T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

FOKAL KORTİKAL DİSPLAZİ İLE İLİŞKİLİ EPİLEPSİ HASTALARINDA EEG, KRANYAL MRG VE PET BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK ALT GRUPLARA GÖRE UYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

.

GÜLİSTAN HALAÇ

DANIŞMAN
PROF. DR. ÇİĞDEM ÖZKARA

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü .Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Gülistan HALAÇ tarafından Prof. Dr. Çiğdem ÖZKARA'nın danışmanlığında hazırlanan "Fokal Kortikal Displazi İle İlişkili Epilepsi Hastalarında EEG, Kranyal MRG ve PET Bulgularının Histopatolojik Alt Gruplara Göre Uyumluluğunun Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 12/09/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman
Prof. Dr. Çiğdem ÖZKARA
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Gülçin BENBİR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Özlem GÜNGÖR TUNCER
İstanbul Bilim Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı
Florence Nightingale Hastanesi

iii

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

GÜLİSTAN HALAÇ



İTHAF

Çok sevdiğim eşim ve canım evlatlarıma ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Bilgi birikimi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, klinik yaklaşımıma yön veren, mesleki bilgisi ile örnek aldığım, fikirleri ve yönlendirmeleriyle tez yazım sürecinin her aşamasında karşılığı ödenmeyecek emeği olan, çok sevdiğim - saydığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr.Çiğdem Özkara'ya,

Hastalarımızın ameliyat öncesi değerlendirmelerinde emeği geçen tüm hocalarım ve meslektaşlarım ile hastalarımızın ameliyatlarını gerçekleştirip, onların nöbetsiz bir hayata kavuşmaları yolunda olağanüstü birçaba gösteren Prof.Dr.Mustafa Uzan'a,

Tezim sürecinde bana yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EEG laboratuvarında birlikte çalıştığım ve her zaman olumlu davranışları ile pozitif katkıda bulunan sevgili teknisyen arkadaşlarıma,

Ayrıca hayatımın her döneminde sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, tüm zorlukları benimle göğüsleyen, her zaman yanımda olan sevgili ailem ile her türlü mutluluğu ve sıkıntıyı paylastığım esim Metin'e,

Tesekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1 EPİLEPSİ 2
2.1.1. Epilepsi Tanımı ve Epidemiyoloji 2
2.1.2.Epilepsinin Fizyopatolojisi 3
2.1.3 Epilepsinin etyolojisi 4
2.1.3.1. Yapısal nedenli epilepsiler: 8
2.1.3.1.1. Kortikal gelişimsel bozukluklar 8
2.2. FOKAL KORTİKAL DİSPLAZİ 11
2.2.1 SEREBRAL KORTİKAL ORGANİZASYON 11
2.2.1.1 Kortikal organizasyon basamakları: 13
2.2.2. Fokal kortikal displazilerde epidemiyoloji ve genetik 24
2.2.3.Kortikal displazi histopatolojik sınıflaması ve özellikleri 25
2.2.4. Fokal kortikal displazilerde epileptogenez 27
2.2.5 Fokal kortikal displazilerde tedavi 28
2.2.5.1. Fokal kortikal displazilerde cerrahi tedavi 28
2.3. KORTİKAL DİSPLAZİLERDE ELEKTROFİZYOLOJİ 31
2.3.1.Saçlı deri EEG incelemesi: 31
2.3.2. Fokal kortikal displazilerde EEG bulguları 34

2.3.3 Fokal kortikal displazi'li olgularda cerrahi öncesi elektrofizyolojik incelemeler 35
2.4. PET(Pozitron emission tomography).....36
2.4.1.Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri Hakkında Genel Bilgiler.....36
2.4.2. Beyin 18FDG PET Görüntüleme.....38
2.4.3 Epilepsili Hastalarda PET kullanımı.....40
2.4.4.Diğer fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri.....41
2.4.4.1. Beyin Perfüzyon SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 41
2.4.4.2.Fonksiyonel MRG (fMRG):.....43
2.4.2.Fonksiyonel görüntülemenin epilepsi tanısındaki yeri 44
2.5.Yapısal nörogörüntüleme yöntemleri.....44
2.5.1.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....44
2.5.2. MR Spektroskopi 45
2.5.3.DTI(Diffusion Tensor Imaging).....46
2.6. Cerrahi sonrası nöbet kontrolü.....46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....48
3.1 Çalışma tasarımı ve çalışma popülasyonu 48
3.2 Çalışmaya dahil olma kriterleri.....48
3.3 Çalışmaya dahil olmama kriterleri.....48
3.4 Hasta verilerinin değerlendirilmesi.....49
3.5 Patolojik dokunun değerlendirilmesi 49
3.6 Elektrofizyolojik verilerin değerlendirilmesi.....49
3.7 Görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesi.....50
3.8 İstatiksel değerlendirme.....50
3.9 Etik değerlendirme.....51
4. BULGULAR.....52
4.1 Demografik verilerin değerlendirilmesi.....52
4.2 Pre-op MRG-pozitif ve MRG-negatif olguların karşılaştırılması.....55
4.3 Pre-op PET-pozitif ve PET-negatif olguların karşılaştırılması.....57
4.4 Olguların MRG ve PET sonuçlarının altgrup incelemesi 59
5. TARTIŞMA 64

5.1 Fokal kortikal displazi nedeniyle opere olmuş hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi.....64
5.2 Pre-op görüntüleme sonuçlarının(MRG ve PET) literatür eşliğinde değerlendirilmesi.....66
5.3 MRG ve PET bulgularının alt gruplarının değerlendirilmesi 68
KAYNAKLAR 71
ETİK KURUL KARARI 81
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....82

TABLOLAR LISTESI

Tablo 2.1: ILAE 2010 yılı Epilepsilerin Organizasyonu 5
Tablo 2.2: İLAE'ye göre epilepsi etyolojisi 7
Tablo 2.3: Kortikal gelişim malformasyonlarının sınıflaması 9
Tablo 2.4: Genlerle ilişkili mutant fare verilerinden elde edilen verilere göre farklı radial glia hücre (RGH) kompartmanları ve hücresel mekanizma bozukluklarının sınıflaması ve insanda görülen ilişkili malformasyonlara örnekler 20
Tablo 2.5: Gestasyona ve gelişim basamakları sırasında meydana gelen hasarlar ve gelişimsel malformasyonlara örnekler 21
Tablo 2.6: Fokal kortikal displazinin Palmini sınıflaması 26
Tablo 2.7: Blumcke ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan yeni FKD sınıflaması 27
Tablo 2.8: Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme evreleri 30
Tablo 2.9: PET ajanları ve değerlendirilen parametreler 39
Tablo 2.10: Engel'in post-op nöbet kontrolü sınıflama sistemi 47
Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri (NBY: nöbet başlangıç yaşı) 52
Tablo 4. 2: Tüm FKD hastalarının interiktal ve iktal EEG bulgularına göre lateralize ve lokalizasyon bulguları 53
Tablo 4.3: Tüm FKD'li hastalarının ve pre-op EEG-MRG-PET uyumlu olguların histopatolojik alt sınıflaması, FKD'nin lokalizasyonu 54
Tablo 4.4: 18 yaş altı ve üstü hastaların nöbet başlama yaşı, histopatolojik alt sınıflaması, FKD'nin lokalizasyonu 55
Tablo 4.5: MRG-pozitif ve MRG-negatif hastaların karşılaştırması 56
Tablo 4.6: MRG-pozitif ve MRG-negatif olguların histopatolojik alt grupları ve lezyon yerleşim yerleri 57
Tablo 4.7: PET-pozitif ve PET-negatif hastaların karşılaştırması 58
Tablo 4.8: PET-pozitif ve PET-negatif olguların histopatolojik alt grupları ve lezyon yerleşim yerleri 59
Tablo 4.9: MRG-pozitif/ PET-pozitif olgular 60
Tablo 4.10: MRG-pozitif/PET-negatif olgular 60
Tablo 4.11: MRG-negatif/PET-pozitif olgular 61
Tablo 4.12: MRG-negatif/ PET-negatif olgular 62

Tablo 4.13: MRG ve PET alt grupların histopatolojik alt sınıflaması 62
Tablo 4.14: MRG ve PET alt gruplarının lezyon lokalizasyonuyla ilişkisi 63
Tablo 4.15: MRG ve PET alt gruplarının post-op nöbetsizlik sonuçları 63

ŞEKILLER LISTESI

Şekil 2.1: Serebral korteks gelişim basamakları 12
Şekil 2.2: Sinir sisteminin gelişiminde rol alan sinyaller 12
Şekil 2.3: Nöral tabaka ve nöral tüpün oluşumu. (A) Nöral tüpün arkadan görünüşü, (B) Nöral tüp, (C) Nöral plağın oluşumunu gösteren transvers kesitler, (D) Nöral kıvrımlar, (E, F) Nöral tüpün kapanması 13
Şekil 2.4: Nöral tüpün longitudinal aksta farklılaşması ile beş bölüm (telensefalon, diensefalon, mezensefalon, metensefalon "pons" ve myelensefalon "medulla") oluşur: 14
Şekil 2.5: Erişkin beyin görünümü 15
Şekil 2.6: Gestasyon haftalarına göre korteks gelişim basamakları 15
Şekil 2.7: Radial ve tanjansiel hücre büyümesi (sol), serebral korteksin gelişimi (sağ). Yeni doğan hücre nöron radial glia hücrelerin liflerini takip ederek kortekse ulaşır. 17
Şekil 2.8: Korteksin gelişimi 18
Şekil 2.9: Normal korteks tabakaları ve FKD'de görülen yapısal ve sitolojik anomaliler 24
Şekil 2. 10: FKD tip II tanılı bir hastanın interiktal dönemden iktale geçiş örneği görülmektedir: Sürekli diken aktivitesi ve çoklu diken burstleri izlenmektedir. 35
Şekil 2.10: Epilepticus sic curabitur (Epilepsili bir hastanın tedavisi)……...29
Şekil 2.11:Türk cerrah Serafettin Sabuncuoglu'nun "Cerrahiyyet'ül Haniyye" adlı kitabından alınan bu resimde epilepsi tedavisinde koterizasyon gösterilmektedir. (15. yüzyıl) …….29
Şekil 2.12.FKD tip II tanılı bir hastanın interiktal dönemden iktale geçiş örneği görülmektedir: Sürekli diken aktivitesi ve çoklu diken burstleri izlenmektedir…….35

SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESI

BT : Bilgisayarlı tomografi

FKD : Fokal kortikal displazi

BOLD : Blood-oxygenetion level-dependent

DTI : Diffusion Tensor Imaging

DTPA : Tc99m diethylenetriamine pentaacetic

EA : Epileptojenik alan

EEG : Elektroensefalografi

fMRI : Fonksiyonel manyetik görüntüleme

ILAE : International League Agaist Epilepsy
(Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi)

HS : Hipokampal skleroz

KD : Kortikal displazi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NBY : Nöbet başlama yaşı

FDG-PET : Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography

PDK : Paroksizmal depolarizasyon kayması

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

WHO : World Health Organisations

TLE : Temporal lob epilepsi

ÖZET

Halaç G, (2019). Fokal Kortikal Displazi İle İlişkili Epilepsi Hastalarında EEG, Kranyal MRG ve PET Bulgularının Histopatolojik Alt Gruplara Göre Uyumluluğunun Araştırılması

AMAÇ: Bu çalışmada, epilepsi cerrahisine aday olan fokal kortikal displazili hastaların cerrahi tedavi öncesi non-invaziv tanı ve başarılı cerrahi tedavi oranının artırılması amacıyla kortikal displazi hastalarının histopatolojik alt gruplarının, EEG, MRG ve FDG-PET uyumuna göre özelliklerini ortaya çıkarmak hedeflenmiştir.

METOD: Çalışmaya dirençli epilepsi tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan ve operasyon sonrası patolojik incelemeyle histopatolojik olarak FKD tanısı doğrulanan 71 olgu alındı. EEG, MRG, FDG-PET bulguları ve patolojik subgrupların klinik verileri değerlendirildi.

BULGULAR: İnteriktal ve iktal video-EEG monitorizasyona göre olguların 32 (%45.07)'sinde bulgular bir bölgeye lokalize iken, 39 (%54.92) olguda ek olarak intrakranyal monitorizasyon yapılmıştır. EEG, MRG ve PET uyumlu olan 24 hastanın lezyon yerleşim yerine göre 13'ü temporal, 8'i frontal, 3'ü parietal lobda; histopatolojik incelemede 14'ü tip I, 10'u tip II FKD idi. MRG-pozitif 53 hastanın büyük kısmı tip II FKD(n=34); 21 hastanın lezyonu temporalde 29'u ekstratemporaldeydi. PET-pozitif hastaların 23'ü temporal, 17'si frontal ve 11'i posterior korteks idi. PET-pozitif hastaların nöbetleri daha erken yaşta başlıyordu(p=0.032), ve histopatolojik incelemede 23 hasta tip I FKD ve 30 hasta ise FKD tip II idi.

SONUÇ: Bu çalışmayla PET pozitif hastaların nöbetlerinin daha küçük yaşlarda başladığı bulunmuştur. MRG-negatif/PET-pozitif FKD hastaların lezyonları temporal lobda ve MRG-negatif/PET-negatif olguların lezyonu frontalde yerleşme eğilimindedir. Fakat MRG ve PET alt grup incelemesinde lezyon yerleşim yeri ile histopatolojik alt gruplar arasında bir ilişki yoktur.

Anahtar Kelimeler: epilepsi, fokal kortikal displazi, EEG, MRG, FDG-PET

ABSTRACT

Gülistan, 2019. Compatibility of EEG, MRI and FDG-PET Findings with Histopathological Results in Patients with Focal Cortical Dysplasia.

AİM: We aimed to determine if the histopathological subgroups of surgical candidate focal cortical dysplasia (FCD) patients were compatible with the EEG, MRI and FDG-PET findings in order to increase pre-surgical non-invasive diagnostic accuracy and the surgery success.

METHODS: This study included 71 patients who had surgery because of refractory epilepsy, and diagnosed with FCD histopathologically. The findings of EEG, MRI and FDG-PET and clinical data from pathological subgroups were assessed.

RESULTS: Findings was located in one region in 32 (45.07%) patients according to interictal and ictal video-EEG monitorization, however in 39 (54.92%) patients, additional intracranial invasive monitorization was performed. Of the 24 patients whose EEG, MRI and PET findings were compatible, 13 had lesion in temporal, 8 in frontal, and 3 in parietal lobe. In histopathological examination, 14 patients had type I and 10 had type II FCD. MRI-positive 53 patients were mostly classified as type II FCD (n=34); 21 of them had temporal lesions, 29 had extratemporal lesions. Of the PET-positive patients, 23 were classified as temporal, 17 as frontal, and 11 as posterior cortex. The age of seizure onset was younger in PET-positive patients (p=0.032), and histopathological analyses revealed 23 patients had type I and 30 had type II FCD.

CONCLUSION: This study showed the epilepsy starts in younger ages in PET–positive patients. The lesions of MRI-negative/PET-positive patients tend to be localized in the temporal lobe and in the frontal lobe in MRI-negative/PET-negative patients. Based on MRI and PET subgroup analysis, there was no relation between lesion localization and histopathological subgroups.

Key Words: epilepsy, focal cortical dysplasia, EEG, MRI, FDG-PET

1. GIRIŞ VE AMAÇ

Fokal kortikal displazi (FKD), nöronal migrasyon sırasında oluşan kortikal gelişimsel bir bozukluk olup sıklıkla erken yaşlarda başlayan dirençli epilepsi nöbetlerine yol açmaktadır. Çeşitli histopatolojik alt grupları tanımlanmıştır. Son yıllarda EEG, MRG ve PET gibi teknolojideki gelişmeler, FKD ile ilişkili olup rezektif cerrahiye aday olduğu düşünülen hastalarda epileptojenik alanının belirlenmesinde ve cerrahi adayların daha iyi tanımlanmasında önemli katkıları olmaktadır. Bu sayede cerrahi tedavinin başarısı da artmıştır.

Beyin parankimini detaylı bir şekilde gösterdiği için MRG epileptik nöbet geçiren hastalar için ideal bir yapısal görüntüleme modalitesi olmaya devam etmektedir. Ancak MR görüntülemesi normal olan hastalarda epileptojenik alanı lokalize etmek çözümü oldukça güç bir sorun oluşturmaktadır. Son zamanlarda bu tür hastalarda lezyon lokalizasyonunu saptamak için fonksiyonel nörögörüntüleme yöntemlerinden PET ön plana çıkmıştır. Hipokampal skleroz ilişkili temporal lob epilepsilerinde, patolojik incelemelerde ciddi hücre kaybı gösterilen olgularda, MRG'de gözlenen mezial temporal sklerozun şiddetiyle PET'de izlenen hipometabolizmasının derecesi arasında korelasyonun olmadığı bildirilmiştir (1). Buna karşılık, FDG-PET pozitif, MRG negatif temporal lob epilepsili olgularda tipik olarak başarılı cerrahi sonuçlar tanımlanmıştır (2). Bununla birlikte, FKD hastalarının PET bulguları hakkında bilgi yetersizliği mevcuttur.

Bu çalışmada amacımız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Elektrofizyoloji Bilim Dalı'nda dirençli nöbetleri nedeniyle cerrahi girişim yapılan ve patolojik incelemede FKD saptanan epilepsi hastalarında EEG, MRG ve PET bulgularının histopatolojik alt gruplara göre uyumluluğunu araştırmayı amaçladık. Özellikle de PET-pozitif ve MRG-negatif hastaların elektrofizyolojik bulgularla, histopatolojik alt gruplarla, demografik verilerle ve lezyon lokalizasyonuyla arasındaki özellikleri araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİLEPSİ

2.1.1. Epilepsi Tanımı ve Epidemiyoloji

Epilepsi, beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hiperekstabilite) kaynaklanan klinik bir durumdur. Uluslararası epilepsi derneği (ILAE) 2005'te epilepsi nöbetini, beyindeki nöronların aşırı ve eş zamanlı aktivitesine bağlı geçici belirti ve /veya bulgu olarak; epilepsiyi ise bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile birlikte epileptik nöbetlere neden olabilen bir beyin bozukluğu şeklinde tanımlamıştır (3). Epilepsi hastalığı, epilepsi nöbetinin spontan olarak en az 2 kez tekrarlaması (ya da tekrarlama eğiliminde olması) olarak; epilepsi sendromu ise belli nöbet tipleriyle ona eşlik eden klinik ve elektriksel aktivite olarak karakteristik özellik gösteren durumlar şeklinde tanımlamıştır. Nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, elektroensefalografi (EEG) bulguları, prognoz ve tedavi yanıtı sendromun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (4,5).

Yapılan bu tanımlar dikkate alındığında ilk kez oluşmuş ve bir sonraki için risk oluşturabilen tetiklenmemiş bir nöbetle kliniğe gelen hastaların epilepsi açısından detaylı incelenmediği farkedilmiştir. Bu nedenle ILAE 2014'de aşağıda belirtilen üç ana özellik üzerinden epilepsi tanımında düzenleme yapmıştır (6).

1. Birbirinden en az 24 saatten fazla aralıkla oluşan 2 adet tetiklenmemiş veya refleks nöbet olması

2. İki adet tetiklenmemiş nöbet sonrasında tetiklenmemiş tek nöbet (veya refleks nöbet) ile benzer nöbet tekrarlama olasılığının >%60 olması

3. Bir epilepsi sendrom tanısının konmuş olması

Epilepsi en sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biridir. Tüm dünyada her yaşta değişik coğrafik bölgelerde ve sosyoekonomik şartlardaki bireyleri etkileyebilmektedir. Epilepsinin prevalansı konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Gelişmiş ülkeler için ortalama prevalans 6/1000, WHO protokolü ile yapılan epilepsi prevalans çalışmalarında bu oran 18,5/1000 olarak hesaplanmıştır (7). Diğer taraftan tüm dünyada yaklaşık 5 milyon insanın epilepsi tanısı aldığı (%0,5-1) belirtilmektedir (8,9). Epilepsinin insidansı da toplumdan topluma değişmekle birlikte genellikle yılda

20-70/100,000 olarak bildirilmektedir. İtalya'da yapılan son prevalans çalışmasında epilepsinin %33,5 sıklıkta olduğu belirtilmiştir (10).

Epilepsinin öncelikli tedavi yöntemi ilaç tedavisidir. Epilepsi olgularının %20-30'unun antiepileptik tedaviye rağmen yeterli nöbet kontrolü sağlanamamaktadır (9). Her ne kadar bu konuda görüş birliği bulunmamakla birlikte en az iki birinci nesil antiepileptik ilaç yeterli doz ve sürede kullanılmasına karşın yeterince nöbet kontrolü sağlanamayan hastalar medikal tedaviye dirençli olarak kabul edilirler.

2.1.2.Epilepsinin Fizyopatolojisi

Hayvan deneylerinde ve insanda yapılan çalışmalarda nöbet öncesinde kortikal nöronların membran potansiyellerinde ve ateşlenme şekillerinde bazı karakteristik bozukluklar gösterilmiştir. Paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK) olarak bilinen bu durumda membranı depolarize eden postsinaptik potansiyel anormal şekilde uzar ve bunun sonucunda nöronlar gruplar halinde ateşlenebilir ve etrafındaki nöronları benzer şekilde ateşleyebilecek bir kapasiteye ulaşır. PDK'nın eksitatör nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat ile inhibitör nörotransmitter gama-aminobütürik asit sistemleri arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bunun dışında membranlarda bulunan iyon kanallarındaki bozuklukların da paroksizmal depolarizasyon kaymasının ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

Epileptojenik odak olarak adlandırılan bu bölgede "pacemaker" hücreler yer almaktadır. Tam olarak bilinmeyen nedenlerle artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösteren bu hücrelerin etraflarındaki hücreleri de bu ateşlenmeye ortak edebilecek güçleri vardır. Sonradan katılan bu nöronların miktarı tablonun EEG'de bir interiktal dikenle sınırlı kalmasını ya da yeterli miktara ulaşabildiğinde EEG'de ve klinikte nöbet aktivitesinin oluşmasını belirler. Epileptik bir nöbet sırasında beyindeki nöronların hipersenkron ve tekrarlayıcı aktivasyonu söz konusudur. EEG'de görülen diken, artmış eksitasyonu; dikeni izleyen yavaş dalga ise inhibisyonu göstermektedir. Fokal kortikal bir nöbet aktivitesinin oluşabilmesi için ilgili nöronlarda temel olarak hipereksitabilite ve senkronizasyon olmak üzere 2 fizyopatolojik özelliğin birlikte bulunması gerekir. Nöbet aktivitesinin yayılması ise eksitasyon alanını çevreleyen inhibitör nöronların inaktivasyonu ile gerçekleşir (11).

Nöbete eşlik eden anormal deşarjların fizyolojisi hakkında az çok bilgimiz olmasına karşın epileptogenezin hücresel mekanizmalarıyla ilgili bilinmeyen çoktur. Epileptogenez terimi, klinik belirti ile birlikte ya da herhangi bir klinik belirti olmaksızın elektroensefalografik olarak anormal epileptiform deşarjın kayıt edildiği, tekrarlayıcı olarak yeterli sayıda nöronun ateşlenmesine bağlı olarak nöbet aktivitesinin oluşması anlamına gelir (12). Normal bir beynin zaman içinde bir dizi hücresel-moleküler, yapısal ve/veya fonksiyonel değişikliklere maruz kalarak epileptik bir beyin haline dönüşmesi kalıcı bir şekilde ve spontan olarak nöbet oluşturabilme özelliği kazanması sürecini ifade eder. Beynin fokal bir bölgesini (parsiyel epilepsi) veya tüm beyni (jeneralize epilepsi) içerebilir. Epileptogenez mekanizması ilerleyici bir süreç olup başlangıç hasarını takiben önce sessiz bir dönem, belli bir süre sonra ise spontan nöbetler ortaya çıkar. Epileptogenez sürecinde yaş, cins, genetik faktörlerin etkisiyle hücre ölümü, aksonlarda filizlenme, sinaptik reorganizasyon, farklı tipteki lokal reseptörlerin özelliklerinde değişiklikler meydana gelir. Tüm bu süreçler günler-aylar veya yıllar içinde gelişebilir. Epileptogenezde istirahat membran potansiyelinin instabilitesine neden olan primer bir nöronal membran defekti üzerinde durulmaktadır. Bu mekanizmalar potasyum iletiminde bozukluk, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında defekt veya ATP bağımlı iyon transportunda bozukluk şeklinde özetlenebilir (13).

Epilepsi oluşum mekanizmaları (epileptogenez) genetik ve yapısal/metabolik epilepsiler için farklılık gösterebilir.

2.1.3 Epilepsinin etyolojisi

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda kesin etyoloji yeni teşhis edilmiş olguların sadece üçte birinde saptanabilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda modern nörogörüntüleme ve genetik testlerdeki ilerlemeler sayesinde epilepsilerin altında yatan nedenleri saptamada önemli gelişmeler olmaktadır.

1989 yılında ILAE tarafından epilepsiler etyolojilerine göre idiopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak üç gruba ayrılmıştı (14). Bu sınıflamaya göre idiyopatik epilepsiler denilince sadece santral sinir sistemini etkileyen ve anormal serebral elektriksel boşalımlara yol açan, genetik geçişli çeşitli nedenlerin sorumlu tutulduğu, nörolojik ve nöroradyolojik bulgunun saptanmadığı epilepsi akla gelmektedir. Kriptojenik epilepsi kognitif etkilenme veya nörolojik defisitin olabileceği, edinsel bir nedeni olması gerektiği düşünülen ancak saptanamayan epilepsiler için

kullanılan bir terimdir. Semptomatik epilepsilerde altta yatan organik bir beyin hastalığı ve buna bağlı nörolojik bozukluk mevcuttur. Öyküde nöbete neden olabilecek bir santral sinir sistemi hastalığı, geçirilmiş kafa travması, dejeneratif hastalıklar, tümörler, kortikal gelişimsel malformasyonlar (örn. kortikal displaziler), enfeksiyonlar bulunmaktadır.

ILAE, 2010'da epilepsilerin klinik ve elektroensefalografik veya radyolojik özelliklerine göre yeni düzenlemesini yaparak ortaya çıkış yaşına göre listeler oluşturmuş ve buna göre belirlenen altta yatan spesifik etyolojiye göre epilepsileri tanımlanmıştır (5). Bu yeni düzenlemeye göre 1989 yılında etyolojide yer alan 'kriptojen' kavramı yerine 'nedeni belirlenemeyen', 'idiopatik' yerine 'genetik', semptomatik yerine 'yapısal/metabolik' kavramları kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2-1) (5). ILAE'nin 'EpilesyDiagnosis.org' sayfasında etyolojik nedenler sunulmuştur.

Tablo 2.1: ILAE 2010 yılı Epilepsilerin Organizasyonu

I. ELEKTROKLİNİK SENDROMLAR

IA. NEONATAL PERİYOT

a. Benign neonatal nöbetler

b. Benign ailesel neonatal epilepsi

c. Ohtahara Sendromu

d. Erken myoklonik ensefalopati

IB. İNFANTİL DÖNEM

a. Febril Nöbetler /Febril plus nöbetler

b. Benign infantil epilepsi

c. Benign familyal infantil epilepsi

d. West sendromu

e. Dravet Sendromu

f. İnfantil Myoklonik epilepsi

g.Nonprogresif hastalıklarda myoklonik ensefalopati

h. Migrating fokal nöbetler

IC. ÇOCUKLUK ÇAĞI

a. Febril nöbetler/febril artı nöbetler

b. Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayitopoulus sendromu)

c. Myoklonik atonik epilepsi

d. Çocukluk çağı absans epilepsisi

e. Sentrotemporal dikenli bening epilepsi

f. Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi

g. Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tip)

h. Myoklonik absans nöbetli epilepsi

ID. ADOLESAN-ERİŞKİN DÖNEM

a. Juvenil absans epilepsi

b. Juvenil myoklonik epilepsi

c. Sadece jeneralize tonik klonik nöbetle seyreden epilepsi

d. İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi

e. Diğer temporal lob epilepisileri

IE. DEĞİŞİK YAŞ BAŞLANGIÇLI

a. Farklı odaklı ailesel fokal epilepsi

b. Progresif myoklonik epilepsi (PME)

c. Refleks epilepsiler

I. CERRAHİ SENDROMLAR

a. Hipokampal sklerozun eşlik ettiği mezial temporal lob epilepsisi (MTS)

b. Rasmussen Sendromu

c. Hipotalamik hemartomun eşlik ettiği jelastik nöbetler

d. Hemikonvulzyon-Hemipleji-Epilepsi

II. NONSENDROMİK EPİLEPSİLER

IIIA.YAPISAL-METABOLİK NEDENLİ

a.**Kortikal gelişim malformasyonları** (hemimegalensefali, heterotopi.vs.)

b.Nörokutanözsendromlar (tuberoskleroz kompleks, StrugeWeber.vs)

c.Tümör, enfeksiyon, travma, anjiom, antenatal ve perinatal sonuçlar, strok vs

IIIB. BİLİNMEYEN

a. Lennox-Gastaut Sendromu (LG)

b. Uykuda sürekli diken yavaş dalga izlenen epileptik ensefalopati (CSWS)

c. Landau-Kleffner Sendromu (LKS

Tablo 2.2: İLAE'ye göre epilepsi etyolojisi

Genetik nedenli epilepsiler
Yapısal nedenli epilepsiler • **Kortikal gelişim malformasyonları** • **Fokal kortikal displazi** • Hipotalamik hamartom • Tuberoskleroz • Vasküler malformasyonlar • Hipokampal skleroz • İnme • Tümör • Diğer kazanılmış beyin anomalileri: hipoksik iskemik ensefalopati ve travma
Metabolik nedenli epilepsiler
İmmun nedenli epilepsiler
Enfeksiyöz nedenli epilepsiler
Bilinmeyen

Genetik nedenli epilepsiler, bilinen veya bozukluğa sebep olduğu tahmin edilen genetik defekt/defektlerin direkt sonucu ortaya çıkan epilepsilerdir. Genetik defektler kromozamal ya da moleküler düzeyde ortaya çıkabilir. Genetik kelimesi konjenital kelimesiyle aynı anlamı taşımaz. Genetik etyolojiye sahip epilepsilerde çevresel etkenler de katkıda bulunabilir. Diğer taraftan önemli bir metabolik bozukluğa sahip olmanın büyük ölçüde epilepsi gelişme riskinin artışıyla ilişkili olduğu (metabolik nedenli epilepsiler) gösterilmiştir. Metabolik bozukluklar genellikle genetik orijinli olmakla birlikte metabolik anomaliler genetik defekt ve epilepsi arasında yer alan ayrı bir bozukluk olarak görülmektedir. Santral sinir sistemi inflamasyonunun varlığının gösterilmesiyle birlikte immun-aracılı etyolojilerde epilepsi gelişiminde büyük ölçüde risk oluşturmakta olup immun nedenli epilepsiler olarak tanımlanmaktadır. İLAE'nin sayfasında immun aracılı epilepsiler Rasmussen ensefaliti ve antikor aracılı epilepsiler olmak üzere iki alt başlıkta incelenmektedir. Diğer bir etiyolojik durum ise enfeksiyon nedenli epilepsiler olup tüm dünyada en sık görülen epilepsi nedenidirler. Santral sinir

sistemi enfeksiyonları hem akut semptomatik nöbet hem de epilepsiye yol açabilir. Bunların dışında epilepsinin altında yatan nedenin bilinmediği epilepsiler mevcut olup "unknown" sınıfı altında toplanmıştır. Altta yatan neden genetik ya da henüz tanımlanmamış hastalıklar bu gruba katılmaktadır. Buna karşın ILAE'ye göre altta yatan belli bir nöroanatomik veya nöropatolojik bozuklukla ilişkilendirilen epilepsi grubu ise yapısal nedenli epilepsilerdir.

2.1.3.1. Yapısal nedenli epilepsiler:

1989 epilepsi sınıflamasında yer alan semptomatik epilepsiler, 2010 yılında ILAE tarafından semptomatik yerine 'yapısal/metabolik' kavramları getirilmiştir. Yapısal lezyonlar inme, travma veya infeksiyon gibi sonradan kazanılmış bozuklukları veya tuberoskleroz, kortikal gelişim bozuklukları gibi genetik nedenleri kapsamaktadır. ILAE'ye göre yapısal nedenli epilepsiler; kortikal gelişim malformasyonları, fokal kortikal displazi, hipotalamik hamartom, tuberoskleroz, vasküler malformasyonlar, hipokampal skleroz, inme, tümörler ve diğer kazanılmış beyin anomalileri olmak üzere dokuz altbaşlığa ayrılmıştır (Tablo 2-2).

2.1.3.1.1. Kortikal gelişimsel bozukluklar

Farklı etyolojiler nedeniyle epilepsi cerrahisi uygulanmış seriler incelendiğinde, hastaların %25'de histopatolojik olarak kortikal displazi gösterilmiştir (15,16). Kortikal gelişim bozuklukları oldukça geniş bir grup olup serebral kortikal gelişimin herhangi bir basamağındaki bozukluk sonucu gelişir. Fokal veya diffüz olabilir ancak klinik tablo gelişimsel anomalinin büyüklüğü ile korelasyon göstermeyebilir. Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi, sadece fonksiyonel bir bulgu (nöbet) ve/veya ağır motor-mental retardasyon görülebilir. Tek bir antite olmadığı için sitolojik ve organizasyonel olarak ayırıma çalışılmakta olup şimdiye kadar birçok moleküler fenotip ve genetik farklılıklar tanımlanmıştır. Klinikte karşımıza ilaç tedavisine dirençli epilepsili olgular olarak gelmektedir. 2005 yılında Barkovich ve arkadaşları tarafından yapılan kortikal gelişim malformasyonları sınıflaması 2012'de revize edilmiştir (17,18). Yeni sınıflama tablo 2-3'de gösterilmiştir. Revizyon sonrası sınıflamaya göz attığımızda kortikal gelişimsel bozukluklar üç ana başlıkta toplanmış olup anormal nöronal-glial proliferasyona ya da apopitozise bağlı malformasyonlar, anormal nöronal migrasyona bağlı malformasyonlar ve anormal post-migrasyona bağlı malformasyonlar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Fokal kortikal displaziler hem anormal proliferasyona bağlı

malformasyonlar, hem de anormal post-migrasyona bağlı malformasyonlar grubunda yer almaktadır. FKD alt gruplarına ayrıldığında tip I ve II'de yer alan hücreler (nöron ve balon hücreleri) farklı kortikal tabakalarda farklı proteinler sentezlemektedir (19,20). FKD tip II'nin histolojik özellikleri etkilenen hastaların çoğunda oldukça tutarlı bulgu vermektedir. Bu özellik tip II FKD'nin, tip I ve III'e göre daha homojen bir bozukluk olduğunu düşündürür. Ayrıca içerdiği hücrelerin protein fenotipi tuberoz skleroz kompleksinin tuberleriyle benzer olması nedeniyle tuberoskleroz ile aynı grup 'anormal proliferasyona bağlı malformasyonlar' içine alınmıştır. FKD tip I ve III ise kortikal gelişimin son dönemlerinde ortaya çıkan hasara bağlı gelişmekte olup bu yeni sınıflamaya göre anormal post-migrasyona bağlı malformasyonlar başlığı altına alınmıştır. FKD tip III hastalarında travma, vasküler malformasyon veya epileptojenik tümör eşlik etmektedir.

Tablo 2.3: Kortikal gelişim malformasyonlarının sınıflaması (18).

I. Anormal nöronal ve glial proliferasyona ya da apopitozise bağlı malformasyonlar

A. Ciddi konjenital mikrosefali, migrasyon öncesin proliferasyonda azalma veya aşırı apopitozis
B. Megalensefali(hem konjenital hem erken postnatal dönem)
C. Anormal hücre proliferasyonunun eşlik ettiği fakat neoplazinin olmadığı kortikal displazi
    - Diffüz kortikal disgenezi
    - Fokal ve multifokal kortikal ve subkortikal disgenezi
        - İzole HMEG
        - Nörokutanöz sendromun eşlik ettiği HMEG
        - ***FKDIIa***
        - ***FKD IIb***
        - Kortikal hamartomun eşlik ettiği tuberoskleroz ve TSC1 mutasyonu
        - Kortikal hamartomun eşlik ettiği tuberoskleroz ve TSC2 mutasyonu
        - HMEG'nin eşlik ettiği tuberoskleroz

D. Anormal hücre proliferasyonunun ve neoplazinin eşlik ettiği kortikal displazi
    - Primitif hücrelerin eşlik ettiği neoplastik disgenezi, DNET
    - Matur hücrelerin eşlik ettiği neoplastik disgenezi
        - Ganglioglioma
        - Gangliositoma

II. Anormal nöronal migrasyona bağlı malformasyonlar

A. Nöroependimal anomalilerin eşlik ettiği anomaliler: Periventriküler heterotopi
- Anterior predominant ve diffüz periventriküler nodüler heterotopi
- Posterior predominant(temporal-trigonal) periventriküler nodüler heterotopi
- Periventriküler heterotopi, nodüler olmayan(unilateral veya bilateral)
- Ribbon-like heterotopi, bilateral ondülan heterotopik bant

B. Jeneralize anormal transmantle migrasyona bağlı malformasyonlar(radial veya non-radial)
- Anterior predominant veya diffüz klasik(4 tabakalı) lisensefali ve subkortikal bant heterotopi
- Posterior predominant veya diffüz klasik(4 tabakalı) ve 2 tabakalı lisensefali ve subkortikal bant heterotopi
- x-linked lisensefali(kallosal agenezi, ambigus genitalia eşlik eder)
- Reelin tip lisensefali(ters kortikal laminasyon)
- Varyant lisensefali

C. Anormal geç radial veya tanjansiyel transmantle migrasyona bağlı olduğu düşünülen malformasyonlar
- Subkortikal heterotopi
- Sublobar displazi

D. Anormal terminal migrasyon ve pial membran defekte bağlı malformasyonlar
- Distroglikan-laminin kompleks anomalisi(Arnavut kaldırımı taşı malformasyon kompleksiyle birlikte) ±konjenital muskuler distrofi
- Konjenital glikolizasyon bozukluklarına eşlik eden Arnavut kaldırım taşı malformasyonu
- Glikolizasyon defektinin bilinmediği Arnavut kaldırım taşı malformasyonu
- Kortikal disgenezinin ve marjinal glial heterotopinin eşlik ettiği diğer sendromlar

III. .....Anormal post-migrasyona bağlı malformasyonlar

- Polimikrogri veya polimikrogriye benzeyen kortikal malformasyonlar
- Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı kortikal disgeneziler
- ***Geç gelişimsel bozukluklara bağlı fokal kortikal displazi(dismorfik nöronlar yoktur)***
    - ***Kortikal gelişimin minör malformasyonları***
    - ***Tip I FKD***
    - ***Tip III FKD***
- Postmigrasyonal gelişimsel mikrosefali

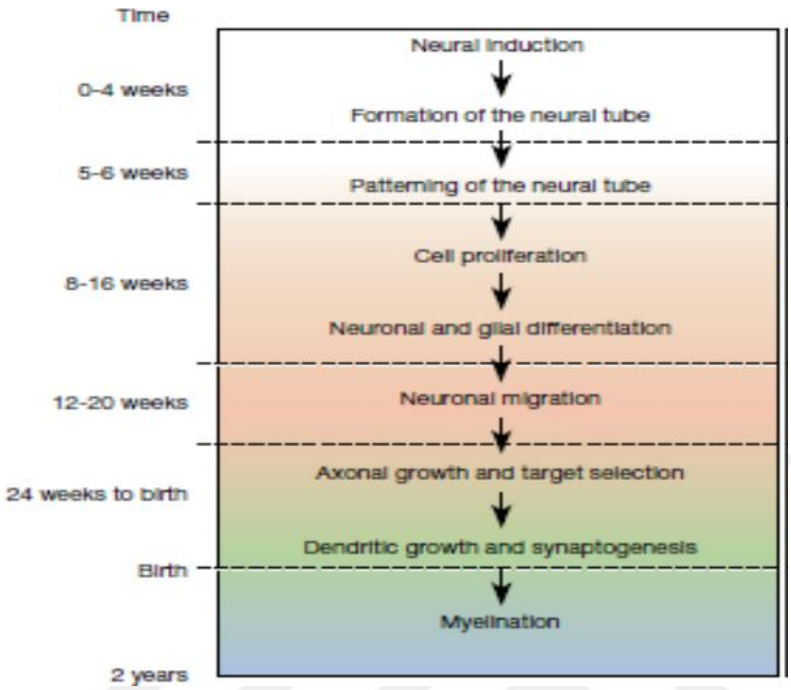
2.2. FOKAL KORTİKAL DİSPLAZİ

Fokal kortikal displaziler, serebral korteks hücre mimarisinin bozulmasıyla karakterize bir fokal gelişimsel anomali spektrumudur. Korteksin herhangi bir parçasında lokalize olabileceği gibi lokalizasyon ve büyüklüğü de değişebilir. Sıklıkla erken yaşlarda başlayan dirençli epilepsi nöbetlerine yol açmasına rağmen nöbetlerin herhangi bir yaşta da başlayabildiği bilinmektedir. Küçük bir FKD nörolojik defisite yol açmayabilir ve sadece epilepsiyle prezente olabilir. Fakat erken yaşta başlayan epilepsiler büyüme çağındaki çocuklarda kognitif ve davranışsal bozukluklara yol açabilir. Kortikal displazi aynı zamanda kortikal gelişim bozukluğu, kortikal disgenez veya nöronal migrasyon bozukluğu olarak da adlandırılabilir.

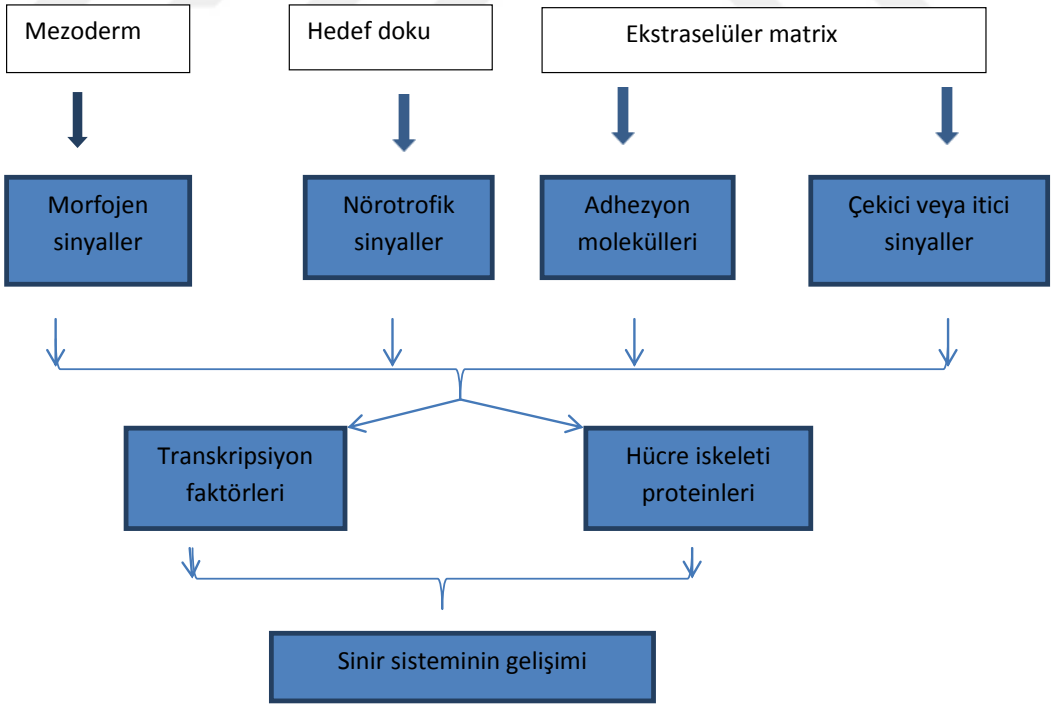
2.2.1 SEREBRAL KORTİKAL ORGANİZASYON

Sinir sisteminin gelişimi, çok sayıda ardışık ve kısmen birbiri içine geçmiş karmaşık süreçleri kapsamaktadır. Sinir sistemi gelişim basamaklarına kısaca göz attığımızda sırasıyla nöral tüpün oluşumu, hücre proliferasyonu-diferansiyasyonu, programlanmış hücre ölümü, nöronal migrasyon, aksonal büyüme-yol bulma, hedefi tanıma, sinaptogenez ve myelinizasyonu (Şekil 2-1) içermektedir (21). Tüm bu süreç boyunca nöral gelişimin her evresi, mezodermden kaynaklanan sinyaller (morfojenler), büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri gibi maddeler tarafından kontrol edilir. Bu maddeler, genler tarafından kontrol edilen transkripsiyon faktörleri üzerinden etki göstermekte olup aynı genler hücrenin nöron ya da glial hücre kaderini belirlemektedir.

Bu maddeler aynı zamanda aksonal ve dentritik gelişimin ihtiyaç duyduğu hücre iskeleti proteinlerini de kontrol eder (Şekil 2-2).



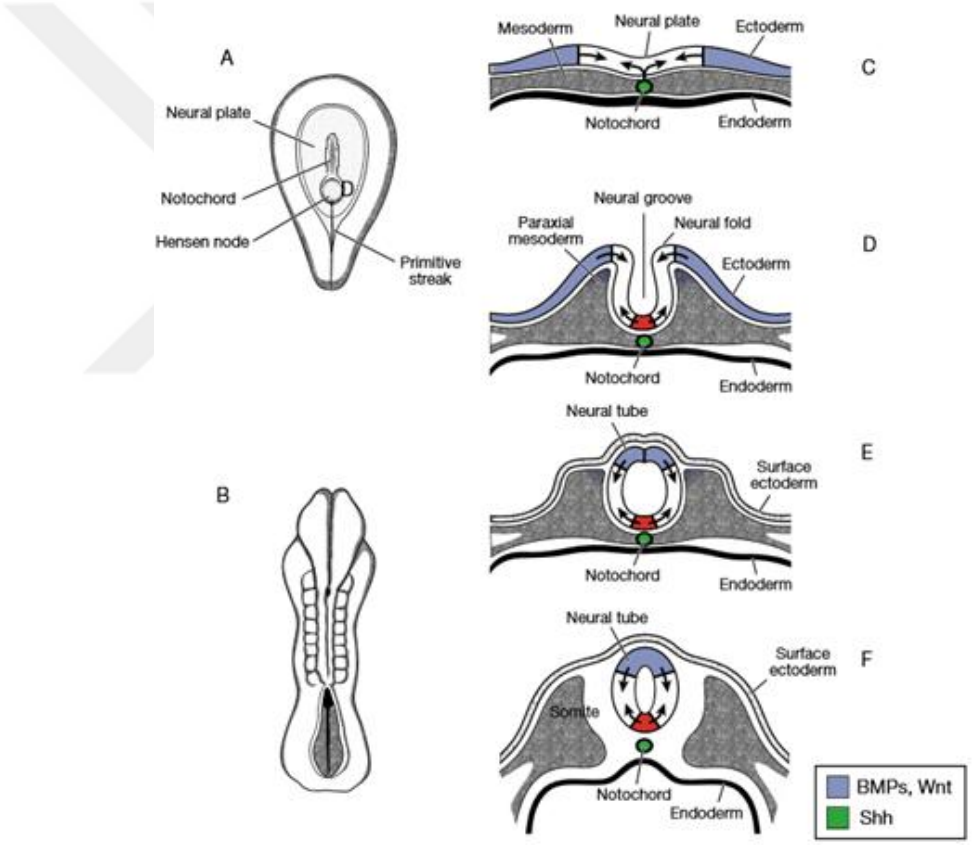
Şekil 2.1: Serebral korteks gelişim basamakları



Şekil 2.2: Sinir sisteminin gelişiminde rol alan sinyaller

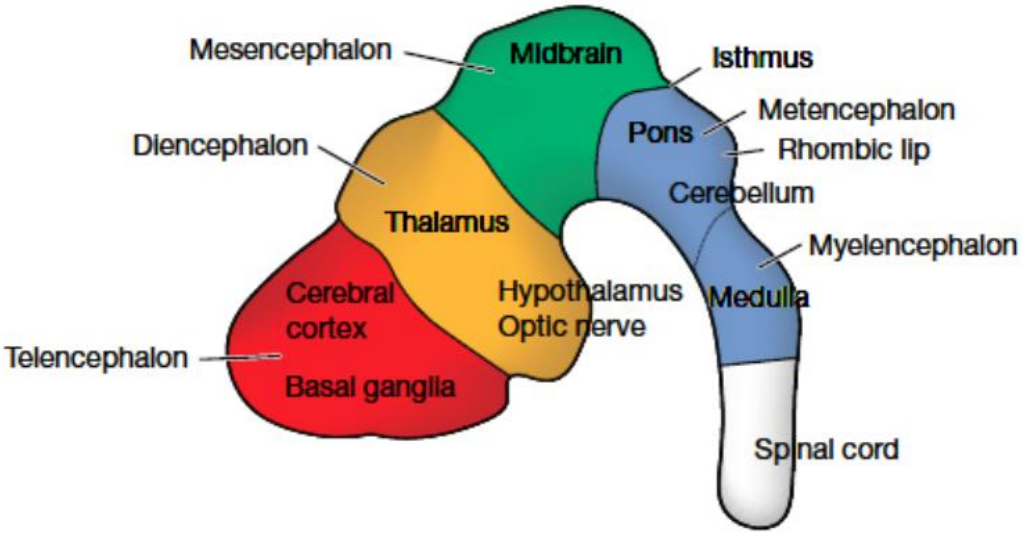
2.2.1.1 Kortikal organizasyon basamakları:

Embriyo gastrula evresinde ektoderm ve endoderm'den oluşan iki tabaka halindedir. Omurgalılarda santral sinir sistemi gastrulanın ektoderminden oluşmaktadır. Üçüncü tabaka mezoderm meydana geldiğinde, mezoderm içindeki özel bir hücre tabakası "notokord" büyümeye devam eder. Notorkord'un üzerini örten ektoderm ise nöral tabakayı oluşturmak için uyarılır. İşte bu uyarı ile ektodermal hücreler nöral hücreye dönüşür, çok hızlı kalınlaşır ve orta hatta doğru yuvarlanır (ortası nöral oluk, dış kenarları nöral kıvrım). Nöral kıvrımlar gestasyonun 18. gününde birleşmeye başlar, 22- 24. günlerde ise (gestasyonun 5. haftasında) nöral tüpü oluşturur (Şekil 2-3) (22).

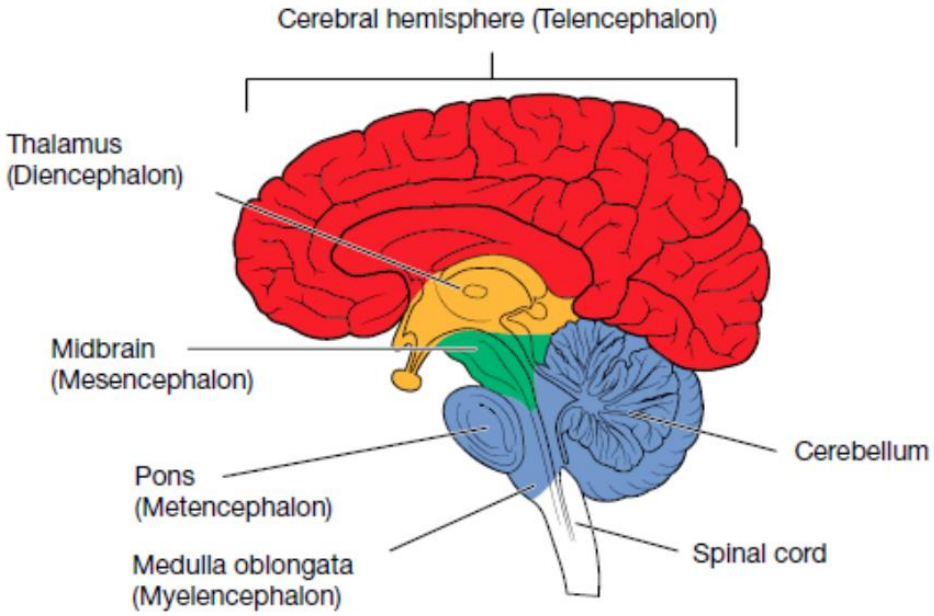


Şekil 2.3: Nöral tabaka ve nöral tüpün oluşumu. (A) Nöral tüpün arkadan görünüşü, (B) Nöral tüp, (C) Nöral plağın oluşumunu gösteren transvers kesitler, (D) Nöral kıvrımlar, (E, F) Nöral tüpün kapanması

Santral sinir sisteminin tümü nöral tüpün longitudinal ve transvers aksları boyunca bölgesel farklılaşmasıyla ortaya çıkar. Gestasyonun 3. ve 4. haftalarında nöral tüpün longitudinal aksı boyunca telensefalon, diensefalon, mezensefalon, pons ve medulla spinalis tomurcukları görülmeye başlar. Bu tomurcuklarda ki hücrelerin proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonu ile beynin erişkin kortikal yapısı oluşur. Nöral tüpün ortasında kalan boşluk ise ventriküler sistemi ve santral kaviteyi oluşturacaktır (Şekil 2-4)(Şekil 2-5). Erişkin beyin görünümü). İntrakranyal basınç normal beyin gelişimi için çok önemlidir. Basınç kaybolduğunda beyin kavite volümü ve beyin dokusunun büyüme hızı yavaşlayarak ventrikül kavitesi içine katlanarak büyüme meyili oluşur. Aksine normal bir beyinde basınç yoluyla oluşan mekanik regülasyon ve buna ek olarak serebrospinal sıvının ekstraselüler sinyalleriyle beyin gelişiminde biyokimyasal düzenlemeyi sağlar. Ek olarak gelişim boyunca simetrik ve asimetrik progenitor hücre divizyonunu düzenleyen faktörlerden biridir (23).

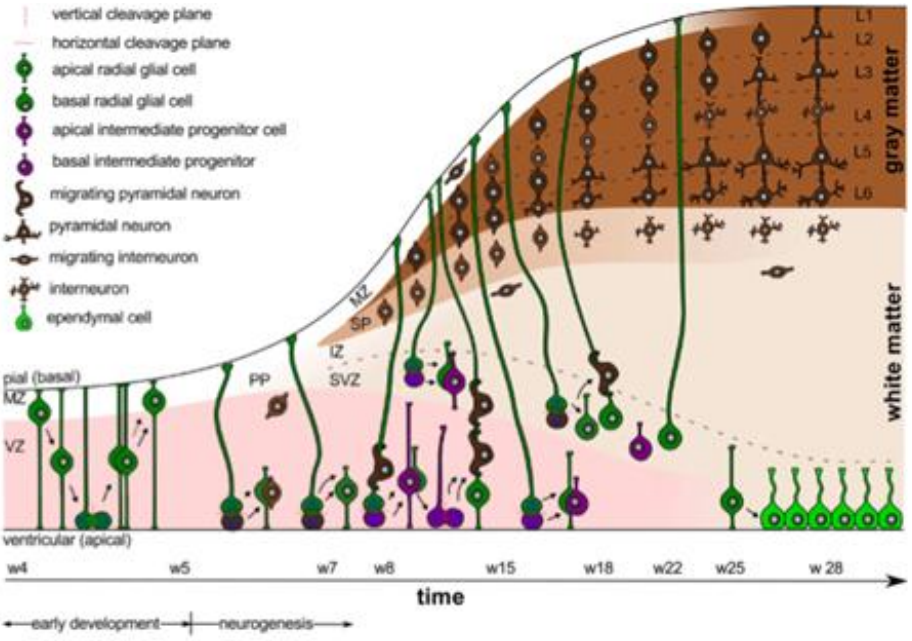


Şekil 2.4: Nöral tüpün longitudinal aksta farklılaşması ile beş bölüm (telensefalon, diensefalon, mezensefalon, metensefalon "pons" ve myelensefalon "medulla") oluşur:



Şekil 2.5: Erişkin beyin görünümü

Nöral tüpün transvers kesitine baktığımızda hücreler uyum içinde meydana gelen dört işlem (yeterli sayıda-uygun tipte nöron gelişimi, spesifik bölgelere hareket ve diğer hücrelerle spesifik bağlantıların sağlanması) sayesinde matür sinir sistemi oluşmakta olup bu dört süreç proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon ve matürasyon olarak adlandırılır (Şekil 2-6)

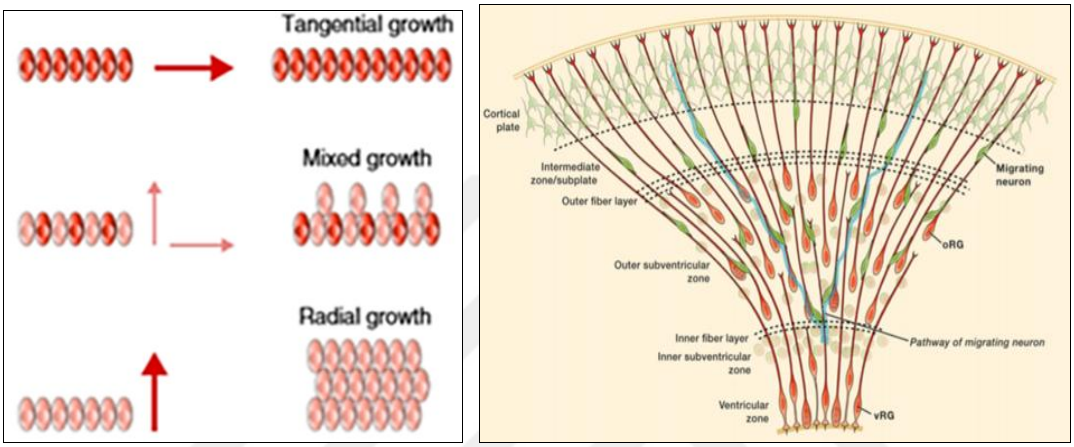


Şekil 2.6: Gestasyon haftalarına göre korteks gelişim basamakları

Gestasyonun 4 ve 5. haftalarında meningeal hücrelerin ilk ilkel tabakası görülmeye başlar (22). Fetal meninksler beyin gelişimi için kritik rol oynamaktadır. Meninkslerin mekanik rolü hakkında bilgimiz sınırlı olmasına rağmen dura mater, araknoid mater ve pia materin beynin dış yüzeyini koruyucu özelliğinden çok, salgıladığı faktörler sayesinde nöral progenitör olarak rol oynadığı, nöronların proliferasyon ve migrasyonun kontrolü için korteks ile kafatası arasında en büyük sinyal merkezi olduğu düşünülmektedir (24). Lokal ya da yaygın meningeal fonksiyon bozukluğu arnavut kaldırım taşı malformasyonu, lisensefali ve polimikrogri gibi kortikal gelişim malformasyonlarıyla sonuçlanabilir (25).

Gestasyonun 6. haftasında kortikal nöron üretimi başlar. Yeni oluşmuş nöral tüpün duvarı başlangıçta ektodermden kaynaklanan tek sıra nöroepitelyal hücrelerden(ventriküler zone) oluşmuştur. Bu hücreler gestasyonun 5. haftasında simetrik ve asimetrik bölünmelerle değişmeye başlar. Simetrik bölünmeyle hücre sayıca çoğalır. Asimetrik bölünmeyle ise hücrenin birisi ventrikül yüzeyinde radial glial hücre olarak kalırken, diğeri ya postmitotik nöron ya da intermediate progenitör hücreyi oluşturur (26). Intermediate progenitör hücre gelişimin son aşamasında postmitotik nöron çiftlerini oluşturacaktır (27). Bazal radial glia hücrelerin de asimetrik bölünmesiyle intermediate progenitor hücre meydana gelmektedir. Dolayısıyla intermediate progenitor hücre sayısı hızlı bir şekilde artacaktır. Canlı türleri arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, intermediate progenitör hücre sayısı arttıkça, canlının korteks kompleksliği ve büyüklüğünün de arttığı görülmüştür (28). Hem intermediate progenitor hücrenin kendi kendini yenilemesi hem de çok sınırlı bir şekilde çoğalma özelliği arasındaki denge korteks büyüklüğü için çok önemlidir. Bu denge mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte progenitor hücre mitotik aktivasyonunu etkileyen gen mutasyonu mikrosefaliyle sonuçlanır (29). Şekil 2-6'da görüldüğü gibi radial glial hücreler ve intermediate progenitör hücreler apikal ve bazal olmak üzere iki alt grupta incelenebilir. Apikalde yer alan radial glial hücreler ve intermediate progenitör hücreler apikal ve bazal yüzeyler arasında bipolar radial lifleri oluşturur ve ventriküler zona oturmuşlardır (25). Buna karşın bazal radial glial hücreler ve bazal progenitör hücreler unipolar bazal lifleri oluşturur ve ventrikülle temasta değildir, bu yüzden interkinetik nükleer hareketi yoktur (30). Bazal progenitör hücrelerin birikimiyle ventriküler zon üzerinde yeni bir kompartmanı, 'subventriküler zon'u oluşturur (31). Hem ventriküler hemde subventriküler zon aktif proliferatif

alanlardır. Erken nörogenez boyunca simetrik ve asimetrik hücre bölünmeleri bu proliferatif alanların radial ve tanjansiyel boyutta büyümesini sağlar (Şekil 2-7). Piramidal nöronlar bu bölgelerden kaynaklanır, radial glial hücreler boyunca göç ederler ve nihayetinde altı tabakalı kortikal yapıyı oluştururlar (32). Yeni doğmuş piramidal hücreler radial olarak göçe başlamadan önce yaklaşık 24 saat boyunca subventriküler zonda beklerler. Bu bekleyişin subventriküler zonda piramidal hücre ve internöronların migrasyonunu senkronize ettiği düşünülmektedir (29).

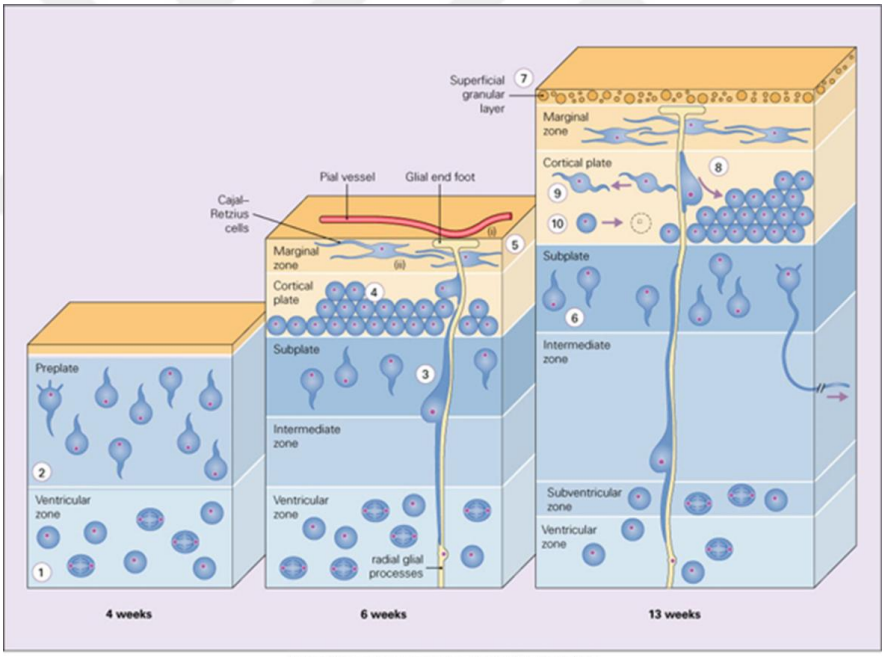


Şekil 2.7: Radial ve tanjansiel hücre büyümesi (sol), serebral korteksin gelişimi (sağ). Yeni doğan hücre nöron radial glia hücrelerin liflerini takip ederek kortekse ulaşır.

Piramidal nöronlar radial migrasyona başlamadan önce, her tip yeni doğmuş hücre bazal yüzeye yakın boşlukta toplanır, toplandıkları boşluk dinamik, geçici bir yapı olan preplate'dir (33). Preplate'de bulunan hücreler piramidal nöronların radial plandaki göçünden önce doğar. Bu hücreler gelecekte ölebileceği gibi inhibitör internöronları oluşturmak için ya kortekse ya da subkortikal alana tanjansiyel göç edecektir (34). Gestasyonun 7. haftası civarında ventriküler ve subventriküler zondan göç eden hücreler kortikal plate'i oluşturmaya başlar. Gelişimin erken evrelerinde kortikal plate superfisial marjinal zon ve bu bölgenin altında subplate olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Marjinal zon çoğunlukla tanjansiyel göç eden hücreleri içerir (35). Marjinal zon gelişimin nihayetinde I.kortikal tabakayı oluşturur (32). Subplate tabaka internöronları ve göçünü tamamlamış piramidal nöronları içerir ki korteks onları almaya hazır olana kadar gelen aksonlar ile geçici bağlantı sağlarlar.

Gelişim sırasında ilk oluşan nöronlar 6.tabakada kalırken, son doğan nöronlar ise en üst tabakada yer alır. İç kortikal tabakadaki ilk piramidal nöronların erken projeksiyonları ventriküler zonun radiyal glia hücrelerinin apikal bölgesinden

kaynaklanırken, superfisial tabakadaki nöronların subventriküler zondaki sekonder progenitör hücreden kaynaklanır (29). Proliferatif ventriküler-subventriküler zon ile kortikal plate arasındaki kompartman 'intermediate zon' olarak bilinmektedir. İçerisinde radial ve tanjansiyel göç eden hücreler, preplate hücrelerin öncüleri ve aksonlarını içerir (33). İntermediate zon en son aşamada ak madde dokusuna dönüşecektir. Gestasyonun 18.haftasına kadar korteksin altı tabakalı yapısı oluşmaktadır (Şekil 2-8).Bununla birlikte hala bipolar şekilli, immatür, superfisial hücreler ve kompleks şekilli, matür, derin nöronlar ile dentritlerden oluşmaktadır. 9-12. haftalarda subplate tabakası kalınlaşır ve hücre yoğunluğu azalır. Diğer taraftan her bir nöronun morfolojisi gelişim basamağındaki final pozisyonunu yansıtır. Genç bir kortikal nöronun uzun bir hücre gövdesi, subplate'de bulunan nöronlarla bağlanan bir aksonu ve bir apikal dentriti vardır (33). Radial gradienti takiben, nöronun hücre gövdesi yuvarlak hale gelir ve dentritleri kortikal yüzeye dik uzanır.



Ellison & Love: Neuropathology 2e © 2004 Elsevier Ltd.

Şekil 2.8: Korteksin gelişimi

Gestasyonun 22.haftasında kortikal plate'in alan, lamina ve hücresel farklılaşması gerçekleşir. Girus oluşumu 24.hafta civarında parieto-oksipital ve santral sulkustan başlar (36). 25-27. haftalarda ventriküler zon artık iyice incelir ve erişkindeki tek sıralı ependimal hücre tabakasına dönüşür. Subventriküler zon hala proliferatiftir ve kortikal nöronların ana kaynağıdır (37). Subplate'in en kalın hali bu haftalarda olup sonrasında gerilemeye başlamakla birlikte tüm hayat boyunca ak madde ve içinde

intertisyel nöronlar olarak devam eder (33). 28. haftada I.tabaka tamamen gelişmiş olup içinde birkaç nöron ve apikal dentritleri ile intrinsik tanjansiyel aksonu vardır. Nörogenezin erken dönemlerinde görülen göç eden nöronlar artık görülmez (32). Nöronal migrasyon tamamlandığında subkortikal tabakada yer alan radial glia hücreleri kaybolur veya astrosite dönüşür. Piramidal nöronların göçü tamamlanmasına rağmen, internöronların göçü son trimester'a kadar devam eder (32). İnternöronlar, marjinal ve intermediate zonların içinde tanjansiyel yolculuk yapar.

Gestasyonun ilk yarısında her dakikada 250 bin yeni nöron oluşur ve görev yapacağı alana göç eder. Fakat gestasyonun ortasına kadar büyümenin yol açtığı kortikal strese rağmen beyin yüzeyinde katlanma izlenmez ve düzdür. 24-34. haftalar ak madde içinde aksonal büyümenin ve maturasyonun önemli bir peryodudur (38). Bu haftalar içinde intermediate zon ak maddeye dönüşür ve myelinizasyon başlar. Farklılaşma sırasında, nöronal dentritler dik uzanır ve kortikal plate'in tanjansiyel genişlemesine sebep olur. Aynı zamanda subplate incelirken, intermediate zon ak maddeye dönüşür. Bu kortikal plate ve beynin iç tabakaları arasındaki farklı büyüme sonucu kortikal stres artar ve sonunda korteks katlanmaya başlar. Girus oluşumu, migrasyon tamamlandıktan sonra nöronal bağlantının oluşumuyla beraber gerçekleşir. Erken nöronal migrasyon kortikal katlanmayı etkiler. Erken beyin gelişimi sırasında asimetrik hücre bölünmesi arttıkça, progenitör hücre ve nöron sayısı daha az olacak, dolayısıyla kortikal plate'e göç eden nöron sayısı da azalacak ve sonuçta kortikal plate tanjansiyel olarak daha geç gelişecektir (25). Progenitor hücre az olması sadece göç eden nöron sayısının azalmasıyla sonuçlanmaz aynı zamanda radial migrasyon yollarının sayısının da azalmasıyla sonuçlanabilir. Sonuçta hem daha az sayıda nöron hem de bu nöronların göç edeceği klavuz lif sayısı da azalacaktır. Nöronal migrasyon, korteksin katlanma süreci için bir zemin hazırlamakta olup beyin gelişiminin başlangıç evresinde ortaya çıkan bir bozukluk takibinde nöronal bağlantı bozukluğu ve kortikal malformasyonlar için tetik mekanizmayı oluşturacaktır(Tablo 2-4)

Gestasyonun ikinci yarısından başlayıp postnatal 2 yaşa kadar geçen dönemde de sinaptogenez, sinaptik dallanma ve myelinizasyon aracılığıyla kortikal ve subkortikal büyüme, kortikal stres durumunun değişmesi ve serebral korteksin yeniden şekillenmesi devam eder (40). Bu olayların herhangi birinde bozulma kortikal malformasyonlarla sonuçlanabilir(Tablo 2-5)

Tablo 2.4: Genlerle ilişkili mutant fare verilerinden elde edilen verilere göre farklı radial glia hücre (RGH) kompartmanları ve hücresel mekanizma bozukluklarının sınıflaması ve insanda görülen ilişkili malformasyonlara örnekler (39).

Protein	RGH fenotipi	Kortikal fenotip	İnsanda görülen ilişkili malformasyon
Gpr56	Bazale tutunmada bozukluk	Düzensiz kalınlaşma ve organizasyon; VZ ve SVZ'nun progenitör hücrelerinde azalma	Sınırlı polimikrogri, Arnavut kaldırım taşı lisensefali
FlnA	Adheren bağlantıların kaybı	VZ/SVZ'da fokal bozulmalar ve ventriküler yüzeyde hücre artışı;VZ yüzeyinde düzensizlik	Periventriküler heterotopi
Fat 4	VZ ve SVZ'da progenitör hücre proliferasyonu	Nöral öncü hücrelerin toplanması ve periventriküler heterotopi	Van Maldergem sendromu
Ar13b	RGH polaritesinin tersine dönmesi, RGH gövdelerinin pial yüzeyde lokalizedir	Ventrikül yüzeyinde ektopik nöronlar; tersine dönmüş Reelin lokalizasyonu; pial membranda devamlılığın bozulması; apikal adheren bağlantının bozulması; nöronal tabaka organizasyonunda bozulma	Joubert sendromu (nörogenez bozukluğu ve malforme serebral korteksle birlikte)
Mcph1	Hücre siklus progresyonun uzaması	Küçük beyin; progenitör proliferasyonun azalması ve prematüre nörogenez	Otozomal resesif primer mikrosefali tip 1
Cdk5rap2	Mitozda gecikme	Korteksin özellikle superfisial tabakalarında kalınlaşma; Apikal ve bazal progenitor popülasyonunda azalma;progenitor ve nöronal hücre ölümü	Otozomal resesif primer mikrosefali
Lis1	RGH popülasyonunda azalma	Korteks kalınlaşması; hücresel yapı organizasyonunda azalma	Lisensefali
Eml1	Mitoz defekti	VZ kalınlığında azalma	Periventriküler ve globüler ribbon-like subkortikal heterotopi; makrosefali; hidrosefali

Tablo 2.5: Gestasyona ve gelişim basamakları sırasında meydana gelen hasarlar ve gelişimsel malformasyonlara örnekler

Dönemler	Hafta	Morfolojik değişiklikler	Epilepsi ile giden bozukluklar
		embryonik periyod	
Germinal tab oluşumu ayrılması	2	Nöral palate	Enterogenez kist fistul, split notokord send.
Primer nörulasyon	3-4	Nöral tub, crest, türevleri	Anansefali, ensafalosel
		Nöroporların kapanması	Chiari malformasyonu
		Önbeyin ve yüz	Holoprosensefali
Telensefalizasyon	4-6	Serebral vesicul, optik ve olfactor pladoc oluşumu	Dandy walker
		fötal periyod	
Nöronal ve glial proliferasyon	6-16	Ventriküler ve subventrikuler alanlarda hücresel proliferasyon	Microsefali, hemimegansefali
		Nöroblast ve glioblastların erken differensiyasyonu	TS kortikal tuber BH KD
		Programlı hücre ölümü	DNET, gangliogliomа
Migrasyon	12-24	Kortikal nöronların migrasyonu	Tip 1 lissensefali Tip 2 lissensefali heteretopi
		KK formasyonu	
		Perinatal	
Organizasyon	24 – postnatal	Geç nöronal migrasyon	Polimikrogyri şizensefali
		Serebral korteksin organizasyon ve maturasyonu	BH olmayan KD Hafif KD
		Sinaptogenez	Mikrodisgenez
Myelinasyon	24-postnatal 2 yaş		Destruktif lezyonlar Myelinasyon bozuklukları

Migrasyonda rolü olan moleküller 4 kısımda toplanır (41);

I. Nöronal migrasyonun başlama ve sürdürülmesinden sorumlu olan sitoskeleton proteinleri

- Başlamadan sorumlu: Filamin-A (periventriküler nodüler heterotopi) ve ARGEF2 (periventriküler heterotopi ve mikrosefali)
- Sürdürme: Doublekortin (veya Dcx , microtubul ilişkili protein "MAP" doublekorteks ve lissensefali) ve Lis1 (MAP ve dnein regulatörü izole tip 1 lissensefali ve Miller- Diecker Send.)
- Ayrıca transjenit sıçanlarda gösterilip insanlarda henüz karşılığı bulunmayan moleküller (MAP1B, MAP2 ve Tau)

II. Laminasyonda rol alan sinyal verici moleküller

- Reelin (lissensefali + serebellar hipoplaziden sorumlu, Reeler faresinde ters dönmüş korteks), ayrıca yine insanlarda karşılığı bulunmayan diğer proteinler

III. Glikozilasyon'u module eden ve göç eden nöronlar için durma sinyali veren moleküller

- POMT1-Walker Warburg send, POMGnT1 kas-göz-beyin hastalığı, fukutin fukuyama kas distrofisi (bu üçün durumda da tip 2 Lissensefali "kaldırımtaşı" vardır

IV. GABA ve glutamat gibi nörotransmiterleri içeren faktörler, tiroid hormonları, BDGF (brain-derived neurotrophic factor) gibi büyüme faktörleri, çevresel faktörler (etanol ve kokain gibi)

Kortikal gelişimsel bozukluk saptanan olgularda yapılan araştırmalara göre hem FKD tip II'nin balon hücreleri hem de tuberosklerozun dev hücreleri gelişimin erken evrelerinde progenitor proteinlere sahip olduğu ve derin hücre tabakalarında yerleştiği saptanmıştır (19). Balon hücrelerin salgıladığı bu proteinler arasında GFAP, vimentin, nestin, mikrotubül ilişkili protein, sınıf III beta-tubulin, glutamat reseptör, CD133, CD34 ve mini mikrozom kompleks komponent protein 2 (Mcm2) vardır. Bu konuda yapılan diğer çalışmalara göre balon hücreler glionöronal progenitor hücrelerden kaynaklanmaktadır (42,43). Diğer taraftan FKD tip IIb morfolojik ve elektrofizyolojik çalışmaya göre radial glial hücrelerin postnatal dejenerasyonunda ki başarısızlık sonucu oluştuğu bildirilmiştir (44). Benzer diğer çalışmalar FKDII hücrelerinin radial glial

progenitör hücrelerden kaynaklandığını, muhtemelen 10-20. gestasyon haftalarında hasarın olabileceği düşüncesini desteklemektedir (45,46). FKD tip I hücreleri ise gelişimin erken evrelerinde daha az protein üretir ve korteksin daha yüzeyel tabakalarında (I. ve II. tabakalar) yerleşmiştir (19). Tip I ve III FKD, kortikal gelişimin son dönemlerinde ortaya çıkan hasara bağlı gelişmektedir. Hafif FKD olgularının etyolojik nedenine yönelik araştırmalarda prematürite, asfiksi, kanama vb bildirilmesi de bu bilgiyi desteklemektedir (47).

2.2.1.2 Serebral korteksin tabakaları: Serebral korteksin yaklaşık %90'nını oluşturan neokorteks histolojik olarak 6 tabakadan oluşur (21)(Şekil 2-9).

1. Moleküler tabaka (superficial layer): En dışta yer almaktadır. Piramidal hücrelerin ve lokal internöronların apikal dentritlerini içerir. Talamus ve beyin sapı nöronlarından projeksiyonlar alır.

2. Dış Granüler Tabaka (Lamina Granülaris Eksterna): Piramidal hücreleri ve lokal internöronları içerir. Kontrlateral serebral kortekse projekte olur (komissural lifler).

3. Dış Piramidal Tabaka (Lamina Piramidalis Eksterna): Komissural veya asosiyasyon liflerini oluşturan piramidal hücreleri içerir

4. İç Granüler Tabaka (Lamina Granülaris İnterna): Piramidal hücreler ile bağlantılar yapan çok sayıda stellat hücreleri iç granüler tabakada görülür. Stellat hücreler talamokortikal yolla gelen bilgileri alır ve piramidal hücrelere iletir. Bu tabaka primer duysal kortekste oldukça gelişmiştir ve bu tabaka granüler korteks olarak adlandırılır.

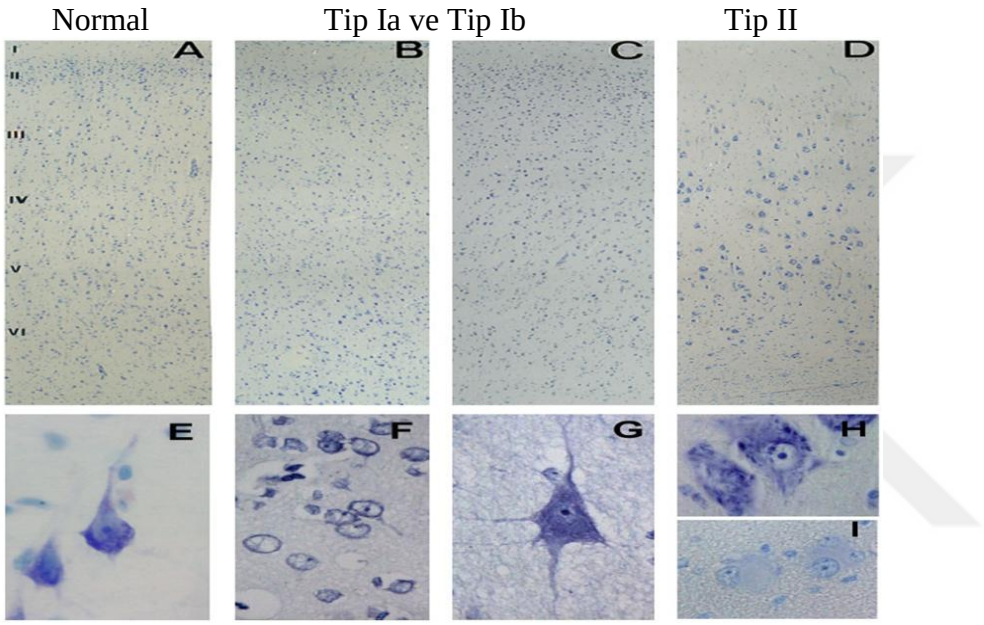
5. İç Piramidal Tabaka (Lamina Piramidalis İnterna): Çok büyük ve orta büyüklükte piramidal hücreler içerir. Buradaki piramidal nöronlar, liflerini bazal ganglia, beyin sapı ve medulla spinalise gönderirler. Bu tabaka motor kortekste belirgindir ve agranüler korteks olarak isimlendirilir.

6. Fuziform Tabaka (Lamina Multiformis): Talamusa projekte olan piramidal nöronlar bulunmaktadır.

Fokal kortikal displazi tip I, radial mikrokolonların eşlik ettiği kortikal tabakalarda anormallik ile karakterizedir. Tip Ia kortikal gelişimin erken evrelerinde görülen mikrokolon organizasyonunu yansıtan radial mikrokolonları gösterirken, tip Ib

tanjansiyel tabaka değişikliklerini gösterir. Tip Ic ise hem radial hemde tanjansiyel alanlarda değişiklerle birlikte görülür. Tip I kortikal displazilerde ak madde içinde heterotopik nöronlar ve 5. tabakada hipertrofik nöronlara ek olarak anormal dentritleri olan normal nöronlar da görülebilir.

Fokal kortikal displazi tip II dismorfik ve sitomegalik nöronları içerir. Tip IIb hem dismorfik/sitomegalik hem de balon hücreleri içerir. Balon hücreler, büyük hücre gövdesi ve opak, şeffaf, eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerdir.



Şekil 2.9: Normal korteks tabakaları ve FKD'de görülen yapısal ve sitolojik anomaliler

2.2.2. Fokal kortikal displazilerde epidemiyoloji ve genetik

Fokal kortikal displazi, ilk olarak 1971 yılında Taylor ve ark. tarafından dirençli epilepsili hastaların rezeke edilmiş displastik kortekslerinde tanımlanmıştır (48). İlk kez hastaların kortikal hücre mimarisinde saptanan fokal anomaliler ile nöbet semiyolojisine göre tahmin edilen anatomik odak eşleştirilerek epilepsi ve fokal kortikal displazi ilişkisi rapor edilmiştir.

FKD yeni tanımlandığı dönemde epilepsi cerrahisi uygulanan populasyonun sadece %3'ünde görüldüğü tahmin edilirken, günümüzde özellikle çocuk hastalarda olmak üzere ilaca dirençli epilepsi hastalarında giderek artan oranlarda KD saptanmaktadır (15,48). Son 15 yıl içinde yayınlanmış, farklı etiyolojilerle epilepsi cerrahisi uygulanmış seriler incelendiğinde, hastaların yaklaşık %25'inde histopatolojik

olarak KD varlığı gösterilmiştir olup bu oran çocukluk çağı hasta gruplarında %50'yi bulabilmektedir (15,16,49).

Kortikal displaziye yol açan nedenler hala araştırılmakta olup hala kesin bir etyolojik faktör saptanmamıştır. Son zamanlarda displastik korteksin içinde ve çevresinde sinir hücrelerinin elektrofizyolojik özelliklerini anlamak için araştırmalar yapılmıştır Temporal lob epilepsi ve infantil spazm gibi kazanılmış epilepsinin birkaç hayvan çalışmasında mTOR sinyalinde artış bulunmuştur (50). mTOR yolu çok sayıda kortikal malformasyonun patogenezinde yer alan bir hücresel sinyal kaskadını göstermektedir. mTOR, serin/treonin kinaz protein deposudur. Hücre büyümesi ve proliferasyonu, enerji metabolizması, inflamasyon ve otofajinin/ önlenmesi gibi nöronun gelişim ve olgunlaşma evreleri sırasında birçok fonksiyonun santral düzenleyicisi olarak görev alır. FKD'li epilepsi hastalarında rapamycin veya everolimus gibi mTOR inhibitörleriyle yapılmış klinik çalışmaları yoktur. Fakat everolimus'un tuberoskleroz olgularında subependimal dev astrositonların büyüklüğünü ve boyutunu azaltır (51), tuberosklerozlu hastalarda nöbet sıklığını da azaltır (52). Rapamisin'in Pretzel sendromlu 5 hastada nöbeti önlemiştir (53).

Yakın bir zamanda insan papilloma virüs (HPV) 16 oncoprotein E6 FCD tip IIb'li bir grup hastada tanımlanmıştır. HPV 16 oncoprotein E6 expresyonu başlıca balon hücrelerde, fosfoaktif S6 proteiniyle eş zamanlı bulunur ve mTOR yoluyla kortikal gelişmeyi değiştirebilir (20,54). Diğer patojenlerden CMV, HSV-1 ve insan herpes virus 6B(HHV-6B) de balon hücrelerde ve displastik nöronlarda ayırt edilmiştir (55,56). Contactin-associated protein-like 2(CASPR2)'nin kodladığı gen voltaj kapılı potasyum kanallarında görev alır. Rezeke edilmiş temporal lob örneklerinin nöropatolojik incelemelerinde tip IIa FKD bulgusu yanında CASPR2 expresyonunun azaldığı gösterilmiştir (57).

2.2.3.Kortikal displazi histopatolojik sınıflaması ve özellikleri

İlk olarak 1971 yılında Taylor tarafından klinikopatolojik tanı olarak tarif edilen kortikal displazi nörogörüntüleme tekniklerinde ki gelişmeler, histopatolojik lezyonların daha hassas değerlendirme olanaklarının gelişmesi, genetik bulgular ışığında farklı sınıflamalar önerilmiştir (17,58,59,60). Günümüzde, temelini KD'nin histopatolojik bulgularından alan Palmini sınıflaması ve onun güncel uyarlaması olan ILAE sınıflaması yaygın olarak kabul görmektedir (59,60).

Palmini sınıflamasına göre, KD ikiye ayrılır (tip 1 ve tip 2) ve bu iki tip de kendi içinde ikiye ayrılır (1a, 1b ve 2a, 2b). Histolojik açıdan "hafif form" olan tip 1 ile "ağır form" olan tip 2'yi ayıran temel fark, normal nöronlardan iri ve düzensiz şekilli nöronların ve balon hücrelerinin varlığıdır. KD tip 1a'da sadece kortikal mimaride anomaliler görülürken; KD tip 1b'de, displastik nöronlar ya da balon hücreleri olmaksızın, dev hücrelerin ya da immatür hücrelerin varlığı görülür. KD tip 2'de ise, garip görünüşlü dismorfik yapıdaki nöronlar gri ve/veya akmadde içinde yerleşim gösterir (tip 2a) ve balon hücreleri saptanır (tip 2b).(Tablo 2-6)

ILAE sınıflamasının temel ayrımı, tip 1 KD ve tip 2 KD gruplarında sadece izole KD'leri tariflerken, KD ile aynı beyin bölgesinde ya da yakın komşulukta bulunan başka türde bir lezyonun varlığında bunları ayrı bir grup içinde (tip 3 KD) incelemesi olmuştur (60). Daha ayrıntılı incelenecek olursa; tip 1 KD, kortikal mimarinin düzenlenmesinde bir bozukluğu tanımlar. Anormal radyal, tanjansiyel ya da her iki yönde kortikal laminasyon varlığına göre üçe ayrılır (sırasıyla, tip 1a, tip 1b ve tip 1c). Tip 2 KD, hem hücre gövdesinin hem de nükleusun belirgin derecede irileşme gösterdiği, garip görünüşlü, Nissl cisimciğinin hücre içinde anormal dağılımının görüldüğü dismorfik nöronların varlığı ile karakterizedir (tip 2a); buna ek olarak, immünhistokimya ile gösterilen, balon hücrelerinin de bulunması tip 2b olarak gruplandırılmıştır. Tip 3 KD ise; hippokampal skleroz eşliğinde tip 3a, glial ya da glionöral tümörün eşlik ettiği durumlarda tip 3b, vasküler lezyonlarla beraberlik gösteren durumlarda tip 3c ve diğer çeşitli lezyonların (travma, iskemik, ensefalit vb.) beraberliğinde tip 3d olarak alt gruplara bölünmüştür(Tablo 2-7).

Tablo 2.6: Fokal kortikal displazinin Palmini sınıflaması

Tip	Karakteristik özellikler
Ia	Ak madde içinde heterotopik nöronlar. Kortikal tabakanın mimarisinde bozulma
Ib	Ak madde içinde heterotopik nöronlar. Kortikal tabakanın mimarisinde bozulma. Dev nöronlar
IIa	Ak madde içinde heterotopik nöronlar. Kortikal tabakanın mimarisinde bozulma Dev nöronlar, dismorfik nöronlar
IIb	Ak madde içinde heterotopik nöronlar. Kortikal tabakanın mimarisinde bozulma Dev nöronlar, dismorfik nöronlar, balon hücreler

Tablo 2.7: Blumcke ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan yeni FKD sınıflaması

Tip	Karakteristik özellikler
I	a-Anormal radyal kortikal laminasyonun eşlik ettiği FKD b-Anormal tanjansiyel 6-tabakalı kortikal laminasyonun eşlik ettiği FKD c-Anormal radyal ve tanjansiyel kortikal laminasyonun eşlik ettiği FKD
II	a-Dismorfik nöronların eşlik ettiği FKD b-Dismorfik nöron ve balon hücrelerin eşlik ettiği FKD
III	a-Hipokampal atrofinin eşlik ettiği temporal lobta kortikal tabakanın mimarisinde bozulma b-Glial veya glionöral tümör komşuluğunda kortikal tabakanın mimarisinde bozulma c-Vasküler malformasyonun komşuluğunda kortikal tabakanın mimarisinde bozulma d. Erken çocukluk çağında eşlik eden diğer lezyonlar(travma, iskemik olay, ensefalit gibi) komşuluğunda kortikal tabakanın mimarisinde bozulma

2.2.4. Fokal kortikal displazilerde epileptogenez

FKD'nin alttipleri arasında nöbetin başlama ve yayılma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. FKD ve dirençli nöbetler arasındaki ilişkiyi bilmemize rağmen epileptogenez hakkında bilgilerimiz hala kısıtlıdır.

Displastik korteksin kendisinin mi, çevresindeki beyin dokusunun mu yoksa her ikisinin birlikte mi uzamış nöbetlere yol açtığı hala tartışmalı bir sorudur. Anormal dokunun cerrahiyle çıkarılması sonrası hastaların önemli bir kısmı hala dirençli epileptik nöbetleri devam edebilir. Cerrahiyle çıkarılmış displastik doku örneklerinde, büyük piramidal nöronlar çok fazla Ca^{++} içermekte ve bu iyonun hücre içine girişine bağlı hipereksitabilite gösterdiği saptanmıştır. Buna karşın dismorfik ve immatür nöronlarda elektriksel anomali göstermezler. Balon hücreler kendiliğinden eksitabl değildirler fakat bunlar elektriksel sessiz hücreler olup çevresindeki korteksde sinaptik reorganizasyonu uyarılabilir ve bu durum dokunun eksitabilite ağı ile sonuçlanır (61).

FKD'de nöronal hipereksitabilitenin NMDA ve AMPA gibi glutaminerjik reseptör ekspresyonun displastik nöronlarda artmasına bağlı olabileceğine yönelik çalışmalar olduğu gibi tersi araştırmalarda vardır (62,63,64). Bu çalışmalardan ayrı olarak displastik korteksin komşu korteks bölgeleriyle sinaps yoğunluğu, eksitatör ve inhibitör sinapsların oranı arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Eksitatör ve inhibitör sinapslardaki bu değişiklikler displastik dokunun içinde ve çevresinde epileptogenez lehine nöronal sirküitlerin kritik değişiklikleriyle sonuçlabilir (65).

2.2.5 Fokal kortikal displazilerde tedavi

Fokal kortikal displaziye bağlı epilepsiler sıklıkla çocukluk çağında başlayan medikal tedaviye dirençlidir, erişkin yaşta başlayan FKD'ye bağlı epilepsilerde bile ilaca direnç oldukça sıktır. Cerrahi serilerde, FKD tip II'ye bağlı dirençli epilepsi nedeniyle opere edilen hastaların sadece birkaç tanesinde dirençli epilepsi tanısı koymadan önce medikal tedaviyle kontrol altında oldukları bildirilmişti.

FKD hastalarında görülen ilaca dirençliliğin bir sebebi, ilaç atılımını artıran taşıyıcı proteinlerin bulunmasına bağlıdır. Displastik korteks içinde bulunan nöronlar, astrositler, displastik nöronlar ve balon hücrelerinde MDR1(multidrug resistance gene-1 p glycoprotein) ve MRP1 (multidrug resistance-associated protein-1) proteinleri aşırı eksprese edilir (66). Bu proteinler beyinde etkili ilaç konsantrasyonunu azaltıp, ilaca dirençli epilepsi gelişiminde rol oynarlar.

İlaca direnç FKD'de oldukça fazla görüldüğü için, diğer tedavi yöntemi olan epilepsi cerrahisine sık ihtiyaç duyulur.

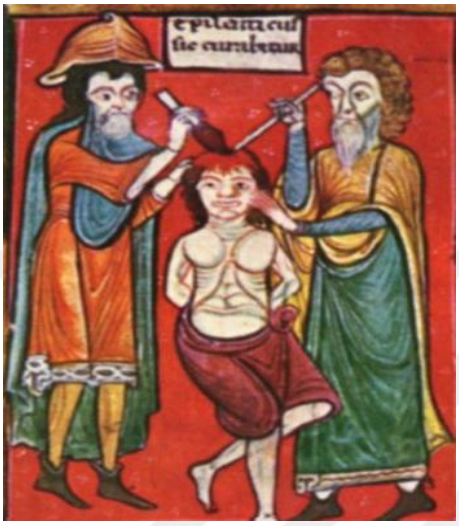
2.2.5.1. Fokal kortikal displazilerde cerrahi tedavi

Hastanın yaşam kalitesini bozacak sıklık ve şiddette gelen, medikal tedaviye yanıt vermeyen ve/veya cerrahi tedavi edilebilir bir epilepsi sendromuna bağlı nöbetlerin ortadan kaldırılmasını hedefleyen cerrahi girişimdir. Tarihte epilepsinin cerrahi tedavisi için zamanın kısıtlı kaynakları kullanılarak çeşitli yöntemler denendiğini bilmekteyiz (Şekil 2-10 ve 2-11).

Şekil 2.10 (sol) Epilepticus sic curabitur (Epilepsili bir hastanın tedavisi): Epilepsinin cerrahi olarak tedavi edilmesi yeni bir yaklaşım değildir. Eski Roma ve Yunan uygarlıklarından Orta Çağ'a kadar trepanasyon ile kafatasının açılması suretiyle epileptik nöbetlerin durdurulabileceğine inanılırdı. Aynı şekilde koterizasyon da

uygulanan yöntemlerdendi. Resimdeki epilepsi hastasına hem trepanasyon, hem de koterizasyon uygulanmaktadır. (12. yüzyıl sonu. İngiliz Müzesi, Londra.)(67).

Resim 2-11(sağ) Türk cerrah Serafettin Sabuncuoglu'nun "Cerrahiyyet'ül Haniyye" adlı kitabından alınan bu resimde epilepsi tedavisinde koterizasyon gösterilmektedir. (15. yüzyıl) (68).



Şekil 2.10: Epilepticus sic curabitur (Epilepsili bir hastanın tedavisi)



Şekil 2.11: Türk cerrah Serafettin Sabuncuoglu'nun "Cerrahiyyet'ül Haniyye" adlı kitabından alınan bu resimde epilepsi tedavisinde koterizasyon gösterilmektedir. (15. yüzyıl)

Epilepsi cerrahisinin amacı epileptojen dokunun uzaklaştırılması ile nöbetin ortadan kaldırılmasıdır. Diğer taraftan operasyon sonucu nörolojik ve nöropsikolojik defisite neden olmamak gereklidir. Bu nedenle epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirmede epileptojenik alanın lokalizasyonu ve bu bölgenin "eloquent=kıymetli" kortex olarak bilinen dil, hafıza, görme ve somatosensöriyel alanlar ile ilişkisinin saptanması gerekir. Bunların analizi için önce aşağıda belirtilen kavramların tanınması gerekir (69,70):

- Epileptojenik Alan(EA): Nöbetlerin başlaması için gerekli ve yeterli olan alan (Nöbetlerin ortadan kalkması için bu alanın çıkarılması veya bağlantılarının

kesilmesi gerekli). Yapısal görüntüleme yöntemleri(MRG, DTI ve MR spektroskopi) ve/veya histolojik incelemeler ile tanımlanmaktadır.

- Nöbet Başlama Alanı: EEG kaydına göre nöbetin başladığı alan, iktal epileptiform deşarjların başladığı alan.
- İrritatif Alan: İnteriktal, epileptiform deşarjların iletildiği korteks alanları olarak tarif edilmektedir
- Fonksiyonel defisit alanı: Klinik-nörolojik incelemelerde, nöropsikolojik testlerde, interiktal EEG de, interiktal PET ve SPECT'te saptanmış olup, içerisinde epileptik fonksiyon bozukluğu olmayan beyin bölgesidir.
- Semptomatik alan: Klinik olarak izlenmiş olan ilk nöbet semptomunun oluştuğu beyin bölgesidir. Nöbet başlangıç noktası ile aynı yerde olabildiği gibi uzakta da yer alabilir

Epileptojenik alan farklı inceleme yöntemlerinden elde edilen verilerin bir araya getirilerek değerlendirilmesiyle tanınır. Hem epileptojenik alanın belirlenmesi hem epileptojenik alanın 'eloquent' korteksle ilişkisini belirlemeye yönelik değerlendirmeler için üç temel basamak vardır. Birincisi; Ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile nöbet tanısını kesinleştirmek, epilepsi sendromu ve hastalığın şiddetinin sınıflandırmak. İkincisi; elektrofizyolojik inceleme. Üçüncüsü ise nöbetin altında yatan sebebi ve lokalizasyonu saptamak için ek araştırmalar yapmak; yapısal nörogörüntüleme, fonksiyonel nörogörüntüleme, nöropsikolojik değerlendirme (71). (Tablo 2-8).

Tablo 2.8: Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme evreleri

- ..... Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
- ..... Elektrofizyolojik değerlendirme
- ..... Yapısal(MRG, DTI ve MR spektroskopi) nörogörüntüleme
- ..... Fonksiyonel(PET, SPECT ve fMRG) nörogörüntüleme
- .....Nöropsikolojik testler

2.3. KORTİKAL DİSPLAZİLERDE ELEKTROFİZYOLOJİ

Epilepsisi olan hastalarda epilepsi tanısının konulmasında, nöbet sınıflamasında ve hastaların takibinde en fazla kullanılan tetkik EEG (elektroensefalografi) çekimidir. Tedaviye dirençli epilepsi olgularının gerçekte epilepsi olup olmadıkları, nöbetlerden sorumlu beyin bölgeleri, nöbet semptomatolojisi hakkında bilgi verir. Hastaların cerrahiye uygun olup olmayacağı hakkında bize ön bilgi verir, cerrahi öncesi incelemelerin en önemli kısmını oluşturur. En sık uygulanan yüzeyel EEG çekimleri olup, sadece uyanıklık durumunda ortalama 20-30 dakika boyunca çekim yapılır.

2.3.1.Saçlı deri EEG incelemesi:

EEG'nin kaynağını oluşturan postsinaptik potansiyeller kortekste toplanır ve beyni saran yapılardan saçlı deriye yayılarak, saçlı deriden iletken bir madde kaplı metal elektrodlar ile kaydedilir. Her bir elektrodun yeri nazion, inion ve iki taraflı preauriküler noktalardan yapılan standart ölçümlerle belirlenir ve Uluslararası 10–20 sistemine göre yerleştirilir. Her bir elektroddan alınan kayıt montaj adı verilen bağlantılarla değerlendirilir. EEG kaydı genellikle sessiz, istirahat sırasında, yaklaşık 30 dakika süre ile yapılır. Her rutin EEG çekiminde göz açıp kapama, hiperventilasyon, aralıklı ışık uyarımı uygulanır. Burada amaç bir epileptik odağı aktif hale geçirmektir. Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalık, ciddi kardiyopulmoner hastalık, orak hücreli anemi gibi durumlarda veya hastanın şuurunun kapalı olması - koopere olmaması gibi nedenlerle hiperventilasyon uygulanamayabilir. Hiperventilasyon süresi minimum 3 dakikadır ve tercihen 5 dakika uygulanmalıdır. Aralıklı ışık uyaran, hiperventilasyondan en az 3 dakika sonra başlanır, nasion noktasının fotik stimülatöre uzaklığı 30 cm olacak ve tam ortaya gelecek şekilde hastaya pozisyon verilir. Ortamın loş denebilecek bir aydınlanma yeterlidir. Aralıklı ışık uyaran frekansları için önerilen Avrupa standartları 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30, 25 şeklindedir. Her uyarı 10 saniye boyunca uygulanır ve en az 7 saniye ara verildikten sonra tekrarlanır. On saniye sürenin ilk 5 saniyesinde gözler açık, takiben hastanın gözleri kapattırılmalı ve 5 saniye boyunca göz kapalı şekilde ışık uyarımı devam etmelidir. Bu işlemin bir hastada süresi maksimum 6 dakika kadardır. Kesin olarak jeneralize bir yanıt görüldüğünde uyarı kesilir. Rutin çekim sırasında da göz açma kapatma uygulanması göz kapama duyarlılığının saptanması için gereklidir.

Bir hastada EEG'nin normal olması epilepsiyi dışlamaz. Uzun süreli EEG kayıtları, uyku deprivasyonlu EEG'ler temelde aynı ama bazı süre ve durum farklılıkları olan incelemelerle epileptik aktivitelerin yakalanma oranı yüksekken, sadece uyanıklık EEG'si buna yeterli olmayabilir. Klinik bilgiler ve interiktal EEG, hastaların değerlendirilmesinde yeterli olmadığında uzun süreli video EEG monitorizasyonu yapılmalıdır ki bize hastanın görüntüsü ve EEG eş zamanlı olarak kaydedilmekte ve bulgular çok daha detaylı bir şekilde karşılaştırmalı olarak incelenebilmektedir. Böylelikle nöbet tipini kesin olarak belirlemek ve nöbete eşlik eden semiyolojik özellikleri gözlemleyerek epileptojenik odağın belirlenmesi ve epilepsi cerrahisine hazırlıkta büyük öneme sahiptir. Hastalar uzun süreli EEG monitorizasyonu için hastaneye yatırıldığında kullandıkları antiepileptik ilaçlar azaltılır veya kesilir. Böylelikle ilacın azaltılması yada kesilmesiyle ortaya çıkan geri çekilme döneminde ortaya çıkabilecek nöbetlerin de kaydedilmesi sağlanır. Tipik olarak bir hasta 3-7 gün boyunca monitorize edilir. Bu sayede nöbet tipi, nöbet başlangıcının lokalizasyonu ve lateralizasyonu saptanabilmektedir.

Noninvaziv incelemelerin sonucu tüm testler birbirleri ile uyumlu, nöbet odağı olarak beynin tek bir yeri düşünülürse ve bu bölgenin cerrahi olarak çıkarılması hastada önemli bir bilişsel fonksiyon kaybına neden olmayacaksa cerrahiye karar verilir. Az bir hasta grubunda noninvaziv yani yüzeyel video-EEG ile nöbet odağı gösterilemediğinde veya nöbet odağının lisan, motor, duyu gibi beynin önemli fonksiyon alanları ile yakın ilişkisini saptamak gerekiyorsa invaziv EEG de yapılabilmektedir. İnvaziv video-EEG'de hastadaki epilepsi odağının durumuna ve yerleşimine göre beyin parenkimine stereotaktik derin elektrodların veya subdural "grid" ve "strip" denen elektrodların yerleştirilmesi söz konusudur. Ancak invaziv EEG incelemesi, non-invaziv incelemelerden farklı olarak infeksiyon ve kanama başta olmak üzere riskler taşımaktadır, daha fazla bilgi vermesine rağmen zaman alıcı, pahalı, morbidite ve mortalite riskleri fazla olan tetkiklerdir.

Sonuçta, FKD hastalarında, interiktal, iktal ve uzun süreli video EEG monitörizasyon operasyon öncesi EA'nın lateralizasyonu ve lokalizasyonunu belirlemek için dikkatlice incelenir. Peri-iktal nörolojik defisitlerin ortaya çıkması, EA'nın lokalizasyonunda ve/veya lateralizasyonunda yardımcı bir faktördür (72). Dirençli epilepsiye sahip kortikal displazi olgularında interiktal veya iktal skalp EEG'nin hiçbir

bulgusu direkt olarak KD'yi işaret etmez. İnteriktal dönemde EEG zemin aktivitesinde yavaşlamanın yanısıra interiktal diken ve çoklu diken aktivitesi gösterebilir. İktal EEG ise diğer dirençli epilepsi nedeniyle cerrahi adayı diğer hastalarla benzer özellikler gösterir (73). Yüzeyel interiktal EEG bulgularının %49'u cerrahi aday olabilecek FKD'yi lokalize eder. Benzer şekilde iktal EEG'nin %68'i lezyonu lokalize eder. Diğer taraftan, bu hastalarda MR ile saptanmış bir lezyon olsa da, EEG'nin de aynı bölgeyi işaret etmeme ihtimali bulunmaktadır (74).

Epileptojenik alandan emin olunamayan olgularda öncesinde küçük bir invaziv işlemin de gerektirdiği intrakranyal EEG kayıtlamaları yapılmaktadır. Hastaların non-invaziv yöntemlerden gelen verilerinin değerlendirilmesi sonucunda elde edilen tahmini epileptojenik alan, eğer varsa lezyon, yayılım ağları ve fonksiyonel beyin bölgeleriyle olan ilişkileri düşünülerek elektrotların nerelere ve ne şekilde yerleştirileceği epilepsi cerrahisi toplantısında planlanır ve kararı alınır. Strip elektrotlar ile çok az bir alandan kayıtlamalar yapılabilirken, grid elektrotlardan ise çok daha geniş kortikal alanlardan kayıtlamalar yapılabilmektedir. Ancak strip ve grid uygulamalarıyla özellikle hipokampus, insula gibi derinde yerleşmiş anatomik yapılardan, sulkusların ve beynin derinliklerinde yerleşmiş lezyonlardan (periventriküler nodüler heterotopi, hipotalamik hamartoma vb.) direkt olarak kayıt almak mümkün olamamaktadır. Hatta bu tür olgularda elde edeceğimiz elektrofizyolojik kayıtlar nöbet başlangıcından daha ziyade nöbet yayılımını bize verebileceğinden alınan kayıtlar yanıltıcı olabilirler. Böyle durumlarda derinlik elektrotları kullanılır.Derinlik elektrotları intralezyonel kayıtlama yapma olanağı olduğu gibi ak madde içine yerleştirilen elektrotlar sayesinde nöbet yayılımı hakkında da bilgi verir.Yüzeyel veya derinlik elektrotları yerleştirilen hastanın habitüel nöbetlerini mümkün olduğunca fazla sayıda geçirmesi beklenir. Ortalama olarak en az 2-3 nöbet geçirmesi idealdir. Nöbetlerin değerlendirilmesi sonucunda başta kurulan hipotezin doğruluğu kontrol edilir. Karara varıldıktan sonra fonksiyonel alanların saptanması ve cerrahi olarak çıkarılması planlanan epileptojenik alanın fonksiyonel alanlarla olan ilişkisini ortaya koymak amacı ile elektrotlardaki tüm kontaktlar bipolar stimüle edilir. Tüm bu işlemler sonucunda son kez yapılan değerlendirme toplantısında cerrahi işlemin nasıl olacağı ve sınırları belirlenir.

2.3.2. Fokal kortikal displazilerde EEG bulguları

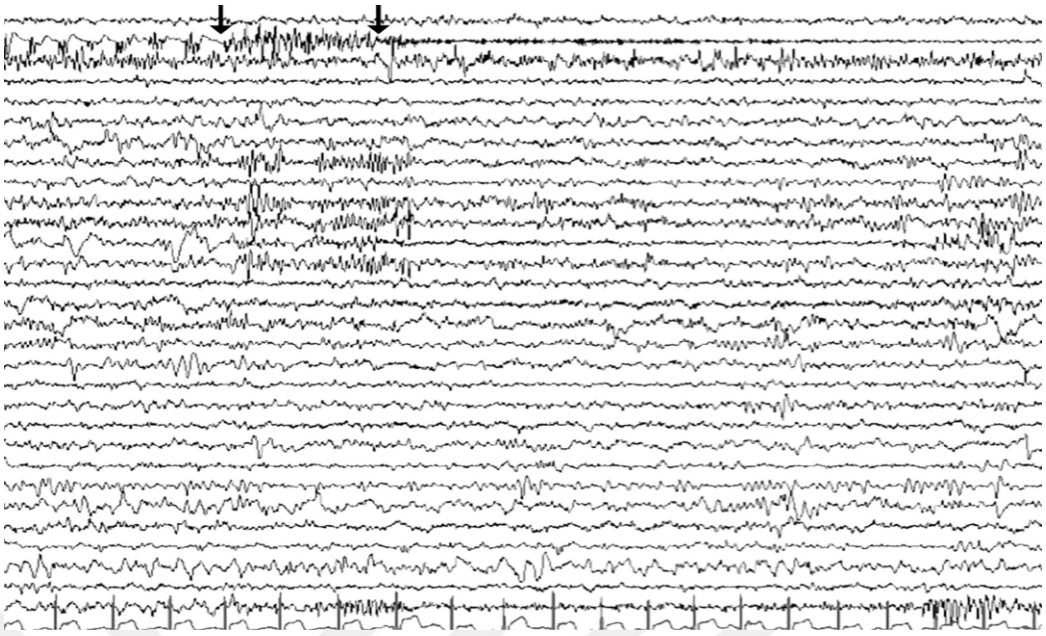
FKD tip I karakteristik EEG değişikleri göstermemesine karşın, FKD tip II yüzeyel EEG incelemelerinde lezyonun anatomik lokalizasyonuna uzamsal bir korelasyon gösteren fokal interiktal tipik ritmik epileptiform deşarjları gösterir. Bununla birlikte, özellikle derin yerleşimli FKD'lerde EEG normal bulunabilmektedir. Tipik olarak tekrarlayıcı hemen hemen sürekli diken, diken-dalga, çoklu diken ve hızlı ritimler görülmektedir. Bu bulgular FKD tip II için güvenilir bulgulardır(73,75).

Genellikle uykuya dalma ve N-REM uyku sırasında sürekli bir hal alır ve dalgaların kontürleri keskinleşir. Bu esnada zemin aktivitesinde ise fokal supresyon eşlik edebilir. Özellikle FKD tip II olgularında interiktal epileptiform aktivitenin bir elektroda sınırlı kalmadığı, sıklıkla non-lezyonel komşu alanlara yansıyabileceği dikkati çekmiştir. İktal EEG kaydı sırasında diken, çoklu diken aktivitelerinden oluşan düşük amplitüdlü hızlı ritimleri takibeden orta amplitüdlü 14-18Hz ritmik aktivitelerin görülmesi elektrofizyolojik olarak yüksek oranda epileptojenik olduğunu düşündürmektedir(75). Delta brushlar'ın nöbet başlangıcında görülmesi nadirdir.

FKD tip II'de diken ve nöbetlerin altında yatan patojenik mekanizma bilinmemektedir. Hücresel düzeyde, spontan pacemaker GABA-reseptör aracılı sinaptik aktivite'nin FKD'de en büyük anatomik anormalliği göstermektedir. Bu aktivite ritmik sinaptik olaylarla karakterizedir ve normal-benzeri, dismorfik ve immatur piramidal nöronlarla gösterilmiştir. Bu aktivite FKD tip II'de ritmik paroksismal deşarjın hücresel substratını yansıtır ve piramidal nöron senkronizasyonunu kolaylaştırarak epileptogeneze katkıda bulunabilir.

Brush'ların oluşumu balon hücrelerle ilgilidir ve bunlar arousaldaki dalgalanmalarla, uykuyla ilişkili epileptik nöbetlerle ilişkilidir. Bununla birlikte, balon hücrelerini içeren alanlar elektriksel sessiz hücreler olup, dismorfik nöron bölgelerine göre daha az epileptojenik olduğu invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Balon hücreleri, çevresindeki korteksde sinaptik reorganizasyon uyararak eksitabiliteye yol açabilir(73).

FKD, infant ve çocuklarda epileptik spazmlar şeklinde kendini gösterebilir. FKD tip I, tip II'ye daha çok epileptik spazmlarla birliktedir. Semptomatik spazmlar sıklıkla asimetrik, asenkron ve tek hemisferde belirgin iktal aktivite, fokal epileptiform aktivite ve fokal zemin aktivitesinde yavaşlamayla kendini gösterebilmektedir(74).



Şekil 2. 10: FKD tip II tanılı bir hastanın interiktal dönemden iktale geçiş örneği görülmektedir: Sürekli diken aktivitesi ve çoklu diken burstleri izlenmektedir.

2.3.3 Fokal kortikal displazi'li olgularda cerrahi öncesi elektrofizyolojik incelemeler

Elektrofizyolojik inceleme interiktal, iktal ve uzun süreli video EEG monitörizasyon operasyon öncesi EA'nın lateralizasyon ve lokalizasyonunu belirlemek için dikkatlice incelenir. Peri-iktal nörolojik defisitlerin ortaya çıkması, EA'nın lokalizasyonunda ve/veya lateralizasyonunda yardımcı bir faktördür (72). Dirençli epilepsiye sahip kortikal displazi olgularında interiktal veya iktal skalp EEG'nin hiçbir bulgusu direkt olarak KD'yi işaret etmez. İnteriktal dönemde EEG zemin aktivitesinde yavaşlamanın yanısıra interiktal diken ve çoklu diken aktivitesi gösterebilir. İktal EEG ise diğer dirençli epilepsi nedeniyle cerrahi adayı diğer hastalarla benzer özellikler gösterir (73). Skalp interiktal EEG bulgularının %49'u cerrahi aday olabilecek FKD'yı lokalize eder. Benzer şekilde iktal EEG'nin %68'i lezyonu lokalize eder. Diğer taraftan, bu hastalarda MR ile saptanmış bir lezyon olsa da, EEG'nin de aynı bölgeyi işaret etmeme ihtimali bulunmaktadır (74).

Epileptojenik alandan emin olunamayan olgularda öncesinde invaziv işlemin de gerektirdiği intrakranyal EEG kayıtlamaları yapılmaktadır. FKD'li hastaların intrakranyal EEG kayıtları epileptojenik zonu, görüntülemeyle ayırtedilen lezyondan

daha geniş gösterebilir ve komşu ve uzak bölgelerden kompleks yayılma paternleri gösterebilir. İktal bölge için belirli elektrografik paternler FKD için karakteristik özellik gösterir. İntrakranyal kayıtlamalarda iktal ve interiktal paroksismal, düşük voltajlı, hızlı aktivite ya da paroksismal hızlı ve yavaş tekrarlayıcı dikenlerin bulunması iktal zonu gösteren bulgulardandır (75). Nöbet başlangıcıyla ilişkili diken ve dalga aktivitesi, çoklu dikeni içeren burst ve delta brush aktiviteleri FKD'ye işaret eden diğer EEG paternleridir (75).

Nöropsikolojik değerlendirme lezyon lokalizasyon ve lateralizasyonu için ek bilgi verdiği gibi, lezyonun eloquent korteks ile ilişkisinin ortaya çıkarılmasında faydalıdır. Ayrıca her hastanın psikiyatrik ve psikososyal açıdan da incelenerek epilepsili hastalarda sık görülen duygudurum bozukluğu, anksiyete, kişilik bozuklukları gibi psikopatolojik durumlar ayırtedilir, hastanın motivasyonu, cerrahiye yaklaşımı ve aile desteği de değerlendirilir.

Günümüzde epilepsi cerrahisinde yüzgüldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Cerrahi tedavi başarı oranı çocuklarda (%70 engel I) erişkinlere (%56) göre daha fazladır (76). FKD tip II'nin cerrahiyi takiben nöbet sonuçları, tip I'e göre daha iyidir (15). Tip II FKD'lerin MR görüntüleme ve EEG ile iktal alanın daha iyi lokalize edildiği, cerrahi ile tam rezeke edildiği için cerrahi başarının daha iyi olduğu bilinmektedir. Çünkü başarılı bir epilepsi cerrahisi, doğrudan epileptojenik korteksin iyi lokalize edilebilmesi ve rezeksiyon ya da diskonneksiyonuna bağlıdır.

Fokal epileptik nöbet geçiren hastalarda yüksek rezolüsyonlu MRG, beyin parankimini detaylı bir şekilde gösterdiği için ideal yapısal görüntüleme modalitesidir. Ancak MR görüntülemesi normal olan hastaların epileptojenik alanı lokalize etmek çözümü oldukça güç bir sorun oluşturmaktadır. Son zamanlarda bu tür hastalarda lezyon lokalizasyonunu saptamak için fonksiyonel nörögörüntüleme yöntemlerinden PET ön plana çıkmıştır.

2.4. PET(Pozitron emission tomography)

2.4.1.Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri Hakkında Genel Bilgiler

1970'li yıllarda BT'nin geliştirilmesi öncesinde radyonüklit beyin görüntülemeleri (sintigrafileri) beyin tümörleri, stroke, vasküler anormallikler vb beyin hastalıklarının non-invaziv görüntülemesinde kullanılan tek görüntüleme yöntemleriydi.

Bununla birlikte, kullanılan ilk radyofarmasötiklerin 99mTc pertechnetate, Tc99m diethylenetriamine pentaacetic (DTPA) gibi intakt kan-beyin bariyerini geçemeyen ajanlar olması nedeniyle, beyindeki radyofarmasötik tutulumu ancak kan beyin bariyerinin bozulduğu (tümör, stroke vb) durumlarda izlenmekteydi. 1990'ların başlarında kan beyin bariyerini geçebilme ve beyin dokusuna perfüze olabilme özelliği güçlendirilmiş izotopların geliştirilmesi ile birlikte, beyin perfüzyon sintigrafisi yani beyin perfüzyon SPECT (single photon emission computed tomography) fonksiyonel nörogörüntülemede uzun yıllar önemli bir yer tutmuştur. Son yıllarda kullanıma girmiş olan SPECT/BT sistemleriyle birlikte anatomik olarak da daha ayrıntılı bilgilerin elde edilebildiği görülmüştür.

Pozitron emisyon tomografisi (PET), esasında yıllar önce (1973 yılı), beyin görüntülemesi ile kullanıma girmiştir. Bununla birlikte PET, tümör görüntülemesindeki etkinliğinin gösterilmesine kadar kullanımı yaygınlaşmamıştır. PET görüntülemesinde çok sayıda radyofarmasötikler kullanılabilmekle birlikte dünyada ve ülkemizde yakın döneme kadar rutin kullanımı olan tek ajan fluorine-18 fluorodeoxyglucose (FDG) olması nedeniyle, günlük klinik uygulamalarda PET görüntülemesi deniliğinde, aksi belirtilmedikçe FDG-PET gelmektedir. FDG-PET'in kanserlerin büyük bir kısmında inisiyal tanı, başlangıç evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirmesi, nüks araştırması vb değişik endikasyonlarla kullanılmasının yaygınlaşması ile birlikte ulaşılması da kolaylaşmıştır. FDG-PET'e ulaşımın kolaylaşması ile birlikte gerek nörolojik endikasyonlarla kullanımı, gerekse de kardiyolojik endikasyonlarla, enfeksiyon-enflamasyon araştırması endikasyonuyla vb diğer kullanımları da yaygınlaşmaya başlamıştır. PET görüntülemesinin SPECT görüntülemeye göre uzaysal çözünürlülüğün daha yüksek olması ve görüntü üzerinden kantifikasyon yapılabilmesi gibi üstünlükleri mevcuttur. 2000'li yıllardan itibaren kullanılmaya başlanılan PET/BT sistemleri ile birlikte anatomik olarak daha ayrıntılı bilgiler elde etmek de mümkün olmuştur.

Günümüzde beyin görüntülemede MR ve BT en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri olup özellikle MR anatomik yapıları son derecede ayrıntılı bir şekilde göstermektedir. Bununla birlikte, SPECT ve PET henüz anatomik-yapısal değişiklikler oluşmadan fizyolojik-fonksiyonel değişiklikleri gösterebilme potansiyeline sahip görüntüleme yöntemleridirler. Genel olarak epileptik atak sırasında, gerek beyin kan akımı, gerekse metabolizması belirgin olarak artmaktadır. Buna karşılık, interiktal

dönemde her ikisi de azalmakta olup, bu durum epilepsideki nükleer tıp görüntülemelerinin esasını teşkil etmektedir.

2.4.2. Beyin 18FDG PET Görüntüleme

PET görüntülemede en çok bilinen radyofarmasötik olan 18F-2-floro-2-deoksi-D-glukozda olduğu gibi, pozitron (+β) yayan radyonüklitler kullanılır. Esasen (+) yüklü bir elektron olan bu parçacık, karşısına çıkan normal (-) yüklü bir elektronla (Negatron, -β) çarpışarak yok olur. Anhilasyon (yok olma olayı) olarak adlandırılan bu olayda, bu iki parçacığın (+β, pozitron ve –β, Negatron) kütleleri enerjiye dönüşerek birbirine zıt yönde 511 keV'luk iki gama (ϒ) ışını ortaya çıkar ki bu olaya "kütlenin enerjiye dönüşümü olayı" da denir. Birbirine zıt yönde ortaya çıkan bu iki ϒ-ışınını detekte etmek üzere geliştirilen sistemlere PET kamerası adı verilmektedir. Pozitron yayan bu radyonüklitler vücutta biyokimyasal reaksiyonlara katılan, enzim ya da taşıyıcılarla etkileşen ya da hücresel reseptörler için ligandlar olan bir takım farmasötiklerle işaretlenerek PET radyofarmasötikleri elde edilir. PET kameraları ile bu radyofarmasötiklerin vücuttaki dağılımlarının gösterilmesi ile de kullanılan radyofarmasötiğin özelliğine göre değişik biyokimyasal, metabolik veya fonksiyonel parametreler in-vivo olarak görüntülenebilir. Doku perfüzyonu, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, nükleik asit metabolizması,östrojen reseptör dağılımı vb PET ile ölçülebilen en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak rutin uygulamada halen en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla Fluorine(F)-18 ile işaretli Fluoro-2-deoxy-D-glukoz(FDG) bileşiği kullanılmaktadır. FDG, bir glukoz analoğudur. Böbrek tübüler hücreleri dışındaki hücreler FDG ile glukozu ayırt edemezler. FDG-6-fosfat glukoz-6-izomeraz enzimi için uygun substrat olmadığı için glikolizin diğer metabolik reaksiyonlarına giremez ve hücre içinde birikir. Hücre içinde biriken FDG miktarı aracılığıyla glukoz metabolizma hızı tahmin edilebilir. Böylece PET ile vücudun görüntülenmesi ve vücuttaki glukoz metabolizmasının haritası çizilmiş olur. Tablo'da nörolojik görüntülemelerde kullanılan PET radyofarmasötikleri ve göstermiş oldukları metabolik-fonksiyonel parametreler özetlenmiştir.

Son birkaç yıla kadar ülkemizde PET görüntülemede kullanılabilen tek radyofarmasötik FDG iken, son yıllarda yeni birtakım radyofarmasötikler de kullanıma girmiştir(Tablo 2-9). Bunlardan birisi Ga-68 işaretli somatostatin analogları

(nöroendoktin tümör görüntülemesi), bir diğeri de Ga-68 işaretli PSMA (prostat kanseri görüntülemesi) olup, ilgili tümörlerin görüntülemesinde kullanılmaktadırlar. Son dönemlerde, 18F- işaretli dop, choline vb'leri araştırma amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan özellikle 18F-florodopa'nın, nörolojik çalışmalarda kullanım potansiyeli taşıdığı ve yararlı bilgiler verebileceği düşünülmektedir.

Tablo 2.9: PET ajanları ve değerlendirilen parametreler

Radyofarmasötik	**Kullanılan Parametre**
$^{18}_{F}$2-floro-2-deoksi-D-glukoz(FDG)	Glukoz metabolizması
^{15}O O_2	Oksijen metabolizması
$^{15}O_{-su}$	Serebral kan akımı
^{11}C-Flumazenil(FMZ)	Santralbenzodazepin reseptörleri
^{11}C-PK11195	Periferik benzodiazepin reseptörleri
^{11}C-skopolamin	Muskarinik kolinerjik reseptörler
^{11}C-tropanil benzilat(TBZ)	Muskarinik kolinerjik reseptörler
^{11}C-metilpiperidil benzilat(NMPB)	Muskarinik kolinerjik reseptörler
^{11}C-metilpiperidil propiyonat(PMP)	Asetilkolinesteraz
^{11}C-N-metil-4-piperidil asetat(MP4A)	Asetilkolinesteraz
^{11}C-(+)dihidrotetrabenazin(DTBZ)	Presinaptik dopaminerjik sonlanmalar(monoamin veziküler taşıyıcı-2 reseptörü)
^{11}F-florodopa	Presinaptik dopamin gerialımı
^{11}C-nomifensin	Presinaptik dopamin gerialımı
^{11}C-β-CFT	Presinaptik dopamin gerialımı
^{76}Br-p-bromospiperon	D_2-dopamin reseptörleri
^{11}C-rakloprid	D2-dopamin reseptörleri
^{18}F-setoperon	$5HT_2$- serotonin reseptörleri

Halen ülkemizde epilepsi odağı araştırması amacıyla kullanılabilen tek radyofarmasötik Floro-deoksi-glukoz olmakla birlikte dünyada FDG dışında araştırma amacıyla kullanılan birkaç adet radyofarmasötik mevcut olup, GABA'erjik nörotransmisyonu görüntülemeye yarayan flumazenil bunlardan biridir. Flumazenil (FMZ), GABA-A'nın benzodiazepin bağlanma bölgelerine spesifik olarak bağlanmaktadır. Geri dönüşümlü antagonistik etki ile 11C-FMZ PET, GABA-A

reseptörlerinin iyi bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Beyindeki nöronların çoğu GABA-A reseptörünü eksprese etmekte olup, 11C-FMZ bir noktaya kadar nöronal işaretleyici olarak ele alınabilir. 11C-FMZ özellikle neokortekse yüksek oranda bağlanmakta olup, daha az oranda hipokampus, bazal ganglionlar, talamus ve serebelluma bağlanabilmektedir. Halen araştırma amaçlı kullanılmakta olan 11C-FMZ'in medikal tedaviye dirençli olan epilepsi hastalarında faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Diğer taraftan epilepside seratoninin modülatör bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Seratonerjik sistemin görüntülenmesi amacıyla Alfa 11C-metil-L-triptofan (AMT) radyofarmasötiği geliştirilmiş olup, epilepsi cerrahisinin geliştirilmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Benzer şekilde seratonin reseptör görüntülemesinde 5-HT1A radioligandı olan 18F-MPPF geliştirilmiş olup, epileptik odağın gösterilmesinde faydalı olabileceği üzerinde durulmaktadır.

2.4.3 Epilepsili Hastalarda PET kullanımı

Pre-operatif dönemde interiktal fazda yapılan beyin PET görüntülemesi, EA'nın lokalizasyonu ve fonksiyonel haritalamasının çıkarılmasında önemli bir yere sahiptir. İnteriktal fazda yapılan PET'te, beyindeki hipometabolik alanlar görülebilmekte olup, epilepsi hastalarında bu alanlar fonksiyonel defisit alanına denk gelmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda başlıca temporal, ekstratemporal ve MRG'si negatif hastalarda PET planlanmıştır. PET, TLE'lerde 1980'lerden bu yana lateralizasyonu sağlama amaçlı kullanılmaktadır (77). Yapılmış birçok çalışmanın sonucunda PET'in TLE'lerde sensitivitesinin %62-85 aralığında değiştiği bilinmektedir (78, 79). Non lezyonel TLE'lerde en sık görülen epileptojenik patolojinin hipokampal skleroz olduğu bildirilmiştir (78). Hipokampal skleroz bir histopatolojik tanı olup, medikal tedaviye dirençli TLE vakalarından alınan patolojik örneklerde %60-%70 aralığında tespit edilmektedir (79). Hipokampal hacmin MRG'de hipokampal atrofiyi tespit amaçlı ölçümü ile patolojik tanı karşılaştırıldığında duyarlılığın %90, özgünlüğün %100 olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (80). Hipokampal atrofinin MRG'deki düzeyi ile hipokampal nöronal hücre kaybı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (81). Bununla birlikte hem lateral TLE'de hipokampal atrofi, hem de mezial TLE'de kortikal değişiklikler birlikte bulunabilir ve bunların MRG ile ayırımının yapılabilmesi güçtür (82, 83). Diğer taratan hipokampal sklerozdaki hücre kaybının patolojideki şiddetiyle

PET bulguları korele olmakla birlikte fakat MTS'nin şiddetiyle hipometabolizma arasında bir ilişki yoktur.

Ekstratemporal epilepsilerle ilgili yapılmış birçok çalışma olup, genelde çalışmaya katılan hasta sayıları düşük düzeyde olduğu ve PET'in tanısal duyarlılığının EA'nın lokalizasyonuna bağlı olarak %45 ve altı olduğu görülmektedir (84, 85, 86).

MR görüntüleme teknolojisi ilerledikçe, daha küçük ve görülemeyen lezyonlar tespit edilebilmektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen bazı hastalarda fokal nörofizyolojik ve iktal semiyolojik bulgular olsa da MRG normal olabilmektedir. Bu grupta yapılan bir çalışma sonrasında operasyon sonrasında histopatolojik olarak HS olduğu kanıtlanmış MRG'leri negatif ve pozitif olan hastaların PET bulguları karşılaştırılmış ve anlamlı fark olmadığı, PET'in her iki grupta da eşit düzeyde EA'yı gösterebildiği kanıtlanmıştır (87). Sonuç olarak PET, MRG negatif olgularda EA'nın lokalizasyon ve lateralizasyonunda önemli katkılar sağlamaktadır.

Nonlokalize skalp EEG ve normal MRG ile prezente olan hastaların FDG PET incelemesinde çok hassas tekniklerle kortikal displazi alanları tanımlanabilir (88). Güncel çalışmalar kortikal displazinin %75'ni interiktal fazda hipometabolizma ile FDG-PET ile gösterilebildiğine işaret eder. Normal MRG'ne sahip kortikal displazili hastların çoğunda FDG-PET pozitif bulgu verir (89).

2.4.4.Diğer fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri

2.4.4.1. Beyin Perfüzyon SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)

Beyin perfüzyon SPECT fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri arasında kullanıma en uygun tekniklerden biridir. Lipofilik radyofarmasötikler kan beyin bariyerini geçebilme özelliği dolayısı ile bölgesel beyin kortikal kan akımını gözlemleme olanağı sağlarlar. Buna karşılık, beyin perfüzyon SPECT görüntülemede diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinde özellikle MRG'da olduğu gibi anatomik çözünürlüğü yüksek görüntüler elde etmek mümkün değildir. Diğer taraftan, fonksiyonel bilgi elde etme açısından radyolojik görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü mevcuttur.

1990'ların başlarında kan beyin bariyerini geçebilme ve beyin dokusuna perfüze olabilme özelliği güçlendirilmiş birçok izotop geliştirilmiştir. Aynı zamanda çok

başlıklı gama kameraların kullanıma girmesiyle de yüksek çözünürlüklü SPECT görüntüleri elde edilmeye başlanmış, son yıllarda da SPECT/BT sistemlerinin devreye girmesiyle birlikte anatomik olarak da daha doğru tanımlama yapmak mümkün olmuştur.

Iyot-123 N-izopropil–p-iyodoamfetamin (123 I-IMP, Spectamin) ilk geliştirilmiş beyin perfüzyon ajanı olarak bilinmektedir. Bununla birlikte günümüzde ucuz olması ve hızlı atılım özelliği nedenleri ile Teknesyum 99m (99m Tc) radyofarmasötik bazlı ajanlar kullanıma girmiştir. 99m Tc-HMPAO (99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime) ve 99m Tc- ECD (99mTc-ethyl cysteinate dimer) kinetik özellikleri, uptakeleri ve biyolojik atılım özellikleri açısından benzer özelliktedirler. Beyin perfüzyon SPECT görüntülemesi birçok endikasyonda kullanılmaktadır. Bunlar, inme ve TİA (transient iskemik atak)'lar gibi sıklıkla serebrovasküler hastalıklara sekonder olarak gelişen ve beyin perfüzyonunun etkilendiği hastalıklardır. Ayrıca beyin ölümü, iktal ve interiktal epilepsinin görüntülenmesi, travmatik beyin hasarının tespiti, AD ve diğer demans türlerinin ayırtedilmesinde görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde en sık kullanılan beyin perfüzyon ajanları olan gerek 99m Tc-HMPAO, gerekse 99m Tc- ECD nötral lipofilik yapıda olup, ilk geçişte kan beyin bariyerini yüksek oranda geçme potansiyeline sahip olmaları nedeniyle (first-pass extraction fraction sırasıyla %80 ve %60-70) beyindeki dağılımları bölgesel kan akımı ile orantılıdır. Bu ajanların her ikisin de rölatif olarak nöronlarda fiksasyona uğraması nedeniyle (enjekte edilen dozun HPAO dozunun %3.5-7'si, ECD dozunun ise 5%- 6%) enjeksiyon sonrasındaki dakikalar veya saatler sonrasında alınan görüntüler dolaylı olarak enjeksiyon anındaki bölgesel kan akımını yansıtır. Örneğin epileptik atak sırasında bu ajanların enjeksiyonu yapılması durumunda nöbet sonrası dönemde alınan görüntüler epileptik atak sırasındaki bölgesel kan akım değişiklikleri hakkında bilgi verir. İktal dönemde enjeksiyonun yapılması ile alınan görüntülerde epileptojenik alanda bölgesel kan akımındaki artışa bağlı olarak hiperperfüzyon görülürken, interiktal dönemde enjeksiyonu yapılması ile alınan görüntülerde ise hipoperfüzyon izlenmekte olup böylelikle fonksiyonel defisit alanı belirlenmeye çalışılmaktadır. Bununla birlikte beyin perfüzyon SPECT görüntülerinde izlenen fonksiyonel defisit alanı MR'da izlenen yapısal anormallik alanına göre daha geniş bir alanı tutmuş olarak gözlenir. Epilepsi odağının araştırılması amacıyla beyin perfüzyon SPECT incelemesi ideal olarak iktal ve

interiktal görüntülerin alınması ve bunların karşılaştırılmasına dayanır. İktal beyin perfüzyon SPECT uygulamasının epileptojenik odağın gösterilmesindeki duyarlılığı oldukça yüksek olup, temporal lop epilepsilerinde %90'lara çıkarken extratemporal epilepsilerde duyarlılık %50-75'lere düşmektedir. Diğer taraftan interiktal beyin perfüzyon SPECT'in epilepsi odağının belirlenmesindeki duyarlılığı %70'ler civarındadır. İnteriktal SPECT ile PET arasında esasında belirgin bir fark olmayıp, sadece PET görüntülerinin rezolüsyonu yani kalitesi daha üstündür. İktal SPECT uygulmasını sınırlayan bir takım faktörler mevcuttur. Bunlardan bir tanesi kullanılan bu beyin perfüzyon ajanlarının stabilizasyonudur. 99m Tc-HMPAO hazırlandıktan sonra 30 dakika içerisinde enjeksiyonunun yapılması gerekmektedir. Dolayısıyla hastanın bu süre içerisinde nöbet geçirmemesi durumunda nisbeten pahalı da olan bir radyofarmasötik kullanılamadan çöpe gitmiş olur. Her nekadar birtakım stabilizasyon yöntemleri ile bu 30 dakikalık süre 4 saate kadar uzatılabilmekle birlikte çoğu merkezde rutine girmemiştir. Diğer taraftan 99m Tc- ECD'nin hazırlandıktan sonraki stabilizasyon süresi çok daha uzun olup (yaklaşık 6 saat) iktal SPECT uygulamaları için daha ideal bir ajan olarak gözükmektedir. İktal SPECT uygulması sınırlayan bir diğer faktör ise bu konuda tecrübeli bir ekipman gerektirmesidir ki bu nedenlerle bir çok merkezde iktal SPECT görüntülemesi rutine girememiştir.

İktal ve interiktal SPECT bulguları karşılaştırılarak ve MRG ile üstüste getirilip birlikte değerlendirilerek verisi artırılabilir (90). İktal SPECT kortikal displazili olguların %57'de lokalize bulgu verebilir (91). FDG-PET görüntüleme yönteminde olduğu gibi MRG normal olan kişilerde iktal SPECT pozitif bulgu verebilir.

2.4.4.2.Fonksiyonel MRG (fMRG):

fMRG spesifik beyin bölgesinde yapılan görevle ilişkili kan akımı artışına bağlı non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Teknik, görevle ilişkili artmış nöronal aktivite nedeniyle metabolik gereksinime cevap olarak bölgesel kan akımı artışının yararlandığı kan oksijen seviyesine bağlı(BOLD) karşılaştırmayı kullanır(92, 93). Örneğin; parmak hareketi kontrlateral motor el bölgesinde kan akımını artıracaktır. Normalde, istirahat sırasında BOLD görüntüsü, özel görevi yaparken elde edilen korteks görüntülerinden çıkarılır. Böylece fMRGfarklı modaliteler için görevle ilişkili görüntüler aracılığıyla farklı beyin bölgeleri için kullanılabilir. Genellikle motor homonculus'u lokalize etmek

için motor görevler, Broca ve Wernicke alanlarını lokalize etmek için dil görevleri kullanılır.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemenin, epilepsi cerrahisinde giderek kullanımı artmakta olup, cerrahi esnasında korunması büyük önem taşıyan yüksek kortikal merkezlerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Primer motor ve duysal korteks, konuşma ve hafıza merkezleri bu alanların en önemlileridir. Yapılan fMRG çalışmaları ile interiktal aktivitenin lokalizasyonu ve nadiren de epileptojenik alan belirlenebilir. fMRG, özellikle yüksek kortikal merkezlere yakın lezyonlarda cerrahi sonrası oluşabilecek sekel bulguların en aza indirgenmesinin sağlanmasında büyük önem taşımaktadır.

2.4.2.Fonksiyonel görüntülemenin epilepsi tanısındaki yeri

Epilepsi cerrahisi düşünülen olgularda fonksiyonel görüntüleme endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

- Epileptojenik alanın lokalizasyonunda elektrofizyolojik ve yapısal görüntüleme tekniklerine ek olarak fonksiyonel nörogörüntüleme yapılır. Özellikle MRG negatif olan hastalarda kıymetli tetkiklerdir. FKD hastalarında PET incelemenin MRG'a göre FKD'de daha duyarlı olduğu bildirilmiştir(%83)(94). Özellikle MR görüntülemenin normal ya da şüpheli olan olgularda FKD'nin tanınmasına yardımcı olur.

-Epileptojenik lezyon belirlendikten sonra 'eloquent korteks'le olan ilişkisinin araştırılması ve cerrahi sınırın belirlenmesinde önemlidir.

-Epileptojenik alan şüpheli olduğu olgularda, fonksiyonel nörogörüntüleme ile daha ileri invaziv işlemlere gereksinim duymadan lokalizasyon kesinleştirilmesine imkan sağlar.

2.5.Yapısal nörogörüntüleme yöntemleri

2.5.1.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MR görüntüleme EA'yı oluşturabilecek anatomik lezyonların tespiti, bu alanın beyindeki önemli merkezlerle olan ilişkisinin saptanabilmesi ve hasta için en uygun cerrahi sınırların çizilebilmesinde rol oynayan önemli bir görüntüleme yöntemidir. Aynı zamanda rezeksiyon sonrası takipte de kullanılmaktadır(95). Bilgisayarlı tomografi

(BT) ile karşılaştırıldığında MR görüntülemeleri, daha duyarlı ve çözünürlüğünün daha iyi olması, multiplanar çekimlerin yapılabilmesi ve hastanın radyasyona maruz kalmaması açısından epilepsi hastalarının değerlendirilmesinde birinci sırayı almaktadır.

Kortikal displazi(KD) hastalarında MRG tamamen normal olabilir; UCLA serisindeki KD olgularının %22'inde herhangi bir patoloji görülmemiştir (74). Diğer taraftan, MRG'de saptanabilen bazı bulgular KD için tanı koydurucu özelliktedir. Bunlar (96);

1. Anormal giral paternle beraber kortikal gri maddenin kalınlığında artış

2. Gri-ak madde bileşkesinin net olarak ayrılamaması

3. T2 ağırlıklı kesitlerde ve FLAİR(fluid attenuated inversion recovery) sekansında subkortikal akmadde ve gri madde sinyal yoğunluğunda artış. Bu sinyal artışı (hipertensite) lateral ventrikül sınırına kadar uzanır ki bu özelliğe 'transmantle sign' ismi verilir (97). Transmantle sign gri-ak madde bileşkesindeki karmaşıklıktan, kortikal kalınlaşmadan ve derin sulkus displazisinden kaynaklanır ve en sık tip IIb FCDde görülür, cerrahi sonrası iyi nöbet kontrolüyle ilişkilidir.

Bazen MRG'de lezyon şüpheli ya da zor ayırt ediliyor olabilir. MRG'nin şüpheli lezyonları ayırt etmedeki ilerlemelere rağmen temporal lob epilepsi geçiren hastaların %20-30'de ve ekstra temporal lob nöbeti geçiren hastaların %20-40'da MRG'da lezyon saptanmaz(98,99, 100). Barkovic ve arkadaşları temporal lob cerrahisi yaptıkları hastalarında lezyon olanlarda %62-80 nöbetsizlik sağlarken, lezyon olmayanlarda ise %36 nöbetsizlik bildirmişlerdir(101). Temporal ve ekstratemporal epilepsi cerrahisi içeren diğer çalışmalarda benzer sonuçlar vermiştir(102,103, 104).

2.5.2. MR Spektroskopi

In vivo manyetik rezonans spektroskopi, canlı dokunun kimyasal kompozisyonunu incelemeyi sağlayan tek görüntüleme yöntemidir. Temporal lob epilepside lateralizasyon açısından yardımcı bulgular verir; nöronal kaybın ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Displastik lezyonlarla tümörlerin ayırıcı tanısında, nörometabolik hastalıkların tanınmasında da yardımcıdır (105). Özellikle MR görüntülemelerinde lezyon görülemeyen ve epilepsi cerrahisine aday hastalarda kulanılmasının faydalı olduğu bilinmektedir (106-107).

2.5.3.DTI(Diffusion Tensor Imaging)

Beyaz cevher içinden geçen yolakların yönelimini ve varlığını otaya koyan difüzyon MR sekansıdır. Lezyonun kortikospinal yollar gibi önemli beyaz cevher yolakları ile ilişkisinin ortaya çıkarılması ve cerrahi sınırın belirlenmesinde yardımcıdır.

2.6. Cerrahi sonrası nöbet kontrolü

Cerrahi sonrasında nöbetsizlik için en önemli faktörün, lezyonun tam rezeksiyonu olduğu bildirilmektedir. Tam rezeksiyon, radyolojik görüntüleme yönteminde saptanan lezyonun ya da invaziv monitorizasyonda saptanan iktal alanın rezeksiyonu olarak tariflenmektedir. Tam rezeksiyon sağlanmış hastalarda nöbetsizlik oranı ortalama %77 saptanırken, kısmi rezeksiyon yapılmış hastalarda nöbetsizlik oranı %20'de kalmaktadır (108, 109). Tam rezeksiyon sağlanamamasının ardındaki en önemli nedenler; KD'nin yerinin, genellikle MR'da bulgu vermediği için, tam olarak saptanamaması ve KD'nin hassas alanlarda yerleşim göstermesi sebebiyle fonksiyonel nörolojik defisitten kaçınmak amacıyla cerrahi ekibin bilerek kısıtlı rezeksiyon yapmasıdır (110). KD tipinin, nöbet kontrolüne etkisi tartışmalıdır. Bazı serilerde, tip 1 KD'de daha kötü nöbetsizlik oranları bildirilmiştir (15, 109, 111, 112). Buna sebep olarak, bu tip KD'lerde daha yüksek oranda MR'da herhangi bir bulgu saptanmaması öne sürülmüştür. Bunun aksini belirten, Palmini sınıfl amasına göre "hafif form" KD'de daha iyi nöbet kontrolü sağlanmış, cerrahi seriler de mevcuttur; ama bu serilerdeki olgulara daha ayrıntılı bakıldığında, sıklıkla hippokampal sklerozun eşlik etmesinin başarı oranını arttırdığı düşünülmüştür (74, 112, 113). Bunlara ek olarak; temporal lob-dışı yerleşim görülmesi, EEG'de nöbet başlangıcının tam olarak gösterilememesi, ikincil jeneralize tonik-klonik nöbetler, ve invaziv monitorizsyona ve geniş rezeksiyon ihtiyacı cerrahi sonrası dönemde kötü nöbet kontrolü ile uyumlu bulunmuştur (74,114,115,116). Sonuç olarak, tam cerrahi rezeksiyon sağlandığı durumlarda farklı KD tiplerinde nöbetsizlik oranları benzerlik gösterse de; lezyonun yerleşim yeri, yaygınlığı ve MR'da görünülebilirliği hem KD tipleri arasında hem de bizzat olgudan olguya nöbetsizlik oranlarını etkilemektedir. KD'nin klinik seyrinin ve cerrahi tedavisinin sonuçlarının daha iyi anlaşılabilmesi için daha çok cerrahi serinin yayınlanmasıyla ortak tecrübe birikmesi gerekmektedir.

Postoperatif dönemde nöbet kontrolünün değerlendirilmesi bir sınıflama ve skorlama sistemi yardımı ile gerçekleştirilmekte olup bu sayede farklı epilepsi cerrahisi

merkezlerinin mukayese edilmesi olası kılınmakta ve uygun kalite kontrol standartı sağlanabilmektedir. En çok kullanılan sınıflandırma sistemi, Engel sınıflaması olarak adlandırılandır (117). (Tablo 2-10).

Tablo 2.10: Engel'in post-op nöbet kontrolü sınıflama sistemi

I	**Özürlülük yaratan nöbetlerin olmaması** 1A: Nöbetlerin tamamiyle ortadan kalkması 1B: İstisnasız özürlülük yaratmayan, basit fokal nöbetler 1C: Ameliyat sonrası birkaç özürlülük nedeni olan nöbet olsa da en az iki yıldır bu tür nöbetlerin olmaması 1D: Sadece antiepileptik ilaçların kesilmesi ile jeneralize nöbetler
II	**Özürlülük yaratan nadir nöbetler("neredeyse nöbetsiz")** 2A: Başlangıçta nöbet yok ama sonrasında nadir nöbetler 2B: Cerrahiden bu yana nadir özürlülük yaratan nöbetler 2C: Postoperatif dönemde nadirden daha sık özürlülük yaratan nöbetler, yine de son iki yıldır seyrek nöbetler 2D: Sadece gece nöbetleri
III	**Kayda değer iyileşme** 3A: Kayda değer nöbet azalması 3B: En az iki yıllık takip sürecinin yarısından uzun nöbetsiz dönem
IV	**Kayda değer olmayan iyileşme** 4A: Belirgin nöbet azalması 4B: Belirgin değişiklik olmaması 4C: Nöbetlerin kötüleşmesi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma tasarımı ve çalışma popülasyonu

Bu çalışma retrospektif bir araştırmadır. Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Elektrofizyoloji Bilim Dalı'nda dirençli epilepsi tanılı olup, 1997-2015 yılları arasında cerrahi tedavi uygulanan ve operasyon sonrası patolojik incelemeyle histopatolojik olarak FKD tanısı doğrulanan toplam 121 olgu alındı.

Hastaların pre-op değerlendirmelerinde mevcut epilepsi cerrahi protokolü gereğince saçlı deri üzerinden interiktal EEG, iktal video-EEG monitorizasyonu, epilepsi protokolüyle çekilmiş ince kesit kranial MRG, FDG-PET, nöropsikolojik ve nöropsikiyatrik incelemeleri ardından birinci basamak tetkiklerin epilepsi cerrahisi toplantısında değerlendirildikten sonra epileptojenik alan konusunda karar verilebilen hastalara cerrahi girişim yapılmıştı. Eğer yapılan non-invaziv incelemelere karşın hala epileptojenik alan hakkında soru işaretleri olan diğer hastalara ek olarak intrakraniyal incelemelerde yapılmıştı.

Post-op histopatolojik incelemeye göre FKD tanılı epilepsi'li tüm olguların dosyaları tarandı, bilgileri toplandı ve analiz edildi.

3.2 Çalışmaya dahil olma kriterleri

Dirençli epilepsi nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ve histopatolojik inceleme sonucunda ILAE'nin sınıflamasına göre tip I ve II FKD tanısı alan, yaş konusunda kısıtlama olmaksızın her yaştaki hasta çalışmaya dahil edildi.

3.3 Çalışmaya dahil olmama kriterleri

Cerrahi hazırlık sırasında yapılan tetkiklerden özellikle EEG, MRG ve PET incelemelerine ulaşılamayan ve/veya epileptojenik alanın belirlenmesi için bu tetkiklerin hepsinin birden yapılmasına gerek duyulmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca ILAE sınıflamasına göre tip III FKD (hipokampal skleroz, glial veya glionöral tümör, vasküler malformasyon komşuluğunda bulunan FKD ile erken çocukluk çağında eşlik eden travma, iskemik olay, ensefalit gibi diğer lezyonların eşlik ettiği olgular) çalışma dışı bırakıldı.

3.4 Hasta verilerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan olguların nöbet başlangıç yaşları, epilepsinin süresi, ameliyat yaşları, ameliyat sonrası takip süresi bilgileri toplandı. Operasyon sonrası nöbet kontrolünün değerlendirilmesi Engel sınıflamasına göre yapıldı (Tablo 2-10). Bunun için hastalarla ya kontrol muayenesi sırasında ya da telefonla temas kurularak hastaların hem kendileri hem de yakınları ile görüşülerek değerlendirilme yapıldı.

3.5 Patolojik dokunun değerlendirilmesi

Cerrahi doku örneklerinin tamamı seri kesitlerle örneklendi. Rutin hematoksilen eosin ve luxol fast blue uygulandı. Ayrıca immunohistokimyasal GFAP, NEU-N, SMI-311,Vimentin uygulandı. FKD histopatolojik alt sınıflaması başlangıçta Palmini sınıflamasına göre yapılmıştı. Patolojik doku preparatları bu konuda deneyimli iki ayrı patoloji uzmanlarınca birbirinden bağımsız, hastanın kliniği hakkında bilgisi olmadan tekrar değerlendirilerek yeni ILAE'nin yapmış olduğu FKD tanımı esas alınarak yeniden sınıflandırıldı: FKD tip I dismorfik ve balon hücrelerin olmadığı sadece kortikal laminasyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Kortikal laminasyonda radial dizilimde bozulma var ise 1a, tanjansiyel bir değişiklik var ise 1b ve hem radial hem tanjansiyel bozukluk bir arada ise 1c olarak kabul edildi. Eğer balon hücreleri olmaksızın dismorfik nöronlar bulunuyor ise tip IIa, eğer dismorfik nöronlara balon hücreleride eşlik ediyor ise tip IIb idi (Tablo 2-7). Buna göre patolojik inceleme sonunda FKD tip Ia, Ib, Ic, IIa ve IIb olarak beş kısma ayrılmıştır.

3.6 Elektrofizyolojik verilerin değerlendirilmesi

Hastaların video-EEG monitörizasyonları, saçlı deri üzerinden, uluslararası 10-20 sistemi kullanılarak yapılmıştır. Çekim öncesinde, hastanın nöbet özellikleri, sıklığı ve status epileptikus öyküsü dikkate alınarak kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçların dozları azaltılarak ayarlanmıştır. Video kayıtları, dijital, kapalı-devre video kameraları ile yapılmış, tüm gün ve tüm gece sürekli kayıtlama yoluyla eğitimli teknisyenlerin gözetiminde gerçekleştirilmiştir. Teknisyenler nöbet sırasında ve sonrasında nörolojik değerlendirme yapabilecek düzeyde eğitilmişlerdir. Nöbet esnasında genel tıbbi önlemler alındıktan sonra, tonus, ışık refleksi muayeneleri yapılmış, şekil ve yazı içeren kartları göstererek, basit komutlar vererek hastaların dil fonksiyonları değerlendirilmiş, oryantasyonları, nöbet sırasında ve sonrasındaki cevaplılıkları kaydedilmiş, nöbet

sırasında öğretilen kelime nöbet sonrasında sorularak bellek fonksiyonları kontrol edilmiştir.

Hastaların interiktal ve iktal video EEG monitorizasyonları değerlendirildikten sonra, 39 olguda yetersiz yada yetersiz non-invaziv veri veya negatif görüntüleme sonuçları nedeniyle ek olarak intrakranyal monitorizasyon yapılmıştı.

Saçlı deri veya varsa intrakranyal interiktal ve iktal video EEG monitorizasyonları nöroloji uzmanı tarafından tekrar değerlendirildi. Hastaların interiktal ve iktal EEG bulgularından elde edilen verilerin sadece lateralize yada hem lateralize hem lokalize olup olmadığına göre iki gruba ayrıldı.

3.7 Görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesi

Kranyal MR görüntülemeleri epilepsi protokolüne uygun şekilde, 1.5 Tesla MR ve 1.5 Tesla MR sonucunda emin olunamayan olgulara 3 Tesla MRG incelemesi yapılmıştır. Tüm hastaların T_1-ağırlıklı, T_2-ağırlıklı ve FLAİR sekanslarını içermekteydi.

PET incelemelerinin tümü flouro-deoksi glukoz kullanılarak interiktal dönemde yapılmıştır. Kranyal MRG ve FDG-PET incelemeleri lezyonu belirlemek amacıyla sırasıyla beyin cerrahisi ve nükleer tıp uzmanları tarafından tekrar değerlendirildi. Önce birbirinden bağımsız yapılan bu incelemeler, daha sonra birlikte tekrar bir kez daha gözden geçirildi. Hastaların bilgilerinin kontrolü sırasında değerlendirmeyi yapan kişiler hastaların klinik hikayelerini ve EEG bulgularını bilmiyordu.

Eğer cerrahi rezeksiyon alanında MRG'de lezyon görülüyor ise MRG-pozitif, eğer görülmüyor ise MRG-negatif olarak isimlendirildi. Benzer şekilde eğer rezeksiyon alanında hipometabolizma gösteriyor ise PET-pozitif , benzer şekilde rezeksiyon alanında hipometabolizma göstermiyor ise PET-negatif olarak isimlendirildi. MRG ve PET çalışmasına göre lezyon saptananlar bulunduğu loba göre frontal, temporal, parietal, oksipital ve multilobar yerleşimli olmak üzere beş kısımda incelendi. Birden fazla lobda geniş yerleşimli lezyonlar "multilobar" olarak ifade edildi.

3.8 İstatiksel değerlendirme

SPSS 15.0 programı (Statistical Package for Social Sciences, version 15.0, SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama ± standart sapma,

frekans, yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.9 Etik değerlendirme

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından izin alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Demografik verilerin değerlendirilmesi

Bu çalışmaya dirençli epilepsi nedeniyle opere olmuş ve histopatolojik incelemeye göre FKD tanısı alan, çalışmaya dahil olma ve olmama kriterlerine uyan 42'i kadın (%59.15), 29'u erkek (%40.85) olmak üzere toplam 71 hasta alındı. Hastaların nöbet başlama yaşları(NBY), 0.1 ile 30 arasında değişiyordu, ortalama nöbet başlama yaşı 8.39±7.63 idi. Ameliyat yaşları 0.4 ile 51 arasında değişiyordu, ortalama ameliyat yaşı 21.93±11.4 idi. Hastaların NBY ile opere oldukları yaşları arasında geçen süre(epilepsi süresi), 0.1 ile 41 yıl arasında değişmekteydi, ortalama epilepsi süresi 13.57±9.34 yıl idi. Histopatolojik incelemeye göre 28(%39.44)'ü tip I, 43(%60.56)'ü tip II FKD idi. Hastaların demografik bulguları tablo 4-1'da özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri (NBY: nöbet başlangıç yaşı)

	Tüm FKD'li hastalar	Kadın	Erkek	Tip I	Tip II
NBY	8.39±7.63 (0.1-30)	5.50±7.50 (0.1-30)	7.0±7.93 (0.1-30)	9.0±6.59 (0.6-24)	5.0±8.27 (0.1-30)
Nöbet süresi	13.57±9.34 (0.1-41)	13.0±10.39 (0.1-41)	10.0±7.23 (0.4-28)	13.0±7.37 (1-26)	12.0±10.47 (0.1-41)
Ameliyat yaşı	21.93±11.4 (0.4-51)	23.0±12.39 (0.4-51)	20.0±9.76 (7-44)	9.0±6.59 (0.6-24)	5.0±8.27 (0.1-30)
Toplam	71	42 (%59.15)	29 (%40.85)	28(%39.44)	43(%60.56)

Hastaların elektrofizyolojik incelemeleri sonucunda interiktal EEG incelemesinin 32(%45.07)'sı sağ, 27(%38.02)'si sol hemisfere lateralize idi. Lateralizasyon saptanmayan ise 12(%16.91) olgu vardı. İktal EEG incelemelerine göre 33(%46.47)'ü sağ, 36(%50.70)'ı sol ve 5(%7.04)'i lateralize değildi. Hem interiktal hem iktal video-EEG monitorizasyona göre 32(%45.07)'si bir bölgeye lokalize idi. Hastaların interiktal ve iktal video EEG monitorizasyonları değerlendirildikten sonra,

39(%54.92) olguda yetersiz yada yetersiz non-invaziv veri veya negatif görüntüleme sonuçları nedeniyle ek olarak intrakranyal monitorizasyon yapılmıştı (Tablo 4.2)

Tablo 4. 2: Tüm FKD hastalarının interiktal ve iktal EEG bulgularına göre lateralize ve lokalizasyon bulguları

	interiktal			iktal		
	Sağ n %	Sol n %	Non-lateralize n %	Sağ n %	Sol n %	Non-lateralize n %
Lateralizasyon	32(45.07)	27(38.02)	12(16.91)	33(47.47)	36(50.70)	5(7.04)
Lokalize	32(45.07)					
Non-lokalize	39(54.92)					

Hastaların doku örneklerinin histopatolojik alt sınıflaması %39.44'ü (n=28) tip IIa, %21.12'i (n=15) tip IIb ve 14'er (%19.72) ise tip Ia ve tip Ib tanısı almıştı. FKD'nin tip Ic grubuna giren hastamız yoktu. Lezyon lokalizasyonuna göre olguların FKD'sinin 27'si (%38.02) temporal, 28'i (%39.44) frontal, 14'ü (%19.72) paryetooksipital, 2'si (%2.81) multilober yerleşimli idi. (Tablo 4-3).

Hastaların pre-op inceleme sonuçlarına göre EEG, MRG ve PET bulguları uyumlu olan 24 hasta vardı, bunların; %37.50'i (n=9) tip Ia, %20.83'si (n=5) tip Ib, %29.16'u (n=7) tip IIa, %12.50'ü (n=3) ise tip IIb idi. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.075). Yine EEG, MRG ve PET uyumlu olan hastaların lezyon yerleşim yerine göre 13'ü (%54.16) temporal, 8'i (%33.33) frontal, 3'ü (%12.50) parietal lobda idi.

Tablo 4.3: Tüm FKD'li hastalarının ve pre-op EEG-MRG-PET uyumlu olguların histopatolojik alt sınıflaması, FKD'nin lokalizasyonu

Parametreler		Tüm FKD'li olgular n %	Toplam n %	EEG-MRG-PET uyumlu olgular n %	Toplam n %
Histopatolojik alt gruplar	Tip Ia	14 (19.72)	28 (30.44)	9 (37.50)	14 (58.33)
	Tip Ib	14 (19.72)		5 (20.83)	
	Tip IIa	28 (39.44)	43 (60.56)	7 (29.16)	10 (41.66)
	Tip IIb	15 (21.12)		3 (12.50)	
FKD'nin lokalizasyonu	Temporal	27 (38.02)	71	13 (54.16)	24
	Frontal	28 (39.44)		8 (33.33)	
	Paryeto-oksipital	14 (19.72)		3 (12.50)	
	Multilober	2 (2.81)		-	

FKD nedeniyle opere olan hastalarımız nöbet başlama yaşına göre 18 yaş altı ve üstü diye iki gruba ayrıldığında; 62 kişi 18 yaş altında epileptik nöbetleri başlamıştı, 9 kişinin ise 18 yaş üstünde nöbetleri başlamıştı.18 yaş altında nöbet başlayan hastaların ortalama yaşı 5.79 (0.1-17), 18 yaş üstünde nöbetleri başlayanların yaş ortalaması ise 23.5(18-30) idi. 18 yaş altında nöbeti başlayan hastaların histopatolojik incelemelerinde; 10 tip Ia, 14 tip Ib, 22 tip IIa ve 15'de tip IIb idi. Nöbetleri 18 yaş üzerinde başlayan hastaların ise 3'ü tip Ia, 6'sı tip IIa idi. Lezyon yerleşim yerine göre 18 yaş altı hastalar 23 temporal, 24 frontal, 13 paryetooksipital ve 2 multilober idi. 18 yaş üstü hastalar ise 5 temporal, 4 frontal idi (Tablo 4-4).

Tablo 4.4: 18 yaş altı ve üstü hastaların nöbet başlama yaşı, histopatolojik alt sınıflaması, FKD'nin lokalizasyonu

		18 yaş altı	18 yaş üstü
NBY		5.79 (0.1-17)	23.5 (18-30)
Histopatolojik sınıflama	Tip I	25 (%40.32) [10 (%41.7) Ia, 14 (%58.3) Ib]	3 (%33.33) Ia
	Tip II	37 (%69.68) [22 (%59.46) IIa, 15(%40.54) IIb]	6 (%66.66) IIa
Lezyon lokalizasyonu		23 temporal, 24 frontal, 13 paryetooksipital , 2 multilober	5 temporal, 4 frontal
Toplam		62	9

4.2 Pre-op MRG-pozitif ve MRG-negatif olguların karşılaştırılması

MR görüntülemede görünebilir lezyon saptanan yani MRG-pozitif olan 53 (%74.65) hasta vardı. Bunların 21'i (%39.62) temporal, 19'u (%35.85) frontal, 10'u (%18.87) paryetal loblarda lezyon görülmüştü. MRG'ye göre birden fazla lobda lezyon görülen 3 (%5.66) hasta vardı. MRG-pozitif hastaların post-op histopatolojik incelemelerinde 19'u (%35.85) tip I, 34'ü (%64.15) tip II idi. (Tablo 4-5). Histopatolojik alt sınıflamaya göre MRG-pozitif 'lerin 11'i (%20.75) tip Ia, 8'i (%15.09) tip Ib, 21'i (%39.62) tip IIa ve 13 (%24.52)'ü tip olarak tanımlanmıştı (Tablo 4-6)

MRG'deki lezyon yerleşim yerlerine göre histopatolojik alt gruplar incelendiğinde; temporal yerleşimli lezyonların 7'si (%33.33) tip Ia, 4'ü (%19.05) tip Ib, 8'i (%38.09) tip IIa ve 2'si (%9.52) ise tip IIb idi. Frontal bölgede lezyon saptanan hastaların 1'nde (%5.26) tip Ia, 4'ünde (%21.05) tip Ib, 7'şer (%36.84) hasta ise tip IIa ve tip IIb olmak üzere toplam 19 (%35.85) kişi vardı. Paryetal lob lezyonu saptanan FKD'li hastaların 2'ü (%20) tip Ia, 4'er (%40) hasta ise histopatolojik olarak tip IIa ve IIb tanısı almıştı. MRG icelemesinde parietalde görünebilir lezyon saptanan hastaların histopatolojik incelemesinde tip 1b yoktu. MR görüntülerinde multilobar yerleşimli

lezyon saptanan toplam 3 hastanın; 2'si (%66.66) tip 2a, diğeri (%33.33) ise tip 1a idi. Benzer histopatolojik gruplar arasında temporal lob tutulumu en yaygın görülmekteydi. Buna karşılık, FKD tip 2 en fazla frontal ve parietal loblarda saptanmıştı . Bununla birlikte MRG bulgularıyla histopatolojik alt sınıflama arasında istatiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.192).

MRG incelemesinde görünebilir lezyon saptanmayan hastaların sayısı 18 (%25.35) idi. MRG-negatif olguların, diğer inceleme yöntemlerine göre lezyon yerleşim bölgeleri 8 (%44.44) frontal, 6 (%33.33) temporal, 3 (%16.66) parietal ve 1 (%5.55) oksipital idi. Bu lokalizasyonlar cerrahi sonrası histopatolojik olarak doğrulanmıştı. Bunların 3'ü (%16.7) tip Ia, 6'sı (%33.3) tip Ib, 7'si (%38.9) tip IIa, 2'si (%11.1) tip IIb idi.

Tablo 4.5: MRG-pozitif ve MRG-negatif hastaların karşılaştırması

	MRG + n %	MRG - n %	p değeri
FKD Tip I	19 (35.35)	9 (50)	0.289
FKD Tip II	34 (64.15)	9 (50)	
Frontal	19 (35.85)	8 (44.44)	
Temporal	21 (39.62)	6 (33.33)	
Parietal	10 (18.87)	3 (16.6)	
Oksipital	-	1 (5.55)	0.257
Multilobar	3 (5.66)	-	
NBY	7±7.74	5.5±7.49	0.843
Epilepsi süresi	12±9.17	14.5±9.58	0.140
Ameliyat yaşı	22±11.66	24.5±10.45	0.193
Toplam	53 (74.65)	18 (25.35)	

Tablo 4.6: MRG-pozitif ve MRG-negatif olguların histopatolojik alt grupları ve lezyon yerleşim yerleri

	FKD	Temporal n %	Frontal n %	Paryetal n %	Oksipital n %	Multilobar n %	Toplam n %
MRG +	Ia	7 (33.33)	1 (5.26)	2 (20.0)	-	1 (33.33)	11 (20.75)
	Ib	4 (19.05)	4 (21.05)	-	-	-	8 (15.09)
	IIa	8 (38.09)	7 (36.84)	4 (40.0)	-	2 (66.66)	21 (39.62)
	IIb	2 (9.52)	7 (36.84)	4 (40.0)	-	-	13 (24.52)
Toplam		21 (39.62)	19 (35.85)	10 (18.87)	-	3 (5.66)	53 (74.65)
MRG -	Ia	2 (33.33)	-	-	1(100)	-	3 (16.7)
	Ib	2 (33.33)	2 (25.0)	2 (66.66)	-	-	6 (33.3)
	IIa	4 (66.66)	3 (37.5)	-	-	-	7 (38.9)
	IIb	-	1 (12.5)	1 (33.33)	-	-	2 (11.1)
Toplam		6(33.33)	8 (44.4)	3(16.66)	1 (5.55)	-	18 (25.35)

4.3 Pre-op PET-pozitif ve PET-negatif olguların karşılaştırılması

PET incelemesinde hipometabolizma saptanan yani PET-pozitif olan 53 (%74.65) hastanın 23'ü (%43.39) temporal, 17'si (%32.07) frontal, 10'u (%18.87) parietal, 1'i (%1.89) oksipitalde idi. Birden fazla lobda hipometabolizma izlenen hastalar ise 2 (%3.78) kişiydi. Histopatolojik sınıflamaya göre 23'ü (%43.40) tip I, 30'u (%56.60) tip II idi. PET'i normal olan 18 (%25.35) hasta vardı. Bunların 6'sı (%33.33) tip I, 12'si (%66.66) tip II idi. PET-negatif olguların 10'u (%55.55) frontal lobda yerleşmişti. Nöbet başlangıç yaşı PET –pozitif olgularda daha küçük olup, bu değer istatiksel olarak anlamlıydı (p=0.032) (Tablo 4-7).

Hipometabolizma saptanan hastaların histopatolojik alt sınıflamaya göre 14'ü (%26.41) tip Ia, 9'u (%16.98) tip Ib, 19'u (%35.84) tip IIa, 11'i (%20.75) tip IIb tanısı almıştı.(Tablo 4-8).

PET incelemesinde hipometabolizmanın bulunduğu lokalizasyon ile FKD histopatolojik alt grupları karşılaştırıldığında; frontal lob hipometabolizması saptanan ve post-op incelemede FKD saptanan toplam 17 hasta vardı. Bunların 1'i (%5.88) tip Ia, 3'ü (%17.64) tip Ib, 9'u (%52.94) tip IIa, 4'ü (%23.52) tip IIb idi. Temporal lobda hipometabolizma görülen toplam 23 hasta vardı. Bunların; 9'u (%39.13) tip Ia, 5'i (%21.73) tip Ib, 7'si (%30.43) tip IIa, 2'si (%8.69) ise tip IIb idi. FDG-PET incelemesinde parietal lobda hipometabolizma saptanan 10 hastanın 5'i (%50) tip IIb, 2 (%20)'şer tip Ia ve tip IIa ve 1'i (%10) ise tip Ib idi. Oksipital lobda hipometabolizma saptanan sadece 1 olgu vardı ve bu olgunun histopatolojik incelemesi tip Ia FKD'yi göstermekteydi. Birden fazla lobda hipometabolizma görülen 2 olgunun biri tip Ia, diğeri ise tipIIa FKD tanısı almıştı.

Dirençli epilepsi nedeniyle opere olmuş ve pre-op PET incelemesinde hipometabolizma saptanmayan toplam 18 hastanın yerleşim yerlerine baktığımızda 10 (%55.55) frontal, 5 (%27.77) temporal ve 3 (%16.66) paryetal lob idi. Bu hastaların histopatolojik incelemelerinde 9'u (%50) tip 2a, 5'i (%27.77) tip 1b ve 4'ü (%22.2) tip 2b ile uyumluydu. FDG-PET incelemesi normal olan FKD tanılı hastaların hiçbirisi histopatolojik alt sınıflamaya göre tip 1a tanısı almamıştı.

Tablo 4.7: PET-pozitif ve PET-negatif hastaların karşılaştırması

	PET + n %	PET – n %	p değeri
FKD tip I	23 (43.40)	6 (33.33)	0.241
FKD tip II	30 (56.60)	12 (66.66)	
Frontal	17 (32.07)	10 (55.55)	
Temporal	23 (43.39)	5 (27.77)	
Parietal	10 (18.87)	3 (16.66)	
Oksipital	1 (1.89)	-	0.099
Multilobar	2 (3.78)	-	
NBY	5 (0.1-30)	9.5 (1-30)	**0.032**
Epilepsi süresi	12±7.59	13±13.12	0.543
Ameliyat yaşı	20±10.07	26±13.63	0.062
Toplam	53(74.65)	18(25.35)	

Tablo 4.8: PET-pozitif ve PET-negatif olguların histopatolojik alt grupları ve lezyon yerleşim yerleri

	FKD	Frontal n %	Temporal n %	Paryetal n %	Oksipital n %	Multilobar n %	Toplam n %
PET+	Ia	1 (5.88)	9 (39.13)	2 (20)	1 (100)	1 (50)	14 (26.41)
	Ib	3 (17.64)	5 (21.73)	1 (10)	-	-	9 (16.98)
	IIa	9 (52.94)	7 (30.43)	2 (20)	-	1 (50)	19 (35.84)
	IIb	4 (23.52)	2 (8.69)	5(50)	-	-	11 (20.75)
Toplam		17 (32.07)	23 (43.39)	10 (18.86)	1 (1.88)	2 (3.77)	53 (74.65)
PET -	Ia	-	-	-	-	-	-
	Ib	2 (40)	2(40)	1(20)	-	-	5(27.77)
	IIa	4 (44.44)	3 (33.33)	2(22.22)	-	-	9(50)
	IIb	4 (100)	-	-	-	-	4(22.22)
Toplam		10 (55.55)	5 (27.77)	3 (16.66)	-	-	18(25.35)

4.4 Olguların MRG ve PET sonuçlarının altgrup incelemesi

Hem MRG-pozitif hem de PET-pozitif olan 39 hasta vardı. Bunların histopatolojik alt sınıflaması incelendiğinde 11'inde (%28.21) tip Ia, 5'inde (%12.82) tib Ib, 13'ünde (%33.33) tip IIa ve 10'unda (%25.64) tip 2b idi. Bu hastaların lezyon yerleşimine göre incelendiğinde; 17 (%43.58) temporal, 14 (%35.89) frontal ve 8 (%20.51) paryetal lobda idi.

MRG-pozitif/PET-pozitif olguların histopatolojik alt sınıflaması, lezyon yerleşimi, nöbet başlama yaşları, epilepsi süresi ve ameliyat yaşları arasında istatiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4-9).

Tablo 4.9: MRG-pozitif/ PET-pozitif olgular

	Tip Ia n %	Tip Ib n %	Tip IIa n %	Tip IIb n %	Toplam n %
FKD	11 (28.21)	5 (12.82)	13 (33.33)	10 (25.64)	39 (54.92)
Frontal	1 (7.14)	3 (21.42)	6 (42.85)	4 (28.17)	14 (35.89)
Temporal	7 (41.17)	3 (17.64)	5 (29.41)	2 (11.76)	17 (43.58)
Parietal	2 (25)	-	2 (25)	4 (50)	8 (20.51)
Total	16 (41.03)		23 (58.97)		39 (54.92)
NBY	9.6±7.23		5.64±7.23		7.2±7.5
Epilepsi süresi	9.4±6.75		12.98±7.76		11.5±7.4
Ameliyat yaşı	18.93±8.54		18.53±11.49		18.7±10.2

Diğer taraftan MRG-pozitif iken PET-negatif olan 10 hastanın histopatolojik incelemesinde 6'sı (%60) tip IIa, 3'ü (%30) tip IIb ve 1'i (%10) tip Ib idi. Bu hastaların lezyon lokalizasyonu incelendiğinde 4'ü (%40) temporal, 3'ü (%30) frontal ve 3'ü (%30) paryetal yerleşimliydi. Bu hastaların nöbet başlama yaşı 11±7.9, ameliyat yaşı 33.5±14.2 ve nöbet süresi 16±14.7 idi. (Tablo 4-10)

Tablo 4.10: MRG-pozitif/PET-negatif olgular

	Tip Ia n %	Tip Ib n %	Tip IIa n %	Tip IIb n %	Toplam n %
FKD	-	1 (10)	6 (60)	3 (30)	10 (14.08)
Frontal	-	-	1 (33.33)	2 (66.66)	3 (30)
Temporal	-	1 (25)	3 (75)		4 (40)
Parietal	-	-	2 (66.66	1 (33.33)	3 (30)
Toplam	-	1 (10)	9 (90)		10 (14.08)
NBY	-	9	13.0±8.31 (4-30)		11±7.9
Epilepsi süresi	-	26	12.0±15.21 (0.1-38)		16±14.7
Ameliyat yaşı	-	35	33.0±15.04 (4-46)		33.5±14.2

MRG-negatif iken PET-pozitif saptanan 10 hastanın histopatolojik incelemesi 4 (%40) tip IIa, 3 (%30) tip Ia, 2 (%20) tip Ib ve 1 (%10) olgu ise tip IIb idi. Bu olgular lezyon yerleşimi olarak 5'i (%50) temporal, 2'si (%20) frontal, 2'si (%20) paryetal, 1'i (%10) ise oksipital lobda yer almaktaydı. Bu hastaların ortalama nöbet başlangıç yaşı 5±9.1, ameliyat yaşı 27.5±8.8 ve nöbet süresi 15±8.07 idi(Tablo 4-11).

Tablo 4.11: MRG-negatif/PET-pozitif olgular

	Tip Ia n %	Tip Ib n %	Tip IIa n %	Tip IIb n %	Toplam n %
FKD	3 (30)	2 (20)	4 (40)	1 (10)	10 (14.08)
Frontal	-	-	2 (100)	-	2 (20)
Temporal	2 (40)	1 (20)	2 (40)	-	5 (50)
Parietal	-	1 (50)	-	1 (50)	2 (20)
Oksipital	1 (100)	-	-	-	1 (10)
Toplam	5 (50)		5 (50)		10 (14.08)
NBY	6.0±6.65 (3-18)		4.0±12.07 (1-30)		5±9.1
Epilepsi süresi	15.0±4.15 (14-24)		10.0±11.26 (4-28)		15±8.07
Ameliyat yaşı	27±6.81 (18-33)		28±11.23 (11-35)		27.5±8.8

MRG-negatif/ PET-negatif 8 olgunun 4'ü (%50) tip Ib, 3'ü (%37.5) tip IIa ve 1'i (%12.5) tip 2b idi. Lezyon lokalizasyonu ise 1'i temporal , 6'ı frontal ve 1'i paryetal idi. MRG-negatif/ PET-negatif olguların demografik verileri istatiksel olarak anlamlılık saptanmadı(Tablo 4-12).

Tablo 4.12: MRG-negatif/ PET-negatif olgular

	Tip Ia n %	Tip Ib n %	Tip IIa n %	Tip IIb n %	Toplam n %
FKD	-	4 (50)	3 (37.5)	1 (12.5)	8 (11.26)
Frontal	-	2 (33.33)	3 (50)	1 (16.66)	6 (75)
Temporal	-	1 (100)	-	-	1 (12.5)
Parietal	-	1 (100)	-	-	1 (12.5)
Toplam	4 (50)		4 (50)		8 (11.26)
NBY	8.0±6.29 (3-16)		7.5±4.64 (1-11)		7.7±5.2
Epilepsi süresi	12.5±7.71 (7-25)		12.5±16.02 (5-41)		16±11.7
Ameliyat yaşı	23±4.08 (18-28)		18.5±19.12 (10-51)		23.7±12.8

Farklı subgrup analizleri arasında istatiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 4-13 ve Tablo 4-14'de MRG ve PET sonuçlarıyla, post-op histopatolojik sonuçlara göre subgrup sınıflamaları görülmektedir.

Tablo 4.13: MRG ve PET alt grupların histopatolojik alt sınıflaması

	Tip 1a n %	Tip 1b n %	Tip 2a n %	Tip 2b n %	Toplam
MRG + / PET +	11 (28.20)	5 (12.82)	13 (33.33)	10 (25.64)	39 (54.92)
MRG + / PET -	-	1 (10)	6 (60)	3 (30)	10 (14.08)
MRG - / PET +	3 (30)	2 (20)	4 (40)	1 (10)	10 (14.08)
MRG - / PET -	-	4 (50)	3 (37.5)	1 (12.5)	8 (11.26)

Tablo 4.14: MRG ve PET alt gruplarının lezyon lokalizasyonuyla ilişkisi

	Temporal n %	Frontal n %	Paryetal n %	Oksipital n %	Toplam n %
MRG + / PET +	17 (43.58)	14(35.89)	8(20.51)	-	39(54.92)
MRG + / PET -	4(40)	3(30)	3(30)	-	10(14.08)
MRG - / PET +	5(50)	2(20)	2(20)	1(10)	10(14.08)
MRG - / PET -	1(12.5)	6(75)	1(12.5)	-	8(11.26)

Hastaların post-op nöbetsizlik sonuçları incelendiğinde; MRG-pozitif/PET-pozitif 39 hastanın 37'si Engel I+II, 2'si Engel III+IV sonuç almıştır. MRG-pozitif/PET-negatif 10 hastanın 8'i Engel I+II, 2'si Engel III+IV sonuçlanmıştır. MRG-negatif/PET-pozitif hastaların sonuçları Engel I+II'dir. MRG-negatif/PET-negatif olgunun 7'si Engel I+II, 1'i Engel III+IV sonuçlanmıştır (Tablo 4-15).

Tablo 4.15: MRG ve PET alt gruplarının post-op nöbetsizlik sonuçları

	FKD	Engel I+II	Engel III+ IV	Total
MRG + / PET +	Tip I	16	-	39
	Tip II	21	2	
MRG + / PET -	Tip I	-	1	10
	Tip II	8	1	
MRG - / PET +	Tip I	5	-	10
	Tip II	5	-	
MRG - / PET -	Tip I	4	-	8
	Tip II	3	1	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, epilepsi cerrahisine aday olan fokal kortikal displazili hastaların cerrahi tedavi öncesi non-invaziv tanı ve başarılı cerrahi tedavi oranının artırılması amacıyla kortikal displazi hastalarının histopatolojik alt gruplarının, EEG, MRG ve PET uyumuna göre özelliklerini ortaya çıkarmak hedeflenmiştir. Özellikle PET pozitif ve MRG negatif hastaların histopatolojik özelllikleri, demografik verileri, lezyon yerleşimi gibi ortak özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır. Eğer görüntüleme bulguları ile patolojik bulgular arasında bir özellik saptanabilirse cerrahi yapılmadan önce invaziv ve pahalı girişimler yapılmasına gerek kalmayacağını göstermektedir. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkeler için çok önemlidir. Önceki yıllarda, özellikle MRG pozitif ve/veya MRG ile PET bulguları uyumlu olan dirençli epilepsi hastalarının demografik verileri, lezyon yerleşimi, histopatolojik alt grupları ve cerrahi sonlanımları arasındaki ilişkiyi irdeleyen birçok çalışma yayınlanmıştır. Ancak, özellikle MRG pozitif/ PET negatif, MRG negatif/PET pozitif veya MRG negatif/PET negatif FKD'li hastaların histopatolojik alt gruplarla uyumluluğunun analiz edildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, medikal tedaviye dirençli epilepsi tanısı ile aynı merkezde değerlendirilip ameliyat olmuş, histopatolojik incelemelerinde fokal kortikal displazi tanısı alan 71 hastanın pre-op EEG, MRG, PET bulgularının histopatolojik alt gruplara göre uyumluluğu incelenmiştir.

Bu çalışmayla PET pozitif hastaların nöbetlerinin daha küçük yaşlarda başladığı bulunmuştur(118). FKD'nin histopatolojik alt gruplarıyla MRG ya da PET bulgularının birlikte ya da ayrı ayrı pozitif ya da negatif bulunması arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca FKD'nin lezyon yerleşim yeri ile histopatolojik alt gruplar arasında bir ilişki yoktur. Diğer taraftan MRG pozitif hastaların çoğunlukla tip II FKD olması dikkat çekicidir.

5.1 Fokal kortikal displazi nedeniyle opere olmuş hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi

Kortikal displazi, 18 yaş altında epilepsi cerrahisi yapılan kişilerde en sık etyolojik nedeni oluştururken, erişkinler arasında hipokampal skleroz ve tümörlerden sonra üçüncü sırada yer alır (119). 2000-2007 yılları arasında hem erişkin hem çocuk epilepsi cerrahi hastalarının katıldığı bir çalışmada, FKD'nin sıklığı %21 olup,

hipokampal sklerozun yanında ikinci en sık etyolojik nedeni oluşturmaktaydı (72). Aynı çalışma nöbet başlangıç yaşı ve cerrahi yaşı küçük ve nöbet frekansının daha fazla olduğu FKD hastalarıyla diğer etyolojileri (tümör, atrofi/inme ve hipokampal skleroz gibi) karşılaştırmıştı. Bu çalışmada 1997-2015 yılları arasında epilepsi cerrahisi olmuş ve FKD tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış, hem çocuk hem erişkin hastalar alınmıştır ve PET pozitif FKD hastalarının PET negatif hastalara kıyasla nöbet başlangıç yaşının daha genç olduğu bulunmuştur. Kortikal displazili çocukların %48'de nöbet başlama yaşı ilk 1 yıldır. Bizim çalışmamızda yaş kısıtlaması yoktu. Hastalarımızın ortalama nöbet başlama yaşı 8.39 olup minimum 0.1 ile maksimum 30 arasında değişmekteydi. Ameliyat yaşı ortalamaları ise 21.93 olup minimum 0.4 ile maksimum 51 yıl idi.

FKD'nin Palmini Tip I ve tip II sınıflaması arasındaki hücresel veya moleküler farklılıklarına baktığımızda, tip I FKD çok sıklıkla temporal lob kaynaklı nöbetlerle ilişkilidir. Tip II ise ekstratemporal bölgelerden çoğunlukla frontal lobda yerleşen multilobar ve hemisferik kortikal displazidir (76, 120). Hatta tip I FKD'li hastaların nöbetleri daha geç yaşta başlar, cerrahiye daha ileri yaşta gereksinim duyulur ve nöbet frekansı daha azdır. Buna karşın, TipII FKD çocukluk çağında başlar, erken yaşta cerrahiye gider ve nöbet daha sıktır (49, 76, 111, 121). Bizim çalışmamızda İLAE'nin tanımı esas alınarak histopatolojik sınıflama yapılmış olup, PET veya MRG bulguları veya histopatolojik altgruplar arasında cerrahi yaş veya nöbet başlangıcı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat FKD tip 2 hastalarının büyük bir kısmının nöbet ve cerrahi yaşının 18 yaşın altındaydı. Diğer taraftan, 28 tip I ve 43 tip II FKD tanılı hastamız mevcut olup, bu olguların 42'si bayan, 29'u erkekti. Hem cinsiyet, hem histopatolojik alt grupların nöbet başlama yaşı, epilepsi süresi ve cerrahi yaşı arasında farklılık saptamadık.

FKD'li hastalar MRG'lerinde ki görülen lezyon büyüklüğüne göre incelendiğinde, küçük yaşta prezente olan FKD'in MR görüntülerinde lezyon daha geniş bulunmuştu (44). Aynı zamanda hem tip I hem tip II kortikal displazili hastalarda, lezyonun multilobar ya da hemisferik saptandığı hastaların nöbet başlama yaşı ve cerrahi yaşı daha küçük, nöbet süresi daha kısaydı. Bu çalışmalar fokal kortikal displazinin histopatolojik derecesi ile görüntüleme çalışmalarında görülen lezyon büyüklüğünün birbirinden bağımsız bir şekilde daha erken yaşlarda nöbete yol açan

faktörler olduğunu göstermişti. Bu çalışmamızda hem MRG hem PET görüntülerinde gözle görünür lezyon var ise pozitif, aksi durumda negatif olarak değerlendirilmiş olup, lezyon büyüklüğü dikkate alınmamıştır. Bu çalışmamızın kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilebilinir.

Kortikal displazide saçlı deri interiktal EEG %49'da bir bölgeyi lokalize eder. Benzer şekilde iktal EEG epilepsi cerrahi hastalarının %68'ni lokalize eder(74). Bu çalışmada interiktal EEG incelemesine göre %80.09'u bir hemisphere lateralize idi. İktal EEG incelemesinde ise %97.18'i lateralizasyon göstermekteydi. Hem interiktal hem iktal video-EEG monitorizasyona göre 32'si %45.07'si bir bölgeye lokalize idi. Lezyonel epilepsi için nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen bilgilerin birleştirilmesiyle rezeksiyon alanının büyüklüğü kolaylıkla tanımlanabilir. MRG, saçlı deri iktal EEG ve PET bulgularının uyumu lezyonel epilepsi için önemli bir prognostik faktördür, dirençli fokal epilepsiye sahip kişilerde başarılı rezektif cerrahi oranı artırmaktadır (122,123). Bizim çalışmamızda EEG, MRG ve PET uyumu olan 24 hasta vardı bunların %58.33(n=14)'ü tip I, %41.66 (n=10)'sı tip II FKD idi. Yerleşim yeri en sık temporal lobdu (%54.2).

5.2 Pre-op görüntüleme sonuçlarının(MRG ve PET) literatür eşliğinde değerlendirilmesi

MR görüntülemeyle lezyonun kendisinin yanında genişliğini görmek rezeksiyon alanının tahmininde yardımcı olur, fakat MRG etkeni her zaman göstermeyebilir. 1971 yılında FKD'nin ilk tanımını yapan Taylor ve arkadaşları cerrahi örneklerin 6'sının makroskopik incelemesinde görünebilir lezyon olmadığını bildirmişlerdi (48). Günümüzde Almanya'dan yapılan bir çalışmada tip II FKD'li hastaların %100'ünde MRG'da lezyonu gördüklerini bildirdiler (116). Erişkinler arasında Kore'den yapılan bir çalışmada ise MRG, hastaların %54'ünde normal raporlanmıştı ve bunların çoğunluğunu FKD tip I oluşturmaktaydı (124). Bir başka çalışmada ise kortikal displazili hastaların %22'sinde MRG'ın normal olabileceği belirtildi (74). Dirençli epilepsi hastalarında, 1.5 Tesla MRG'si normal olan olguların aynı zamanda 3 Tesla MRG gibi daha ince kesitlerde incelenmesi ¾ olguda lezyonun saptanmasını sağlamaktadır (125). Hastalarımızın hem 1.5 Tesla, hem de özellikle 1.5 Tesla MRG'nin normal raporlandığı olgularda 3 Tesla MRG yapılmıştı. Olgularımızın %74.65'inde MRG pozitif olup, bunların %64.15'ini tip II FKD oluşturmaktaydı.

MRG tip 2 FKD'yi tip 1 FKD'ye göre daha iyi gösterebilmesine rağmen bu bulgu istatiksel olarak anlamlı değildi. Diğer taraftan hastalarımızın %25.3'ünün MRG'si negatifti. Bu olguların %50'si Tip 1, %50'si Tip 2 FKD idi.

Literatürde MRG'inde tipik epileptojenik alanı görülen olgularla MR negatifler karşılaştırıldığında, MR negatif hastaların epilepsi cerrahi şansının daha düşük, eğer opere edilirse de nöbetsizlik oranının daha düşük olduğu dikkati çekmiştir (126,127,128). Daha sonraki çalışmalarda MRG negatif olup cerrahi yapılan ve post-op histopatolojik incelemesi pozitif gelen hastaların, MRG pozitif hastalarla benzer sonuçlara sahip olduğu, aksine hem MRG negatif ve post-op histopatolojik inceleme sonucu negatif olan hastaların nöbetsizlik şansının düşük olduğu bildirilmiştir (129). Cerrahi sonrası nöbetsizliğin sağlandığı MRG negatif ve MRG pozitif hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, belli bir histopatolojik tipi göstermeselerde her iki grubun sonuçları benzerlik göstermiştir (130). Literatürde MRG negatif olguların post-op histopatolojik incelemeleri sıklıkla tip I (%36, %37 ve %85), daha az olarakda tip II (%2, %15 ve %11) FKD'yle uyumluydu (89, 111, 120, 130). Bu çalışma, MRG negatif hastalarda benzer subgrup dağılımını göstermektedir.

Çalışmamızda hem MRG-pozitif ,hem MRG-negatif olguların FKD'nin temporal ve frontal loblarda ön sırada yerleştiği görülmektedir. Buna karşılık, MRG-pozitif ve negatif olguların lezyon lokalizasyonu, histopatolojik alt sınıflama veya demografik veriler arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadık.

MRG-negatif olguların MRG-pozitif olgularla karşılaştırıldığı yukarıda bahsedilen çalışmalarda görüldüğü gibi nonlezyonel epilepsiler için cerrahi rezeksiyon alanı objektif olarak zor tanımlanmaktadır. Ek olarak eloquent korteks varlığı veya iktal başlangıç bölgesinin eloquent kortekse yakın olması sıklıkla tam rezeksiyon yapılamamasına neden olmaktadır. MRG ile birlikte PET, fMRG, DTI, MRspect gibi teknikler özellikle küçük malformasyonların tanınmasında kolay erişilebilir ve yararlı tetkiklerdir. Günümüzde MRG negatif olgularda epileptojenik alanı lokalize etmek için fonksiyonel inceleme yöntemlerinden PET büyük önem kazanmıştır. 2006 yılında Park ve ark.nın (131) çalışmasında FKD'li hastaların %92(23/25)'inde PET pozitif iken, 2008'de Kim ve ark.nın (124) olgularının %69'unda (92/133) PET pozitif idi. 2009 yılında Lerner ve arkadaşları (74) ise bu konudaki literatürleri değerlendirdiklerinde FKD'li hastaların ortalama %75'inde (181/242) PET pozitif olduğunu bildirildi. Bizim

çalışmamızda hastalarımızın %74.6'ında PET pozitif idi. Bu olguların histopatolojik alt tiplerine bakıldığında %56.6 Tip II (19'u IIa, 11'i IIb), %43.4 tip I (14'ü Ia, 9'u Ib) idi. Yerleşim yeri ise 23 olgu temporal, 17'si frontal, 10'u paryetal ve 1'i ise oksipitalde idi. PET pozitif ve negatif hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında PET pozitif olanların nöbetleri daha küçük yaşlarda başlıyordu (p=0.032)(118). Chugani ve arkadaşları fokal nöbetleri olan neonatal ve infantlarda FKD'yi belirlemede MRG'ye göre PET'in daha duyarlı olduğu bildirmiştir (132). Bununla birlikte, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda PET pozitif ve PET negatif olguların epilepsi süresi ve ameliyat yaşı arasında istatiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı.

5.3 MRG ve PET bulgularının alt gruplarının değerlendirilmesi

Hastalarımızın pre-op incelemelerinde hem MRG-pozitif, hemde PET-pozitif olan 39 hasta vardı. Bu hastaların histopatolojik incelemelerinde 16 tip I, 23 tip II FKD olup, lezyonların 17'si temporal, 14'ü frontal ve 8'i paryetalde bulunuyordu. Salamon ve arkadaşlarının çalışmasına göre hastaların %98'i MRG pozitifdi ve MRG normal olan olguların önemli bir kısmı hafif tip1 FKD'lerden oluşturmaktaydı (130). Bu çalışmada ayrıca, PET'in duyarlılığını artırmak için MRG ile PET görüntülerini üst üste getirerek yapılan yeni bir teknik metod sayesinde KD'li olgularının %98'inin tanımlanabildiği bildirilmiştir. Hatta bu çalışmada yer alan hastaların önemli bir kısmınının MRG normal raporlanmış hafif tip I KD hastalardan oluştuğu belirtilmiştir (130). Benzer şekilde Tan YL ve arkadaşlarının çalışmasında, PET ve MRG imajlarının co-registrasyonu ile fokal kortikal displazi tanısında sensivitenin arttığı bildirilmiştir (133).Oldan JD, ve arkadaşlarının güncel çalışmasında ise hibtir PET/MR görüntülemesinin muhtemel epileptojenik odağın saptanmasında sensitivitesi en yüksek yöntem olduğu bildirilmiştir(134).

Ek olarak eski bir çalışmada frontal lob epilepsili, mikrodisginezi saptanan MRG-negatif 13 çocuğun 12'sinde PET pozitif bildirilmişti (135). Farklı bir araştırmada ise, MRG normal FKD'li 9 olgunun 7(%86)'de PET kortikal hipometabolizma göstermişti (89). Lerner ve ark. MRG'si normal veya şüpheli 22 olgunun, 14'ünde (%64) PET'i pozitif buldular (74). Bu çalışmaların ardından PET'nin dirençli epilepsi hastalarının pre-op muayenesi sırasında, özellikle MRG normal veya şüpheli olan hastalarda, çok yararlı bir tetkik olabileceği görüşü hakim oldu. Bizim çalışmamızda

MRG negatif saptanan 18 hastanın 10'unda (%55.5) PET pozitif idi (Tablo 20). Olguların %50'si temporal lob yerleşimli olup, yarısı tip I, diğer yarısı ise tip II FKD idi. Ek olarak bu hastaların demografik özellikleri benzerdi.

Daha önceden Palmini sınıflamasına göre yapılan incelemelere göre temporal lob yerleşimli tip I FKD'li hastaların MR görüntülemelerinin normal olabileceği bildirilmişti (74). Bizim çalışmamızda MRG negatif olup PET pozitif olanların %50'si temporal yerleşimli olup, histopatolojik sınıflamaya göre yarısı tip I, diğer yarısı ise tip II FKD idi. MRG negatif PET pozitif hastalarımızın demografik verileri de benzer özellik göstermekteydi.

MRG-pozitif/PET-negatif hastalarımızın %90'ı tip II (6'sı tip IIa, 3'ü tip IIb) FKD idi. Bu hastaların histopatolojik alt grupları ile nöbet başlama yaşı, epilepsi süresi ve cerrahi yaşları benzerlik gösteriyordu ve FKD tip 2 olasılığı daha yüksekti. Diğer taraftan, hem MRG-negatif hem de PET-negatif olan 8 olgunun %50'si tip Ib, %50'si ise tip II FKD olup, %75'inin (n=6) frontalde yerleşiyor olması dikkati çekmişti. Buna karşılık, histopatolojik alt gruplarla lezyon yerleşimi ve demografik veriler arasında istatiksel anlamlı bir farklılık saptamadık. Bununla birlikte, bu konuda literatürde benzer çalışmalar bulunamamıştır.

Biz MRG ve PET incelemelerinde gözle görünebilir lezyonun varlığını değerlendirdik. Ancak görünebilir lezyonun büyüklüğü yada PET incelemesinde kullanılan FDG'nin görünen lezyonda tutulum miktarı değerlendirilmemiştir. Bu durum, çalışmamızı kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilebilinir.

Bu çalışmaya göre FKD'nin histopatolojik alt grupları, cinsiyet, nöbet başlangıç yaşı, epilepsi süresi veya cerrahi yaş arasında korelasyon yoktur. PET, erken başlangıçlı ve dirençli epilepsi olgularında hipometabolizmayla lezyon lokalizasyonunu gösterebilir. Bu çalışma MRG negatif/PET pozitif FKD'li hastaların temporal lob ve MRG negatif/PET negatif olguların lezyonlarının frontal lob yerleşme eğilimini göstermektedir. Bununla birlikte MRG pozitif/PET pozitif, MRG negatif/PET negatif hastaların histopatolojik incelemelerinde özel bir histopatolojik tip göstermemektedir. Bu çalışma bütün gruplarda çok iyi sonuç göstermektedir. Bununla birlikte, bu konuyla ilgili daha önce yapılmış bir çalışma literatürde saptanmamıştır.

Sonuç olarak, FKD'i olan hastalarda epileptojenik alanın belirlenebilmesi amacıyla elektrofizyolojik incelemeler ile beraber yapısal görüntülemeleri

gerektirmektedir. Elde edilen bulgular FDG-PET incelemesiyle desteklenebilir. Fakat FKD'nin tüm tiplerinde farklı görüntüleme yöntemlerine rağmen lezyon saptanamayabilir ve bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Foldvary N, Lee N, Hanson MW, Coleman RE, Hulette CM** et al. Corelation of hippocampal neuronal density and FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **1999**;40:26-29.

2. **Yang PF, Pei JS, Zhang HJ, Lin Q, Mei Z** et al. Long-term epilepsy surgery outcomes in patients with PET-positive, MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behaviour* **2014**;41:91-97.

3.**Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P** et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* **2005**;46(4): 470-472.

4.**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

5.**Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH** et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* **2010**;51: 676-685.

6.**Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH** et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* **2014**;55(4):475-482.

7.**de Bittencourt PR, Adamolekum B, Bharucha N, Carpio A, Cossío OH et al.** Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. **1996**;37(11):1121-1127.

8.**Brodie MJ, Shorvon SD, Canger R, Halász P, Johannessen S** et al. Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe: ILEA. *Epilepsia*. **1997**;38:1245-1250.

9. **Kwan P1, Brodie MJ**. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. **2000**; 342(5):314-319.

10.**Giussani G, Cricelli C, Mazzoleni F, Cricelli I, Pasqua A, Pecchioli S** et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology.* **2014**;43(3-4):228-232.

11. Aminoff MJ 3rd ed. New york **1992**:41-91

12.Najım IM, Janigro D et al. Mechanisms of epileptogenesis and experimental models of seizures. Elaine Wylie, ed. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. 3.ed Lippincott williams and Wilkins.Philadelphia, **2001**: pp 33-44.

13.Dam M, Gram L(eds)comprehensive epileptology. New York. Raven Press,**1990**.

14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. **1989**; 30:389-399.

15.**Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D** et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* **2009**;50:125-137.

16.**Hildebrandt M, Pieper T, Winkler P, Kolodziejczyk D, Holthausen H** et al. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathol* **2005**;110:1-11

17.**Barkovich, A.J., Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB**. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* **2005**; 65: 1873-1887

18. **Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB**. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* **2012**;135:1348-1369

19. **Hadjivassiliou G, Martinian L, Squier W, Blumcke I, Aronica E** et al. The application of cortical layer markers in the evaluation of cortical dysplasias in epilepsy. *Acta Neuropathol* **2010**;120: 517–28.

20. **Orlova KA, Tsai V, Baybis M, Heuer GG, Sisodiya S** et al. Early progenitor cell marker expression distinguishes type II from type I focal cortical dysplasias. *J Neuropathol Exp Neurol* **2010**; 69: 850–63.

21. Mayo Clinics Medical Neurosciences. Organized by Neurologic Systems and Levels. Fifth edition. Benarroch EE, Daube JR, Flemming KD, Westmoreland BF. **2008.**

22. **O'Rahilly, R. R., and Müller,** F. (**2006**). The Embryonic Human Brain: An Atlas of Developmental Stages. New York, NY: John Wiley & Sons.).

23. **Lehtinen MK, Zappaterra MW, Chen X, Yang YJ, Hill AD** et al. The cerebrospinal fluid provides a proliferative niche for neural progenitor cells. *Neuron* **2011**;69: 893–905. doi: 10.1016/j.neuron.2011. 01.023

24. **Siegenthaler JA and Pleasure SJ**. We have got you 'covered': how the meninges control brain development. *Curr. Opin. Genet. D*ev. **201**1;21:151–158. doi: 10.1016/j.gde.2010.12.005).

25. **Sun T and Hevner RF** Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations. *Nat. Rev. Neurosci*. **2014**; 15:217–232. doi: 10.1038/nrn3707).

26. **Pontious A, Kowalczyk T, Englund C, Hevner RF.** Role of intermediate progenitor cells in cerebral cortex development. *Dev. Neurosci*. **200**8;30:24–32. doi: 10.1159/000109848).

27. **Noctor SC, Martínez-Cerdeño V, Ivic L, and Kriegstein AR**. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nat. Neurosci.* **2004;**7:136–144. doi: 10.1038/nn1172).

28**. Kriegstein, A. R., Noctor, S., and Martínez-Cerdeño, V**. Patterns of neural stem and progenitor Cell division may underlie evolutionary cortical expansion. Nat. Rev. *Neurosci.* **2006**;7, 883–890. doi: 10.1038/nrn2008.

29. **Lui, J. H., Hansen, D. V., and Kriegstein, A. R.** Development and evolution of the human neocortex. *Cell* **2011**;146, 18–36. doi: 10.1016/j.cell.2011. 06.030).

30. **Kowalczyk, T., Pontious, A., Englund, C., Daza, R. A., Bedogni, F** et al. Intermediate neuronal progenitors (basal progenitors) produce pyramidal–projection Neurons for all layers of cerebral cortex. *Cereb. Cortex* **2009**;19, 2439–2450. doi: 10.1093/cercor/bhn260).

31. **Haubensak, W., Attardo, A., Denk, W., and Huttner, W. B.** Neurons arise in the basal neuroepithelium of the early mammalian telencephalon: a major site of neurogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **2004**;101, 3196–3201. doi: 10.1073/pnas.0308600100).

32. **Raybaud, C., Ahmad, T., Rastegar, N., Shroff, M., and Nass**ar, A. M. The premature brain: developmental and lesional anatomy. *Neuroradiology* **2013**; 55, 23–40. doi: 10.1007/s00234-013-1231-0.

32. **Bystron, I., Blakemore, C., and Rakic, P** Development of the human cerebral cortex: boulder committee revisited. Nat. Rev. Neurosci. . 2008; 9, 110–122. doi: 10.1038/nrn2252). 34. **DelRío, J. A., Martínez, A., Auladell, C., and Soriano, E**. Developmental history of the subplate and developing white matter in the murine neocortex. Neuronal organization and **relationship with the main afferent systems at embryonic and perinatal stages. *Cereb. Cortex* 2000**; 10, 784–801. doi: 10.1093/cercor/10.8.784).

35. **Rakic,S.,andZecevic, N.** Emergingcomplexity oflayeriinhumancerebral cortex. *Cereb. Cortex* 2003;13, 1072–1083. doi: 10.1093/cercor/13.10.1072).

36. **Takahashi, E., Folkerth, R. D., Galaburda, A. M., and Grant, P. E.** Emerging cerebral connectivity in the human fetal brain:anmrtractographystudy.*Cereb. Cortex* **2012**;22, 455–464. doi: 10.1093/cercor/bhr126).

37. **Zecevic, N., Chen, Y., and Filipovic, R**. Contributions of cortical subventricular zone to the development of the human cerebral cortex. *J. Compar. Neurol*. **2005**; 491, 109–122. doi: 10.1002/cne.20714.

38. Holland, M. A., Miller, K. E., and Kuhl, E. (2015). Emerging brain morphologies from axonal elongation. *Ann. Biomed. Eng*. doi: 10.1007/s10439–015–1312–9.

39.**Bizotto S and Firanci F**.Morphological and functional aspects of progenitors in cortical malformations Frontiers in celluler neuroscience **2015**;9:13:1-25.

38.**Budday S, Steinmann P, Kuhl E.** Physical biology of human brain development. *Frontiers in Celluler Neuroscience* **2015**;9:257.

39.**Verotti A, Spalice A, Ursitti F, Papetti L, Mariani R** et al. New trends in neuronal migration disorders. *European journal of paediatric neu*rology **2010**;14:1-12

42. **Yasin S, Latak K, Becherini F, Ganapathi A, Miller K** et al. Balloon cells in human cortical dysplasia and tuberous sclerosis: isolation of a pathological progenitor-like cell. *Acta Neuropathol* **2010;** 120: 85–96.

43. **Han C-W, Min B-W, Kim Y, Jeong E-H, Park C-S** et al. Immunohistochemical analysis of developmental neural antigen expression in the balloon cells of focal cortical dysplasia. *J Clin Neurosci* **2011**; 18: 114–8.

44. **Cepeda C, André VM, Levine MS** et al. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral developmental hypothesis. *Epilepsy Behav* **2006**; 9: 219–235.

45. **Lamparello P, Baybis M, Pollard J, Hol EM, Eisenstat DD** et al. Developmental lineage of cell types in cortical dysplasia with balloon cells. *Brain* **2007**;130: 2267–76.

46. **Crino PB**. Focal cortical dysplasia *Semin Neurol* **2015**;35:201-208.

47. **Krsek P, Jahodova A, Maton B, Jayakar P, Dean P** et al. Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia* **2010**; 51: 2440–8.)

48. **Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA**, Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1971**;34: 369–387.

49. **Sisodiya SM**. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain* **2000**;123 (Pt 6):1075-1091.

50. **Sosunov AA, Wu X, McGovern RA** et al. The mTORpathway is activated in glial cells in mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* **2012**;53(suppl 1):78-86).

51. **Krueger DA, Care MM, Holland K,** et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* **2010**;363(19):1801–1811.

52. **Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K** et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* **2013**;74(5):679–687.

53. **Parker WE, Orlova KA, Parker WH**, et al. Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder. *Sci Transl Med* **2013**;5(182):182ra53.

54. **Chen J, Tsai V, Parker WE, Aronica E, Baybis M** et al. Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type IIb. *Ann Neurol* **2012**;72(6):881-892.

55. **Bosnjak VM, Dakovic I, Duranovic V, Lujic L, Krakar G** et al. Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection-A study of nine children witg proven congenital cytomegalovirus infection. *Coll Antropol* **2011**;35(suppl 1):229-234.

56. **Liu S, Lu L, Cheng X, Xu G, Yang H.** Viral enfection and focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* **2014;**75(4):614-616.

57. **Straus KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ** et al. Resessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N Engl J Med* **2006**;354(13):1370-1377.

58.**Mischel PS, Nguyen LP, Vinters HV**. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. J *Neuropathol Exp Neurol* **1995**; 54: 137-153

59.**Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R** et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* **2004**;62:S2-8.

60.**Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV** 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**; 52:158-174.

61.**Cepeda C, Hurst RS, Flores-Hernandez J** et al. Morphological and electrophysiological characterization of abnormal cell types in pediatric cortical dysplasia. *J Neuroscience Res* **2003**; 72: 472-486.

62.**Moddel G, Jacopson B, Ying Z** et al. The NMDA receptor NR2B subunit contributes to epileptogenesis in human cortical dysplasia. *Brain Res* **2005**:1046:10-23.

63.**Yamanouchi H.** Activated remodeling and N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptors in cortical dysplasia. *J Child Neurol* **2005**; 20: 303-307.

64.**Andre VM, Flores-Hernandez J, Cepeda C** et al. NMDA receptor alterations in neurons from pediatric cortical dysplasia tissue. *Cereb cortex* **2004**; 14: 634-646.

65.**Alonso-Nanclares L, Garbelli R, Sola RG** et al. Microanatomy of the dysplastic neocortex from epileptic patients. *Brain* **2005**;128:158-173.

66.**Ak H, Ay B, Tanrıverdi T** et al. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in patients with focal cortical dysplasia. *Seizur*e **2007**;16:493-503.

67. http://www.epilpesiemuseum.de.

68.**Turgut M**. Illustrations of neurosurgical techniques in early period of Ottoman Empire by Serefeddin Sabuncuoğlu. *Acta Neurochir (Wien).* **2007** Oct;149(10):1063-1069.

69. **Lüders HO, Engel J Jr, Munari C**. General principles. In: Engel J Jr (ed). Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd ed. Raven Press, New York,**1993**; 137-53.

70.**Rosenow F, Luders H.** Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* **2001**; 124: 1683-7000.

71.**Sperling MR, Shewmon A.** General principles for presurgical evaluation in Epilepsy, A Comprehensive Textbook eds, Engel J Jr, Pedley TA. Philadelphia. Lippincott-Raven **1998**: 1697.

72.**Cascino GD**. Clinical indications and diagnostic yield of video electroencephalographic monitoring in patients with seizures and spells. *Mayo Clin Proc*. **2002**;77(10):1111-1120.

73.**Noachtar S, Bilgin O, Remi J,Chang N, Midi I** et al. Interictal regional polyspikes in noninvasive EEG suggest cortical dysplasia as etiology of focal epilepsies. *Epilepsia* **2008**;49:1011– 1017.

74. **Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, VelascoTR, Hemb M** et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* **2009**; 50(6):1310–1335).

75.**Perucca P, Dubeau F, Gotman J**. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effects of underlying pathology. *Brain* **2014**;137:183-196.

76. **Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, Kotagal P, Prayson R** et al. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res* **2005**;67:25-33.

77. **Kuhl DE, Engel JJ, Phelps ME, Selin C**. Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18FDG and 13NH3. *Ann Neurol* **1980**;8:348–360.

78. **Henry TR**. Functional neuroimaging with positron emission tomography. *Epilepsia*. **1996**;37(12):1141-54. Review.

79.**Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, Lee DS** et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. **1999**;20(4):593-599.

80.**Jack JR, Sharbrough FW, Twomey CK**, et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* **1990**;175:423–429.

81.**Cascino GD, Jack CR, Parisi JE**, et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* **1991**;30:31.

82.**Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, Fish DR, Shorvon SD**. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and medial temporal sclerosis. *Brain*. **2001**;124:167–175.

83.**Nam H, Lee SK, Chung CK, Hong KS, Chang KH** et al. Incidence and clinical profile of extra-medial-temporal epilepsy with hippocampal atrophy. *J Korean Med Sci*. **2001**;16;95–102.

84. **Spencer S**. The relative contributions of MRG, SPECT and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* **1994;**35:S72-89

85. **Engel J Jr, Henry TR, Shwartz BE.** Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. *Adv Neurol.* **1995**;66:223-238.

86.**Henry TR, Sutherling WW, Engel J Jr**, **Risinger MW, Levesque MF** et al. İnterictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy res*. **1991**;10:174-182.

87. **Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ** et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* **2004;**127: 2276–2285.

88. **Cohen-Gadol AA, Ozduman K, Bronen RA, Kim JH, Spencer DD**. Long-term outcome after epilepsy surgery for focal cortical dysplasia.*J Neurosurg* **2004***;*101:55–65.

89. **Kim SK, Na DG, Byun HS, Kim SE, Suh YL** et al. Focal cortical dysplasia: comparison of MRI and FDGPET.*J Comput Assist Tomogr* **2000**;24:296–302.

90. **O'Brein TJ, So EL, Cacino GD, Hauser MF, Marsh WR** et al. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. *Epilepsia* **2004**;45(4):367-376.

91. **Gupta A, Raja S, Kotagal P, Lachhwani D, Wyllie E et al.** Ictal SPECT in children with partial epilepsy due to focal corticaldysplasia. *Pediatr Neurol* **2004**;31:89–95.

92. **Roy CS, Sherrington CS.** On the regulation of blood flow to the brain. *J Neurosci* **2003**;23(10):3963-3971.

93. **Logothetis NK.** The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci*. **2003**;23(10):3963-71.

94. **Otsuki T**. Neuroimaging and presurgical evalution of symptomatic epilepsies. *Psychiatry Clin Neurosci* **2004**;58:13-15

95. **Goyal M, Bangert BA, Lewin JS, Cohen ML, Robinson S**. High-resolution MRI enhances identification of lesiond amenable to surgical therapy in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* **2004**;45(8):954-959.

96. **Widdess-Walsh P, Diehl B, Najm I**. Neuroimaging of focal corticaldysplasia. *J Neuroimaging* **2006**;16:185–196.

97. **Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Bollen AW, Grant PE**. Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development. *Neurology* **1997**;49:1148–1152.

98. **Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, MacGregor LR, Hicks RJ** et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome *Brain* **2004**;127:2276-2285.

99. **Hong KS, Lee SK, Kim JY, Lee DS, Chung CK.** Pre-surgical evalution and surgical outcome of 41 patients with non-lesional neocortical epilepsy *Seizure* **2002**;11(3):184-192.

100. **Kutsy RL** Focal extratemporal epilepsy:clinical features, EEG patterns, and surgical approach *J Neurol Sci*.**1999**;166:1-15.

101. **Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, Jackson GD, Fabinyi GC** et al. *Neurology* 1995;45(7):1358-1363.

102. **Ferrier CH, Engelsman J, Alarcon G, Binnie CD, Polkey CE**. Prognostic factors in presurgical assesment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:350-356

103. **Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P** et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* **2006**;66(12):1938-1940

104. **Stavem K, Biornaes H, Langmoen** IA. Predictors of seizure outcome after temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand* **2004**;109:244-249.

105. **Conelly A**, et al. Proton spectroscopy in the investigation of intractable temporal lobe epilepsy. Abstracts of the 11th annual meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine. Berlin, Germany, **1992**

106. **Suhy J, Laxer KD, Capizzano AA, Vermathen P, Matson GB** et al. 1H MRSI predicts surgical outcome in MRG-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*. **2002**;58(5):821-3.

107. **Eberhardt KE, Stefan H, Buchfelder M, Pauli E, Hopp P** et al. The significance of bilateral CSI changes for the postoperative outcome in temporal lobe epilepsy. *J Comput Assist Tomogr.* **2000**;24(6):919-926.

108. **Alexandre V Jr, Walz R, Bianchin MM, Velasco TR, TerraBustamante VC et al.** Seizure outcome after surgery for epilepsy due to focal cortical dysplastic lesions. Seizure **2006**;15: 420-427.

109. **Kim DW, Lee SK, Chu K, Park KI, Lee SY** et al. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology* **2009;**72: 211-216.

110. **Marusic P, Najm IM, Ying Z, Prayson R, Rona S et al.** Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: functional characteristics and correlation with MRI and histopathologic changes. *Epilepsia* **2002**;43:27-32.

111. **Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R** et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* **2002**;125:1719-1732.

112. **Fauser S, Bast T, Altenmuller DM, Schulte-Monting J, Strobl K** et al.Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2008**;79:103-105.

113. **Mathern GW**: Challenges in the surgical treatment of epilepsy patients with cortical dysplasia. *Epilepsia* 50 Suppl 9:4550,2009.

114. **Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, Kotagal P, Prayson R** et al. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res* **2005**;67:25-33.

115. **Hudgins RJ, Flamini JR, Palasis S, Cheng R, Burns TG** et al. Surgical treatment of epilepsy in children caused by focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurosurg* **2005**;41:70-76.

116. **Kral T, von Lehe M, Podlogar M, Clusmann H, Sussmann P** et al. Focal cortical dysplasia: Long term seizure outcome after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psy*chiatry **2007**;78:853-856.

117. **Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM**. Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J Jr (ed). Surgical Treatment of the Epilepsies. 2nd ed. Raven Press, New York,**1993**:609-622.

118. **Halac G, Delil S, Zafer D, Isler C, Uzan M**, Comunoglu N, Oz B, Yeni SY, Vatankulu B, Halac M, Ozkara C. Compatibility of MRI and FDG-PET findings with histopathological results in patients withfocal cortical dysplasia *Seizure* 2017 ;45:80-86.

119. **Becker AJ, Blumcke I, Urbach H, Hans V, Majores M.** Molecular neuropathology of epilepsy-associated glioneuronal malformations. J Neuropathol Exp Neurol **2006**;65:99–108.

120. **Krsek P, Maton B, Korman B, Pacheco-Jacome E, Jayakar P** et al Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* **2008**;63:758–769.

121. **Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, Carmona H, Huppertz HJ** et al. Focal cortical dysplasias: surgi- cal outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* **2004**;127:2406–2418.

122. **EngelJJr, Wiebe S, French J**, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporallobeandlocalized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology.* **2003**;60(4):538-547.

123. **Te´llez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S**. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. **2005**;128(pt 5): 1188-1198

124. **Kim DW, Lee SK,ChuK,ParkKI,LeeSY,LeeCH,ChungCK,ChoeG, Kim YK**. (2008) Predictors of surgical outcome and pathological considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology* **2008**;12 November

125. **Huppertz HJ, Kurthen M, Kassubek J.** Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level [letter].*Epilepsia* **2009**;50(1):155-156

126. **Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT**, et al; Multicenter Study of Epilepsy Surgery. The multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. *Epilepsia*. **2003**;44(11):1425-1433.

127. **Sylaja PN, Radhakrishnan K, Kesavadas C, Sarma PS**. Seizure outcome after anteriortemporallobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia.* **2004**;45(7):803-808.

128. **Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, et al**; Multicenter Study of Epilepsy Surgery. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology* **2005**;65(6):912-91

129. **Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ,Urbach H**. Characteristics and Surgical Outcomes of Patients With Refractory Magnetic Resonance Imaging–Negative Epilepsies. *Arch Neurol* **2009**;66 (12):1491-1499

130. **Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J Jr, Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW**. FDG-PET/MRI co-registration improves detection of cortical dysplasia in epilepsy patients. *Neurology* 2008;71:1594–1601

131. **Park CK, Kim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Chae JH, Chi JG, Choe GY, Kim NR, Cho BK.** Surgical outcome and prognostic factors of pediatric epilepsy caused by cortical dysplasia.*ChildsNerv Syst* 2006;22:586–592

132. **Chugani HT, Conti JR**. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases;role of positron emission tomography. *J Child Neurol* **1996**;11:44-8

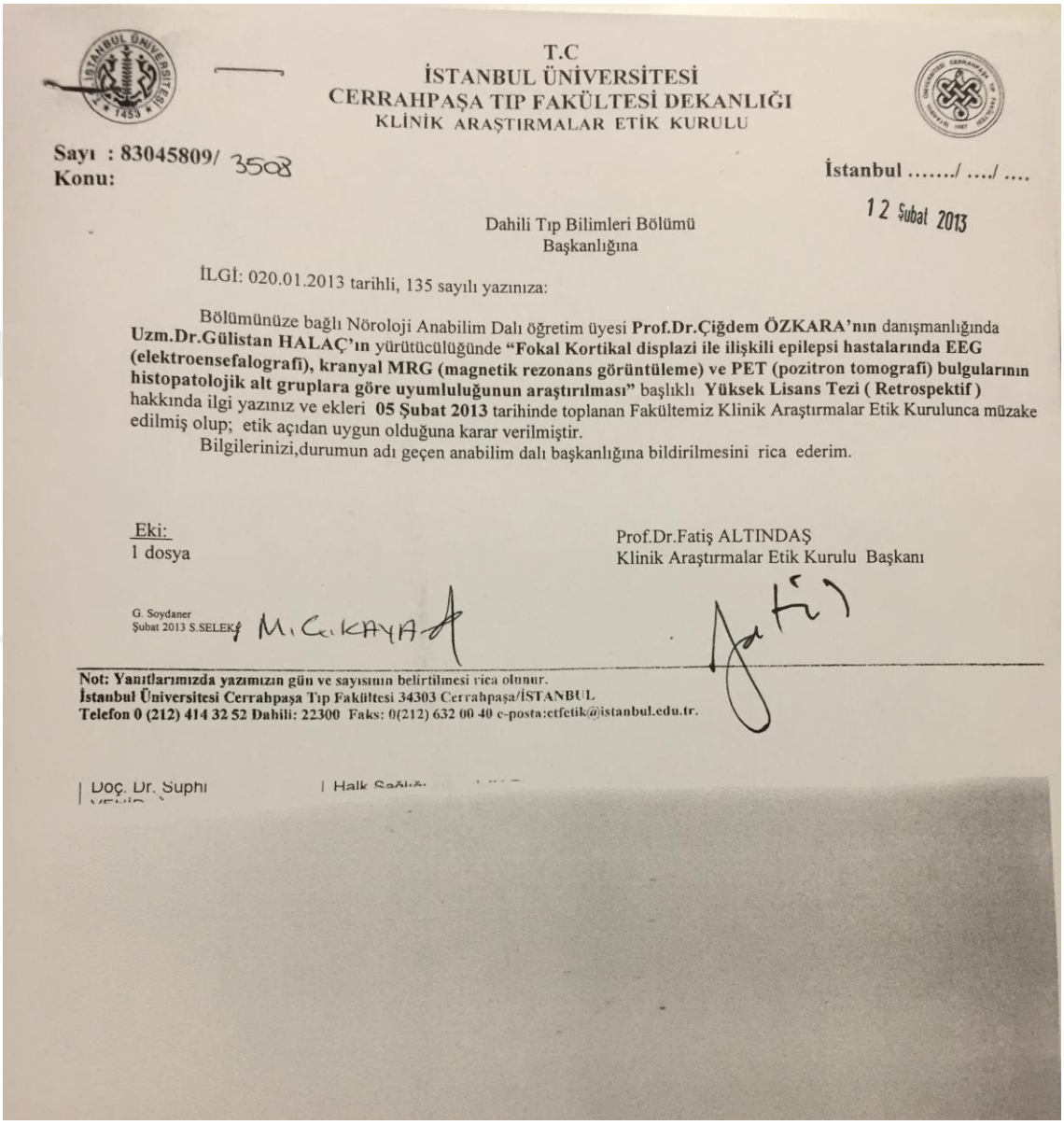
133. **Tan YL, Kim H, Lee S, Tihan T, Ver Hoef L, GM Susanne, Barkovich AJ, Xu D, Knowlton R**. Quantitative surface analysis of combined MRI and PET enhances detection of focal cortical dysplasias. *Neuroimage* **2018**;166:10–18

134. **Oldan JD, Shin, HW, Khandani AH, Zamora C, Benefield T, Jewells V.** Subsequent experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset

Epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy* **2018;**Accepted Manuscript**.**

135.**Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT**. Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia* **1997**;38:1198-1208.

ETIK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 83045809/ 3508
Konu:

İstanbul ...../ ..../ ....
12 Şubat 2013

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İLGİ: 020.01.2013 tarihli, 135 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof.Dr.Çiğdem ÖZKARA'nın** danışmanlığında **Uzm.Dr.Gülistan HALAÇ'ın** yürütücülüğünde **"Fokal Kortikal displazi ile ilişkili epilepsi hastalarında EEG (elektroensefalografi), kranyal MRG (magnetik rezonans görüntüleme) ve PET (pozitron tomografi) bulgularının histopatolojik alt gruplara göre uyumluluğunun araştırılması"** başlıklı **Yüksek Lisans Tezi (Retrospektif)** hakkında ilgi yazınız ve ekleri **05 Şubat 2013** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzake edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi,durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:
1 dosya

Prof.Dr.Fatiş ALTINDAŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

G. Soydaner
Şubat 2013 S.SELEK

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr.

Doç. Dr. Suphi
Halk Sağlığı

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI



FOKAL KORTİKAL DİSPLAZİ İLE İLİŞKİLİ EPİLEPSİ HASTALARINDA EEG, KRANYAL MRG VE PET BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK ALT GRUPLARA GÖRE UYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

%13	%13	%2	%3
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	norosirurji.dergisi.org İnternet Kaynağı	%4
2	www.itfnoroloji.org İnternet Kaynağı	%2
3	f1000.com İnternet Kaynağı	%2
4	itfnoroloji.org İnternet Kaynağı	%1
5	www.journalagent.com İnternet Kaynağı	%1
6	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
7	www.oguzerdinc.com İnternet Kaynağı	<%1
8	acikerisim.istanbul.edu.tr	