

Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Cerrahi Tedavi İlkeleri: Pediatrik Epilepside İlaça Dirençlilik, Potansiyel Cerrahi Tedavi Adaylarının Belirlenmesi ve Bunun İçin Kullanılan İleri Teknikler

The Principles of Surgical Treatment in Pediatric Epilepsy: Intractability to Medication, Determination of Potential Surgical Candidates and Advanced Techniques That Were Used for in Pediatric Epilepsy

Ebru ERBAYAT,¹ Çiğdem ÖZKARA²

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Çocukluk yaş grubunda dirençli epilepsi tedavisinde erken cerrahi tedavi gelişimi olumlu yönde etkiler. Çocuklarda epilepsi sendromlarının büyük kısmını ekstra-temporal loblardan kaynaklanan ve genellikle gelişimsel lezyonlarla birlikte olan epilepsiler oluşturur. Bu gruptaki epilepsilerin hemen tamamı dirençli nöbetler ile birliktedir ve erken cerrahi tedavi endikasyonu gerektirir. Bu yaş grubundaki nöbetlerin semiyolojik ve EEG özellikleri erişkinlerden farklılık gösterir ve bu özelliklerin bilinmesi cerrahi kararı doğrudan etkiler. Cerrahi adaylarının gelişmiş epilepsi merkezlerinde nöbet kayıtları alınır; özel amaçlara yönelik olarak yüksek rezolüsyonlu kMRI ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri (PET,SPECT, fMRI) kullanılır. Epilepsi cerrahisinde temel amaç, ek nörolojik defisit oluşturmadan nöbetlerin sonlandırılabilmesidir. Bununla birlikte bazı durumlarda hemisferektomi gibi büyük rezeksiyonlar, küçük çocukların katastrofik nöbetlerinin kontrolünde olduğu gibi gerekli olabilir ve plastisite sayesinde ameliyata bağlı defisitler en aza inebilir. Bazı özel durumlarda da hastayı dirençli nöbetlerin ve kullanılan çoklu antiepileptiklerin olumsuz etkilerinden koruyabilmek için özel palyatif cerrahi teknikler (korpus kallosotomi, multipl subpial transeksiyon gibi) gerekir. Tüm bu nedenlerden dolayı cerrahi tedavi her hasta için özel olarak seçilmelidir.

Anahtar sözcükler: Cerrahi tedavi, epilepsi; dirençli epilepsi.

Summary

Majority of the epileptic syndromes in children are consisted of epilepsies arising from extratemporal lobes often associated with developmental abnormalities. Almost all the epilepsies in this group are associated with refractory seizures that require early consideration of surgical cure. Differences in the semiological and EEG properties of the seizures in the younger age group as compared to adults' influence the decision of the surgical technique preferred. Seizure monitorizations of candidates are performed in comprehensive epilepsy centers. High-resolution MRIs and functional imaging techniques (PET, SPECT, fMRI) are used with specific purposes. The main goal of epilepsy surgery is to stop the seizures without additional neurological deficit. However, in some situations like in the control of catastrophic seizures in small children, extensive resections such as hemispherectomy may be needed; yet plasticity may reduce the deficits, which were resulted from surgery to the minimum. In some special circumstances, palliative surgeries (corpus callosotomy, multiple subpial transections) could be performed to protect the patients from negative effects of multiple antiepileptics and the refractory seizures. Therefore, surgical treatments have to be chosen specifically for each patient.

Key words: Surgical treatments, epilepsy; refractory seizures.



Çocuk yaş grubunda dirençli nöbetler için erken dönemde yapılan epilepsi cerrahisinin gelişimi olumlu yönde etkilediği uzun zamandır bilinmektedir.^[1] Çalışmalar çocuklarda medikal tedavi ile parsiyel nöbetlerin remisyon oranının %30'un altında olduğunu göstermiştir.^[2,3] Oysa cerrahi tedavinin 10 yıl gecikmesinin gelişmekte olan nöronlarda anormal dendritik yapılanmaya ve sinaptogeneze yol açarak normal nöronal maturasyonu engellediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.^[4,5] Bu anormal yapılanmanın kendisi de dirençli nöbet oluşumuna katkıda bulunur. Çocukluk çağıının semptomatik epilepsileri genellikle ekstraparal lob kaynaklı ve lezyonla ilişkili olup, nöbetler göreceli olarak sık ve şiddetli olma eğilimindedir. İlaça yanıt vermeyen nöbetlerin tedavisinde kullanılan antiepileptiklerin dozları ve çeşitliliği artarken, ilaçlara bağlı yan etkiler çocuklarda ilk aşamada bilişsel fonksiyonlarda bozulma şeklinde kendini gösterir. Tüm bu nedenler, çocuklarda ilaca dirençlilik kriterlerinin yetişkinlerden farklı olarak değerlendirilmesini öngörür.^[6] Çalışmalar iki standart antiepileptik ilacın nöbetleri tam kontrol altına alamadığı durumlarda üçüncü ilacın eklenmesinin nöbet kontrolünü %10'dan az bir şansa sağlayabildiğini göstermiştir.^[7] Bu bilgilerin ışığında, özellikle cerrahi olarak çıkarılabilecek lezyonu olan küçük çocuklarda birkaç aylık bir takip ile cerrahi tedavi hazırlığı başlatılabilir. Çocukluk çağı epileptik sendromlarında cerrahi tedavi kararının verilmesinde bu yaş grubundaki epilepsi sendromlarının erken yaşlarda tanınması çok önemlidir. Bu sendromların arasında West sendromu, Sturge-Weber, Tuberoz skleroz, Lennox-Gastaut sendromu gibi dirençli nöbetlerle giden epilepsiler yanında, yaşla spontan remisyonla girmeye ihtimali olan iyi huylu epilepsi sendromları (sentrot temporal dikenlerle giden epilepsi gibi) da vardır.

Pediyatrik epilepsi sendromlarında EEG bulguları yetişkin grup epilepsi sendromlarından çok farklıdır; beyinde lokalize bir lezyonları olsa da, EEG'de daha yaygın veya multifokal anormallikler izlenir. Bu durum erişkinlerin aksine çocuklarda cerrahi tedavi şansını ortadan kaldırmaz.^[8]

Pediyatrik epilepsilerde de erişkin gruptaki gibi komorbid psikiyatrik ve gelişimsel bozukluklar sık görülür, ancak çocuklarda bu durumlar erişkinlerin aksine epilepsi cerrahisi için risk oluşturmadığı gibi tersine erken cerrahi tedaviyi telkin eder.

Nöbetlerin veya ilaçların olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılması, özellikle erken çocukluk döneminde başarılırsa, bu

dönemdeki maksimum beyin plastisitesi kullanılarak hastadaki mevcut gelişimsel gerilik yıllar içinde azalır ve çocuğun normal gelişimini yakalamasına olanak tanır. Çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde hastaların muhtemel bir cerrahi tedaviye hazırlanmaları için ileri epilepsi merkezlerine yönlendirilmesi çok önemlidir. Hastalarda dirençli nöbet gelişmesi ile ilgili olabilecek risk faktörlerinin bilinmesi gereklidir.^[9] Bunlar: nöbetlerin erken bebeklik döneminde başlaması, günlük-haftalık sıklıkta olması, kümeler halinde gelmesi, nörolojik muayenede anormal bulguların olması, semptomatik etioloji, infantil spasm öyküsü, farklı nöbet tiplerinin bir arada olması ve tedavinin ilk 6-12 ayında nöbetlerin tekrarlama olarak sayılır. Bu risk faktörlerinin birden fazla olması daha kötü prognoza işaret eder. Bununla birlikte çocuklarda nöbetlerin sık olmaması da ilaca dirençlilik kriterlerini karşılamadığını göstermez. Özellikle yılda bir nöbeti olan ve status geliştiren hastalar veya "epilepsia partialis continua" gibi sık ama kısa süreli nöbetleri olan hastalarda yaşam kalitesi doğrudan etkilendiği ve ciddi medikal sorunlara yol açtığı için cerrahi adayı sayılırlar.

İlaça dirençli epilepsisi olan çocuklarda cerrahi öncesi değerlendirmede ilk basamak klinik nöbet semiyolojisini belirlemektir. Ancak yeni doğan ve küçük bebeklerde henüz beyin gelişimi ve bağlantılar tamamlanmadığından kompleks davranış değişiklikleri veya stereotipik otomatik hareketler çok fazla gözlenmez; tersine bu yaş gruplarında nöbetler basit motor belirtilerle başlayıp çok kısa süre içinde jeneralize olur ve klinik görüntü olarak primer jeneralize nöbetlerden kolayca ayrılamaz. Ancak yaş ilerleyip beyin olgunlaşıp bağlantılar geliştikçe (10 yaşlarında), nöbetler yetişkinlerdeki gibi daha kolay tanınan tipik kompleks parsiyel nöbetler haline gelir. Bu aşamada nöbetler sırasındaki EEG'nin değerlendirilmesi çok önemlidir. Uzun süreli video/EEG monitörizasyonu ile nöbet başlangıcı iyi lokalize edilebiliyorsa, hatta bu lokalizasyon beyindeki bir yapısal anormallikle birliktelik gösteriyorsa, cerrahi tedavi sonrası nöbetsizlik oranının yüksek olacağı öngörülebilir. Bununla birlikte, küçük yaş gruplarında tıpkı klinik semiyoloji gibi EEG bulgularının da fazlaca jeneralize olma eğilimi vardır. Bu durum daha önce de bahsedildiği gibi cerrahi tedavi şansını ortadan kaldırmaz. Bu hastalarda beyin MRI sonuçları çoğu zaman kararı doğrudan etkiler. EEG bulguları ile lokalize edilemeyen nöbetleri olan ama beyinde muhtemel bir epileptogeneze neden olabilecek yapısal bir anormalliği olan hastalar epilepsi cerrahisine hazırlanmalıdır. İleri beyin görüntüleme teknikleri, özellikle 3 Tesla MRI'nin kullanılması daha önce negatif olarak

değerlendirilmiş olan sonuçların önemli bir kısmını “pozitif” haline dönüştürebilir.^[10]

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, SPECT (single photon emission tomography) ve PET (positron emission tomography) nöbetlerin oluşumundan primer sorumlu olan epileptojenik alanın belirlenmesinde sıklıkla kullanılır. Özellikle MRI bulgusu olmayan ve jeneralize EEG bozukluğu gösteren dirençli epileptik hastalarda PET kullanımı; birden çok yapısal bozukluğu olup tek tip dirençli nöbetleri olan, tuberoskleroz gibi durumlarda da iktal SPECT uygulamaları nöbet odağını gösterebilir. Ayrıca, lezyonu olmayan hastalarda MEG (magnetoensefalografi) primer epileptojenik zonun belirlenmesine ciddi katkılarda bulunabilir. Çocuklardaki bir çalışmada MEG ile MRI negatif ekstratemporal lob epilepside %91 oranında invaziv EEG ile saptanan iktal başlangıç alanı ile eş lokalizasyonda epileptiform deşarjlar tespit edilmiştir.^[11] MEG ayrıca fMRI ile birlikte veya ayrı olarak motor ve konuşma alanlarının da belirlenmesinde kullanılabilir.

Preoperatif değerlendirmede kullanılan tüm bu teknikler ile epileptojenik zon kesin olarak saptanamaz veya muhtemel epileptik alanın motor veya konuşma merkezlerine uzandığı düşünülürse intrakraniyal elektrotlar ile invaziv video/EEG monitorizasyonu yapılması gerekir. Beyin MRI da belirgin lezyonu olmayan hastalarda bu yolla saptanan epileptojenik alanın haritalanarak tam olarak çıkarılabilmesi durumunda cerrahi sonrası nöbetsizlik oranı genel olarak %40 civarında bulunmuştur.^[12]

Epilepsi cerrahisinde temel amaç cerrahi sonrası hastada ek bir nörolojik defisit oluşturmadan hastayı nöbetlerden tamamen kurtarmaktır. Bu başarı, epileptojenik alanın iyi lokalize edilebilmesi yanında altta yatan patolojiye, cerrahi tekniğe ve en önemlisi rezeksiyonun tam olup olmadığına bağlıdır.

İlaça dirençli pediatrik epilepsi grubunda en sık görülen patoloji (hemen hemen %50 hasta) fokal kortikal displazi (FKD) olup, bunların içinde de FKD tip II görüntüleme yöntemleriyle daha çok tanınır. Daha silik histopatolojik bulguları olan FKD tip I, MRI ile sıklıkla tanınamaz ama epileptojenitesi FKD nin diğer ileri tiplerinden daha fazladır. Bu nedenle PET, SPECT ile görüntülenmeye çalışılır. Beyinde belirgin bir lezyon saptanan durumlarda, gelişimsel tümörlerde de, FKD deki gibi, nöbetlerden sorumlu epileptojenik bölge yine MRI da izlenen lezyondan daha geniş olarak sap-

tanır. Çalışmalar, epileptik aktivitenin tümörün içinden değil, onu çevreleyen yarı normal yarı anormal displastik dokudan kaynaklandığını göstermiştir.^[13] Bu noktada, cerrahi olarak rezeksiyonun tüm epileptojenik zonu kapsamı için intraoperatif kayıtlamalar da değerlendirmeye eklenebilir.

Tüm bu değerlendirmelerin ışığında, tek taraflı soliter lezyonu olan hastalar ameliyat sonrası nöbetsizlik oranları bakımından ilk sırayı oluşturur. Son sıralarda ise mental fonksiyonları düşük olan hastalar (özellikle FSIQ 70 den az olanlar) bulunur ki, bu hastaların geçirilmiş menenjit, hipoksi gibi yaygın beyin hasarı ile karakterize komorbid durumları vardır. Histopatolojik olarak, dirençli epilepsilerde tümöral etiyolojilerin cerrahi prognozları FKD'lere göre daha iyidir.^[14,15]

Hemisferik kortikal displazi, hemimegalensefali, Sturge Weber sendromu, Rasmussen ensefaliti veya infantil ensefalit (hemiconvulsion-hemipleji-epilepsi sendromları) gibi, geniş hemisferik lezyonlar veya intrauterin kanamalar, enfeksiyonlar, infantil hemipleji gibi hemisferik atrofik/ destrüktif lezyonlar söz konusu olduğu durumlarda hemisferektomi (anatomik veya fonksiyonel) veya hemisferetomi operasyonları yapılabilir.^[16] Anatomik hemisferektomide sorumlu tutulan hemisferin tümü, o taraf talamus bırakılarak, vasküler yapısı ile birlikte çıkarılırken, fonksiyonel hemisferektomide frontal ve oksipital loblar vasküler yapısı ile birlikte bırakılır. Hemisferetomi operasyonları, epileptojenik hemisferi bağlantıları kesilerek subkortikal merkezlerden ayırır ve çıkarılması gereken beyin dokusu azalır. Bu şekildeki büyük operasyonlarda çocukların çoğunda ekstemiterlerde parezi gelişebilir ancak erişkinlerin aksine çocuklardaki plastisite sayesinde bu defisitler iyi bir rehabilitasyon programı ile tolere edilebilecek duruma getirilebilir.

Çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde, hem nöbetlerin natürü, hem de kullanılan çoklu ilaçların gelişmekte olan beyne olumsuz etkileri nedeniyle, tam bir nöbet kontrolü sağlanmadığı durumlarda, nöbet sıklığında belirgin azalma veya bazı nöbet tiplerinin tek başına engellenmesi (atonik nöbetler gibi) ve dolayısıyla çoklu antiepileptikten bir veya birkaç ilaca geçilmesi hastada belirgin iyileşme sağlayabilir. Bunun için de “palyatif cerrahi” yolları denenebilir. Tam bir rezeksiyonun yapılamadığı bu durumlarda hastanın ve cerrahi tekniğin seçimi (korpus kallosotomi, multiple subpial transeksiyon +/- fokal rezeksiyon) mutlaka ileri bir merkezde ve deneyimli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Palyatif cerrahi tedavi için sıklıkla değerlendirilen pediatrik epilepsi sendrom-

ları: İnfantil spasm, hemifasial spasm, Ohtahara sendromu, hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler, Lennox-Gastaut sendromu, Landau-Kleffner sendromu ve tuberosklerozdur. Tüm durumlarda uygulanacak cerrahi teknik her hasta için özel olarak seçilmelidir.

Sonuç olarak epilepsi cerrahisi yaş sınırlaması olmaksızın çok erken yaşlarda bile uygulanabilecek bir yöntem olup, çocukluk çağında nöbetlerle ilişkili ortaya çıkabilecek kognitif etkilenmeyi önlemesi açısından erişkinlere göre çok daha önemli olup gecikmeler hastaların aleyhine gelişmektedir. Öte yandan plastisitenin varlığı, bu yaş grubunda geniştir cerrahi rezeksiyonların da yapılabilmesine olanak sağlamaktadır.

Kaynaklar

- Davidson S, Falconer MA. Outcome of surgery in 40 children with temporal-lobe epilepsy. *Lancet* 1975;1(7919):1260-3. [CrossRef](#)
- Harbord MG, Manson JI. Temporal lobe epilepsy in childhood: reappraisal of etiology and outcome. *Pediatr Neurol* 1987;3(5):263-8. [CrossRef](#)
- Kotagal P, Rothner AD, Erenberg G, Cruse RP, Wyllie E. Complex partial seizures of childhood onset. A five-year follow-up study. *Arch Neurol* 1987;44(11):1177-80. [CrossRef](#)
- Engel J Jr, Wilson CL. Evidence of enhanced synaptic inhibition in human epilepsy. In: Morselli PL, Nistico G, Engel J Jr, editors. *Neurotransmitters, seizures and epilepsy III*. New York: Raven Press; 1986. p. 1-10.
- Ward AA Jr. Physiological basis of chronic epilepsy and mechanism of spread. In: Delgado-Escueta AV, Westerlain CG, Treiman DM, editors. *Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment*. New York: Raven Press; 1983. p. 189-97.
- Shields WD. Defining medical intractability: the differences in children compared to adults. In: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, editors. *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment*. London: John Libbey; 1997. p. 93-8.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9. [CrossRef](#)
- Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, Chirla A, Cosmo G, Worley S, et al. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 2007;69(4):389-97. [CrossRef](#)
- Perry MS, Duchowny M. Surgical management of intractable childhood epilepsy: curative and palliative procedures. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18(3):195-202. [CrossRef](#)
- Knake S, Triantafyllou C, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larson PG, et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology* 2005;65(7):1026-31. [CrossRef](#)
- Minassian BA, Otsubo H, Weiss S, Elliott I, Rutka JT, Snead OC 3rd. Magnetoencephalographic localization in pediatric epilepsy surgery: comparison with invasive intracranial electroencephalography. *Ann Neurol* 1999;46(4):627-33. [CrossRef](#)
- Jayakar P, Dunoyer C, Dean P, Ragheb J, Resnick T, Morrison G, et al. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia* 2008;49(5):758-64. [CrossRef](#)
- Boonyapisit K, Najm I, Klem G, Ying Z, Burrier C, LaPresto E, et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia* 2003;44(1):69-76. [CrossRef](#)
- Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* 1998;44(5):740-8. [CrossRef](#)
- Cossu M, Lo Russo G, Francione S, Mai R, Nobili L, Sartori I, et al. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia* 2008;49(1):65-72. [CrossRef](#)
- Delalande O, Fohlen M, Jalin C, Pinard JM. From hemisferectomy to hemisferotomy. In: Luders HO, Comair YG, editors. *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 741-6.