokolu yoktur (213,214).

Klasik KD, diyetteki yağ gramının protein ve karbonhidrat toplam gramına oranı ile hesaplanır. En sıklıkla kullanılan oran, 4 g yağa karşılık 1 g protein ve karbonhidrat şeklindedir (4:1). Temel formül mekanizması enerjinin %90' yağlardan, geri kalanını ise protein ve karbonhidratların toplamından oluşturulmasına dayanmaktadır. Hepatotoksisite riski nedeniyle ketojenik diyet kullanan hastalarda valproik asit tedavisi kontraendikedir. Diyetin kısıtlanması ve yan etkileri bazen kullanımında zorluklara neden olmaktadır. Erken ortaya çıkan komplikasyonlar arasında aspirasyona bağlı lipoid pnömoni, hepatit, akut pankreatit ve inatçı metabolik asidoz görülebilir. Geç ortaya çıkan yan etkiler arasında osteopeni, renal taş, kardiyomyopati, sekonder hipokarnitinemi ve demir eksikliği görülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada geriye dönük olarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Video-EEG Monitorizasyon Ünitesinde 2008-2016 yılları arasında incelenen 252 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların nöbet tipi ve lokalizasyonu Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE 2017) sınıflandırmasına göre belirlendi.

VEM sırasında Skalp elektrotları uluslararası10-20 sistemine göre yerleştirilmekte ve veriler dijital olarak kaydedilmekte, 16-32 kanallı EEG referans montaj, Longitudinal ve Transvers Bipolar montajlar kullanılmıştır. Hasta ile birlikte, kayıt sırasında saptanan nöbet veya atakların daha öncekilere benzeyip benzemediğini teyit amacıyla, yatışı süresince davranış değişiklikleri ve nöbetleri alarm butonuna basarak bildiren bir hasta yakını refakatçi bulundurulmaktadır. Saçlı deriye kolloid kullanılarak elektrotlar yerleştirilir ve gereklilik halinde sfenoid veya anterior temporal elektrotlar da eklenmiştir.

Monitorizasyon süresince nöbetlerin oluşmasını kolaylaştırmak amacıyla ilaçlar kademeli olarak azaltılarak kesilmekte ve nöbet kaydı alındıktan sonra kullandığı ilaçlar aynı dozdan devam edilmektedir. Bazen ailenin tariflediği tek tip nöbet geçiren hastalarda iyi kalitede alınmış tek kayıt yeterli olmakla birlikte kural olarak 3 nöbet kayıt edilene kadar monitorizasyona devam edilmesi önerilmektedir.

Olası epileptik status ortaya çıkması halinde hastaya müdahale edilmesi için ekipman, doktor, hemşire ve EEG teknisyeni kolay ulaşılabilir alanda bulundurulmuştur. Gerekli kayıtlar alındıktan sonra hastanın Video EEG interiktal ve iktal verileri gözden geçirilir, eşzamanlı olarak nöbetin klinik özellikleri ile korelasyon sağlanmıştır.

Böylelikle Video-EEG epileptik nöbetlerin tanısının yanı sıra, epilepsi sınıflamasında, bozukluğun derecesinin değerlendirilmesinde, cerrahi amaçlı yatırılan hastalarda nöbetin kaynaklandığı irritatif alan, iktal başlangıç alanının (odak) lokalizasyonunda, nöbet tipi ile EEG arasında korelasyonun belirlenmesinde ve epileptik olmayan nöbetlerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

Her olgu demografik özellikleri dosya bilgileri üzerinden kaydedilmiştir. Olguların VEM öncesi EEG ve görüntüleme incelemeleri, nöbet özellikleri ve sıklıkları, öz ve soygeçmiş özellikleri, nörolojik muayene, bulguları, kullandıkları ilaç özelliklerine dosyalarından ulaşılmıştır.

EEG incelemelerinde diken, keskin dalga ve diken-dalga kompleksleri, temporal intermitan ritmik delta aktivitesi ve sürekli fokal yavaş aktivite epileptiform anormallikler olarak kabul edilmiştir.(215)

Çalışmada VEM'e yatan hastaların yatış süreleri, yatış sırasında izlenen nöbetler ve nöbet sayıları interiktal ve iktal EEG bulguları raporlarına uygun olarak kaydedildi. Hastaların yatış sırasındaki tanıları (öntanı), elde edilen veriler ışığında taburculuk sonrası yapılan uygulamalar ve tanıda ve nöbet sınıflamasında değişiklik varsa bu yeni tanı (son tanı) ve sınıflama değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken,istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı.Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı metodlar (ortalama,standart sapma) Pearson Chi-Square Test ve Exact Test kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda dirençli epilepsi nedeniyle VEM ünitesine yatırılan 252 hastanın verileri gözden geçirilmiştir.

4.1. Genel Analiz

Çalışmaya alınan hastaların VEM ünitesine yatırılma amaçları

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların VEM ünitesine yatırılma amaçları

Yapılış nedeni	Sayı	%
Epilepsi Cerrahisi	166	65,9
Epilepsi ayırıcı tanı	31	12,3
Teşhis tanı	23	9,1
Epilepsi nöbet sınıflandırması	18	7,1
Tedavi takibi	10	4,0
VNS amaçlı	4	1,6
Total	252	100,0

Çalışmamızda dirençli epilepsi nedeniyle VEM ünitesine, tanı amaçlı 23 (%9,1), Epilepsi ayırıcı tanısıyla 31(%12,3), epilepsi cerrahisi amacıyla 166 (%65,9), tedavi takip amaçlı 10(%4),epileptik nöbetlerin sınıflandırılması amaçlı 18 (%7,1),VNS yapılması amacıyla dört (%1,6) hasta yatırılmıştı ve toplam 252 hastanın verileri gözden geçirildi.

4.1.1. Özgeçmiş ve Diğer Bilgiler

Çalışmamızda dirençli epilepsi nedeniyle VEM ünitesine yatırılan 252 hastanın 130'u (%51.6) kadın, 122'si (%48,4) ise erkek idi. Yaş grubunu incelediğimizde ise çoğunluğu 30-39 (n-100, %39,7) yaş arası hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların çalışmaya alındıkları yaş ortalaması 32.75±10,1 (13- 65 yaş) iken, nöbet başlama yaşı ortalama 13±9.93 (1 ay- 59 yaş) olarak saptandı. Yatış süresi ortalaması 3.2±1,8 (1güne kadar - 9gün) olarak hesaplandı.

176 hastada nöbetle ilişkili risk faktörü ve/veya etyolojik bir sebep bulunmadı, diğer hastaların 11'inde sinir sistemi enfeksiyon öyküsü, yedisinde sinir sistemi

hipoksisi, 24'ünde sinir sistemi travması öyküsü mevcuttu. 252 hastanın 167'sinde (%66,3) febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu.

Hastaların 11'i daha önce sinir sisteminin geçirilmiş değişik etiyojilerine (abse, tm, kavernom ve diğer) bağlı olarak opereydi, altısına daha önce epilepsi cerrahisi, üçüne ise VNS uygulanmıştı.

252 hastanın 180' nin (%71,4) soygeçmişinde epilepsi öyküsü mevcuttu. 252 hastanın 192'si (%76,2) mental olarak normal, 55'i (%21,8) ise mental retardeydi ve diğer hastaların IQ verisine ulaşamadı. Yapılan nörolojik muayenede 204 hastada özellik izlenmezken, 36 hastada patolojik muayene bulgusu vardı ve geri kalan 10 hastanın muayenesi kayıtlarda bulunamadı, iki hastanın muayenesi kooperasyon zorluğu nedeniyle yapılamamıştı.

Tüm hastaların 225'i (%89,3) iki ve üzeri, 23'ü (%9,1) bir AEİ almaktaydı, geri kalan dört hastada ise ilaç kullanımı yoktu. Hastaların 59'u (%23,4) psikiyatri bölümünden de takipliyken, geri kalan 193 (%76,6) hastanın ise psikiyatri takibi yoktu. 54'ü (%21,4) antipsikotik ilaç kullanmaktayken geri kalan 198(%78,6) hastanın ise psikotrop ilaç kullanımı yoktu.

4.1.2 Vem öncesi nöbet sıklığı

121(%48) hastada haftada 1-2 kez, 61 (%24,2) hastada 1-2/ay, 59 (%23,4) hastada 1-10/gün,11 (%4,4) hastada 1-4/yılda bir sıklığında nöbet izlenmekteydi.

4.1.3.Vem öncesi EEG bulguları

Tablo 11. Tüm hasta gruplarının VEM öncesi EEG veriler.

VEM öncesi EEG bulgusu	Sayı	%
Fokal EA.	93	36,9
Bifokal	22	8,7
Multifokal EA.	9	3,6
Normal	42	16,7
Temel B.E.Y	42	16,7
Ulaşılamadı	20	7,9
Jeneralize E.A	19	7,5
Artefaktlı	5	2,0
Total	252	100,0

B.E.Y.: Biyoelektrik yavaşlama, EA.:Epileptiform aktivite

42 hastanın VEM öncesi EEG bulgusu normal, 42 hastada temel biyoelektrik aktivitede yavaşlama, 9 hastada multifokal, 19 hastada jeneralize, 93(%36,9) hastada fokal, 22 hastada bifokal epileptiform aktiviteler izlenilmekteydi, 20 hastanın verilerine ulaşılamadı, 5 hastada ise EEG artefaktlı olarak sonuçlanmıştı.

4.1.4. VEM interiktal ve iktal verileri

Hastalardan 39'unda (%15,5) interikal bulgu normaldi, 15'inde temel aktivite değişiklikleri,105'inde (%41,7) fokal, 9'unda multifokal, 8'inde jeneralize, 72'sinde (%28,6) bifokal epileptiform aktivite izlenmekteyken,3 hastanın EEG bulgusu ayırt (iki hastada şüpheli epileptiform aktivite,bir hastada ise fokal, jeneralize ayırımı yapılamamıştı) edilememişti.

Tablo 12. Tüm hasta gruplarının VEM interiktal EEG verileri.

VEM interiktal bulgu	sayı	%
Normal	40	15,9
Temel aktivite değişiklikleri	15	6,0
Fokal EA	105	41,7
Multifokal EA	9	3,6
Jeneralize EA	8	3,2
Bifokal EA	72	28,6
Ayırt edilemedi	3	1,2
Total	252	100,0

Tablo 13. Tüm hasta gruplarının VEM İktal EEG verileri

VEM yapılış nedeni	İktal EEG bulgusu	sayı	%
Tanı n-23	Normal. (Psikojen n- 14) (Epileptik n-1)	15	65
	Değerlendirilemedi	1	4,6
	Nöbet olmadı	7	30,4
Epilepsi ayırıcı tanı n-31	Normal (Psikojen n-8) (Epileptik n-1)	9	29
	Lateralize iktal paternler	4	12,9
	Lokalize iktal paternler	8	25,8
	Ayırt edilemedi	2	6,5
	Nöbet Olmadı	8	25,8
Epilepsi sınıflandırılması n-18	Normal(epileptik)	1	5,6
	Lateralize iktal paternler	1	5,6
	Jeneralize iktal paternler	3	16,7
	Lokalize iktal paternler	2	11,1
	Ayırt edilemedi	2	11,1
	Nöbet Olmadı	9	50
Cerrahi lokalizasyon n-166	Normal(epileptik)	7	4,2
	Lateralize iktal paternler	29	17,5
	Lokalize iktal paternler	78	46
	Jenaralize iktal paternler	2	1,2
	Artefaklı	2	1,2
	Lokalize/lateralize edilemedi	30	30
	Nöbet Olmadı	10	6
	İki farklı iktal odak lokalize edildi	8	4,8
Tedavi takip amaçlı n-10	Lokalize n-2	2	20
	Nöbet olmadı	8	80
VNS n-4	Jenaralize	1	25
	Ayırtedilemedi	3	75

Epilepsi ayırıcı tanısı grubunda 8 (%4,4) hastada lokalize, 4 (%4,4) hastada laterize iktal aktivite izlenmişti.Hastalardan biri iktal olarak lokalize veya lateralize edilemese de semiyolojik değerlendirmede fokal epilepsi tanısı almıştı.Bir hastada ise nöbet izlenmiş ama elektrofizyolojik ve semiyolojik değerlendirme sonucunda tanısı kesinleşmemişti.

Epilepsi sınıflandırması amaçlı grupta bir (%0,55) hastada lateralize,iki (%2,2) hastada lokalize iktal ,üç hastada jeneralize iktal aktivite izlenmişti, bir hasta nöbet izlenmiş olmasına rağmen iktal EEG’de epileptik değişiklik saptanmamıştı.Hastalardan ikisi ise epileptik ensefolopati tanısı almıştı

Epilepsi cerrahisi amacıyla yatırılan grupta 78 (%41,9) hastada lokalize, 29 (%15,6) hastada laterize iktal aktivite izlenmiş , 30 hastada ise elektrofizyolojik olarak lokalize /lateralize edilmese de, semiyolojik değerlendirmede 27 hasta fokal ,iki hasta jeneralize epilepsi tanısı almıştı bir hasta ise klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmede lokalize ve lateralize edilememişti.

Aynı zamanda 7 hastada epileptik nöbet izlenilmesine rağmen iktal EEG’de epileptik aktivite izlenmemiş ve 6 hasta semiyolojik olarak fokal epilepsi tanısı almış ,bir hastada ise şüpheli nöbet izlenmesi nedeniyle nöbet sınıflandırılması yapılamamıştı.

VNS yapılması amacıyla yatırılan dört hastanın üçü elektrofizyolojik olarak lokalize ve laterize edilemese de semiyolojik olarak değerlendirmede iki hasta fokal, 2 hasta jeneralize epilepsi tanısı almıştı.

Tedavi takip amaçlı grupta 2 hastada lokalize bulgu izlenmişti,geri kalan 8 hastada nöbet izlenmemişti.

Tüm gruplarda değerlendirildiğinde epilepsi nöbetlerinin 90 (48,3) hastada elektrofizyolojik olarak lokalize, 34 (%18,2) hasta lateralize edilmişti.

4.1.5. VEM öncesi EEG bulguları normal olan hastaların interiktal ve iktal bulgularının karşılaştırılması VEM öncesi ve VEM’de izlenen EEG bulgularının kıyaslanması

Tüm hasta grubunda 252 hastanın 59’unda VEM öncesi EEG bulgusu Normal/Temel biyoelektrik değişiklikler şeklindeydi. VEM sırasında ise bu hastaların 43’ünde patolojik interiktal ve 56 ‘sında patolojik iktal EEG bulgusu izlendi.

4.1.6. İnteriktal FDG-PET incelemesi bulguları ve Kranial MRG verileri

Hastaların 142’ (56,3) sine interiktal PET yapılmış,19’u normaldi, geri kalan 123 hastanın PET bulgularında hipometabolizma saptanmıştır. Kranial MRG’de ise, MTS en sık izlenen patoloji oldu (n-98 %38). Hastalardan 59’ unun (%23,9) MRG’si normaldi, bir hastaya ise yapılmamıştı.

Tablo 13. Çalışmaya alınan tüm hastaların MRG bulgularının alt grupları.

Tüm hasta gruplarının MRG bulguları	sayı	%	Alt grupları
MTS	n-98	39	MTS n-68 Olası MTS n-19 Bilateral MTS n-3 Dual patoloji n-8
FKD	n-13	5,1	13
KGM	n-10	4,0	PMG n-3 Heterotopi n-3 Şizensefali n-1 İki tip KGM n-2
Diğer patolojiler	n-6	2,4	DNET n-2 Gangliogliom n-1 TM diğer n-3
Değişik etyolojik nedenlere bağlı sekel ensefalomalazik lezyon	n-39	15,4	
Diğer geri kalan patolojiler	n-20	7,9	Araknoid kist, demyelinizan lezyon, hemisfer atrofisi, bazal ganglion kalsifikasyonu, serebellar atrofi vb.
Normal	n-59	23,4	
Yapılmamış	n-1	0,4	
Nonspesifik ak madde lezyonları	n-6	2,4	
Total	252	100,0	

4.1.7. VEM’de izlenen nöbetlerin özellikleri

Tüm 252 hastanın 188’inde epileptik nöbet izlenmişti ve. 43 hastada bir nöbet, 145 hastada ise iki ve üzerinde epileptik nöbet izlenmişti ve yatış süresi ortalama $3,2 \pm 1,7$ gün devam edilmişti.

Yine 252 hastanın 205’inde klinik olay izlenmiş,183’inde(%) izlenen nöbet özelliği epileptik,22’sinde (%8,8) psikojenik,beşinde (%2) epileptik+psikojenik ,bir (0,4) hastada hipersomni atağı izlenmişti.

VEM’de en sık fokal başlangıçlı farkındalığın etkilendiği(n-100 %53,2), ikinci sırada fokal başlayıp bilateral tonik klonik(n-38 %20) 18’inde(%9,6) fokal farkındalığın korunduğu nöbet izlenmişti. Hastaların 16’sında fokal başlangıçlı motor belirtili nöbet izlenmişti ama farkındalıkla ilişkili bilgi katıytlarda bulunamadı.(hiperkinetik,tonik vb) Hastalardan birinde jeneralize tonik, üçünde atipik absans nöbeti izlenmişti.

Tablo 14. Çalışmaya alınan tüm hastaların VEM’de izlenen nöbet özellikleri.

VEM’de izlenen Epileptik nöbet özellikleri	Sayı	%
Fokal farkındalığın etkilendiği	100	53,2
Fokal farkındalığın korunduğu	18	9,6
Fokal bilateral tonik,klonik	38	20
Fokal motor	16	8,4
Jeneralize tonik klonik	2	1
Tonik	1	0,5
Atipik Absans	3	1,6
miyoklonik	1	0,5
İki farklı semiyolojik nöbet.	4	2,0
Fokal+Jeneralize	1	0,5
Netleşmedi	4	2,0
Total	188	100

4.1.8. VEM sonucuna göre hastaların son tanısı

VEM sonucunda 14 (%5,8) hastaya PNES tanısı kondu. Bu hastaların 13'ü tanı, biri epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılmıştı.

Hastalardan 11'inin (%4,3) Epilepsi+PNES tanısı aldı ve bu hastaların 10'u epilepsi ayırıcı tanı, biri epilepsi cerrahisi lokalizasyon amaçlı yatırılmıştı.

Epilepsi + hipersomni tanısı bir hastaya kondu ve bu hasta epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılmıştı.

VEM sonucunda, hastalardan 166'sının(%65,6) fokal başlangıçlı epilepsi nöbeti, 2'(%0,8)si fokal + jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetleri, 11'i(%4,3) jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbeti geçirdiği belirlendi. Jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbeti geçirdiği belirlenen hastalardan dördü epileptik ensefalopati tanısı almıştı.

Sonuç olarak Hastalardan 47'sine VEM'in katkısı olmadı, 42 hastada nöbet izlenmediğinden, 5 hastada ise nöbet izlenmesine rağmen izlenen nöbet hakkında tanısal kesin bir yorum yapılamadı. Böylece, VEM tüm hasta gruplarında %81,3 oranında bir etki yaratmıştır.

4.1.9.VEM sonucuna göre yapılan uygulamalar.

Hastalardan dokuzuna VNS yapıldı ,iki hastaya VNS uygulanması kararı alındı, ikisine korpus kallozotomi,64 (%25) hastaya rezektiv cerrahi,18 (%7) hastaya invaziv VEM sonrası cerrahi uygulandı,15 (%5,9) hastaya cerrahi yapılamaz kararı verildi,25 (%9,9) hasta için cerrahi için ileri tetkik edilmesine karar verildi,sekiz hasta cerrahi işlemi kabul etmemişti, 30 hasta ise psikiyatriye yönlendirilmişti.

Tablo 15. Çalışmaya alınan tüm hastalara VEM sonrası yapılmış tüm uygulamalar.

VEM sonrasında yapılmış uygulamalar		
Tüm hasta grupları	sayı	%
Rezektif Cerrahi yapılmış	64	25,4
Tedaviye devam edilmiş	52	20,2
Psikiyatriye yönlendirilmiş	30	12
Cerrahi için ileri tetkik kararı alınmış	25	10,0
İnvaziv monitorizasyon kararı alınmış	18	7,2
İnvaziv monitorizasyon+ Cerrahi yapılmış	17	6,8
Cerrahi yapılamaz kararı verilmiş	15	6,0
Takipsiz	10	4,0
VNS yapılmış	9	3,6
Cerrahiye red etmiş	8	3,2
Kalozotomi yapılmış	2	0,8
VNS kararı alınmış	2	0,8
Total	252	100,0

4.2. Tanı amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

4.2.1. Özgeçmiş ve diğer bilgiler

Bu grupta tanısı net olmayan 23 (%9,1) hastanın verileri incelendi. Hastaların yaş ortalaması 33,13±10,5(16-57), nöbet başlama yaş ortalaması ise 19,9±9,6 (2ay-44 yaş) olarak saptandı.

Ortalama yatış 1.8±1,4 (1 güne kadar-5 gün) gün sürdürülmüştü.

Hastaların büyük çoğunluğu 20-40 (%65,2) yaş, iki (%8,7) hasta 50-59 yaş aralığı, 3(%13) hasta 10-19 yaş aralığındaydı.

Hastalardan 10'unda (%43,5) nöbet sıklığı 1-2 /hafta, altısında (%26,1) ise 1-2 /gün, üç (%12,9) hastada 1-4/yıl, bir (%4,3) hastada 1-2 ay, bir (%4,3) hastada ise gün içinde sık olmaktadır.

Hastalardan biri Sturge Weber sendromu, biri ise Multiple Skleroz tanılıydı, bir hastanın öyküsünde Santral sinir sistemi hipoksisi ve üç hastada travmatik diğer nedenler mevcuttu. Hastaların diğer bilgileri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 16. Teşhis tanı amaçlı yatırılan hastaların özgeçmiş ve diğer verileri

Tehis tanı diğer veriler	Sayı	%
Erkek /Kadın	5/18	34,8/65,2
Soygeçmiş epilepsi var /yok	5/18	34,8/65,2
IQ-MR+/MR-/blinmiyor	1/22	4,3/95,7
AEİ ≥ 2 /1/hayır	10/10/3	43,5/43,5/13
Febril konvülsiyon evet /hayır	1/22	4,3/95,7
Psikiyatrik takipli evet/hayır	7/16	69,6/0,4
Psikotrop ilaç evet /hayır.	8/15	65,2/34,8
Nörolojik muayene patolojik/normal/veriye ulaşamadı/kooperasyon zorluğu nedeniyle yapılamamış	0/20/2/1	0/87/8.7/4,3
Vem öncesi EEG patolojik/normal/ulaşamadı	8/12/3	35/52/13
MRG bulgusu: patolojik/normal /ulaşamadı.	14/18/1	17,4/78,3/4,3

Hastalardan beşi erkek, 18'i kadınlardan oluşmaktaydı.

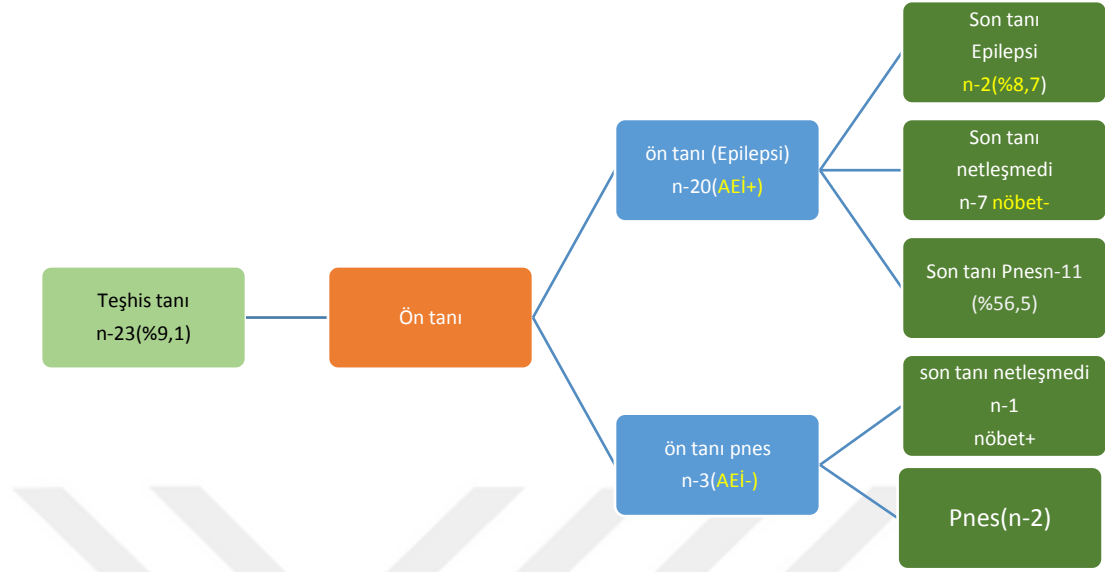
Hastalardan sadece birinde FK öyüsü mevcuttu, diğer 22 hastada ise yoktu.

Hastalardan 20'sinde nörolojik müayene normaldi, iki hastada , kooperasyon zorluğu nedeniyle yapılamamış, bir hastanın ise muayene bulgusu kayıtlarda bulunamadı.

Hastalardan sekizi antipsikotik kullanmaktaydı,

Hatalardan 10'u ≥ 2 , 10'u bir antiepileptik kullanmaktayken, üç hasta ise antiepileptik kullanmıyordu.

Hastalardan beşinde soygeçmişinde epilepsi öyküsü varken diğer 18 hastada yoktu.



Şekil 6. Teşhis tanı amaçlı yatırılan hastaların ön ve son tanıları

4.2.2.VEM öncesi EEG verileri

Hastalardan on ikisinin (%52,2), verileri normal sonuçlanmıştı, üçünde (%13) temel bioelektrik yavaşlama izlenilmişti, birinde (%4,3) multifokal, üçünde fokal (%13) epileptik aktivite saptanmıştı, dört (%17,4) hastanın verilerine ulaşamadı.

4.2.3.İnteriktal EEG verileri ve VEM iktal bulguları

Hastalardan yirmisinin (%87) interiktal EEG'si normal sonuçlanmıştı, birinde (%4,3) bifokal aktivite izlenmiş, iki hastada ise interiktal bulgu tam olarak değerlendirilemedi.

Hastalardan yedisinde (%34) nöbet izlenmemiş, birinde (%4,9) iktal bulgu tam ayırt edilememiş ancak semiyolojik değerlendirmede fokal başlangıçlı epilepsi tanısı almıştı. Diğer bir hastada ise epileptik nöbet izlenmesine rağmen iktal bulgu normal sonuçlanmıştı.

14 (%60,9) hastada ise psikojen nöbet izlendiği için iktal EEG'de epileptik aktivite izlenmemişti.

4.2.4. VEM izlenen nöbet özellikleri

Hastalardan ikisinde (%8,7) fokal farkındalığın korunduğu epileptik nöbet izlenmişti, 13'ünde (%56,5) psikojen nöbet izlenmiş, birinde ise nöbet izlenmesine rağmen izlenen nöbet hakkında tanısal kesin bir yorum yapılamamıştı. Hastalardan yedisi ise nöbet geçirmemişti

4.2.5. MRG verilerinin incelemesi

Hastalardan on sekizinin (%78,3) görüntülemesi normal değerlendirilmiş, birinde (%4,3) sinir sisteminin değişik etiyolojilerine bağlı sekel ensefalomalazik lezyon, üçünde (%13) diğer patolojiler ile uyumlu bulgular saptanmıştı, bir (%4,3) hastanın görüntüleme verilerine ulaşamadı. Diğer patolojiler grub(undaki MRG bulguları bir hastada Sturge Weber, birinde demiyelinizan plaklar, diğerinde araknoid kist ile uyumlu olarak sonuçlanmıştı.

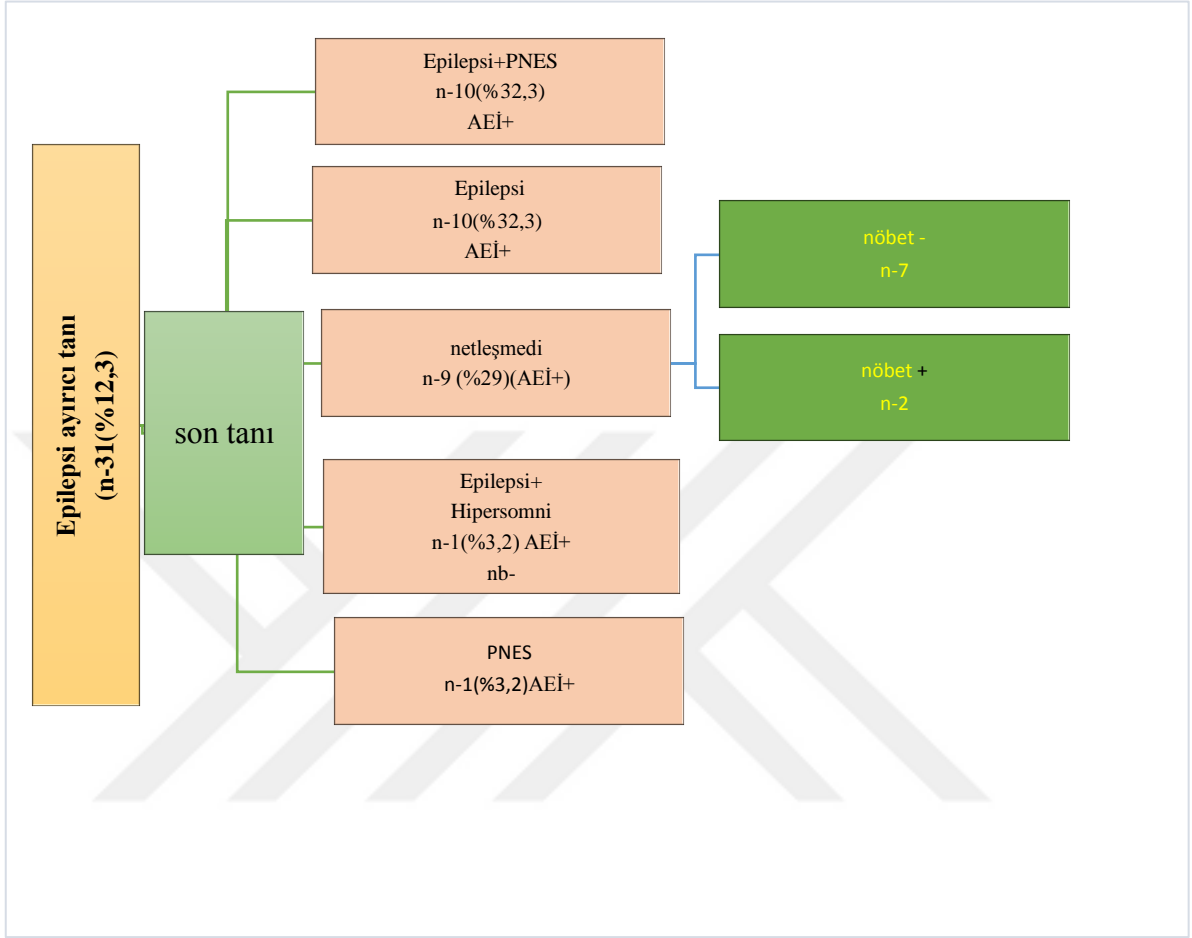
4.2.6. VEM son tanı

Ön tanıda epilepsi düşünülen 20 hasta AEİ kullanıyordu ve son tanıda 11 hasta PNES tanısı almıştı.

İki hastanın tanısı epilepsi olarak doğrulanmış, 7 hastada nöbet izlenmediğinden tanı netleşmemişti. Ön tanıda PNES düşünülen 3 hastanın 2'sinin tanısı PNES olarak doğrulanmış, 1 hastada ise nöbet izlenilmesine rağmen nöbet hakkında sağlıklı yorum yapılamamıştı. PNES tanısı alan 11 hasta antiepileptik kullanmaktaydı ve hastaların antiepileptik ilaçları kesilip psikiyatriye yönlendirilmişti.

Sonuç olarak bu grupta 11 hastanın tanısı değişmişti, 8 hastaya ise VEM katkı sağlamamıştı.

4.3. Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri



Şekil 7. Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların ön ve son tanıları.

4.3.1. Özgeçmiş ve diğer verileri

Bu grupta 31(%12,3) hastanın verileri incelendi.

Hastaların yatış süresi ortalama $2.45 \pm 1,8$ (1 güne kadar -7gün) olarak sonuçlandı.

Hastaların çalışmaya alındıkları yaş ortalaması $36,4 \pm 10,8$ (15-56) yaş, nöbet başlangıç yaş ortalaması ise $15,8 \pm 10,8$ (6ay-40yaş) olarak saptandı. Hastalardan onu (%32,3) 30-39 yaş, dokuz'u (%29) 40-49 yaş, yedisi (%22,6) 20-29 yaş, ikisi (%6,5) 10-19 yaş, üçü (%9,7) 50-59 yaş aralığındaydı. Hastaların büyük çoğunluğu 20-40 yaş (%65,2) yaş aralığındaydı. VEM öncesi nöbet sıklığı: Bu grupta üç hastada (%9,7)

nöbet sıklığı 1-4 /yıl,13 (%42) hastada 1-2 /hafta, beş (%16,1) hastada 1-2/ay, 10 (%32,2) hastada ise gün içinde olmaktadır.

Özgeçmiş verileri incelendiğinde 23(%74,2) hastada epilepsiye neden olacak patolojiler açısından anlamlı özellik bulunamadı, bir (%4,3) hastada santral sinir sisteminin hipoksisi, bir (%3,2) hastada santral sinir sistemi enfeksiyon hikayesi,bir (%3,2) hastada santral sinir sistemi travması ve/veya diğer nedenler saptanmış, üç (%9,7) hasta daha önce değişik etyolojilere (tm, hidrosefali, abse) bağlı beyin operasyon öyküsü, iki (%6,5) hastada ise önemli medikal hastalık(lenfoma) öyküsü mevcuttu.

Hastalardan 12'i erkek, 19'u kadınlardan oluşmaktaydı.

Hastalardan sadece 11'inde FK öyküsü mevcuttu, diğer 20 hastada ise yoktu.

Hastalardan 21'inde nörolojik muayene bulgusu normal, 7 hastada patolojik idi,üç hastanın muayene bulgusuna ulaşılamadı.

Hastalardan yedisi psikotrop ilaç kullanmaktaydı, geri kalan 24 hasta ise kullanmıyordu.

Hastalardan dokuzu psikiyatri takipliyken, geri kalan 22 hastanın ise takibi yoktu.

Hastalardan 26'sı iki ve üzeri,beşi ise bir AEİ ilaç kullanıyordu.

Hastalardan 13'ünün soygeçmişinde epilepsi öyküsü varken diğer 18 hastada yoktu.

Bu grupta yer alan hastaların diğer verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 17. Epilepsi ayrıca tanı amaçlı yatırılan hastaların özgeçmiş verileri

Epilepsi ayırıcı tanı	sayı	%
Erkek /Kadın	12/19	61,3/38,7
Soygeçmiş epilepsi var /yok	13/18	41,9/58,1
IQ-MR+/MR-/bilinmiyor	1/22	4,3/95,7
AEİ ≥ 2 /1/hayır	26/5	83,9/16,1
Febril konvülsiyon öyküsü evet /hayır	11/20	35,5/65,5
Psikiyatrik takipli evet/hayır	9/22	29/71
Psikotrop ilaç evet /hayır.	7/24	22,6/77,4
Nörolojik muayene patolojik/normal/ulaşılmadı	7/21/3	22/68/10
Vem öncesi EEG patolojik/normal/ulaşılmadı	15/12/4	44/38,7/12,9
MRG bulgusu: patolojik/normal	19/12	61,3 /38,7

4.3.2. İnteriktal FDG-PET incelemesi bulguları ve Kranial MRG verileri

Hastaların 12'sinin (%38,7) MRG'sinde anlamlı patoloji yoktu, beş (%16,1) hastada MTS, üç (%9,7) hastada olası MTS, altı (%19,4) hastada değişik etyolojilere bağlı sekel ensefalomalazik lezyonlar, iki (%6,5) hastada ise nonspesifik beyaz madde lezyonları ile uyumlu bulgular izlenmişti. Hastalardan dördünde diğer patolojiler ile uyumlu bulgular saptanmıştı

Değerlendirilen hastaların ikisinde temporal hipometabolizma, ikisinde geniş hipometabolizma izlenmekteydi, üç hastanın PET'i normaldi, geri kalan 22 hastaya PET yapılmamıştı, iki hastanın PET'ine ulaşılamadı.

4.3.3 VEM öncesi EEG bulguları

En sık izlenen bulgu dokuz (%29) hastada fokal epileptiform aktiviteyken, yedi (%22,6) hastanın bulgusu normal sonuçlanmış, beşinde (%16,1) ise temel aktivitede bioelektrik yavaşlama, iki (%6,5) hastada bifokal epileptiform aktivite, dört (%12,9) hastada jeneralize epileptiform aktivite izlenmişti. Dört hastanın verilerine ulaşılamadı. Hastaların ikisinde hastada bifokal olmak üzere toplam 11 hastada fokal epileptiform aktivite izlenmişti.

4.3.4. VEM interiktal bulgu ve VEM İktal bulgu

En sık izlenmiş bulgu 14 (%45,2) hastada fokal epileptiform aktiviteyken, aynı şekilde bifokal aktivite dört (%12,9) hastada, jeneralize epileptiform aktivite iki (%6,5) hastada izlenmiş, dokuz hastanın bulgusu normal sonuçlanmış, iki hastada temel aktivite değişiklikleri görülmüştü.

Hastaların sekizinde (%25,8) lokalize, beşinde (%16,1) lateralize iktal bulgu izlenmişti, bir (%3,2) hastada iktal bulgu ayırt edilememiş, dokuz (%29) hastada nöbet izlenmemişti. Bir hastada epileptik nöbet izlenmesine rağmen iktal EEG'de epileptik aktivite izlenmemişti.

4.3.5. VEM'de izlenmiş nöbet özellikleri

VEM sırasında 10 (%32,1) hastada epileptik, sekiz (%26) hastada psikojenik, dört (%13) hastada epileptik+psikojenik nöbet, bir (%3,2) hastada ise hiperosmni atağı izlenmişti. Hastalardan yedisinde (22,6) nöbet izlenmemiş, iki (%6,2)

hastada ise nöbet izlenmesine rağmen izlenen nöbet hakkında tanısal kesin bir yorum yapılamamıştı.

En sık izlenmiş epileptik nöbet fokal farkındalığın bozulduğu (n=7,%22,6) epileptik nöbet tipiydi ve üç (%9,7) hastada fokal farkındalığın korunduğu, bir (%3,2) hastada myoklonik, iki (%6,5) hastada ise fokal bilateral tonik klonik nöbet izlenmişti. 16 (%51,6) hastada ise epileptik nöbet izlenmemişti. Hastalardan birinde (%3,2) fokal başlanğıçlı hiperkinetik nöbet izlenmişti ama farkındalıkla ilişkili bilgi kayıtlarda bulunamadı.

4.3.6.VEM sonucuna göre son tanı

Hastalardan 10'unda (%32,2) epilepsi tanısı doğrulandı, 10 (%32,2) hastanın tanısı Epilepsi+PNES, bir (%3,2) hastanın tanısı Epilepsi+Hipersomni, bir (%3,2) hastanın tanısı ise PNES olarak değiştirilmişti.

Yedi (%22,6) hastada nöbet izlenmediğinden, iki (%6,4) hastada ise nöbet izlenmesine rağmen izlenen nöbet hakkında tanısal kesin bir yorum yapılamadı ve dokuz hastanın tanısı netleşmedi.

Tablo 18. Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların son tanısı

VEM son tanı	Sayı	%
Epilepsi	10	32,2
Epilepsi + PNES	10	32,2
PNES	1	3,2
Tanı Netleşmedi	9	29,2
Hipersomni + Epilepsi	1	3,2
Total	31	100,0

Sonuç olarak bu grupta dokuz (%29,2) hastada VEM katkı sağlamamış, 12 (%38,6) hastanın tanısı değişmiş ve 10 hastanın tanısı doğrulanmıştı. VEM %70,8 oranında tanıda kesinlik sağlamıştı.

4.4. Teşhis tanı ve Epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

VEM sonucuna göre Epilepsi tanısı alan 11 hastanın 10'u epilepsi ayırıcı tanı biri cerrahi lokalizasyon amaçlı yatırılmıştı. VEM sonucuna göre PNES tanısı alan 14

hastanın 13'ü teşhis tanı biri ise epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılmıştı. VEM sonucuna göre Epilepsi tanısı alan 12 hastanın ikisi teşhis tanı,10'u epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılmıştı. VEM sonucuna göre tanısı netleşmeyen 17 hastanın sekizi teşhis tanı,dokuzu epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılmıştı.Teşhis tanı grubunda sekiz hastanın yedisinde nöbet izlenmediği, birinde ise nöbet izlenmesine rağmen, epilepsi ayırıcı tanı grubundaki dokuz hastanın yedisinde nöbet izlenilmediği,ikisinde nöbet izlenmesine rağmen tanı konulamadı.

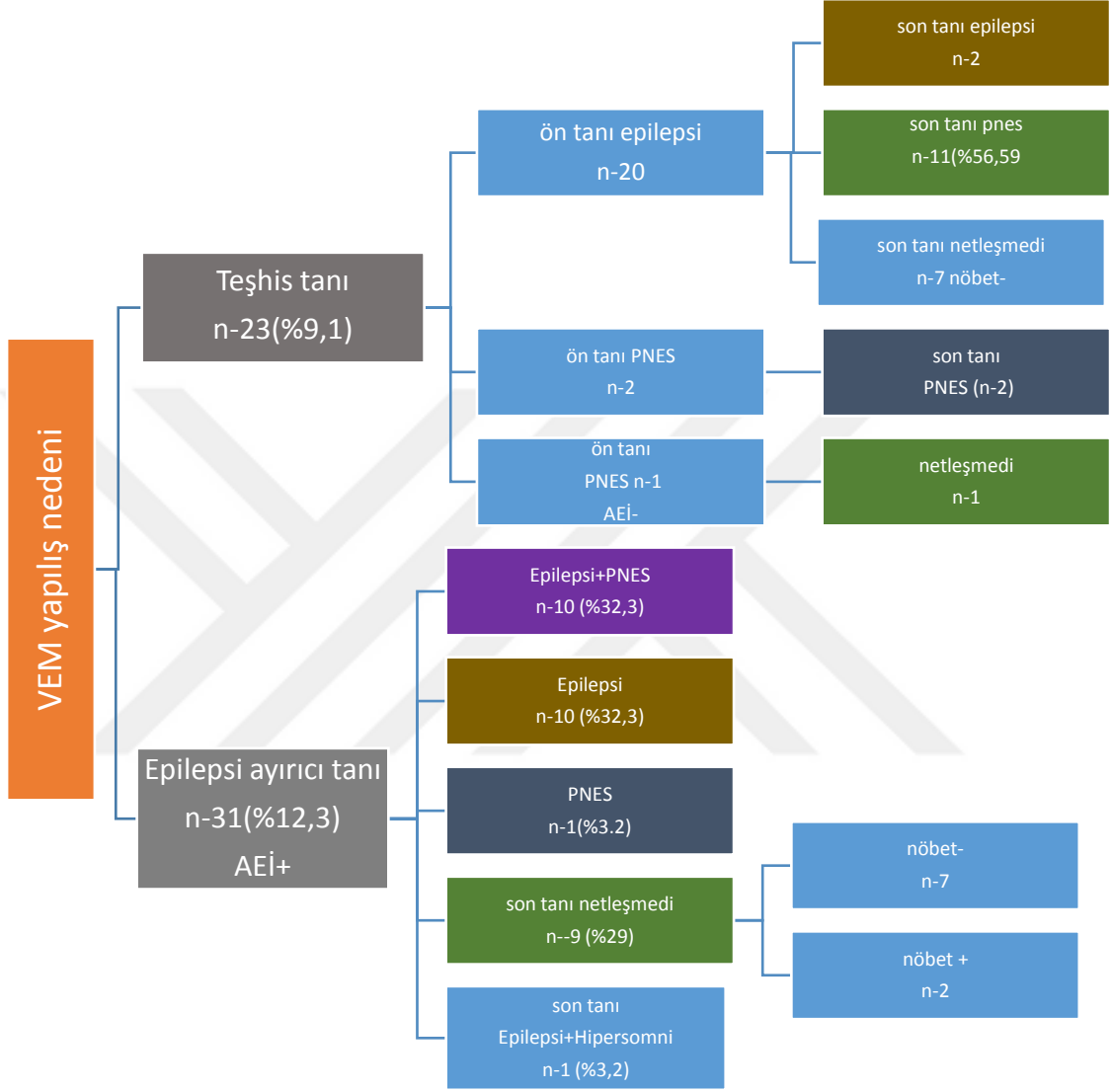
Tablo 19. Vem sonucunda ön tanı ve son tanıda değişiklikler

Ön tanı	Ön tanıyla son tanı ayırımı	Son tanı
Epilepsi n-21(%38,4)	Evet	Epilepsi (n-2)
	Hayır (tanı değişti)	PNES (n-11)
	Netleşmedi.	Netleşmedi (n-7)
	Hayır	Epilepsi+PNES(n-1)
PNES n-3(%5,5)	Evet	PNES (n-2)
	Netleşmedi	Netleşmedi n-1 Nöbet-
Epilepsi+PNES n-31(%55,4)	Evet	Epilepsi(n-10)
	Evet /hayır.	Epilepsi+PNES (n-10)
	Netleşmedi	Netleşmedi (n-9)
	Evet /hayır.	Epilepsi+Hipersomni(n-1)
	Hayır	PNES (1)

Tehis tanı ve epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan gruptaki 54 hastanın 37 (%68,5) sinde oranında tanıda kesinlik sağlamıştı ve 17 (%31,5) hastada katkı sağlamamıştır. VEM'in başarısız olduğu 17 hastanın14'ünde(%82,4) nöbet izlenmemişti,üçünde (%17,6) nöbet izlenmesine rağmen izlenen nöbet hakkında tanısal kesin bir yorum yapılamamış ve tanı konulamamıştı.

Ön tanıda Epilepsi düşünülen 21 hastanın ikisinin tanısı Epilepsi olarak doğrulanmıştı,10 hasta Epilepsi+PNES tanısı almıştı,11 hastanın tanısı PNES olarak değiştirilmiş,yedi hastanın tanısı netlik kazanamamıştı.Ön tanıda PNES düşünülen üç hastanın ikisinin tanısı PNES olarak doğrulanmış,bir hastanın tanısı netlik kazanamamıştı.

Ön tanıda Epilepsi ile birlikte non epileptik paroksizmal olay eşlik etme şüphesi olan 31 hastanın10'unun tanısı Epilepsi olarak doğrulanmış, 10'unun tanısı Epilepsi+PNES,bir hastanın Epilepsi+Hipersomni, bir hastanın tanısı PNES olarak değiştirilmişti ve dokuz hastada ise tanı netlik kazanmamıştı.

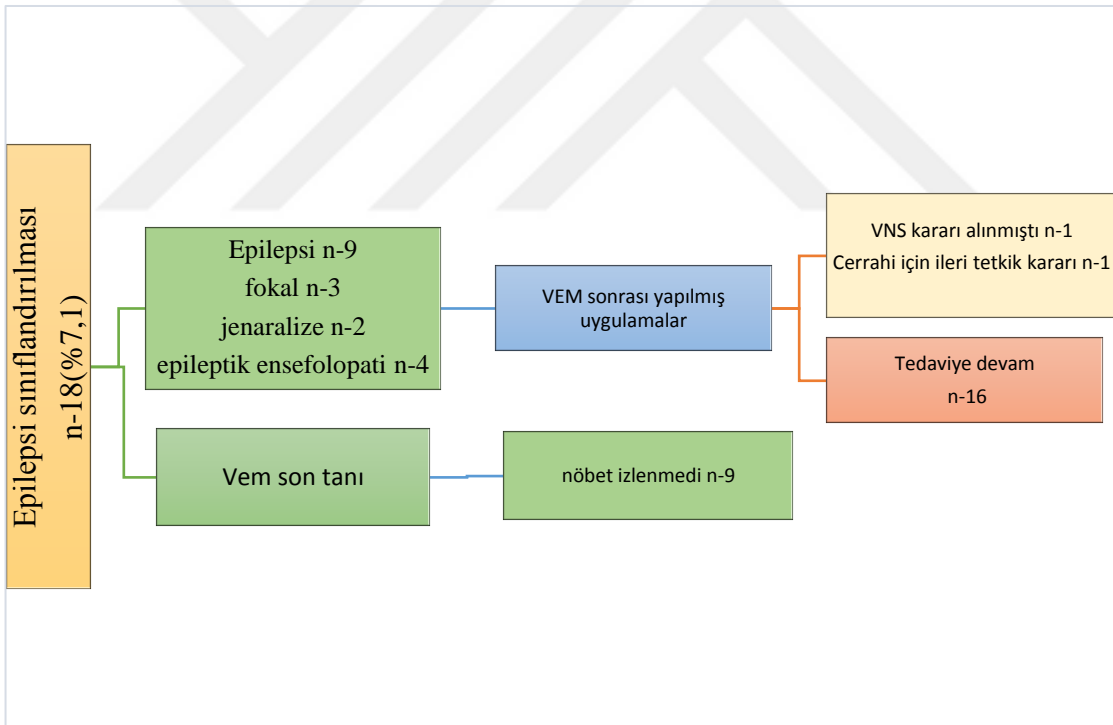


Şekil 8. VEM yapılış nedeni teşhis tanı ve epilepsi ayırıcı tanı olan hastaların ön tanı ve son tanıları

Ön tanıda Epilepsi düşünülen 21 hastanın ikisinin tanısı Epilepsi olarak doğrulanmıştı,11 hastanın tanısı PNES olarak değiştirilmiş,yedi hastada nöbet izlenmediğinden bir hastada ise şüpheli nöbet izlendiğinden sekiz hastanın tanısı netlik kazanamamıştı.Ön tanıda PNES düşünülen üç hastanın ikisinin tanısı PNES olarak doğrulanmış,bir hastanın tanısı netlik kazanamamıştı.

Ön tanıda Epilepsi ile birlikte non epileptik paroksizmal olay eşlik etme şüphesi olan 31 hastanın 10'unun tanısı Epilepsi olarak doğrulanmış, 10'unun tanısı Epilepsi+PNES,dokuz hastanın Epilepsi+Hipersomni, bir hastanın tanısı PNES olarak değiştirilmişti ve dokuz hastada ise tanı netlik kazanamamıştı.

4.5. VEM yapılış nedeni Epilepsi nöbet sınıflandırılması ve sendromik tanı olan hastalar



Şekil 9. Epilepsi sınıflandırılması amaçlı yatırılmış hastaların son tanısı ve VEM sonrası yapılmış uygulamalar

4.5.1. Özgeçmiş ve diğer verileri

Bu grupta 18 (%7,1) hastanın verileri incelendi ve yaş ortalaması $27,44 \pm 9,35$ (13-50 yaş), nöbet başlangıç yaş ortalaması $11,5 \pm 10$ (4ay-31 yaş) olarak bulundu.

VEM yatış süresi ortalama $2,07 \pm 2,18$ (4saat-9 gün) gün devam edilmişti.

Nöbet sıklığı bir (%5,6) hastada 3-4/yıl, altı (%33,3) hastada 1-2/ay, 6 hastada (%33,3) 1-2/hafta, beş hastada (%5,6) ise gün içinde defalarca olmaktaydı. Hastalardan birinin özgeçmişinde PME, bir hasta Lafora, SLE (Sistemik lupus eritematozus) hastalığı, bir hastanın Otizm, bir hastanın Lennox -Gastaut sendromu, aynı zamanda SCİD (ağır kombine immun yetmezlik) hastalığı mevcuttu. Hastaların birinin özgeçmişinde santral sinir sistemi hipoksisi, ikisinde ise santral sinir sistemi değişik etyolojilerene bağlı operasyon bilgisi mevcuttu.

Hastaların yedisi erkek, on biri kadındı.

Hastaların üçünde FK öyküsü varken diğer 15 hastada yoktu.

Hastaların 16'sı ≥ 2 ikisi ise bir antiepileptik ilaç kullanıyordu.

Hastaların altısında muayene normal değildi, 12'sinde ise normaldi.

Bu grupta yer alan hastaların tümü mental retardeydi.

Tablo 20. Epilepsi sınıflandırılması amaçlı hastaların özgeçmiş ve diğer verileri.

Epilesi sınıflandırılması diğer veriler	sayı	%
Erkek /Kadın	7/11	38,9/61,1
Soygeçmiş epilepsi -var /yok	5/13	27,8/72,2
IQ-MR+/MR-/bilinmiyor	7/9/2	38,9/50/11,1
AEİ ≥ 2 /1	16/2	88,9/11,1
Febril konvülsiyon- evet /hayır	3/15	16,7 /83,3
Psikiatrik takipli -evet/hayır	4/14	22,2/77,8
Psikotrop ilaç evet /hayır	3/15	16,7/83,3
Nörolojik muayene patolojik/normal	6/12	33,3/66,7
Vem öncesi EEG-bulgusu patolojik/normal	14/4	77,8/22,2
Mrg bulgusu - patolojik/normal	11/7	61,1/38,9

4.5.2. VEM öncesi EEG bulgusu

Hastalardan 12'sinin (%52,2) EEG'si normal sonuçlanmıştı. 3 (%13) hastada temel aktivitede bioelektrik yavaşlama, üç (%13) hastada fokal, bir (%4,3) hastada multifokal epileptiform aktivite izlenmişti, dört (%17,4) hastanın EEG bulgusuna ulaşamadı.

4.5.3. VEM interiktal bulgu ve VEM iktal bulgu

Hastalardan ikisinin (%11,1) EEG'si normal sonuçlanmıştı, bir (%5,6) hastada temel aktivite değişiklikleri, dördünde (%22,2) fokal, ikisinde multifokal (%11,1), altısında (%33,3) jeneralize epileptiform aktivite izlenmişti, bir (%5,6) hastada fokal /jeneralize ayırımı yapılamamıştı.

Hastaların birinde (%5,6) lateralize, ikisinde (%11,1) lokalize, üçünde (%16,7) jeneralize epileptiform aktivite izlenirken, iki (%11,1) hastanın epileptik ensefolopati tanısı almıştı. Bir (%5,6) hastada nöbet izlenmesine rağmen iktal EEG'de epileptik değişiklik izlenmemişti. Hastaların dokuzunda (%50) nöbet izlenmemişti.

4.5.4. İnteriktal FDG-PET incelemesi bulguları ve Kranial MRG verileri

Hastaların birinde (%5,6) MTS, birinde (%5,6) olası MTS, birinde (%5,6) bilateral MTS, birinde (%5,6) Dual patoloji (MTS+sekel ensefolomalazik lezyon), birinde diğer patolojiler (%5,6), üçünde değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak sekel ensafolamalazik lezyon (%16,2), ikisinde (%11,2) nonspesifik ak madde lezyonları, bir hastada glial tümör nüksü ile uyumlu bulgu izlenmekteydi, geri kalan yedi hastanın görüntüleme bulgusu normal sonuçlanmıştı. Bu grupta sadece bir hastaya PET yapılmıştı ve normal sonuçlanmıştı.

4.5.6. VEM'de izlenen nöbet sayısı ve özellikleri

Hastaların dokuzunda (%50) nöbet izlenmemiş, sekiz hastada birden fazla, bir hastada bir epileptik nöbet izlenmişti, bir hastada nöbet izlenmesine rağmen iktal EEG bulgu izlenilmemişti. Hastalardan üçünde (%16,7) fokal farkındalığın bozulduğu, birinde (%5,6) jeneralize tonik, birinde (%5,6) fokal başlangıçlı hiperkinetik nöbet izlenmişti ancak farkındalıkla ilişkili bilgi katıytlarda bulunamadı. Hastalardan birinde (%5,6) atipik absans birinde (%5,6) (Myklonik+JTK), birinde (%5,6) ise epileptik nöbet izlenmesine rağmen elektrofizyolojik olarak lokalize /lateralize edilemesede semiyolojik değerlendirmede fokal başlangıçlı epilepsi tanısı almıştı.

4.5.7. VEM sonucuna göre son tanı

Hastalardan dördü epileptik ensefalopati (%22,2) tanısı, ikisi (% 11,1) jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbeti, üçü fokal başlangıçlı (%16,7) epilepsi nöbeti tanısı almıştı. Dokuz (%50) hastada nöbet izlenmediğinden VEM başarısız olmuştu.

4.5.8.VEM sonucuna göre yapılmış uygulamalar:

VEM sonrası bir hasta için VNS yapılması kararlaştırılmış, bir hasta cerrahi aday olarak düşünülmüş ve ileri tetkike karar verilmiş,16 hastada ise tedaviye devam edilmişti. Sonuç olarak 9 (%50) hastada nöbet sınıflandırılması yapılmıştı ve VEM nöbet sınıflandırılmasında %50 başarılı bulunmuştu.

4.6.Tedavi takip amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

4.6.1. Özgeçmiş ve diğer verileri

Bu grupta on (%4) hastanın verileri incelendi, yaş ortalaması $36,3 \pm 9,76$ (23-58 yaş), nöbet başlangıç yaş ortalaması ise $14,3 \pm 8,06$ (2-25 yaş) olarak saptandı.

İncelenen hastaların nöbet sıklığı beş (%50) 1-2/hafta, dördünde (40%) 1-2/ay, birinde (%10) bir/yıl şeklindeydi.

Yatış süresi ortalama $3,1 \pm 2,14$ (4saat-5 gün) gün devam edilmişti

Özgeçmiş bilgileri incelendiğinde 3(%30) hastada sinir sisteminin travmatik ve diğer nedenleri mevcuttu,diğer hastalarda özellik yoktu.

Hastaların altısı erkek, dördü kadındı.

Hastaların üçünde FK öyküsü varken diğer yedi hastada yoktu.

Hastaların sekizi ≥ 2 , ikisi ise bir antiepileptik ilaç kullanmaktaydı.

Hastaların üçünde muayene bulgusu anormal, yedisinde ise normaldi.

Hastaların ikisi mental retardeydi, sekizi ise normaldi.

Tablo 21. Tedavi takip amaçlı yatırılmış hastaların özgeçmiş ve diğer verileri.

Tedavi takip diğer bilgiler	Sayı	%
Erkek /Kadın	6/4	60/40
Soygeçmiş epilepsi var /yok	2/8	20/80
IQ-MR+/MR-	2/8	20/80
AEİ ≥ 2 /1	8/2	80/20
Febril konvülsiyon evet /hayır	3/7	30/70
Psikiyatri takipli evet/hayır	2/8	20/80
Antipsikotik ilaç evet /hayır.	2/8	20/80
Norolojik muayene patolojik/normal	3/7	30/70
Vem öncesi EEG patolojik/normal/ulaşılmalı	6/3/1	60/30/10
MRG patolojik/normal	2/8	20/80
Total	10	100

4.6.2.Vem öncesi EEG bulguları

Hastaların üçünde fokal (%30), ikisinde (%20) jeneralize, birinde (%10) bifokal epileptik aktivite, üç (%30) hastada temel bioelektrik yavaşlama izlenilmiştir. Bir (%10) hastanın verilerine ulaşamadı.

4.6.3.VEM interiktal EEG bulguları

Hastaların dördünde (%40) fokal, birinde (%10) multifokal, üçünde bifokal (%30), birinde (%10) temel aktivite değişiklikleri saptanmış, birinde normal olarak sonuçlanmıştı.

4.6.4.VEM iktal EEG bulguları

Hastalardan ikisinde (%20) iktal aktivite lokalize edildi, sekizinde (%80) ise nöbet izlenmedi.

4.6.5 Kranial MRG verileri

Görüntüleme bulguları bir hastada MTS (%10), iki hastada (%20) olası MTS, dört hastada (%40) değişik etiyolojik nedenlere bağlı olarak sekel ensafalomalazik lezyon ile birinde (%10) polimikrogrfi ile uyumlu bulundu.

4.6.6. VEM 'de izlenen nöbet özellikleri

Sekiz (%80) hastada nöbet izlenmedi, birinde (%10) birden fazla, bir (%10) hastada ise bir epileptik nöbet izlenmiştir. İzlenen nöbet özelliği fokal bilateral tonik klonik nöbet olarak değerlendirilmiştir.

4.6.7 VEM sonucua göre son tanı

Hastaların sekizinde (%80) nöbet izlenmediğinden VEM' bu grupta sekiz hastaya katkı sağlamadı, iki (%20) hasta ise fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik epilepsi tanısı almıştı.

4.7. Epilepsi cerrahisi amacıyla amaçlı yatırılan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

4.7.1. Özgeçmiş ve diğer verileri

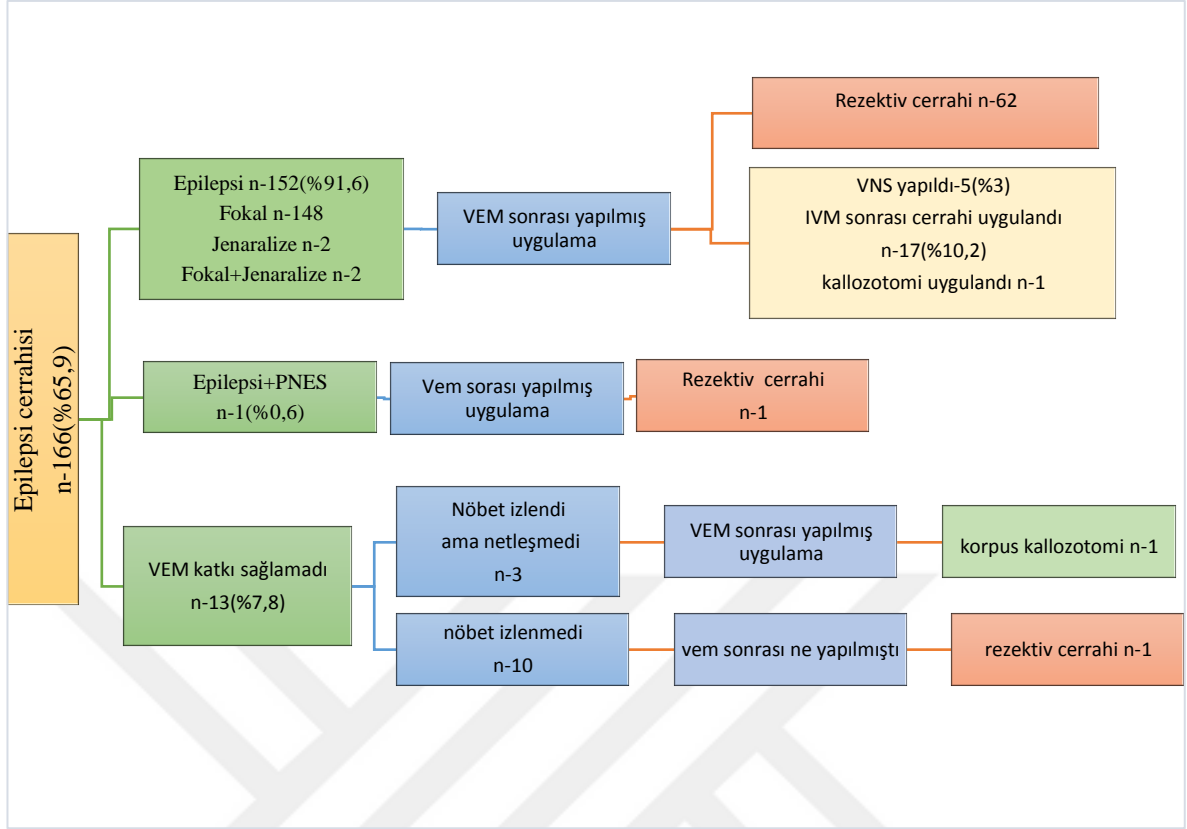
Bu grupta 166(%65,9) hasta epilepsi cerrahisi amacıyla yatırılmıştır. Hastaların ortalama yaşı $32,6 \pm 9,8$ (14-65), nöbet başlama yaşı ortalaması ise $11,8 \pm 6,5$ (1 ay-59 yaş) olarak saptandı.

Yatış süresi ortalaması $3,53 \pm 1,7$ (1güne kadar, maksimum 1 hafta) gün olarak sonuçlandı.

Hastalardan 84'ü (%50,6) 1-2/hafta, 43'ü (%25,9) 1-2/ay, üçü (%1,8) 3-4/yıl,36'sı (%21,7) gün içinde sıklıkla nöbet geçirmekteydi.

Hastaların %48,2'si kadın %51,8'i erkeklerden oluşmaktaydı.

114 hastada özellik bulunmamaktaydı,(febril konvülsiyon ayrıcalıklı değerlendirilmiştir), altı hasta daha önce epilepsi cerrahisi geçirmişti, üç hastaya VNS uygulanmıştı, beş hastada (Behçet, Parasomni, ALL, Lenfoma) diğer medikal hastalık bulunmaktaydı, iki hasta Nörofibromatozis tanısı almıştı.



Şekil 10. Cerrahi lokalizasyon amaçlı yatırılan hastalarda izlenen nöbet özellikleri ve yapılan cerrahi ve diğer uygulamalar

4.7.2. İnteriktal FDG-PET incelemesi bulguları ve Kranial MRG verileri

Hastalardan 61'inde(%61,8) MTS ile uyumlu patoloji saptanmıştı. Diğer patolojilerden bir hastada korpus kallozum agenezisi, bir hastada hipotalamik hamortom, iki hastada DNET, bir hastada gangliogliom, bir hastada glial tümör, bir hastada ise temporal lobda yer kaplayan lezyonla uyumlu görünüm saptanmıştı. Vasküler/kortikal gelişim malformasyonları 9 (%5,4) hastada izlenmişti. Bunlardan ikisi Polimikrogrri, dördü heterotopi, biri ise Şizensefali, iki hastada ise iki farklı kortikal gelişim anomalisi (Bilateral kortikal displazi +PMG, PMG+Heterotopi) ile uyumlu bulunmuştu. Fokal kortikal displazi ise 12(%6,6) hastada izlenmişti.

PET bulguları incelendiğinde en sık görülen patoloji temporal hipometabolizma (n-59 %34,9) olarak sonuçlanmıştı. Hastalardan 12'sinde (%7,2) bitemporal, 28'inde(%16,9) geniş, ikisinde hemiferik hipometabolizma ile uyumlu bulgular saptanmıştı. Hastalardan 13'(%7,8)ünde PET normal olarak sonuçlanmıştı.

4.7.3. Vem öncesi EEG incelemesi

Hastaların 22'inde (%13,3) normal olarak sonuçlanmıştı. Hastalardan 25'inde (%15,1) temel bioelektrik aktivitede yavaşlama, 74'inde(%44,6) fokal,16'sında(%9,6) bifokal, yedisinde (%4,2) multifokal,altısında (%3,6) jeneralize epileptiform aktivite izlenmişti,beş hastanın VEM öncesi EEG'si artefakt nedeniyle değerlendirilememişti ve 11hastanın verilerine ulaşamamıştır.

4.7.4. Vem interiktal ve iktal bulguları

Hastalardan yedisinde (%4,2) interiktal EEG normal sonuçlanmıştı.10 (%6) hastada temel aktivite değişiklikleri, 61(%36,7) hastada bifokal aktivite, beşinde (%4,2), multifokal ,82'inde (%49,4) fokal epileptiform aktivite izlenmişti.Bir hastada ise şüpheli interiktal epileptiform aktivite izlenilmişti.

VEM iktal EEG bulguları değerlendirildiğinde izlenen nöbetlerin 78'i (%47) lokalize,29'u (%17,5) lateralize edilmişti. 30(%18,1) hastada ise elektrofizyolojik olarak lokalize lateralize edilemesede,semiyolojik o değerlendirilmede 27 hasta fokal,iki hasta jeneralize epilepsi tanısı almıştı, bir hasta ise klinik ve elektrofizyolojik olarak lokalize ve laterize edilememişti. Aynı zamanda yedi hastada epileptik nöbet izlenmesine rağmen iktal EEG'de epileptik aktivite izlenmemiş ve altı hasta semiyolojik olarak fokal epilepsi tanısı almış ,bir hastada ise şüpheli nöbet izlenilmesi nedeniyle nöbet sınıflandırılması yapılamamıştı.

Hastalardan sekizinde(%4,8) iki farklı odak lokalize edildi, iki hastada jeneralize epileptik iktal bulgu izlenmişti.

Hastalardan ikisinde ise iktal EEG artefakt nedeniyle değerlendirilememişti.

4.7.5. VEM'de izlenmiş epileptik nöbet özellikleri

Hastalardan 89'unda (%53,6) fokal farkındalığın bozulduğu,13'ünde (%7,8) fokal farkındalığın korunduğu,34'ünde (%20,6)fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik, ikisinde(%1,2) fokal+jeneralize, ikisinde (%1,2) jeneralize tonik klonik nöbet izlenmiş,bir hastada nöbet izlenilmesine rağmen izlenen nöbet hakkında tanısal kesin bir yorum yapılamadı.

Hastaların 13'ünde fokal başlangıçlı motor belirtili nöbet izlenmişti ama farkındalıkla ilişkili bilgi katırıtlarda bulunamadı.(hiperinetik,tonik vb) . Hastalardan onunda (%6) nöbet izlenmemişti, bir hastada ise epileptik+psikojen nöbet izlenmişti.

4.7.6. VEM sonucuna göre son tanı.

Hastalardan 148'i(%89,2) fokal başlangıçlı epilepsi nöbeti, ikisi jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbeti, biri Epilepsi+PNES , ikisi fokal +jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbeti tanısı almıştı. Hastalardan üçünde nöbet izlenmesine rağmen, geri kalan 10(%6) hastada nöbet izlenmediğinden 13 (%7,8) hastanın tanısı netlik kazanmamıştı.

Sonuç olarak 13(%7,8) hastaya VEM katkı sağlamamıştı ve 153 (%92,2) hastada katkı sağlamıştır.

4.7.7. Vem sonucunda yapılmış uygulamalar.

Hastalardan 64'üne(%38,5) rezektiv cerrahi, 17'sine (10,2) ise invazif monitorizasyon sonucunda cerrahi uygulanmıştı. VNS 5(%3) hastaya, korpus kallozotomi 2(%1,2) hastaya uygulanmıştı.

Tablo 22. Epilepsi Cerrahisi amaçlı yatırılan hastalara yapılmış uygulamalar

VEM sonrası ne yapılmıştı.	Sayı	Yüzde
Rezektiv Cerrahi yapılmıştı	64	38,5
İnvaziv monitorizasyon kararı alınmıştı	18	10,7
Cerrahi yapılamaz kararı verilmişti	15	9,0
VNS yapılmıştı	5	3,0
Korpus Kallozotomi yapılmıştı	2	1,2
Takipsizti	8	4,8
İnvaziv VEM +Cerrahi yapılmıştı	17	10,2
Tedaviye devam edilmişti	4	2,4
Cerrahi için ileri tetkik kararı alınmıştı.	24	14,8
Hasta cerrahiyi redd etmişti	8	4,8
VNS kararı alınmıştı	2	0,6
Total	166	100,0

4.8. Vns Amaçlı Yatırılan Hastaların Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri

4.8.1. Özgeçmiş ve diğer verileri

Bu grupta 4(%1,6) hasta yatırılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $22,75 \pm 7,4$ (16-31), nöbet başlangıç yaşı ortalaması ise $4,57 \pm 6,3$ (3ay-14 yaş) olarak saptandı.

Yatış süresi ortalama $2 \pm 1,7$ (4saat-4gün) gün devam edilmişti.

Nöbet sıklığı üç (%25) hastada 1-2/hafta sıklığındayken, diğer 1(%25) hastada ise 1-2/gün sıklığındaydı.

Hastalardan birinde (%25) santral sinir sistemi hipoksisi öyküsü mevcuttu, diğer 3 (%75) hastanın özgeçmişinde özellik yoktu.

Hastaların üçü erkek, biri kadındı.

Hastalardan hiçbirinde febril konvülsiyon öyküsü yoktu.

Hastalardan hiçbirinin soygeçmişinde epilepsi öyküsü yoktu.

Hastaların tümü ≥ 2 antiepileptik kullanmaktaydı.

Hastaların birinde muayene normal, iki hastada patolojik, bir hastanın muayene bulgusuna ulaşamadık. Bu grupta yer alan hastaların tümü mental retardeydi

Tablo 23. VNS amaçlı yatırılmış hastaların özgeçmiş ve diğer verileri.

Diğer bilgiler	sayı	%
Erkek /Kadın	3/1	75/25
Soygeçmiş epilepsi var /yok	0/4	0/100
IQ-MR+/MR-/blinmiyor	4/0	100/0
AEI ≥ 2 /1/hayır	4/0	100/0
Febril konvülsiyon evet /hayır	0/4	0/100
Psikiyatrik takipli evet/hayır	1/3	25/75
Antipsikotik ilaç evet /hayır.	1/3	25/75
Nörolojik muayene patoloji/normal/ulaşamadı	2/1/0/1	50/25//25
Vem öncesi EEG patolojik/normal	3/1	75/25
MRG bulgusu patolojik/normal	3/1	75/25

4.8.2. VEM öncesi EEG bulgusu

Hastaların ikisinde (%50) temel aktivitede bioelektrik yavaşlama, birinde (%25) jeneralize epileptiform aktivite, birinde ise normal interiktal bulgu izlendi.

4.8.3. VEM’de izlenen epileptik nöbet sayısı

İzlenmiş epileptik nöbet sayısı üç (%75) hastada birden fazlaydı, bir hastada ise bir (%25) nöbet izlendi ve izlenen epileptik nöbet özelliği ise hastalardan birinde fokal farkındalığın korunduğu, bir hastada fokal başlangıçlı hiperkinetik nöbet izlenmişti ama farkındalıkla ilişkili bilgi katıyalarda bulunamadı. bir hastada jeneralize tonik klonik, bir hastada ise atipik absans nöbet izlenmişti

4.8.4.VEM interiktal ve iktal bulgusu

Hastaların birinde (%25) bifokal, birinde (%25) multifokal, birinde (%25) fokal epileptik aktivite izlenirken, bir (%25) hastada ise temel aktivite değişiklikleri izlendi. Bir (%25) hastada jeneralize aktivite izlenirken, diğer üç (%75) hastada ise iktal bulgu lokalize veya laterize edilememiştir.

4.8.5. İnteriktal FDG-PET incelemesi bulguları ve Kranial MRG verileri

Hastaların birinde (%25) fokal kortikal displazi, ikisinde (%50) sinir sisteminin geçirilmiş değişik etiyojilerine bağlı sekel ensefalomalazik lezyonla uyumlu görünüm mevcuttu, geri kalan bir (%25) hastanın görüntülemesi normal sonuçlanmıştı. Hastaların birinin (%25) PET görüntülemesinde geniş hipometabolizma saptanmış, diğer üç (%75) hastanın PET görüntülemesi yapılmamıştı.

4.8.6.VEM sonucunda yapılmış uygulama

Hastalardan dördüne VNS uygulanmıştı ve üçünde nöbet sıklığında anlamlı azalma yoktu, bir hastada ise nöbet sıklığında \geq %50 azalma izlenilmişti.

5. TARTIŞMA

Rutin EEG interiktal epileptiform deşarjları belirlemede düşük sensitiviteye sahiptir.Yeni ortaya çıkan epilepsilerde rutin EEG İED' sadece %13-%50 arasında saptamaktadır ve sensitivite üçüncü çekimde %84,dördüncü çekimde ise %92'ye kadar yükselebilmektedir (216) ve bu nedenle EEG tetkikinden daha fazla yararlanabilmek amacıyla uyku deprivasyonlu EEG, uyku sırasında EEG vb gibi kayıt yöntemleri geliştirilmiş ve duyarlılık artırılmaya çalışılmıştır. Ancak, yöntemlerin artırılmasına rağmen halen tüm hastalarda interiktal EEG yeteri tanısal değere sahip olamamıştır. Paroksizmal olayın görülmesi ve bu esnada yapılan eşzamanlı EEG kaydı 1970 yıllarında geliştirilmiş ve epilepsi ile uğraşan hekimlerin kullanımına girmiştir ve vazgeçilmez bir öneme sahiptir.

Boon ve Williamson tarafından bildirilmiştir ki, rutin EEG çoğu zaman epilepsi ve psikojen nöbet ayırımında yetersiz kalmaktadır çünkü kayıt süresi sınırlıdır, bazı epilepsi tiplerinde artefakt yaygın olduğundan yanlış sonuçlar alınmaktadır. Ayrıca rutin EEG multipl nöbet tiplerini kayıt edememekte, nöbet anında davranış değişikliğini ayırt etmeğe olanak sağlamamaktadır (217).

Epilepsi ve PNES'in ayırıcı tanısı zor olabilir. Epilepsi hastalığında yanlış teşhis oldukça yaygındır. En fazla Epilepsi olarak yanlış tanı alan hasta grubu PNES (218)ve nadir olarak senkopdur (219). Dirençli Epilepsi nedeniyle Epilepsi merkezlerine sevk edilen hastaların yaklaşık %15-30 oranında PNES oldukları bildirilmiştir (220). Genel olarak günümüzde ayırıcı tanıda 24 saatlik VEM altın standart olarak düşünülmektedir (221) (222).

Önceki çalışmalarda bildirilmektedir ki psikolojik nöbetler için bazı spesifik bulgular özellikle frontal lob epilepsisinde de görülebilir (223) (224).

Tüm bu avantajlarına rağmen VEM bütün sorulara cevap olamamıştır. Bazen derin temporal lob epilepsilerinde, basit fokal (parsiyel) nöbetlerde (farkındalığın korunduğu fokal), ve frontal bölgeden kaynağını alan epilepsi nöbetlerinde skalp elektrodalarda alınan kayıtlarında iktal epileptik patern izlenmez(225). Ancak deneyimli değerlendiriciler videoları izleyerek epilepsi ve epileptik olmayan paroksizmal olayları ayırt edebilmektedirler. Video EEG'siz tek başına anemnezle Epilepsi ve PNES ayırımı %50 olarak bildirilmiştir (226).

Çalışmamızda dirençli epilepsi nedeniyle değerlendirilmeye alınan 252 hastanın 23'ü (%9,1) tanı, 31'i (%12,3), epilepsi ayırıcı tanısıyla, 166'sı (%65,9) epilepsi cerrahisi amaçlı, 10'u (%4) tedavi takip amaçlı, 18'i (%7,1) epileptik nöbetlerin sınıflandırılması, dördü (%1,6) VNS yapılması amaçlı VEM ünitesine yatırılmıştı.

Tanı grubunda VEM yatış süresi $1,8 \pm 1,4$, epilepsi ayırıcı tanısı amaçlı grupta $2,45 \pm 1,8$, tedavi takip amaçlı grupta $3,1 \pm 2,14$, VNS yapılması amaçlı grupta $2 \pm 1,7$ epileptik nöbetlerin sınıflandırılması amaçlı grupta ise $2,07 \pm 2,18$ epilepsi cerrahisi amaçlı grupta $3,53 \pm 1,7$, tüm hasta gruplarının ortalama yatış süresi ise $3,2 \pm 1,8$ gün olarak sonuçlandı.

Çalışmamızda 55 (tanı, epilepsi ayırıcı tanı epilepsi cerrahisi amaçlı) hastanın 24'ünde (43,6) tanısı değişmişti, 12 (%50) hasta PNES, 11 (%45,8) hasta Epilepsi+PNES, bir (%4,2) hasta Epilepsi+Hipersomni tanısı almıştı.

Tanı ve epilepsi ayırıcı tanı amaçlı yatırılan gruptaki 54 hastanın 37'sinde (%68,5) tanıda kesinlik sağlamıştı ve 17 (31,5) hastada katkı sağlamamıştır. VEM'in başarısız olduğu 17 hastanın 14'ünde (%82,4) nöbet izlenmemişti, üçünde (%17,6) nöbet izlenmesine rağmen izlenen nöbet hakkında tanısal kesin bir yorum yapılamamış ve tanı konulamamıştı.

Tedavi takip amaçlı grupta 10 hasta yatırılmıştı ve ortalama yatış süresi $3,1 \pm 2,14$ gün idi. Hastalardan ikisinde (%20) iktal aktivite lokalize edilmiş, sekizinde (%80) ise nöbet izlenmemişti. Sekiz (%80) hastada nöbet izlenmemiş, izlenen nöbetlerin birinde (%10) birden fazla, bir (%10) hastada ise bir epileptik nöbet izlenmişti. İzlenen nöbet özelliği fokal bilateral tonik klonik özellikteydi. Hastaların sekizinde (%80) nöbet izlenmediğinden VEM'in bu grupta katkısı olmadı, iki (%20) hasta ise fokal başlangıçlı epilepsi tanısı almıştı. VEM %20 oranında başarılı bulundu.

Epilepsi sınıflandırılması amaçlı 18 (%7,1) hasta yatırılmıştı ve VEM yatış süresi ortalama $2,17 \pm 2,18$ olarak bulundu. Hastalardan dördü epileptik ensefolopati (%22,2) tanısı aldı, ikisi (%11,1) jeneralize başlangıçlı epilepsi, üçü fokal başlangıçlı (%16,7) epilepsi tanısı almıştı, dokuz (%50) hastada nöbet izlenmediğinden tanıya katkı sağlanamadı. Sonuç olarak 9 (%50) hastada nöbet sınıflandırılması yapıldı, sekiz hastada nöbet izlenmediğinden, bir hastada nöbet izlenilmesine rağmen sınıflandırma yapılamamıştı. VEM nöbet sınıflandırılmasında %50 başarılı bulundu.

Cerrahi lokalizasyon amaçlı yatırılan 166 hastanın 148'i (%89,) fokal başlangıçlı epilepsi nöbeti, ikisi(%1,2) jeneralize başlangıçlı epilepsi, ikisi ise fokal +jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetleri geçirdikleri izlendi.Bir(%0,6) hastada ise epileptik +psikojen nöbet izlenmiş, üç hastada nöbet izlenmişti ama nöbet özelliği hakkında sağlıklı yorum yapılamamıştır, geri kalan 10 hastada nöbet izlenmedi ve sonuç olarak 13(%7,8) hastaya VEM'in yapılması ile herhangi bir tanı, tedavi değişikliği yapılmadı

VNS amaçlı dört hasta yatırılmıştır ve ortalama yatış süresi $2\pm 1,7$ olarak sürdürülmüştü. Bir (%25) hastada jeneralize aktivite izlenirken, diğer üç (%75) hastada ise iktal bulgu lokalize veya laterize edilememiştir.

Toplam 71(42,7) hastaya VEM sonrası cerrahi tedavi,17 (10,2) hastaya ise İnvaziv monitorizasyon sonrası Cerrahi tedavi uygulanmıştır. Hastalardan 64'üne (%38,5) rezektiv cerrahi,17'sine (10,2) ise İnvaziv monitorizasyon sonucunda cerrahi uygulanmıştır. VNS 5(%3) hastaya, korpus kallozotomi 2(%1,2) hastaya uygulanmıştır. VEM sonrası Rezektiv cerrahi yapılan hastaların %78'i,VNS yapılan hastaların %11,1'i İnvaziv monitorizasyon sonrası Rezektiv cerrahi yapılan hastaların %29,4'u, nöbetsiz izlenmekteydi.Sonuç olarak VEM Rezektiv cerrahi yapılan hastalarda nöbetsizlik oranı anlamlı olarak yüksekti.

S.R Benbadis (227) ve ark tarafından yapılan çalışmada 251 hasta monitorize edilmiş ve ortalama monitorizasyon süresi 2,8 (1-7) gün olarak hesaplanmıştır. Hastalardan altısında Epilepsi ve PNES birlikteliği, 75 hastada ise (30%) hastada ise epileptik olmayan paroksizmal olay izlenmiş ve bunların 61'i PNES diğer altı hasta ise paroksizmal epileptik olmayan diğer olay tanısı almıştır. 251 hastanın 58'i cerrahi aday olarak yatırılmıştır ve 46 (18%). hastaya cerrahi tedavi uygulanmıştır.11 hasta cerrahi tedaviyi kabul etmemiştir. Bir hastaya ise İnvaziv monitorizasyon önerilmişti ama kabul etmemiştir.14 hasta VNS amaçlı yatırılmıştır ve 7 hastanın PNES olduğu tespit edilmiş ve üç hastaya rezektiv cerrahi için uygunması için uygun aday olarak düşünülmüştü. Tanı amaçlı yatırılan 47(%19) hastada nöbet izlenmiş ve bunların yedisi semptomatik jeneralize, beş hastada idiyopatik jeneralize, 35 hastada lokalizasyonla ilişkili nöbet izlenilmiş ve bu gruptaki hastaların yedisine VNS önerilmişti. Tanı amaçlı yatırılmış 57 (%23) hastada hiçbir olay izlenmemiştir ve bunlardan 19 hastada interiktal

epileptiform patoloji izlenmişti ve hastaların tanısı kesinleşmişti. Diğer 38(%15) hastada ise interiktal patoloji yoktu ve sonuç alınamamıştı. Tüm hastaların %85' inde diagnoz kesinleşmişti.

Aving ve ark.(228) tarafından nöbet, sınıflandırılması, cerrahi lokalizasyon, tanısal amaçlı yapılan çalışmada VEM hastaların %44'ünde başarılı olmuştu. VEM diagnostik grupta %41,nöbet sınıflandırılmasında %41, cerrahi lokalizasyon grubunda %55 oranda kullanışlı bulunmuştu. Cerrahi grubunda ortalama yatış süresi 3,5 gün, diagnostik grupta 2,4 nöbet sınıflandırılması amaçlı grupta 2,3 gün olarak sürdürülmüştü.

Aseno ve ark.(229) tarafından yapılan retrospektif çalışmada epilepsi şüphesi olan ve VEM ünitesine yatırılan 1000 çocuğun verileri taranmıştı. Hastaların 523'erkek,477'si kızlardan oluşmaktaydı ve hastaların yaş ortalaması 7 yaş (1ay-17yaş) idi. VEM yatış süresi ortalama 1.5 (1-10 gün) gün olarak sonuçlanmıştı. Çalışma sonucunda hastaların 315'i epilepsi,219'u epileptik olmayan paraoksizmal olay tanısı almış,224 hastada paroksizmal olay izlenmemiş ve 242 hastada sonuç alınamamıştı.Epilepsi sendromlarını yaklaşık %50 'nin sınıflandırılması başarılı olmuştu.

Hupala ve ark.(230) tarafından yapılan retrospektik çalışmada 202 hastanın verileri gözden geçirilmişti. Hastaların 117'si kadın 85'i erkeklerden oluşmaktaydı ve ortalama yaşları 34,2 yıl idi. VEM yatış süresi ortalama 5 gün (3-9 gün) olarak sonuçlanmıştı. Epileptik nöbetler %82(%11' psikojen nöbetlerle ilişkili) vakada görülmüş ve geri kalan %18 hastanın %11'inde psikojen nöbet izlenilmiş,%7 hastada ise parasomni atağı izlenilmiştir. Em sonucunda %36 hastanın tanısı değişmiş ve ağırlıklı olarak tanısı değişen grup PNES (%2-%14) hastalarından oluşmaktaydı. Çalışma sonucunda %64 hastanın özellikle epilepsi cerrahisi geçirmiş PNES tanılı hastaların yönetimi değişmişti. Sonuç olarak dirençli epilepsilerde VEM en az 72 saat sürdürülmelidir.

Cox ve arkadaşları (231) tarafından VEM süresiyle ilişkili yapılan çalışmada en az 5 gün süreli VEM yatışı olan 63 hastanın verileri gözden geçirilmişti. Hastaların VEM öncesi nöbet sıklığı haftada bir kez görülmekteymiş. Yaklaşık olarak 40(%63) hastada paroksizmal olay kayıt edilmiş ve olayların %93'ü iki gün süresinde kaydedilmişti, VEM 'in dört ve beşinci gününde hiçbir atak yaşanmamıştır. Sonuç olarak yazar tarafından bildirilmişti ki, diagnostik amaçlı yatırılan hastaların 2/3'ünde

atakları yakalamak için 3 gün yeterlidir ve geri kalan 1/3 hastada ise 5 günlük yatış devam edilse bile sonuç alınmayacaktır.

Yapılan başka bir çalışmada VEM yatış süresinin yapılış amacına göre değişiklik gösterdiğini bildirilmişti.

VEM'in başarı olması için gereken yatış süresi ile ilgili çeşitli düşünceler olsa da gerekli olan süre ile ilgili ortak karara varılamamıştır (Shafer ve ark, 2012)

Bizim çalışmamızda VEM sonucunda 14 (%25) hasta PNES tanısı almış olduğu görüldü.

Ferguson ve ark tarafından yapılan çalışmada PNES tanısında gecikme 2 yıl olarak bildirilmişti.(232)

Reuber ve ark tarafından PNES hastalarının doğru tanısında ortalama gecikme 7 yıl olarak bildirilmişti. (233)

Bizim çalışmamızda PNES tanısı alan hastaların tanısında gecikme yaklaşık 4.9 yıl olarak bulundu.

Yapılan çalışmalarda PNES veya Epilepsi +PNES hastalarının büyük kısmını kadınlar oluşturduğu bildirilmektedir (234), (235), (236).

Bizim çalışmamızda PNES tanısı alan 14 hastanın 11'i (%78,8) kadınlardan oluşmaktaydı ancak Epilepsi + PNES nısı almış hastalarda kadın /erkek oranı eşit bulunmaktaydı. PNES tanısı alan 14 hastanın beşi (%35,7) psikiyatrik takipliydi.

Silva ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PNES tanısı alan 11 hastanın %72'si AEİ kullanmaktaydı (237).

Bizim çalışmamızda benzer olarak PNES tanısı alan 14 hastanın 12'si (%85,7) (altısı iki ve üzeri, altısı ise bir) AEİ kullanmaktaydı.

Yapılan çalışmalarda psikojen nöbetlerin 30-40 yaşlarda daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir (238).

Adult yaşlarda yapılan çalışmalara psikojen nöbetlerin 19-22 yaş, 25-35 yaş arasında pik yaptığı ve 5 yaşından önce görüldüğü bildirilmişti (239).

Bizim çalışmamızda PNES tanısı alan hastaların ortalama nöbet başlama yaşı 20 ± 11 olarak sonuçlandı.

PNES hastalarının VEM yatış süresi ile ilgili yapılan çalışmada süre ortalama 2,5 gün olarak sonuçlanmıştı (240).

Yapılan bir çalışmada psikojen nöbetlerin anlamlı olarak epileptik nöbetlerden daha erken ortaya çıktığı bildirilse de (241) diğer çalışmada bu doğrulanmadı (242).

Bizim çalışmamızda PNES anısı alan hastaların VEM yatış süresi $0.8 \pm 1,0$ olarak saptandı ve diğer gruplara göre süre daha kısa bulunmaktaydı.

Bazen aşırı yoruma bağlı epileptik olmayan aktiviteler aşırı yorumlanarak yanlışlıklara neden olmaktadır. En sık olarak aşırı yorumlanan aktiviteler normal variantlar olduğu bildirilmektedir. (243). Benign temporal geçiciler ve wicket dikenleri en yaygın yanlış yorumlanan bulgulardır. (244)

Cohen ve Suter tarafından 48 PNES hastasının %37'sinde interiktal epileptiform aktivite, %12'sinde ise diken dalga aktivitesi gördüklerini bildirmişti (245).

Yapılan bir çalışmada PNES tanılı hastaların yaklaşık 20-%25'inde ineriktal epileptiform aktivite bulunmuştu (246).

Bizim çalışmamızda ise PNES tanısı alan 14 hastanın ikisinin (%1,5) VEM öncesi rutin EEG'sinde epileptik aktivite izlenmekteydi.

Çalışmamızda PNES tanısı alan 14 hastanın birinde %7,1'inde febril konvulzyon öyküsü mevcuttu ve bu son tanısı epilepsi ,netleşmeyen ve Epilepsi+PNES grupuna göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Crager ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada epilepsi hastalarının aile öyküsünde epilepsi %33, PNES hastalarında ise %45 olarak bildirilmişti. (247)

Bizim çalışmamızda ise PNES tanısı alan 14 hastanın dördünün (%28,6) soygeçmişinde epilepsi öyküsü varken Epilepsi tanısı alan 12 hastanın yedisinin (%58) soygeçmişinde epilepsi öyküsü vardı.

Bizim çalışmamızda Epilepsi +PNES tanısı alan hastaların ortalama nöbet başlama yaşı $17,7 \pm 10$, VEM yatış süresi $3 \pm 1,5$ olarak saptandı.

Yapılan çalışmalarda Epilepsi+PNES prelevansının %5-50% oranında bildirilmişti (248,249).

Francesco Mari ve ark tarafından yapılan çalışmada Epilepsi +PNES birlikteliği %27 olarak bildirilmişti (250).

Bizim Çalışmamızda VEM sonucunda 11(%20) hastada Epilepsi ve PNES birlikteliği saptandı ve kadın erkek yaklaşık olarak eşit oranda bulundu.

Çalışmamızda Epilepsi +PNES tanısı alan 11 hastanın altısı (%54,5) psikiyatri takipliydi.

Sonuç

Çalışmamızda dirençli epilepsi nedeniyle değerlendirilmeye alınan 252 hastanın 23'ü (%9,1) tanı, 31'i(%12,3), epilepsi ayırıcı tanısıyla, 166'sı (%65,9) epilepsi cerrahisi amaçlı,10'u(%4) tedavi takip amaçlı,18'i (%7,1) epileptik nöbetlerin sınıflandırılması, dördü (%1,6) VNS yapılması amaçlı VEM ünitesine yatırılmıştı.

Tanı ve epilepsi ayrıca tanı amacıyla yatırılmış 54 hastanın 23' ünün ve epilepsi cerrahisi amaçlı yatırılan bir hastanın ,toplam olarak 24'ünde(43,6) tanısı değişti,12(%50) hasta PNES ,11(%45,8) hasta Epilepsi+PNES,bir (%4,2) hasta Epilepsi+Hipersomni, tanısını aldığı görüldü.

PNES tanısı alan 14 hastanın 12'si (%85,7) (altısı iki ve üzeri,altısı ise bir) AEİ kullanmaktaydı.PNES tanısı alan hastaların tanısında gecikme yaklaşık 4.9 yıl olarak bulundu.

VEM sayesinde epilepsi cerrahisi ve VNS amaçlı yatırılan170 hastanın 64'üne (%38,5) rezektiv cerrahi ve dokuz hastaya VNS,iki hastaya korpus kallozotomi tedavisi uygulanmıştı.

VEM sayesinde Epilepsi cerrahisi amaçlı yatırılan 83 MTS(7 Dual patoloji ,13 olası MTS,2 bilateral MTS ,61 MTS) hastasının 40'na(%48) rezektiv cerrahi uygulanmıştı ve 33(%82,5) hasta nöbetsiz izlenilmekteydi.

Sonuç olarak tanı ve epilepsi ayrıca tanı amacıyla yatırılmış 54 hastanın 23' ünün ve epilepsi cerrahisi amaçlı yatırılan bir hastanın ,toplam olarak 24'ünde(43,6) tanısı değişti,12 (%50) hasta PNES,11 (%45,8) hastanın Epilepsi+PNES bir (%4,2) hastanın Epilepsi+Hipersomni, tanısını aldığı görüldü.

Tüm hasta grubunu değerlendirdiğimizde 42 hastada nöbet izlenmediğinden, 5 hastada ise nöbet izlenmesine rağmen nöbet hakkında sağlıklı yorum yapılamadı ve toplam olarak VEM 'in 47(%18,6) hastaya katkısı olmadı. VEM 205 (%81,3) hastada ise tanı ya da tedaviye yönelik bir etki yarattı.

Uygun tedavi için ilk adım epilepsi ve psikojen nöbet ayrımı yapılmalıdır. Video-EEG monitorizasyonu sayesinde epilepsi tanı,ayırıcı tanısı yapılmakta sağlıklı şekilde yapılmaktadır.Tanıda gecikme gereksiz AEİ kullanımına,epileptik status sanılarak gereksiz invaziv işlem yapılmasına, gereksiz hospitalizasyona ve mali zararlara,ve en esas hastanın görmesi gereken psikiyatrik tedavi almasında gecikmeye neden olacaktır.

VEM sayesinde Epilepsi cerrahisinin öncesi odak lokalizasyonu yapılmakta ve epilepsy cerrahisinin uygulanmasıyla nöbetleri önlenmekte ve ya azalmaktave sonuç olarak hastanın yaşam kalitesini iyileşmektedir .

Sonuç olarak Video-EEG monitorizasyonu epilepsi tanı,ayırıcı tanısında ,cerrahi adaylarının odak lokalizasyonu ,nöbet sınıflandırılması ,epilepsi tanılı hastaların tedavi ve takibinde değerli ve vazgeçilmez yöntemdir.



KAYNAKLAR

1. Bora İ, Yeni N, Gürses C. Epileptolojinin Kısa Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. Epilepsi.1.baskı Nobel Tıp Kitapevleri,2008:1-65.
2. 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.
3. Engel JJr. International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001, :42:796–803.
4. Roman Sankar, Susan Koh, Joyce Wu, John H. Menkes. Paroxysmal disorders. In: *Child Neurology* 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2006: 857-942.
5. 1997, 15. ILAE commission report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. International League Against Epilepsy. *Epilepsia* ve 614-8., 38:.
6. Yeni, S.N. and I. Bora, Epilepsinin Tarihçesi, Epidemiyolojisi ve Prognuzu,Nöroloji Temel Kitabı, M. Emre, Editor. 2013, Güneş Tıp Kitabevleri İstanbul. p. 1035-7.
7. Yeni, S.N. and C. Gurses, Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi, in Epilepsi, I. Bora, Editor. 2008, Nobel Tıp kitapevleri: İstanbul. p. 3-12.
8. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi. *Nöropsikiatri Arşivi*, 1965 ve 6:57-65.
9. Leaffer, E.B., D.C. Hesdorffer, and C. Begley, Psychosocial and sociodemographic associates of felt stigma in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2014. 37: p. 104-9.
10. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi: Epilepsi. Bora İ., Yeni S.N., Gürses C. 1.basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2008 : 3-13.
11. Cavazos JE, Lum F. Seizures and Epilepsy: Overview and classification *Medicine*, Last updated 2004 ; 34:816-821.
12. Eşkazan E. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. Ibrahim Bora (Eds). Epilepsi, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri.1. Baskı, 2008:3-11.
13. Engel J. 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.

14. Annegers JE, Garbow JD, Groover RV et al. Seizures after head trauma:a population study. *Neurology* 1980 ve 683–9., 30:.
15. Ascroft PB. Traumatic epilepsy after gunshot wound of the head. *British Medical Journal* 1941, 22.: 739–44., 1:.
16. Nicolosi A, Hauser WA, Behi E and Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted county, Minnesota, 1950-1981. *The Journal of Infectious Diseases* 1986 :399-408., 154:.
17. Rocca WR, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegels JF and Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based casecontrol study. *Annals of Neurology* 1987 : 22–31, 21:.
18. , Nelson KB and Pilenberg GH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine* 1976 295:1029–33.
19. Esch AV, Steyerberg EW, Berger MY, Offringa M, Lubsen GD and Habberna JDF. Family history and recurrence of febrile seizures. *Archives of Disease in Childhood* 1994 ve 395–99., 70:.
20. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993 : 34(3):453-468.
21. Annegers JF, Hauser WA, Bengi E, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988 : 38:1407-1410.
22. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy. *Contributions of Rochester epidemiology Project. Mayo Clinic Proc* 1996 ve 71:570-575.
23. Jokeit, H. and M. Schacher, Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav*, 2004. 5 Suppl 1: p. S14-20.
24. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology *Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017.Scheffer_et_al-2017-Epilepsia.
25. Bradley GW. The neurological disorders. In: Dichter MA, Daroff RB, Fenichel GM (eds) *Neurology in Clinical Practise*. 2nd ed. Boston: Elsevier, 1996: 1625–52.
26. Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord*. 1999 ve 1(1):7-19.
27. Baykan B., Candan G. Gökyiğit A *Epilepsi*. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Nöroloji. Editör:Öge.A.E. Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul,2004 ve 279-309.

28. McNamara JO. Emerging insights into genesis of epilepsy. *Nature* 1999,;399:15-22.
29. , Kayaalp O. Antiepileptikler Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt II'de Feryal Matbaacılık Ankara. 199e 2027-52.
30. . Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009 ve 15(9):430-8.
31. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett* 2009 ve 453(3):162-5.
32. S-nchez-Carpintero Abad R, Sanmartı Vilaplana FX, Serratos Fern-ndez JM. Genetic causes of epilepsy. *Neurologist* 2007 ve 1):S47-51., 13(6 Suppl.)
33. Hippocrates, *The Sacred Disease*, translated by W. H. S. Jones. Loeb Classical Library and Harvard University Press, London, UK. 1965 : 2., vol.
34. .Bordey A, Lyons SA, Hablitz JJ, Sontheimer H. Electrophysiological characteristics of reactive astrocytes in experimental cortical dysplasia. *J Neurophysiol* . 2001 : -1731., 85 (4):1719.
35. Guberman A, Bruni J. *Essentials of Clinical Epilepsy*. 2nd ed. Wildwood Avenue:Butterworth Heinemann, 1999:1-50.
36. Epidemiology, Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy “Commission on Epidemiology and prognosis, İnternational League Against Epilepsy”. *Epilepsia* 1993 :592-96, 34:.
37. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescent and adults. *The Lancet* 2000 :323-329.
38. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993 May-Jun : 453-68., 34(3):.
39. Yeni SN. Epilepsi insidansı, prevalansı ve risk faktörleri. İbrahim Bora (Eds). *Epilepsi*. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 2008 : (1.Baskı):65-73.
40. Karaağac N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolcay M, Savrun FK, Ozdemir H. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999 .40:637-642.
41. Aktin E. Epilepsinin tarihçesi, Nöropsikiyatri arsivi. 6:57-65, 1969.
42. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. In: Haslem RHA editor. *The nervous system: Seizures in childhood*. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000 ve 1813-1814.

43. Blumstein MD, Friedman MJ. Childhood seizures. *Emerg Med Clin North Am* 2007 ;25(4):1061-86.
44. M.J. Brodie, et al..*Epileptic Disord*, Vol. 20, No. 2, April 2018.
45. From Fisher et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* doi:10.1111/epi.13671.
46. Tabatabaei SS, Delbari A, Salman-Roghani R, Shahgholi L, Fadayevatan R, Mokhber N, et al. Seizures and epilepsy in elderly patients of an urban area of Iran: clinical manifestation, differential diagnosis, etiology, and epilepsy subtypes. *Neurol Sci*. 2013.
47. Van Danselar CA, Geerts AT, Meulstee J,Staal A.Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology* 1989 ve 39.267-71.
48. Brown RJ, Trimble MR. Dissociative psychopathology, non-epileptic seizures, and neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 : 69(3):285–9.
49. Benbadis SR, O’Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia* 2004 : 45(9):1150-3.
50. Martin R, Burneo JG, Prasad A, Powell T, Faught E, Knowlton R, et al. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology* 2003: 61(12):1791-2.
51. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2000 : 9(4):280-1.
52. 2008, Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures: answers and questions. *Epilepsy Behav* : 12(4):622–35.
53. Bodde NM, Brooks JL, Baker GA, Boon PA, Hendriksen JG, Mulder OG, et al. Psychogenic non-epileptic seizures--definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure* 2009 :18(8):543–53.
54. Çakıl D, İnanır S, Baykan H, Aygün H, Kozan R. Psychogenic non epileptic seizures on differential diagnosis of epilepsy. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013 : 28(1):41–7.
55. Iriarte J, Parra J, Urrestarazu E, Kuyk J. Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures. *Epilepsy Behav* 2003 :4(3):354–9.
56. Iriarte J, Parra J, Urrestarazu E, Kuyk J. Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures. *Epilepsy Behav* 2003 :4(3):354–9.
57. 22. Kutlu G, Erdal A, Gomceli YB, Inan LE. Pseudo-refractory epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)* 2013 ve 18(3):284–6.

58. Çakıl D, İnanır S, Baykan H, Aygün H, Kozan R. Psychogenic non epileptic seizures on differential diagnosis of epilepsy. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013 .28(1):41–7.
59. Davis BJ. Predicting nonepileptic seizures utilizing seizure frequency, EEG, and response to medication. *Eur Neurol* 2004 ve 51(3):153–6.
60. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2002 ve 58(3):493–5.
61. Gilroy J. Epilepsy in Basic Neurology. Third Edition, Mc Graw-Hill Companies 2000 ve 85-121.
62. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Iankovic I. Neurology in clinical practice. The neurological disorders. The Epilepsies.sies. Fourth Ed. Butterworth-Heienemann 2004 :1953-92.
63. 1999, Varlı K. Yalancı Epileptik Nöbetler. *Klinik Psikiyatri ve* 101-4., 2(2):.
64. Kanner AM, Parra J, Frey M, Stebbins G, Pierre-Louis S, Iriarte J. Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizure outcome. *Neurology* 1999 : 53:933-8.
65. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of prolonged video-EEG monitoring at a typical referral epilepsy center. *Epilepsia* 2004 : 45(9):1150–3.
66. Binnie CD. Electroencephalography. A Textbook of Epilepsy'de, Laidlaw J, Richens A, Oxley J (eds), third edition, Churchill Livingstone Ine, printed in Great Britain 1988 : 236-306., (8) :.
67. 1996, Lesser RP. Psychogenic Seizures. *Neurology*. : 46(6):1499-507.
68. Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 ve 81(7):719-25.
69. Bergen D, Ristanovic R. Weeping as a common element of pseudoseizures. *Arch Neurol*. 1993 :50(10):1059-60.
70. Varlı K. Yalancı Epileptik Nöbetler. *Klinik Psikiyatri*. 1999 :2(2):101-4.
71. Sen A, Scott C, Sisodiya SM. Stertorous breathing is a reliably identified sign that helps in the differentiation of epileptic from psychogenic non-epileptic convulsions: an audit. *Epilepsy Res*. 2007 : 77(1):62-4.
72. Bendabis SR. Differential diagnosis of epilepsy. *Continuum Lifelong Long Learning Neurol* 2007 : 13(4):48-70.

73. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2002 ; 58(3):493-5.
74. Benbadis SR, LaFrance WC Jr, Papandonatos GD, Korabathina K, Lin K, Kraemer HC. Interrater reliability of EEG-video monitoring. *Neurology* 2009 ; 73(11):843-6.
75. Guerrini R. Epilepsy in children. In: *Lancet* . Vol : -524., 2006: 499.
- 76., Erşahin Y. Çocuklarda Epilepsi Cerrahisi. *Turkiye Klin J Peditr Sci* .2007: -41,3(1):36.
77. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000 : 342:314-319.
78. Meldrum BS. Why and when are seizures bad for the brain? *Trends Pharmacol Sci*, 2001 : 22:445-450.
79. Alpman A, Özkınay F, Tekgül H, Gökben S, Pehlivan S, Schalling M, Özkınay C. Multidrug resistance 1 (MDR1) gene polymorphisms in childhood drug-resistant epilepsy. *J Child Neurol*. 2010 ve 25(12):1485-90.
80. Vahab SA, Sen S, Ravindran N, Mony S, Mathew A, Vijayan N, Nayak G, Bhaskaranand N, Banerjee M, Satyamoorthy K. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009 ; 24(3):255-60.
81. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005 ; 46(6):858-877.
82. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010 ; 77:457-467.
83. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005 ; 46(6):858-877.
84. 2009, Chayasirisobhon S. The mechanism of medically refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Taiwan* ; 18:155-160.
85. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005 ve 46(6):858-877.
86. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E ve ark. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004 ; 63:1087-1089.
87. Baykan B., Bebek N., Candan G. Gökyiğit A Epilepsi. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Nöroloji A.B.D. Öğretim Üyeleri. 2.Basım. Nöroloji. Ed:Öge.A.E., Baykan B. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2011 ; 336-44.

88. Mohanaraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *European Journal of Neurology* 2006 ; 13:277-282.
89. .Epilepsi. Bora , Yeni S.N., Gürses C. 1. basım,istanbul ,Nobel Kitabevleri,2008 ;73-81.
90. Öge, E. Baykan, B. (2011). Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
91. Kuzniecky R, Murro A, King D, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* . 1993 v ; -687., 43 (4):681.
92. Aicardi j.clinical aproach to the managment of intractable epilepsy. *Dev Med Child Neural*, 1988, 30(4) ; 429-440.
93. Are epilepsy classifications based on epileptic syndromes and seizure types outdated? *Epileptic Disord* 8:81-85, 2006.
94. 2002, Panayitopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment Bladon Medical Pub. ; pp170-172.
95. Marks WJ, Laxer KD. Semiology of TL Seizures: Value in lateralizing the seizure focus *Epilepsia* 39(7): 721-728, 1998.
96. Fakhoury T, Abou-Khalil B, Peguere E: Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. *Epilepsia* 35(5):1038-1044, 1994.
97. Serles W, Patariaia E, Bacher J, Patariaia E, Baumgartner C: Clinical seizure lateralization in mesial temporal lobe epilepsy: Differences between patients with unitemporal and bitemporal interictal spikes. *Neurology* 50:742-747, 1998.
98. 1999, Babb TL. Synaptic reorganizations in human and rat hippocampal epilepsy. *Adv Neurol.* ve 763-779., 79:.
99. Wolf HK, Aliashkevich AF, Blumcke I, Wiestler OD, Zentner J. Neuronal loss and gliosis of the amygdaloid nucleus in temporal lobe epilepsy. A quantitative analysis of 70 surgical specimens. *Acta Neuropathol.* 1997 ; 606-610., 93 (6):.
100. Wieser HG, ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy, Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004 ; 695-714., 45 (6):.
101. Van Paesschen W, Revesz T, Duncan JS, King MD, Connelly A. Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997 ; 42:756-766.

102. Watson C, Cendes F, Fuerst D, Dubeau F ve ark. Specificity of volumetric magnetic resonance imaging in detecting hippocampal sclerosis. *Archives of Neurology* 1997 ; 54:67-73.
103. Bradley WG, Shey RB. MR imaging evaluation of seizures. *Radiology* 2000 ; 214:651-656.
104. Oppenheim C, Dormont D, Hasboun D, et Bilateral mesial temporal sclerosis: MRI with high-resolution fast spin-echo and fluid attenuated inversion-recovery sequences. *Neuroradiology* 1999 ; 41:471-479.
105. Babb TL, Brown WJ. Pathologic findings in epilepsy. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1987 ; 511-540.
106. Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, Babb TL. Surgically remediable temporal Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, 1993 ; 49-63.
107. Levesque MR, Nakasato N, Vinters HV, et Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions The problem of dual pathology. *J Neurosurg* 1991 ve 75:364-370.
108. Garcia P, Laxer K, Barbaro N, Dillon W. Prognostic value of qualitative magnetic resonance imaging hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. *Epilepsia* 1994 ve 35: 520-4.
109. Lanerolle NC, Kim JH, Williamson A, Spencer SS, Zaveri HP, Eid T, Spencer DD. A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia*. 2003 ; 44(5):677-687.
110. Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia*. 1996 ; 37(4):386-399.
111. Jack CR Jr, Rydberg CH, Krecke KN, Trenerry MR, Parisi JE, Rydberg JN, Cascino GD, Riederer SJ. Mesial temporal sclerosis: diagnosis with fluid attenuated inversion-recovery versus spin-echo MR imaging. *Radiology*. 1996 ve 199(2):367-373.
112. Kuzniecky R, Jackson GD. *Magnetic resonance in epilepsy*. New York: Raven Press, 1995.
113. Meiners LC, van Gils A, Jansen GH, de Kort G, Witkamp TD, Ramos LM, Valk J, Debets RM, van Huffelen AC, van Veelen CW, et al. Temporal lobe epilepsy: the various MR appearances of histologically proven mesial temporal sclerosis *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994.

114. Kido DK, Tien RD, Lee B, Bahn MM. Hippocampal pathology. *Neuroimaging Clin North Am* 1997 ; 7:51-65.
115. Sanchez-Alvarez JC, Pastor-Pons E, Garcia-Gomez T, et al. Diagnosis of mesial temporal sclerosis with magnetic resonance imaging. *Rev Neurol* 2000 ; 31:701-711.
116. Oppenheim C, Dormont D, Biondi A, et al. Loss of digitations of the hippocampal head on high resolution fast spin-echo MR: A sign of mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 ve 19:457-463.
117. Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD. Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: relative specificity and sensitivity of quantitative MRI. *Neurology* 1993 43:2117-2124.
118. *Türk Nöroşir Derg* 2014, Cilt: 24, Sayı: 2, 153-160.
119. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999 ve 759-771., 14:.
120. Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, Zimmerman RA. Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991 ve 109-114., 6:.
121. 1987, Barth PG. Disorders of neuronal migration. *Can J Neurol Sci* ve 1-16., 14:.
122. Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CAM, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol* 2002 ve 1147-1153., 59:.
123. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development. *Neurology* 2001 ve 2168-2178., 57:.
124. Gross DW, Bastos A, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging abnormalities in focal cortical dysplasia. *Can J Neurol Sci* 2005 ; 477-482., 32:.
125. Adamsbaum C, Robain O, Cohen PA, Delalande O, et al. Focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly: histological and neuroimaging correlations. *Pediatr Radiol* 1998 ; 583-590., 28:.
126. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In: Barkovich AJ (ed) *Pediatric neuroimaging*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2000: 339-341.
127. Palmieri A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Luders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV (2004) Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 23(62):S2-S8).

128. Janota I. Cortical Dysplasia in Surgical Specimens. Guerrini R, Andermann E, Canapicci R, Roger J, Zifkin B, Pfanner P editorler, Dysplasia of Cerebral Cortex and Epilepsy. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996 ve 53-5., s.
129. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011 ; 5.
130. Blümcke, I., et al., The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, 2011. 52(1): p. 158-174.
131. Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, Beuvon F, Cervera-Pierot P, Chodkiewicz JP (1999) Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms—a study of 40 cases. *J Neurooncol* 41:267–280.
132. Whiting, S. and M. Duchowny, Topical Review: Clinical Spectrum of Cortical Dysplasia in Childhood: Diagnosis and Treatment Issues. *Journal of child neurology*, 1999. 14(12): p. 759-771.
133. Kuzniecky, R.I. and A.J. Barkovich, Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain and Development*, 2001. 23(1): p. 2-11.
134. Sharma MC, Jain D, Gupta A, Sarkar C, Suri C, Garg A, Gaikwad C, Chandra. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathological study of 32 cases. *Neurosurg Rev* (2009) 32:161–170.
135. Campos AR, Clusmann H, von Lehe M, Niehusmann P, Becker AJ, Schramm J, Urbach H. Simple and complex dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNET) variants: clinical profile, MRI, and histopathology. *Neuroradiology* (2009) 51:433–443.
136. Blaser SI, Jay V. Disorders of cortical formation. Radiologic-pathologic correlation. *Neurosurg Clin N Am* 2002 ve 41-62., 37:.
137. 94:283–292, Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature *J Neurooncol* (2009).
138. Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, et al. Gangliomas: clinical, radiological and histopathological findings in 51 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ve 1497-1502., 57:.

139. Sarnat HB. Malformations of the central nervous system. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (eds). *Child Neurology* (7th ed.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 259-366.
140. Güngör, S., Çocukluk yaş grubunda epilepsi ve kortikal displaziler. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2013. 35(4): p. 421-432.
141. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999 ve 270-277., 53:.
142. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999 ve 759-771., 14:.
143. Aicardi, J., The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain and Development*, 1991. 13(1): p. 1-8.
144. Dobyns, W.B., The neurogenetics of lissencephaly. *Neurologic clinics*, 1989.7(1): p. 89-105.
145. Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. *Neurology of the Newborn* (3rd). Philadelphia: WB Saunders, 1995: 43-92.
146. Tsuru A, Mizuguchi M, Uyemura K, Becker LE, Takashima S. Immunohistochemical expression of cell adhesion molecule L1 in hemimegalencephaly. *Pediatr Neurol* 1997 ; 45-49., 16:.
147. Aslanger, A.D., Nöronal Migrasyon Anomalilerinde Genotip-Fenotip İlişkisi, Tıpta Uzmanlık Tezi, in İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı. 2010: İstanbul.
148. Güngör S, Yalınzoğlu D, Topçu M. Kortikal gelişimsel malformasyonlar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007 ; 210-225., 50:.
149. Nabi NU, Mezer E, Blaser SI, Levin AA, Buncic JR. Ocular findings in lissencephaly. *J AAPOS* 2003 ve 178-184., 3:.
150. Pilz D, Stoodley N, Golden JA. Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 1-11., 61:.
151. Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet A* 2001 ve 160-173., 106:.
152. Dobyns WB, Leventer RJ. Lissencephaly ve the clinical and molecular genetic basis of diffuse malformations of neuronal migration In. Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migration*. London: Mac Keith Press, 2003: 24-57.

153. Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995 ; 132-147., 26:.
154. Dobyns WB, Leventer RJ, Dobyns WB. Periventricular gray matter heterotopias: a heterogeneous group of malformations of cortical development. Barth PG. *Disorders of Neuronal Migration*. London, Mac Keith Pres, 2003: 72-82.
155. Falconer J, Wada J, Martin W et al. PET, CD and MRI imaging of neuronal migration anomalies in epileptic patients. *Can J Neurol Sci* 1990 ve 35-39., 17:.
156. Kuzniecky, R.I. and A.J. Barkovich, Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain and Development*, 2001. 23(1): p. 2-11.
157. Gressens, P., A. Barkovich, and P. Evrard, Polymicrogyria: role of the excitotoxic damage. *Disorders of Neuronal Migration*. London, England: Mac Keith Press for the International Child Neurology Association, 2003: p. 170-181.
158. Thompson, J.E., et al., Radiologic-pathologic correlation polymicrogyria. *American journal of neuroradiology*, 1997. 18(2): p. 307-312.
159. Mochida GH, Walsh CA. Genetic basis of developmental malformations of the cerebral cortex. *Arch Neurol* 2004 ve 637-640, 61:.
160. Sarnat HB. Malformations of the central nervous system. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (eds). *Child Neurology* (7th ed.). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 259-366.
161. Wilkins, Barkovich AJ. Congenital Malformation of the Brain and Skull. Barkovich AJ editor. *Pediatric Neuroimaging icinde*. 4. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams &, 2005 ;291-439., s.
162. Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005 ; 181-189, 137:.
163. Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, Kean MJ, Jackson GD, Harvey AS. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology* 1999 ; 715-722., 53:.
164. Granata T, Battaglia G, D'Incerti L et al. Schizencephaly: Neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia* 1996 ; 1185-93., 37:.
165. Guerrini R, Moro F, Kato M, et al.: Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology* 2007 ; 427-33., 69:.

166. Richardson MP, Koepp MJ, Brooks BJ, Coull JT, et al. Cerebral activation in malformations of cortical development *Brain* 1998 ; 129:304-121.
167. C. Baumgartner, S. Aul Watschinger, T. Czech, H. G. Eder, M. Feichtinger, M. Feucht, Epilepsy surgery and evaluation before epilepsy surgery.
168. 1996, Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* ve 89:916-71.
169. Karceski, S., Morrell, M.J., Carpenter, D. (2005) Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*, 7 Suppl 1, S1-64 ve S65-67., quiz.
170. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993 ve 45:468-34 (3):.
171. Berg, A.T., Shinnar, S. (1991) The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 41 (7), 965-972.
172. Hauser, W.A., Rich, S.S., Lee, J.R., Annegers, J.F., Anderson, V.E. (1998) Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*, 338 (7), 429-434.
173. İbrahim B, S.Naz Y, Tezer I, Ağan K, Bebek N, et al. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015 . *Türk Nöroloji Derneği* : 2015.
174. 2016, YALNIZOĞLU D. Intractable Epilepsy in Childhood: Presurgical Evaluation and Treatment. *J Turkish Epilepsi Soc* :14., 18(Ek 1): 7 -.
175. O'Brien TJ, So EL, Meyer FB, Parisi JE, Jack CR. Progressive hippocampal atrophy in chronic intractable temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999 ; 45(4):526-9.
176. 2000, Neuroimaging Subcommittee of the International League Against Epilepsy. Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia* ; 41(10):1350-6.
177. Stefan H, Hopfengärtner R. Epilepsy monitoring for therapy: challenges and perspectives. *Clin Neurophysiol* 2009 ; 120(4):653-8.
178. 2001, Cascino GD. Use of routine and video electroencephalography. *Neurol Clin* ve 19(2):271-87.
179. 1994, Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy. American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol* ve 11(1):88-110.
180. Quesney LF, Risinger MW, Shevman DA. Extracranial EEG evaluation. In: Engel J, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993 175-95.

181. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann L. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2 ed. New York: Raven Press ; 609-21., 1993. p.
182. Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy. 2005, *Epilepsia* ; 46:30-1.
183. Turanlı G, Yalnizoğlu D, Genç-Açıkgoz D, Akalan N, Topçu M. Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2006 ; 22(10):
184. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16(11):843-8.
185. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdağ E, Erdem A, et al. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(4):334-9.
186. Neşe Dericioğlu, Nejat Akalan, Epilepsi Cerrahisinde uygulanan Cerrahi yöntemler. *Epilepsi* 2012 ve 1):45-52, 18(EK).
187. Choi JY, Chang JW, ark. A retrospective study of the clinical outcomes and significant variables in the surgical treatment of temporal lobe tumor associated with intractable seizures. *Stereotact Funct Neurosurg* . 2004 ;-42., 82(1):35.
188. Hamiwka L, Jayakar P, Resnick T, et al. Surgery for epilepsy due to cortical malformations: Ten- year follow- up. *Epilepsia* . 2005 ve 560., 46(4)
189. Englot DJ, Breshears JD, Sun PP, Chang EF, Auguste KI. Seizure outcomes after resective surgery for extra-temporal lobe epilepsy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr* . 2013 :133, 12(August)
190. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder T, et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* . 2004 :185., 30(3)
191. Olivier A. Extratemporal cortical resections: principles and methods. In Lüders HO, editor. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press : 559-68., 1991. p.
192. Devlin, A.M., Cross, J.H., Harkness, W., Chong, W.K., Harding, B., VarghaKhadem, F. ve diğerleri. (2003) Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain*, 126 (Pt 3), 556-56.
193. Çataltepe, O. (2003) Epilepsi cerrahisinde hemisferotomi tekniği. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 13: 221-226.

194. Roberts DW, Rayport M, Maxwell RE, et al. Corpus callosotomy. In: Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. Raven Press, New York, 519-26:1993.
195. Wong TT, Kwan SY, Chang KP: Corpus callosotomy. Cataltepe O, Jallo GI (ed), *Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment*, Thieme, New-York, Stuttgart: 2010:261-267.
196. Turanlı G, Yalnızoğlu D, Açıköz D, Akalan N, Topcu M: Outcome and long-term follow-up after callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Childs Nerv Syst* 22(10):.
197. Zimmerman, R.S., Sirven, J.I. (2003) An overview of surgery for chronic seizures. *Mayo Clin Proc*, 78 (1), 109-117.
198. Uyar R: Genetik Absans modeli olan WAG/Rij sıçanlarında Nervus Vagus stimülasyonunun etkileri (Uzmanlık Tezi), İstanbul: 1999.
199. Henry TR: Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 59:3–14, 2002.
200. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al: VNS therapy in treatment-resistant depression: Clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 31:1345–1355, 2006.
201. Boon P, Vonck K, De Reuck J, Caemaert J. "Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy." *Seizure* 10.6 (2001): 448-455.
202. Zamponi N, Passamonti C, Cesaroni E, Trignani R, Rychlicki F, Effectiveness of vagal nerve stimulation Effectiveness of vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and different epileptic syndromes. *Seizure*. 2011, 20 ; 468-74.
203. Zamponi N, Passamonti C, Cesaroni S, Petrelli C. Clinical course of young patients with Dravet syndrome after vagal nerve stimulation. *January* 2011, 20 ; 468-74.
204. Fan-Gang Meng, 1,2 Fu-Min Jia,3 Xiao-Hui Ren, VE ARK Vagus Nerve Stimulation for Pediatric and Adult Patients with Pharmacoresistant Epilepsy. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Oct 5 ve 2599–2604., 128(19):.
205. Timothy B. Mapstone, Vagus nerve stimulation: current concepts. *Neurosurg Focus*, 2008 ve 25(3)E9.
206. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009 ; 50(5):1220-8.

207. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdağ E, Erdem A, et al. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ;14(4):334-9.
208. (US), Susan A. Masino and Jong M. Rho. *Mechanisms of ketogenic diet action* 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information : 2012.
209. Jeong A Kim Jung-Rim Yoon Eun Joo Lee Joon Soo Lee Jeong Tae Kim Heung Dong Kim Hoon-Chul Kang. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. 2016, 57(1)51-58.
210. Pires ME1, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, Auvin S. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study *Epilepsy Res.* 2013 Jul ;105(1-2):189-94.
211. Da Eun Jung, Hoon Chul Kang, Heung Dong Kim. Long-Term Outcome of the Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy With Focal Malformation of Cortical Development. *Pediatrics* 2008 ; 122e330-333.
212. Thammongkol S1, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Thammongkol S1, Vears DF, Bicknell-Royle J, Nation J, Draffin K, Stewart KG, Scheffer IE . Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia.* 2012 Mar ; 53(3):e55-9.
213. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study.. *Epilepsia* 2009 ; 50(2)304-17.
214. Klepper J, Leiendecker B, Riemann E, Baumeister FA. The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003 [Article in German] *Klin Padiatr* 2004 ; 216(5):277-85.
215. Gloor P. Contributions of electroencephalography and electrocorticography to neurosurgical treatment of the epilepsies. *Adv Neurol* 1975 ; 8:59-105.
216. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy an operational curve. *Epilepsia* 1987 ; 28:331-334.
217. Boon, P. A., and Williamson, P. D. (1993). The diagnosis of pseudoseizures. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 95: 1–8.

218. Benbadis SR, Heriaud L, O'Neill E et al. Outcome of prolonged EEG-video monitoring at a typical referral epilepsy center *Epilepsia* 2004 ; 45:1150–1153.
219. Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36:181–184.
220. Benbadis SR, Hauser WA. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 2000 ; 9:280–281.
221. Krumholz, A. (1999). Nonepileptic seizures: Diagnosis and management. *Neurology* 53(Suppl. 2): 76–83.
222. Ramani, V. (2000). Treatment of the adult patient with non-epileptic seizures. In Gates, J. R., and Rowan, A. J. (eds.), *Non-epileptic Seizures*, 2nd edn., Butterworth-Heinemann, Boston, pp. 311–316.
223. Saygi S, Katz A, Marks DA, Spencer SS. Frontal lobe partial seizures and psychogenic seizures: comparison of clinical and ictal characteristics. *Neurology* 1992 ; 42:1274–7.
224. LaFrance Jr WC, Benbadis SR. Differentiating frontal lobe epilepsy from psychogenic nonepileptic seizures. *Neurol Clin* 2011 ; 29:149–62.
225. Devinsky O, Kelley K, Porter RJ, et al. Clinical and electroencephalographic features of simple partial seizures. *Neurology* 1988 ; 38(9):1347–52.
226. Deacon C, Wiebe S, Blume WT, et al. Seizure identification by clinical description in temporal lobe epilepsy: how accurate are we? *Neurology* 2003 ; 61(12):1686–9.
227. Selim R. Benbadis, Edward O'Neill, William O. Tatum, and Leanne Heriaud Outcome of Prolonged Video-EEG Monitoring at a Typical Epilepsia, 45(9):1150–1153, 2004.
228. Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: Findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure*. 2009 ; 18(7):470-473.
229. 2005, The diagnostic value of initial video-EEG monitoring in children -- review of 1000 cases. *Epilepsy Res.* 66(1-3):129-135.
230. Hupalo M, Smigielski JW, Jaskolski DJ. Optimal time of duration of a long-term video-EEG monitoring in paroxysmal events - A retrospective analysis of 282 sessions in 202 patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2016 ; 50(5):331-335.
231. Cox FM, Reus EE, Visser GH. Timing of first event in inpatient long-term video-EEG monitoring for diagnostic purposes. *Epilepsy Res.* 2017 ; 129:91-94.

232. Ferguson, F., & Salinsky, M. C. (2006). Changing referral pattern for psychogenic non-epileptic seizures presentation at the American Epilepsy Society Annual Meeting, San Diego, California.
233. Reuber M, Fernandez G, Bauer J, et al. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2002 ; 58(3):493–5.
234. Asadi-Pooya AA, Emami M. Demographic and clinical manifestations of psychogenic non-epileptic seizures: the impact of co-existing epilepsy in patients or their family members. *Epilepsy Behav* 2013 ; 27:1–3.
235. Piazzini A, Turner K, Chiesa V, et al. Patients with epilepsy and patients with psychogenic non-epileptic seizures: video-EEG, clinical and neuropsychological evaluation. *Seizure* 2011 : 20:706–10.
236. Hoepner R, Labudda K, May TW, et al. Distinguishing between patients with pure psychogenic nonepileptic seizures and those with comorbid epilepsy by means of clinical data. *Epilepsy Behav* 2014 : 35:54–8.
237. Silva, W., Giagante, B., Saizar, R., D'Alessio, L., Oddo, S., Consalvo, D., Saidon, P., and Kochen, S. (2001). Clinical features and prognosis of nonepileptic seizures in a developing country. *Epilepsia* 42: 398–401.
238. Devinsky O, Gazzola D, LaFrance Jr WC. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol* 2011 : 7:210–20.
239. Lancman ME, Lambrakis CC, Steinhardt MI. Psychogenic pseudoseizures: a general overview. In: Ettinger AB, Kanner AM, editors. *Psychiatric issues in epilepsy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins ve 341–54., 2001. p.
240. Black, L., Kuzniecky, R., Faught, E., Beal, T. and Parrott, D. Length of stay for patients undergoing EEG-video monitoring. *Epilepsia* 1994 ve (abstract), 35 (suppl. 8): 49.
241. Rose, A.B., McCabe, P.H., Gilliam, F.G., et al., 2003. Occurrence of seizure clusters and status epilepticus during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology* 60,975–978.
242. Lobello, K., Morgenlander, J.C., Radtke, R.A., et al., 2006. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitations. *Epilepsy Behav.* 8, 261–266.
243. Benbadis SR, Tatum WO. Overinterpretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2003 ve 20(1):42–4.

244. Benbadis SR, Lin K. Errors in EEG interpretation and misdiagnosis of epilepsy. Which EEG patterns are overread? *Eur Neurol* 2008 : 59(5):267–71.
245. Cohen, R.J. and Suter, C. Hysterical seizures: suggestion as a provocative EEG test. *Annals of Neurology* 1992;11: 391-395.
246. Luther. J.S., McNamara, J.O., Carwile, S., Miller, P. And Hope. V. Pseudoepileptic seizures: methods and video analysis to aid diagnosis. *Annals of Neurology* 1982;12: 458-462.
247. Cragar, D. E., Berry, D. T. R., Schmitt, F. A., Fakhoury, T. A., Cibula, J. E., and Dearth, C. M. S. (submitted). Comparison of two sets of decision rules for use with the MMPI-2 and the diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures.
248. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO 4th. (2001) How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* 57:915–917.
249. Sigurdardottir KR, Olafsson E. (1998) Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 39:749–752.
250. *†*† Francesco Mari, *Carlo Di Bonaventura, ‡Nicola Vanacore, *Jinane Fattouch, Video-EEG Study of Psychogenic Nonepileptic Seizures: *Epilepsia*, 47(Suppl. 5):64–67, 2006