

Mehmet KARAGÜLLE

DOKTORA TEZİ

2024-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

JENERALİZE EPİLEPSİLİ HASTALARDA
SEREBELLUM LOBÜLLERİNİN MORFOLOJİK
ANALİZİ

Mehmet KARAGÜLLE

DOKTORA TEZİ

2024-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**JENERALİZE EPİLEPSİLİ HASTALARDA
SEREBELLUM LOBÜLLERİNİN MORFOLOJİK
ANALİZİ**

Mehmet KARAGÜLLE

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2024-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Anatomi Anabilim Dalı Anatomi programında doktora tezi olarak kabul edilmiştir. 18/07/2024

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.D.

Üye : Prof. Dr. Fatoş BELGİN YILDIRIM
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.D.

Üye : Prof. Dr. Kamil KARAALİ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D.

Üye : Prof. Dr. L. Bikem SÜZEN
Antalya Bilim Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi
Temel Tıp Bilimleri Bölümü

Üye : Doç Dr. Seda ARSLAN
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi A.D.

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK 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 beyan ederim.

Mehmet KARAGÜLLE

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK

İmza

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde ve tez sürecimin her aşamasında yanımda olan ve desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle bana ilham kaynağı olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Nigar KELEŞ ÇELİK'e,

Yüksek lisans eğitimimde danışmanlığımı yapan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübeleriyle beni aydınlatan ve manevi destekçim olan, bilgilerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. L. Bikem SÜZEN'e,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım kıymetli hocalarım, Prof. Dr. Nurettin OĞUZ'a, Prof. Dr. Muzaffer SİNDEL'e, Prof. Dr. Levent SARIKÇIOĞLU'na, Prof. Dr. Fatoş BELGİN YILDIRIM'a, Prof. Dr. Umut ÖZSOY'a ve Doç. Dr. Arzu HİZAY'a, anatomi anabilim dalında ki tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Funda SARIGÜL'e,

Tez çalışmam boyunca katkılarını ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Kamil KARAALİ ve Prof. Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN hocalarıma,

Lisans eğitimim boyunca bana anatomiye sevdiren hocalarım Prof. Dr. Soner ALBAY'a ve Dr. Öğr. Üyesi Büşra CANDAN'a,

Eğitimim boyunca her zaman katkı ve desteğini esirgemeyen iş arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Menekşe CENGİZ'e

Yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca her konuda bana yol gösteren Sağlık Bilimleri Enstitüsü personellerine ve Burhan ÇAKMAZ'a,

Eğitim hayatım boyunca yanımda olan, tezimi yazarken en büyük destekçim olan eşim Betül'e, canım kızım Alya'ya ve aileme,

Sonsuz sevgi ve teşekkürü bir borç bilir, saygılarımı sunarım.

ÖZET

Amaç: Jeneralize epilepside meydana gelen kortikal nöronlardaki aşırı deşarjın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Cerebellum inhibitör etkileri ön planda olan bir yapıdır. Jeneralize epilepside cerebellum'da meydana gelebilecek hacimsel kayıpların bu deşarjların oluşum mekanizmasında etkili olabileceği hipotezi ile; çalışmamızda jeneralize epilepsili hastaların cerebellum lobüllerinin detaylı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamızı; yaş aralığı 49-79 olan 40 jeneralize epilepsili hasta (20 erkek, 20 kadın) ve 40 sağlıklı bireye ait (20 erkek, 20 kadın), retrospektif olarak elde edilen T1 MP-RAGE sekansındaki manyetik rezonans görüntüleri üzerinde yaptık. Cerebellum lobüllerinin hacmi otomatik bir segmentasyon programı olan VolBrain programı ile yapılmıştır. Hacim hesaplamalarına ek olarak 3 boyutlu olarak ITK-SNAP programı ile görselleştirildi.

Bulgular: Jeneralize epilepsili hastaların kontrol grubuna göre total cerebellum hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Cerebellum'un lobüler analizleri değerlendirildiğinde; lobül III, lobül IV, lobül VIIA (lobül crus I, lobüle crus II), lobül VIIIA, lobül VIIIB, lobül IX ve lobül X hacimleri jeneralize epilepsili hastalarda kontrol grubuna göre daha küçüktü ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucuna göre jeneralize epilepsili hastalarda cerebellum hacimlerinin kontrol grubuna göre daha küçük olduğu tespit edildi. Cerebellum'un total ve lobüler hacminde görülen bu azalma çalışmamızın hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: jeneralize epilepsi, cerebellum, hacim, 3 boyutlu değerlendirme, cerebellum morfolojisi

ABSTRACT

Objective: The main reason of excessive discharge in cortical neurons occurring in generalized epilepsy is not fully known. The cerebellum is a structure with prominent inhibitory effects. Based on the hypothesis that volumetric losses that may occur in the cerebellum in generalized epilepsy may be effective in the formation mechanism of respective discharges; our study aimed to evaluate the cerebellum lobules of patients with generalized epilepsy in detail.

Method: We conducted our study on magnetic resonance images in T1 MP-RAGE sequences obtained retrospectively from 40 patients with generalized epilepsy (20 males, 20 females) and 40 healthy individuals (20 males, 20 females) aged between 49 and 79. The volume of the cerebellum lobules was calculated using the VolBrain software which is an automatic segmentation program. In addition to volume calculations, results were visualized in 3D with the ITK-SNAP software.

Results: Statistically, cerebellum volumes of patients with generalized epilepsy were significantly smaller than those of the control group ($p < 0.05$). Similarly, according to the lobular analysis of the cerebellum, the volumes of lobule III, lobule IV, lobule VIIA (lobule crus I and lobule crus II), lobule VIIIA, lobule VIIIB, lobule IX and lobule X were significantly smaller in patients with generalized epilepsy than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of our study, cerebellum volumes were found to be smaller in patients with generalized epilepsy than in the control group. The decrease seen in the volume of the cerebellum supports the hypothesis of our study.

Key words: generalized epilepsy, cerebellum, volume, 3D evaluation, cerebellum morphology

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Epilepsi Tanımı ve Tarihçesi	2
2.1.2. Epilepsi Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Epilepsi Etiyolojisi ve Sınıflandırması	4
2.2. Cerebellum	6
2.2.1. Cerebellum'un Gelişimi	6
2.2.2. Cerebellum Hakkında Genel Bilgiler	7
2.2.3. Cerebellum'un Dış Yapısı	8
2.2.4. Cerebellum Lobları ve Lobülleri	10
2.2.5. Pedunculus cerebellaris	13
2.2.6. Cerebellum'un İç Yapısı	14
2.2.7. Cerebellum'un Fonksiyonel Anatomisi	18
2.2.8. Cerebellum'un Damarları	20
2.2.9. Cerebellum'un Fonksiyonel Önemi	21
2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve VolBrain	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. Grupların Oluşturulması	26
3.2. MRG Protokolü	27
3.3. İstatistiksel Analiz	36

4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	62



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	ILAE'nin 2017 yılında açıklamış olduğu epilepsi sınıflandırması	5
Tablo 3.1.	Grupların özellikleri	27
Tablo 4.1.	Değişkenlerin normal dağılım tablosu	37
Tablo 4.2.	Lobus anterior'un normal dağılım tablosu	38
Tablo 4.3.	Lobus posterior'un normal dağılım tablosu	39
Tablo 4.4.	Lobus flocculonodularis'in normal dağılım tablosu	40
Tablo 4.5.	Intracranial volüm ve cerebellum'un istatistik sonuçları	40
Tablo 4.6.	Lobus anterior'da bulunan lobüllerin istatistik sonuçları	41
Tablo 4.7.	Lobus posterior'da bulunan lobüllerin istatistik sonuçları	43
Tablo 4.8.	Lobus flocculonodularis'in istatistik sonuçları	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Metencephalon'un tavanından geçen kesitte cerebellum gelişimi	7
Şekil 2.2.	Cerebellum'un superior yüzeyi	9
Şekil 2.3.	Cerebellum'un inferior yüzeyi	10
Şekil 2.4.	Cerebellum'un anterior yüzeyi	10
Şekil 2.5.	Cerebellum'un lob ve lobülleri	12
Şekil 2.6.	Cerebellum'un romen rakamlarına karşılık gelen lobüllerinin şekli	12
Şekil 2.7.	Cerebellar cortex tabakaları ve cerebellar hücreler	17
Şekil 2.8.	Cerebellum'a ait çekirdekler.	19
Şekil 2.9.	Cerebellum arterleri (A) ve beslediği bölgeler (B, C)	21
Şekil 2.10.	Cerebellar homonkulus	23
Şekil 3.1.	Dicom formatındaki görüntünün niftii formatına dönüştürülmesi	28
Şekil 3.2.	VolBrain sistemine erişim	29
Şekil 3.3.	CERES' e giriş	29
Şekil 3.4.	Verilerin sisteme girilmesi	30
Şekil 3.5.	Sonuç ekranı	31
Şekil 3.6.	Sistemden alınan cerebellum lobüllerinin hacimleri	32
Şekil 3.7.	Sistemden alınan cerebellum lobüllerinin segmenrasyon resmi	32
Şekil 3.8.	ITK-SNAP programı ile cerebellum segmentasyonu	33

Şekil 3.9.	ITK-SNAP programından hacim verilerinin görüntülenmesi	34
Şekil 3.10.	ITK-SNAP programında cerebellum'un önden görüntüsü	34
Şekil 3.11.	ITK-SNAP programında cerebellum'un arkadan görüntüsü	35
Şekil 3.12.	ITK-SNAP programında cerebellum'un üstten görüntüsü	35
Şekil 3.13.	ITK-SNAP programında cerebellum'un alttan görüntüsü	36
Şekil 4.1.	Gruplar arası cm^3 cinsinden intracranial volüm kıyaslaması	46
Şekil 4.2.	Gruplar arası cm^3 cinsinden cerebellum total volüm kıyaslaması	46
Şekil 4.3.	Gruplar arası cm^3 cinsinden sağ cerebellar hemisfer volüm kıyaslaması	47
Şekil 4.4.	Gruplar arası cm^3 cinsinden sol cerebellar hemisfer volüm kıyaslaması	47
Şekil 4.5.	Kontrol grubu ve jeneralize epilepsi grubunun ITK-SNAP programında 3D segmentasyonunun axial olarak kıyaslanması	48
Şekil 4.6.	Kontrol grubu ve jeneralize epilepsi grubunun ITK-SNAP programında 3D segmentasyonunun koronal olarak kıyaslanması	49
Şekil 4.7.	Kontrol grubu ve jeneralize epilepsi grubunun ITK-SNAP programında 3D segmentasyonunun sagittal olarak kıyaslanması	50

SİMGELER ve KISALTMALAR

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Tr.	: Tractus
Ggl.	: Ganglion
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
Nuc.	: Nucleus
A.	: Arteria
V.	: Vena
3D	: Üç boyutlu
ICV	: Intracranial volüm
FLM	: Fasciculus longitudinalis medialis

1. GİRİŞ

Jeneralize epilepsi çocukluk ya da ergenlik çağında başlayan bir epilepsi alt türüdür. Jeneralize epilepsili hastalarda absans, miyoklonik, atonik, tonik ve tonik-klonik nöbetler mevcut olabilir. Jeneralize epilepside Elektoroensafalografide (EEG) belirgin dalga deşarjları vardır ancak Manyetik Rezonans Görüntülerinde (MRG) bozukluklar sınırlı alanlarda görülmüştür (Scheffer, Berkovic et al. 2017).

Epilepsi'li hastalarda dikkat, dil, konuşma, motor koordinasyon ve davranış etkilenimi sık görülür. Bu klinik bulgular epileptik aktivitenin beyin üzerinde olumsuz etkileri olduğunu düşündürmektedir (Deonna 2005).

Jeneralize epilepsili hastalarda meydana gelen nöbetlerde bilinç kaybıyla birlikte gövde, ekstremiteler, yüz ve boyun bölgesinde önce katılaşma ardından çeşitli şekillerde otomatik kasılmalar meydana gelir. Bu kasılmalar ritmik hareketler şeklinde bölgesel veya tüm vücudu etkileyecek şekilde meydana gelebilir. Bu katılaşma ve kasılmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Fisher, Cross et al. 2017).

Cerebellum sensorimotor, vestibüler, bilişsel, duygusal ve otonomik fonksiyonlarla ilişkilidir. Cerebellum'un anterior, posterior ve flocculonoduler lob olarak üç adet lobu vardır. Loblarda kendi içerisinde lobüllere ayrılmakta ve her bir lobül özelleşmiş bir görevi yerine getirmektedir. Bu da klinikte hasarlı olan lobüle göre farklı hastalarda farklı septomlara neden olmaktadır (Schmahmann 2019).

Cerebellum hasarında hem motor hemde bilişsel fonksiyonlar etkilenmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda birçok nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalığın patogeneğinde cerebellum hasarının rol oynadığı ileri sürülmüştür (Phillips, Hewedi et al. 2015).

Literatürde jeneralize epilepside cerebellum'u araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Jeneralize epilepsi'li hastaların cerebellum lobüllerinde ki değişimin detaylı olarak analiz ederek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİLEPSİ

2.1.1 Epilepsi Tanımı ve Tarihçesi

Cerebrum’da yer alan nöronların aşırı deşarjı sonucu meydana gelen motor ve bilişsel kayıplarla karakterize nörolojik septomlara nöbet adı verilir (Stafstrom and Carmant 2015). Epilepsi ise nöbetlerle karakterize, kronik nörolojik bir hastalıktır (Engel Jr 2006).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) ’nin 2014 yılında yapmış olduğu tanıma göre bir günden daha fazla aralıklarla meydana gelen ve provoke edilmemiş nöbetleri olanlar epilepsi hastasıdır. Alkol, uyuşturucu, ilaç ve bazı zararlı maddeler ILAE tarafından provoke edici faktör olarak bildirilmiştir (Fisher, Acevedo et al. 2014).

Epilepsi Grekçe bir terim olan ve manası ‘tutsak etmek, muzdarip etmek’ manasına gelen ‘epilambanein’ teriminden türetilmiştir. Antik çağlardan günümüze birçok yazılı kaynakta epilepsiden bahsedilmiştir. Hastalık hakkında ilk yazılı metne Akad’ların çivi yazılarında rastlandığı bilinmektedir. Bu çivi yazısında hastalık tasviri de yapılmıştır. Bu tasvire göre bilinci olmayan, kasılmış bir şekilde bulunan, baş rotasyonda ve ağzından köpük gelen bir insan resmedilmiştir. Bazı yazılı kaynaklarda ise hastalığın olağanüstü bir sebebi olduğu ileri sürülmüştür. Bu olağan üstü nedenlerin varlığına inanılmasından ötürü hastalığa manevi anlamlar yüklenmiştir. Bu yüzden tedavi konusunda gelişme daha yavaş ilerlemiştir. Hipokrat ise bu inanışın yanlış olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat epilepsinin diğer bütün hastalıklar gibi görülmesi gerektiğini ve manevi anlam yüklenmemesi gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca cerebral fonksiyonların bozulduğu bir nörolojik hastalık olarak tanımlamıştır (Magiorkinis, Sidiropoulou and Diamantis 2010).

Epilepsi ile ilgili modern çalışmalar 1900’lü yıllarda artmıştır. 1900’lerin başında epilepsi tanımı kortikal nöronlardaki eksitabilite değişimleri olarak bildirilmiştir. Elektoroensafalografinin (EEG) keşfi ile kortikal nöronların aktivitesi izlenebilir hale

gelmiştir. Bu sayede epilepsinin kortikal nöronlardaki anormal deşarj olduğu tespit edilmiştir (Millelt 2009).

Geçmişten günümüze EEG'nin keşfi, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerinin gelişimi ve deney hayvanları modellerindeki çalışmalar epilepsi hakkındaki literatürü genişletmiştir. Her geçen gün teknolojinin daha da ilerlemesiyle epilepsi hakkında bilinmeyenler günışığına çıkmaktadır.

2.1.2 Epilepsi Epidemiyolojisi

Epilepsi, toplumların tamamını etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır. Bu hastalık dünyada milyonlarca insanı etkilemiştir. Her yaştan, ırktan, cinsiyetten ve sosyal sınıftan insanlar ayırım gözetmeksizin epilepsi hastası olabilmektedir (Thurman, Beghi et al. 2011).

Epilepsi prevalansı ülkelerin sosyal, kültürel ve ekonomik olarak gelişmişliğine göre değişmektedir. Daha gelişmiş ülkelerde epilepsi prevalansı, daha az gelişmiş ülkelere göre daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda gelişmiş ülkelerde epilepsi prevalansını 5/1000 civarında iken, gelişmekte olan ve gelişmemiş coğrafyalarda prevalans 10/1000 civarına yükselmektedir (Hirtz, Thurman et al. 2007).

Ekonomik olarak tam gelişmemiş coğrafyalarda epilepsi prevalansının yüksek olmasının nedeni prenatal, perinatal ve postnatal birçok sebebe bağılı olabilir. Annenin doğum öncesi yetersiz beslenmesi, çeşitli enfeksiyonlara maruz kalması, doğum sırasında meydana gelebilen bazı aksaklıklar, hijyen koşulları ve bebek doğduktan sonra gerekli ortam şartlarının sağlanamaması gibi nedenler epilepsi prevalansını arttırabilir (Beghi and Hesdorffer 2014).

Epilepsi prevalansını cinsiyete göre araştıran çalışmalarda mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre prevalansının daha az olduğu bildirilmiştir (Fiest, Sauro et al. 2017). Ancak araştırma yapılan toplumların sosyal ve kültürel durumu göz önüne alındığında kadınların epilepsiyi 'sır hastalık' olarak görebileceğı de unutulmamalıdır.

Ülkemizde ise yapılan prevalans çalışmalarında bölgelere göre farklılıklar bulunmuştur. Ortalama olarak 6/1000 ile 12/1000 arasında prevalans bulunmuştur (Tekeli, Yaşar et al. 2012). Yine ekonomik ve kültürel farklılıklarla birlikte bölgelere göre hastalığa bakış açısı, çalışmaların sonucunu etkileyebilir. Ayrıca ülkemizdeki araştırmaları cinsiyet farklılıklarının da etkileyebileceği unutulmamalıdır.

2.1.3 Epilepsi Etiyolojisi ve Sınıflandırması

Epilepside tedavinin etkinliğini arttırmak için hastalığın altında yatan nedenin tespit edilebilmesi önem arz eder. Ancak bu sebebin bulunması her zaman kolay olmamaktadır. Hastalığın etyolojisinde hastanın kendine bağlı sebepler ile çevresel nedenler bulunmaktadır. Klinisyenler bu nedenleri tam olarak belirleyebilmek için detaylı bir değerlendirme yapmalıdır. Hastanın özgeçmişinden başlayarak, şikayetleri ve hastalığın semptomları detaylı olarak analiz edilmelidir. Yine etyolojinin belirlenmesinde en önemli kriterlerden biri hastanın MR görüntüleridir. ILAE epilepsi etyolojisi için altı neden belirlemiştir; Yapısal, genetik, enfeksiyöz, otoimmün, metabolik ve idiopatik (Fisher, Cross et al. 2017).

Güncelde kullanılan sınıflandırma ILAE'nin 2017 yılında yapmış olduğu ve 'https://www.ilae.org' internet sitesinden de duyurmuş olduğu sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre nöbet ve epilepsi sınıflandırması için iki ayrı kategori oluşturulmuştur. Nöbet tipleri jeneralize, fokal ve idiopatik olarak 3 gruba ayrılmıştır. Epilepsi tipleri ise jeneralize, fokal, kombine ve idiopatik olarak 4 gruba ayrılmıştır (Fisher, Cross et al. 2017). ILAE'nin bildirmiş olduğu bu sınıflama Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: ILAE'nin 2017 yılında açıklamış olduğu epilepsi sınıflandırması

Nöbet Türleri	Epilepsi Türleri	Etiyoloji
Jeneralize	Jeneralize	Yapısal
Fokal	Fokal	Genetik
İdiopatik	Kombine	Enfeksiyöz
	İdiopatik	Otoimmün
		Metabolik
		İdiopatik

ILAE epilepsi sınıflandırması

Fokal nöbetlerde cerebrum'un tek hemisferinde belirli bir alan ya da birkaç alanın etkilenmesi söz konusudur. Bu tip nöbetlerde farkındalığın korunup, korunmadığı önem arz eder. Ayrıca hastanın göstermiş olduğu klinik semptomlar önemlidir. Klinik semptomların içerisinde motor ve kognitif bulgular yer alır. Motor semptomlar atoni, hipertoni, klonus, myokloni ve genel vücut spazmı gibi bulgulardır. Kognitif olanlar ise hastanın göstermiş olduğu duygu-durum değişiklikleridir (Fisher, Cross et al. 2017).

Jeneralize nöbetler ise cerebrum'un bilateral iki hemisferinde de geniş bir alanda ortaya çıkan nöbetlerdir. Jeneralize epilepsi hastalarının tamamında farkındalık kaybolur. Bu nöbetlerde motor bulgular yaygın olarak görülebildiği gibi motor bulguların olmadığı nöbetlerde (nonmotor-absans) görülebilmektedir. Motor bulguları tonik, klonik, myoklonik, atonik ve spazm şeklinde görülebilir. Jeneralize epilepsi ise çocukluk ya da ergenlik çağına başlayan jeneralize nöbetlerle karakterize hastalıktır. Jeneralize epilepside her iki hemisferium cerebri'de belirgin EEG deşarjları mevcuttur. Cerebrum'da meydana gelen eksitasyonda ki artış ya da inhibisyonda ki azalmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir (Scheffer, Berkovic et al. 2017).

Jeneralize epilepsili hastalarda jeneralize nöbetler, konvülsiyonlar, emosyonel değişiklikler, lisanla ilgili problemler ve kognitif becerilerde değişiklikler meydana

gelebilir. Motor hareketlerde ise koordinasyon bozuklukları, denge problemleri meydana gelebilir. Bütün bu değişimlerinde mekanizması detaylı olarak bilinmemektedir (Fisher, Cross et al. 2017, Guerrini, Marini and Barba 2019).

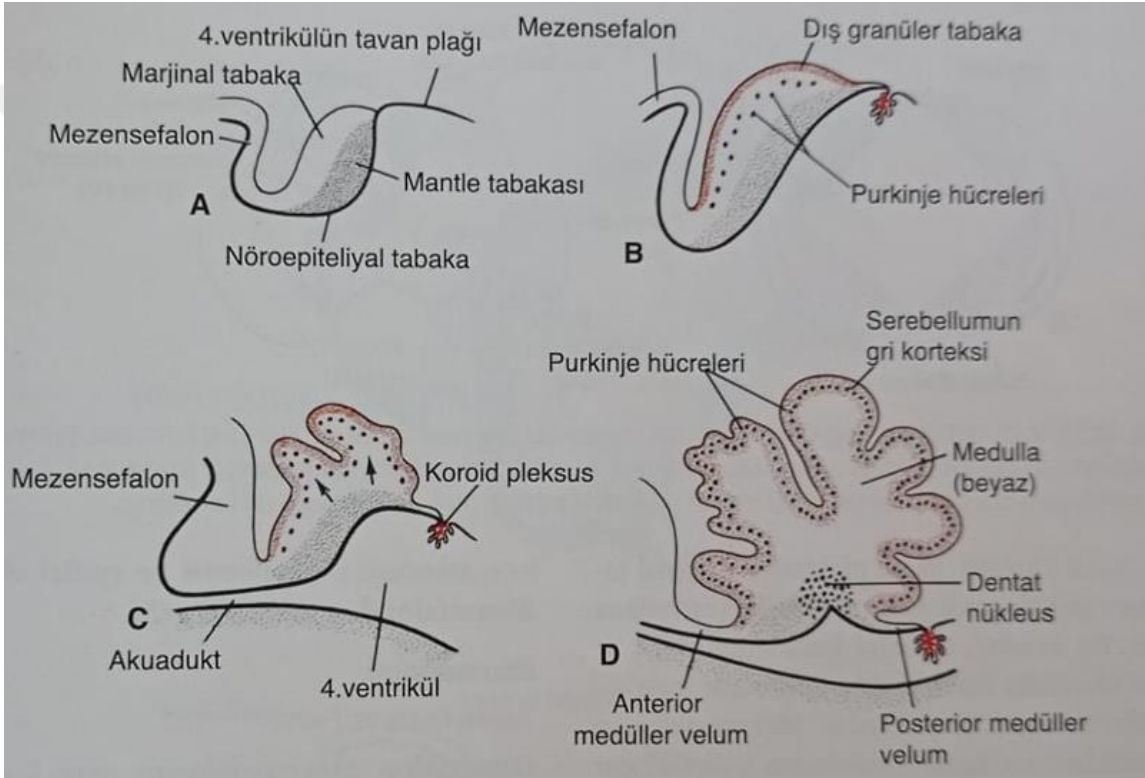
2.2 CEREHELLUM

2.2.1 Cerebellum'un Gelişimi

Cerebellum embriyolojik olarak Merkezi Sinir Sisteminin (MSS) farklılaşmaya başlayan en eski bölümlerinden biridir. Rhombencephalon kesesinden gelişir. Rhombencephalon kesesinden 6. haftada metencephalon ve myelencephalon keseleri oluşur (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016). Nöral tüpün duvarında bulunan epitel hücreleri farklılaşarak alar ve basal plakları meydana getirir. Alar plakların dorsalde farklılaşması ile cerebellum metencephalon kesesinden gelişmeye başlar ve cerebellar plak oluşur. Oluşan plağın cranial ve caudal bölümleri vardır. Ayrıca bunların arasında transvers bir oluk bulunur. Caudal kısımdan lobus flocculonodularis gelişir. Lobus flocculonodularis filogenetik olarak cerebellum'un ilk gelişen yani en eski bölümüdür. Cranial bölümden hemisferium cerebelli ve vermiş meydana gelir. Burada ise ilk olarak lobus anterior daha sonra lobus posterior filogenetik olarak gelişimini tamamlar. 3. aydan itibaren ise ventriculus quartus etrafındaki nöroepital cerebellum'un içine doğru göç eder ve farklılaşır. Bu kısımdan ise nuclei cerebelli olarak adlandırılan nucleus dentatus, nucleus emboliformis, nucleus globosus ve nucleus fastigi gelişir. Ayrıca cerebellar cortex'in hücreleride bu nöroepitiden gelişir. Öncelikle derinde stratum granulosum tabakası gelişir ve burada neuron stellatum magnum (golgi hücreleri) oluşur. Göç yüzeye doğru devam eder ve stratum neurium priformium tabakası (purkinje hücre tabakası) oluşur. Purkinje hücreleri adı verilen hücreler bu tabakada bulunur. Daha sonra göç en son yüzeye doğru tamamlanır burada stratum moleculare tabakası adını alır. Burada proliferasyona uğrayan hücrelerden neuron stellatum (stellat hücre) ve neuron corbifer (sepet hücre) adı verilen cerebellar hücreler oluşur. 16. haftadan itibaren ise cerebellum'un dış yüzeyinde folia cerebelli ve fissura cerebelli'ler kademeli olarak gelişmeye başlar. Cerebellum hücrelerinin özelleşmesi ve göçü doğumdan önce büyük oranda tamamlanır. Ancak gelişim doğum sonrasında da devam eder. Özellikle

cerebrum ile olan bağlantıların tamamlanması ilkökul çağlarımıza kadar devam eder (Sadler TW 2020).

İnhibitör özelliğe sahip GABAerjik nöronlar olan purkinje hücreleri ve cerebellum çekirdeklerinin nöronları doğum öncesi gelişimini tamamlar. Fasilitatör özelliğe sahip olan glutamataterjik granüler hücrelerinin ise gelişimi doğum sonrası dönemde başlar (Hashimoto and Hibi 2012). Cerebellum gelişim aşamaları Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Metencephalon'un tavanından geçen kesitte cerebellum gelişimi. **A.** 8. hafta, **B.** 12. hafta, **C.** 13. Hafta **D.** 15. hafta (Sadler TW 2020).

2.2.2 Cerebellum Hakkında Genel Bilgiler

Truncus cerebri'nin dorsalinde yer alan cerebellum fossa cranii posterior'da bulunur. Lobus occipitalis ile arasında tentorium cerebelli bulunur. Ön tarafta fossa rhomboidea ile arasında ventriculus quartus bulunur. Truncus cerebri'ye pedunculus cerebellaris'ler aracılığıyla bağlanır (Taner D 2010).

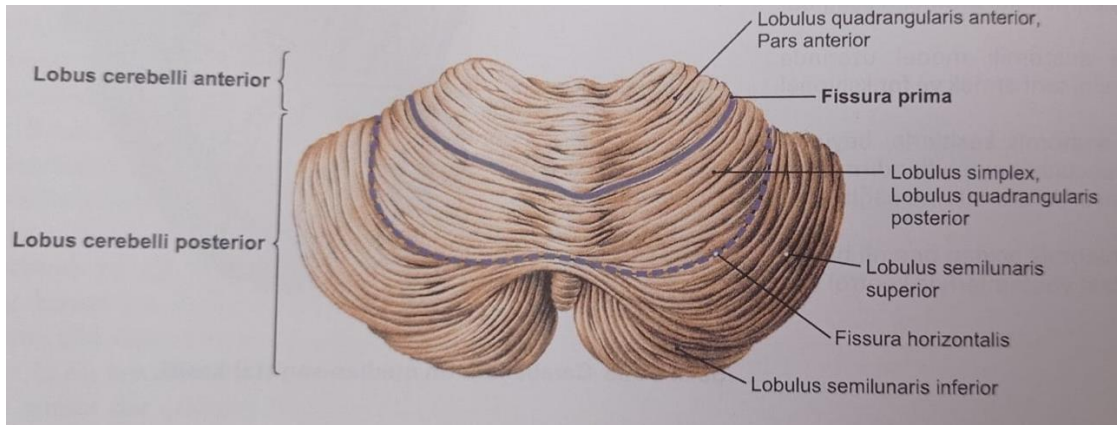
Totalde intracranial volümün %10'luk bir kısmı olmasına rağmen içerdiği nöron sayısı oldukça fazladır. Beynimizde var olan nöronların neredeyse yarısı cerebellum'da bulunur (Lent, Azevedo et al. 2012). Gelişimi alar plaktan olduğu için bazı kaynaklarda truncus cerebri'nin posteriora yönelen sensitif bir nucleusu olarakta düşünülmüştür (Yıldırım M 2017).

Cerebellum volanter hareketlerle ilgili düzenleyici rol üstlenir. Telencephalon'dan iskelet kaslarına giden implusları regüle eder. Ayrıca eklemlerde bulunan capsula articularis ve ligamentlerden proprioceptif implusu alır. Denge duyumuzun algılanması ile ilgili auris interna'dan alınan duyular nuclei vestibularis'lere ve cerebellum'a iletilir. Yine mesencephalon'daki tectum bölümünden alınan visüel ve oditör uyarılar cerebellum'a iletilir. Bütün bu bilgiler cortex cerebri'ye iletilerek değerlendirilir. Burada üretilen efferent yanıtlar purkinje hücreleri ile pedunculus cerebri'ler aracılığıyla ilgili bölgelere iletilir. Ancak iletilmeden önce birçok purkinje hücresi nuclei cerebellaris'lerde nöron değiştirir. Purkinje hücreleri medulla spinalis ve cerebrum ile doğrudan bağlantı kurmaz sadece nuclei cerebellaris ve nucleus vestibularis lateralis'lerde sonlanır. Burada değişen nöronlar ise formatio reticularis, nucleus ruber, thalamus ve nuclei vestibularis gibi MSS bölümleriyle bağlantı kurarak medulla spinalis ve cerebrum üzerinde inhibitör etki oluşturur (Arıncı K. and Elhan A. 2014, Yıldırım M 2017).

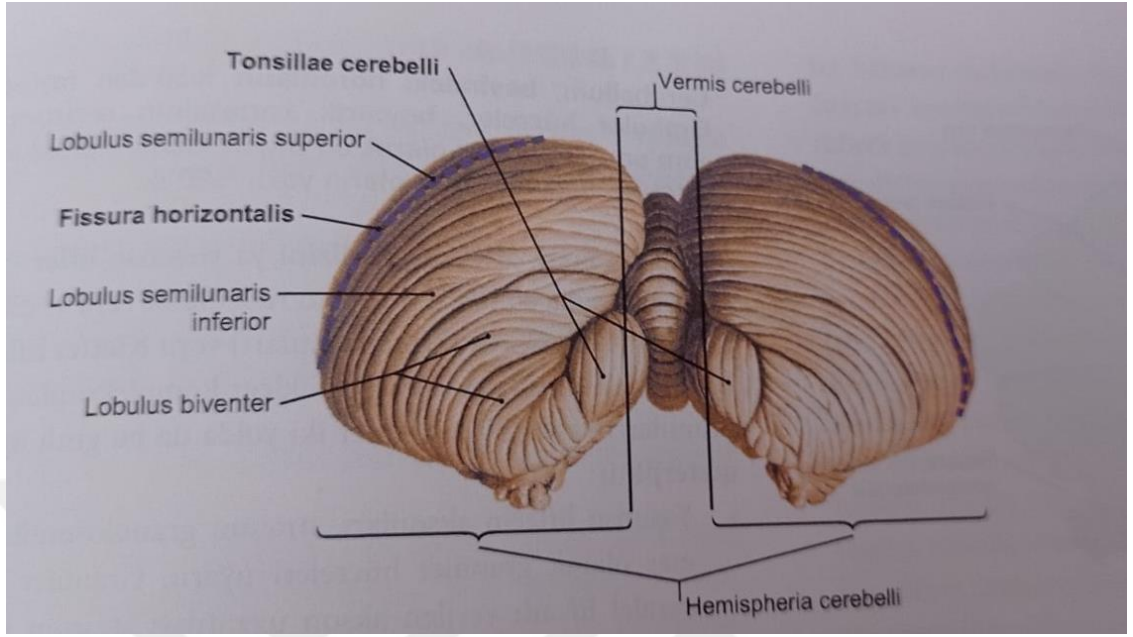
2.2.3 Cerebellum'un Dış Yapısı

Cerebellum'un dış yüzeyinde bulunan kıvrımlı yapıya folia cerebelli adı verilir. Folia cerebelli'lerin arasında bulunan oluklara ise fissura cerebelli adı verilir. Her bir folia içte substantia alba ve dışta bunu çevreleyen substantia grisea'dan oluşur. Sagittal kesitlerde folia'ların iç tarafında bulunan substantia alba ağaç dallarına benzer. Bu yüzden arbor vitae cerebelli (hayat ağacı) olarak adlandırılır. Dış yüzeydeki oluklar cerebellum'u bölümlerine ayırır. Fissura posterolateralis lobus flocculonodularis ve corpus cerebelli olarak iki ana bölüme ayırır. Corpus cerebelli ise fissura prima tarafından lobus anterior ve lobus posterior'a ayrılır. Daha küçük oluklar ise cerebellum'u lobüllerine ayırır. Cerebellum'un orta kısmına vermis adı verilir. Etrafında ise cerebellum'un iki yarım küresi olan hemispherium cerebelli'ler bulunur (Yıldırım M 2017).

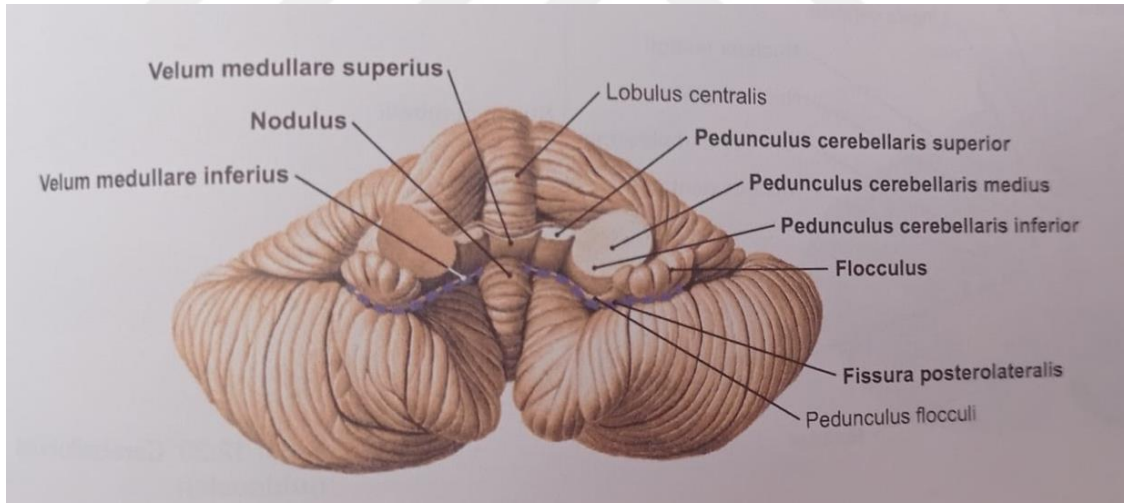
Superior yüzey tentorium cerebelli aracılığıyla lobus occipitalis'e bakar. Üst yüzeyden vermis ile hemispherium cerebelli arasındaki sınır tam belli değildir. Ancak fissura prima ve fissura horizontalis kolaylıkla fark edilebilir (Şekil 2.2). Inferior yüzey ise occipital kemiğe ve cisterna cerebellomedullaris'e bakar. Vermis ve hemisferium cerebelli'ler bu yüzeyden net bir şekilde ayırt edilebilir. Ayrıca cerebellum'un en alt tarafında bulunan uzantısı tonsilla cerebelli bu yüzeyden görülebilir (Şekil 2.3). Anterior yüzey ise truncus cerebri ve ventriculus quadratus'a bakar. Bu yüzeyden cerebellum'u truncus cerebri'ye bağlayan pedunculus cerebellaris superior, medius ve inferior adı verilen ayakçıklar görülebilir. Pedunculus cerebellaris superior medialde bulunan velum medullare superior ile bitişiktir. Velum medullare superior nöronların aksonlarından meydana gelen ve cerebellum'u lamina quadrigemina'ya bağlayan bir yapıdır. Ayrıca ventriculus quartus'unda çatısını oluşturur. Çift sayıda bulunan velum medullare inferior ise cerebellum'u bulbus'a bağlar. Böylece ventriculus quartus'un alt sınırında oluşur. Ayrıca bu yüzden flocculus (yumakçık) ve nodulus (düğümçük) görülebilir. Lobus flocculonodularis'i diğer loblardan ayıran fissura posterolateralis ve flocculus ile nodulus'u bağlayan pedunculus floccoli'de bu yüzden (Şekil 2.4) görülebilen yapılardır (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016).



Şekil 2.2: Cerebellum'un superior yüzeyi (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016)



Şekil 2.3: Cerebellum'un inferior yüzeyi (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016)



Şekil 2.4: Cerebellum'un anterior yüzeyi (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016)

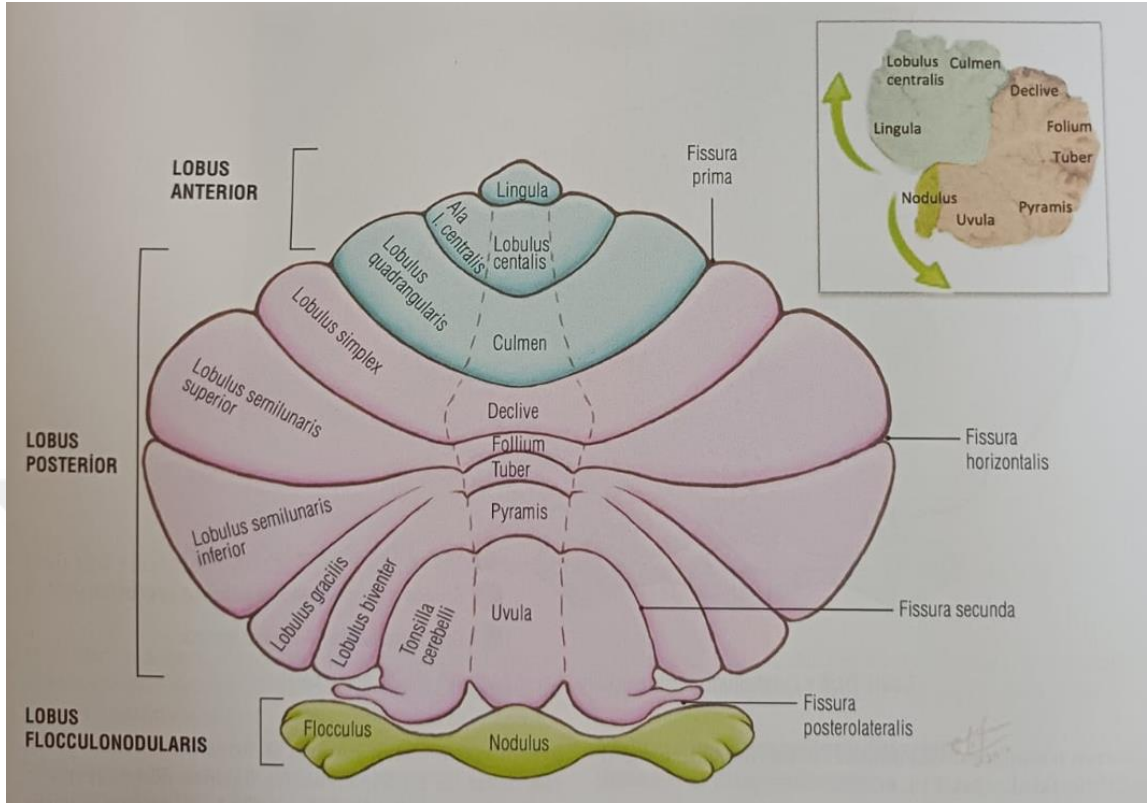
2.2.4 Cerebellum Lobları ve Lobülleri

Fissura prima'nın ön tarafında kalan cerebellum bölümü lobus cerebelli anterior'dur. Lingula hariç filogenetik olarak paleocerebellum'a uyar. Medulla spinalis vasıtasıyla gövdemiz ve ekstremitelerimizden somatosensorial implusları alır. Bu yüzden fonksiyonel olarak spinocerebellum'a uyar. Lobus anterior'da vermis bölümü lingula, lobus centralis ve culmen olarak üç kısma ayrılır. Hemispherium cerebelli bölümü ise

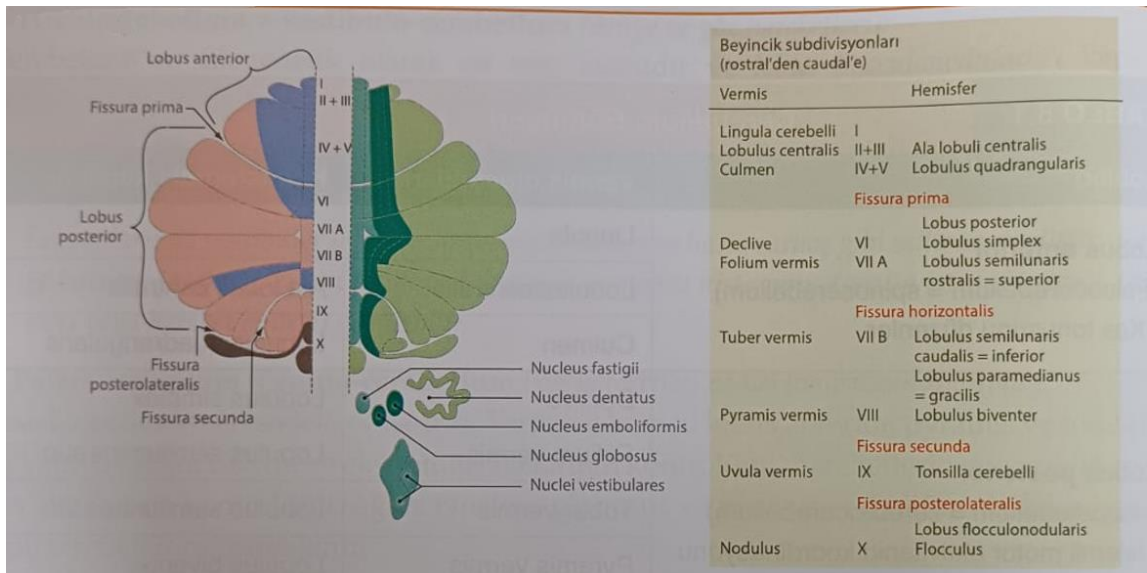
ala lobuli centralis ve lobulus quadrangularis olmak üzere iki kısma ayrılır. Nuclei cerebelli'lerden ise nucleus interpositus (nucleus globosus ile nucleus emboliformis) ile işlevsel olarak bağlantı kurar. Kas tonusunun regülasyonunda görevlidir (Arıncı K. and Elhan A. 2014, Yıldırım M 2017, Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

Fissura prima ile fissura posterolateralis arasında olan kısım ise lobus cerebelli posterior'dur. Bazı kaynaklarda ise lobus medius cerebelli olarak adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak pyramis ve uvula kısımları hariç neocerebellum'a uyar. Fonksiyonel sınıflamaya göre ise cortex ve beyin sakından tractus (tr.) corticopontocerebellaris vasıtasıyla impluslar aldığı için cerebrotocerebellum'a uyar. Burada vermis bölümü declive, folium vermis, tuber vermis, pyramis vermis ve uvula olarak lobüllerine ayrılır. Hemispherium cerebelli ise declive hizasında lobulus simplex, folium vermis hizasında lobulus semilunaris superior, tuber vermis hizasında lobulus semilunaris inferior, lobulus gracilis ve lobulus biventer, uvula vermis hizasında ise tonsilla cerebelli olarak lobüllerine ayrılır. Nuclei cerebelli'lerden ise nucleus dentatus ile işlevsel olarak bağlantı kurar. Volanter motor hareketlerin koordine edilmesinde görevlidir (Arıncı K. and Elhan A. 2014, Yıldırım M 2017, Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

Lobulus flocculonodularis ise flocculus ve nodulus bölümlerinden oluşur. Filogenetik olarak bakıldığında en önce oluşan bölüm olduğundan archiocerebellum'a uyar. Fonksiyonel olarak ise nuclei vestibulares'ler ile bağlantılı olduğundan dolayı vestibulocerebellum'a uyar. Nuclei cerebelli'lerden ise nucleus fastigi ile işlevsel olarak bağlantı kurar. Dengenin ve stabil durumun sağlanması ve sürdürülmesinde rol oynar (Arıncı K. and Elhan A. 2014, Yıldırım M 2017, Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019). Cerebellum'un lob ve lobülleri şekil 2.5'te gösterilmiştir. Cerebellum lobülleri ayrıca romen rakamları ile de gösterilirler (Arifoğlu Y 2022). Cerebellum lobüllerinde vermis ve hemispherium cerebelli lobüllerinin hangi romen rakamına karşılık geldiği şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Cerebellum'un lob ve lobülleri (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019)



Şekil 2.6: Cerebellum'un romen rakamlarına karşılık gelen lobüllerinin şekli (Arifoğlu Y 2022)

2.2.5 Pedunculus cerebellaris

Cerebellum ve truncus cerebri arasında bulunan bağlantı yapılarına pedunculus cerebellaris adı verilir. Afferent ve efferent yollar pedunculus'lardan geçer. Pedunculus cerebellaris superior (corpus restiforme) ve pedunculus cerebellaris inferior (brachium conjunctivum)'dan afferent ve efferent yollar geçer. Ancak pedunculus cerebellaris medius (brachium pontis)'tan sadece pons'dan cerebellum'a gelen afferent yollar geçer (Haines and Dietrichs 2012)

Pedunculus cerebellaris superior'daki liflerin büyük bir kısmı lobus posterior'da bulunan cerebellar hücrelerden başlar. Nucleus dentatus'da nöron değiştirir ve tractus dentothalamicus'u oluşturur. Cerebellum'u terk ettikten sonra colliculus inferior seviyesinde çapraz yapar (decussatio pedunculorum cerebellarum superiorum). Bu çaprazın ardından lifler thalamus'un nucleus venterolateralis'ine gider. Buraya giden lifler daha sonra cortex'deki motor alanlarda sonlanır. Liflerin bir kısmı ise mesencephalon'da nucleus ruber'e gider. Buradan pars magnocellularis'den başlayan tractus rubrospinalis'in içine katılır. Bu sayede medulla spinalis'in cornu anterior'unda bulunan motor nöronlara ulaşır. Buradan ayrıca afferent yollarda geçer. Alt ekstremiteler ve lumbal bölgeden gelen proprioception duyusunu taşıyan tractus (tr.) spinocerebellaris anterior çift çapraz yaparak cerebellum'a ulaşır. Üst ekstremitelerden proprioception duyusunu taşıyan tr. spinocerebellaris rostralis ise çapraz yapmadan ipsilateral olarak cerebellum'da sonlanır. Ayrıca colliculus superior ve inferior'dan gelen akustik ve visüel liflerde buradan geçmektedir (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

Pedunculus cerebellaris medius içerisinde pons'un nucleus'larından gelen afferent yollar bulunur. Tr. corticopontocerebellaris aracılığıyla cortex'den gelen lifler pons aracılığıyla cerebellum'a ulaşır(Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019, Arifoğlu Y 2022).

Pedunculus cerebellaris inferior' dan ise nuclei vestibularis'den gelen denge ile ilgili lifler geçer ve lobus flocculonodularis'e iletilir. Ayrıca nucleus olivaris inferior'dan gelen liflerde buradan geçmektedir. Alt ekstremiteler'den gelen ve medulla spinalis'te nucleus dorsalis'te nöron değiştiren proprioceptif lifler (tr. spinocerebellaris posterior) ipsilateral olarak, üst ekstremitelerden gelen ve tr. cuneocerebellaris'te taşınan

proprioceptif lifler pedunculus cerebellaris inferior'dan geçerek lobus anterior'a ulaşır (Arıncı K. and Elhan A. 2014, Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

2.2.6 Cerebellum'un İç Yapısı

Cerebrum'da olduğu gibi cerebellum'un dış kısmı olan cortex kısmı gri cevherden (substantia grisea), iç kısmı beyaz cevherden (substantia alba) oluşmuştur. İç kısımda bulunan subkortikal çekirdeklere nuclei cerebelli adı verilir. Cerebellum'un substantia alba'sı yani beyaz cevheri corpus medullare olarak tanımlanır. Cerebellar cortex'e gelen afferent lifler iki farklı şekilde ulaşır. Çeşitli odaklardan purkinje hücrelerine direk giden liflere climbing lifler (tırmanıcı lif), granüler hücrelere gidenlere ise Mossy lifleri (yosunsu lifler) adı verilir (Yıldırım M 2017).

Cortex cerebelli: Cortex cerebelli 3 katmandan oluşur. Burada bazı 6 tip hücre bulunur. Granüler hücre, purkinje hücresi, golgi hücresi, sepet (basket) ve yıldız (stellat) hücreleri, Unipolar fırçamsı hücreler ve lugaro hücreleri. Bu hücrelerden yalnızca iki tanesi eksitator diğerleri de inhibitör özelliktedir. Granüler hücreler ve unipolar fırçamsı hücreler eksitator olanlarıdır (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016, Yıldırım M 2017).

- Stratum moleculare: En dıştaki tabakadır. Granüler hücrelerin aksonları bulunur. Yıldız ve sepet hücrelerde bu tabakada bulunmaktadır (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016, Yıldırım M 2017).

- Stratum gangliosum (stratum neurium piriforme): Orta tabakadır. Purkinje hücre tabakası olarakta bilinir. Purkinje hücrelerinin somaları burada bulunur. Purkinje hücrelerinin dentritleri stratum moleculare'de, aksonları ise nuclei cerebelli'de sinaps yapar. Purkinje hücreleri cerebellum cortexinden kaynaklanan uyarıların tek çıkış noktasıdır (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016, Yıldırım M 2017).

- Stratum granulosum: En içte bulunan tabakadır. Granüler hücreler burada yer alır. Burada yer alan nöron sayısı cerebral cortexte yer alan nöron sayısından çok daha fazladır. Her bir granüler hücreden 4-5 adet dentrit çıkar. Bu dentritler moleküler tabakaya ilerler. Burada paralel uzantılar gönderirler. Paralel uzantılar ise purkinje

hücrelerinin dentritleri ve moleküler tabakadaki diğer nöronlarla bağlantı sağlarlar (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016, Yıldırım M 2017).

Cortex cerebelli’de yer alan hücreler:

- Granüler hücreler: MSS’de bulunan nöronların sayıca en fazla görülenlerindendir. Eksitator özellikte nöronlardır. Bu nöronların miyelinsiz aksonları granüler tabakadan moleküler tabakaya doğru uzanır. Moleküler tabakada paralel bir şekilde sağa ve sola doğru dallanır. Aksonun buradaki ilerleyişi ‘T’ harfine benzetilebilir. Moleküler tabakada bu aksonlar purkinje hücrelerinin dentritleriyle sinaps yaparlar. Cerebellum’un eksitator hücre grubudur (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

- Purkinje hücreleri: Stratum gangliosum’da dizili şekilde somaları bulunur. Granüler hücrelerin paralel lifleri purkinje hücrelerini uyarır. Tırmanıcı lifler de purkinje hücrelerinin etrafını sararak her bir hücreyi ayrı ayrı uyarır. Cortex cerebelli’nin tek çıktı kaynağıdır. Sinaps yaptığı hücreler üzerinde inhibitör etkisi vardır (Habas 2010, Yıldırım M 2017, Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

- Golgi hücresi: Somaları stratum granulare’de bulunur. İnhibitör özellikte internöronlardır. Dentritleri stratum moleküler tabakadaki granüler hücrelerin paralel seyirli olan aksonları ile sinaps yapar. Aksonları ise stratum granulare’de sonlanarak ise granüler hücreleri inhibe eder (Yıldırım M 2017, Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

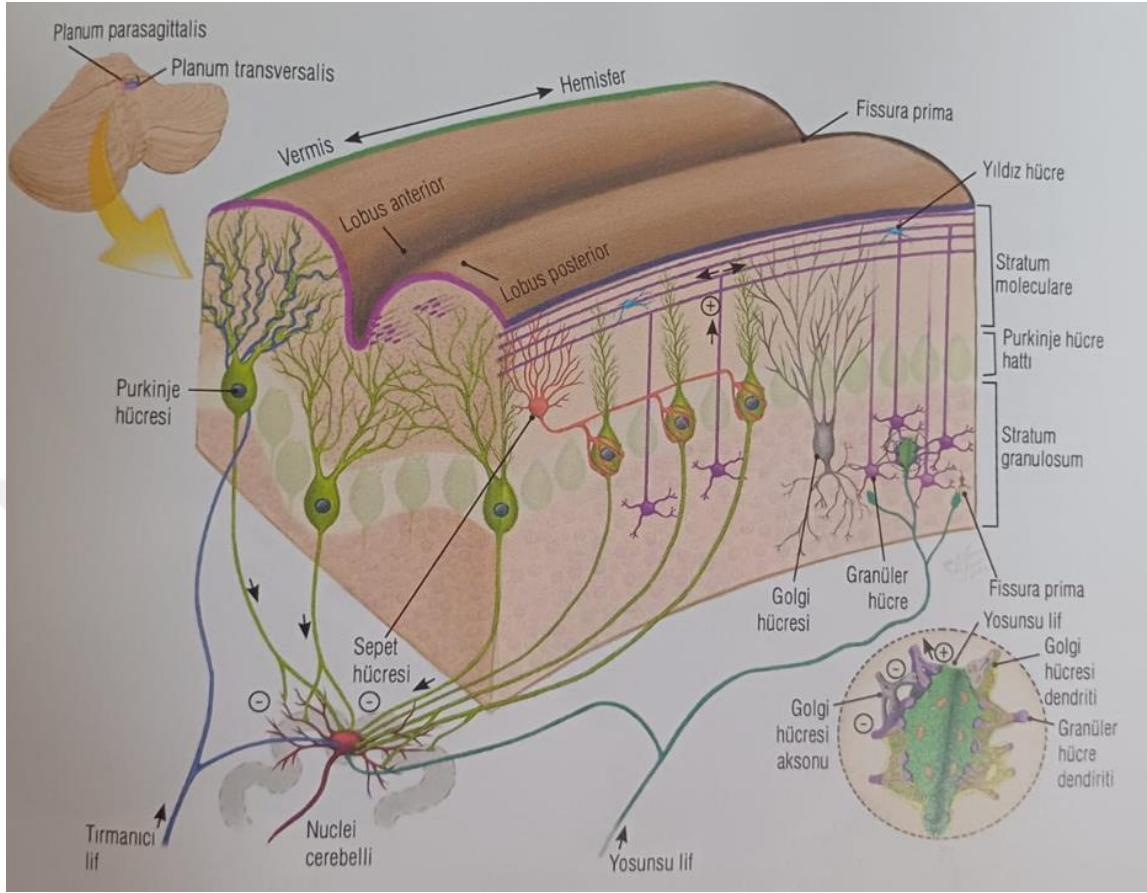
- Sepet (basket) ve yıldız (stellat) hücreler: Bu hücrelerin somaları moleküler tabakada bulunur. Granüler hücrelerin paralel lifleri tarafından uyarılır. İnhibitör etki yapar. Yıldız hücrelerinin dentrit ve aksonları aynı tabaka içinde yer alır ve purkinje hücreleri üzerinde bölgesel inhibisyon sağlar. Sepet hücrelerinin aksonları purkinje somasına kadar uzanarak daha genel bir inhibisyon sağlar (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

- Unipolar fırçası hücreler: Somaları stratum glanulare’de bulunur. Eksitator özelliktedir. Vestibüler sistemle bağlantılı nöronlardır. Vestibüler hücrelerden aldıkları

implusları güçlendirerek daha uzun süre etkili olmasını sağlarlar (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

-Lugaro hücreleri: Somaları stratum granülaré'de bulunur. İnhibitör internöronlardır. Cortex tabakaları arasında iletişimin sağlanmasında görevlidirler (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019). Cerebellar cortex tabakaları ve cerebellar hücreler şekil 2.7'de gösterilmiştir.

Cerebellar mikrodevre: Stratum granülosum'a ulaşan yosunsu liflerin aksonları granüler hücreler ve golgi hücreleri ile sinaps yapar. Burada oluşan yapıya glomerulus adı verilir ve astroglial bir kılıf ile sarılır. Bu kılıf sayesinde nörotransmitterlerin difüzyon ile çevreye yayılması engellenir. Golgi hücrelerinin aksonları bu kılıfı deler. Ardından granüler hücreler ile inhibitör sinaps yaparlar. Golgi hücre dentritleri paralel lifler tarafından stratum moleculare'de aşırı eksitatör uyarı alırsa, glomerulustan gelen uyarılarla inhibe edilir (feed-back inhibisyon). Paralel uzanan lifler ayrıca sepet hücrelerine de eksitatör stimuluslar yollar. Sepet hücrelerinin aksonları purkinje hücre somasına inhibitör uyarı gönderir (feed-forward inhibisyon). Bu mikrodevredeki internöronlar bu sayede granüler hücre ve purkinje hücreleri arasındaki inhibisyon bağlantısını sağlamış olurlar. Bu inhibisyon mikrodevresi sayesinde çevreden alınan sensorial input ve cerebral cortexden alınan motor input kordine edilir. Böylece hedefe yönelik koordineli bir cevap oluşturulur (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).



Şekil 2.7: Cerebellar cortex tabakaları ve cerebellar hücreler (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019)

Nuclei cerebelli: Özellikle pedunculus cerebellaris superior'dan alınan oblik ya da transvers kesitlerde karakteristik biçimde tanınabilirler. Dıştan içe doğru: nuc. dentatus, nuc. emboliformis, nuc. globosus ve nuc. fastigi olmak üzere dört çift nucleus vardır (Diedrichsen, Maderwald et al. 2011, Arifoğlu Y 2022).

- Nucleus dentatus: Nuclei cerebelli'lerden en büyük olanıdır. Ağız kısmı içe bakan bir kaseye benzetilebilir. İç kısmında beyaz cevher lifleri bulunur. Purkinje hücrelerinin aksonları burada sonlanır. İç kısmında bulunan açıklığa hilum nuclei dentati adı verilir. Nucleus dentatus'tan çıkan lifler ise pedunculus cerebellaris superior'dan geçer. Böylelikle thalamus aracılığıyla cortex cerebri'ye ulaşır (Taner D 2010, Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016, Novello, Bosman and De Zeeuw 2024).

- Nucleus emboliformis: Hilum nuclei dentati'nin medialinde bulunan küçük oval bir çekirdektir (Taner D 2010, Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016).
- Nucleus globosus: Nucleus emboliformis'in medialinde yerleşir. Küçük ve yuvarlak yapıdadır. Sıklıkla ikiye bölünmüştür (Taner D 2010, Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016).
- Nucleus fastigi: Vermis'in üst ön kısmında bulunur. Orta hatta yerleşimi olan yumurta biçiminde çekirdektir. Ventriculus quartus'un tavanı ile arasında sadece ince bir beyaz cevher tabakası bulunur (Taner D 2010, Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016, Zhang, Wang and Zhu 2016). Cerebellar çekirdekler şekil 2.8'de gösterilmiştir.

2.2.7 Cerebellum'un Fonksiyonel Anatomisi

- Vestibulocerebellum: Filogenetik olarak archiocerebellum'a karşılık gelir. Cerebellum'un en eski parçasıdır. Lobus flocculonodularis'e karşılık gelir ve nucleus fastigi bu parça ile ilgili çekirdektir. Auris interna ve nuclei vestibularis'lerden denge duyusu ile ilgili afferentler alır. Bu inputları değerlendirerek tr. vestibulospinalis, tr. rubrospinalis, tr. reticulospinalis ve fasciculus longitudinalis medialis (FLM) aracılığıyla omuriliğin ön boynuz motor nöronlarına efferent outputlarını yollar. Dengenin statik ve dinamik durumlarda sürdürülmesini, FLM aracılığıyla visüel, oditör uyarılarla kordine edilip kas tonusunun ayarlanmasında rolü vardır. Lezyonunda hastalarda sarhoşvari yürüyüş görülür (Dere F 2000, Arıncı K. and Elhan A. 2014, Roostaei, Nazeri et al. 2014).
- Spinocerebellum: Filogenetik olarak paleocerebellum'a karşılık gelir. Lobus anterior ilgili alanıdır. Nucleus globosus ve emboliformis çekirdekleridir. Tr. spinocerebellaris anterior, tr. spinocerebellaris posterior, tr. cuneocerebellaris ve tr. spinoreticularis ve tr. reticulocerebellaris aracılığıyla ekstremiteler ve gövdeden alınan proprioceptif ve basınç-temas impluslarını değerlendirir. Tr. vestibulospinalis, tr. rubrospinalis ve tr. reticulospinalis aracılığıyla omuriliğin ön boynuz motor nöronlarına efferent outputlarını yollar. Hem kasların tonusunu regüle eder hem de kas gruplarının birlikte kordineli çalışmasını sağlar. Bu sayede volanter hareketin düzgün ve akıcı bir şekilde yapılmasına

olarak tanır. Lezyonunda inhibisyon eksikliğine bağlı olarak ekstansör tonus artar. Dengenin korunması ve devam ettirilmesinde problemler ortaya çıkar (Berntson and Torello 1982, Dere F 2000, Arıncı K. and Elhan A. 2014).

-Cerebrocerebellum (pontocerebellum): Filogenetik olarak neocerebellum'a karşılık gelir. Lobus posterior ilgili alandır ve nuc. denatusus ilgili çekirdektir. Tr. corticopontocerebellaris ve tr. olivocerebellaris'ten afferentlerini alır. Efferentlerini ise thalamus aracılığıyla cortex'e gönderir. Cortex'den çıkan uyarılar ise medulla spinalis'in motor nöronlarına ve corticonuclear liflerle kranial sinirlerin motor çekirdeklerine iletilir. İstemli hareketlerin düzgün ve amaca yönelik olarak yapılmasını sağlar. Lezyonunda beceri gerektiren hareketler yapılamaz ve konuşma bozulur. Ayrıca hipotoni, asinerji, ataksi, nistagmus ve dismetri gibi bozukluklar meydana gelir (Dere F 2000, Wu and Hallett 2013, Arıncı K. and Elhan A. 2014).



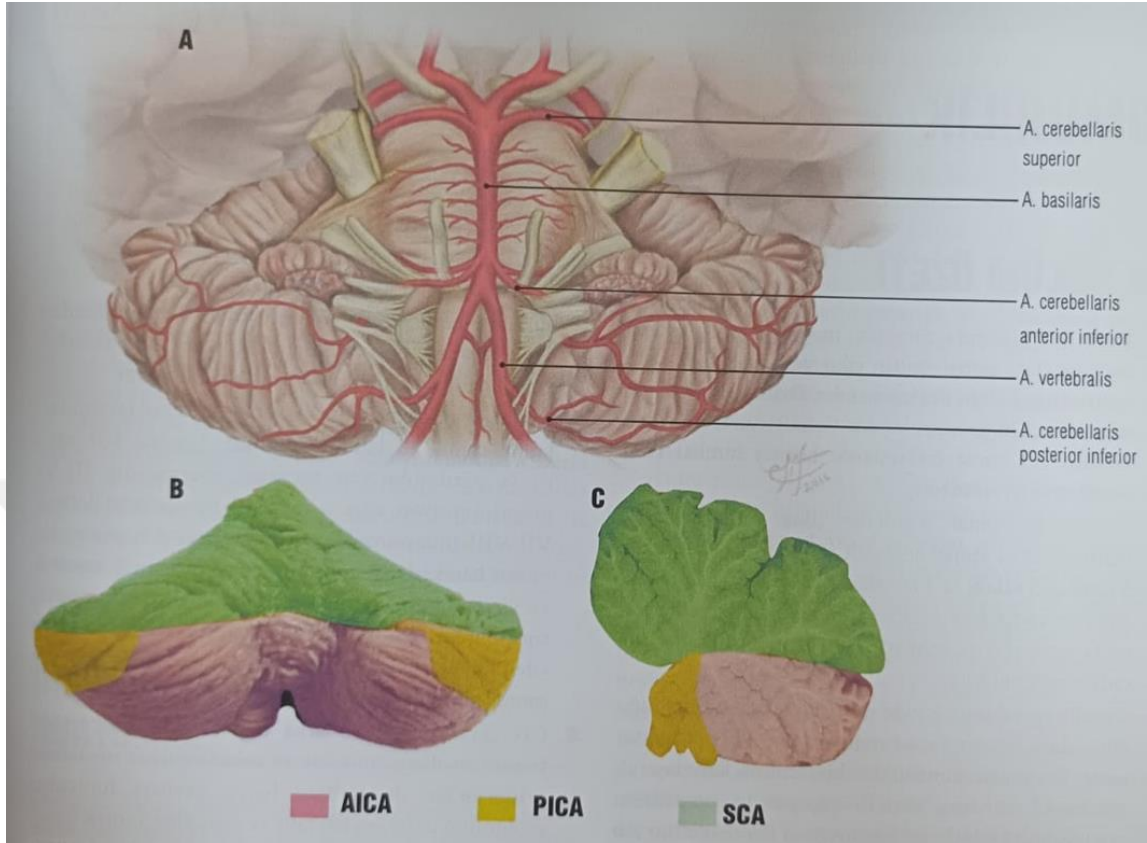
Şekil 2.8: Cerebellum'a ait çekirdekler. D: Nucleus dentatus, E: Nucleus emboliformis, G: Nucleus globosus, F: Nucleus fastigi (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

2.2.8 Cerebellum'un Damarları

Arterleri:

- Arteria (A.) superior cerebelli (SCA): A. basillaris'in cisterna interpeduncularis'te verdiği dalıdır. Lobus anterior ve vermis'in üst kısmını besler (Dagcinar, Kaya et al. 2007, Yıldırım M 2017).
- A. inferior anterior cerebelli (AICA): A. vertebralis'ler birleşerek a. basillaris'i oluşturur. A. basillaris'ten çıkan ilk dal ise a. inferior anterior cerebelli'dir. Cisterna cerebellopontinus içerisinde, meatus acusticus internus'a doğru yönelir. Hemispherium cerebelli'nin ön-dış kısımlarını, lobus flocculonodularis'i ve pedunculus cerebellaris medius'u besler (Rhoton Jr 2000, Arıncı K. and Elhan A. 2014).
- A. inferior posterior cerebelli (PICA): A. vertebralis'in verdiği en kalın daldır. Cerebellum'un lobus posterior'unu ve vermis'in alt bölümlerini besler. Ayrıca bulbus'un dış kısımlarını da besler (Duvernoy 2012, Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019). Cerebellum arterleri ve beslediği bölgeler şekil 2.9'da gösterilmiştir.

Venleri: Vena (V.) superior ve inferior cerebelli, v. superior ve inferior vermis'e drene olur. Buradan v. magna cerebri'ye (Galen veni) gelen venöz akım sinus rectus'a açılır. Ayrıca sinus transversus, sinus sigmoideus ve sinus petrosus superior'a da drene olurlar. Tonsilla cerebelli'nin olduğu bölgenin venöz drenajı ise spinal venlere drene olabilir (Arifoğlu Y 2022).



Şekil 2.9: Cerebellum arterleri (A) ve beslediği bölgeler (B, C). SCA: Arteria superior cerebelli, AICA: Arteria inferior anterior cerebelli, PICA: Arteria inferior posterior cerebelli (Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E 2019).

2.2.9 Cerebellum'un Fonksiyonel Önemi

Cerebellum sensorimotor, vestibüler, bilişsel, duygusal ve otonomik fonksiyonlarla ilişkilidir. Motor fonksiyonların düzenlenmesi, istenmeyen hareketin inhibe edilmesi, kas tonusunun ayarlanması, denge ve koordinasyonun sürdürülmesinde görevlidir. Cerebellum'un ayrıca kognitif fonksiyonları olduğu da son yapılan yayınlarda bildirilmiştir. Sosyal etkileşim ve iletişim üzerinde etkilidir (Waschke J and Böckers TM and Paulsen F 2016, Schmähmann 2019).

İlerleyen teknoloji ile cerebellum'un sadece motor fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğu inancı değişmeye başlamıştır. Özellikle fonksiyonel MRG çalışmalarında cerebellum'un non-motor görevlerde de aktif olduğu bildirilmektedir (Van Overwalle, Baetens et al.

2014). Hafızalama, dil, sosyal beceri, iletişim ve dikkat gibi birçok kognitif beceri de cerebellum'un önemli fonksiyonları vardır (Schmahmann 2019).

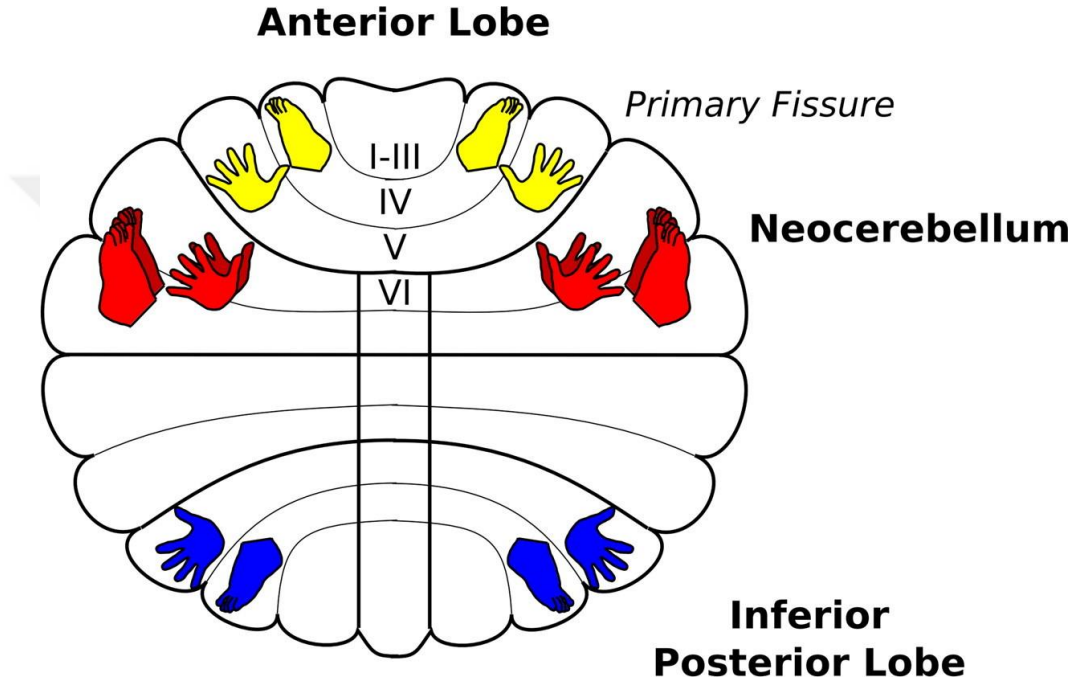
Yapılan fonksiyonel MRG çalışmalarında cerebellum lobüllerinin beynin farklı bölgeleri ile iletişim kurduğu bildirilmektedir. Hatta lobüllerin görevlerini kategorize edebilmek için homonkulus öneren çalışmalarda literatürde mevcuttur (Schlerf, Verstynen et al. 2010). Bu homonkulusu elde edebilmek için çalışmada katılımcıların el ve ayakları ile basit hareketler yapması istenmiş, bu hareketler sırasında fonksiyonel MRG'si alınmıştır. Çalışmada elde edilmiş olan cerebellar homonkulus şekil 2.10'da gösterilmiştir.

Lobus anterior'un sensorial ve motor işlevlerde daha aktif olduğunu, lobus posterior'un ise bilişsel fonksiyonları regüle ettiği yönünde çalışmalar mevcuttur (Schmahmann 1991, Tavano, Grasso et al. 2007, Schlerf, Verstynen et al. 2010, Schmahmann 2019). Lobüler olarak yapılan fonksiyonel sınıflandırmaya göre ise sensorial ve motor işlevden birincil olarak lobül V ve lobül VI'da, ikincil olarak ise lobül VIII'in sorumludur. Hafıza, konum algısı, dil becerileri ve konuşmadan ise lobül VI, lobül crus I ve lobül crus II sorumludur. Emosyonel durumlar ile ilgili olan lobüller ise birincil olarak lobül VII, ikincil olarak lobül VI ve lobül crus I'dir. Belli bir hedefe ulaşmak için gereken yönetici fonksiyonlardan yani dikkat, karar verme ve hafıza gibi fonksiyondan ise lobül VI, lobül VIIB ve lobül crus I sorumludur. Lobül crus I ve lobül crus II'nin prefrontal alanla ilişkisinden dolayı davranışların şekillenmesinde önemli rolü vardır. Vermis'in ise limbik sistemle bağlantıları olduğu düşünülmektedir (Stoodley and Schmahmann 2009).

İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda cerebellum'un birçok anatomik yapıyla bağlantılı olarak çalıştığını göstermiştir. Truncus cerebri, diencephalon, nuclei basales, formatio hippocampi, medulla spinalis ve corpus amygdaloideum gibi yapılarla bağlantıları mevcuttur. Özellikle truncus cerebri ile olan bağlantıları sayesinde solunum ve dolaşımı etkilemektedir (Reeber, Loeschel et al. 2013).

Yapılan bazı çalışmalarda ise kan basıncındaki düşüşlerde, hipoksi ve hiperkapni gibi durumlarda beyin sapı, cerebellum ve diencephalon gibi alanların anormal ya da yetersiz

yanıtlar gösterdiğini bildirmiştir. Bu alanların klinik olarak bağlantılarının olduğu vurgulanmıştır. Cerebellum'daki purkinje liflerinden başlayıp, özellikle nuc. fastigi'de sinaps yaparak thalamus ve beyin sakında sonlanan yolların solunum üzerinde ciddi bir rolü olduğu, anormal yanıtlarda senkop durumunun görülebileceği bildirilmiştir (Kumar, Macey et al. 2005).



Şekil 2.10: Cerebellar homonculus (Schlerf, Verstynen et al. 2010).

2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve VolBrain

Radyolojik inceleme yöntemi olan MRG, elektromanyetik radyo dalgalarının istenilen bölgeye gönderilmesi ve ardından vücuttan dönen sinyallerle üç boyutlu görüntü elde edilmesini sağlayan bir yöntemdir. MRG'nin diğer radyolojik yöntemlere kıyasla yumuşak dokuda daha iyi bir kontrasta sahip olması özellikle beyin gibi dokuların görüntülenmesinde daha çok tercih edilmesine neden olmuştur. Morfolojik olarak istenilen bölgeyi detaylı analiz edebilmeye olanak sağlar. Ayrıca radyografide olduğu gibi x ışınları olmaması nedeniyle daha güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır. MRG günümüzde her yaş grubunda kullanılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle kullanım kolaylığı sağlar. Farklı sekanslarda

görüntü alabilmesi nedeniyle lezyonların kolaylıkla incelenebilmesini sağlar (Tsuruda, Chew et al. 1990, Chien, Kwong et al. 1992).

MRG cihazlarının birçok avantajı vardır. Ancak bazı dezavantajları da vardır. Dezavantajın temel kaynağı cihazın manyetik alan gücü oluşturmalarıdır. Hastalarda var olan protez, kalp pili ve nörostimülatör gibi yapıların çalışma mekanizması üzerine olumsuz etkileri olabilir. Görüntünün alınabilmesi için hastanın uzun süreli immobil kalması gerekmektedir. Özellikle MPRAGE sekanslarda daha ince dilim kalınlığı oluşturmak için içerisinde kalınan süre uzamaktadır. Buda hastalarda rahatsızlık hissi oluşturabilmektedir (Oyar 2008).

MRG son yıllarda özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda beyin dokusunu detaylı analiz edebilmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Beyin dokusundaki anatomik ve morfolojik değişiklikler hastalıklar hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca hastalığın ilerleyişi ve seyride MRG ile rahatlıkla değerlendirilebilmektedir (Raz, Dupuis et al. 1998, Cho, Lee et al. 1999, Mascalchi, Lolli et al. 2004).

MRG analizi ise günümüzde farklı yöntemlerle yapılabilmektedir. Kliniklerde altın standart olarak manuel segmentasyonla değerlendirme yapılmaktadır. Ancak manuel segmentasyon için özellikle nöropsikiyatrik alanda deneyimli radyologlar gerekmede ve herkes tarafından beyin segmentasyonu yapılamamaktadır. Ayrıca manuel segmentasyon ciddi bir zaman almaktadır. Beyindeki her bölgeyi segmente ayırabilen otomatik segmentasyon programlarının kullanılması hem zaman kaybını minimuma indirir hem de ciddi bir deneyim gerektirmedeğinden daha fazla teknik personel tarafından uygulanabilir hale gelir. Otomatik segmentasyon programları günümüzde içerisinde detaylı anatomik atlas bilgileri barındırmakta ve ölçümleri güvenilir şekilde yapabilmektedir (Group 2016, Okada, Fukunaga et al. 2016).

VolBrain (Automated MRI Brain Volumetry System) kullanımı ücretsiz olan bir otomatik segmentasyon programıdır (<http://volbrain.net>). Anatomik yapıların morfolojik verilerini hızlı ve güvenilir bir şekilde kullanıcılara sunmaktadır. Yapısında barındırdığı çoklu atlas programları ile nörolojik ve psikiyatrik hastalıklardaki hacimsel değişimleri rahatlıkla belirleyebilmektedir. Bu sayede hem hastalığın teşhisi kolaylaşmakta hem de

hastalığın ilerleyişi takip altına alınabilmektedir. Ayrıca ortalama on dakika içerisinde bütün verileri sunarak zaman açısından da kazanımlar sağlamaktadır. Bu otomatik segmentasyon programının dezavantajları da mevcuttur. Günlük olarak sadece on tane analize imkan tanımaktadır. Lokalize şekilsel farklılıkları tanıyabilmek için analiz imkanı sağlamamaktadır. Şekilsel farklılıkların analizinde ve üç boyutlu görselleştirmede farklı programlara ihtiyaç duyulmaktadır (Manjón and Coupé 2016, Akudjedu, Nabulsi et al. 2018).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.11.2022 tarih ve KAEK-659 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Başhekimliği'nden 30.03.2023 tarih ve 607602 kayıt numaralı hastane veri kullanım izni alınmıştır.

3.1 Grupların Oluşturulması

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine Mart 2023 ile Mart 2024 arasında başvurmuş olan ve jeneralize epilepsi tanısıyla takipli hastalar dahil edilmiştir. Jeneralize epilepsili hastaların radyolojik veri tabanları retrospektif olarak incelenmiş ve T1 MP-RAGE sekansında 1mm kesit kalınlığında MRG görüntüsü olanlar çalışma yönünden incelenmiştir.

Çalışmamızdan dışlama kriterleri:

- Beyin travması öyküsü
- Serebrovasküler olay, cerebellopontin köşe lezyonu gibi farklı bir nörolojik rahatsızlığı olanlar
- Nöropsikiyatrik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Veri tabanından öncelikle jeneralize epilepsili ve T1 MP-RAGE sekansında MRG'si olan 43 kadın, 37 erkek hasta bulunmuştur. Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri yönünden incelenmesinin ardından 23 kadın ve 17 erkek hasta çalışma dışı bırakılmıştır. 20 kadın ve 20 erkek hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ve cinsiyetleri yönünden değerlendirmeleri yapılmış ve hastane veri tabanından yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş 20 kadın ve 20 erkek sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiş ve kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışmamızdaki kadınların yaş ortalaması 62.95, erkeklerin yaş ortalaması ise 64,4'tür (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Grupların özellikleri

Grup Özellikleri	Jeneralize Epilepsili Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Sayı (n)	40	40
Yaş (Ortalama $\pm$ SD)	Kadın: 62,95 $\pm$ 7,20 Erkek: 64,4 $\pm$ 7,17	Kadın: 62,95 $\pm$ 7,20 Erkek: 64,4 $\pm$ 7,17
Cinsiyet	20 Erkek 20 Kadın	20 Erkek 20 Kadın
Yaş Aralığı	Kadın: 49-76 Erkek: 53-79	Kadın: 49-76 Erkek: 53-79
SD: Standart Sapma		

Çalışmaya dahi edilen sağlıklı bireylerin nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar yönünden taraması yapılmış ve herhangi bir kronik hastalığı olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun kronik ilaç kullanımı olmadığı tespit edilmiştir.

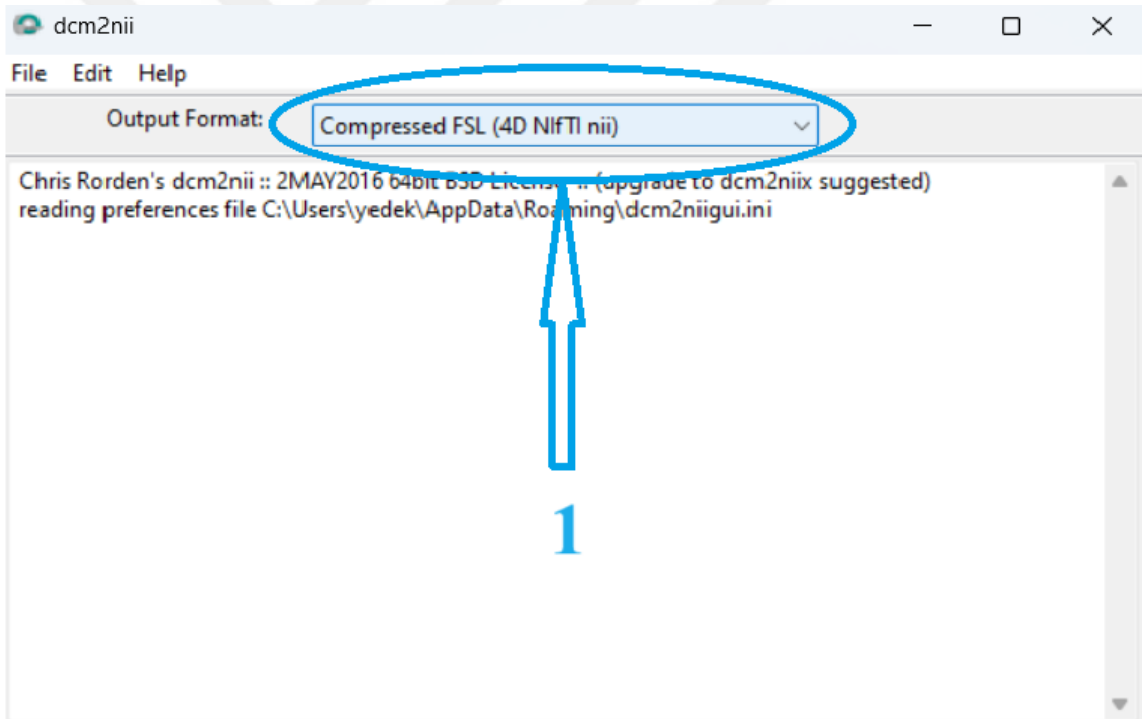
3.2 MRG Protokolü

Çalışmamızda anatomik yapıları detaylı bir şekilde gösterebilmek için yüksek çözünürlüklü T1-MP-RAGE sekansındaki görüntüler kullanılmıştır. Bu görüntüleri elde etmek için kullanılan MRG cihazı (Siemens, Spectra, Erlangen, Germany) yüksek çözünürlüklü, 3T gücündedir. Görüntüleme cranium'un tamamını içerecek şekilde yapılmıştır. Cihaz özellikleri:

TR (Repetitiontime) /TE (Echo Time), 1900/2.41ms; flip angle 9'; Matrix, 256x186; FOV, 250 mm²; acquisition time, 3 minutes 21 seconds; number of axial slices, 176; slice thickness=1mm'dir.

Görüntülere Sectra IDS7 programı vasıtasıyla ulaşılmış ve retrospektif olarak taranan hasta ve kontrol grupları çalışmamıza dahil edilmiştir. MRG görüntüleri dicom formatında dcm uzantılı olarak dışarı aktarılmıştır. Dışa aktarılan görüntülerin analiz edilebilmesi için biz dizi işleme tabi tutulmuştur.

- Dicom formatındaki görüntüler mricon programına sürüklenmiş ve niftii formatına dönüştürülmüştür (Şekil 3.1).



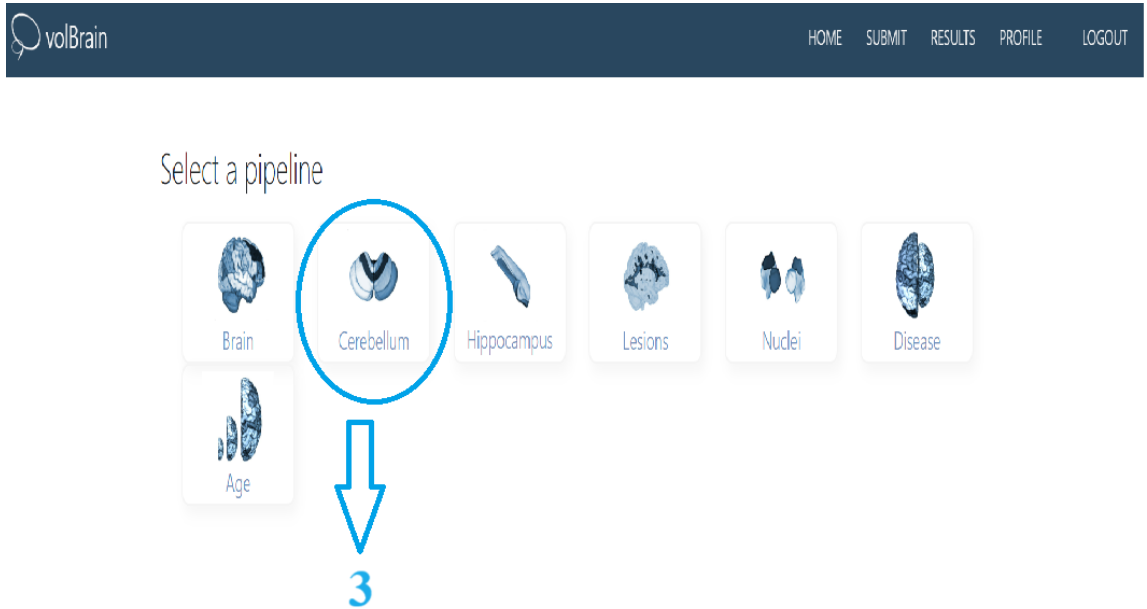
Şekil 3.1: Dicom formatındaki görüntünün niftii formatına dönüştürülmesi

- <https://vobrain.net> sitesine giriş yapılarak ücretsiz üyelik oluşturuldu. Ardından 'LOGIN' sekmesinden kullanıcı adı ve şifresi girilerek sisteme giriş yapıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: VolBrain sistemine erişim

- Ana ekranda çıkan ‘Select a pipeline’ kısmından cerebellum seçildi. Cerebellum’u lobüler olarak inceleyen bu bölüm ‘CERES’ olarak adlandırılmaktadır (Şekil 3.3).



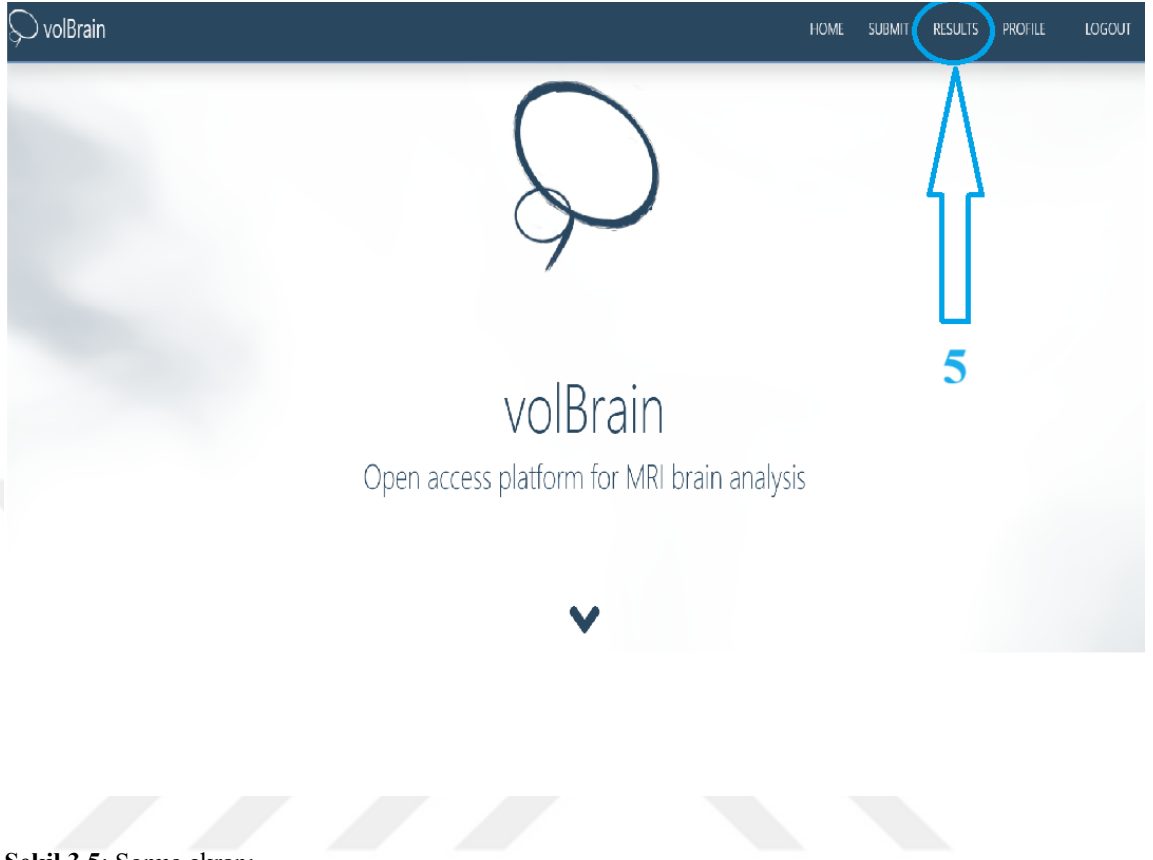
Şekil 3.3: CERES’ e giriş

- CERES bölümünün içerisinde ‘Mandatory’ kısmı sisteme eklenmesi zorunlu olan bireyin niftii formatındaki MRG görüntüsüdür. ‘Optional’ kısımdaki yaş ve cinsiyet bilgilerinin girilmesi ise zorunlu değildir. Ancak yaş ve cinsiyet girilirse daha önceki data ortalamalarına göre de değerlendirme yapmaktadır. Bunların dışında bireyin hiçbir kişisel bilgisi sisteme girilmemektedir (Şekil 3.4).

The screenshot shows the 'Cerebellum' section of a web application. At the top, there's a toggle for 'CERES'. Below it, a description states: 'Provides cerebellum lobules and cerebellum tissues using a T1w MR image.' A settings icon is in the top right. A detailed instruction follows: 'The CERES pipeline requires a 3D T1w MRI as input to process your case (see [description](#)). You have to provide an **anonymized** and **compressed** NIFTI (nii.gz) file. If you supply gender and age, the expected bounds for each tissue/structure will be included in the report (see [tutorial](#)).' A warning note is also present: 'Warning: CFRES has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPGR at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, denoising...). Pipeline failures are expected for other image types (Gd-enhanced T1w, T2w, etc) or preprocessed T1w MRI.' The 'Mandatory' section contains a 'T1w Image' input field with a 'Browse' button circled in blue and a blue arrow pointing to it. The 'Optional' section has 'Sex' and 'Age' dropdown menus.

Şekil 3.4: Verilerin sisteme girilmesi

- Belli bir sürenin ardından sistem cerebellum lobüllerinin analizini yapar. ‘RESULTS’ bölümünün içerisinde sonuçlara ulaşılabilir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Sonuç ekranı

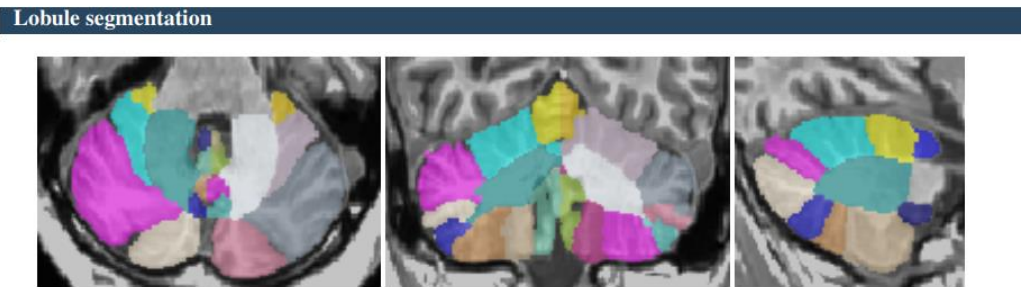
- Sistemden alınan çıktı raporu cerebellum lobüllerine ait hacimsel bilgiyi verir. Ayrıca sistem lobüllerin nasıl segmente edildiğine dair bir resim dizisinde sunar (Şekil 3.6 ve 3.7).

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job1629946	Male	73	25-Oct-2023

Image Information	
Orientation	radiological
Scale factor	0.76
SNR	19.13
Total intracranial volume (cm ³)	1384.57

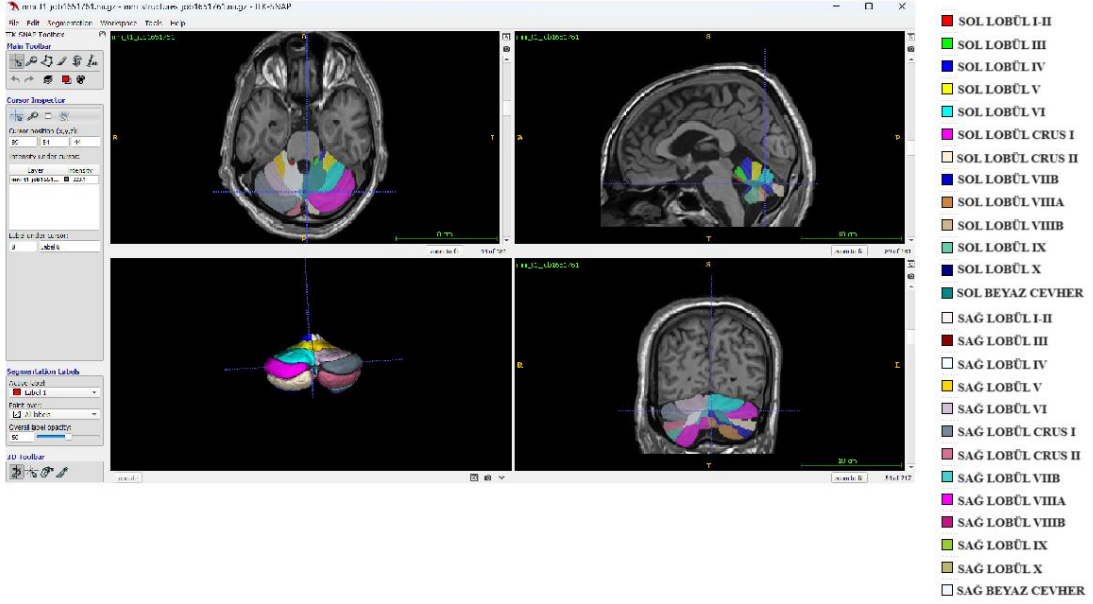
Volumes ¹	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%) ²
Cerebellum	134.69 (9.7281)	68.43 (4.9426)	66.26 (4.7855)	3.2290
	[7.2567, 9.8172] ³	[3.6512, 4.9418]	[3.5947, 4.8861]	[-2.3666, 4.9916]
Lobule I-II	0.12 (0.0090)	0.06 (0.0045)	0.06 (0.0045)	-1.2121
	[0.0001, 0.0229]	[0.0006, 0.0107]	[0.0000, 0.0126]	[-44.4234, 42.6454]
Lobule III	1.35 (0.0977)	0.78 (0.0565)	0.57 (0.0412)	31.3791
	[0.0680, 0.1511]	[0.0323, 0.0759]	[0.0334, 0.0775]	[-25.6183, 21.5106]
Lobule IV	4.35 (0.3141)	2.12 (0.1532)	2.23 (0.1609)	-4.9001
	[0.2013, 0.3714]	[0.0878, 0.1852]	[0.1045, 0.1952]	[-34.9870, 16.5893]
Lobule V	7.04 (0.5085)	3.29 (0.2374)	3.75 (0.2710)	-13.2017
	[0.2013, 0.3714]	[0.0878, 0.1852]	[0.1045, 0.1952]	[-34.9870, 16.5893]
Lobule VI	19.57 (1.4136)	9.92 (0.7168)	9.65 (0.6969)	2.8104
	[0.8749, 1.4722]	[0.4267, 0.7480]	[0.4341, 0.7383]	[-15.4558, 15.2879]
Lobule Crus I	27.46 (1.9831)	14.09 (1.0176)	13.37 (0.9655)	5.2561
	[1.2857, 2.2080]	[0.6528, 1.1266]	[0.6122, 1.1021]	[-11.3993, 18.8794]
Lobule Crus II	18.16 (1.3119)	9.61 (0.6943)	8.55 (0.6175)	11.7060
	[0.7059, 1.3753]	[0.3460, 0.7149]	[0.3407, 0.6795]	[-16.7380, 24.0391]
Lobule VIIIB	10.44 (0.7540)	5.68 (0.4099)	4.76 (0.3440)	17.4870
	[0.4357, 0.8138]	[0.2102, 0.4255]	[0.2048, 0.4090]	[-24.8697, 30.9413]
Lobule VIIIA	13.05 (0.9423)	7.19 (0.5194)	5.86 (0.4229)	20.4668
	[0.6037, 1.0064]	[0.2813, 0.5147]	[0.2983, 0.5157]	[-25.9695, 21.5039]
Lobule VIIIB	8.86 (0.6396)	3.63 (0.2623)	5.22 (0.3773)	-35.9386
	[0.3969, 0.7349]	[0.1868, 0.3797]	[0.1884, 0.3769]	[-27.8847, 28.1849]
Lobule IX	5.88 (0.4250)	2.91 (0.2103)	2.97 (0.2146)	-2.0290
	[0.3223, 0.6647]	[0.1597, 0.3352]	[0.1593, 0.3328]	[-12.1433, 13.5762]
Lobule X	1.33 (0.0963)	0.65 (0.0468)	0.68 (0.0494)	-5.4422
	[0.3223, 0.6647]	[0.1597, 0.3352]	[0.1593, 0.3328]	[-12.1433, 13.5762]

Şekil 3.6: Sistemden alınan cerebellum lobüllerinin hacimleri

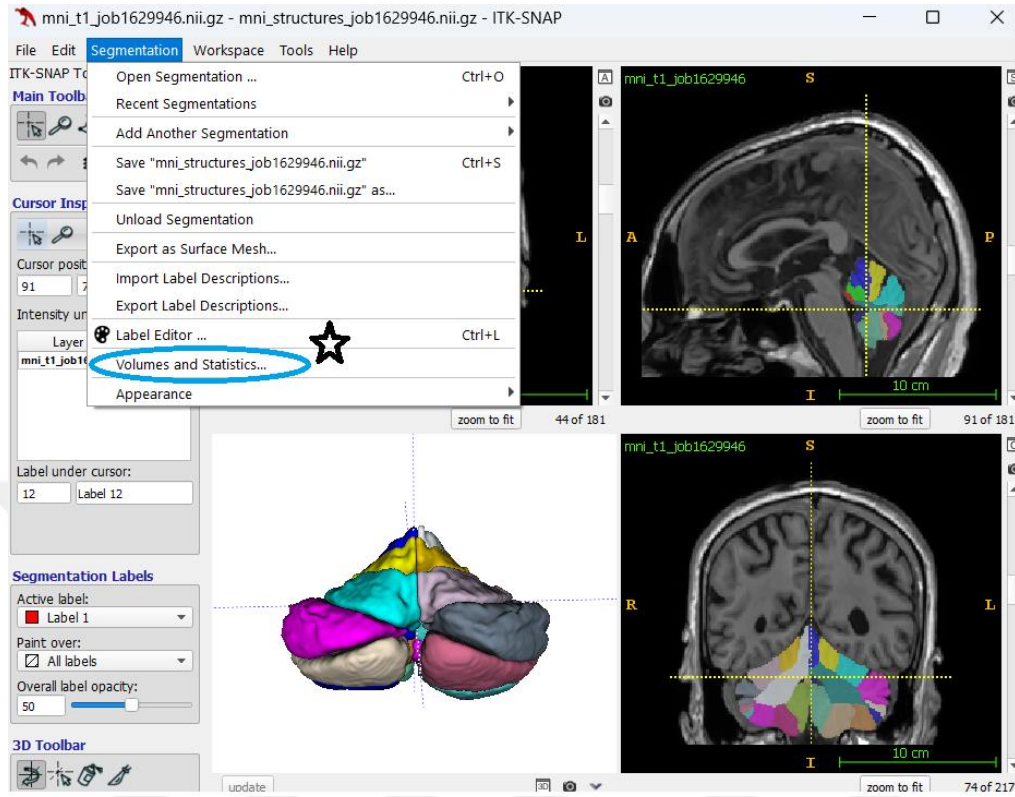


Şekil 3.7: Sistemden alınan cerebellum lobüllerinin segmenrasyon resmi

- VolBrain'den alınan çıktının 3 boyutlu (3D) analiz edilebilmesi için ekstra bir programa ihtiyaç vardır. Biz çalışmamızda ITK-SNAP programını (<https://www.itksnap.org>) kullanarak cerebellum'u 3D olarak inceledik. Volbrain çıktısı olan dosyayı ITK-SNAP içerisine sürükledik. Ardından 'Load as Segmentation' seçilerek segmentasyon tamamlanır (Şekil 3.9). Lobüllerin volümetrik sonuçları 'Volumes and Statistics' sekmesinden (Şekil 3.10) görüntülenebilir.

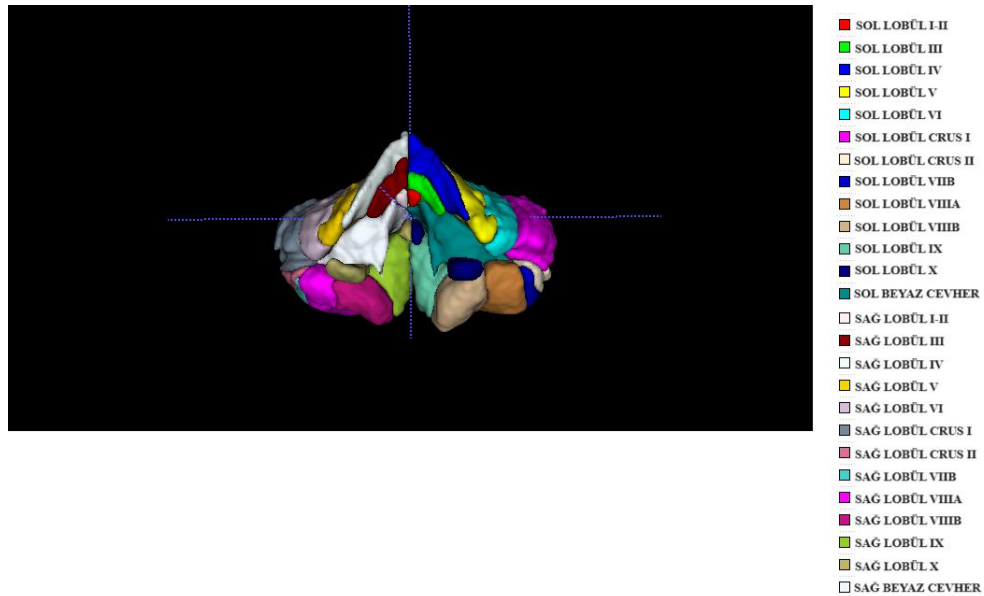


Şekil 3.8: ITK-SNAP programı ile cerebellum segmentasyonu

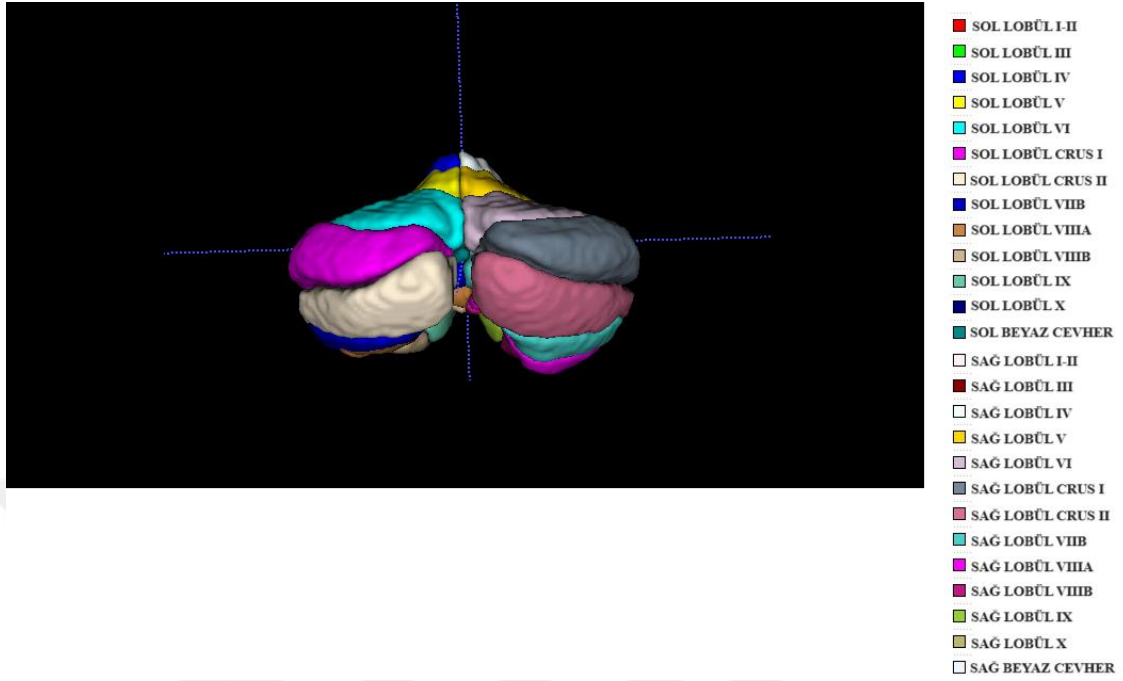


Şekil 3.9: ITK-SNAP programından hacim verilerinin görüntülenmesi

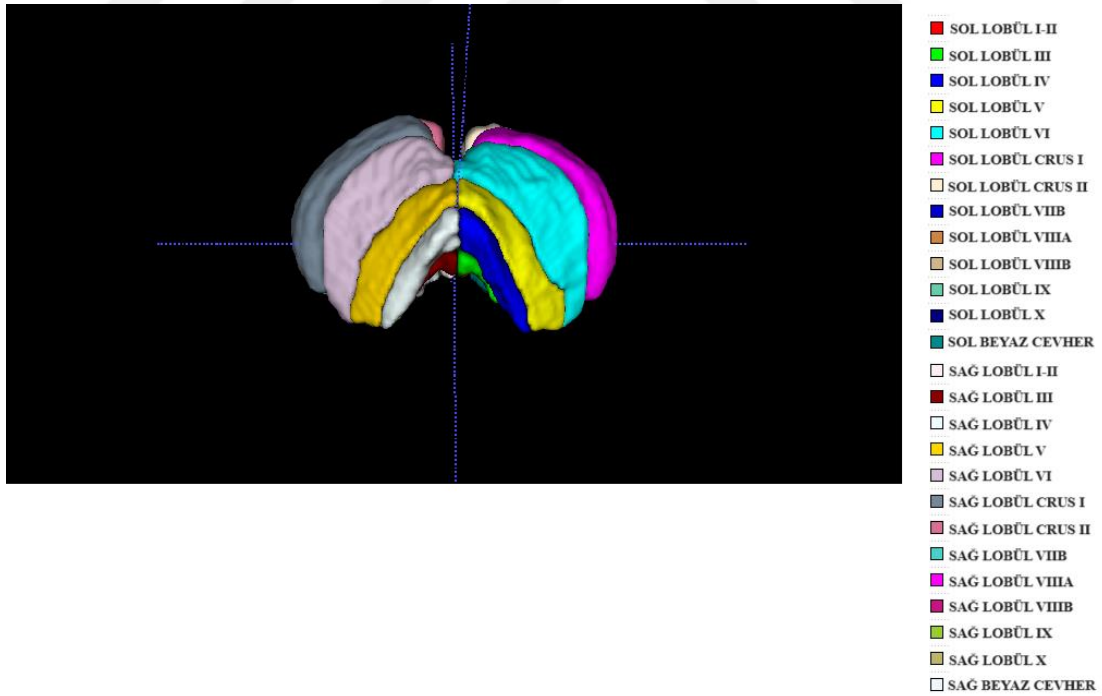
ITK-SNAP programı ile 3D olarak elde edilen cerebellum görüntüleri Şekil 3.11, 3.12, 3.13 ve 3.14'te gösterilmiştir.



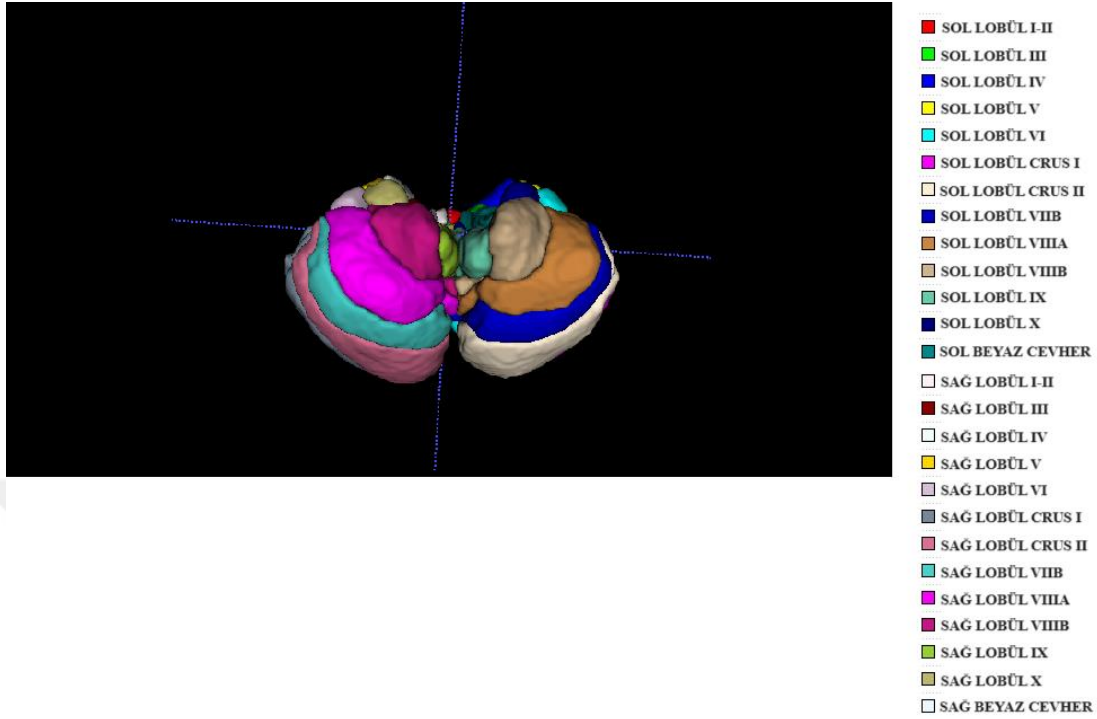
Şekil 3.10: ITK-SNAP programında cerebellum'un önden görüntüsü



Şekil 3.11: ITK-SNAP programında cerebellum'un arkadan görüntüsü



Şekil 3.12: ITK-SNAP programında cerebellum'un üstten görüntüsü



3.3 İstatistiksel Analiz

Analizlerimizde SPSS 26.0 paket programı kullanılmıştır. Normal dağılım olup olmadığı Shapiro-wilk testiyle belirlenmiştir. Normal dağılım sağlanan datalarda Independent Samples Testi (T testi) kullanılmıştır. Normal dağılım sağlamayan datalarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonuçlarında istatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş, 40 jeneralize epilepsili hastanın (20 erkek, 20 kadın) ve 40 sağlıklı bireyin (20 erkek, 20 kadın) VolBrain ile cerebellum analizleri değerlendirildi. Retrospektif olarak taranan katılımcılar 49-79 (kadınlarda 49-76, erkeklerde 53-79) yaş aralığındadır.

Çalışmamızda cerebellum lobüllerinin volümlerini cm^3 cinsinden VolBrain ile tespit edip, iki grup arasında istatistiksel analiz yapıldı. Normal dağılım sağlayanlarda T testi, normal dağılım sağlamayanlarda Mann Whitney U testi ile kıyaslama yapıldı. Değişkenler ve hangi testle kıyaslama yapıldığı Tablo 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Değişkenlerin normal dağılım tablosu

Değişkenler	Shapiro-Wilk Testi (Normal Dağılım Sağlandı/Sağlanmadı)	T testi	Mann Whitney U Testi
İntracranial volüm	Sağlandı	X	
Cerebellum total volümü	Sağlanmadı		X
Sağ cerebellum volümü	Sağlanmadı		X
Sol cerebellum volümü	Sağlanmadı		X
Değişkenlerin volümleri cm^3 cinsinden ölçüldü.			

Tablo 4.2: Lobus anterior'un normal dağılım tablosu

Değişkenler (Lobus anterior)		Shapiro-Wilk Testi (Normal Dağılım Sağlandı/Sağlanmadı)	T testi	Mann Whitney U Testi
Lobül I-II volümü	Total	Sağlanmadı		X
	Sağ	Sağlanmadı		X
	Sol	Sağlanmadı		X
Lobül III volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlanmadı		X
	Sol	Sağlandı	X	
Lobül IV volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Lobül V volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Değişkenlerin volümleri cm³ cinsinden ölçüldü.				

Tablo 4.3: Lobus posterior'un normal dağılım tablosu

Değişkenler (Lobus posterior)		Shapiro-Wilk Testi (Normal Dağılım Sağlandı/Sağlanmadı)	T testi	Mann Whitney U Testi
Lobül VI volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Lobül crus I volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Lobül crus II volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Lobül VIIIB volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlanmadı		X
Lobül VIIIA volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Lobül VIIIB volümü	Total	Sağlanmadı		X
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Lobül IX volümü	Total	Sağlandı	X	
	Sağ	Sağlandı	X	
	Sol	Sağlandı	X	
Değişkenlerin volümleri cm³ cinsinden ölçüldü.				

Tablo 4.4: Lobus flocculonodularis'in normal dağılım tablosu

Değişkenler (Lobus flocculonodularis)	Shapiro-Wilk Testi (Normal Dağılım Sağlandı/Sağlanmadı)	T testi	Mann Whitney U Testi
Total	Sağlandı	X	
Lobül X	Sağ	Sağlanmadı	X
	Sol	Sağlandı	X

Değişkenlerin volümleri cm³ cinsinden ölçüldü.

Değişkenlerin normal dağılım varsayımı yapıldıktan sonra jeneralize epilepsili hasta grubu ve kontrol grubu arasında kıyaslama yapılmıştır. Kıyaslama sonuçları Tablo 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: ICV ve cerebellum'un istatistik sonuçları

Değişkenler	Jeneralize Epilepsi Grubu (Ort±SD)	Kontrol Grubu (Ort±SD)	P
İntracranial volüm	1345,39±24,22	1359,78±18,74	0,640
Cerebellum total volümü	113,36±1,69	123,84±1,77	0,000**
Sağ cerebellum volümü	56,80±0,85	61,97±0,86	0,000**
Sol cerebellum volümü	56,55±0,85	61,86±0,92	0,000**

Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, Değişkenlerin volümleri cm³ olarak verildi.
*** p<0,05, **p<0,01**

Jeneralize epilepsi hasta grubu ve kontrol grubunun ICV'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum total volümleri, sağ ve sol cerebellar hemisfer volümleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük bulundu (p<0,05).

Tablo 4.6: Lobus anterior’da bulunan lobüllerin istatistik sonuçları

Değişkenler (Lobus anterior)		Jeneralize Epilepsi Grubu (Ort±SD)	Kontrol Grubu (Ort±SD)	P
Lobül I-II volümü	Total	0,10±0,005	0,12±0,004	0,088
	Sağ	0,05±0,002	0,06±0,002	0,082
	Sol	0,05±0,002	0,05±0,002	0,254
Lobül III volümü	Total	1,28±0,03	1,41±0,04	0,047*
	Sağ	0,65±0,02	0,73±0,02	0,023*
	Sol	0,63±0,01	0,68±0,02	0,134
Lobül IV volümü	Total	4,04±0,09	4,44±0,09	0,003**
	Sağ	2,01±0,05	2,18±0,05	0,034*
	Sol	2,04±0,05	2,25±0,05	0,006**
Lobül V volümü	Total	7,60±0,14	7,97±0,14	0,078
	Sağ	3,73±0,07	3,90±0,08	0,158
	Sol	3,86±0,08	4,07±0,08	0,079
Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, Değişkenlerin volümleri cm³ olarak verildi. * p<0,05, **p<0,01				

Jeneralize epilepsili hastaların kontrol grubuna göre cerebellum lobül I-II total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül I-II hacimleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Jeneralize epilepsili hastaların kontrol grubuna göre cerebellum lobül III total volümü ve sağ cerebellar hemisfer lobül III volümü kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğu ($p<0,05$), sol cerebellar hemisfer lobül III volümünde ise anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulundu.

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum lobül IV total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül IV volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğu bulundu ($p<0,05$). Özellikle cerebellum lobül IV total volümü ve sol cerebellar hemisfer lobül IV volümü jeneralize epilepsili grupta önemli derecede daha küçük ($p<0,01$) olduğu bulundu.

Jeneralize epilepsili hastaların kontrol grubuna göre cerebellum lobül V total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül V volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Tablo 4.7: Lobus posterior’da bulunan lobüllerin istatistik sonuçları

Değişkenler (Lobus posterior)		Jeneralize Epilepsi Grubu (Ort±SD)	Kontrol Grubu (Ort±SD)	P
Lobül VI volümü	Total	15,93±0,39	16,91±0,31	0,055
	Sağ	7,93±0,20	8,42±0,17	0,073
	Sol	8,00±0,20	8,48±0,15	0,063
Lobül crus I volümü	Total	23,40±0,60	25,55±0,52	0,009**
	Sağ	11,91±0,32	12,91±0,26	0,020*
	Sol	11,49±0,29	12,65±0,27	0,006**
Lobül crus II volümü	Total	14,64±0,37	17,01±0,26	0,000**
	Sağ	7,54±0,20	8,65±0,13	0,000**
	Sol	7,10±0,19	8,30±0,16	0,000**
Lobül VIIIB volümü	Total	8,20±0,20	8,76±0,22	0,077
	Sağ	4,19±0,11	4,51±0,11	0,054
	Sol	4,01±0,11	4,16±0,12	0,456
Lobül VIIIA volümü	Total	10,41±0,22	11,40±0,23	0,003**
	Sağ	5,07±0,11	5,64±0,12	0,001**
	Sol	5,33±0,11	5,76±0,13	0,018*
Lobül VIIIB volümü	Total	7,43±0,15	8,50±0,21	0,000**
	Sağ	3,67±0,08	4,11±0,11	0,005**
	Sol	3,76±0,09	4,39±0,11	0,000**
Lobül IX volümü	Total	5,84±0,21	6,69±0,17	0,003**
	Sağ	3,00±0,10	3,39±0,08	0,005**
	Sol	2,92±0,11	3,30±0,08	0,010*
Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, Değişkenlerin volümleri cm³ olarak verildi.				
* p<0,05, **p<0,01				

Jeneralize epilepsili hastaların kontrol grubuna göre cerebellum lobül VI total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül VI volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum lobül crus I total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül crus I volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğu bulundu ($p<0,05$). Özellikle cerebellum lobül crus I total volümü ve sol cerebellar hemisfer lobül crus I volümü jeneralize epilepsili grupta önemli derecede daha küçük ($p<0,01$) olduğu bulundu.

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum lobül crus II total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül crus II volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede daha küçük olduğu bulundu ($p<0,01$).

Jeneralize epilepsili hastaların kontrol grubuna göre cerebellum lobül VIIB total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül VIIB volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum lobül VIIIA total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül VIIIA volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğu bulundu ($p<0,05$). Özellikle cerebellum lobül VIIIA total volümü ve sağ cerebellar hemisfer lobül VIIIA volümü jeneralize epilepsili grupta önemli derecede daha küçük ($p<0,01$) olduğu bulundu.

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum lobül VIIIB total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül VIIIB volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede daha küçük olduğu bulundu ($p<0,01$).

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum lobül IX total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül IX volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğu bulundu ($p<0,05$). Özellikle cerebellum lobül IX total volümü ve sağ cerebellar hemisfer lobül IX volümü jeneralize epilepsili grupta önemli derecede daha küçük ($p<0,01$) olduğu bulundu.

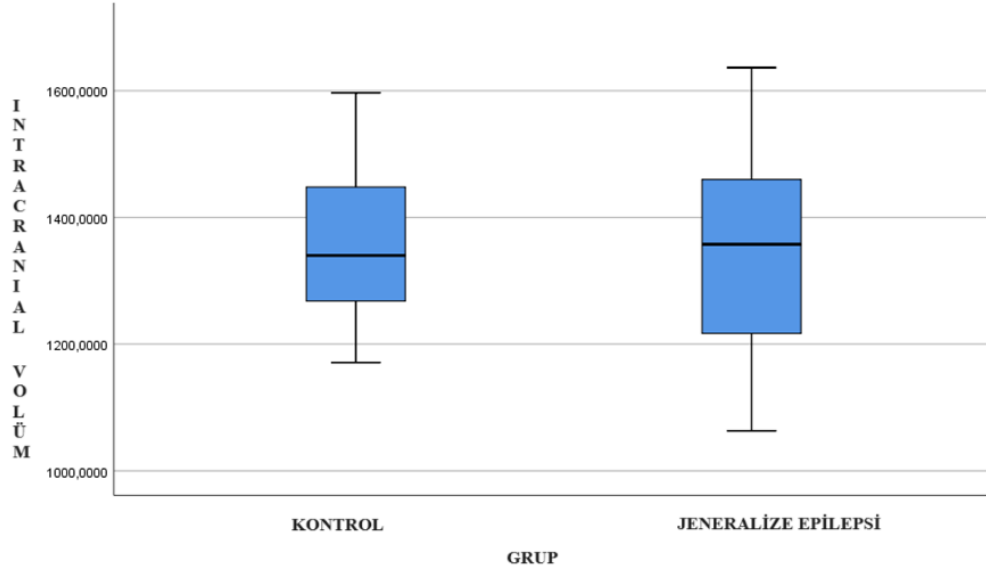
Tablo 4.8: Lobus flocculonodularis'in istatistik sonuçları

Değişkenler (Lobus flocculonodularis)		Jeneralize Epilepsi Grubu (Ort±SD)	Kontrol Grubu (Ort±SD)	P
	Total	1,18±0,03	1,28±0,02	0,006**
Lobül X volümü	Sağ	0,59±0,01	0,65±0,01	0,001**
	Sol	0,58±0,01	0,63±0,01	0,032*

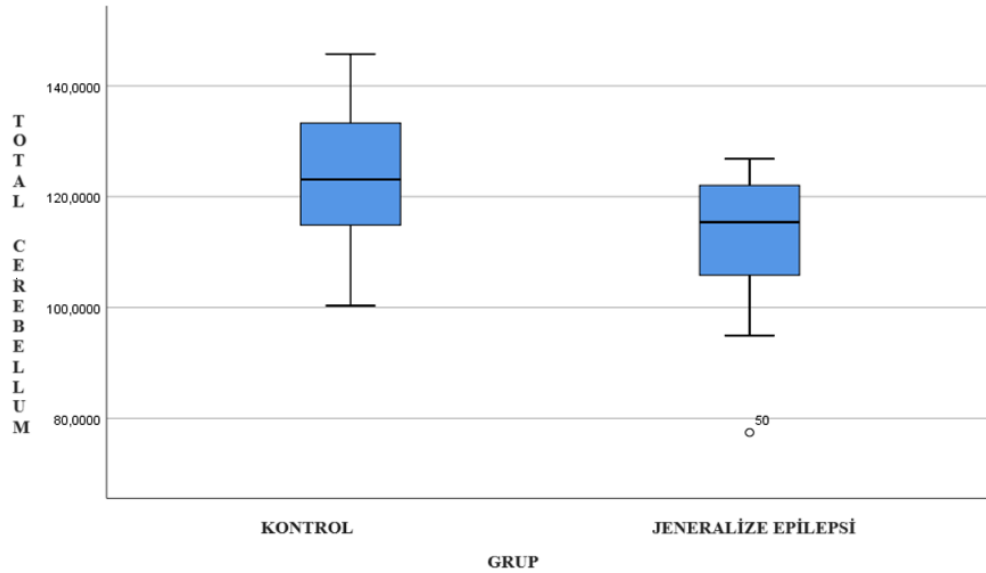
Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, Değişkenlerin volümleri cm³ olarak verildi.
*** p<0,05, **p<0,01**

Jeneralize epilepsili hasta grubunun kontrol grubuna göre cerebellum lobül X total volümleri ve sağ-sol cerebellar hemisfer lobül X volümleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğu bulundu ($p<0,05$). Özellikle cerebellum lobül X total volümü ve sağ cerebellar hemisfer lobül X volümü jeneralize epilepsili grupta önemli derecede daha küçük ($p<0,01$) olduğu bulundu.

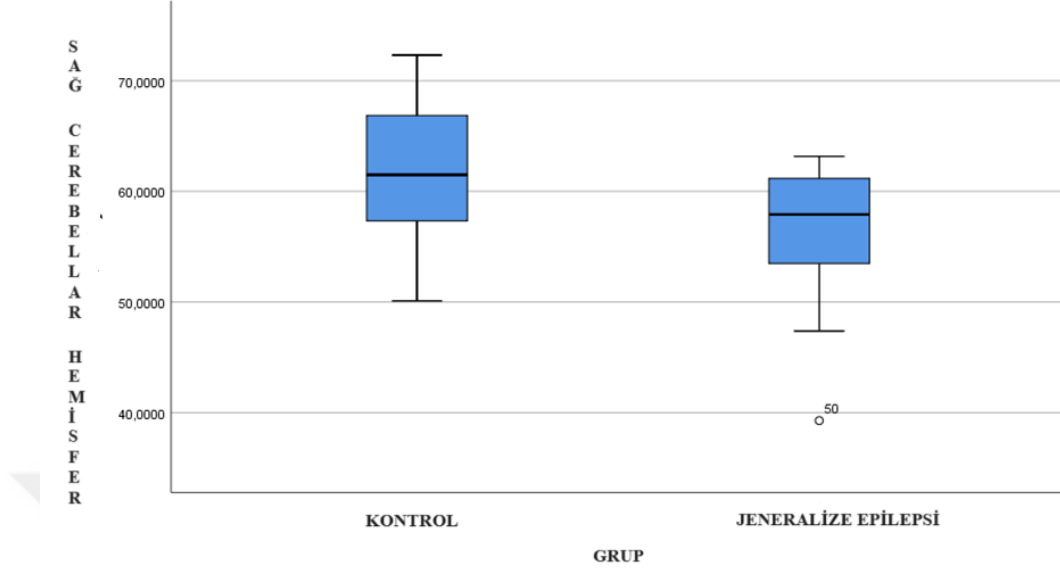
Çalışmamızda incelediğimiz değişkenlerden olan ICV, cerebellum total volümü, cerebellum sağ ve sol hemisfer volümlerinin grafikleri şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'te gösterilmiştir.



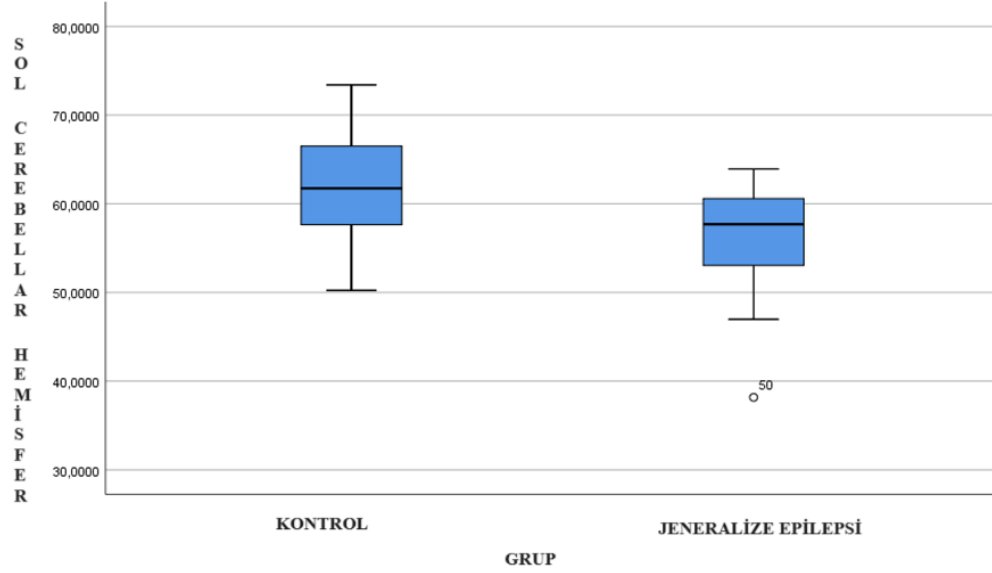
Şekil 4.1: Gruplar arası cm³ cinsinden intracranial volüm kıyaslaması



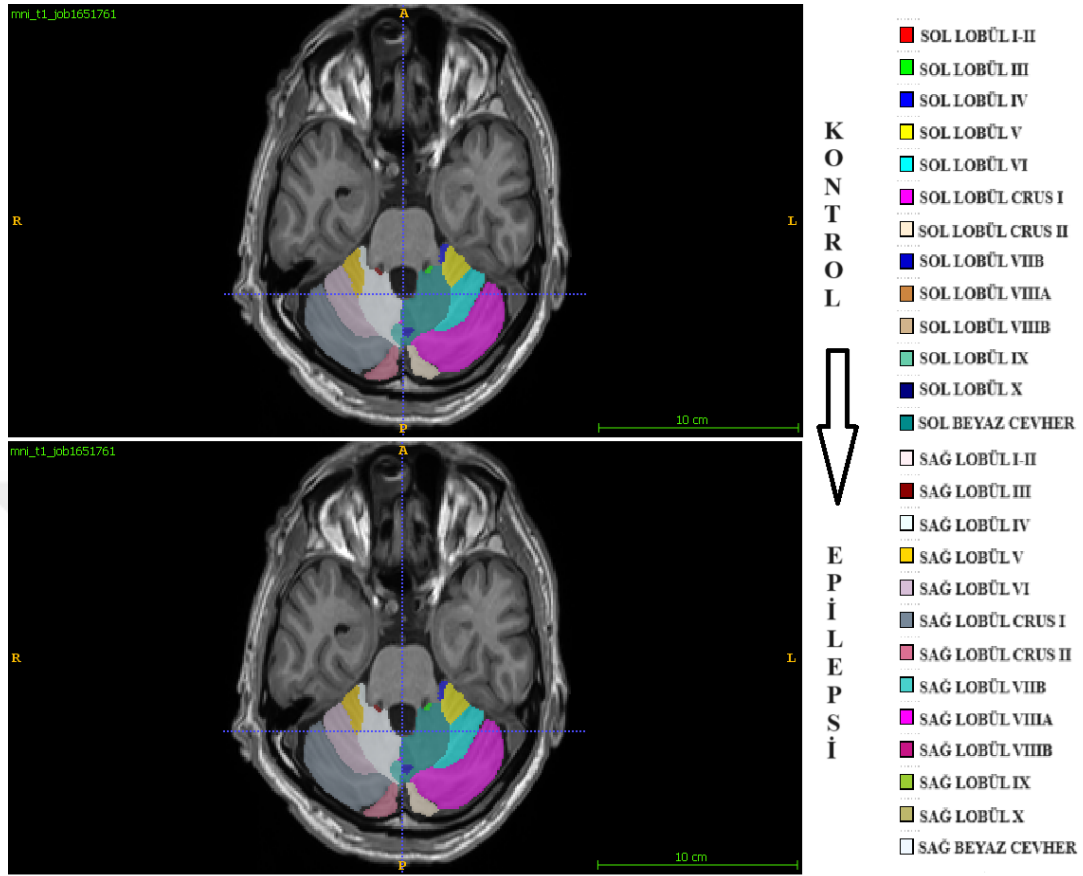
Şekil 4.2: Gruplar arası cm³ cinsinden cerebellum total volüm kıyaslaması



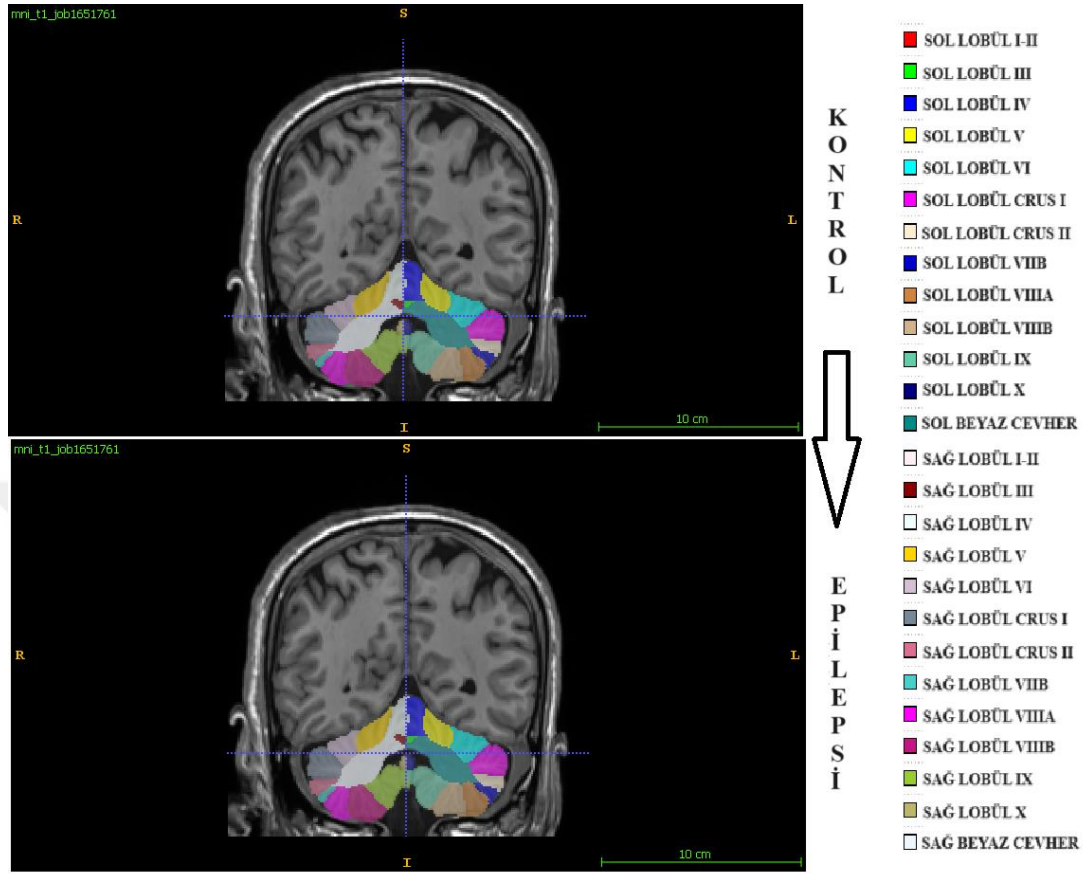
Şekil 4.3: Gruplar arası cm^3 cinsinden sağ cerebellar hemisfer volüm kıyaslaması



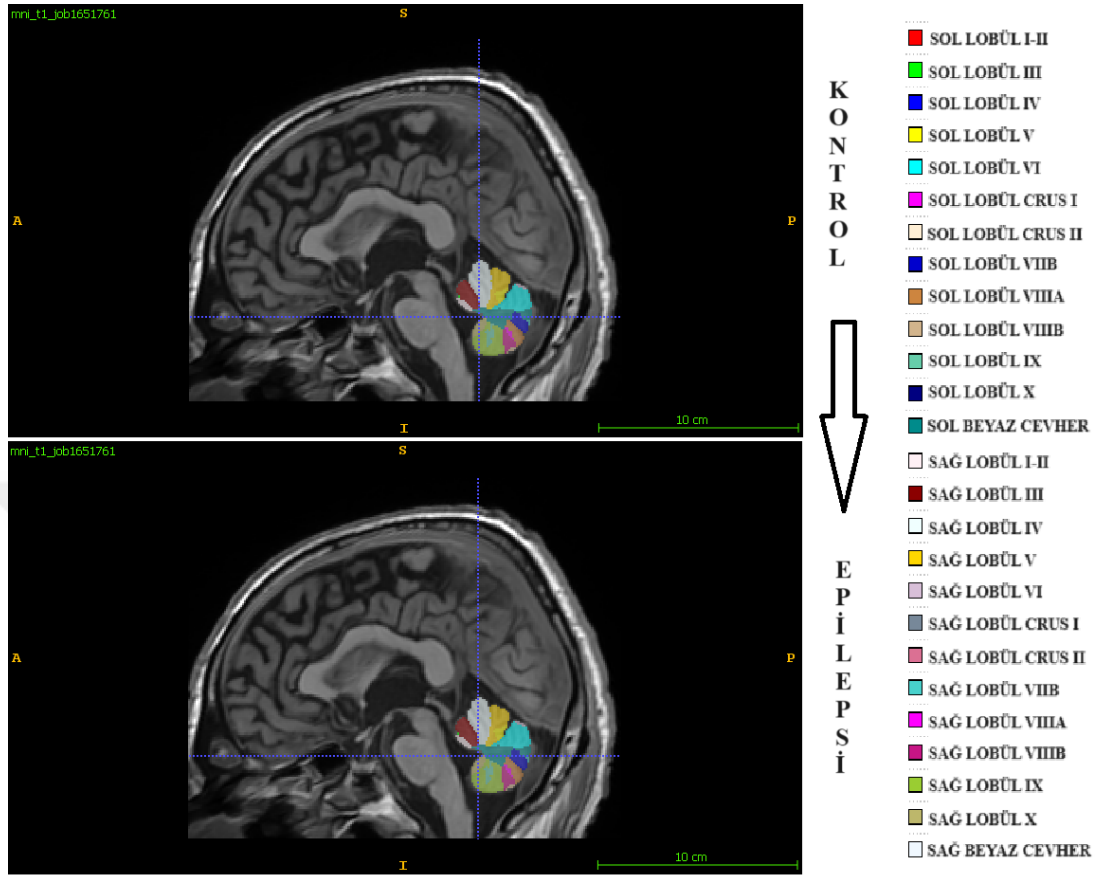
Şekil 4.4: Gruplar arası cm^3 cinsinden sol cerebellar hemisfer volüm kıyaslaması



Şekil 4.5: Kontrol grubu ve jeneralize epilepsi grubunun ITK-SNAP programında 3D segmentasyonunun axial olarak kıyaslanması



Şekil 4.6: Kontrol grubu ve jeneralize epilepsi grubunun ITK-SNAP programında 3D segmentasyonunun koronal olarak kıyaslanması



Şekil 4.7: Kontrol grubu ve jeneralize epilepsi grubunun ITK-SNAP programında 3D segmentasyonunun sagittal olarak kıyaslanması

5. TARTIŞMA

Günümüzde birçok nörolojik hastalığın tanısında ve hastalığın ilerleyişinin takip edilmesinde MRG kullanılmaktadır. Noninvaziv bir yöntem olması, yüksek çözünürlüğe sahip olması ve yapıların anatomik lokalizasyonunun daha iyi belirlenebilmesi nedeniyle bilgisayarlı tomografi yerine sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca morfolojik olarak meydana gelen değişimler MRG ile daha iyi takip edilebilmektedir (Schmitz, Aschoff et al. 2005).

MRG teknolojisi de giderek ilerlemektedir. MPRAGE sekansında elde edilen 1 milimetre dilim kalınlığı olan görüntüler ile anatomik yapıların morfolojileri daha iyi incelenebilmekte ve var olan patolojilerde ki değişim daha kolay ayırt edilebilmektedir (Nöth, Hattingen et al. 2015).

MSS yapılarının incelenmesinde manuel segmentasyon kullanılmaktadır. Manuel segmentasyonla beyin yapıları geçerli ve güvenilir bir şekilde analiz edilebilir. Ancak bu işlemler uzun sürmektedir. Ayrıca bu segmentasyonu yapabilmek uzun yıllar alan klinik tecrübe ve birikim gerektirmektedir (Manjón and Coupé 2016).

Çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların takibinde cerebellum'un nörogörüntüleme teknikleri ile değerlendirilmesi önemli bir yer tutar. Epilepsi ve şizofreni gibi hastalıkların patofizyoloji mekanizmalarında cerebellum'un yapısal değişikliklere uğradığı bildirilmiştir (Okugawa, Sedvall and Agartz 2003, Hermann, Bayless et al. 2005).

Cerebellum hem manuel hem de otomatik segmentasyon programları ile segmente edilebilir. Cerebellum'un manuel olarak segmente edilmesi geçerli ve güvenilir bir yöntemdir. Ancak cerebellum'un detaylı olarak analiz edilmesi, lobüllerin tek tek hacminin elde edilmesi manuel segmentasyonla çok uzun zaman almakta ve değerlendiren kişiye göre değişikliklere neden olabilmektedir (Schmahmann, Doyon et al. 1999). Cerebellum'un anatomik yapısı düşünüldüğünde hem zaman açısından hem de

kolaylık açısından cerebellum'u otomatik segmentasyon programları ile değerlendirmekte geçerli ve güvenilir bir yöntemdir (Manjón and Coupé 2016).

Bizim çalışmamızda cerebellum VolBrain otomatik segmentasyon programı ile analiz edilmiştir. Cerebellum'un lobül hacimlerine program vasıtasıyla detaylı olarak ulaşılmıştır. Ayrıca kontrol grubu ve epilepsi grubu arasında kıyaslama yapılarak çalışmanın güvenilirliği artırılmıştır. VolBrain çıktısı ITK-SNAP programı vasıtasıyla üç boyutlu hale getirilmiştir. Bu sayede cerebellum 3D olarak kıyaslanabilmiştir.

3D çalışmalar klinikte önemli hale gelmiştir. Beyin cerrahisi alanında yapılan çalışmalar oluşturulan 3D modellerin ameliyatın şeklini belirlemede, patolojinin lokalizasyonunu tam ayırt etmede önemli olduğunu göstermiştir. Ameliyat öncesi yapılan çalışmalarda hem hacimsel verilerin hem de lokalizasyonla ilgili verilerin ameliyat başarısını arttıracakı bildirilmiştir (Lau, Squelch et al. 2017).

Günümüzde otomatik segmentasyon programı yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Otomatik segmentasyon programları içerisinde birçok atlası barındıran karmaşık algoritmalarla düzenlenen programlardır. Bu program beyin yapılarını daha hızlı bir şekilde segmente ederek detaylı bir veri seti sunar. Ayrıca bu programların geliştirilmesi ve güncellenmesiyle geçerlilikleri her gün dahada artmaktadır. Kronik rahatsızlıkların aşamalı olarak değerlendirilebilmesi ve sonuçların kıyaslanabilmesine olanak tanır (Næss-Schmidt, Tietze et al. 2015, Manjón and Coupé 2016).

Lawson ve arkadaşlarının (Lawson, Vogrin et al. 2000) epilepside cerebellum'da meydana gelen hacimsel değişimi inceleyen çalışmasında cerebellum hacminin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha küçük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada fokal epilepsi ve jeneralize epilepsili hastalar çalışmaya birlikte dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda da cerebellum hacmi kontrol grubuna göre anlamlı seviyede daha küçüktür. Bizim çalışmamızda sadece jeneralize epilepsili grup araştırarak daha homojen bir grup oluşturduk. Ayrıca sağ ve sol cerebellum olarakta hacimsel olarak kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma gördük.

Hagemann ve arkadaşlarının (Hagemann, Lemieux et al. 2002) epilepside cerebellum hacim değışikliğı ile yaptığı çalışmada ise yeni epilepsi tanısı almış hastalarla, kronik epilepsili hastaların cerebellum hacimleri kıyaslanmıştır. Bu çalışmaya göre yeni epilepsi tanısı almış hastalarla, antiepileptik ilaç alan kronik epilepsi hastalarının cerebellum hacimlerinde anlamlı bir fark bulunamamış ancak klinik olarak sınırlı cerebellar atrofi görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre cerebellar atrofının nedeninin tam olarak bilinmediğı ve daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğı anlaşılmaktadır.

Allen ve arkadaşlarının (Allen, Vos et al. 2019) epilepsi ile ilgili yaptığı çalışmada da cerebellum etkileniminin olduğı vurgulanmıştır. Bu çalışmada epilepside ani beklenmedik ölümün nedenleri araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre cerebellum epilepside takip edilmesi gereken önemli bir MSS yapısıdır.

Epilepside cerebellum'un hangi loböl yada loböllerinin etkilendiğinin bilinmesi değerlendirme ve tedavi açısından kliniklere yardımcı olabilir. Bu bağlamda epilepsi'nin bir diğeri türü olan temporal lob epilepsisinde cerebellum'un loböller analizi yapılmıştır. Temporal lob epilepsili hastaların kontrollere göre bilateral loböl crus I, loböl crus II ve loböl IX'un hacimleri anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (Guo, Wei et al. 2021). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu şekilde loböl crus I, loböl crus II ve loböl IX'un hem total hacimlerinde hem de sağ ve sol taraf hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı küçölme bulduk. Bizim çalışmamızda ayrıca loböl III total hacminde ve sağ taraf loböl III hacminde, loböl IV total hacminde ve loböl IV'ün sağ ve sol taraf hacimlerinde, Loböl VIIB'nin sol taraf hacminde, loböl VIIIA-VIIIB-X total hacimleriyle sağ ve sol taraf hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı küçölme tespit ettik. Jeneralize epilepsininin fokal epilepsiye göre cerebrum'u yaygın etkilediğı düşünöldüğünde cerebellum'u da daha yaygın etkilediğı tespit edilmiştir.

Cerebellum loböllerini vasıtasıyla çeşitli motor ve kognitif görevleri kordine etmektedir. Çalışmamızda epilepsi grubunda hacim azalması bulunan loböllerin fonksiyonları ile ilgili daha önce çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalara göre anterior lobda

bulunan I-V. lobüller hareketin motor kontrolüyle, posterior lobda bulunan VI-IX. lobüller kognitif görevler ve emosyonel faaliyetlerle ve flocculonoduler lobda bulunan lobül X ise denge ile ilgilidir (Stoodley and Schmahmann 2018).

Lobül III ve lobül IV hareketin motor kordinasyonu ile ilgili lobüllerdir. Çevreden gelen pozisyon bilgisini koordine ederek, medulla spinalis'in ön boynuz motor nöronları üzerinde inhibitor etki yapar. Bu sayede extansör kas tonusu regüle olur (Stoodley and Schmahmann 2018, Chao, Zhang et al. 2021). Jeneralize epilepside nöbet sırasında meydana gelen konvülsiyonların çalışmamızda bulduğumuz lobül III ve lobül IV'te meydana gelen hacimsel küçülmeye bağlantısının olabileceğini düşünmekteyiz.

Lobül VI ve lobül crus I, lobül crus II ve lobül VIIB ile ilgili yapılan araştırmalar bu lobüllerin prefrontal cortex, parietal ve temporal cortex'ler ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bu alanlarla bağlantıları sayesinde cerebellum'un kognitif beceriler ve davranışlar üzerinde etkisi vardır (Buckner, Krienen et al. 2011). Ayrıca bu lobüllerle ilgili yapılan başka bir çalışmada emosyonel değişikliklerde de aktivasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu lobüllerin bir diğer görevi ise lisanla ilgilidir. Bu lobüllerde meydana gelebilecek problemler dil becerilerinin de etkiler (Stoodley and Schmahmann 2009). Lobül crus I'in motor görevlerde de aktif olduğunu ve özellikle ince motor becerilerin koordine edilmesinde rol oynadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (McKinney, Kelly et al. 2022). Hafıza ile ilgili yapılan çalışmalarda ise lobül VI, Lobül VII ve lobül VIII'in birlikte aktive olduğu bildirilmiştir (Chen and Desmond 2005, Stoodley and Schmahmann 2009). Bizim çalışmamızda bulduğumuz jeneralize epilepsi grubunda ki lobül crus I ve lobül crus II' deki hacimsel küçülmenin, hastalarda kognitif becerilerde ki değişimi, ince motor becerilerde ki azalmayı ve lisan ile ilgili problemleri açıklamada yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Lobül VIII ve lobül IX'u araştıran fonksiyonel MRG çalışmalarında ise bu lobüllerin statik dengenin sağlanması ve sürdürülmesiyle ilgili motor görevlerinin yanı sıra kognitif becerilerde de rolü olduğu bildirilmiştir (Buckner, Krienen et al. 2011, Vandervort 2017). Bizim çalışmamızda da jeneralize epilepsili grupta lobül VIIIA, lobül

VIII B ve lobül IX'un hacmi anlamlı seviyede küçülmüştür. Bu lobüllerdeki hacimsel küçülmenin epilepside ki denge ve kognitif becerilerdeki problemleri açıklamada katkı sağlayacağını düşünmekle birlikte literatürde bu lobüller ile ilgili yapılan çalışmaların kısıtlılığı dikkatimizi çekmiştir. Bu lobüller ile ilgili gelecekte yapılacak daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Lobül X ise total olarak lobus flocculonodularis'i oluşturan kısımdır. Lobül X nuclei vestibularis'ler ile olan bağlantıları sayesinde statik ve dinamik dengenin sağlanması ve sürdürülmesiyle ilgili görevler üstlenir. Ayrıca FLM aracılığıyla kurduğu bağlantılarla oditör ve visüel uyarılarla birlikte kas tonusunun regülasyonunu sağlar (Roostaei, Nazeri et al. 2014). Ayrıca yapılan fonksiyonel MRG çalışmasında emosyonel davranışlarla da ilgisi olduğu bulunmuştur. Özellikle kızgınlık ve öfkeyle ilgili emosyonel davranışlarda lobül X'da aktivasyon görülmüştür (Guell, Gabrieli and Schmahmann 2018). Bizim çalışmamızda da lobül X'un jeneralize epilepsili grupta hacimsel olarak küçüldüğünü bulduk. Burada meydana gelen hacimsel azalma, hastalarda görülen konvülsyonlar ve denge ile ilgili problemleri açıklamada yardımcı olabilir.

Jeneralize epilepsili grubun ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiştir. Bu sayede homojen grupların kıyaslaması yapılabilmektedir. Ayrıca çalışmamızda ki verilerden olan ICV'nin iki grup arasında anlamsız olması da grupların homojen olduğunu göstermektedir.

Antiepileptik ilaçların MSS üzerine ciddi olumsuz etkileri vardır. Yapılan araştırmalara göre beynin birçok alanında hacimsel olarak azalmalara, mental retardasyona, kognitif ve davranışsal bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir. Özellikle büyüme ve gelişme çağında maruz kalınan antiepileptik ilaçlar beynin gelişimini yavaşlatarak motor ve kognitif becerilerin yeterince gelişmemesine neden olmaktadır (Turski and Ikonomidou 2012, Gerard and Meador 2015, Meador and Loring 2016).

Antiepileptik ilaç kullanımının cerebellum'u da olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir. Özellikle gebelik sırasında annenin antiepileptik ilaç kullanımının

fetüsün gelişiminde olumsuzluklara neden olduğu, cerebellum'da hacimsel etkilenimlerin olduğu ve purkinje hücrelerinin yeterince gelişmediği bildirilmiştir (Ulupinar, Yucel and Ortug 2006, Kim, Kondratyev and Gale 2007). Ancak antiepileptik kullanımının cerebellum üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar literatürde sınırlıdır. Streng'in 2021 yılında epilepsi ve cerebellum üzerine yaptığı review çalışmasında antiepileptik ilaç kullanımının cerebellum'u etkilediğini ancak cerebellum'da meydana gelen birçok değişikliğin antiepileptik ilaca bağlanmaması gerektiğini bildirmiştir (Streng and Krook-Magnuson 2021). Epilepsi hastalığının meydana geliş mekanizmasında cerebellum'un etkili olabileceğide düşünülmelidir.

Çalışmamızda kıyaslanan kontrol grubu ve jeneralize epilepsili grubun yaş ortalaması yüksektir. Yaş ortalaması yükseldikçe hastalık ile geçen süre daha da artmaktadır. Bu süre ilerledikçe hastalık nedeniyle gelişen komplikasyonlar daha da ilerleyecektir. Bu bağlamda bizim çalışmamızın limitasyonlarından bir tanesi yüksek yaş ortalamasıdır. Yaş ve hastalık ile geçirilen sürelerin homojen hale getirilip alt kategorilere ayrılarak cerebellum'un hacimsel inceleneceği çalışmaların da bizim çalışmamızın anlamlılığını arttıracığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızın en önemli limitasyonlarından bir tanesi de hastaların ne kadar süreyle antiepileptik ilaca maruz kaldıklarının tam olarak bilinmemesidir. Hastaların hangi antiepileptik ilacı ne kadar süreyle aldığı bilinmediğinden alt gruplara ayrılarak bir inceleme yapılamamıştır. Ancak gelecekte kullanılan ilaçların süresine ve türüne göre alt gruplara ayrılan bir çalışma grubu ile yeni epilepsi tanısı almış bir çalışma grubunun kıyaslanması çalışmamızın anlamlılığını arttıracığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışma sonuçlarımıza göre jeneralize epilepsili hastalarda cerebellum'da ciddi bir hacimsel küçülme bulundu. Jeneralize epilepsi ile ilgili literatürde yer alan çalışmalarda genellikle cerebellum total olarak değerlendirmiş ve hacimsel kaybın olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda tam otomatik segmentasyon ile total cerebellum ve cerebellum lobüllerinin hacimleri belirlendi. Jeneralize epilepsili hastaların kontrol grubuna göre total cerebellum hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Cerebellum'un lobüler analizleri değerlendirildiğinde; lobül III, lobül IV, lobül VIIA (lobül crus I, lobüle crus II), lobül VIIIA, lobül VIIIB, lobül IX ve lobül X hacimleri jeneralize epilepsili hastalarda kontrol grubuna göre daha küçüktü ($p<0,05$). Hacimsel küçülme görülen lobüllerin fonksiyonları düşünüldüğünde jeneralize epilepside ki nedeni tam olarak bilinmeyen semptomların açıklığa kavuşmasına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda otomatik segmentasyona ek olarak 3D olarak cerebellum görselleştirilerek lobüller ayrı renklerle şematize ettik. Bu sayede görsel değerlendirme de yapıldı. Gelişen teknolojiyle cerrahlar ameliyat öncesi 3D olarak görselleştirilen beyin yapılarındaki patolojileri daha iyi ayırt etmekte ve karşılaşılabileceği sorunların ön hazırlığını yapabilmektedir.

Yapılan volümetrik analizlerin kolay ve hızlı olması nedeniyle tam otomatik segmentasyon programları kliniklerde daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Ölçümün tekrar edilebilirliği, hastalığın tanısının daha kolay konulabilmesi ve hastalığın ilerleyişinin takibinin kolay olması nedeniyle de daha sık tercih edilebilir.

Çalışmamız homojen bir grup olmasına rağmen ileri yaşta ve ne kadar süreyle antiepileptik ilaç kullandığı tam bilinemeyen hasta grubundan oluşmuştur. Jeneralize epilepside yaş gruplarına, antiepileptik ilaç kullanım süresine ve antiepileptik ilaç türüne göre alt gruplara ayırarak yeni çalışmaların yapılmasının gerekliliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Akudjedu, T. N., L. Nabulsi, M. Makelyte, C. Scanlon, S. Hehir, H. Casey, S. Ambati, J. Kenney, S. O'Donoghue and E. McDermott (2018). "A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume." Brain imaging and behavior **12**: 1678-1695.
- Allen, L. A., S. B. Vos, R. Kumar, J. A. Ogren, R. K. Harper, G. P. Winston, S. Balestrini, B. Wandschneider, C. A. Scott and S. Ourselin (2019). "Cerebellar, limbic, and midbrain volume alterations in sudden unexpected death in epilepsy." Epilepsia **60**(4): 718-729.
- Arifoğlu Y (2022). Her Yönüyle Nöroanatomi, İstanbul Tıp Kitabevleri, s:153-159.
- Arıncı K. and Elhan A. (2014). Anatomi, 5. Basım, 2. Cilt, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s:271-281.
- Beghi, E. and D. Hesdorffer (2014). "Prevalence of epilepsy—an unknown quantity." Epilepsia **55**(7): 963-967.
- Berntson, G. G. and M. W. Torello (1982). "The paleocerebellum and the integration of behavioral function." Physiological Psychology **10**(1): 2-12.
- Buckner, R. L., F. M. Krienen, A. Castellanos, J. C. Diaz and B. T. Yeo (2011). "The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity." Journal of neurophysiology **106**(5): 2322-2345.
- Chao, O. Y., H. Zhang, S. S. Pathak, J. P. Huston and Y.-M. Yang (2021). "Functional convergence of motor and social processes in lobule IV/V of the mouse cerebellum." The Cerebellum: 1-17.
- Chen, S. A. and J. E. Desmond (2005). "Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks." Neuroimage **24**(2): 332-338.
- Chien, D., K. K. Kwong, D. R. Gress, F. S. Buonanno, R. B. Buxton and B. R. Rosen (1992). "MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans." American journal of neuroradiology **13**(4): 1097-1102.
- Cho, T. H., N. J. Lee, C.-S. Uhm, H. Kim and Y.-S. Suh (1999). "Magnetic resonance image-based cerebellar volumetry in healthy Korean adults." Neuroscience letters **270**(3): 149-152.
- Dagcinar, A., A. H. Kaya, M. E. Aydin, C. Kopuz, A. Senel, M. T. Demir, U. Corumlu, F. Celik and B. Sam (2007). "The superior cerebellar artery: anatomic study with review." Neurosurgery Quarterly **17**(3): 235-240.
- Deonna, T. (2005). "Management of epilepsy." Archives of disease in childhood **90**(1): 5-10.
- Dere F (2000). Nöroanatomi, Nobel Tıp Kitabevleri, s:289-304
- Diedrichsen, J., S. Maderwald, M. Küper, M. Thürling, K. Rabe, E. Gizewski, M. E. Ladd and D. Timmann (2011). "Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure." Neuroimage **54**(3): 1786-1794.
- Duvernoy, H. M. (2012). The human brain stem and cerebellum: surface, structure, vascularization, and three-dimensional sectional anatomy, with MRI, Springer Science & Business Media.
- Engel Jr, J. (2006). "ILAE classification of epilepsy syndromes." Epilepsy research **70**: 5-10.
- Erzurumlu R and Şengül G and Ulupınar E (2019). Nöroanatomi, Güneş Tıp Kitabevleri, s:186-197.
- Fiest, K. M., K. M. Sauro, S. Wiebe, S. B. Patten, C.-S. Kwon, J. Dykeman, T. Pringsheim, D. L. Lorenzetti and N. Jetté (2017). "Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies." Neurology **88**(3): 296-303.
- Fisher, R. S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel Jr, L. Forsgren, J. A. French and M. Glynn (2014). "ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy." Epilepsia **55**(4): 475-482.

Fisher, R. S., J. H. Cross, C. D'souza, J. A. French, S. R. Haut, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae and S. L. Moshé (2017). "Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types." Epilepsia **58**(4): 531-542.

Gerard, E. E. and K. J. Meador (2015). "An update on maternal use of antiepileptic medications in pregnancy and neurodevelopment outcomes." Journal of pediatric genetics **4**(02): 094-110.

Group, E. S. W. (2016). "Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium." Molecular Psychiatry **21**(4): 547-553.

Guell, X., J. D. Gabrieli and J. D. Schmahmann (2018). "Triple representation of language, working memory, social and emotion processing in the cerebellum: convergent evidence from task and seed-based resting-state fMRI analyses in a single large cohort." Neuroimage **172**: 437-449.

Guerrini, R., C. Marini and C. Barba (2019). "Generalized epilepsies." Handbook of clinical neurology **161**: 3-15.

Guo, Q., Z. Wei, Z. Fan, J. Hu, B. Sun, S. Jiang, R. Feng, L. Lang and L. Chen (2021). "Quantitative analysis of cerebellar lobule morphology and clinical cognitive correlates in refractory temporal lobe epilepsy patients." Epilepsy & Behavior **114**: 107553.

Habas, C. (2010). "Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review." The Cerebellum **9**: 22-28.

Hagemann, G., L. Lemieux, S. Free, K. Krakow, A. Everitt, B. Kendall, J. Stevens and S. Shorvon (2002). "Cerebellar volumes in newly diagnosed and chronic epilepsy." Journal of neurology **249**: 1651-1658.

Haines, D. E. and E. Dietrichs (2012). "The cerebellum—structure and connections." Handbook of clinical neurology **103**: 3-36.

Hashimoto, M. and M. Hibi (2012). "Development and evolution of cerebellar neural circuits." Development, growth & differentiation **54**(3): 373-389.

Hermann, B. P., K. Bayless, R. Hansen, J. Parrish and M. Seidenberg (2005). "Cerebellar atrophy in temporal lobe epilepsy." Epilepsy & Behavior **7**(2): 279-287.

Hirtz, D., D. J. Thurman, K. Gwinn-Hardy, M. Mohamed, A. Chaudhuri and R. Zalutsky (2007). "How common are the "common" neurologic disorders?" Neurology **68**(5): 326-337.

Kim, J., A. Kondratyev and K. Gale (2007). "Antiepileptic drug-induced neuronal cell death in the immature brain: effects of carbamazepine, topiramate, and levetiracetam as monotherapy versus polytherapy." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **323**(1): 165-173.

Kumar, R., P. M. Macey, M. A. Woo, J. R. Alger, T. G. Keens and R. M. Harper (2005). "Neuroanatomic deficits in congenital central hypoventilation syndrome." Journal of Comparative Neurology **487**(4): 361-371.

Lau, I., A. Squelch, Y. L. Wan, A. M.-C. Wong, W. Ducke and Z. Sun (2017). "Patient-specific 3D printed model in delineating brain glioma and surrounding structures in a pediatric patient." Digital Medicine **3**(2): 86-92.

Lawson, J. A., S. Vogrin, A. F. Bleasel, M. J. Cook and A. M. Bye (2000). "Cerebral and cerebellar volume reduction in children with intractable epilepsy." Epilepsia **41**(11): 1456-1462.

Lent, R., F. A. Azevedo, C. H. Andrade-Moraes and A. V. Pinto (2012). "How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision." European Journal of Neuroscience **35**(1): 1-9.

Magiorkinis, E., K. Sidiropoulou and A. Diamantis (2010). "Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity." Epilepsy & behavior **17**(1): 103-108.

Manjón, J. V. and P. Coupé (2016). "volBrain: an online MRI brain volumetry system." Frontiers in neuroinformatics **10**: 30.

Mascalchi, M., F. Lolli, R. D. Nave, C. Tessa, R. Petralli, C. Gavazzi, L. S. Politi, M. Macucci, M. Filippi and S. Piacentini (2004). "Huntington disease: volumetric, diffusion-weighted, and magnetization transfer MR imaging of brain." Radiology **232**(3): 867-873.

McKinney, W. S., S. E. Kelly, K. E. Unruh, R. L. Shafer, J. A. Sweeney, M. Styner and M. W. Mosconi (2022). "Cerebellar volumes and sensorimotor behavior in autism spectrum disorder." Frontiers in Integrative Neuroscience **16**: 821109.

Meador, K. J. and D. W. Loring (2016). "Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations." Neurology **86**(3): 297-306.

Millett, D. (2009). A history of seizures and epilepsies: from the falling disease to dysrhythmias of the brain. Handbook of Clinical Neurology, Elsevier. **95**: 387-400.

Næss-Schmidt, E. T., A. Tietze, I. K. Mikkelsen, M. Petersen, J. U. Blicher, P. Coupé, J. V. Manjón and S. F. Eskildsen (2015). Patch-based segmentation from MP2RAGE images: comparison to conventional techniques. Patch-Based Techniques in Medical Imaging: First International Workshop, Patch-MI 2015, Held in Conjunction with MICCAI 2015, Munich, Germany, October 9, 2015, Revised Selected Papers 1, Springer.

Novello, M., L. W. Bosman and C. I. De Zeeuw (2024). "A systematic review of direct outputs from the cerebellum to the brainstem and diencephalon in mammals." The Cerebellum **23**(1): 210-239.

Nöth, U., E. Hattingen, O. Bähr, J. Tichy and R. Deichmann (2015). "Improved visibility of brain tumors in synthetic MP-RAGE anatomies with pure T1 weighting." NMR in Biomedicine **28**(7): 818-830.

Okada, N., M. Fukunaga, F. Yamashita, D. Koshiyama, H. Yamamori, K. Ohi, Y. Yasuda, M. Fujimoto, Y. Watanabe and N. Yahata (2016). "Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia." Molecular psychiatry **21**(10): 1460-1466.

Okugawa, G., G. C. Sedvall and I. Agartz (2003). "Smaller cerebellar vermis but not hemisphere volumes in patients with chronic schizophrenia." American Journal of Psychiatry **160**(9): 1614-1617.

Oyar, O. (2008). "Magnetik rezonans görüntüleme MRG nin klinik uygulamaları ve endikasyonları." Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi **5**(2): 31-40.

Phillips, J. R., D. H. Hewedi, A. M. Eissa and A. A. Moustafa (2015). "The cerebellum and psychiatric disorders." Frontiers in public health **3**: 132123.

Raz, N., J. H. Dupuis, S. D. Briggs, C. McGavran and J. D. Acker (1998). "Differential effects of age and sex on the cerebellar hemispheres and the vermis: a prospective MR study." American Journal of Neuroradiology **19**(1): 65-71.

Reeber, S. L., C. A. Loeschel, A. Franklin and R. V. Sillitoe (2013). "Establishment of topographic circuit zones in the cerebellum of scrambler mutant mice." Frontiers in neural circuits **7**: 122.

Rhoton Jr, A. L. (2000). "The cerebellar arteries." Neurosurgery **47**(3): S29-S68.

Roostaei, T., A. Nazeri, M. A. Sahraian and A. Minagar (2014). "The human cerebellum." Neurologic clinics **32**(4): 859-869.

Sadler TW (2020). Langman Medika Embriyoloji, Palme Yayınevi.

Scheffer, I. E., S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern and S. L. Moshé (2017). "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." Epilepsia **58**(4): 512-521.

Schlerf, J. E., T. D. Verstynen, R. B. Ivry and R. M. Spencer (2010). "Evidence of a novel somatopic map in the human neocerebellum during complex actions." Journal of neurophysiology **103**(6): 3330-3336.

Schmahmann, J. D. (1991). "An emerging concept: the cerebellar contribution to higher function." Archives of neurology **48**(11): 1178-1187.

Schmahmann, J. D. (2019). "The cerebellum and cognition." Neuroscience letters **688**: 62-75.

Schmahmann, J. D., J. Doyon, D. McDonald, C. Holmes, K. Lavoie, A. S. Hurwitz, N. Kabani, A. Toga, A. Evans and M. Petrides (1999). "Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space." Neuroimage **10**(3): 233-260.

Schmitz, B. L., A. J. Aschoff, M. H. Hoffmann and G. Grön (2005). "Advantages and pitfalls in 3T MR brain imaging: a pictorial review." American Journal of Neuroradiology **26**(9): 2229-2237.

Stafstrom, C. E. and L. Carmant (2015). "Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists." Cold Spring Harbor perspectives in medicine **5**(6): a022426.

Stoodley, C. J. and J. D. Schmahmann (2009). "Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies." Neuroimage **44**(2): 489-501.

Stoodley, C. J. and J. D. Schmahmann (2018). "Functional topography of the human cerebellum." Handbook of clinical neurology **154**: 59-70.

Streng, M. L. and E. Krook-Magnuson (2021). "The cerebellum and epilepsy." Epilepsy & Behavior **121**: 106909.

Taner D (2010). Fonksiyonel Nöroanatomisi, 8. Basım, ODTÜ Yayıncılık, s:89-97.

Tavano, A., R. Grasso, C. Gagliardi, F. Triulzi, N. Bresolin, F. Fabbro and R. Borgatti (2007). "Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations." Brain **130**(10): 2646-2660.

Tekeli, H., H. Yaşar, M. T. Kendirli, M. G. Şenol, F. Özdağ and M. Saraçoğlu (2012). "Genç Türk erkeklerinde epilepsi prevalansı." Epilepsi **18**(1): 1-6.

Thurman, D. J., E. Beghi, C. E. Begley, A. T. Berg, J. R. Buchhalter, D. Ding, D. C. Hesdorffer, W. A. Hauser, L. Kazis and R. Kobau (2011). "Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy." Epilepsia **52**: 2-26.

Tsuruda, J. S., W. M. Chew, M. E. Moseley and D. Norman (1990). "Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors." AJR. American journal of roentgenology **155**(5): 1059-1065.

Turski, C. A. and C. Ikonomidou (2012). "Neuropathological sequelae of developmental exposure to antiepileptic and anesthetic drugs." Frontiers in neurology **3**: 120.

Ulupinar, E., F. Yucel and G. Ortug (2006). "The effects of prenatal stress on the Purkinje cell neurogenesis." Neurotoxicology and teratology **28**(1): 86-94.

Van Overwalle, F., K. Baetens, P. Mariën and M. Vandekerckhove (2014). "Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies." Neuroimage **86**: 554-572.

Vandervort, L. (2017). "The origin of mathematics and number sense in the cerebellum: with implications for finger counting and dyscalculia." Cerebellum & ataxias **4**: 1-16.

Waschke J and Böckers TM and Paulsen F (2016). Sobotta Anatomi Konu Kitabı, Çeviren: Sargon MF, 1. Basım, Güneş Tıp Kitapevleri, s:685-690.

Wu, T. and M. Hallett (2013). "The cerebellum in Parkinson's disease." Brain **136**(3): 696-709.

Yıldırım M (2017). Resimli Sistemik Anatomi, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, s:719-731.

Zhang, X.-Y., J.-J. Wang and J.-N. Zhu (2016). "Cerebellar fastigial nucleus: from anatomic construction to physiological functions." Cerebellum & ataxias **3**: 1-10.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Mehmet	Uyruğu	T.C.
Soyadı	KARAGÜLLE	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Konya Anadolu Lisesi	2009
Lisans	Süleyman Demirel Üniversitesi	2013
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi	2020
Doktora	Akdeniz Üniversitesi	2024

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Fizyoterapist	Özel Antalya Tıp Merkezi	2013-2015
Fizyoterapist	Ankara GATA- Isparta Asker Hastanesi	2015-2016
Fizyoterapist	Antalya Atatürk Devlet Hastanesi	2016-2019
Akademisyen	Antalya Bilim Üniversitesi	2019-Halen

Ödüller:

- Süleyman Demirel Üniversitesi Üstün Başarı Belgesi
- Anadolu Üniversitesi Yüksek Onur Öğrenciliği
- Isparta Asker Hastanesi Takdir Belgesi

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- Karagülle, M., Yıldırım, Y., İkizler May, H., Özsoy, U., & Süzen, L. B. (2023). Three-dimensional analysis of the difference in asymmetry between the feet of patients with cerebrovascular events and healthy individuals.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

- Karagülle, Mehmet; Süzen, İrem; Dayan, Ayşenur. The effect of rabies immunoglobulin (RIG) applied to the anterolateral thigh on muscle functions and acute pain tracking. ICBH 2022 Second International Congress on Biological and Health Sciences, 2022.
- Karagülle, Mehmet; Cengiz, Menekşe; Yıldırım, Yılmaz; Keleş Çelik, Nigar; Süzen, Lütfiye Bikem. Investigation of wormian bone incidence in adult Turkish society in dry skulls. 1st BİLSEL International Ahlat Scientific Researches Congress, 2023.
- Cengiz, Menekşe; Karagülle, Mehmet; Alkan, Ege; Süzen, Lütfiye Bikem. Investigation of the incidence of accessory foramen infraorbitale in adult Turkish population in dry skulls. 1st BİLSEL International Truva Scientific Researches and Innovation Congress, 2023.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

- Karagülle, Mehmet; Süzen, Lütfiye Bikem. Fizyoterapi ve rehabilitasyon bölümü öğrencilerinin online anatomi eğitimine bakışı. I. Fizyoterapi Rehabilitasyon Eğitim Kongresi, 2021.
- Karagülle, Mehmet; Yıldırım, Yılmaz; İkizler May, Hatice; Özsoy, Umut; Süzen, Lütfiye Bikem. Three-dimensional analysis of the difference in asymmetry between the feet of patients with cerebrovascular events and healthy individuals. 23. Ulusal Anatomi Kongresi, 2023.