

Epilepsi Cerrahisi Uygulanan İlaça Dirençli Epilepsili Çocuklarda Etyoloji, Uzun Dönem Cerrahi Sonuçlar ve Prognostik Faktörler

Ayfer Sakarya Güneş, Nubar Hacıyeva, Hülya Maraş Genç, Emek Uyur, Adnan Deniz, Ömer Karaca, Defne Alikılıç, Merve Öztürk, Gökçe Cırdı, Anıl Gök, Leman Tekin Orgun, Serkan İşgören, Yonca Anık, Nerses Bebek, Candan Gürses, Bülent Kara, Altay Sencer

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Giriş

Kanıtı Dayalı Tedavi

Epilepsi cerrahisi, ilaca dirençli epilepsi hastalarında etkili bir tedavi seçeneğidir.

Cerrahi sonrası 1. yılda ~%65, 5. yılda ~%60 nöbetsizlik sağlanmaktadır.

Pediyatrik Epidemiyoloji

Pediyatrik epilepside olguların %60'ı fokal epilepsi, %15'i cerrahi adayı.

Tedavi Gecikmeleri

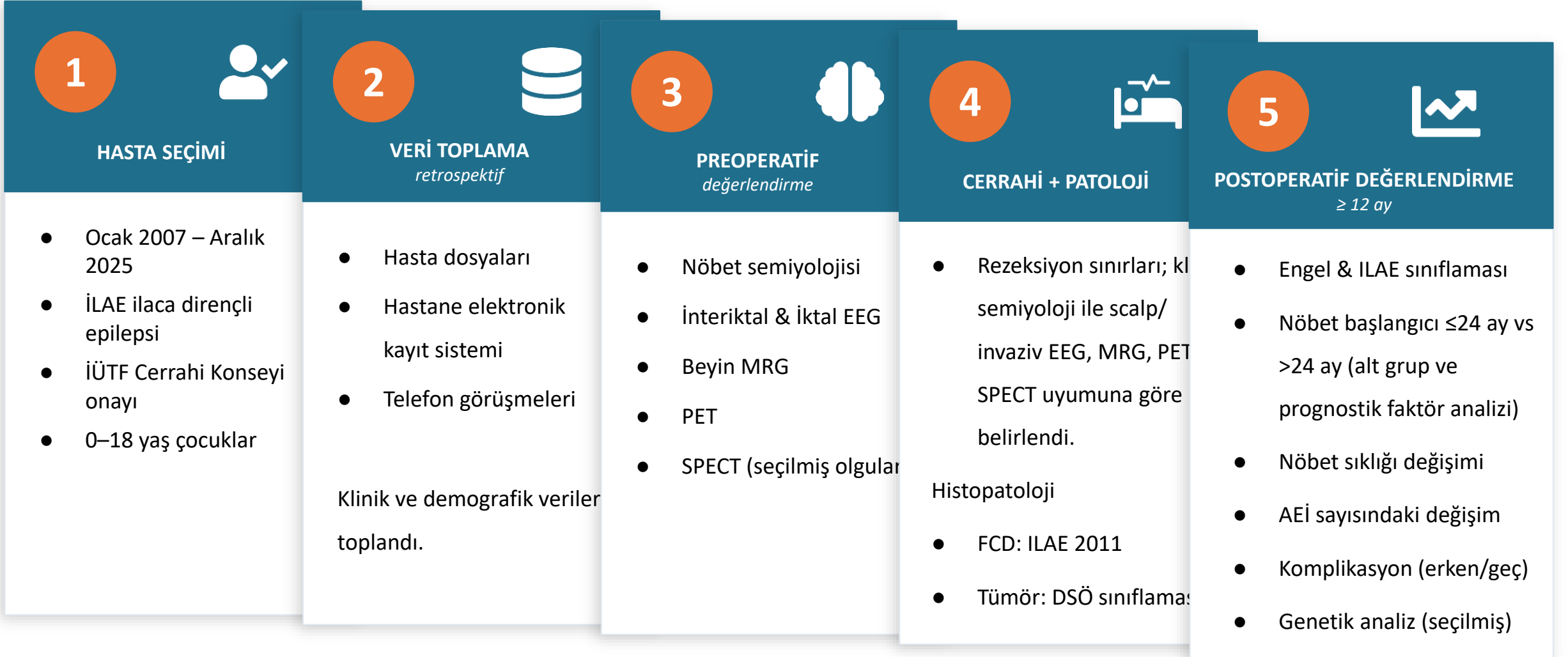
Epilepsi cerrahisi sıklıkla son seçenek olarak düşünölmekte; bu durum hasta sevkinde gecikmelere yol açmaktadır.

Amaç

- Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nöroloji Kliniği' nde takip edilen ve epilepsi cerrahisi uygulanan ilaca dirençli epilepsili çocukların;
 - cerrahi öncesi ve sonrası klinik seyri, altta yatan etiyolojileri, uygulanan cerrahi yaklaşımlar ve uzun dönem sonuçların analiz edilmesi
 - cerrahi sonrası olumlu sonuçları öngörebilecek; klinik, görüntüleme ve elektrofizyolojik belirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Metod

Çalışma Akışı



Bulgular

Cerrahi Öncesi — Demografik ve EEG

50 hasta

E/K: 30 / 20 • Günlük nöbet: %84 • Fokal nöbet: %86 • Nörogelişimsel gerilik: %34

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Değişken	Medyan (aralık)
Nöbet başlangıç yaşı (ay)	28 (0–200)
Cerrahi yaşı (ay)	81 (4–217)
Cerrahiye kadar geçen süre (ay)	29 (1.5–187)
Takip süresi (ay)	65 (5–198)

EEG BULGULARI

Bulgu	n	%
<i>İnteriktal EEG (n=50)</i>		
Lateralize	33	66
Multifokal	12	24
Diğer (hipsaritmi, jeneralize)	5	10
<i>İktal EEG (n=41)</i>		
Lokalize	32	78
Net lokalize değil	9	22
<i>İnteriktal–İktal Uyum (n=41)</i>		
Uyumlu	38	93
Uyumsuz	3	7

Bulgular

Cerrahi Öncesi — Görüntüleme Bulguları

MR+PET bulguları (n=50)		
MRG-PET kombinasyonu	n	%
MR şüpheli + PET pozitif	21	42.0
MR belirgin (PET yapılmadı)	21	42.0
MR şüpheli + PET negatif	7	14.0
MR negatif + PET pozitif	1	2.0

PET BULGULARI (n=29)		
PET bulgusu	n	%
Tek odak hipometabolizma	16	55.2
Normal PET	7	24.1
Hipermetabolizma	4	13.8
Çok odak hipometabolizma	1	3.4
Bilgi vermeyen	1	3.4

MR'da belirgin lezyon %42 • PET'te tek odak hipometabolizma %55 • SPECT 5 hastada uygulandı (%10)

Bulgular

Cerrahi İşlemler ve Histopatolojik Tanı

CERRAHİ İŞLEMLER (n=50)		
İşlem / Tanı	n	%
Lezyonektomi	28	56
Lobektomi	16	32
Lobektomi + korpus kallozotomi	2	4
Amigdalohipokampektomi	1	2
Hemisferotomi + amigdalohipokampektomi	1	2
Lezyonektomi → hemisferotomi	1	2
Lezyonektomi → lobektomi + kallozotomi	1	2

Cerrahi lokalizasyon: Temporal %50 • Frontal %32 • Diğer %18

HİSTOPATOLOJİK TANI (n=48)		
Histopatolojik tanı	n	%
Gelişimsel epilepsi ile ilişkili tümörler	15	31.3
Fokal kortikal displazi (FCD)	14	29.2
Etiyolojisi belirlenemeyen	8	16.7
Glisis / skar	4	8.3
Mezial temporal skleroz (MTS)	3	6.3
Vasküler anomali (venöz kavernom)	1	2.1
Dual patoloji *	1	2.1
Hemimegalensefali	1	2.1
Hamartom	1	2.1

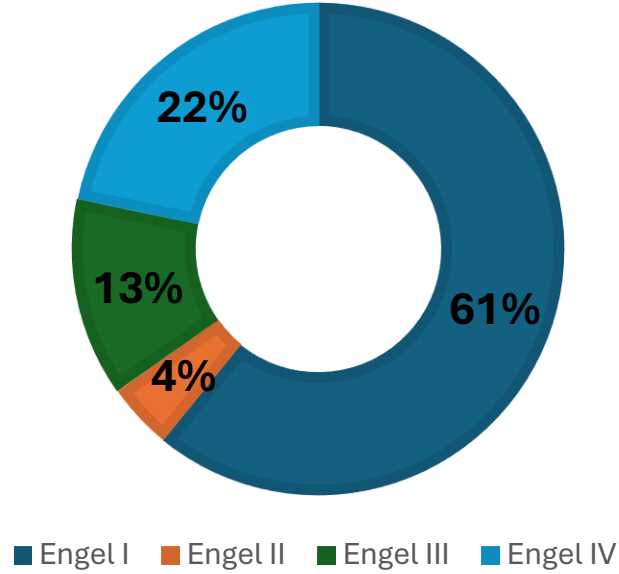
* Anjiosentrik gliom (Grade II) + FCD Tip Ia

KOMPLİKASYONLAR: Erken (<30 gün) 6 (%12) • Geç (>30 gün) 2 (%4) — görme alanı defekti • Cerrahiye bağlı mortalite: Yok

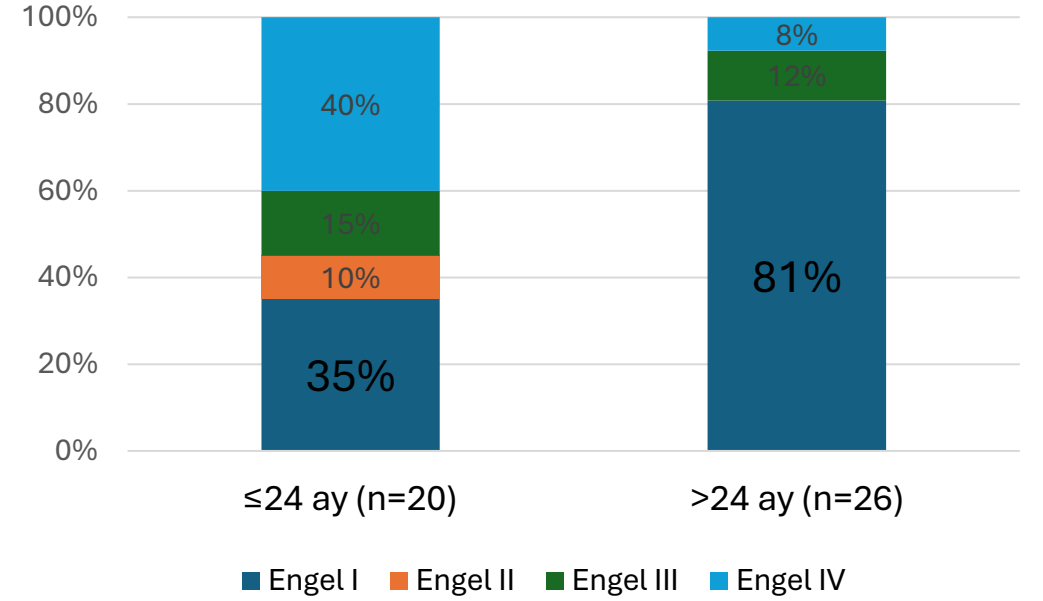
Bulgular

Nöbet Sonuçları - Engel Sınıflaması

Tüm Kohort (n=46)



Nöbet Başlangıç Yaşına Göre

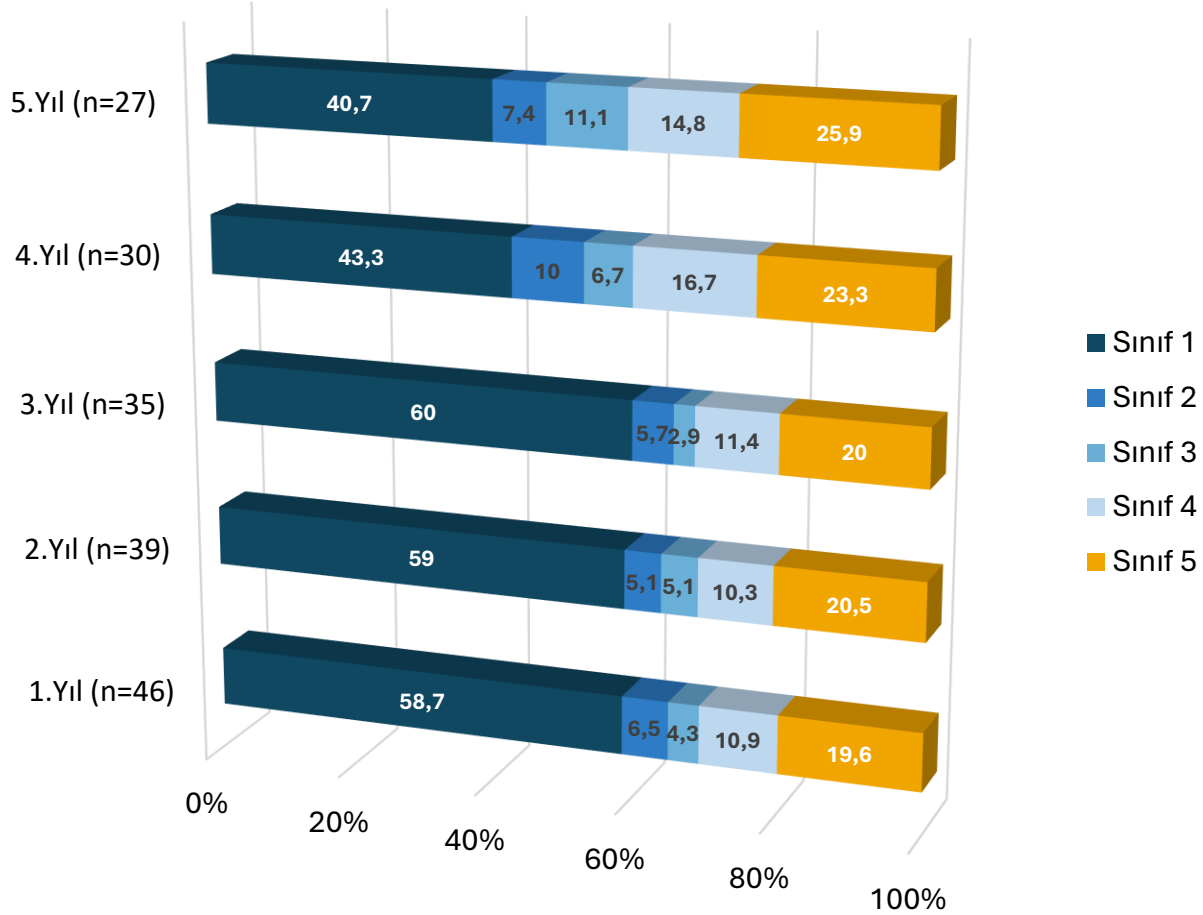


Yaş alt grubu karşılaştırması: $p = 0.002$ OR = 7.8 (>24 ay lehine)

Bulgular

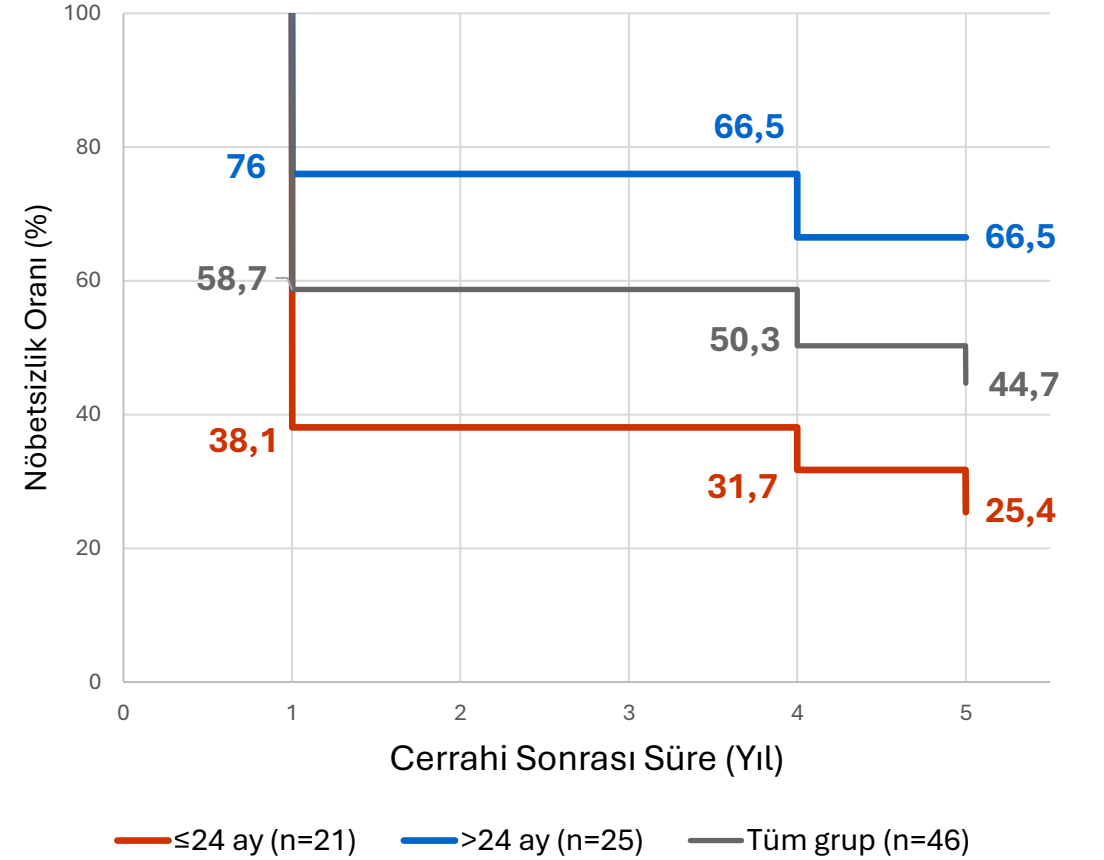
Nöbet Sonuçları – ILAE Sınıflaması

Yıllara Göre ILAE Sınıfı Dağılımı



Kaplan-Meier: Nöbetsizlik Sürvi Eğrisi (ILAE Sınıf 1)

Log-rank p = 0.009



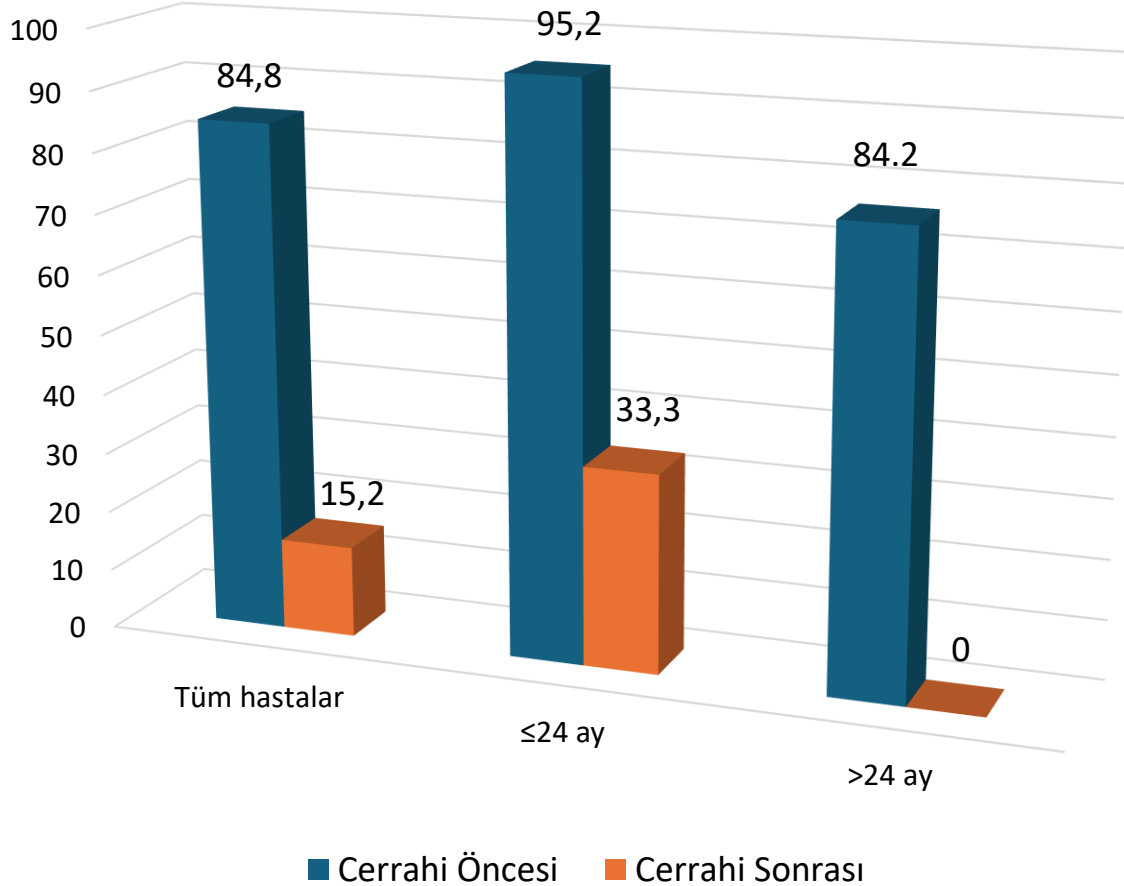
Bulgular

Nöbet Yüğü

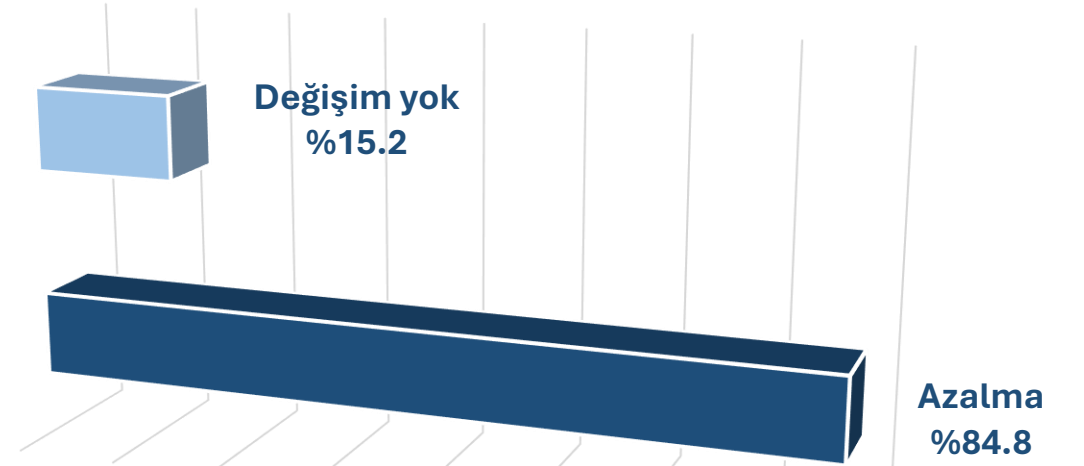
Günlük nöbet oranı belirgin düřtü

%85 hastada azalma; artış olan hasta yok

Günlük Nöbet Oranı: Cerrahi Öncesi ve Sonrası



Nöbet Sıklığı Değişimi (n=46)



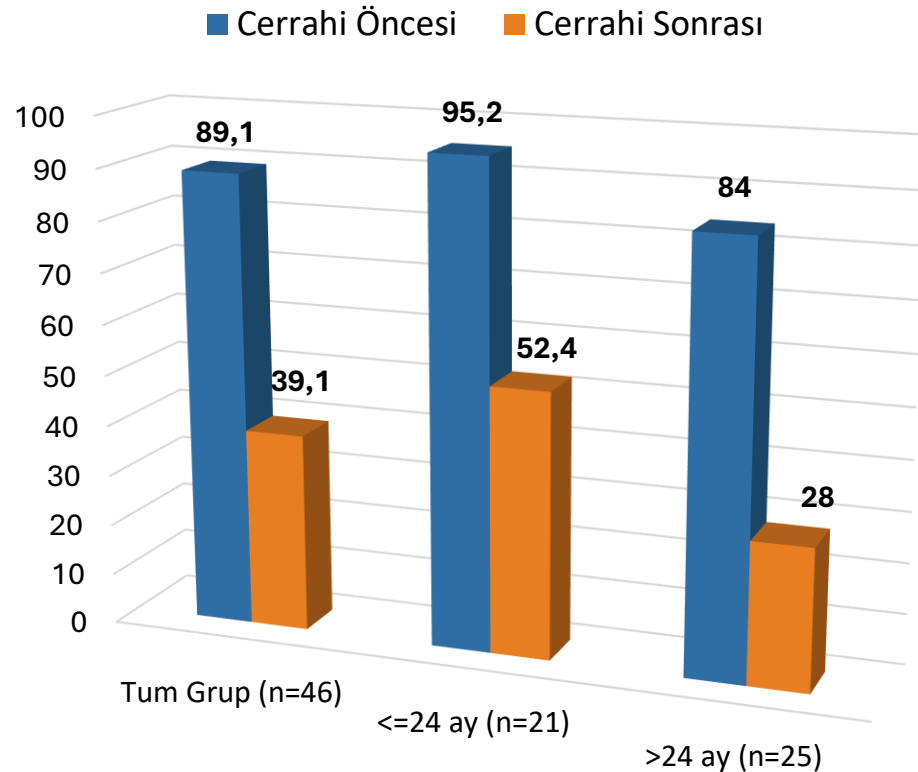
Bulgular

Antikonvülzan İlaç Kullanımı

Antikonvülzan tamamen kesilen **%30,4**

İlaç kesilmesi ve monoterapiye geçiş oranı nöbet başlangıcı >24 ay olan hastalarda daha yüksek

≥2 Antikonvülzan İlaç Kullanan Hastalar (%)



Cerrahi Öncesi Cerrahi Sonrası p değeri			
AEİ Sayısı			
Tüm hastalar (n=46)			
≥2 AEİ	41 (%89.1)	18 (%39.1)	p<0.001
1 AEİ	5 (%10.9)	14 (%30.4)	
İlaçsız	-	14 (%30.4)	
≤24 ay (n=21)			
≥2 AEİ	20 (%95.2)	11 (%52.4)	0.002
1 AEİ	1 (%4.8)	6 (%28.6)	
İlaçsız	-	4 (%19)	
>24 ay (n=25)			
≥2 AEİ	21 (%84)	7 (%28)	<0.001
1 AEİ	4 (%16)	8 (%32)	
İlaçsız	-	10 (%40)	

Bulgular

Klinik Prognostik Faktörler — Yaş, Epilepsi Süresi, Cerrahi yaşı ve Nörogelişim

YAŞ VE EPİLEPSİ SÜRESİNİN PROGNOZA ETKİSİ			
Değişken	Engel I	Engel II–IV	p değeri
Nöbet başlangıç yaşı (ay, ortalama)	54.0	3.8	<0.001
Cerrahi yaşı (ay, ortalama)	132	27	<0.001
Epilepsi süresi (ay, ortalama)	38	19.5	0.049

Engel I grubunda;
nöbet daha geç başlıyor

cerrahi daha geç yaşta
yapılmış

epilepsi süresi daha uzun

Cerrahi öncesi **yaşa uygun**
nörogelişim, postoperatif nöbetsizlik
açısından önemli bir belirleyici

NÖROGELİŞİMSEL DURUMUN PROGNOZA ETKİSİ			
Nörogelişim	Engel I	Engel II–IV	p değeri
Yaşa uygun gelişim (n=28)	24 (%85.7)	4 (%38.9)	0.001
Gelişim geriliği (n=15)	7 (%14.3)	11 (%61.1)	

EEG Bulguları ve Prognoz

İnteriktal lateralizasyonu daha iyi sonuçlarla ilişkili;

	Engel I	Engel II–IV	p değeri
İnteriktal EEG lateralizasyonu (n=31)	22 (%71)	9 (%29)	0.0583
≤24 ay (n=12)	5 (%42)	7 (%58)	
>24 ay (n=19)	17 (%90)	2 (%10)	
İktal EEG lokalizasyonu (n=31)	17 (%55)	14 (%45)	0,336
≤24 ay (n=16)	5 (%31)	11 (%69)	
>24 ay (n=15)	12 (%80)	3 (%20)	
İnteriktal-İktal EEG uyumu (n=36)	20 (%56)	16 (%44)	0.274
≤24 ay (n=18)	6 (%33)	12 (%67)	
>24 ay (n=18)	14 (%78)	4(%22)	

Nörogörüntüleme ve Prognoz

- Belirgin MRI lezyonu cerrahi öncesi değerlendirmede önemli bir klinik belirteç
- MRI şüpheli olduğunda PET, epileptojenik odağın lokalizasyonunda önemli katkı sağladığı görüldü.

	Engel I	Engel II–IV	p değeri
MRG belirgin – PET yapılmadı (n=18)	14 (%78)	4 (%22)	0.072
MRG şüpheli – PET pozitif (n=20)	11 (%55)	9 (%45)	0.550
MRG şüpheli – PET negatif (n=7)	2 (%28)	5 (%72)	0.093
MRG negatif – PET pozitif (n=1)	1 (%100)	–	

	Engel I	Engel II–IV	p değeri
PET (n=28)			
Tek odak hipometabolizma	12 (%80.0)	3 (%20.0)	0.002 ✓
Çok odak hipometabolizma	0 (%0.0)	1 (%100.0)	
Hipermetabolizma	0 (%0.0)	4 (%100.0)	
Normal PET	2 (%28.6)	5 (%71.4)	
Bilgi vermeyen	0 (%0.0)	1 (%100.0)	
SPECT (n=5)	1 (%20.0)	4 (%80.0)	

Bulgular

Histopatoloji ve Cerrahi Bölge — Prognoza Etkisi

HİSTOPATOLOJİK TANI (n=44)				
Histopatoloji	n	Engel I	Engel II–IV	p = 0.0036
Mezial temporal skleroz (MTS)	3	3 (%100)	0 (%0)	
Epilepsi-ilışkili tümörler	13	11 (%85)	2 (%15)	
Fokal kortikal displazi (FCD)	14	8 (%57)	6 (%43)	
Glios / skar	4	2 (%50)	2 (%50)	
Etyolojisi belirlenemeyen	6	0 (%0)	6 (%100)	

Vasküler anomali, dual etyoloji, hipotalamik amartom (her biri n=1, Engel I)

Hemimegalensefali (n=1, Engel IV)

CERRAHİ BÖLGE (n=34)			
Bölge	Engel I	Engel II–IV	p = 0.253
Temporal (n=16)	12 (%75)	4 (%25)	
Ekstratemporal (n=18)	9 (%50)	9 (%50)	

KOMPLEKS KURATİF CERRAHİ

5 olguya uygulandı:

- Hemisferektomi (n=2)
- Temporal lobektomi + korpus kallozotomi (n=2)
- Multilobar lobektomi (n=1)

Etyoloji: FCD 2a (2), FCD 1a + 3a (1), skar (1), bilinmeyen (1)

En iyi prognoz **MTS (%100) ve tümörlerde (%85)** • En kötü prognoz **etyolojisi belirlenemeyen grupta (%0)** • Cerrahi bölge anlamlı fark yok

Bulgular

Cerrahi Başarıyı Öngören Faktörler — Lojistik Regresyon

ÜNİVARYANT REGRESYON (Tüm kohort)

Değişken	OR	%95 GA	p
PET pozitifliği	22.00	3.08–157.34	0.002
Normal nörogelişim	9.20	2.32–36.45	0.002
Nöbet başlangıcı >24 ay	6.50	1.74–24.27	0.005
İnteriktal EEG lateralizasyonu	3.67	1.01–13.34	0.049
Temporal lob cerrahisi	2.60	0.73–9.26	0.140
Fokal semiyoloji	2.38	0.46–12.20	0.298
MR lezyonu varlığı	1.15	0.35–3.78	0.813
İktal EEG lokalizasyonu	0.73	0.15–3.60	0.697
İktal–interiktal EEG uyumu	0.62	0.05–7.53	0.711

MULTİVARYANT REGRESYON

Tüm kohort (n=46)

Değişken	OR	%95 GA	p
Normal nörogelişim	5.58	1.31–23.72	0.040 ★
Nöbet başlangıcı >24 ay	4.13	0.99–17.32	0.105
İnteriktal EEG lateralizasyon	2.30	0.52–10.12	0.538

PET yapılan alt grup (n=29)

Değişken	OR	%95 GA	p
PET pozitifliği	15.02	1.80–125.71	0.012 ★
Nöbet başlangıcı >24 ay	4.88	0.61–39.23	0.136
Normal nörogelişim	2.49	0.31–20.19	0.394

★ BAĞIMSIZ ÖNGÖRÜCÜLER: Yaşa uygun nörogelişim (tüm kohort) PET pozitifliği (PET alt grubu)

Bulgular

Genetik Bulgular ve Cerrahi Sonuçlar

SAPTANAN GENETİK VARYANTLAR (n=6)		
Gen	Klinik bağlam	Cerrahi sonuç
STXBP1	Ağır epileptik ensefalopati	Engel IV
GABRB3	Ağır epileptik ensefalopati	Engel IV
FGF12	Gelişimsel beyin anomalileri bildirilmiş	Engel I
TBC1D24	FCD-1A	Engel II
KIF1A	FCD-2A	Engel IV

Genetik analiz erken başlangıç, gelişimsel gecikme veya kötü cerrahi sonuçlu hastalarda yapıldı.

ÇIKARIMLAR

Genetik varyant varlığı cerrahiye tamamen dışlamaz

Özellikle yapısal lezyon eşlik ediyorsa cerrahi fayda sağlanabilir

Genetik etyolojiler pediatrik ilaca dirençli epilepside düşündüğümüzden daha sık olabilir mi?

Tartışma

Hastaların %61'i son değerlendirmede Engel I sınıfına ulaştı; bu sonuç pediatrik serilerle uyumludur. ILAE sınıflamasını eklediğimizde yıllara göre nöbetsizlik oranındaki değişimi ve nöbet tekrarlarının hangi yıllarda ortaya çıktığını izleme imkanı bulduk.

Lamberink ve ark. 2020 | Mir ve ark. 2023 | Oshino ve ark. 2022

≤24 ay grubunda Engel I oranı >24 ay grubuna göre belirgin düşüktü; erken başlangıçlı dirençli epilepside daha yaygın gelişimsel anomali görülmesi bu farkı açıklayabilir. Nöbetsizliğe ulaşamayan bu alt grupta bile günlük nöbet sıklığının %95.5'ten %35'e gerilemesi cerrahinin başarısı olarak değerlendirilmelidir.

Jenny ve ark. 2016 | Jayalakshmi ve ark. 2017 | Iwasaki ve ark. 2021 | Ramantani ve ark. 2013

Cerrahi öncesi normal nörogelişim, postoperatif nöbetsizlik açısından bağımsız ve güçlü bir öngörücü olarak saptandı; klinik pratikte cerrahi sonrası prognozu değerlendirmede kullanılabilecek bir belirteç niteliği taşımaktadır.

Ramantani ve ark. 2013

Tartışma

İnteriktal EEG'de lateralizasyon saptanan hastalarda Engel I oranı %64'e ulaştı; iktal lokalizasyon ve iktal–interiktal uyumdan daha yüksek bulundu. Literatürde pediatrik serilerdeki interiktal EEG lateralizasyonu ile iyi prognoza ilişkili desteklenen çalışmalar mevcuttur.

Mat ve ark. 2020 | Akanuma ve ark. 2007

Çalışmamızda PET ile şüpheli MR lezyonlarında rezeksiyon sınırlarına ve prognoza önemli bir katkı sağladığını; MR ile tamamlayıcı bir rol oynadığını gösterdik.

Ayrıca PET'de tek hipometabolik odak varlığının cerrahi sonucu bağımsız olarak öngörücü bir faktör

Juhász ve ark. 2020 | Jung ve ark. 2010

Etyolojisi belirlenemeyen grupta ise hiçbir hasta Engel I'e ulaşamadı. Bu hastalarımızda saptanan patojenik genetik varyantlar, preoperatif değerlendirmeye genetik testin entegre edilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Becker ve ark. 2024 | Straka ve ark. 2023 | Velišková ve ark. 2021

Çalışmanın Sınırlılıkları

- **Tek merkezli, retrospektif tasarım**
Sonuçların genellenebilirliği sınırlı
- **Örneklem büyüklüğü nispeten küçük**
Alt grup analizlerinde istatistiksel güç düşük
- **Uzun çalışma dönemi (2007–2024)**
Tanısal yöntemler ve cerrahi yaklaşımlarda zaman içinde değişkenlik
- **Genetik analiz**
Genetik testlerin son yıllarda yaygınlaşması üzerine sınırlı sayıda hastaya yapılabilmektedir

Sonuç

Engel I oranı **%61**

- + Nöbet sıklığında azalma
- + Antiepileptik ilaç yükünde azalma

PET pozitifliği, nöbetsizlik için bağımsız öngörücü olabilecek bir faktör

Olumlu sonuçlarla ilişkili faktörler:

- ✓ Net MR lezyonu
- ✓ >24 ay nöbet başlangıcı
- ✓ Normal nörogelişim
- ✓ İnteriktal EEG lateralizasyonu

Genetik değerlendirme cerrahi öncesi değerlendirme sürecine ne kadar dahil edilmeli?