

İlacı Dirençli Epilepsilerin Cerrahi Tedavisi

Dr. Esat EŞKAZAN (*)

GİRİŞ ve TARİHÇE

Epilepsilerin cerrahi yöntemlerle tedavisi yeni bir düşünce değildir. Ancak, 19. yüzyıl başlarına kadar bu amaçla yapılmış uygulamalar tıp tarihinin ilginç örnekleri arasında yer alırlar. Daha çok mistik ve doğa üstü yorumlardan kaynaklanan uygulamalar arasında kan alma, kulak önündeki ya da arkasındaki arteri kesme, koterizasyon, kastrasyon, sünnet etme, hatta bazı refleks nöbetleri olanlarda parmak kesme girişimleri bulunmaktadır^(1, 2, 3). İşte bu uygulamaların bazılarının hâlâ denendiği bir dönemde, geçen yüzyılın başlarında B.W. Dudley'in (1828) posttravmatik epilepsi olgularında trepanasyonla başarılı tedavi sonuçları yayınlanmıştır⁽⁴⁾. Dudley'in Transilvania Üniversitesi Lexington Tıp Okulunda 1818 yılında başladığı bu ilk uygulamaların genel anestezi maddelerinin bulunmadığı bir dönemde, asepsi ve antisepsi olanakları öncesi gerçekleştirilmiş olması ilginçtir. Kraniumlarında kemik defektinin palpasyonla saptanabildiği bu 5 hastadan üçünde ameliyat sonrası nöbetler kesilmiş, ikisinde ise belli bir iyileşme sağlanmıştır^(3, 4).

Bu ilk uygulamaları izleyen 50-60 yıl boyunca merkezi sinir sisteminin fonksiyonel lokalizasyon kavramının geliştirilmesi çalışmaları dikkati çeker. H. Spencer'in evrim kuramından da esinlenen H. Jackson (1820-1903) modern epileptolojinin temellerini bu dönemde atmıştır. Jeneralize konvulsiyonların kaynağı olarak m.oblogatanın benimsendiği ve parsiyel nöbetlerin yalnızca epileptiform bir semptom sayıldığı zamanında H.Jackson, bu nöbetlerin başlangıç yeri olarak beynin gri maddesini önermişti⁽³⁾. Aynı dönemde T.Fritsch'in köpeklerde, D.Ferrier'in maymunlarda kortikal stimülasyonlarla serebral bazı fonksiyonları belirleme çabaları dikkati çekmektedir^(2, 3). İnsanda ilk

kortikal stimülasyon deneyini, etik olmayan bir yaklaşımla 1874'te Bartholow (Ohio) saçlı derisinde kansere bağlı kemik defekti bulunan hizmetçisinde gerçekleştirmiştir.

Yalnızca iktal semptomlara dayanarak doğru lokalizasyon tanısı, fokal motor nöbetleri bulunan bir hastada 1879'da Macewen tarafından Glasgow'da konmuş ve ameliyat uygulanmıştır. H. Jackson'un çalışmalarından hareketle değerlendirmeyi yapan Macewen'in hastasında, frontal meningiom çıkarıldıktan sonra hastanın nöbetleri kesilmişti^(2, 3). Bu uygulamadan kısa bir süre sonra Londra'da V.Horsley (1886), epileptojenik lezyonların lokalizasyonunu aynı yaklaşımla klinik olarak saptadığı üç parsiyel epilepsi hastasının ameliyat sonuçlarını yayınlanmıştır^(2, 3).

20. yüzyılın başlarından itibaren, bir yandan radyolojik tekniklerin (pnömoensefalografi, serebral anjiyografi) diğer yandan elektrofizyolojik yöntemlerin (kortikal stimülasyonlar, EEG) uygulamaya girmesiyle epilepsi cerrahisinin yeni dönemi başlamıştır. Ancak, O.Foerster'in ve F.Krause'nin Almanya'da, W.Penfield'in Kanada'da başladığı çağdaş çalışmaların 1970'lere kadar nisbeten az sayıdaki merkezde ve yavaş bir tempo ile sürdürüldüğü görülmektedir. Epilepsi cerrahisinin bu yavaş gelişmesinde 1912 yılında fenobarbital'in, 1938'de fenitoin'in bulunup uygulamaya girmesi ile başlayan etkili antiepileptik kullanımı önemli bir etkidir. Diğer yandan, 1970'lerden itibaren önce BBT ile başlayan sonra MRG, SPECT ve PET ile devam eden yüksek teknoloji görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlaması, stereotaksik ve kortikografik EEG uygulamalarının gerçekleşmesi epilepsi cerrahisine yeni bir hız ve boyut kazandırmıştır. Böylece, merkez sinir sisteminin yapısal ve işlevsel olarak duyarlı biçimde incelenebilmesiyle epileptojenik odağın saptanması kolaylaşmıştır.

Bu gelişmelere uyarak epilepsi cerrahisi uygula-

(*) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğ. Üyesi, Türk Epilepsi ile Savaş Derneği Başkanı.

yan merkez sayısında ve ameliyat gören hastalarda önemli artış olmuştur. Öyle ki, 1985 yılından önce %68'i anterior temporal lobektomi olmak üzere, dünyada bildirilmiştir tüm epilepsi cerrahisi olgusu 3446'dır⁽⁶⁾. Buna karşılık, yalnızca 1986-90 yılları arasında 8234 hastada epilepsi cerrahisi uygulanmıştır⁽⁶⁾. Bu olguların, 4862'si (%59) anterior temporal lobektomi, 568'i (%7) amigdalohippokampektomi, 1073'ü (%13) ekstrapetal reseksiyonlar, 440'ı (%5) lezyonektomiler, 448'i (%5) hemisferektomi ve 843'ü (%10) korpus kallozotomi uygulamalarıdır⁽⁶⁾. Son yıllarda bu uygulamaların ve 1992'de 118 olarak bildirilen ilgili merkezlerinin daha da arttığı sanılmaktadır. Bu yazıda yurdumuzda da gündemde olan epilepsi cerrahisinin bazı önemli noktalarına değinilecektir.

CERRAHİ ADAYI EPİLEPSİLİ HASTALAR

Çeşitli ülkelerde yapılmış epidemiolojik çalışmalarda genel nüfustaki epilepsi prevalansının, her türlü nöbet için %0.5 - %8 arasında değiştiği bildirilmektedir^(7, 8, 9, 10). Güvener ve ark. (1990)'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada ülkemizde de bu oran %0.7 olarak bulunmuştur⁽¹¹⁾. Bazı çalışmalarda bu oranın %1 olarak bildirildiği de dikkate alınır, yurdumuzda yaklaşık 450-600 bin epilepsi hastası var demektir. Bugünkü antiepileptik ilaçlarla hastaların ancak %70-80 kadarında nöbetler kesilebilmekte ya da önemli ölçüde kontrole alınabilmektedir. Buna karşılık, doğru tanıya dayanan, uygun seçilmiş ve yeterli dozda ve gereğinde birçok çeşitte antiepileptik ilaç almasına karşın nöbetleri yeterince kontrole alınamayan %20-30 oranında bir hasta grubu bulunmaktadır^(12, 13, 14). "İlaça dirençli" ya da "inatçı" epilepsiler adı altında toplanan bu tablolarda hastalar sıklıkla birden çok antiepileptik ilacı yüksek dozda kullanmak zorundadırlar. Yıllarca süren böyle bir tedavinin maliyeti yüksektir; gerek devam eden nöbetler, gerekse yüksek dozdaki ilaçların yan etkileri nedeniyle hastalar düşük bir yaşam kalitesine katılmak durumunda kalmaktadırlar. İşte, özellikle ilaca dirençli nöbetleri olan bu hastalar için doğrudan beyne cerrahi girişim ile tedavi giderek önem kazanmaktadır(*).

Epilepsi cerrahisi açısından ilaca dirençli epilepsi tanısı sıklıkla pratik bir yaklaşımla konulmaktadır. Genellikle iki yıldan beri uygun antiepileptik ilacı yeterli dozda ve kombine olarak kullanması-

na rağmen, ortalama nöbet sıklığı ayda bir ve üzerinde kalan olgular dirençli epilepsiler olarak kabul edilirler. Kombine tedavide yeni uygulanmaya girmiş vigabatrin, lamotrijin ve gabapentin gibi antiepileptikler de yer almaktadır. Ancak, yeni doğan ve erken çocukluk çağı epilepsilerinde görülen dirençli nöbetler genellikle daha siktir; ayrıca bu olgulardaki nöbet kalıpları erişkindekinden farklı olup, zamanla değişme gösterebilmektedir. Benign çocukluk çağı epilepsilerinde, bazı olguların tedaviye dirençli gidiş gösterebilecekleri pübertede kaybolma olasılıklarının bulunduğu unutulmamalıdır. Fakat erken çocukluk dönemlerindeki myoklonik, tonik ve atonik nöbetlerin ve fleksiyon spazmlarının yer aldığı çeşitli epileptik sendromların ilaç tedavisine dirençli olma olasılığı yüksektir. Genellikle, gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde görülen dirençli epilepsilerin yarısından fazlasını fokal (parsiyel) epilepsiler oluşturmaktadır. Örneğin, çocukluk çağı epilepsilerinden idiyopatik olmayan fokal epilepsiler içinde tedaviye dirençlilerin oranı %58 olarak bulunmuştur⁽²⁰⁾. Erişkinlerde karşılaşılan dirençli epilepsi olgularının da yarısından fazlasını temporal lob epilepsileri oluşturmaktadır⁽¹⁵⁾. Bu nedenle, epilepsi cerrahisi gören olguların %66'sını anterior temporal lobektomi ve amigdalohippokampektomi uygulamalarının oluşturması şartırcı değildir⁽⁶⁾.

Epilepsi cerrahisinin gelişme çizgisine bakıldığında uygulama alanının giderek genişlediği dikkati çeker. Artık, gereğinde Lennox-Gastaut sendromunda (özellikle atonik düşme nöbetlerinde) ve sekonder jeneralizasyon gösteren dirençli bazı epilepsilerde korpus kallozotomi ve infantil spazmlarda multilober rezeksiyonlar yapılabilmektedir.

UYGULAMANIN BAZI ÖZELLİKLERİ

Epilepsi cerrahisi günümüzde, ana çizgileriyle yüksek teknoloji içeren bir uygulamaya ve multimodel bir ekip çalışmasına dayanmaktadır. Epileptolog (ya da epilepsiye yönelmiş nörolog ve nöropediatr, epilepsiye yönelmiş sinir cerrahi, klinik nörofizyolog, psikiyat ve psikolog bu ekibin başlıca elemanlarıdır. Ayrıca nöroradyolog ve patoloğun da zaman zaman ekibin çalışmalarına katılmaları gerekir. Ekip elemanları ameliyat öncesi cerrahi adaylarının seçimi, epileptik fokusun elektrofizyolojik ve yapısal olarak belirlenmesi, ameliyat

tipinin seçilmesi ve ameliyat öncesi nöropsikolojik değerlendirilmesi ile başlayıp, ameliyat sırasında ve sonrasında da devam eden uzun bir süreçte birbirini bütünleyen roller üstlenmektedirler.

Özellikle cerrahi adaylarının seçiminde, hastanın gerçekten ilaca dirençli ve ameliyata uygun olduğunun saptanmasında epileptologun ağırlıklı bir işlevi vardır. Epilepsi cerrahisinin işlem akış şeması tablo I'de sunulmuştur.

Böyle bir uygulamanın maliyetinin yüksek olması kaçınılmaz bir sonuçtur. ABD koşullarında epilepsi cerrahisinin maliyetinin 211.800-86.500 US doları arasında değiştiği ve başarılı olgu başına ortalama 74.000 US doları düştüğü bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Bu artışta video ile birlikte uzun süreli uyku-uyanıklık iktal, interiktal saçlı deri EEG kayıtlarının, gereğinde sfenoidal, foramen ovale, subdural ve stereotaksik intrahemisferik EEG kayıtları gibi invaziv elektrofizyolojik uygulamaların ve MRG,PET ve SPECT gibi sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin kullanılmasının rolü büyüktür. Son yıllarda bu invaziv yöntemlerin azaltılması yönünde çabalar dikkati çekmektedir.

Epilepsi cerrahisinin yukarıda belirtilen özellikleri bu uygulamaların yapılma koşullarının ve özelliklerinin yurdumuzda da belli bir standardizasyona kavuşturulmasını gerekli kılmaktadır.

Özellikle, yurdumuzda henüz sınırlı da olsa, bazı uygulamalarda hastaların seçimi ve ameliyat sonrası izlenmeleri konularında belli eksiklikler dikkatimizi çekmiştir. Bu nedenle, Türk Epilepsi ile Savaş Derneği'nin konunun standardizasyonu yönündeki girişimleri sürmektedir.

Tablo I :

Epilepsi Cerrahisinde İşlem Akış Şeması

Cerrahi Girişimin Amacı : Epileptik nöbetleri durdurmak, epilepsiye veya ilaç tedavisine bağlı bozulmuş nöro-psikiyatrik modaliteleri iyileştirmek, sonuçta hastanın yaşam kalitesini yükseltmek.

I- Dirençli Epilepsi Tanısı

(Çocukta ve erişkindeki özellikleri dikkate alın-

rak) En az 2 yıldır uygun ve yeterli dozda birden çok entiepileptiğin kullanılmış olması, ayda bir ve üzerinde nöbetin devam etmesi.

EVET ise

II-Cerrahi Tedavi Edilebilirliğin Belirlenmesi

1- epileptik nöbetin tanısı

2- epileptik sendromun tanısı

3-tablonun etiyolojik tanısı

(tanının konması için anamnez, klinik ve paraklinik bulgular)

(EEG, nöroradyolojik, biyokimyasal v.b. bulgular) sonucunda

III- Cerrahi Uygulama Biçiminin Belirlenmesi

Olası cerrahi yaklaşımların amacı : Rezektiv uygulama ile nöbetlerden sorumlu gerekli ve yeterli en az dokunun çıkarılmasının, fonksiyonel uygulama ile nöbetin yayılmasını engelleyecek en uygun kesinin yapılmasının ve her iki uygulamada da sağlam dokuların ve bağlantıların korunmasının sağlanmasıdır.

1- Resektiv girişimler

A- Non - leziyonel

a) temporal

b) ekstrasemporal (frontal, oksipital, pariyetal)

B- Leziyonel

a) fokal (düşük grade'li glioma, kortikal displazi, hamartoma, v.b.)

b- multi - fokal (hemisferektomi, multilober rezeksiyonlar)

2- Non - rezektif (fonksiyonel) girişimler

A- Korpus kallozotomi.

B- multipl subpial kortikal transeksiyonlar

IV- Rezektiv girişimde cerrahi uygulamanın yerinin ve boyutunun belirlenmesi:

1- epileptolojenik fenomenlerin belirlenmesi

A- Elektrofizyolojik

a) non - invaziv (video kaydı eşliğinde uzun inter-iktal ve iktal saçlı deri uyku-uyanıklık EEG'si)

b) invaziv (preoperatuar foramen ovale, sfenoidal, subdural ve intra- hemisferik inter- iktal, iktal EEG; peroperatuar kortikal EEG kayıtları)

B- yapısal görüntüleme

- BBT,MRG

C- Fonksiyonel görüntüleme

-SPCT,PET

2- Cerrahi girişime bağlı olası nörolojik ve/veya psikişik olumsuz gelişmelerin belirlenme testleri

A- Dil ve bellek fonksiyon kayıplarının önlenmesi için Wada testi, kortikal stimülasyonlar

B- Çeşitli bataryalarla psikolojik modalitelerin belirlenmesi

V- Epilepsi cerrahisinin sonuçlarının saptanması ve ameliyat öncesi nöro-psikolojik durumla ameliyat sonrası durumun objektif değerlendirilmesi.

CERRAHİ UYGULAMA SONUÇLARI

Epilepsi cerrahisi uygulanmış hastaların ameliyat sonrasında nöropsikiyatrik açıdan izlenmelerine devam edilir. Bu izleme hem epilepsi nöbetleri, hem de nöropsikiyatrik modaliteler bakımından yapılmaktadır. Ameliyat sonrası izleme sırasında, hastadaki nöbetler tam kesilmiş olsalar bile, başlanmış ilaç tedavisinin en az 1 yıl aynı dozda sürdürülmesi önerilmektedir⁽¹⁸⁾. Bu uygulama sonunda nöbetler tekrar başlamazlarsa, doz azaltılarak antiepileptik tedavinin 2-3 yıl daha devamı uygun bulunmaktadır⁽¹⁸⁾. Bütün bu süre içinde değişik lokalizasyonlu nöbetlerin belli nüks riski oranları bulunmakla birlikte, bu oranların yeni uygulama sonuçlarında giderek düşme eğiliminde olduğu dikkati çekmektedir⁽¹⁶⁾. Örneğin, 1986 ile 1990 yılları arasında gerçekleşmiş uygulamalarda nöbetlerin tam kesilmesi, temporal lobektomilerin %67.9'unda ve amigdalohippokampektomilerin %68.8'inde elde edilmiştir. Bu tam kesilmeler nöbetlerdeki kısmi azalmalar ile birlikte hesaplandığında, toplam her iki uygulama için başarılı olgu oranı %91'i geçmektedir⁽¹⁶⁾. Oysa 1985 yılından önce yapılmış limbik rezeksiyonlardan sonra nöbetlerin tam kesilme oranı %55.5'te kalmıştır⁽¹⁶⁾. 1986-1990 arasında yapılmış ameliyatlardan sonra nöbetlerin kesilme oranları ekstratemporal rezeksiyonlarda %45, hemisferektomilerde %67.4, multi-lober rezeksiyonlarda %45.2 ve korpus kallazotomilerde ise %7.6 olarak saptanmıştır⁽¹⁶⁾.

Bu cerrahi uygulamalardan sonra nöbetlerin yeterince azalmaması ya da aynen devam etmesi şeklinde olabilen başarısızlığın yanı sıra, düşük oranlarda da olsa, başka bazı nöropsikiyatrik komplikasyonlara da rastlanır. Ancak genellikle, nöbetlerin kesilmesine ya da azalmasına uyarak hastaların

yaşam kaliteleri yükselmektedir. Örneğin, periiktal agresif davranışı olan ve hiposeksüel yakınmaları bulunan mesial temporal epilepsili hastalarda bu yakınmalarda postoperatif iyileşme gözlenmektedir. Ancak, epilepsi cerrahisi uygulamasını izleyerek bazı postoperatif psikoz olguları da bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

SONUÇ

Özet olarak sunduğumuz bu özellikleri dikkate alındığında, epilepsi cerrahisinin, iyi seçilmiş olgularda ve gereği gibi uygulandığı zaman hastalar için önemli kazanımlar sağladığı anlaşılmaktadır. Yurdumuzda son yıllarda başlamış olan epilepsi cerrahisi uygulamalarının bu çağdaş gelişmelerden ve öncü ülkelerdeki bu deneyimlerden yararlanma şansı vardır. Bu şansın iyi kullanılacağını ve yakın yıllarda ülkemizde de epilepsi cerrahisi uygulamalarının ileri ülkeler düzeyinde ve daha çok sayıda gerçekleştirilebileceğini sanıyoruz. Bu cerrahi işlemlerde unutulmaması gereken bir husus, uygulamanın ekip çalışmasına dayalı başlatılıp sürdürülmesi gerçeğidir. Cerrahi adayları, ameliyat öncesinde bütün anamnestik, klinik ve paraklinik (radyolojik, elektrofizyolojik vb.) verilerinin tartışmalı incelemeleri yapılarak ekip tarafından belirlenmelidirler. Ayrıca, hastalara (ya da yakınlarına) girişimden önce, ameliyatın özellikleri, başarı şansı ve olası riskleri ayrıntılı ve anlaşılır bir biçimde anlatılarak aydınlatılmış onamları alınmalıdır.

Bütün bu özellikleri dikkate alındığında, epilepsi cerrahisi uygulama koşullarının (yapılaşma, teknik donanım, ekip oluşturma) standardizasyonunun sağlanması bir zorunluluktur. Bu konuda görev şekilsel olarak Sağlık Bakanlığı'na ait olmakla birlikte, Türk Tabipleri Birliği'nin ve Türk Epilepsi ile Savaş Derneği'nin belli sorumlulukları olduğu kanısındayım.

KAYNAKLAR

1. Gowers W.R. Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases. Reprint of the first American edition. 1885 (Art and Boeve Nijmegen, 1994; 255.
2. Wolf P. The History of Surgical Treatment of Epilepsy in Europe. In: Lüders H.O. Edit. Epilepsy Surgery, New York; Raven Press, 1992; 9-17.
3. Engel J. Jr. Historical Perspectives and Future Directions. In: Wyllie E. Edit. The Treatment of Epilepsy, Principles and Practice, Philadelphia/London; Lea and Febiger, 1993; 989-998.

4. Flanigin H.F. Hermann B.F., King D.W. Gallagher B.B. and Smith J.R. The History of Surgical treatment of Epilepsy in North America Prior to 1975. In: Lüders H.O. Edit. Epilepsy Surgery, New York; Raven Press, 1992; 19-35.
5. Engel J- Jr. Preface. In: Engel J-Jr. Edit. Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition. New York, Raven Press, 1993, XXV-XXVI.
6. Engel J.Jr. and Schewmon A. Who Should be Considered a surgical Candidata? In: Engel Jr. J. Edit. Surgical Treatment of the Epilepsies, Second Edition. New York, Raven Press 1993; 23-34.
7. Hauser W.A. and Kurland. The epidemiology of Epilepsy in Rochester-Minnesota 1935 through 1967. Epilepsia. 1975; 16:1-66.
8. Jüül-Jensen P. and Folspang. A Natural history of epileptic seizures. Epilepsia, 1983; 297-316.
9. Hauser W.A. Marc N.L. and Brust J.C.M. Prevalance of epilepsy in a black inner-city community; a selephone survey. Neurology 1986; 36: (Supply. 1) 108.
10. Rose S.W. Penry J.K. Markush R.E. et al. Prevalence of epilepsy in children. Epilepsia 1973; 14; 133-152.
11. Güvener A. Işık A. İlbars Z. Gelişen İ. Orta Anadolu Bölgesinde Epidemiyolojik, Klinik ve Sosyokültürel Yönleriyle Epilepsi Araştırması. T.Kl. Tıp Bil. Araş. Dergisi, 1990; 8: 151-159.
12. Annegers J.F. Hauser W.A. and Elveback L.R. Remission of seizures and relapse in patient with epilepsy. Epilepsia, 1979; 20:729-737.
13. Bronson L.O. and Wrannel. Long-term prognosis of 3 childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. Epilepsia; 1987: 28:324-330.
14. Sillanpää M. Children with epilepsy as adults: outcome after 30 years of follow-up Acta Paediatr. Scand. 1990; 79 (Suppl. 368): 1-78.
15. Gastaut H. Gastaut J.L., Concalves e Silva G.E. et al. Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing the classification of the International League Against Epilepsy-Epilepsia, 1975; 16: 457-461.
16. Engel J.Jr. Van Hess P.C., Rasmussen T.B. and Ojemann L.M. Outcome with Respect to epileptic Seizures. In: Engel J.Jr. Edit. Surgical Treatment of The Epilepsies. Second Edition. New York, Raven Press, 1993; 609-621.
17. Rainwater M.R., Ricker B.R., Kemkin NR. et al. Direct medical Costs. Savings with Epilepsy Surgery. Epilepsia, 1993; 34 (suppl. 2): 116.
18. Andermann P., Baurgeois B.F., Lepik IE., Djeman L.M. and Sherwin A.L. Postoperative Pharmacotherapy and Discontinuation of Antiepileptic Drugs. In: Engel J.Jr. Edit. Surgical Treatment of the Epilepsies. Second Edition. New York, Raven Press. 1993; 679-684.
19. Mace C. Trimble MR. Post-operative psychoses following epilepsy surgery. J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1991; 54: 639-644.
20. Genton P. Prévalance des épilepsies chirurgicales chez l'enfant: L'expérience du Centre Saint-Paull. In: Epilepsies graves pharmaco-résistantes de l'enfant, Paris, Hôtel Méridien Montparnasse; Résumé de Communication 3, 4, 5 Mars, 1996.