

Hipotalamik Hamartomlara Bağlı Dirençli Epilepside Cerrahi Tedavi

Gönül Güvenç¹

Özet

Hipotalamik hamartom (HH), normal nöronlar ve glial hücrelerin karışımından oluşan, nadir görülen, malign olmayan heterotopik bir gelişimsel malformasyondur. Tuber cinereum ve alt hipotalamus üzerinde gelişen bu lezyonlar genellikle erken puberte bulguları, tedaviye dirençli epilepsi sendromu veya yıkıcı davranışsal ve bilişsel bozulma nedeniyle tanı alır. Arka hipotalamustaki mammiller bölgeye yapışan hipotalamik hamartomlar, çoğu olguda antiepileptik ilaçlara dirençli olan ve gelastik nöbetlerle seyreden epilepsi ile ilişkilidir. İlaç-dirençli gelastik epilepsi erken tanı ve cerrahi tedavi gerektirir. Hipotalamik hamartomların özellikleri nedeniyle cerrahi tedavide rezeksiyon ve bağlantı kesme (disconnection) teknikleri öncelikli seçeneklerdir; bununla birlikte interstisyel radyocerrahi, stereotaktik radyofrekans termokoagülasyon ve manyetik rezonans rehberliğinde stereotaktik lazer termokoagülasyon gibi diğer minimal invaziv yaklaşımlar da değişken başarı oranlarıyla önerilmektedir. Bu yazı, epilepsi ile ilişkili hipotalamik hamartomlara genel bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

1. Giriş

Hipotalamik hamartomlar (HH), tuber cinereum ve alt hipotalamus üzerinde oluşan , neoplastik olmayan , merkezi sinir sisteminin nadir göç bozukluğunu temsil eden gelişimsel lezyonlardır. HH bir orta hat disrafi sendromudur. Normal nöronal doku elemanlarından oluşan, ektopik yerleşimli bir gri cevher kitlesidir. Histopatolojik olarak, bu gri cevher artıkları, heterotopik ve hiperplastik doku bölümleri olup,değişik boyutlarda bulunabilir. Tuber cinereum ve mamiller cisimciklerden kaynaklanarak, sap şeklinde veya bu alt hipotalamik bölgelere bir pedikülle bağlı, interpediküller

1 Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla/ Türkiye, drgonul35@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9382-8610

sisternaya uzanan kitle şeklinde görülebilirler. Nadiren kiazma önünde veya interpedinküler sisternada serbest olarak bulunabilirler. Sıklıkla tek başına, sporadik bulunmakla birlikte bazı olgularda , serebral ve ekstraserebral konjenital anomalilere eşlik edebilirler. Bazı olgularda ailesel geçiş de gösterilmiştir (1,2). HH'lar nadir görülen gelişimsel lezyonlardır. Prevelansı 1/50 000-100 000 olarak bildirilmektedir. Genellikle ilerleyici davranışsal veya zihinsel bozulma, erken ergenlik ve tedaviye dirençli epilepsi sendromu nedeniyle tespit edilirler. Epilepsi ilişkili HH insidansı tahmini 1/200 000 'dir. HH ilişkili dirençli epilepsi tipi jelaistik epilepsi tipidir. Arita ve arkadaşları, hipotalamik hamartomu sınıflandırarak intrahipotalamik ve parahipotalamik olmak üzere iki fenotip tanımladılar. Erken ergenliğin, intrahipotalamik fenotipde %86 oranında görüldüğünü , parahipotalamik fenotipde ise bu oranın %25 olduğunu, intrahipotalamik fenotipde epilepsi , gelişim bozukluğu dahil olmak üzere zihinsel gerilik ve psikiatrik bozuklukların daha sıklıkla görüldüğünü bildirdiler. Tipik olarak jelaistik nöbetler başlar ve ardından çoklu nöbetler gelişir. Dirençli nöbetlerle birlikte bilişsel ve davranışsal bozulma başlar (3,4).Parahipotalamik fenotipde , hamartom hipotalamus tabanına yapışır. 3. Ventrikül tabanına bir sapla asılıdır. Bu fenotip genellikle nöbet ve davranışsal bilişsel bozukluk olmadan erken ergenlikle ilişkilendirilir.

1.1.Patogenez

HH'nın lokalizasyonu gestasyonun birinci ayının sonunda, notokordun anterior nöroporunun kapandığı yer olan nöral aksın ventral yüzüdür. Bu dönemde faringeal hipofizin arkasında yerleşmiş olan, nöral aksın ventral yüzü iki harekete maruz kalır. Notokordun anterior ucundaki infundibulum ters döner, sonrasında mamiller resesin şekillenmesi ile notokordun anterior ucunun arkasından katlanarak, nöral aksın ventral yüzü posteriora yer değiştirir. HH'un, bu yer değiştirme ve katlanma sırasında oluştuğu bildirilmektedir. Gestasyonun aynı embriyolojik zamanında oluştuğu kabul edilen, korpus kallosum defektleri ve optik malformasyonları bu görüşü destekler niteliktedir (5).

HH'a bağlı erken ergenliğin patogenezi halen anlaşılabilmiş değildir. Olası mekanizmalar ; (i) hamartomun mekanik etkisi, (ii) nöronal ara bağlantıları, (iii) bağımsız nöroendokrin ünite gibi işlev görmesi olarak sıralanabilir (6). Literatüre göre; HH'lar bağımsız nöroendokrin ünite gibi davranırlar. Bu teoriyi destekleyen bulgular şöyle sıralanabilir ; 1. İmmunfloresan yöntemle HH'da diğer beyin bölgelerinden daha yüksek miktarda LH-RH bulunduğu gösterilmiştir, 2-HH'lu hastaların BOS'unda yüksek seviyede LH-RH gösterilmiştir, 3- Progestrecon tedavisi ile serum testosteron seviyelerinin

düşmesine rağmen FSH ve LH seviyelerinin yüksek kaldığı bildirilmiştir, 4-Santral tip erken ergenlikte LH-RH stimülasyonuna pubertal cevap alınmasıdır. Mekanik etki görüşüne göre, teorik olarak orta derecede bir bası posterior hipotalamusu stimüle edebilir ve büyüme hormonu üretimi üzerindeki fizyolojik inhibisyonu ortadan kaldırabilir. Bazı histopatolojik çalışmalarda, hamartom içindeki nöronların nörotransmitterler aracılığı ile median eminensi stimüle edebileceği öne sürülmektedir (7).

Diğer bir sorun HH'lu hastalarda bilişsel , duygusal ve davranışsal bozukluğun nasıl geliştiğidir. Zihinsel işlevişi inceleyen üç çalışmada sırasıyla, %15,4, %34,7 ve %40 oranlarında bozukluk olduğu bildirilmektedir. Hafıza bozukluğu, dikkat bozukluğu, hiperaktivite, duygusal ve davranışsal eksiklikler, öfke kontrol sorunları ve saldırganlık görülebilmektedir. Ayrıca erken ergenlik, dirençli nöbetler ve alınan antiepileptik ilaç sayısı da bilişsel becerileri etkilemektedir (8,9,10).

1.2.Radyoloji

Günümüzde Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) en sık kullanılan tanı yöntemleridir. Hamartomun BBT'de görünür ve tanınır olabilmesi, tamamen boyutuna bağlıdır, çünkü kontrast tutmazlar. BBT'de ventriküler sistemde ve çevre sisternal yapılarda itilme, çekilme ve obliterasyonlar indirekt bulgu olarak görülebilir. Direkt grafilerde ise sadece hamartoma özgü olmayan dorsum sella erozyonu gibi bulgular tespit edilebilir (11,12).

HH'un radyolojik tanısında MRG altın standart tanı yöntemidir. 1988'de Hahn ve arkadaşları, T2 ağırlıklı sagittal MR görüntülerinin, lezyonu çevreleyen gri maddeden ayırmada BT'den üstün olduğunu, T1 görüntülerde gri maddeyle izointens olduğundan, diğer hipotalamik tümöral lezyonlardan dışlanması ve tespitinde tercih edilecek en iyi görüntüleme metodu olduğunu vurguladılar (13). Özellikle T1 ağırlıklı sagittal ve koronal kesitler, lezyon ve çevre doku ile olan ilişkisini ortaya koyar. Hipotalamusda kontrast tutmayan , T1 ağırlıklı kesitlerde izointens, T2'de izo-hafif hiperintens lezyon görünümü HH'lar için tipiktir. Diğer bir tipik bulgu zaman içinde boyutlarında değişiklik olmamasıdır. Bu özellik kraniofaringioma, hipotalamik kiazmatik gliom, germinom gibi bu bölgenin tümöral lezyonlarından ayırdilmesini kolaylaştırır. FLAIR sekansında, FSE T2 ağırlıklı görüntülere göre daha belirgin hiperintens görünüm olması HH lehine bir bulgudur. Hipotalamik hamartomlar, normal hipotalamik gri madde ve bitişik myelinli lif demetlerinden kolayca ayırt edilebilir. İnce kesit T2 ağırlıklı görüntüleme ve MR spektroskopisi, normal gri maddeye kıyasla

nöronal yoğunluğun azaldığını ve göreceli gliozisin arttığını göstermektedir (14). Freeman ve arkadaşlarının MRG çalışmalarında , normal gri cevhere kıyasla HH'lar T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (%93), T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens (%74) ve MR spektroskopide N-asetil aspartat içeriğinin azalmış ve miyoinozitol içeriğinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada,MRG'de şüpheli epileptik öneme sahip ilişkili bulgular arasında, ön temporal beyaz cevher sinyal yoğunluğu anormallikleri (%16) ve araknoid kistler (%6) yer alıyordu. Kortikal gelişim malformasyonlar iki olguda saptanırken, hipokampal skleroz saptanmadı. Olguların %97'sinde hamartomun intrahipotalamik uzantısı olduğu görüldü (15).

1.3.Epilepsi ilişkili hipotalamik hamartomlar

Tipik olarak HH'un doğru tanısı uzun yıllar sürer. Klinik olarak bir çok olgu, erken ergenlik ve jelaistik epilepsi tablosu ile başvurur. Çocuk doktorlarına başvuran ebeveynler için, çocuklarında görülen jelaistik nöbetlerin farkedilmesi zor olabilir. Bu olgulara mutlu bebek sendromu, gastroösofageal tik nöbetleri şeklinde yanlış tanı konulabilir. Gecikmiş tanı , kognitif ve psikiatrik bozuklukların artışına neden olabilir. Gascon ve Lambrosso, gülme nöbetleri olan 10 vakayı incelediler. Yaygın nörolojik hastalık sırasında veya demans sürecinin bir ifadesi olarak ortaya çıkabilen patolojik gülme ile doğası gereği epileptik olarak adlandırılan iktal ve postiktal gülme arasındaki ayrımı yaptılar. Deşarjlardan sorumlu lezyonların, farklı konumlarıyla korele görünen klinik ve EEG özelliklerine dikkat çektiler. Gasco ve Lombrosso bazı kriterler tanımladılar. Bu kriterlere göre nöbetler ; 1. Stereotipik olmalı, 2. Dışarıdan herhangi bir kolaylaştırıcı faktör olmamalı, 3. İktal ve interiktal EEG'de nöbete ait bulgular olmalı, 5. Patolojik gülmeye ait diğer sebepler olmamalıdır (16).

HH'da görülen jelaistik nöbetler, hayatın en erken döneminde görülür, genellikle doğumdan kısa bir süre sonra başlar. Jelaistik epilepside atak sırasında çocuğun o anda yaptığı aktivite birden durur, tek taraflı yada iki taraflı olarak bukkal klonik hareketlerin eşlik ettiği gülme sesleri çıkarır. Kısa süreli olarak yüzde buruşma, ekşime görüntüsü oluşturan palpebral ve oküler kasılmaları olur. Nadiren jeneralize nöbetler bu atakları izleyebilir. Bu tip nöbetlerin sıklığı günde 30-40 defaya ulaşabilir (17,18). Gülme pek çok nöral yapının katıldığı, çok karışık bir fenomendir. Jelaistik epilepsi hem hipotalamik hamartomlarda hem de frontotemporal lezyonlarda görülebilir. Mamiller bölgenin kompresyonu, hamartomun içindeki nöronlarla limbik sistem arası ara bağlantılar, limbik sistem yoluyla medio-basal temporal yapıların eksitasyonu patofizyolojiyi açıklamak için öne sürülen hipotezlerdir. Stereotaktik yöntemle hamartom içine yerleştirilen derinlik elektrotlarından

elde edilen iktal EEG kayıtları ve bu bölgenin stimülasyonu ile elde edilen bulgular jelastik nöbetlerin hamartomdan kaynaklandığı göstermektedir. Hamartomlarda intrinsek epileptogenesite olmasına rağmen , skalp EEG'lerinde diken yavaş dalga komplekslerinin tespit edilmesi yani sekonder epileptogenezisi, Morrell tarafından öne sürülen 3 evreli teori ile açıklamak mümkündür (19).

Hipotalamik hamartomdan alınan iktal EEG kayıtları, jelastik nöbetlerin epileptik kaynağının hamartomun kendisinde olduğunu göstermektedir. Bu nedenle HH'ı hedefleyen cerrahi tekniklerdeki son gelişmeler , nöbet kontrolünde dramatik iyileşmelere yol açmıştır ve bu da jelastik nöbetlerin HH içinde ortaya çıktığı hipotezini doğrulamaktadır. Barrow Nöroloji Enstitüsü 2005 yılında , HH'ların elektrofizyolojik özellikleri üzerine bir rapor yayınladılar. GABA aracılığı ile uyarımın, HH lezyonlarında epileptogeneze katkıda bulunduğunu öne süren bir hücrel model önerdiler (20). Striano ve arkadaşlarına göre , genellikle erken bebeklikte başlayan jelastik nöbetlerin HH'un en belirgin belirtisi olduğu, bu nöbet tipinin doğrudan hamartom tarafından üretildiği ve anatomofonksiyonel organizasyonu nedeniyle intrinsek olarak epileptojen olduğu, epileptogenezisin evrimi sırasında muhtemelen ikincil epileptogenez mekanizmalardan kaynaklanan fokal veya jeneralize diğer tipde nöbetler ortaya çıktığıdır. Bununla birlikte, sendromun klinik bulgusu ve şiddeti , fokal dirençli epilepsiden şiddetli bilişsel ve davranışsal bozukluklara yol açan ilerleyici ansefalopatiye kadar değişmekle birlikte hamartomun boyut ve yapışma yerine bağlı olduğudur. Bu durumun potansiyel olarak felaketle sonuçlanabilecek evrimini tersine çevirmek için erken şüphe, zamanında tanı ve uygun tedavinin zorunlu olduğudur (21,22).

Hipotalamik lezyon ile farklı tipdeki nöbetler arasındaki ilişkiler ise hala gizemini korumaktadır. Hipotalamik hamartomun intrinsek epileptojenitesinin keşfi, sıklıkla ilerleyici epileptik ensefalopatiye kadar ortaya çıkan, ilişkili klinik sendromun anlaşılmasında yeni bir dönemi işaret etti. Scholly ve arkadaşları, HH ile neokorteks arasında olası " kindling benzeri " ilişkiler veya yaygın epileptogenez ile dinamik iktal ağ organizasyonu varlığını , ikincil epileptogenez varlığına rağmen , epileptojenik alanın hamartoma ile sınırlı kalabileceği ve bu nedenle erken cerrahinin pragmatik olarak ilk tedavi adımı olması gerektiğini savundular(23).

1.4.Cerrahi tedavi

Hipotalamik hamartomların ve sebep olduğu bozuklukların tedavisi, günümüzde halen tartışmalı olmakla birlikte , jelastik epilepsi ile ortaya çıkan hamartomlarda antiepileptik tedavi ile nöbet kontrolü zordur. Olguların

çoğu ilaca dirençli olduğu için çok sayıda cerrahi yaklaşım geliştirilmiştir. İlk tanımlanan cerrahi yaklaşım, pterional, subfrontal veya subtemporal yollarla cerrahi rezeksiyondur. Bu teknikler için ciddi komplikasyonlar belirtilmesine rağmen etkinlikleri kanıtlanmış cerrahilerdir.

Valduezza ve arkadaşları hipotalamik hamartomları, en uygun tedavi yöntemini belirlemek ve riskleri minimuma indirmek için, literatürde tanımlanan 36 vaka ve kendi 6 vakalarından elde edilen topografik ve klinik verilere dayanarak 4 tipe ayıran sınıflama tanımladılar (Tablo 1).

Tablo 1: Hipotalamik hamartomların yerleşim yerine göre, Valduezza sınıflaması

Tip	Boyut	Şekil	Lokalizasyon	3.Ventrikül distorsiyon	Klinik
Tip 1a	Küçük veya orta	Pedinküllü (saplı)	Tuber cinereum tutunur	yok	Asemptomatik yada erken ergenlik (epilepsi görülmez)
Tip 1b	Küçük veya orta	Pedinküllü	Tuber cinereum ile mamiller cisim arasında tutunur	yok	Asemptomatik yada erken ergenlik (epilepsi görülmez)
Tip 2a	1,5 cm'den büyük	Pedinkülsüz (sapsız)	Tuber cinereum ve mamiller cisimlere yaygın yapışık	yok	Jelastik epilepsi, bilişsel ve davranışsal bozukluk (erken puberte görülebilir)
Tip 2b	1,5 cm'den büyük	Pedinkülsüz	Tuber cinereum ve mamiller cisimlere yaygın yapışık	var	Jelastik epilepsi, bilişsel ve davranışsal bozukluk (erken puberte görülebilir)

Tip 1a ve 1b hamartomlar; genellikle küçük veya orta boyutta lezyonlar, çoğu pedinküllü. Tip 1a tuber cinereum yapışık, Tip 1 b tuber cinereumla mamiller cisim arasında, nadiren mamiller cisime yapışık yer alır. Hipotalamus yapısını genellikle bozmamışlardır. Klinik olarak olgular asemptomatik olabilir yada erken puberte görülebilir. Bu tipde jelastik nöbetler ve davranış bozukluğu görülmez. Bu olgularda tedavinin amacı erken pubertenin yarattığı sorunları ortadan kaldırmak olup LHRH analoglarının kullanılması gibi tıbbi tedaviler uygulanır. Ancak uzun süreli tıbbi tedaviden kaçınmak amacıyla cerrahi yapılabilir.

Tip 2 hamartomlarda klinik daha ağırdır. Hamartomlar 1,5 cm den büyüktür. Tuber cinereum ve mamiller cisimciklere daha yaygın yapışiktır.

Tip 2 a'da bazal hipotalamus distorsiyonu yoktur, 2b'lerde 3. Ventrikül distorsiyonu görülür. Tip 2 hasta grubunda jelastik epileptik tablo ve belirgin ilerleyici mental , davranış bozuklukları vardır. Erken puberte sık olmamakla birlikte görülebilir. Bu grupta tedavinin amacı epileptik aktiviteyi kontrol etmek ve davranış bozukluklarını düzeltmektir. Dirençli epilepsinin tedavisi için cerrahi tedavi gereklidir. Valdueza'ya göre cerrahi yaklaşımın , büyük ve geniş tabanlı olanlar dahil olmak üzere belirli vakalarda gerçekçi bir alternatif olduğu sonucuna vardıklarıdır (24).

Cerrahi yaklaşım yolu olarak transkallozal, interfornisiel, transkallozal, subfornisiel veya transsylvian yaklaşımlar kullanılır. Bu yaklaşımlar ile lezyona ulaşıldıktan sonra lezyonektomi yada bazı ekollerde lezyonun çevre dokularla bağlantısı kesilerek diskonneksiyon cerrahisi uygulanmaktadır (25). Hipotalamik hamartom kaynaklı nöbetleri olan hastalarda, olumlu nöbet sonuçları elde etmek zordur. Ou Y ve arkadaşları, HH'lu hastaların rezeksiyon sonrası sonuçlarını analiz ettiler. Transkallozal interfornisiel yaklaşımı kullanılarak, doğrudan rezeksiyon uygulanan 159 hastayı incelediler. Bir yıl sonra, hastaların %88,4'ü jelastik nöbetsizdi, bu sayı beş yıldan sonra %89'a ulaştı. Otörler, çoğu hastanın ameliyattan sonra davranışları, okul performansı ve zekalarının etkilenmediğini, rezeksiyonun etkili ve güvenli bir yaklaşım olduğunu, hamartomun mümkün olduğunca tamamen çıkarılması gerektiğini, ameliyattan sonra uzun süreli genel nöbetsiz veya jelastik nöbetsiz bir duruma ulaşmak için uzun süre antiepileptik tedavi almaları gerektiğini vurguladılar (26). Rosenfeld ve arkadaşları, HH rezeksiyonu için 5 olguda uyguladıkları transkallozal yaklaşım deneyimlerinin sonuçlarını bildirdiler. Tüm hastalara tam veya tama yakın eksizyonu ile herhangi bir olumsuz nörolojik, psikolojik veya görsel sekelle sonuçlanmadan başarıyla gerçekleştirdiğini , iki hastada geçici diabetes insipidus geliştiğini, beş olguda da nöbet kontrolünün sağlandığını bildirdiler (27).

Hipotalamik hamartomlarda, dirençli jelastik nöbetlerin tedavisinde , stereotaktik termokoagülasyon veya Gama Knife radyocerrahisinin etkili olduğu bildirilmektedir. Bazı olgularda, hamartomun mamillotalamik yoldan doğrudan cerrahi rezeksiyonu ile bağlantısının kesilmesi sonucu, bilişsel fonksiyonlarda bozulma olmaksızın jelastik nöbetlerin kaybolduğu bildirilmektedir. Hipotalamik yapıları ve talamusun dorsomedial çekirdeğini birbirine bağlayan liflerin , HH'dan kaynaklanan jelastik nöbetlerin yayılımında rol oynamadığı, hamartom ile mamiller cisim arasındaki bağlantının kesilmesinin tek başına etkili olduğu vurgulanmaktadır (28).

Hipotalamik hamartomlar için, son zamanlarda açık mikrosirürjikal tedaviye alternatif tedaviler önerilmiştir. Bu alternatif tekniklerin, etkinlik ve

güvenliğini karşılaştıran bir çalışmalar mevcuttur. Hamartomun, transkallosal veya transventriküler yaklaşımla açık rezeksiyonu veya bağlantısının kesilmesi iyi epileptojenik kontrol sağlar, ancak %30'a varan yüksek komplikasyon oranı endikasyonlarını sınırlar. Pür sisternal pedinküllü formlu hamartomlar, açık pterional kraniyotomiye uygundur. Ancak diğer tip hamartomlarda nörolojik, endokrin, davranışsal ve bilişsel komplikasyonların üstesinden gelmek için farklı alternatif tedaviler geliştirilmiştir. Robot rehberliğinde stereo-endoskopi yoluyla lazer ve radyofrekanslı (RF) termokoagülasyona dayalı bağlantı kesilmesi, açık mikrosirürjikal rezeksiyon ve stereotaktik radyocerrahiye alternatif olarak önerilmektedir. Bourdillon ve arkadaşları, stereo-endoskopik transventriküler yolla çoklu lazer veya RF ile potansiyel olarak karmaşık bir yapışma bölgesinin, güvenli ve tam ayrılmasını sağlayarak , %78 nöbet kontrolü sağlandığını, komplikasyon oranının %8 olduğunu bildirdiler. Bu tedavi özellikle, izole jelaistik nöbetleri ve saf intraventrüküler hamartomları olan hastalarda etkiliydi. Stereotaktik radyocerrahinin, yaklaşık %60 nöbet kontrolü ve çok düşük komplikasyon oranı ile açık mikrocerrahiden daha güvenli olduğunu, stereotaktik termokoagülasyonun ise %71 nöbetsizlik ve %2 kalıcı komplikasyon ile ilginç sonuçlar gösterdiğini sundular. Stereotaktik lazer interstisyel termoterapide, kalıcı komplikasyon oranını düşürmek için , fonksiyonel MRG'de gösterilebilen , hamartomdaki yalnızca başlangıç bölgesini hedeflemenin önemli bir nokta olduğu belirtilmektedir (29).

Regis ve arkadaşları, HH'lu 60 olguya gama knife surgery (GKS) ile tedavi ettiler ve üç yıllık takip sonuçlarını sundular. Bu çalışmanın, GKS'nin mikrosirürjikal rezeksiyon kadar etkili ve çok daha güvenli olduğunu gösterdiğini, GKS'in ayrıca radyo frekans lezyonlaması veya uyarımıyla ilgili vasküler riskten kaçınmayı sağladığını belirtmektedirler. Ancak radyocerrahinin dezavantajı etkisinin gecikmeli olmasıdır. GKS'in etkinliğinin değerlendirilebilmesi için daha uzun süreli takip zorunludur (30). Tedavi yöntemleri bazı komplikasyonlara neden olabilir. Cerrahi rezeksiyon yöntemlerinde en sık görülen komplikasyonlar ; Diabetes insipidus, menenjit, iskemik felç, enfeksiyon, kanama, kısa süreli hafıza bozukluğudur. Komplikasyonlara rağmen , cerrahi rezeksiyonla potansiyel olarak nöbet sıklığında %90 oranında bir azalma sağlayabilir. Bu oran gama knife radyocerrahide %40, radyofrekans termoablasyonda hastaların %71'inde nöbet kontrolü sağlarken, lazer ablasyonda %67 dolayındadır.

1.5.Sonuç

Hipotalamik hamartomlar benign lezyonlardır. Ebeveynler, bu lezyonların herhangi bir malignite potansiyeli taşımadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

GnRH agonistleri yeterli yaşa kadar erken ergenliği engeller. Antiepileptik ilaçlar genellikle jelatik nöbetleri kontrol etmez veya iyileştiremez. Antiepileptik ilaç ve doz miktarında artış, büyük boyutlu hamartomlar, çok erken yaş nöbet başlangıcı, dirençli sık nöbetler daha fazla bilişsel bozulmaya zemin hazırlar. Dirençli nöbetleri kontrol altına almak için, erken invaziv tedaviler en uygun seçenektir ve önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Valdueza JM, Cristante L, Dammann O, Bentele K, Vortmeyer A, Saege W, Padberg B, Freitag J, Herrmann HD. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery*. 1994 Jun;34(6):949-58; discussion 958. doi: 10.1227/00006123-199406000-00001. PMID: 8084405.
2. Dammann O, Commentz JC, Valdueza JM, Cristante L, Bentele KH. Gelastische Epilepsie und Pubertas praecox bei Hamartom des Hypothalamus [Gelastic epilepsy and precocious puberty in hamartoma of the hypothalamus]. *Klin Padiatr*. 1991 Nov-Dec;203(6):439-47. German. doi: 10.1055/s-2007-1025470. PMID: 1758147.
3. Arita K, Kurisu K, Kiura Y, Iida K, Otsubo H. Hypothalamic hamartoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005 May;45(5):221-31. doi: 10.2176/nmc.45.221. PMID: 15914961.
4. Kerrigan JF, Ng YT, Chung S, Reigate HL. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol*. 2005 Jun;12(2):119-31. doi: 10.1016/j.spen.2005.04.002. PMID: 16114178.
5. Diebler C, Ponsot G. Hamartomas of the tuber cinereum. *Neuroradiology*. 1983;25(2):93-101. doi: 10.1007/BF00333299. PMID: 6877591.
6. Judge DM, Kulin HE, Page R, Santen R, Trapukdi S. Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty. *N Engl J Med*. 1977 Jan 6;296(1):7-10. doi: 10.1056/NEJM197701062960102. PMID: 318592.
7. Mahachoklertwattana P, Kaplan SL, Grumbach MM. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Jul;77(1):118-24. doi: 10.1210/jcem.77.1.8325933. PMID: 8325933.
8. Ali S, Moriarty J, Mullatti N, David A. Psychiatric comorbidity in adult patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsy Behav*. 2006 Aug;9(1):111-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.03.016. Epub 2006 May 11. PMID: 16697263.
9. Prigatano GP, Wethe JV, Gray JA, Wang N, Chung S, Ng YT, Prenger E, Kerrigan JF. Intellectual functioning in presurgical patients with hypothalamic hamartoma and refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13(1):149-55. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.02.016. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18375185.
10. Quiske A, Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Schulze-Bonhage A. Cognitive functions in juvenile and adult patients with gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia*. 2006 Jan;47(1):153-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00381.x. PMID: 16417543.

11. Robben SG, Tanghe HL, Drop SL. Hypothalamic hamartoma. *J Belge Radiol.* 1994 Oct;77(5):221. PMID: 7961378.
12. Lona Soto A, Takahashi M, Yamashita Y, Sakamoto Y, Shinzato J, Yoshizumi K. MRI findings of hypothalamic hamartoma: report of five cases and review of the literature. *Comput Med Imaging Graph.* 1991 Nov-Dec;15(6):415-21. doi: 10.1016/0895-6111(91)90169-v. PMID: 1773414.
13. Hahn FJ, Leibrock LG, Huseman CA, Makos MM. The MR appearance of hypothalamic hamartoma. *Neuroradiology.* 1988;30(1):65-8. doi: 10.1007/BF00341946. PMID: 3357570.
14. Wakai S, Nikaido K, Nihira H, Kawamoto Y, Hayasaka H. Gelastic seizure with hypothalamic hamartoma: proton magnetic resonance spectrometry and ictal electroencephalographic findings in a 4-year-old girl. *J Child Neurol.* 2002 Jan;17(1):44-6. doi: 10.1177/088307380201700111. PMID: 11913570.
15. Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM, Kean MJ, Rosenfeld JV, Jackson GD, Berkovic SF, Harvey AS. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Mar;25(3):450-62. PMID: 15037472; PMCID: PMC8158567.
16. Gascon GG, Lombroso CT. Epileptic (gelastic) laughter. *Epilepsia.* 1971 Mar;12(1):63-76. doi: 10.1111/j.1528-1157.1971.tb03916.x. PMID: 5282883.
17. Mori K. Precocious puberty with fits of laughter and a large cystic mass in the third ventricle. Case report. *Nihon Geka Hokan.* 1969 Sep 1;38(5):800-4. PMID: 5389518.
18. Dammann O, Commentz JC, Valdueza JM, Christante L, Bentele KH. Gelastische Epilepsie und Pubertas praecox bei Hamartom des Hypothalamus [Gelastic epilepsy and precocious puberty in hamartoma of the hypothalamus]. *Klin Padiatr.* 1991 Nov-Dec;203(6):439-47. German. doi: 10.1055/s-2007-1025470. PMID: 1758147.
19. Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *J Clin Neurophysiol.* 1989 Jul;6(3):227-75. doi: 10.1097/00004691-198907000-00002. PMID: 2503538.
20. Wu J, Gao M, Shen JX, Qiu SF, Kerrigan JF. Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS Neurosci Ther.* 2015 Feb;21(2):104-11. doi: 10.1111/cns.12348. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25495642; PMCID: PMC4303488.
21. Striano S, Striano P. Clinical features and evolution of the gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome. *Epilepsia.* 2017 Jun;58 Suppl 2:12-15. doi: 10.1111/epi.13753. PMID: 28591476.

22. Munari C, Kahane P, Francione S, Hoffmann D, Tassi L, Cusmai R, Vigeveno F, Pasquier B, Betti OO. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995 Sep;95(3):154-60. doi: 10.1016/0013-4694(95)00063-5. PMID: 7555906.
23. Scholly J, Staack AM, Kahane P, Scavarda D, Régis J, Hirsch E, Bartolomei F. Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia.* 2017 Jun;58 Suppl 2:32-40. doi: 10.1111/cpi.13755. PMID: 28591482.
24. Valduca JM, Cristante L, Dammann O, Bentele K, Vortmeyer A, Saege W, Padberg B, Freitag J, Herrmann HD. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery.* 1994 Jun;34(6):949-58; discussion 958. doi: 10.1227/00006123-199406000-00001. PMID: 8084405.
25. Udayakumaran S, Ayiramuthu P, Panikar D. Extradural temporopolar approach for parahypothalamic hypothalamic hamartoma and use of posterior communicating artery as resection margin pointer. *Childs Nerv Syst.* 2015 Apr;31(4):603-8. doi: 10.1007/s00381-015-2631-8. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25700614.
26. Ou Y, Yuan J, Li C. Direct resection is a safe and effective strategy to control seizures in patients with hypothalamic hamartoma. *Sci Rep.* 2024 Jun 6;14(1):13001. doi: 10.1038/s41598-024-63480-3. PMID: 38844500; PMCID: PMC11156988.
27. Rosenfeld JV, Harvey AS, Wrennall J, Zacharin M, Berkovic SF. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas, with control of seizures, in children with gelastic epilepsy. *Neurosurgery.* 2001 Jan;48(1):108-18. doi: 10.1097/00006123-200101000-00019. PMID: 11152336.
28. Eguchi S, Aihara Y, Chiba K, Kawamata T. Selective surgical mamillo-thalamic tract disconnection in hypothalamic hamartoma results in complete disappearance of gelastic seizures. *Childs Nerv Syst.* 2023 May;39(5):1303-1307. doi: 10.1007/s00381-023-05921-4. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36941482.
29. Bourdillon P, Ferrand-Sorbet S, Apra C, Chipaux M, Raffo E, Rosenberg S, Bulteau C, Dorison N, Bekaert O, Dinkelacker V, Le Guérinel C, Fohlen M, Dorfmueller G. Surgical treatment of hypothalamic hamartomas. *Neurosurg Rev.* 2021 Apr;44(2):753-762. doi: 10.1007/s10143-020-01298-z. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32318922.
30. Régis J, Scavarda D, Tamura M, Nagayi M, Villeneuve N, Bartolomei F, Bruc T, Dafonseca D, Chauvel P. Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Childs Nerv Syst.* 2006 Aug;22(8):881-95. doi: 10.1007/s00381-006-0139-y. Epub 2006 Jun 29. PMID: 16807727.