

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

CERRAHİ ADAYI EPİLEPSİ HASTALARINDA DİL
FONKSİYONLARININ FONKSİYONEL MR GÖRÜNTÜLEME
TEKNİKLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Murat KOÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali Yusuf ÖNER

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Baran Önal, Prof. Dr. Cem Yücel, Prof. Dr. Suna Ö. Oktar, Prof. Dr. Nil Tokgöz, Prof. Dr. Ali Yusuf Öner, Doç. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Yrd. Doç. Dr. H. Koray Kılıç, Yrd. Doç. Dr. Murat Uçar ve Yrd. Doç. Dr. M. Koray Akkan ve Uzm. Dr. Hatice Tuna'ya;

uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanma sürecinde bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen tez danışmanım, akıl hocam Sayın Prof. Dr. Ali Yusuf Öner'e;

tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Erhan Bilir, Prof. Dr. Gökhan Kurt ve Öğr. Gör. Dr. İrem Yıldırım Çapraz'a;

bu tezin her aşamasındaki emeklerini göz ardı edemeyeceğim çok değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Melike Güryıldırım, Dr. Halil Özer, Dr. Merve Yazol ve Dr. Fatih Öncü'ye;

beni yetiştirerek bu günlere getiren, destek ve sabırlarını esirgemeyen annem Selva Koç; bana hekimlik yolunda el veren, bilgisini, ilmini her zaman örnek aldığım babam Uzm. Dr. Abdurrahman Koç ve her zaman yanımda olan kardeşim Burak Koç'a;

asistanlığım boyunca ve tez hazırlama döneminde de sevgisini, ilgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim, hayat arkadaşım Uzm. Dr. Meltem Koç ve aramıza yakın zamanda katılan yaşama sevincim, motivasyon kaynağım sevgili kızımız Duru Koç'a çok teşekkür ediyorum.

Dr. Ali Murat Koç

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epilepsi.....	2
2.2. Epilepsi Sınıflaması	4
2.2.1. İdiopatik epilepsi	8
2.2.2. Semptomatik epilepsi	8
2.2.3. Kriptojenik epilepsi	8
2.2.4. Frontal lob epilepsisi.....	8
2.2.5. Temporal lob epilepsisi.....	9
2.3. Epilepside Tedavi Seçenekleri	10
2.3.1. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri.....	10
2.3.2. Cerrahi tedavi seçenekleri	10
2.4. Epilepside Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.4.1. Radyolojik görüntüleme yöntemleri.....	13
2.4.2. Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri.....	22
2.4.3. Diğer yöntemler.....	23
2.5. Dil yollarının preoperatif haritalandırılması.....	24
2.5.1. Wada testi.....	27
2.5.2. Fonksiyonel MR Görüntüleme.....	27
2.5.3. Elektrokortikal stimulasyon	30
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. MR Görüntüleme Tekniği	32
3.3. fMRG Paradigmaları	34
3.3.1. Resting State	34
3.3.2. Kelime (fiil) üretme Görevi-1 (KG-1).....	34
3.3.3. Kelime (fiil) üretme Görevi-2 (KG-2).....	35
3.4. Verilerin Analizi.....	38
3.4.1. Önhazırlık.....	38
3.4.2. Aktivasyon haritalarının istatistiksel analizi.....	39

4. BULGULAR.....	43
4.1. Demografik Bulgular	43
4.2. Voxel/ROI Analiz Sonuçları	46
4.3. Lateralizasyon İndeks Analizi Sonuçları	48
4.4. Dice Coefficient Analizi Sonuçları	53
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ	65
7. REFERANSLAR	66
8. ÖZET	71
9. SUMMARY	72
10. ÖZGEÇMİŞ	73
11. EKLER	75
11.1. Etik Kurul Onayı	75

KISALTMALAR

¹H: Hidrojen

3B: 3 boyutlu

3T: 3 Tesla

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AC-PC: Anterior komissur-Posterior komissur

AEİ: Antiepileptik ilaç

AG: Angular girus

ALS: Arterial Spin Labeling

ASG: Anterior singulat girus

ATL: Anterior temporal lobektomi

BOLD: Blood oxygen level dependent

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CBF: Cerebral blood flow

DAG: Diffuzyon ağırlıklı görüntüleme

DIR: Double inversion recovery

DPK: Dorolateral prefrontal korteks

DTG: Diffuzyon tensor görüntüleme

EEG: Elektroensefalografi

EPG: Ekoplanar görüntüleme

FA: Flip angle

FDG: Florodeoksiglükoz

FDR: False discovery rate

FKD: Fokal kortikal displazi

FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery

fMRG: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FOV: Field of view

FWHM: Full Width Half Maximum

GABA: γ -aminobutirik asit

gb-fMRG: Görev bazlı Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GLM: General Lineer Modeling

HPF: High pass filter

HRF: Hemodynamic response function

ICA: Independent component analysis

IR: Inversion recovery

IFG: Inferior frontal girus

ILAE: International League Against Epilepsy

ITG: Inferior temporal girus

KG-1: Kelime üretme görevi-1

KG-2: Kelime üretme görevi-2

LI: Lateralizasyon indeksi

MEG: Magnetoensefalografi

MR, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

MT: Manyetizasyon transfer

MTS: Mezyl temporal skleroz

NAA: N-Asetilaspartat

NIH: National Institute of Health

OFG: Orta frontal girus

OTG: Orta temporal girus

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PHG: Parahipokampal girus

PSG: Posterior singulat girus

ROI: Region of interest

rs-fMRG: Resting state Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

SCA: Seed based Correlation Analysis

SFG: Superior frontal girus

SMG: Supramarginal girus

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

STG: Superior temporal girus

T1A: T1 ağırlıklı

T2A: T2 ağırlıklı

TE: Echo time

TLE: Temporal lob epilepsi

TR: Repetition time

VBM: Voxel based morphometry

TABLÖLAR

Tablo 1. Epilepsiye neden olan yapısal bozukluklar.....	2
Tablo 2. Nöbet başlangıç yaşlarına göre epilepsi nedenleri.....	3
Tablo 3. Provoke nöbetlerin sık nedenleri.....	4
Tablo 4. Modifiye ILAE nöbet sınıflaması.....	5
Tablo 5. Febril nöbetlerde epilepsi gelişme riskini arttıran durumlar.....	6
Tablo 6. Epilepsi sendromlarının modifiye ILAE sınıflaması.....	7
Tablo 7. MR görüntüleme yöntemlerinin parametreleri.....	33
Tablo 8. Çalışmaya dahil olan hastalara ait demografik bilgiler.....	43
Tablo 9. Hastaların farklı yöntemler ile tespit edilen epilepsi lateralizasyon bulguları.....	45
Tablo 10. KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmaları sonucu sağ ve sol hemisfer dil yolaklarında ve tüm beyinde aktive olan voksellerin sayısı.....	46
Tablo 11. KG-1, KG-2, KG-1&2 ve Resting state paradigmalarının Lateralizasyon İndeks analizi sonuçları.....	48
Tablo 12. Hastaların epilepsi, dil lateralizasyonları ve nöbet başlangıç yaşları..	51
Tablo 13. KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmalarının dil yolaklarında aktive ettiği voksellerin ikili Dice coefficient analiz sonuçları.....	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. 10 numaralı hastanın pre- ve post-operatif MR görüntüleri.....	12
Şekil 2. 20 numaralı hastanın hipokampusu yönelik MR görüntüleri	15
Şekil 3. 20 numaralı hastanın MR spektroskopi incelemesi.....	17
Şekil 4. Lateralizasyon İndeksi (LI)	29
Şekil 5. Resting state paradigması	34
Şekil 6. KG-1 paradigması	35
Şekil 7. KG-2 paradigması	36
Şekil 8. KG-1 ve KG-2 paradigmalarında aktivasyon (T) fazı.....	36
Şekil 9. KG-1 paradigmasında istirahat (R) fazı	37
Şekil 10. KG-2 paradigmasında istirahat (R) fazı	37
Şekil 11. 3B baş hareketlerinin düzeltilmesi	39
Şekil 12. BOLD Sinyal-Zaman Eğrisi	40
Şekil 13. 17 numaralı hastaya ait fMRG aktivasyon haritaları.....	41
Şekil 14. Dice coefficient	42
Şekil 15. KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmalarının voksel/ROI analizi	47
Şekil 16. KG-1, KG-2, KG-1&2 ve Resting state paradigmalarının LI analizi.....	50
Şekil 17. 13 numaralı hastada atipik dil lateralizasyonu	52
Şekil 18. KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmalarının Dice coefficient analizi.....	54

1. GİRİŞ

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) tekniği; herhangi bir kontrast madde veya radyofarmasötik ajan kullanmadan nöronal uyarılmayı non-invaziv olarak ortaya koyabilmektedir. Bu yöntemle motor ve duyuşal korteks, konuşma merkezleri ile görme korteksini belirlemek mümkündür. Bu sayede non-invaziv olarak ameliyat öncesi beyin tümörlerinin hassas kortikal merkezler ile ilişkisi değerlendirilebilir ve ameliyat planlaması buna göre yapılabilir. Konuşma açısından baskın serebral hemisfer ortaya konabilir. Bu durumun tümör ve epilepsi cerrahisinde yeri giderek artmaktadır.

Kronik bir hastalık olan epilepsi genellikle hastaların dil de dahil olmak üzere kognitif fonksiyonlarını etkilemektedir. Medikal tedaviye dirençli olgularda cerrahi yöntemler denenebilir. Dil fonksiyonu normal popülasyonda ağırlıklı olarak sol serebral hemisferde baskın olarak bulunsa da, özellikle epilepsi gibi kortikal değişikliklerin söz konusu olduğu durumlarda sağ serebral hemisfer baskın olabilir veya her iki hemisfer eşit olarak fonksiyon gösterebilir. Epilepsi hastalarında dil fonksiyonunun hangi tarafta olduğunun belirlenmesi, dil ile ilgili alanların lezyona yakınlığının tespiti hastanın cerrahi tedavi şansını da doğrudan etkilemektedir. Bu amaçla yapılacak fonksiyonel MR incelemesinin non-invaziv bir teknik olması sayesinde komplikasyon riski sıfırdır. Ayrıca hasta uyumunun sağlanması ve uygun teknik ile cerrahi öncesi doğru sonuç alınması açısından invaziv tekniklere iyi bir alternatif olarak kabul edilmektedir.

Dil bataryası ile gerçekleştirilen bir fMRG incelemesinde dil ile ilişkili Wernicke ve Broca alanlarının beyin atlası üzerindeki koordinatları tespit edilebilir. Son yıllarda önemi artan diğeri bir fMRG tekniği olan ‘resting state-fMRG’ (rs-fMRG) ise daha pratik, hasta uyumunun daha yüksek olduğu ve daha kolay uygulanabilir bir fonksiyonel MR tekniği olup, beyindeki dil ile ilişkili yolakların belirlenmesini sağlamaktadır. Özellikle epilepsi gibi hasta uyumunun zor olabileceği durumlarda rs-fMRG tekniği konvansiyonel dil bataryası ile gerçekleştirilen fMRG tekniğine tercih edilebilir.

Yukarıda aktarılan gelişmeler ve bilimsel gerekçeler doğrultusunda, bu araştırmanın temel amacı: cerrahi aday epilepsi hastalarında dil fonksiyonlarının farklı fonksiyonel MR görüntüleme teknikleri ile değerlendirilmesidir.¹⁻⁷

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

Epilepsi, normal beyin fonksiyonlarında tekrarlayan ve öngörülemeyen kesintilerin, epileptik nöbetlerin, olduğu bir beyin hastalığıdır. Epilepsi tek bir hastalık olmayıp, farklı sebeplerden kaynaklanan beyin fonksiyonlarındaki bozuklukları yansıtan çeşitli hastalıklar grubudur. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) tanımına göre epilepsi: nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları ile epileptik nöbet oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ile karakterize olan beyin hastalığıdır. Beynin yapısında mikroskopik veya makroskopik düzeyde bir değişiklik (Tablo 1) ya da serebral nöronların fonksiyonlarında değişikliğe neden olan her durum epilepsiye zemin hazırlar. Epilepsiye sebep olan bu durumlar, incelenen toplumun kendine ait özelliklerine, nöbet tipine, hastanın yaşına, medikal tedaviye alınan cevaba göre değişiklik gösterir (Tablo 2).⁸⁻¹⁰

Tablo 1. Epilepsiye neden olan yapısal bozukluklar

Konjenital
- Heterotopi
- Kortikal displazi
Degeneratif
- Alzheimer hastalığı
Enfeksiyöz
- Menenjit
- Ensfalit
- Abse
Travma
Tümör
Vasküler
- Vasküler malformasyon
- İnme
- Subaraknoid kanama

Tablo 2. Nöbet başlangıç yaşlarına göre epilepsi nedenleri

Epilepsi nedenleri	Yaş (yıl)				
	0-2	3-20	21-40	41-60	>60
Anoksi	+				
Metabolik bozukluklar	+				
Konjenital ya da edinsel malformasyonlar	+	+			
Enfeksiyonlar	+	+			
Fakomatozlar*	+	+			
Primer jeneralize nöbetler		+			
Hipokampal skleroz		+			
Vasküler malformasyonlar			+		
Travma	+	+	+	+	
Tümör			+	+	+
Serebrovasküler olay				+	+

*Fakomatozlar grubunda Tüberoskleroz, Sturge-Weber sendromu ve Nörofibromatozis yer alırlar.

Epilepsi, tüm dünyada yaklaşık 50 milyon insanı etkileyen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda epilepsi prevalansının gelişmiş ülkelerde 4-10/1000, gelişmekte olan ülkelerde 15.4-18.5/1000, yıllık insidansının ise 20-70/100,000 olduğu bulunmuştur. Türkiye'nin farklı kentlerinde epilepsi prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise bu oran 5-12.2/1000 olarak bulunmuştur.^{11,12,13,14}

Epileptik nöbet, beyindeki anormal, istemsiz aşırı veya senkron nöronal aktivitelerin neden olduğu zaman sınırlı, gelip geçen belirti ve/veya bulgulardır.¹⁰ Epilepsi tanımı, en az bir epileptik nöbetin gerçekleşmesini gerektirmektedir.⁸

Nöbetler, toplumda tahmin edilenden çok daha sık görülür; toplumun yaklaşık %10'u hayatı boyunca en az bir kez nöbet geçirmektedir.¹⁰ Bazı refleks epilepsi durumları haricinde nöbetler genellikle önceden tahmin edilemezler ve uygun olmayan, utanç verici ve hatta tehlikeli durumlara yol açabilirler. Nöbetler, genellikle 5 dakikadan kısa sürerler ancak postiktal dönemde hastaların normale dönmesi daha uzun sürebilir. Nöbetin sona ermemesi haline status epileptikus denir ve hayatı tehdit eden tıbbi bir acildir.

Nöbetler tetiklenmemiş (non-provoke) veya tetiklenmiş (provoke) olabilir. Non-provoke nöbetler epilepsi gibi kalıcı beyin hasarından gelişir. Provoke nöbetler normal bir beyinde meydana gelen akut metabolik olay, akut nörolojik hasar, aşırı fiziksel durumlar veya ilaç etkilenimleri gibi faktörler ile tetiklenirler. Provoke nöbetlerin sık nedenleri Tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. Provoke nöbetlerin sık nedenleri¹⁰

Metabolik bozukluklar
- Hipoglisemi ve hiperglisemi
- Hiponatremi
- Hipokalsemi
Alkol kesilme sendromu
Akut nörolojik hasar
- Enfeksiyon (menenjit, ensefalit)
- İnme (iskemi, hemoraji)
- Kafa travması
İlaç kesilmesi veya zehirlenmesi
Nöbet eşiğini düşüren reçeteli ilaçlar
- Teofilin
- Trisiklik antidepressanlar
Çocuklarda yüksek ateş

2.2. Epilepsi Sınıflaması

Elektroensefalografi’nin (EEG) klinik kullanıma girmesinden sonra epilepsi ve nöbetlerin sınıflandırılması için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği’nin komisyon raporuna göre nöbetler ve epilepsi çok sayıda alt sınıfa ayrılmıştır.^{10,15}

Nöbetler esas olarak nöbet esnasında görülen bulgulara göre sınıflandırılırlar. Modifiye ILAE sınıflamasına göre nöbetler parsiyel ve jeneralize olarak iki ana başlığa ayrılır. Parsiyel nöbetlerin alt tipleri basit parsiyel (motor, duysal, otonom, psikiyatrik) ve kompleks parsiyel nöbetlerdir. Jeneralize nöbet alt tipleri ise; tonik-klonik, absans, myoklonik, klonik, tonik, atonik, atipik absans ve infantil spazm olarak sıralanmıştır.

Bu sınıflama esas olarak nöbet sırasında gözlenen semptomları temel almaktadır. Bu nedenle gözlemciler arasında farklılıklar yaşanabilir (Tablo 4).^{10,15}

Tablo 4. Modifiye ILAE nöbet sınıflaması¹⁵

Nöbet tipi	Bilinç kaybı	Bilinç değişikliği	Nöbet alt tipleri
Jeneralize	Var	-	Absans Atipik absans Atonik Myoklonik Tonik Klonik Tonik-klonik İnfanıl spazmlar
Kompleks parsiyel	Yok	Var	
Basit parsiyel	Yok	Yok	Motor Duysal Otonom Psişik

* Parsiyel nöbetler sekonder olarak jeneralize olabilirler.

Kompleks parsiyel nöbetler genel olarak tüm yaş gruplarında en sık görülen nöbet türüdür. Jeneralize nöbetler çocuklarda, parsiyel nöbetler erişkinlerde daha sıktır. Parsiyel nöbet insidansı bebeklikten 65 yaşa kadar sabit olup 20/100,000'dir, daha sonra hızla düşer. Jeneralize tonik klonik nöbet insidansı ise 1 yaşında yüksek iken (15/100,00) 10-14 yaşına gelene kadar düşer ve 65 yaşında tekrar yükselene kadar sabit kalır. Absans nöbetlerinin sıklığı 1-10 yaş arasında 11/100,000 olup 14 yaşından sonra nadiren ortaya çıkar. Myoklonik nöbetler yaşamın ilk yılında sık görülür ancak daha sonra sıklığı azalır.¹⁰

Febril nöbetler sınıflandırma ve tedavi açısından bazı özel durumlar barındırmakla birlikte her ne kadar endojen faktörler tarafından tetiklenseler de genellikle tetiklenmiş (provoke) nöbet grubunda kabul edilirler. Ateş, çocuklarda en sık nöbet sebebidir. ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) febril nöbeti şu şekilde tanımlamıştır: “Bebeklik veya çocukluk çağında, genellikle 3

ay ile 5 yaş arasında ateş ile ilişkili olarak ortaya çıkan fakat intrakraniyal enfeksiyon veya sebebine dair net bir kanıt bulunmayan nöbetlerdir. Daha önceden ateş ile ilişkisiz nöbet geçirme hikayesi olan çocuklar bu tanımın dışındadır”.¹⁶ On dakikadan kısa süren, 24 saat içerisinde tekrarlamayan jeneralize febril nöbetler basit febril nöbetler olarak adlandırılır ve tüm febril nöbetlerin %85’ini oluşturur. On dakikadan uzun süren veya 24 saat içerisinde tekrarlayan fokal febril nöbetler ise kompleks febril nöbetlerdir. Tekrarlama riski yüksek olan febril nöbetler şunlardır: 1 yaş altında geçirilen nöbetler, düşük dereceli veya kısa ateş sonrası gerçekleşen nöbetler, ailede epilepsi hikayesi. Bazı durumlarda febril nöbetler çocukta ileri yaşta epilepsi gelişimine neden olabilir (Tablo 5).¹⁰

Tablo 5. Febril nöbetlerde epilepsi gelişme riskini arttıran durumlar

Kompleks febril nöbetler
Gelişim geriliği hikayesi
Tekrarlayan febril nöbetler
Kısa süreli ateşi takip eden febril nöbetler
Hayatın ilk yılında başlayan febril nöbetler
Anormal doğum öyküsü
Ailede birinci derecede yakınlarda afebril nöbet öyküsü
Ailede birinci derecede yakınlarda mental retardasyon öyküsü

ILAE sistemine göre epilepsi ve epilepsi sendromlarının sınıflandırılması iki temel belirleyiciye göre yapılmıştır: lezyonun yerleşim yeri (lokalize veya jeneralize), bilinen veya şüphe edilen bir sebep (idiopatik, semptomatik veya kriptojenik) (Tablo 6).¹⁰ Epilepsi sendromları; epileptik nöbetin tipine, nöbet başlangıç yaşına, aile hikayesine, fizik muayene bulgularına, iktal ve interiktal EEG bulgularına ve nörolojik görüntüleme sonuçlarına göre tanımlanırlar.^{9,10}

Tablo 6. Epilepsi sendromlarının modifiye ILAE sınıflaması¹⁷

	Lokalizasyon İlişkili	Jeneralize
İdiopatik	Çocukluk çağıının sentrotemporal dikenli selim epilepsisi (Benign Rolandik Epilepsi) Oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi (Benign Oksipital Epilepsi) Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi Primer okuma epilepsisi	Benign neonatal konvülsiyonlar (+/- ailesel) Bebeklik çağı benign miyoklonik epilepsisi Çocukluk çağı absans epilepsisi Juvenil absans epilepsisi Juvenil miyoklonik epilepsi Uyanırken jeneralize tonik-klonik nöbetlerle seyreden epilepsi Jeneralize Epilepsi Febril Nöbetler + Bazı refleks epilepsiler
Semptomatik (Bilinen yapısal bozukluk veya etyoloji)	Temporal lob -mezial temporal -lateral temporal Frontal lob -Suplementer motor -Singulat -Anterior frontopolar -Orbito-frontal -Dorsolateral -Operkular -Motor korteks Parietal lob Oksipital lob Rasmussen ensefaliti Çoğu refleks epilepsiler	Erken miyoklonik ensefalopati Erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu) Kortikal anomaliler -malformasyonlar -displaziler Metabolik bozukluklar -amino asidüriler -organik asidüriler -mitokondriyal hastalıklar -çocukluk çağı progresif ensefalopatiler West sendromu Lennox-Gastaut sendromu
Kriptojenik	Belirgin patolojik bir sebebi olmayan herhangi bir parsiyel nöbet	Miyoklonik-astatik epilepsi Miyoklonik absanslı epilepsi

*Lokalizasyon veya jeneralize ayrımı net olarak yapılamayan sendromlar:

- Yenidoğan nöbetleri
- Yavaş uykuda sürekli diken dalga ile giden epilepsi sendromu

- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

*Özel sendromlar (diğer hiç bir sınıfa ait olmayan, hatta tekrar nöbet olmaması halinde epilepsi olarak tanımlanmayacak durumlar):

- Febril konvülsiyonlar
- İzole non-provoke nöbetler veya izole status epileptikus
- Sadece toksik veya metabolik tetikleyici faktörler ile gelişen nöbetler

2.2.1. İdiopatik epilepsi

İdiopatik epilepsiler genellikle kalıtsaldır. Nöronal iletimde herhangi bir yapısal bozukluğun eşlik etmediği bir anormallik söz konusudur. Bu hastalarda tipik olarak jeneralize nöbetler, EEG’de interiktal epileptik değişiklikler ve sendromlar arasında büyük kesişmeler mevcuttur.

2.2.2. Semptomatik epilepsi

Semptomatik epilepsiler genellikle malformasyon, tümör, travma gibi görüntüleme bulguları olan bilinen bir yapısal bozukluk veya sebepten kaynaklanırlar. Bu sebepler beyinde ön planda yapısal bozukluklara yol açar ancak beyin fonksiyonlarına olan etkileri daha az farkedilebilir. Perinatal anoksi, metabolik depo hastalıkları, kromozom defektleri gibi durumlar ise beyinde yapısal bozukluk olmadan ortaya çıkan semptomatik epilepsilere örnek olarak gösterilebilir.

2.2.3. Kriptojenik epilepsi

Kriptojenik epilepsilerin yapısal bir tabanı olduğu düşünölmekle birlikte, ortaya konulabilecek bir sebep veya yapısal bozukluk izlenmez. Yüksek çözünürlöklü Magnetik Rezonans Görüntöleme (MRG) sayesinde günümüzde Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile tanı konulamayarak kriptojenik kabul edilen bir çok epilepsi olgusu altta yatan lezyonun gösterilmesi sayesinde semptomatik epilepsi sınıfına dahil edilmiştir. Bu nedenle, kriptojenik epilepsi tanısı ancak diğer sebeplerin net olarak dışlanabilmesi ile konulabilir.¹⁰

2.2.4. Frontal lob epilepsisi

Frontal lob epilepsisi, frontal lobdaki bir lezyondan kaynaklanan nöbetleri ifade eder, lokalizasyon ilişkili bir epilepsi türüdür. Frontal lobun farklı bölgelerindeki lezyonlar farklı prezentasyonlu nöbetlere neden olurlar. Frontal dil bölgesindeki lezyonların neden olduğu nöbetler genellikle konuşmada duraklamalara neden olurlar. Suplementer motor alan vücudun her iki tarafındaki hareketleri düzenler. Bu bölgedeki lezyonlar genellikle garip el hareketleri, süpürme hareketi veya tekrarlayıcı hareketli

nöbetlere neden olurlar. Nöbetler genellikle nokturnal, kısa ve hastayı rahatsız etmeyecek türdedir hatta bazıları yıllar boyunca farkedilmeyebilir. Bu epilepsi türünde nöbetler ilaç tedavisi ile giderek azalır, cerrahi tedaviye de iyi yanıt verebilirler.

2.2.5. Temporal lob epilepsisi

Temporal lob epilepsisi, semptomatik, lokalizasyon ilişkili epilepsi türleri arasında en sık görülendir.⁹ İnteriktal dönemde yapılan EEG çalışmalarında genellikle temporal kafa bölgesinde fokal dikenler saptanır. Bazı olgular temporal lobda bir lezyona dair kanıt saptanarak semptomatik kabul edilirken, bazı olgularda ise temporal bölgeden kaynaklanan nöbetler olmasına rağmen belirgin bir lezyon saptanamaz ve kriptojenik olarak kabul edilir.

2.2.5.1. Mezyal temporal lob epilepsisi

Temporal lob epilepsisinin en sık görülen formudur. Mezyal temporal lobun özellikle de hipokampusun sklerozu ile karakterizedir. Patolojik spesimenlerde hipokampusun CA1, CA3 ve dentat hilus alt bölgelerinde nöron kaybı ve gliosis izlenir.¹⁸ Sebebi bilinmemekle birlikte hastalarda genellikle yaşamın ilk yıllarında geçirilen febril nöbet, ensefalit veya diğer bir hasar öyküsü bulunmaktadır. Tipik olarak genç erişkin yaşta başlayan kompleks parsiyel nöbetler ve yüksek çözünürlüklü MRG’de mezyal temporal skleroz (MTS) görülür. Mezyal temporal lob epilepsisi, başlangıçta iyi kontrol edilse de genellikle medikal tedaviye dirençlidir. Bu epilepsi türü, cerrahi tedaviye iyi yanıt vermesi nedeniyle önemlidir. Yapılan cerrahi çalışmalarda dirençli epilepsiye (çoğunlukla temporal lob epilepsisi) en sık neden olan durumun hipokampal skleroz olduğu (%50-70) tespit edilmiş olup, sıklık sırasına göre diğer sebepler şu şekilde sıralanmıştır: Perinatal anoksi/hasar (%13-35), tümörler (%15), vasküler malformasyonlar (%3), travmatik hasar (%2) ve hamartomlar (%2). Enfeksiyonlar, migrasyon anomalileri, tüberoskleroz, kistler ve enfarktler ise daha nadir görülen diğer sebeplerdir. Hipokampal skleroza genellikle gliom, hamartom veya heterotropinin eşlik etmesi ile ortaya çıkan duruma ikili patoloji (dual pathology) denir ve olguların %8-22’sinde görülür. Düşük gradeli astrositom dirençli epilepsiye neden olan tümörlerin içerisinde en sık görülenidir.⁹ Anterior Temporal Lobektomi (ATL) yöntemi ile hipokampus ve temporal polün cerrahi olarak çıkarılması hastaların %60-70’inde tamamen nöbetsiz bir yaşamı sağlarken, önemli bir kısmında da nöbet sayı ve sıklığında belirgin azalma ile birlikte yaşam kalitesinin artmasını sağlamaktadır.^{10,19-}

2.3. Epilepside Tedavi Seçenekleri

Epilepside temel olarak iki çeşit tedavi seçeneği bulunmaktadır; cerrahi ve cerrahi dışı tedavi. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri arasında ilaç tedavisi, vagal sinir uyarımı ve ketojenik diyet gösterilebilir.

2.3.1. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri

İlaç tedavisi

Epilepsinin tedavisinde nöbetleri durdurmaya yönelik en yaygın seçenek antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımudur. AEİ'lerin kendilerine has yan etki profilleri ve ilaç etkileşimleri vardır. Tek bir AEİ ile nöbetleri kontrol edilemeyen hastalarda kullanılan ilacın dozu arttırılabilir, çoklu AEİ kullanımına geçilebilir. Ancak bu yöntemler de her hastada başarılı olmayabilir; tüm epilepsi olgularının yaklaşık %10-40'ı medikal tedaviye dirençlidir.^{9,20,21,22} “Medikal tedaviye dirençli epilepsi”, hastaya uygun olarak seçilmiş ve tolere edilebilen en az iki AEİ kullanım protokolünün (monoterapi veya çoklu ilaç kombinasyonu) nöbetleri kontrol altına alamaması durumudur.²³⁻²⁵ Bu durumda cerrahi başta olmak üzere diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Özellikle tümör, vasküler malformasyon veya hipokampal skleroz gibi bazı hastalıkların cerrahi tedavisi nöbet oluşumunu engelleyebilir.

Vagal sinir uyarımı

Bu tedavi yönteminde beyine giden vagal sinire küçük bir elektrod yerleştirilir. Bu elektrod otomatik olarak belli aralıklarla veya manuel olarak hastanın ihtiyaç duyduğu anlarda vagal sinir uyarımı yaparak nöbetleri engellemeye çalışır. Fakat vagal sinir uyarımının medikal tedaviye dirençli epilepsi hastalarında etkinliğinin AEİ'lerden daha fazla olmadığı ve nöbetleri tamamen ortadan kaldırma şansının oldukça az olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle vagal sinir uyarımı sadece cerrahi sonuçlara ait beklentinin düşük olduğu veya epilepsi cerrahisi reddeden medikal tedaviye dirençli epilepsi hastalarında kullanılmaktadır.²⁴

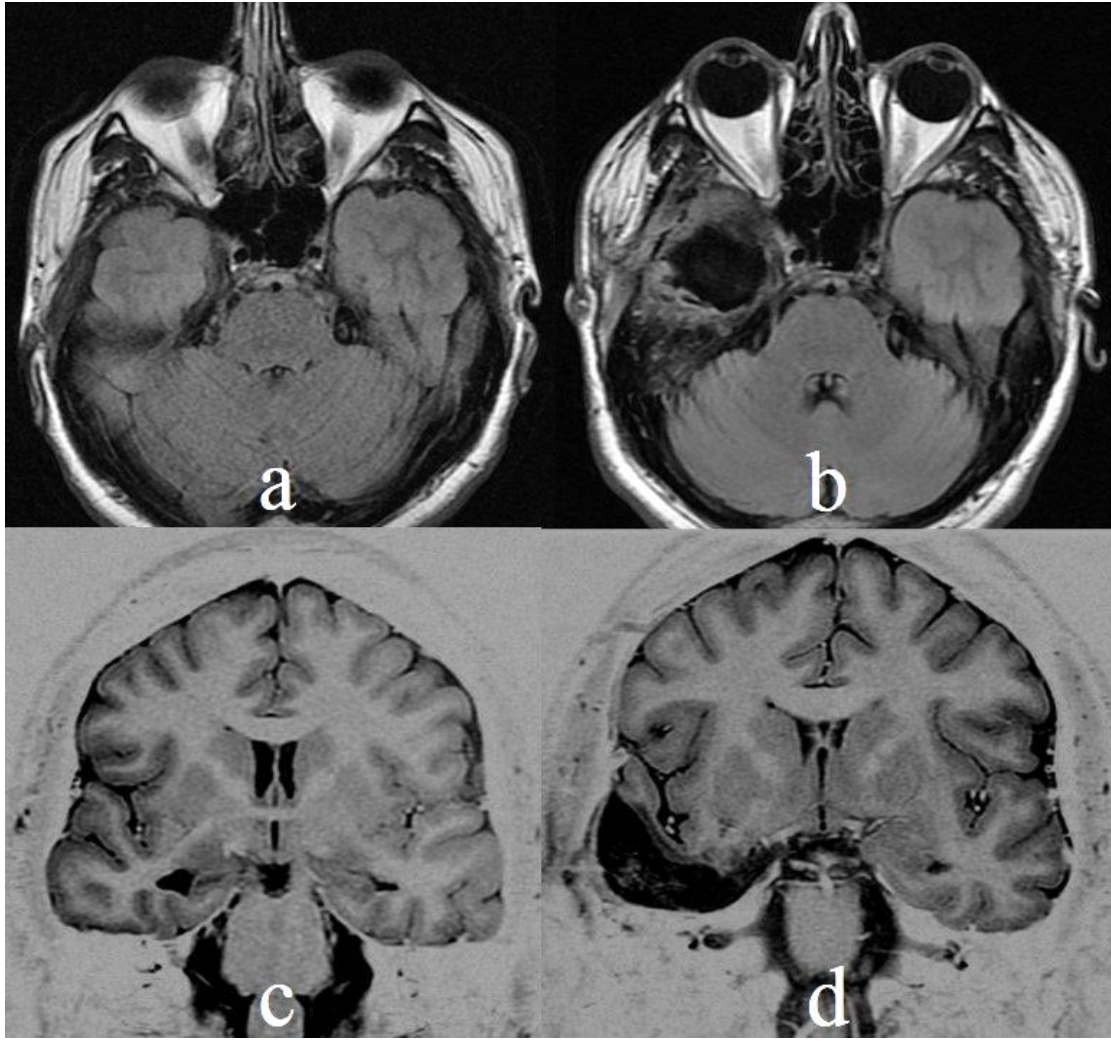
2.3.2. Cerrahi tedavi seçenekleri

Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ünde epileptik nöbetler farmakolojik yöntemler ile kontrol edilemezler.^{20,22,25} Epiloptojenik odağın net olarak belirlenebildiği ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastaları, bu odağın cerrahi rezeksiyonundan fayda görebilirler.²⁵ Cerrahi rezeksiyonlar sıklıkla amigdala, hipokampus ve entorinal korteksi de içerecek şekilde temporal lobun medyali ve temporal neokortekse yönelik [anterior temporal lobektomi ve selektif

amigdalahipokampektomi] yapılabileceği gibi beynin diğer alanlarındaki neokortikal yapılarda da rezeksiyon yapılabilir.²⁵ Lezyonektomi, ekstrapetoral lobektomi, hemisferektomi ve korpus kallozotomi ise epilepsi cerrahisinde kullanılan diğer tedavi seçenekleridir.^{20,24} Mezyal temporal lob epilepsilerinde hipokampusun radyocerrahisi ve MRG kılavuzluğunda lazer ablasyonu alternatif olarak kullanılan yöntemlerdir. Cerrahi beyin rezeksiyonu ile dirençli epilepsi olgularında nöbet sıklığı azalabilir^{21,25,26} ancak nöbetlerin tamamen ortadan kaybolması epilepsi cerrahisinin ana hedefidir ve bu bağlamda cerrahi başarısı en yüksek ameliyat çeşitleri lezyonektomi, hemisferektomi ve MTS'de temporal lobektomidir.^{24,25} Cerrahi teknik ve sonuçlar, epilepsiye sebep olan duruma ve epileptojenik odağın yerine bağlı olarak değişkenlik göstereceği için ameliyat öncesi hastanın değerlendirilmesinde MRG'nin önemli bir yeri vardır.⁹ Bir hastanın örnek pre- ve post-operatif MR görüntüleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Temporal lob epilepsisi en sık görülen medikal tedaviye dirençli epilepsi türüdür.²¹ Epilepsinin cerrahi tedavisinin özellikle temporal lob epilepsilerinde farmakolojik tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir.^{19,24} Cerrahi sonrası nöbetleri tamamen kaybolan hastalarda mortalite hızında 2,4 kat azalma, iş ve çalışma imkanlarında artma, ikili ilişkilerde kolaylaşma, sosyal hayata yeniden entegrasyon ve artmış bağımsızlık epilepsi cerrahisinin faydaları olarak sıralanabilir. Bu nedenle temporal lob epilepsinin cerrahi tedavisi, hastaların yaklaşık %48-50'sinde nöbetleri ortadan kaldırarak yaşam kalitesini arttırmaktadır.^{19,20,27} Yapılan bir çalışmada hastaların %72'si ameliyat sonrası yaşam kalitelerinin arttığını ifade etmiştir.²⁰ Randomize kontrollü bir epilepsi çalışmasında *Engel ve ark.* mezyal temporal lob epilepsisinde özellikle erken dönemde yapılan cerrahi tedavinin medikal tedaviye üstün olduğunu göstermiştir; cerrahi sonrası ikinci yılda hastaların %73'ünde nöbetlerin tamamen ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Ayrıca ameliyat olan hastaların yaşam kalitelerinin de medikal tedavi alanlara göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir.²¹

Ekstrapetoral epilepsi cerrahilerinde ise uzun dönem sonuçlar daha dağınık ve heterojendir; hastaların %27-46'sı nöbetlerin ortadan kalktığını ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ekstrapetoral epilepsi cerrahisinde her ne kadar hastaların en az yarısında nöbet sıklığında belirgin azalma gözlenirse de 1.yıl sonunda hastaların sadece %23,5'inde, 5.yıl sonunda ise %14,7'sinde nöbetlerin tamamen ortadan kalktığı izlenmiştir.^{19,28}



Şekil 1. 10 numaralı hastanın pre- ve post-operatif MR görüntüleri

Yapılan tetkikler ile hastaya sağ TLE tanısı konulmuş olup, dil fonksiyonları açısından sol hemisferin dominant olduğunda karar verilmiştir. Sağ ATL ve amigdala-hipokampektomi ameliyatı yapılan hastanın aksiyel FLAIR görüntülerde preoperatif dönemde (a) her iki temporal pol izlenmekte olup, postoperatif dönemde (b) sağ temporal lob anterior kesiminde operasyona ikincil geniş parankim defekti dikkati çekmiştir. Oblik koronal IR (inversion recovery) görüntülerde ise preoperatif dönemde (c) sağ hipokampusta belirgin atrofi ve komşuluğunda lateral ventrikül temporal hornunda asimetrik dilatasyon izlenmiş olup postoperatif dönemde (d) sağ hipokampus ve temporal lobun büyük kısmının izlenmediği dikkati çekmiştir. Ameliyat sonrası hastanın nöbetleri tamamen ortadan kalkmış, belirgin kalıcı nörolojik defisit saptanmamıştır.

Cerrahi tedavi sonrası gelişebilecek major komplikasyonlar nadir ve genellikle geçici ya da sınırlıdır.¹⁹ Komplikasyonlar üç ana gruba ayrılabilir; cerrahi komplikasyonlar (enfeksiyon, hematoma vb.), beklenen nörolojik komplikasyonlar (temporal lobektomi sonrası kontrolateral üst kadran hemianopsisi) ve beklenmeyen nörolojik komplikasyonlar (temporal lobektomi sonrası kranial sinir felci). Yapılan

bir çalışmada epilepsi cerrahisi yapılan hastaların %8'inde cerrahi komplikasyonlar, %22'sinde beklenen nörolojik komplikasyonlar ve %18'inde beklenmeyen nörolojik komplikasyonlar geliştiği gösterilmiştir.²⁰

2.4. Epilepside Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Epilepsi hastalarında tanı, tedavi ve takip aşamalarında ayrıntılı fizik muayene, laboratuvar testleri, nörolojik, psikolojik ve psikiyatrik test ve incelemeler rutin uygulanan yöntemlerdir. Görüntüleme amacı ile ise yapısal MRG, BT, Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), intra- ve ekstra-kraniyal EEG, magnetoensefalografi (MEG), Perfüzyon MR, MR spektroskopi, kortikal stimulasyon, resting state-fMRG, diffüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve traktografi, dil ve hafızaya yönelik görev bazlı-fMRG uygulanabilir.^{19,20,24} Cerrahi aday olan dirençli epilepsi olgularında ameliyat öncesi dönemde hazırlık için ek olarak Wada testi, görme alanı muayenesi, nöropsikolojik testler ve anjiyografi yapılabilir. Tüm bu tetkiklerin içerisinde radyolojik/nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin, özellikle MR görüntüleme tabanlı incelemelerin önemli bir yeri vardır.

2.4.1. Radyolojik görüntüleme yöntemleri

2.4.1.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT görüntüleme, epileptik nöbetin sebebi olarak intrakraniyal kanama veya abse gibi bir akut bir nörolojik travma düşünülüyorsa ilk aşamada kullanılacak tetkiktir. BT'de görülen fokal kortikal kalsifikasyonlar Sturge-Weber sendromu ve tüberoskleroz tanısında faydalı olabilir. Ancak BT incelemesi kortikal lezyonlar, küçük tümörler ve vasküler malformasyonlar gibi epilepsi sebeplerinin tanısında MR görüntülemeye oranla daha düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. BT görüntüleme epilepsi tanısında ancak MR'a ulaşamıyor veya hastanın MR'a girmesi kontraendike ise (implant, kalp pili vb.) kullanılabilir.

2.4.1.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, epilepsi hastalarında tanı, tedavinin takibi ve cerrahi öncesi hazırlık aşamalarında kullanılabilecek en güncel görüntüleme yöntemidir. Özellikle cerrahi tedavi düşünülen hastalarda yapılacak yüksek çözünürlüklü bir yapısal MRG, epileptojenik odak veya altta yatan yapısal bozuklukların lokalizasyonunu yüksek doğrulukla gösterebileceği için planlanan ameliyatın başarısını arttıran en önemli faktörlerden biridir. Ancak yapısal bozuklukları

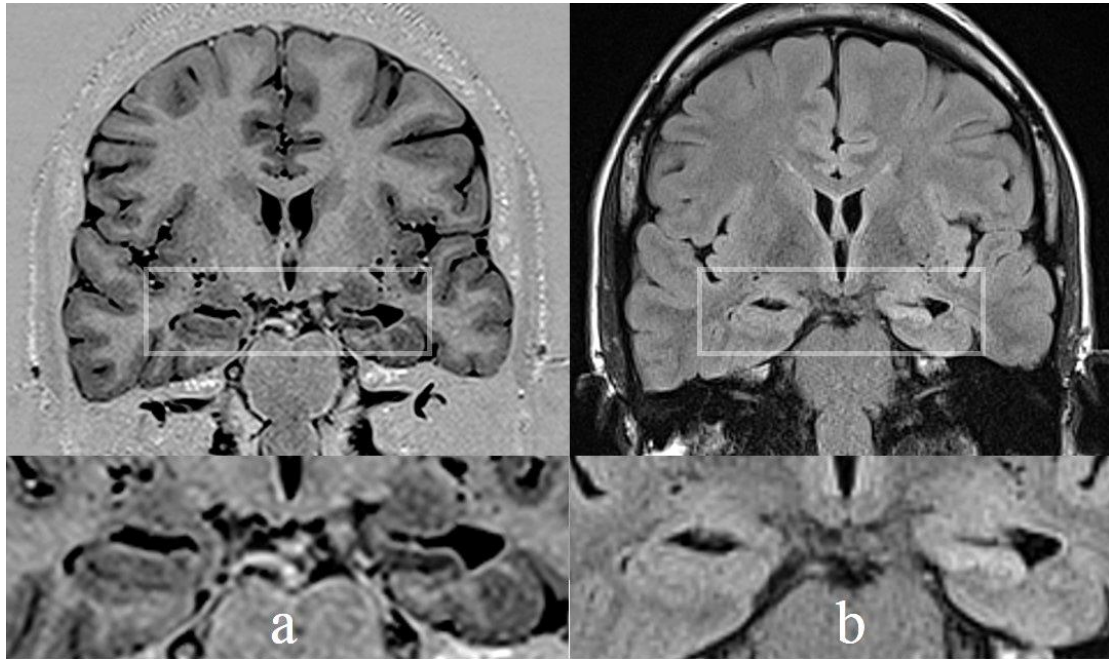
göstererek epileptojenik odağın yerinin her zaman net olarak belirlenemeyeceği akılda tutulmalı; MRG bulguları hastanın kliniği, EEG bulguları ve diğer veriler ile korele edilmelidir.¹⁸ Ayrıca, alınan MR görüntüleri mutlaka nöroradyolojik görüntüleme konusunda deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

a. Yapısal MRG

Gelişmiş ülkelerde tedaviye dirençli epilepsinin en sık sebepleri olan hipokampal skleroz ve kortikal gelişim bozuklukları yapısal MRG ile gösterilebilir. Düşük gradeli primer beyin tümörleri (disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler, gangliogliom, gangliositom, pilositik ve fibriler asrtrositomlar), vasküler malformasyonlar (kavernom, arteriyovenöz malformasyon), edinilmiş beyin hasarı (travma, enfeksiyon, iskemi) da yapısal MRG ile teşhis edilebilecek diğer potansiyel epilepsi sebepleridirler. Epilepsi hastalarında rutin MRG prokolü, 3 Tesla gücünde bir cihazda ince kesitler halinde en az iki ortogonal planda alınmış T1 ağırlıklı (T1A), T2 ağırlıklı (T2A) ve Inversion Recovery (IR) sekanslarını içermelidir. IR teknikleri çok çeşitli olmakla birlikte epilepsi hasta grubunda genellikle Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) ve Fast Spin Echo Inversion Recovery (FSEIR) görüntüleme sekansları kullanılır. Yüksek çözünürlüklü FSEIR sekansları ile hipokampusun iç anatomisi net olarak değerlendirilebilir. Hipokampusun uzun aksına dik olarak alınan oblik koronal görüntüler mezyal temporal yapıların en iyi şekilde görüntülenmesini sağlar. T1A/FSEIR görüntüler ile anatomik detaylar ve gri-beyaz cevher ayrımı en iyi şekilde görülebilirken, T2A görüntüler sayesinde beyindeki patoloji yüksek hassasiyet ile görülebilir. Ayrıca 1.5 mm veya daha ince kesitler halinde elde olunan üç boyutlu (3B) T1A hacim sekansları da, daha sonra istenilen plana göre yeniden biçimlendirilebilir (reformat) olması ve post-processing yazılımları sayesinde hipokampal hacim ölçümüne imkan vermesi nedeniyle epilepsi hastalarının görüntüleme prokolünde yer almalıdır. FLAIR, bir T2A sekans çeşidi olup beyin omurilik sıvısı (BOS) sinyallerini baskılar ve bu sayede BOS mesafeleri komşuluğudaki lezyonların kontrastını artırarak konvansiyonel T2A sekanslara göre anatomik detayların daha seçilebilir olmasını sağlar. Epilepsinin MRG ile değerlendirilmesinde, kan-beyin bariyerinde yıkıma sebep olan intrakraniyal lezyonların belirlenmesi haricinde kontrast madde kullanımına çoğunlukla ihtiyaç duyulmaz.¹⁸

Hipokampus, uzun aksına ortogonal olarak alınmış 1-3 mm. kalınlığındaki kesitler ile en iyi şekilde değerlendirilebilir. Hipokampal sklerozun tipik MRG

bulguları; koronal T1A/FSEIR görüntülerde izlenen atrofi ve T2A/FLAIR görüntülerde izlenen sinyal intensite artımıdır (Şekil 2). Ayrıca, T1A görüntülerde azalmış sinyal intensitesi ve hipokampus iç yapılarında düzensizlikler de görünüme eşlik edebilir. Temporal lob beyaz cevher ve kortikal yapılarında atrofi, temporal hornunda dilatasyon ve temporal neokortekste gri-beyaz cevher ayırımının bozulması da hipokampus hasarını düşündüren diğer bulgulardır. Amigdala ve etorinal korteks atrofisi de bazen tabloya eşlik edebilir ancak hipokampusu normal olan TLE hastalarında da görülebilirler.¹⁸ Bilateral hipokampus hacimleri arasındaki %20 veya daha fazla asimetri, yapısal MRG ile kalitatif (görsel) olarak tespit edilebilir. Ancak, daha az oranda asimetrisi olan olgular kantitatif hacim analizi ile değerlendirilmelidir. Hipokampusun hacmindeki azalma nöron kaybının ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Tek taraflı hipokampal atrofisi olan ve başka görüntüleme bulgusu olmayan, kliniği ve EEG'si MRG ile uyumlu olan hastalar cerrahi tedaviden %70 oranında fayda görmektedirler. Hipokampal T2 relaksasyon zamanı ölçümü ile de hacim ölçümünde olduğu gibi hipokampal hasarı kantitatif olarak değerlendirebilir.¹⁸



Şekil 2. 20 numaralı hastanın hipokampusa yönelik MR görüntüleri

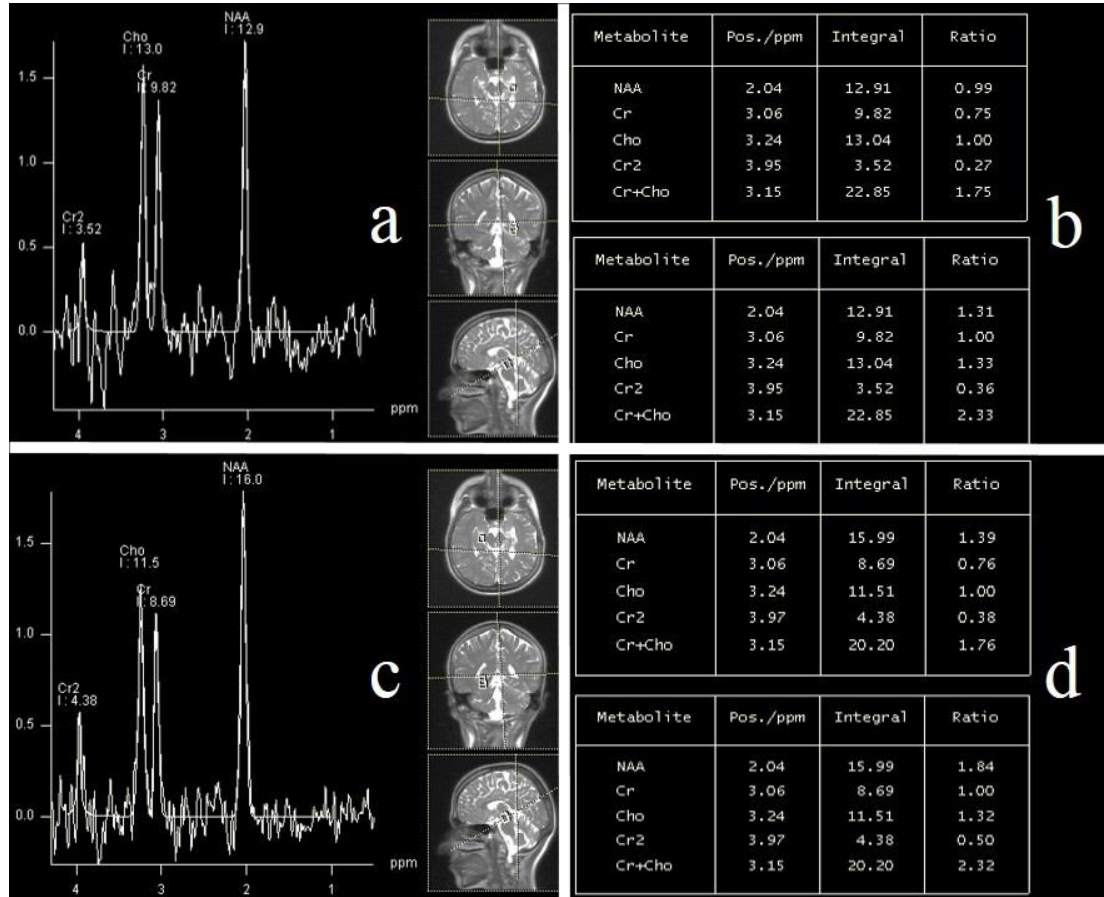
Hipokampusun uzun aksına paralel olarak alınan oblik koronal FSEIR görüntüde (a) sol lateral ventrikül temporal hornunda asimetrik dilatasyon ile birlikte sol hipokampusta karşı taraf ile karşılaştırıldığında belirgin volum kaybı dikkati çekerken, FLAIR görüntüde (b) etkilenen taraf hipokampusta skleroz lehine sinyal intensite artımı izlenmektedir.

Kortikal gelişim bozuklukları fokal veya jeneralize olabilir. Fokal kortikal displazide (FKD) tipik yapısal MRG bulguları; fokal kortikal kalınlık artışı, girasyonda sadeleşme, korteks-beyaz cevher bileşkesinde bulanıklaşma ve altındaki beyaz cevherde T2A serilerde genellikle tepesi lateral ventrikülü gösteren üçgen şeklinde bir alanda sinyal intensitesinde artışıdır. FKD sıklıkla frontal lobda görülür ancak tesadüfi olarak hipokampal skleroza da eşlik edebilir (ikili patoloji). Kortikal displazinin fokal formu, teknik zorluklar ve epileptojenik alanın MRG’de görülenden daha büyük olması durumları haricinde cerrahi olarak yüksek başarı oranı ile eksize edilebilir.¹⁸ Yapısal MRG ile gösterilebilecek diğer kortikal gelişim bozuklukları arasında agiri/pakigiri ile seyreden lissensefali, heterotropi, polimikrogiri ve şizensefali sayılabilir.

b. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

Manyetik Rezonans Spektroskopi incelemesi ile beyindeki bazı metabolitlerin seviyesi ölçülebilir. MRS incelemesi, Hidrojen (¹H) atomlarının ölçümü kullanılarak tek voksel veya kimyasal shift görüntüleme şeklinde yapılabilir. ¹H içeren ve MRS incelemesi ile ölçümü yapılabilen metabolitler N-Asetilaspartat (NAA), kolin, kreatinin, laktat, γ-aminobutirik asit (GABA) ve glutamat’tır. NAA metaboliti öncelikli olarak nöronlar ve prekürsör hücrelerde, kreatinin ve kolin ise hem nöronlar hem de glial hücrelerde bulunur.

¹H-MR spektroskopi incelemesi ile temporal lob epilepsi hastalarının %80-90’ında epileptojenik odağın lateralizasyonu belirlenebilir. Hipokampal sklerozda etkilenen tarafta karşı tarafa oranla NAA seviyesinde azalma; kolin, kreatinin ve myoinozitol seviyelerinde artış izlenir (Şekil 3). Tek taraflı TLE olgularının %20-55’inde MRS incelemesinde bilateral temporal bölgede anormallik tespit edilir. TLE hastalarında ayrıca ekstratemporal neokortekste de düşük NAA değerleri ölçülebilir. Sonuç olarak, MR spektroskopi incelemesi yapısal MR incelemeleri ile tespit edilebilecek nöron kaybı veya gliozise ek olarak hücresel düzeyde fonksiyon bozukluğunu gösterir.¹⁸



Şekil 3. 20 numaralı hastanın MR spektroskopisi incelemesi

Yapısal MR incelemede (şekil 2) sol hipokampusta atrofi ve skleroz saptanan hastanın sol (a) ve sağ (c) hipokampustan yapılan multivoksel MR Spektroskopisi incelemesine ait grafikler gösterilmiştir. Şekil 3b ve 3d’de sırası ile sol ve sağ sol hipokampustan elde olunan metabolit oranları gösterilmiştir. Etkilenen tarafta NAA seviyesinde azalma ile birlikte kolin ve kreatinin seviyeleri artış (a) dikkati çekmiş olup buna ikincil NAA/kolin (3b, üstte) ve NAA/kreatinin (3b, altta) seviyelerinde azalma izlenmiştir. Bulgular sol hipokampal patolojiyi desteklemektedir. NAA: N-Asetilaspartat, Cho: Kolin, Cr: Kreatinin.

c. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, bölgesel beyin aktivitelerini görselleştiren bir görüntüleme yöntemidir. Bu inceleme yönteminde beyindeki nöronal aktivitenin indirek bir göstergesi olan BOLD (Blood Oxygen Level Dependent – Kan Oksijen Seviyesi Bağımlı) kontrastı kullanılmaktadır. Beyinde belirli bir fonksiyonel alan aktive olduğu zaman lokal metabolizmada ve oksijen tüketiminde artış meydana gelir. Beyin metabolizmasındaki bölgesel değişiklikler ve serebral kan akımı (serebral blood flow – CBF) arasındaki nörovasküler eşleşme (coupling) nedeni ile aktive olan bölgelerde oksihemoglobin azalır, postkapiller vasküler yatakta ise deoksihemoglobin artar. Hemoglobin, oksijen ile bağlandığında diyamagnetik, deoksijene durumda ise

paramagnetik özellik taşır. Bu durumun neden olduğu lokal manyetik alan inhomojeniteleri ise MR görüntüleme ile tespit edilebilir manyetik rezonans sinyallerine dönüşürler.^{18,29}

Fonksiyonel MRG çalışmalarında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi hızlı görüntü eldesine olanak vermesi nedeni ile ekoplanar görüntüleme (EPG)'dir. Temporal çözünürlüğü oldukça yüksek olsa da uyaranın başlangıcından sonra hemodinamik değişikliklerin oluşması için bir süre gereklidir, ayrıca uzaysal çözünürlüğü yapısal MRG'den düşüktür. Bu nedenle, inceleme sonunda elde edilen işlenmiş voxel haritaları sinyalin lokalizasyonu daha iyi belirlemek amacı ile yüksek çözünürlüklü yapısal MR görüntüleri ile eşleştirilir (co-registration). Bir diğer sorun ise EPG sekansının alan inhomojenitelerine olan duyarlılığı nedeniyle bazı beyin bölgelerinde geometrik bozulmalara yol açmasıdır. BOLD sinyalinin harekete karşı aşırı hassas olması nedeniyle hastanın MR çekimi sırasındaki hareketi sonuçları ciddi şekilde etkilemektedir. Bu hareketler hastadan kaynaklanan kaba baş hareketleri olabileceği gibi, kardiyoballistik etki de denilen kardiyak veya respiratuar siklus nedeniyle oluşan istem dışı gelişen minimal beyin hareketleri de olabilir. fMRG görüntülerinin işlenmesi esnasında 3B baş hareketi düzeltme işlemi ile bu nedenle oluşan artefaktlar azaltılabilir.

Aktive olan fonksiyonel alanları ortaya çıkarmak ve BOLD sinyalini kuvvetlendirmek için bir çok fMRG çalışmasında blok dizaynı görevler kullanılır. Bu dizaynda her görev beyinde farklı bir tepkiyi oluşturmayı amaçlar ve en basit hali ile iki fazdan oluşur; aktivasyon ve istirahat. Blok dizaynı görevlerde her bloğun sabit bir süresi vardır. Olay ilişkili fMRG çalışma dizaynlarında ise sabit aralıklı bloklar yoktur, farklı olaylar karışık halde ve sabit olmayan süre aralıklarında birbirini izler. Bazı çalışmalarda olay ilişkili dizaynların, blok dizaynı paradigmalara göre "eloquent korteks"te daha güçlü aktivasyon sinyali sunabildiği gösterilmiştir.^{30,31} Hemodinamik davranışa bağlı gelişen manyetik sinyal değişiklikleri oldukça küçüktür, bu nedenle fMRG çalışma dizaynının bu küçük değişiklikleri BOLD sinyali olarak yansıtabilecek yeterlilikte olması gerekmektedir.

Görevler sonrasında elde edilen aktive voxel haritaları student t-testi gibi istatistiksel yöntemler ile değerlendirilir. Bu aşamada, istatistiksel değerlendirmeye alınacak veri setinde kullanılan eşik değeri kritik önem arz etmektedir. Elde edilen fMRG sinyal değişiklikleri oldukça küçük olduğu için (%0,5-5) eşik değerinin hatalı kullanımı sonucunda yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir.²⁹

Fonksiyonel MRG; dil haricinde diğer kognitif, duysal ve motor fonksiyonlara ait “eloquent korteks”lerin belirlenmesi veya epileptojenik odağın kendisinin gösterilmesi amacı ile de kullanılabilir:

Bellek fonksiyonları

Epilepsi cerrahisinde preoperatif dönemde, dil fonksiyonları ile birlikte bellek fonksiyonlarının da lokalizasyonu ve/veya lateralizasyonun belirlenmesi cerrahinin başarısını önemli ölçüde artırır. Dil ile ilişkili bellek fonksiyonlarından asıl olarak hipokampus sorumludur. ATL ve amigdalahipokampektomi operasyonu planlanan hastalarda post-operatif dönemde bellek fonksiyonlarında defisitler gelişebilir. Normal bireylerde, kelime belleğinin kodlanmasından sol hipokampus sorumlu iken sol hipokampal sklerozu olan olgularda interhemisferik reorganizasyon sonrasında sağ hipokampus ve parahipokampal girusta dominansi izlenebilir. Bu nedenle, ideal şartlarda cerrahi öncesi dil fonksiyonlarının haritalamasına bellek fonksiyonları da eklenmelidir.¹⁸

Duysal ve motor fonksiyonlar

Duysal ve motor kortekslere yönelik fMRG incelemeleri, geçerliliği ve tekrar edilebilirliği en yüksek olan paradigmalardır. Genellikle frontal veya pariyetal neokortikal rezeksiyonlardan önce lezyon veya epileptojenik odağın duysal veya motor korteks ile ilişkisini göstermek amacı ile yapılır.¹⁸

Epileptojenik odak

Fonksiyonel MRG bazı özel durumlarda epileptojenik odağın gösterilmesi amacı ile de kullanılabilir. İktal dönemde hasta hareketleri nedeniyle fMRG kullanılamaz ancak interiktal dönemde epileptik aktivite gösterilebilir. Güncel teknolojik imkanlar sayesinde EEG ve fMRG eşzamanlı olarak kullanılarak EEG’de tespit edilen odak ile uyumlu tekrarlanabilir BOLD aktivasyonları gösterilebilir. EEG-fMRG birlikteliği, EEG’nin yorumlanmasını kolaylaştırıp epileptik aktivitenin doğasının daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir ancak klinik kullanıma geçilmeden önce sonuçlarının geçerliliğinin onaylanması gerekmektedir.¹⁸

Fonksiyonel MRG’nin sınırlamaları

Fonksiyonel MRG incelemelerinde oluşturulan paradigmlar kritik öneme sahiptir. Bu paradigmalardan oluşturulan bazı dil görevlerinin Broca alanını daha fazla aktive ettiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu nedenle, fMRG’nin dil haritalamasındaki sensitivitesi kullanılan göreve göre değişmektedir.

İstatistiksel analiz için kullanılan eşik değeri de kritik öneme sahiptir. Eşik değerinin fazla yüksek tutulması zayıf aktivasyona, fazla düşük tutulması ise yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Her hastada standart bir eşik değerini kullanılması ise aktive dil yollarının kişiler arasındaki varyasyonunu gösteremeyeceği için adaptif bir eşik değerinin kullanılması daha doğru olabilir. Atipik dil lateralizasyonunda önemi daha da artan bir diğer sorun ise; uygulanan görevler sonucunda sağ hemisferde dominansi saptanan hastalarda kullanılan eşik değerine göre bilateral dominansinin de saptanabilmesidir. Bu durumda kullanılan dil görevinin tüm dil alanlarında aktivasyonu sağlayıp sağlamadığı tartışılabilir, farklı dil görevleri uygulanarak sonuçlar karşılaştırılıp tutarlılık artırılabilir.^{29,32}

Hastaların IQ seviyeleri, antiepileptik ilaç kullanım öyküleri ve cinsiyet farklılıklarının da fMRG sonuçlarını etkileyebileceği düşünülmektedir. *J.E.Adcock ve ark.*'nın yaptığı çalışmada bu üç faktörün de sonuçlar üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.³² Ancak örneklemin küçüklüğü nedeniyle daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebilir.

Ayrıca, fMRG esnasında hastaların uzun bir süre hareketsiz olarak yatmak zorunda kalması, görüntüleme öncesinde hasta eğitimi, gözlük kullanan (MR uyumlu gözlük ya da kontakt lens mevcut değil ise) / görme problemi olan / MR'a giremeyecek hastalar, işlem süresinin uzun olması, küçük yaştaki çocuklar ve mental kapasitesi çok düşük olan hastalar ile uyum zorluğu, anadili kullanılan görevlerin dilinden farklı olan hastalar, detaylı ve tecrübe gerektiren post-processing işlemleri de incelemenin sınırlamaları arasındadır.

d. 'Resting state-fMRG'

"Resting state" (istirahat hali) fonksiyonel MR görüntüleme; beyindeki spontan düşük frekanslı dalgalanmaların BOLD sinyali aracılığı ile gösterilmesidir. Bu dalgalanmaların yarattığı BOLD sinyal farklılıkları arasındaki ilişki gösterilerek, birbiri ile senkronize aktivasyon gösteren alanların tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Bu yöntem ilk defa 1995 yılında *Biswal ve ark.* tarafından tanımlanmıştır.³³ Standart görev bazlı-fonksiyonel MR görüntüleme tekniğine benzer şekilde beyindeki aktivasyon alanları gösterilebilir. Ancak gb-fMRG incelemesinden teknik anlamda en önemli farkı hastaya MR görüntüleme esnasında herhangi bir uyaran (görev) verilememesidir. Standart görev bazlı-fMRG incelemesinde, beyindeki özel ilgi alanlarında tepkimeye (aktivasyona) neden olacak *olay ilişkili* veya *blok dizayn*lı görevler kullanılır ve bu görevler aktivasyon ve istirahat fazlarından oluşur. Post-processing işlemleri

sonrasında fazlar arasındaki kontrast ortaya çıkarılarak, verilen görevin ilgi alanında oluşturduğu aktivasyon gösterilir. Resting-state fMRG incelemesinde ise herhangi bir görev olmadığı için sadece istirahat fazları bulunmaktadır. Beyinde bazı fonksiyonel bağlantıların istirahat halinde (bazalde) de aktif olduğu ve bu bağlantıların resting-state fMRG ile gösterilebileceği bilinmektedir.

Literatürde, standart görev bazlı-fMRG incelemesinin epilepsi hastalarında preoperatif dönemde dil lateralizasyonunu non-invaziv olarak güvenle gösterdiğini ve bir çok hastada Wada testinin yerini alabileceğini belirten bir çok yayın bulunmaktadır (Desmond ve ark., 1995; Bahn ve ark., 1997; Binder ve ark., 1997; Hertz-Pannier ve ark., 1997; Yetkin ve ark., 1998; Lehericy ve ark., 2000; Rutten ve ark., 2002;; Sabbah ve ark., 2003; Woermann ve ark., 2003; Deblaere ve ark., 2004; Gaillard ve ark., 2004; Salmenpera ve ark., 2005; Benke ve ark., 2006; Janecek ve ark., 2013; Bauer ve ark., 2014; Mathern ve ark. 2014; Suarez ve ark., 2014).^{5,18,34-48} Benzer şekilde rs-fMRG incelemesinin de non-invaziv olarak dil lateralizasyonu belirlemeye yardımcı olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiş^{1,4,49} ancak rutin klinik kullanımdan önce yapılacak farklı çalışmalar ile geçerliliğinin onanması gerektiği belirtilmiştir. Rs-fMRG incelemesinin standart görev bazlı incelemeye göre en önemli avantajı, hastaya anlatılması ve hastanın doğru bir şekilde yapması beklenen bir görevin olmaması; dolayısıyla tetkik sonuçlarının ve tutarlılığının hastanın yaşından, kognitif durumundan ve entellektüel kapasitesinden etkilenmemesidir. Standart fMRG incelmesinde hastanın görme fonksiyonlarının sağlam olması, okuma-yazma biliyor olması, kullanılan görev ile aynı anadile sahip olması ve anlatılan görevlere uyumu mutlak şart iken rs-fMRG incelemesi bu kriterlerden bağımsız olarak gerçekleştirilebilir. Ayrıca, hasta eğitimi basamağının olmaması sayesinde bu inceleme radyoloji kliniği içerisinde teknisyen tarafından gerçekleştirilebilir ve inceleme için ayrılan süre kısaltılabilir. Bu tekniğin standart fMRG incelemeleri ile benzer şekilde detaylı ve tecrübe gerektiren post-processing işlemleri, kullanılan eşik değeri ile değişken sonuçların elde edilebilmesi gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda rs-fMRG sonuçlarının nasıl yorumlanacağı ve hangi alanlarda kullanılabileceği ile ilgili henüz ortak bir görüş bulunmamaktadır.

e. Diğer Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri

Epilepsi olgularında, MR görüntülemenin hassasiyeti ve spesifitesi sayesinde tanısal doğruluğu ve geçerliliği yüksek olup bir çok aşamada kullanılmaktadır. Klinik kullanıma yakın zamanda dahil olan bazı yöntemler ile bu hassasiyetin arttırılmasına

çalışılmaktadır. Post-processing yazılımları ile neokortikal yapıların tekstür analizi, kurvilineer yeniden biçimlendirilmesi (reformat) ve 3B yeniden yapılandırılması (rekonstrüksiyon) sayesinde bazı anormal giral oluşumlar veya şüpheli fokal kortikal displaziler teşhis edilebilir. *Voksel tabanlı morfometri* (Voxel based morphometry, VBM) tekniği ile gri-beyaz cevher dağılımının kantitatif analizi, birey veya grup bazında otomatize bir şekilde yapılabilir. Hipokampal atrofi olan TLE hastalarında ve juvenil myoklonik epilepsi hastalarında neokortikal gri cevher bozuklukları bu teknik sayesinde gösterilebilir. *Manyetizasyon Transfer (MT) Görüntüleme*, *Double Inversion Recovery (DIR)*, *voxel tabanlı-Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTG)* ve *hızlı T2 FLAIR* teknikleri yakın zamanda kullanılmaya başlanan MRG teknikleri olup standart yapısal MR görüntüleri ile tespit edilemeyen gelişimsel veya edinilmiş epilepsi nedenlerinin gösterilmesinde faydalı olabilecekleri düşünülmektedir. *Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)* fokal status epileptikus olgularında EEG ile uyumlu alanlarda azalmış diffüzyon özelliklerini tespit edebilir. Epilepsinin başladığı ve yayıldığı alanlarda gözlemlenen diffüzyon değişikliklerinin hücresel şişmeye bağlı geliştiği düşünülmektedir. *Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) tekniği*, DAG'ın geliştirilmesi ile ortaya çıkmış olup her vokseldeki diffüzyon özelliklerinin diffüzyonun yönüne ait bilgiler ile birleştirilmesi sonucunda beyindeki sinir demetleri gösterilebilmektedir. Bu sayede cerrahi öncesinde optik radyasyon ve “eloquent korteks”ler arasındaki ilişkiler ortaya koyulabilmektedir. *Arterial Spin Labeling (ASL) Perfüzyon Görüntüleme* tekniği, beyindeki kan akımını eksojen bir kontrast madde kullanmadan gösterebilen bir MR perfüzyon tekniğidir. İnteriktal dönemde mezyal temporal loblarda asimetrik perfüzyonu göstermesi nedeniyle TLE hastalarında kullanılabilmektedir.⁵⁰

2.4.2. Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri

2.4.2.1. Pozitron Emisyon Tomografisi

Epilepsi hastalarında PET görüntülemeye 18F-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak interiktal dönemde serebral glukoz kullanımı ölçülebilir. TLE hastalarının %60-90'ında 18F-FDG-PET görüntüleme ile nöbet odağı ile aynı tarafta (unilateral) glukoz hipometabolizması tespit edilebilir. Unilateral veya asimetrik bilateral tespit edilen hipometabolizma genellikle mezyal temporal yapılara doğru uzanım gösterir. PET görüntüleme yapısal MRG'nin tanısal anlamda hassasiyetini arttırmaya katkıda bulunur ancak hipokampal atrofi olan hastalarda faydası tartışmalıdır. PET görüntülemenin epileptojenik odağın lokalizasyonunu belirlemedeki başarısı çok

yüksek olmasa da lateralizasyonun belirlenmesi açısından oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca görüntülemenin hassasiyeti lezyon karakteristiği ile de bağlantılıdır; hipokampal sklerozu olan hastalarda tüm temporal lobda hipometabolizma izlenirken, mezyal temporal tümörü olan hastalarda metabolizmada sadece hafif bir azalma dikkati çekmiştir. PET görüntüleme ile yeni tanı temporal lob epilepsili çocukların %24'ünde hipometabolizma tespit edilebilirken, bu oran dirençli epilepsisi olan erişkinlerde %80-85'e çıkmaktadır.¹⁸

18F-FDG-PET ile tespit edilen unilateral temporal lob hipometabolizması, bu hastaların rezektif temporal lob cerrahisinden fayda göreceğini, nöbetlerin tamamen ortadan kalkabileceğini öngörür.²⁴ Ancak, unilateral hipometabolizmanın tespit edilmemesi cerrahi sonuçların kötü olacağı anlamına gelmez. Simetrik (bilateral) temporal hipometabolizması olan, şiddetli ekstratemporal kortikal veya talamik hipometabolizması olan olgularda ise post-operatif dönemde nöbet gelişme riski daha yüksektir.¹⁸ PET görüntülemenin ekstratemporal epilepsilerdeki kullanımı sınırlıdır.

2.4.2.2. Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)

SPECT görüntülemede intravenöz yoldan verilen radyoaktif bir madde ile iktal, interiktal ve postiktal dönemlerde epileptojenik odaktaki kan akımı gösterilebilir. İktal dönemde yapılan inceleme interiktal ve postiktal dönemlere göre daha sensitif ve spesifiktir. TLE hastalarında iktal, postiktal ve interiktal dönemlerde yapılan SPECT inceleme ile epileptojenik odağın lokalizasyonu sırasıyla %90, %70 ve %50 oranlarında belirlenebilir. İktal dönem incelemesinde tipik olarak önce temporal lobda hiperperfüzyon, sonra medial temporal hiperperfüzyon ve en son lateral temporal hipoperfüzyon gözlenir. İktal dönem SPECT incelemesinin interiktal dönem (bazal) SPECT incelemeden subtraksiyonu sonucunda elde edilen görüntülerin MR görüntüleri ile eşleştirilmesi, özellikle MR'da net olarak izlenemeyen kortikal gelişim bozukluklarında lezyon lokalizasyonunun belirlenmesine yardımcı olabilir.¹⁸ Temporal lob dışındaki epilepsi türlerinde SPECT incelemesi diğer tetkiklere göre tamamlayıcı özellikte olup kullanımı sınırlıdır.

2.4.3. Diğer yöntemler

2.4.3.1. EEG

Uzun süreli video EEG monitorizasyon, fokal epilepsilerde skalp elektrodları aracılığı ile lokalizasyonu belirlemede ve tanıyı kesinleştirmede oldukça etkindir.²⁴ 256

skalp elektrodu ile yapılan dense-array video EEG, özellikle neokortikal epilepsilerde lokalizasyonu belirlemeye yardımcıdır.²⁴

2.4.3.2. Nöropsikolojik testler

Nöropsikolojik testler, hastanın bazal bilişsel eksikliklerini belirleyerek bazen epileptojenik odağın yeri hakkında bilgi verebilir. Ayrıca, postoperatif dönemde bilişsel değişiklikler ameliyat öncesi ile karşılaştırılabilir.

2.4.3.3. Magnetoensefalografi (MEG)

Magnetoensefalografi yöntemi, fMRG veya PET'in aksine beyindeki epileptik aktiviteye sekonder gelişen değişikliklere dayanmaz, direk olarak intraselüler nöronal iyonik akımların yarattığı manyetik alanı ölçer. MEG ile interiktal dikenler üç boyutlu (3B) olarak lokalize edebilir ancak kayıt ve asıl nöbetlerin lokalizasyonunu saptamak için uygun bir yöntem değildir.⁵¹

2.5. Dil yolaklarının preoperatif haritalandırılması

Temporal lob epilepsilerinde ve bazı frontal lob epilepsilerinde konuşma ve dil dominansinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Ayrıca dil, motor ve duysal fonksiyonlar yönünden değerli beyin alanlarının -eloquent korteks- haritalandırılması olası postoperatif defisitleri engelleyerek cerrahi rezeksiyonun başarısını artırır.⁵² Bu defisitler afazi, isimlendirme ve diğer kelime bulma zorlukları olabilir ve sol temporal lobektomi sonrasında görülebildiği yapılan yayınlarda bildirilmiştir.³²

Dilin nöroanatomi

Dil fonksiyonları için hemisferik dominansinin 5 yaş civarında geliştiği düşünülmektedir. Hemisferektomi yapılan çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda 5 yaşına kadar her iki hemisferin dil fonksiyonlarına katkısı olduğu gösterilmiştir. Beynin fonksiyonel plastisitesi sayesinde iskemi ve epilepsi gibi kronik beyin hasarı veya beyin ameliyatları sonrasında hem çocuklarda hem de erişkinlerde dil fonksiyonlarında meydana gelen kortikal intra- ve inter-hemisferik reorganizasyon literatürde yer alan bir çok çalışma ile doğrulanmıştır. *J.E.Adcock ve ark.* dil fonksiyonlarında hemisferik dominansinin genetik ve gelişimsel faktörlere bağlı belirlendiğini ve genetik faktörlerin hemisfer seçimindeki etkisinin bir zorunluluktan çok sol hemisferin fonksiyonel avantajına ait bir tercih olduğu belirtmişlerdir.³²

Geleneksel olarak; dominant hemisferde posterior inferior frontal girus'ta (IFG) 44 ve 45 numaralı Brodmann sahalarında yer alan Broca alanının dilin motor konuşma fonksiyonundan, benzer şekilde posterior süperior temporal girus'ta (STG) 22 numaralı

Brodmann sahasında yer alan Wernicke alanının konuşmanın algılanmasından sorumlu olduğu bilinmektedir.²⁹ Wernicke ve Broca alanları arasında yer alan arkuat fasikulus sayesinde bu iki alan arasındaki iletişim sağlanmaktadır. Ancak tarihsel sırasıyla elektrokortikal stimulasyon, PET ve fMRG çalışmalarının yaygınlaşması ile dil fonksiyonlarına ait yolların çok daha karmaşık olduğu, sadece 22, 44 ve 45 numaralı Brodmann sahalarından ibaret olmadığı gösterilmiştir. Geleneksel görüşe göre frontal dil alanı olarak da tanımlanan, İFG üzerinde 44 ve 45 numaralı Brodmann sahalarında Broca alanında temsil edildiği düşünülen motor dil bölgesinin yapılan fMRG çalışmalarında inferior frontal girus'un pars operkularis, pars triangularis ve pars orbitalis kesimlerindeki 44 ve 45 numaralı Brodmann sahalarına ek olarak süperior frontal girus (SFG), orta frontal girus'un (OFG) rostral ve kaudal kesimleri, dorsolateral prefrontal korteks (DPK), kısmen anterior singulat girus (ASG) ve insula'da bulunan 46 ve 47 numaralı Brodmann sahalarında izlenen kompleks aktivasyonlar ile de temsil edildiği gösterilmiştir.⁵ Yapılan bir çalışmada *Binder ve ark.* dil görevleri esnasında süperior, orta ve inferior frontal giruslarda aktivasyon sinyalleri elde etmelerine karşın, orta frontal girusa 9 numaralı Brodmann sahasını içeren izole bir alanda aktivasyon izlemediklerini, bu alanın muhtemelen farklı bir görevi olduğunu belirtmişlerdir.⁵ Frontal dil bölgesinde yerleşim gösteren lezyonlar veya bu bölgelerin hasarı hastalarda Broca afazisi (motor/anterior afazi) ile sonuçlanır. Bu hastalar duyduklarını veya okuduklarını anlamakta problem yaşamazlar ancak konuşmakta zorluk çekerler. Konuşmaları yavaş ve artikülasyonları bozuktur. İlginç bir şekilde bu hastalar yaşadıkları şiddetli motor afaziye rağmen müzikal yetenekleri korumaktadırlar, doğru hızda ve uygun tonlama ile şarkı söyleyebilirler.

Temporal dil alanı olarak da tanımlanan, STG üzerinde 22 numaralı Brodmann sahasında Wernicke alanında temsil edildiği düşünülen algısal dil bölgesinin ise güncel yaklaşımda süperior temporal girus'un posterior kesimindeki 22 numaralı Brodmann sahasına ek olarak angular girus (AG), orta temporal girus (OTG), kısmen inferior temporal girus (ITG), fusiform girus, parahipokampal girus (PHG), supramarjinal girus (SMG), singulat istmus ve posterior singulat girus'ta (PSG) bulunan 39, 21, 20, 37, 36, 40, 29 numaraları Brodmann sahalarında izlenen aktivasyon sinyalleri ile de temsil edildiği gösterilmiştir.⁵ Parahipokampal girus ve retrosplenial alanlardaki aktivasyonlar hafızanın kodlanmasından sorumludur. Temporal dil bölgesinde yerleşim gösteren lezyonlar veya bu bölgelerin hasarı hastalarda Wernicke afazisine (sensoriyal/posterior afazi) neden olurlar. Bu hastalarda konuşmanın motor fonksiyonları korunmuş olmakla

birlikte duydukları veya okudukları anlayamazlar. Bu hastalar kendi söylediklerini de anlayamadıkları için akıcı fakat anlamsız konuşurlar, söylenenleri tekrar edemezler. Konuşma ve yazma dilinde gramer hataları mevcuttur.

Arkuat fasikulus'un izole hasarı, Wernicke ve Broca alanları arasındaki bağlantıyı bozarak hastada "iletim tipi afazi"ye yol açar. Bu hastalar konuşulanları anlayabilir, kendileri bir konuşma başlatabilir ancak sorulan sorulara anlamlı yanıt veremez ve söylenenleri doğru bir şekilde tekrar edemezler.

Ayrıca serebellumun da dil ile ilgili fonksiyonları olduğuna dair yayınlar mevcuttur.^{5,53,54} Geçmiş dönemlerde PET ile yapılan çalışmalarda sağ serebellar hemisferin kelime üretme görevinde rol oynadığını gösterilmiştir. Serebellumun kontralateral frontal lob, dolayısı ile Broca alanı, ile güçlü nöroanatomik bağlantılarının olduğu; serebellar lezyonu olan hastalarda anormal motor konuşmaya ek olarak semantik ve sintaktik işleme defisitleri görüldüğü bildirilmiştir. Epilepsi cerrahi adayı çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada *J.N. Gelinas ve ark.* literatürdeki diğer çalışmaları destekler sonuçlar elde etmiş, Broca alanı ile kontrolateral serebellar hemisfer aktivasyonları arasında lineer bir korelasyon tespit etmiştir.⁵³

Epilepsi hastalarında sol hemiferde dil fonksiyonlarından sorumlu kortikal mimari bozulmuştur. Sol hemisfer epilepsili hastalarda, sağ hemisfer epilepsili hastalara göre daha sık atipik dil lateralizasyonun görülmesi de bu durumu desteklemektedir. Ayrıca, sol TLE hastaları normal erişkinler ile ve sağ TLE hastaları ile karşılaştırıldığında en düşük lateralizasyon indeksinin (lateralizasyon indeksinden aşağıda bahsedilecektir) sol TLE hastalarında olduğu gösterilmiştir. Epilepsi hastalarında iktal veya postiktal dönemde dil fonksiyonlarında gözlenen bozukluklar da nöbetlerin dil yolakları üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermektedir.³

Toplumda sağ elinin kullanan bireylerin %2-8'inde dil fonksiyonları açısından sağ serebral hemisfer dominanttır.^{32,55} Ancak, Wada testi ile yapılan çalışmalarda epilepsi hasta popülasyonlarında %14,5-42,7 oranında atipik dil lateralizasyonu (bilateral veya sağ hemisferik dominansi) saptanmıştır. Bu invaziv testlerin sonuçları farklı fMRG çalışmaları ile de doğrulanmıştır. Yapılan çalışmalarda birbirlerine farklı üstünlükleri ve eksiklikleri olsa da genel olarak Wada testi, fMRG ve kortikal stimülasyon test sonuçlarının dil lateralizasyonunu belirlemede benzer olduğu gösterilmiştir.^{3,24,29,32,52,56-58}

2.5.1. Wada testi

Konuşma fonksiyonu için dominant hemisferin belirlenebilmesi amacıyla uygulanabilecek altın standart test intrakarotid sodyum amobarbital enjeksiyonudur (Wada testi).^{24,29} Bu test ile ayrıca temporal lobektomi sonrası postoperatif dönemde hafıza kaybı riski de değerlendirilebilir. Amobarbital veya başka bir anestetik maddenin internal karotid artere enjeksiyonu öncesinde ve sonrasında yapılan dil ve hafıza testleri karşılaştırıldığında, dominant hemisfer tarafında yapılan enjeksiyon sonrasında geçici fonksiyon kaybı olması beklenir.²⁴ Eğer her iki karotis artere de uygulanan enjeksiyonda bir miktar dil fonksiyonu tespit edilirse, hastada bilateral dominansi olduğu kabul edilir.²⁹ Wada testi preoperatif dönemde dil ve hafızanın değerlendirilmesinde her ne kadar altın standart kabul edilse de bazı sınırlılıkları vardır. Wada testi hem oldukça invaziv hem de hasta açısından konforsuz bir test olup düşük de olsa morbidite riski mevcuttur. Literatürde Wada testi esnasında iyatrojenik olarak gelişen internal karotis arterdeki travmatik disseksiyona sekonder orta serebral arter enfarktı geçiren hastalara ait olgu sunumları bildirilmiştir. Wada testine ait bir diğer sınırlama ise test enasında hastaların sözel yanıt vermelerinin gerektiğidir; mental kapasitesi düşük olan hastalar ve çocuklarda test sonuçları güvenilir olmayabilir.²⁹

2.5.2. Fonksiyonel MR Görüntüleme

Fonksiyonel MRG'nin en önemli kullanım alanlarından birisi dil fonksiyonları için dominant hemisferin belirlenmesidir. Cerrahi öncesi dil lateralizasyonunun belirlenmesinde en sık kullanılan non-invaziv yöntem görev bazlı-fMRG olup hastaların büyük çoğunluğunda Wada testine olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır. Bu yöntem ile fonksiyonel “eloquent korteks” ve ilişkili bağlantıları gösterilebilir.¹⁸

Dil yollarının haritalanması için kullanılacak fMRG görevi, dil alanları dışında diğer bölgeleri aktive etmeyecek veya bu bölgelerde en az aktivasyona neden olacak şekilde dizayn edilmelidir. Bu amaçla dizayn edilen ve sık kullanılan görevlerden bazıları şunlardır:²⁹

Kelime-fiil üretme (kelime akıcılık) görevi

Dil yollarının haritalanması amacı ile nörogörüntüleme çalışmalarında ve preoperatif nöropsikolojik değerlendirmede en sık kullanılan görev kelime üretme görevidir. Uygulanması ve anlaşılması basit bir görev olup global dil fonksiyonlarını tutarlı bir şekilde gösterdiği ispatlanmıştır.^{32,52} Farklı IQ seviyelerinde ve farklı yaş gruplarındaki hastalara rahatlıkla uygulanabilir. Blok dizaynı bu görevde aktivasyon

fazında hastalardan kendilerine gösterilen kelimeler ile ilgili eylemler (fiiller) türetmesi (fiil üretme) veya gösterilen harf ile başlayan kelimeler türetmesi (kelime üretme) beklenir. İstirahat fazında ise hastanın herhangi bir şey düşünmeden ekrandaki artı (veya çarpı) işaretine bakması beklenmektedir. İstirahat fazı için kullanılabilecek bir diğer alternatif ise ekranda anlamsız kelimelerin gösterilmesi ve hastadan bu kelimeleri sadece sessizce okumasının beklenmesidir. Bu sayede okuma ile ilişkili fakat dil ile ilişkili olmayan alanların aktivasyonun engellendiği, beyindeki dil fonksiyonlarının etkisinin yıkandığı (wash-out) iddia edilmektedir. Bu görevin; inferior frontal girus (İFG), dorsolateral prefrontal korteks (DPK), süperior ve orta temporal giruslar (STG ve OTG) ve anterior singulat girus (ASG) gibi leksikal işlemlere ait anterior dil alanlarda aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir.^{58,59}

Cümle tamamlama görevi

Diğer bir görev çeşidi ise cümle tamamlama görevidir. Blok dizaynı bu görevde aktivasyon fazında hastalardan kendilerine gösterilen yarım kalmış cümleleri tamamlamaları, istirahat fazında ise ekrandaki “rahat” yazısına bakmaları istenmektedir. Kelime üretme görevi ile benzer bölgelerde aktivasyona neden olmaktadır.

Semantik karar verme görevi

Bu görevde hastalardan ekranda gördükleri üç kelimenin anlamlarını karşılaştırmaları ve birbirine en çok benzeyen ikisini seçmeleri beklenmektedir. Bu görevin; inferior, orta ve süperior frontal girusların prefrontal kortekslerinde, posterior singulat girusta, retrosplenial kortekste, anterior/süperior temporal sulkus ve orta temporal girusta, posterior/inferior temporal girusta, fusiform ve anterior parahipokampal girusta, anterior hipokampusta, angular girusta ve posterior serbellumda aktivasyona neden olduğu gösterilmiştir. Kelime üretme görevi ile karşılaştırıldığında semantik karar verme görevi, anterior ve posterior dil alanlarını da içerisine alan daha geniş bir alanda dil yollarına ait bölgelerde aktivasyona neden olmaktadır.⁵⁸ Atipik dil lateralizasyonlu hastalarda, serebral hemisferlerin dil fonksiyonları açısından lateralizasyonunu belirlemek için birden çok dil görevinin kullanılması daha tutarlı sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.

Preoperatif dil haritalandırılması yapılırken hangi hemisferin dil fonksiyonları açısından dominant olduğunun belirlenmesi gerekmektedir. Wada testi ve elektrokortikal stimülasyon ile direk olarak dominant hemisfer belirlenebilir. FMRG incelemesi ile dominant hemisfer ancak elde olunan verilerin uygun post-processing

yazılımları ile işlenmesi sonucu belirlenebilir. Sonuçlar görsel veya kantitatif olarak yorumlanabilir. Kantitatif ölçüm için “Lateralizasyon İndeksi”³⁴ kullanılır (Şekil 4).

$$LI = \frac{(VL-VR)}{(VL+VR)} \times 100$$

Şekil 4. Lateralizasyon İndeksi (LI)

VL= sol hemisferdeki toplam aktive voksel sayısı

VR= sağ hemisferdeki toplam aktive voksel sayısı

Lateralizasyon indeksi (LI) >10 ise sol hemisfer, <-10 ise sağ hemisfer dominant kabul edilir. LI değeri $-10 \leq LI \leq 10$ olması durumunda ise bilateral hemisferik dominansi kabul edilir. Alternatif olarak, hemisferlerdeki toplam aktive voksel sayıları yerine her iki hemisferdeki dil alanlarında tespit edilen aktive voksel sayıları kullanılarak LI değeri hesaplanabilir;⁵² her iki hemisferde lateral frontal bölge (Broca alanı) ve lateral/posterior temporal bölgelere (Wernicke alanı) ilgi alanları (ROI) çizilerek, her bir hemisfer için bu alanlar içerisinde kalan aktive voxel sayıları toplanır ve hemisferler arasında karşılaştırma yapılır.⁵⁸ Toplumda dil fonksiyonları için çoğunlukla sol serebral hemisferin dominant olması nedeniyle LI değeri <-10 olan (sağ dominansi) ve LI değeri $-10 \leq LI \leq 10$ olan (bilateral dominansi) bireylerde atipik lateralizasyondan bahsedilir. FMRG’nin non-invaziv ve tekrarlanabilir olması sayesinde LI değerleri ameliyat öncesi ve sonrasında veya farklı zaman aralıklarında yapılan fMRG incelemeleri ile tekrar hesaplanabilir. *J.E.Adcock ve ark.’nın* TLE hastaları ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada, fMRG ile hesaplanan LI değerleri belirli bir süre sonra tekrarlanan fMRG ile hesaplanan LI değerleri ile karşılaştırılmış ve her grup için elde edilen sonuçlar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.³²

Fonksiyonel MRG’nin dil fonksiyonlarının kortikal lokalizasyonunu belirlemedeki avantajları non-invaziv olması, tekrarlanabilir olması, hastanın yaşı ve mental kapasitesinden (Wada testine göre) daha az etkilenmesi, pre-operatif dönemde verilerin elde olunması ile ameliyata rehberlik etmesi ve operasyon süresinin kısaltılması, tüm beynin analizi için yüksek temporal ve uzaysal çözünürlük sunmasıdır.^{29,32} Wada testi ile sadece dil lateralizasyonu belirlenebilirken, fMRG incelemesi ile dil ilişkili kortikal alanları da gösterilebilir.

Fonksiyonel MRG için geliştirilen dil paradigmaları her ne kadar normal popülasyonda dil yolaklarını tutarlı bir şekilde aktive etse de, nörolojik hastalıkların dil yolaklarının organizasyonunu bozabileceği ve bu hastalarda dil paradigmalarının etkinliğinin azalabileceği düşünülmektedir.²⁹ Yapılan çalışmalarda dil görevlerinin sağlıklı kontrol grubunda Wernicke ve Broca alanlarını başarılı bir şekilde aktive ettiği ancak aynı görevlerin hasta grubunda daha az aktivasyon ve daha fazla bilateral dominansi ile sonuçlandığı gösterilmiştir.^{29,32,56} Bazı çalışmalar ise fMRG'nin dil fonksiyonları için değerli "eloquent korteks"i belirlemede oldukça sensitif olduğu ancak yeteri kadar spesifik olmadığı tespit edilmiştir.⁶⁰

Fonksiyonel MRG'nin bir diğer avantajı ise intrahemisferik dil organizasyonunu gösterebilmesidir. TLE hastalarında ameliyat (ATL) sonrasında dil plastisitesi ve reorganizasyonu ameliyattan önceki durum ile karşılaştırılarak ortaya konulabilir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki anterior temporal lobektomi ameliyatı sağ ve sol temporal lob epilepsisi hastalarının dil fonksiyonlarında farklı sonuçlara yol açmaktadır. Sağ TLE hastalarında ameliyattan sonra da aynı kortikal yolaklar aktive olurken, sol TLE hastalarında daha az aktivasyon izlenmiştir. Subtraksiyon analizi ile pre- ve post-operatif BOLD yanıtları karşılaştırıldığında sol TLE hastalarında ameliyat sonrasında sağ inferior frontal girus (IFG) ve sol orta temporal girus (OTG)'da daha az aktivasyon izlenmiştir. Sol serebral hemisferde Rasmussen sendomu bulunan ve hemisferektomi yapılan çocuklarda yapılan bir çalışmada *Hertz-Pannier* ve ark.⁴⁸ ameliyat sonrası dil yolaklarının interhemisferik olarak sağa kaydığı göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada ise, atipik dil lateralizasyonu ile erken yaşta başlayan epileptik nöbetler arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunduğundan bahsedilmiştir. Bu bulgular; sağ ve sol TLE hastalarında dil fonksiyonlarına ait kortikal organizasyonun farklı şekilde etkilendiği ve ameliyat sonrasında intra- ve inter-hemisferik kortikal reorganizasyonların meydana geldiğini işaret etmektedir.^{29,31,32,48,52,61,62}

2.5.3. Elektrokortikal stimulasyon

Standart yaklaşım olarak epilepsi cerrahisinde dil fonksiyonlarının haritalandırılması amacı ile intraoperatif veya yatak başında, invaziv EEG monitorizasyonunda kullanılan subdural mesafeye yerleştirilmiş elektrodlar ile uyanıklık esnasında elektriksel kortikal stimulasyon da uygulanır. Bu yöntem, temporal lobektomi sırasında dil fonksiyonlarının gösterilmesinde altın standarttır. Ancak invaziv olması, düşük uzaysal çözünürlük, epileptik nöbetleri tetikleme ihtimali ve

ameliyat süresini uzatması gibi eksiklikleri vardır. Ayrıca hasta uyumu ve cerrahi ekibin klinik tecrübesi de bu yöntem uygulanmadan önce sorgulanması gereken maddelerdir.^{24,29}

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 23 Ocak 2013 tarihli ve 25901600-958 sayılı onayı alınmıştır. Çalışmaya cerrahi aday 43 adet ilaca dirençli epilepsi hastası (21 kadın, 22 erkek; 19-54 yaş) ile başlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastaların aydınlatılmış onamı alınmıştır.

Çalışmaya sadece ana dili Türkçe olan, sağ elini kullanan cerrahi aday ilaca dirençli temporal lob epilepsi hastaları dahil edilmiştir. Ana dili Türkçe olmayan, sol elini kullanan, MR'a girme kontraendikasyonu bulunan, görme problemi olan, okuma-yazma bilmeyen, iletişim-uyum problemi olan hastalar; ayrıca epilepsi haricinde başka nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığı bulunan, bilateral temporal veya ekstraparotal epilepsisi bulunan, intrakraniyal operasyon ve akut ya da kronik (epilepsi dışında) beyin hasarı öyküsü bulunan, cerrahi aday olmayan hastalar çalışma harici tutulmuştur.

Epilepsi cerrahisi aday olan hastalar, fMRG öncesinde rutin olarak ayrıntılı klinik muayene, nöropsikolojik testler, MRG, MR Spektroskopi, Perfüzyon MR, interiktal dönem PET-BT görüntüleme ve video-EEG yöntemleri ile değerlendirilmişlerdir. Kraniyal MRG incelemesinde aksiyel planda T1A, T2A ve FLAIR; sagittal planda T1A; hipokampus aksına yönelik oblik koronal planda FLAIR ve yüksek çözünürlüklü FSEIR görüntüler alınmıştır. Sonrasında koronal planda hipokampuslara yönelik multivoksel MR spektroskopi incelemesi gerçekleştirilmiştir. Her iki hipokampustan NAA, kolin, kreatinin, myoinozitol değerleri ölçülmüş; NAA/kolin, NAA/kreatinin, NAA/kolin+kreatinin oranları hesaplanmıştır. Takiben tüm beyine yönelik aksiyel planda intravenöz kontrast madde enjeksiyonunu sonrasında perfüzyon MR görüntüleme gerçekleştirilmiştir.

3.2. MR Görüntüleme Tekniği

Tüm bu aşamalardan sonra çalışmaya dahil edilen hastaların MRG incelemeleri, 3T gücünde MR cihazında (Siemens Magnetom Verio, Erlangen, Almanya) 8 kanallı kafa sargıları kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle, tüm beyni içerecek şekilde 3B T1A yüksek çözünürlüklü ince kesitli *yapısal görüntüler* elde olunmuştur. Daha sonra *resting state-fonksiyonel MR (rs-fMRG)* ve en son *görev bazlı-fonksiyonel MR (gb-fMRG)* görüntüleri alınmıştır. Tüm fonksiyonel MR görüntüleri ekoplanar görüntüleme (EPG) yöntemi ile T2* Gradient Eko sekanslar alınarak elde olunmuştur. fMRG

sekanslarında görüntüleme planı AC-PC (anterior-posterior komissür) hattına paralel olacak şekilde ayarlanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. MR görüntüleme yöntemlerinin parametreleri

	Yapısal MR	Resting state fonksiyonel MR	Görev bazlı fonksiyonel MR
Sekans	3B T1A	T2* Gradient Eko	T2* Gradient Eko
TE (ms)	2,52	30	30
TR (ms)	1900	2000	3000
FA (Flip angle)	9	90	90
Kesit kalınlığı (mm)	1	3	4
Kesit sayısı	176	27	30
Acquisition matrix	256x256	64x64	64x64
FOV	250	235	235

MR incelemesi öncesinde tüm hastalara resting state- ve görev bazlı-fMRG'nin kısa birer örneği ile bilgisayar başında eğitim verilmiştir. Rs-fMRG incelemesinde hastalardan belirli bir şey düşünmemeye çalışmaları, sadece gözleri açık olarak beklemeleri istenmiştir. Gb-fMRG incelemesinde ise ekrandaki yönergeleri takip etmeleri ve inceleme öncesi pratiği yapılan görevleri sessizce gerçekleştirmeleri istenmiştir. İncelemeler esnasında görevler ve yönergeler; çekim odası içerisinde MR uyumlu LCD monitör ve kumanda odasında bu monitör ile bağlantılı, görevlerin gönderildiği bir bilgisayardan oluşan fonksiyonel MRG kiti (Fonksiyonel MR Görüntüleme Ekipmanları, Telemed Ltd., İstanbul, Türkiye) ve kafa sargısının üzerine yerleştirilen bir ayna sistemi aracılığı ile hastaya sunulmuştur. Yapısal 3B T1A görüntüler ve fMRG paradigmalarının toplam süresi 18 dk 06 sn'dir.

3.3. fMRG Paradigmaları

3.3.1. Resting State

Hastalar, gerekli bilgilendirmeler yapıldıktan sonra MR çekim odasına alınmıştır. İnceleme T1 saturasyonu için ayrılan toplam 20 sn süreli 10 boş hacim (dummy) ile başlamaktadır [TR(2000ms) x 10 hacim=20 sn]. Bu inceleme esnasında hastaya herhangi bir görev sunulmamış olup, hareketsiz ve gözleri açık bir şekilde sabit bir noktaya bakarak, belirli bir şey düşünmemeye çalışarak beklemesi istenmiştir. Literatürde bazı rs-fMRG çalışmalarında hastaların gözlerinin kapatılması istenmiş¹, bazılarında ise açık kalması istenmiştir.⁶³ Çalışmamızda, hastalarının gözleri kapalı pozisyonda iken uykuya dalma eğilimleri nedeniyle gözlerinin açık kalması istenmiştir. Paradigmada aktivasyon fazı bulunmamaktadır ancak kontrast oluşturulabilmesi amacıyla bloklar halinde birbirini takip eden iki adet istirahat fazı tanımlanmıştır; R₁ ve R₂ (Şekil 5). İnceleme toplam 180 hacimden oluşmakta olup incelemenin toplam süresi 368 sn'dir [TR(2000ms) x 180 hacim=360 sn; toplam sekans gecikmesi=8sn].

Hacim																	
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Dummy	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Zaman (sn)																	

Şekil 5. Resting state paradigması

İstirahat fazları (R₁, R₂) ve boş hacimi (Dummy) temsil eden bloklar süre ve hacim sayıları ile birlikte gösterilmiştir.

Dil fonksiyonlarına ait “eloquent korteks”lerin lokalizasyonlarının belirlenmesi ve dil fonksiyonları açısından serebral dominansinin belirlenebilmesi amacı ile görev bazlı-fMRG incelemesinde iki adet blok dizaynı Türkçe *Kelime (fiil) üretme Görevi* kullanılmıştır; KG-1 ve KG-2.

3.3.2. Kelime (fiil) üretme Görevi-1 (KG-1)

Görevin tanımına ait özet bilgileri içeren bir öncül slayt gösterildikten sonra hastalardan ekranda arka arkaya beliren kelimeler (isimler) ile ilgili fiiller türetmeleri beklenmektedir (Şekil 8). Görev, T1 saturasyonu için ayrılan toplam 6 sn süreli 2 boş

hacim (dummy) ile başlamaktadır [TR(3000ms) x 2 hacim=6 sn]. Daha sonra aktivasyon fazı ile devam etmekte olup, bu fazda her kelime ekranda 2 sn süre ile gösterilmektedir. İstirahat fazında ise ekranın ortasında bir artı (+) işareti görülmekte olup, hastalardan belirli bir şey düşünmeden sadece “+” işaretine bakmaları beklenmektedir (Şekil 9). Her bir aktivasyon fazı (T) ve istirahat fazı (R) 6’şar hacimden oluşan birer bloğu temsil etmektedir. Bu görev T ve R şeklinde birbirini takip eden toplam 8 blok ve dummy olarak ayrılan 2 boş hacim de dahil 50 hacimden oluşmaktadır (Şekil 6). Görevin toplam süresi 158 sn’dir [TR(3000ms) x 50 hacim=150 sn; toplam sekans gecikmesi=8sn].

Hacim							
2	6	6	6	6	6	6	6
Dummy	T	R	T	R	T	R	T
6	18	18	18	18	18	18	18
Zaman (sn)							

Şekil 6. KG-1 paradigması

Aktivasyon (T), istirahat (R) fazları ve boş hacimi (Dummy) temsil eden bloklar süre ve hacim sayıları ile birlikte gösterilmiştir.

3.3.3. Kelime (fiil) üretme Görevi-2 (KG-2)

Bu görev de, görevin tanımına ait öncül slaytın gösterilmesini takiben başlamakta olup benzer şekilde T1 satürasyonu için toplam 6 sn süreli 2 boş hacim (dummy) ayrılmıştır. Sonrasında aktivasyon fazında KG-1 görevi ile benzer şekilde kelimeler (isimler) ekrana gelmekte olup, hastalardan yine benzer şekilde bu kelimeler ile ilişkili fiiller türetmeleri beklenmektedir (Şekil 8). KG-1 görevinden farklı olarak ise bu görevde istirahat fazında ekranda anlamsız kelimeler görülmektedir (Şekil 10). Hastadan bu kelimeleri sadece sessizce okumaları beklenmektedir. Bu şekilde hazırlanan istirahat fazı sayesinde dil dışı okuma alanlarındaki aktivasyonların engellendiği, dil fonksiyonlarının yıkıldığı (wash-out) yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Her bir aktivasyon fazı (T) ve istirahat fazı (R) birer bloğu temsil etmekte olup bu görev T ve R şeklinde birbirini takip eden her biri 6’şar hacimden oluşan toplam

16 bloktan oluşmaktadır (Şekil 7). Dummy için ayrılan 2 boş hacim de dahil edildiğinde toplam ölçüm hacmi 98'dir. Görevin toplam süresi 302 sn'dir [TR(3000ms) x 98 hacim=294 sn; toplam sekans gecikmesi (8sn)].

Hacim																
2	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Dummy	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R	T	R
6	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Zaman (sn)																

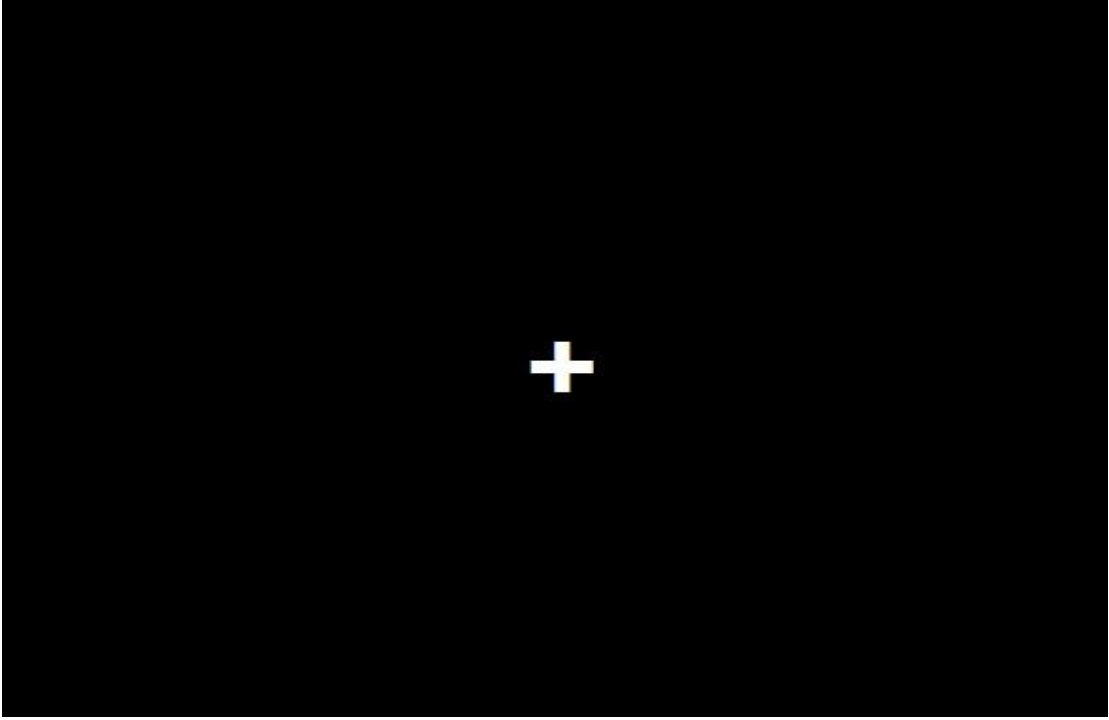
Şekil 7. KG-2 paradigması

Aktivasyon (T), istirahat (R) fazları ve boş hacimi (Dummy) temsil eden bloklar süre ve hacim sayıları ile birlikte gösterilmiştir.



Şekil 8. KG-1 ve KG-2 paradigmalarında aktivasyon (T) fazı

Bu fazda kullanılan kelimelerden biri örnek olarak gösterilmiştir. Hastalardan bu kelimeler ile ilgili fiiller üretmeleri istenmiştir (Örn: oturmak).



***Şekil 9.** KG-1 paradigmasında istirahat (R) fazı*

Hastalardan belirli bir şey düşünmeden ekrandaki artı işaretine bakmaları istenmiştir.



***Şekil 10.** KG-2 paradigmasında istirahat (R) fazı*

Bu fazda kullanılan kelimelerden biri örnek olarak gösterilmiştir. Hastalardan ekrandaki anlamsız kelimeleri sadece sessizce okumaları istenmiştir.

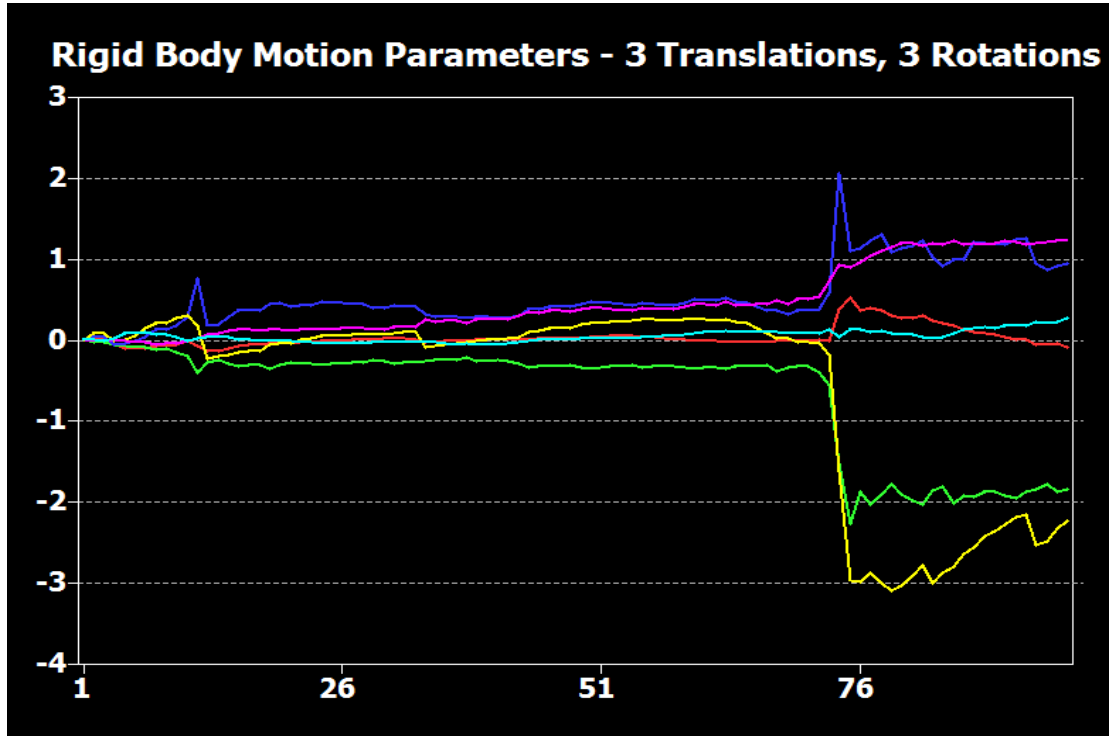
3.4. Verilerin Analizi

Elde olunan ham fMRG verilerinin post-processing işlemleri ve istatistiksel analizi *BrainVoyager* yazılım paketi (Version 2.2, Brain Innovation, Maastricht, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.^{64,65} Bu sayede elde edilen aktivasyon haritaları *Talairach Client*^{66,67} yazılımı (Talairach Deamon, Research Imaging Institute of the University of Texas Health Science Center San Antonio) aracılığı ile Talairach atlasına aktarılmış, anatomik lokalizasyonları ve Brodmann sahalarındaki karşılıkları tespit edilmiştir. İleri istatistiksel analizler *SPSS* yazılımı (*SPSS for Windows*, Version 15.0. Chicago, SPSS Inc) ile yapılmıştır.

3.4.1. Önhazırlık

fMRG ve rs-fMRG incelemeleri sonucunda elde olunan ham veriler *BrainVoyager* yazılımına aktarılmıştır. Öncelikle tüm beyni içeren 3B T1A yüksek çözünürlüklü yapısal görüntüler üzerinde 9-parametrelili işaretleme yöntemi ile beyin parankimi sınırları ve anterior ve posterior komissürlerin yerleri manuel olarak belirlenmiş, hastaların bireysel T1A verileri ortalama Talairach uzayına normalize edilmiştir. Daha sonra rs- ve gb-fMRG verileri üzerinde analiz öncesi ön işleme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonel MR incelemeleri için sırasıyla ortalama intensite düzeltmesi (*rs-fMRG* için uygulanmamıştır), kesit-zaman düzeltmesi, 3 boyutlu baş hareketlerinin düzeltmesi, uzaysal yumuşatma [*gb-fMRG*:Gaussian Filter, Full Width Half Maximum (FWHM)=4 mm; *rs-fMRG*:Gaussian Filter, FWHM=8 mm] ve zamansal filtreleme [*gb-fMRG*:High Pass Filter (HPF)=2sin/cos; *rs-fMRG*:HPF, Frequency Space Filter için eşik değeri=0.08Hz, Gaussian-FWHM=1.95 data points] uygulanmıştır. Baş hareketlerinin düzeltilmesi basamağında, incelemenin ilk kesiti baz alınarak sonraki kesitlerde x, y ve z eksenlerinde oluşan hem rotasyon hem de kayma hareketleri 3B uzayda düzeltilmiş olup, BOLD sinyalinin hareket artefaktlarına karşı yüksek hassasiyeti nedeniyle herhangi bir eksende 2 mm.'den fazla baş hareketi saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil 11).

Bu aşamada elde olunan fMRG verileri analize hazır hale gelmiştir ancak yüksek temporal çözünürlüğe rağmen uzaysal çözünürlük oldukça düşüktür. Uzaysal çözünürlüğü arttırmak amacı ile bu veriler bir sonraki basamakta Talairach uzayına normalize edilmiş 3B T1A yüksek çözünürlüklü yapısal veriler ile eşleştirilmiştir.



Şekil 11. 3B baş hareketlerinin düzeltilmesi

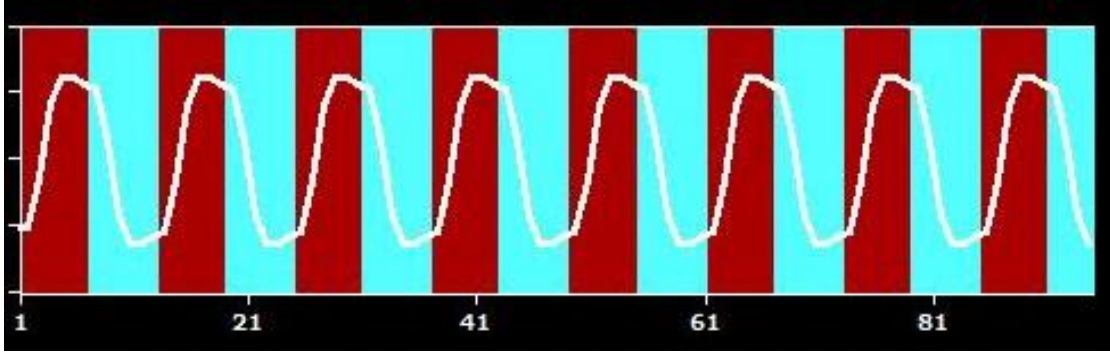
X, y, z eksenlerindeki 6 farklı yöndeki baş hareketinin, elde olunan hacimlere göre milimetre cinsinden karşılıkları gösterilmektedir. İncelemenin sonlarına doğru başını 3 farklı yönde en az 2 mm. hareket ettirdiği tespit edilen bu hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4.2. Aktivasyon haritalarının istatistiksel analizi

fMRG incelemelerinde elde olunan ilk hacimlerin yüksek sinyaller içerebileceği bilinmektedir. Bu nedenle T1 saturasyon sürelerini temsil eden bu hacimler, değerlendirmeden hariç tutulmak amacıyla boş tutulmuş (*resting state* için ilk 10, KG-1 ve KG-2 için ilk 2 hacim) ve analiz öncesinde çıkarılmıştır. Gb-fMRG paradigmaları için aktivasyon (T) ve istirahat (R) bloklarının; rs-fMRG paradigması için ise R₁ ve R₂ istirahat fazı bloklarının karşılaştırılmasında *Seed Based Correlation Analysis (SCA)* yöntemi kullanılarak *General Linear Modeling (GLM)* analizi yapılmıştır. GLM uygulaması öncesinde hemodinamik yanıt fonksiyonu (*Hemodynamic response function-HRF*) düzeltilmesi uygulanmıştır (Şekil 12). İstatistiksel olarak anlamlı aktivasyon alanlarının belirlenmesinde eşik değer *False Discovery Rate (FDR)* yöntemi ile belirlenmiş olup $q \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir. FMRG incelemelerinin artefaktlara olan yüksek hassasiyeti nedeniyle tek vöksel aktivasyonları anlamlı kabul edilmemiştir. Aktif vöksel sayılarının saptanmasında *cluster threshold* (eşik vöksel sayısı) minimum 4 vöksel olarak kabul edilmiştir.

Örnek bir hastada *KG-1*, *KG-2* ve *Resting state* paradigmaları ile elde olunan ve 3B yüksek çözünürlüklü T1A görüntüleri ile eşleştirilmiş fMRG aktivasyon haritaları Şekil 13'te gösterilmiştir.

Bu aşamadan sonra elde olunan veriler kullanılarak *KG-1*, *KG-2* ve *Resting state* paradigmalarının sonuçları üç ayrı fonksiyonel analiz yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

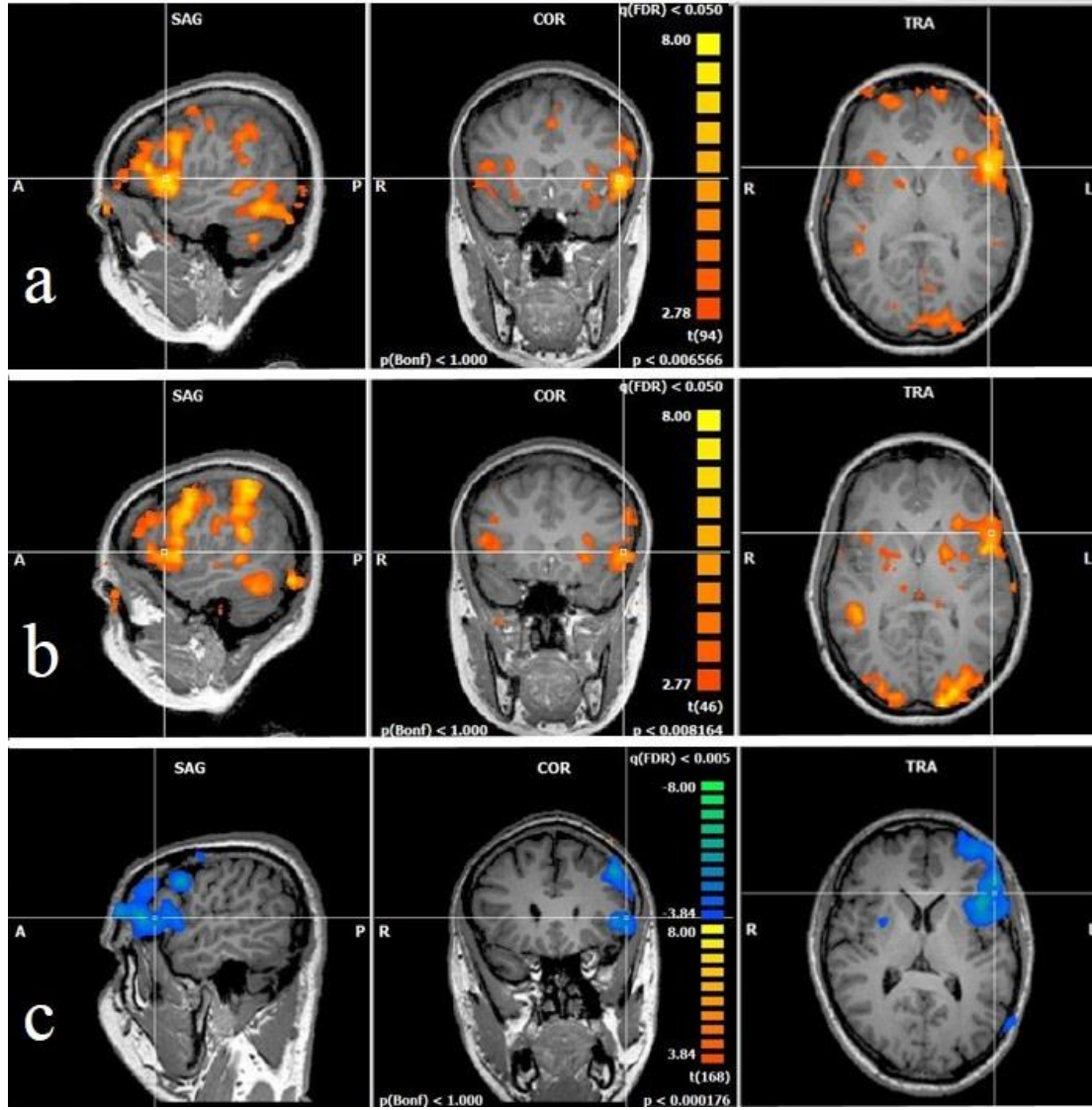


Şekil 12. BOLD Sinyal-Zaman Eğrisi

GLM analizi için hazırlanan, HRF düzeltmesi yapılmış BOLD sinyali eğrisi gösterilmiştir. *KG-2* paradigması ile elde olunan bu grafikte, bordo renkli kolonlar aktivasyon, yeşil renkli kolonlar istirahat fazlarını temsil etmektedir. İnceleme toplam 96 hacim üzerinden yapılmıştır.

3.4.2.1. Voxel/ROI analizi

Çalışmaya katılan her hastanın fMRG verisi ayrı ayrı işlenmiş ve analiz edilmiştir. Hastaların elde olunan aktive voksel kümeleri Talairach atlasına aktarılmış ve literatürde dil yolakları “eloquent korteks”lerine ait olduğu gösterilmiş olan ilgi alanlarına (region of interest-ROI) göre filtreleme yapılmıştır. Filtreleme sonucunda elde olunan sağ ve sol serebral hemisfer dil yolaklarındaki voksel kümeleri ortaya konulmuş; bu alanlardaki aktive voksel sayıları, her bir voksele ait p ve t değerleri ve bunların Talairach uzayındaki 3B lokalizasyonları kaydedilmiştir. Özellikle Broca ile ilişkili (Brodmann 44,45,46) ve Wernicke ile ilişkili (Brodmann 21,22,37,39,40) alanları temsil eden bölgelerde aktive olan voksel sayıları ayrıca hesaplanmıştır. Her iki serebral hemisferde, bu bölgelerde her üç paradigma ile ayrı ayrı tespit edilen *toplam aktive voksel sayıları* kullanılarak *ortalama aktive voksel sayıları* hesaplanmış, sonuçlar tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirilmiştir.



Şekil 13. 17 numaralı hastaya ait fMRG aktivasyon haritaları

Aktivasyon haritaları 3B yüksek çözünürlüklü T1A yapısal MR görüntüleri ile eşleştirilmiştir. KG-1 (a), KG-2 (b) ve Resting state (c) paradigmlarında sol IFG'de Broca alanında aktive vokseller izlenmektedir. İstatistiksel analiz sonucunda da görsel analiz ile uyumlu olarak her üç paradigmda dil fonksiyonları için sol serebral dominansi saptanmıştır.

3.4.2.2. Lateralizasyon indeks analizi

KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmlarında sağ ve sol serebral hemisferdeki dil yolakları üzerinde bulunan ROI analizi sonucunda tespit edilen aktive voksellerin sayıları hasta bazında karşılaştırılmış, her hasta için bu üç farklı paradigma ile elde olunan LI değerleri ayrı ayrı hesaplanmıştır. Sonuçlar tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

3.4.2.3. ‘Dice Coefficient’ analizi

Dice coefficient (dice çarpanı); uzaysal iki adet kümenin yüzdesel çakışmasını (overlap) hesaplamaya yarayan matematiksel bir formüldür (Şekil 14). Yapılan çalışmalarda Dice coefficient ile farklı iki fMRG paradigmasından elde olunan dil haritalarının uzaysal benzerliğinin hesaplanabileceği gösterilmiştir.^{1,68} Çalışmamızda ROI analizi sonucunda ortaya koyduğumuz her iki serebral hemisfer dil yolaklarındaki vokseller kullanılarak, bu kümelerin içerisindeki aktive voksellerin sayısı ve her birinin Talairach uzayındaki x, y ve z koordinatlarını içeren 3B lokalizasyon bilgileri tespit edilmiştir. Daha sonraki aşamada her seferinde iki paradigmaya ait veriler kullanılarak, vokseller tabanlı 3B karşılaştırma yapılmış, sonuçlar Dice coefficient ile hesaplanmıştır.

$$DICE = \frac{2 \times V_{overlap}}{V_{kg} + V_{rs}}$$

Voverlap. Her iki paradigmada seçilen ROI alanı içerisinde ortak olan toplam aktive voksel sayısı
Şekil 14. Dice coefficient
Vkg: KG-1 veya KG-2’de seçilen ROI alanı içerisindeki toplam aktive voksel sayısı
Vrs: Resting state’te seçilen ROI alanı içerisindeki toplam aktive voksel sayısı

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya 43 adet hasta ile başlanmıştır (21 kadın, 22 erkek). Daha sonra hareket artefaktları nedeniyle 8, hasta uyumsuzluğu nedeniyle 1, tetkikler sırasında epilepsi sebebi olarak intrakraniyal kitle ve geçirilmiş iskemik beyin hasarı saptanan 7 adet olmak üzere toplamda 16 hasta çalışma dışı bırakılmıştır (8 kadın, 8 erkek). Geriye kalan 27 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalara ait demografik bulgular aşağıda verilmiştir (Tablo 8). Çalışma grubunun %51,9'u erkek, %48,1'i kadınlardan oluşmaktadır (14 erkek, 13 kadın). Yaş aralığı 19-54 olarak tespit edilmiştir (ortalama:30,48; standart sapma:8,25). Ortalama yaş kadınlarda 28, erkeklerde ise 32,79 olarak bulunmuştur. Hastaların nöbet başlangıç yaşları 1-26 arasında bulunmuştur (ortalama 13,70; standart sapma 7,22). Hastaların yaşlarından nöbet başlangıç yaşları çıkarılarak yaşam boyu epilepsi süreleri elde olunmuştur. Hastaların ortalama epilepsi süreleri 16,78 yıl'dır (standart sapma:8,68). Dört hastanın özgeçmişinde kafa travması, bir hastada psikolojik travma, bir hastada schwannom ve beş hastada febril konvulsiyon hikayesi olduğu ortaya çıkmıştır.

Tablo 8. Çalışmaya dahil olan hastalara ait demografik bilgiler

Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Nöbet başlangıç yaşı	Özgeçmiş
1	E	21	11	12 yaşında kafa travması
2	K	22	1	1 yaşında kafa travması
3	E	32	13	-
4	E	33	16	16 yaşında psikolojik travma
5	E	41	22	-
6	K	35	21	-
7	E	35	20	-
8	K	26	5	-
9	K	26	20	Vestibuler Schwannom
10	E	36	26	-
11	E	23	17	-
12	E	21	11	-
13	E	29	1	8 aylık febril konvulsiyon
14	E	34	14	-
15	K	37	2	1,5 yaşında kafa travması
16	K	29	12	7 yaşında kafa travması

17	E	28	9	-
18	E	39	16	1 yaşında febril konvulsiyon
19	K	23	19	-
20	K	29	8	3,5 yaşında febril konvulsiyon
21	K	19	7	1 yaşında febril konvulsiyon
22	E	33	26	-
23	K	43	20	-
24	K	20	16	-
25	K	22	13	-
26	E	54	19	-
27	K	33	5	1 ve 2 yaşlarında febril konvulsiyon

Çalışmaya dahil olan hastaların hepsi ilaca dirençli epilepsi hastası olup pre-operatif dönemde yapılan video-EEG, PET-BT, MRG, Perfüzyon MR ve MR Spektroskopi tetkiklerinin sonuçları ve bu sonuçların klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi sonucunda tespit edilen lateralizasyon bilgisi Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9’da gösterilen tanısal yöntemler hastaların %96’sında birbirleri ile uyumlu lateralizasyon bilgileri vermiştir (26 hasta). Bir hastada (10 numaralı hasta) EEG sonucu, diğer tetkik sonuçları ve klinik bulgular ile teşhis edilen lateralizasyon yönünün tersini işaret etmektedir. Ayrıca üç hastada yapısal MRG, beş hastada MR-Spektroskopi, altı hastada Perfüzyon MR, bir hastada PET-BT ve bir hastada EEG sonuçları lateralizasyon açısından tek başına tanısal yeterliliğe ulaşamamıştır. Klinik bulgular ve tetkiklerin sonuçlarına göre hastaların %63’ü sol-TLE (17 hasta) ve %37’si sağ-TLE (10 hasta) olarak kabul edilmiştir. Sol ve sağ-TLE hastaları Tablo 8’de gösterilen nöbet başlangıç yaşlarına göre ayrıldığında, sol-TLE hastalarının ortalama nöbet başlangıç yaşı 11,53; sağ-TLE hastalarının ortalama nöbet başlangıç yaşı 17,40 olarak bulunmuştur (sırasıyla standart sapma değerleri 7,07 ve 6,13). Çalışma dahilindeki hastaların altı tanesi (şu ana kadar) ameliyat olmuştur (anterior temporal lobektomi ve amigdalahipokampektomi). Hastalarda post-operatif dönemde belirgin nörolojik defisit saptanmamıştır (8, 10, 11, 15, 18, 19 numaralı hastalar).

Tablo 9.Hastaların farklı yöntemler ile tespit edilen epilepsi lateralizasyon bulguları

Hasta no.	YAPISAL MR	MR-SPEKTROSKOPİ	MR-PERFUZYON	PET-CT	EEG	SONUÇ
1	Sol H atrofi	Sol H lateralizasyon	-	Sol T hipometabolizma	Sol T neokortikal	SOL TLE
2	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
3	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
4	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
5	Sol H skleroz	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	Sol T	SOL TLE
6	Sol H atrofi	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	Sol T hipoperfüzyon	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
7	Sağ H atrofi ve skleroz	Sağ H atrofi ve skleroz	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	Sol MT hipometabolizma	<i>İyi lateralize edilemeyen T</i>	SAĞ TLE
8	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol T global hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
9	<i>Normal</i>	-	-	Sağ MT hipometabolizma	-	SAĞ TLE
10	Sağ H atrofi ve skleroz	Sağ H lateralizasyon	Sağ T hipoperfüzyon	Sağ T anterior, mezial hipometabolizma	<i>Sol T</i>	SAĞ TLE
11	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
12	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol MT hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
13	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
14	Sağ H atrofi ve skleroz	Sağ H lateralizasyon	Sağ T hipoperfüzyon	Sağ T anterior, mezial hipometabolizma	-	SAĞ TLE
15	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
16	Sağ H atrofi ve skleroz	Sağ H lateralizasyon	-	Sağ T anterior, mezial hipometabolizma	Sağ T	SAĞ TLE
17	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
18	Sağ H atrofi ve skleroz	Sağ H lateralizasyon	Sağ T hipoperfüzyon	Sağ MT hipometabolizma	Sağ T	SAĞ TLE
19	Sol T skleroz	Sol H lateralizasyon	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	Sol MT hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
20	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	Sol T hipoperfüzyon	Sol T anterior, mezial hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
21	Sağ T skleroz	-	-	-	Sağ TP	SAĞ TLE
22	Sağ H atrofi ve skleroz	Sağ H lateralizasyon	-	Sağ T anterior, mezial hipometabolizma	Sağ T	SAĞ TLE
23	Sağ H atrofi ve skleroz	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	-	Sağ T neokortikal hipometabolizma	<i>İyi lateralize edilemeyen T</i>	SAĞ TLE
24	<i>Normal</i>	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	Sol MT hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
25	Sağ H skleroz	Sağ H lateralizasyon	-	Sağ MT hipometabolizma	-	SAĞ TLE
26	<i>Bilateral frontal sinyal intensite değişiklikleri</i>	<i>Lateralize edici bulgu yok</i>	-	Sol T, bilateral F hipometabolizma	Sol T	SOL TLE
27	Sol H atrofi ve skleroz	Sol H lateralizasyon	-	Sol MT hipometabolizma	Sol T	SOL TLE

H: hipokampus; T: temporal lob; MT: mezial temporal; F: frontal lob.

4.2. Voxel/ROI Analiz Sonuçları

Çalışmaya dahil olan hastaların fMRG aktivasyon haritaları *BrainVoyager* yazılımı ile ortaya çıkarıldıktan sonra bu haritalar üzerindeki Broca, Wernicke ve bunlar ile ilişkili alanlardan oluşan sağ ve sol hemisfer dil yolakları gösterilmiştir (Şekil 13). Her iki hemisfer dil yolakları üzerinde bulunan aktive voksel sayıları ve tüm beyinde bulunan aktive voksel sayıları üç paradigma için ayrı ayrı hesaplanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10.KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmaları sonucu sağ ve sol hemisfer dil yolaklarında ve tüm beyinde aktive olan voksel sayıları

Hasta no.	KG-1			KG-2			Resting state		
	SOL	SAĞ	TPL	SOL	SAĞ	TPL	SOL	SAĞ	TPL
1	2388	1625	131117	2445	6924	238920	12449	16582	993345
2	1988	1341	247983	725	265	94148	80	112	986
3	601	636	67272	3112	962	151630	1720	14	74305
4	3967	2153	192029	537	1583	58151	391	7	13618
5	4614	309	123034	2805	2769	217813	2494	329	41262
6	9491	2474	253069	119	0	2266	1166	462	35537
7	7382	7811	447503	313	315	60236	20359	17775	861520
8	9284	786	212470	2474	197	58266	3903	3201	112876
9	6459	556	135127	5435	321	113721	248	0	2901
10	2622	365	76440	6101	167	114563	318	64	6292
11	3684	889	104047	3220	2810	198794	226	89	10661
12	967	2530	104132	3521	742	83080	1247	498	40573
13	2724	9731	281603	1650	1316	74609	627	5304	172723
14	4400	1437	148347	610	156	19639	690	916	59754
15	11575	1082	268631	3405	3008	251374	364	140	17937
16	7315	198	197535	4772	143	100243	57	86	30403
17	7300	1285	239644	3363	368	115154	1566	222	37966
18	5025	1067	143104	3641	4769	166151	31	132	2361
19	3457	471	188393	3810	717	177313	7	12	5561
20	1298	779	82985	5471	1562	125367	4402	3421	203696
21	1635	1777	204530	1527	2700	105985	0	14	796
22	8167	1888	307406	4729	59	127584	1603	1454	102352
23	7935	2414	269587	3255	409	114940	4010	6031	147824
24	1773	2770	167838	261	377	15726	5	172	8714
25	2069	1848	128158	2348	358	97383	1757	694	67721
26	13695	11274	610381	3276	0	34430	4766	562	130437
27	8717	2548	381298	3809	83	96325	40	156	13984

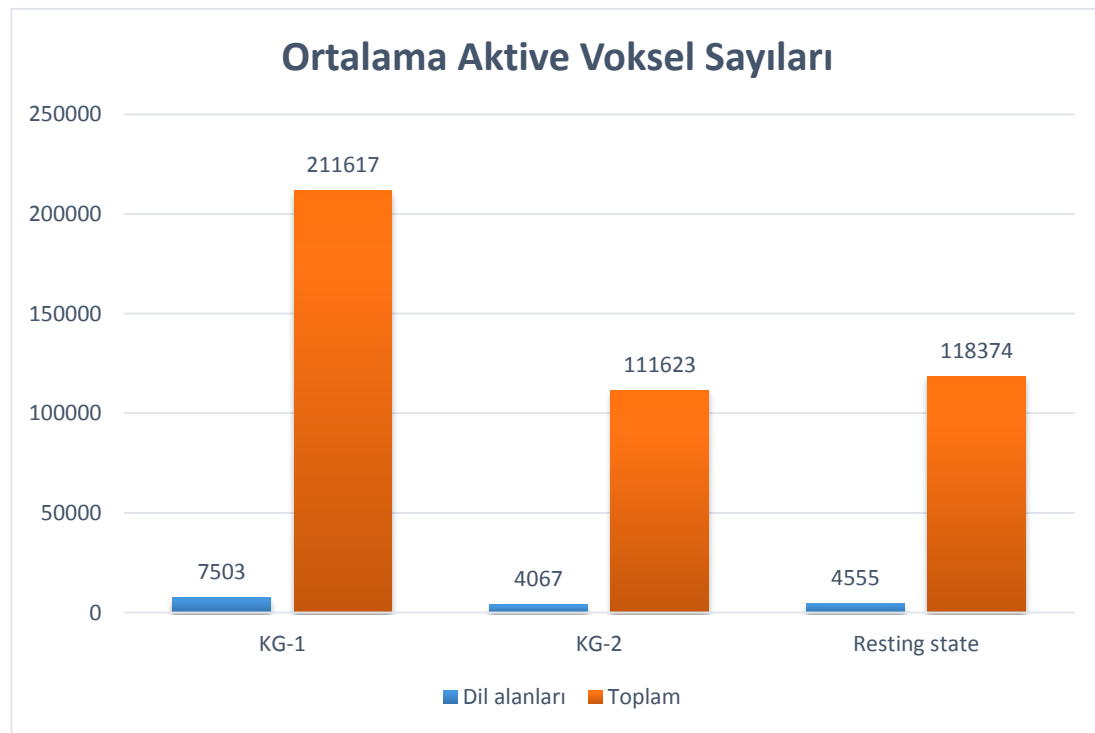
SAĞ: sağ serebral hemisfer dil yolakları; SOL: sol serebral hemisfer dil yolakları; TPL: tüm beyinde elde olunan toplam aktive voksel sayısı.

KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmaları ile elde olunan toplam aktive voksel sayılarının hasta sayısına bölünmesi ile hesaplanan ortalama aktive voksel sayıları; sağ

ve sol dil alanlarının birleştirilmesi oluşturulan “dil alanları” ve beyindeki tüm aktive voksellerin toplamı olan “toplam” gruplarına ayrılarak Şekil 15’te gösterilmiştir.

“Dil alanları” ve “toplam” gruplarında en fazla ortalama aktive voksel sayısı *KG-1*, en az ortalama aktive voksel sayısı *KG-2* paradigmasında bulunmuştur. Tüm beyinde elde olunan aktive voksel sayılarının, dil yolakları üzerinde elde olunan aktive voksel sayılarına oranı *KG-1* paradigmasında 28,21; *KG-2* paradigmasında 27,45 ve *Resting state* paradigmasında 25,99 olarak bulunmuştur.

Her üç paradigma ile “toplam” grubunda tüm beyinde elde olunan aktive voksel sayıları tekrarlı ölçümler varyans analizi (repeated measures ANOVA) ile karşılaştırıldığında, üç paradigma arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,047$). Grupların ikişerli karşılaştırmasında eşleştirilmiş t-testi kullanılmıştır. *KG-1* ile *KG-2* paradigmaları arasında anlamlı farklılık saptanmış olup ($t=3,318$; $p=0,03$), *resting state* ile *KG-1* ve *KG-2* paradigmaları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırası ile $p=0,060$ ve $p=0,885$).



Şekil 15. *KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmalarının voksel/ROI analizi*

Her üç paradigma için tüm beyinde ve dil yolaklarında elde olunan ortalama aktive voksel sayıları ayrı ayrı gösterilmiştir.

Her üç paradigma ile “dil alanları” grubunda her iki hemisfer dil yolaklarında elde olunan aktive voksel sayıları tekrarlı ölçümler varyans analizi ile

karşılaştırıldığında, paradigmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,073$).

4.3. Lateralizasyon İndeks Analizi Sonuçları

Bir önceki basamakta elde olunan aktive voksel değerleri baz alınarak her hasta ve her paradigma için ayrı ayrı LI hesaplanmış ve sonuçları gösterilmiştir (Tablo 11). Ayrıca KG-1 ve KG-2 paradigmalarında elde olunan aktive voksel sayılarının birleştirilmesi ile KG-1&2 paradigması oluşturulmuş, LI ve lateralizasyon yönü sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 11.KG-1, KG-2, KG-1&2 ve Resting state paradigmalarının Lateralizasyon İndeks analizi sonuçları

Hasta no.	Lateralizasyon İndeksi				Lateralizasyon yönü			
	KG-1	KG-2	KG-1&2	Resting state	KG-1	KG-2	KG-1&2	Resting state
1	19,01	-47,81	-27,77	-14,24	SOL	SAĞ	SAĞ	SAĞ
2	19,44	46,46	25,63	-16,67	SOL	SOL	SOL	SAĞ
3	-2,83	52,77	39,82	98,39	BİL	SOL	SOL	SOL
4	29,64	-49,34	9,32	96,48	SOL	SAĞ	BİL	SOL
5	87,45	0,65	41,35	76,69	SOL	BİL	SOL	SOL
6	58,65	100,00	59,05	43,24	SOL	SOL	SOL	SOL
7	-2,82	-0,32	-2,72	6,78	BİL	BİL	BİL	BİL
8	84,39	85,25	84,57	9,88	SOL	SOL	SOL	BİL
9	84,15	88,85	86,27	100,00	SOL	SOL	SOL	SOL
10	75,56	94,67	88,50	66,49	SOL	SOL	SOL	SOL
11	61,12	6,80	30,23	43,49	SOL	BİL	SOL	SOL
12	-44,70	65,19	15,67	42,92	SAĞ	SOL	SOL	SOL
13	-56,26	11,26	-43,27	-78,86	SAĞ	SOL	SAĞ	SAĞ
14	50,76	59,27	51,75	-14,07	SOL	SOL	SOL	SAĞ
15	82,90	6,19	57,11	44,44	SOL	BİL	SOL	SOL
16	94,73	94,18	94,51	-20,28	SOL	SOL	SOL	SAĞ
17	70,06	80,27	73,16	75,17	SOL	SOL	SOL	SOL
18	64,97	-13,41	19,51	-61,96	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ
19	76,02	68,32	71,90	-26,32	SOL	SOL	SOL	SAĞ
20	24,99	55,58	48,61	12,54	SOL	SOL	SOL	SOL
21	-4,16	-27,75	-17,21	-100,00	BİL	SAĞ	SAĞ	SAĞ
22	62,45	97,54	73,77	4,87	SOL	SOL	SOL	BİL
23	53,35	77,67	59,71	-20,13	SOL	SOL	SOL	SAĞ

24	-21,95	-18,18	-21,48	-94,35	SAĞ	SAĞ	SAĞ	SAĞ
25	5,64	73,54	33,38	43,37	BİL	SOL	SOL	SOL
26	9,70	100,00	20,17	78,90	BİL	SOL	SOL	SOL
27	54,76	95,73	65,28	-59,18	SOL	SOL	SOL	SAĞ

BİL: Bilateral hemisferik dominansi

Hastaların %56'sında *KG-1* ve *KG-2* paradigmaları aynı yönde dil lateralizasyonunu göstermektedir (13 hastada sol lateralizasyon, 1 hastada sağ lateralizasyon ve 1 hastada bilateral dominansi). 12 hastada *KG-1* ve *KG-2* paradigma sonuçları uyumsuzdur.

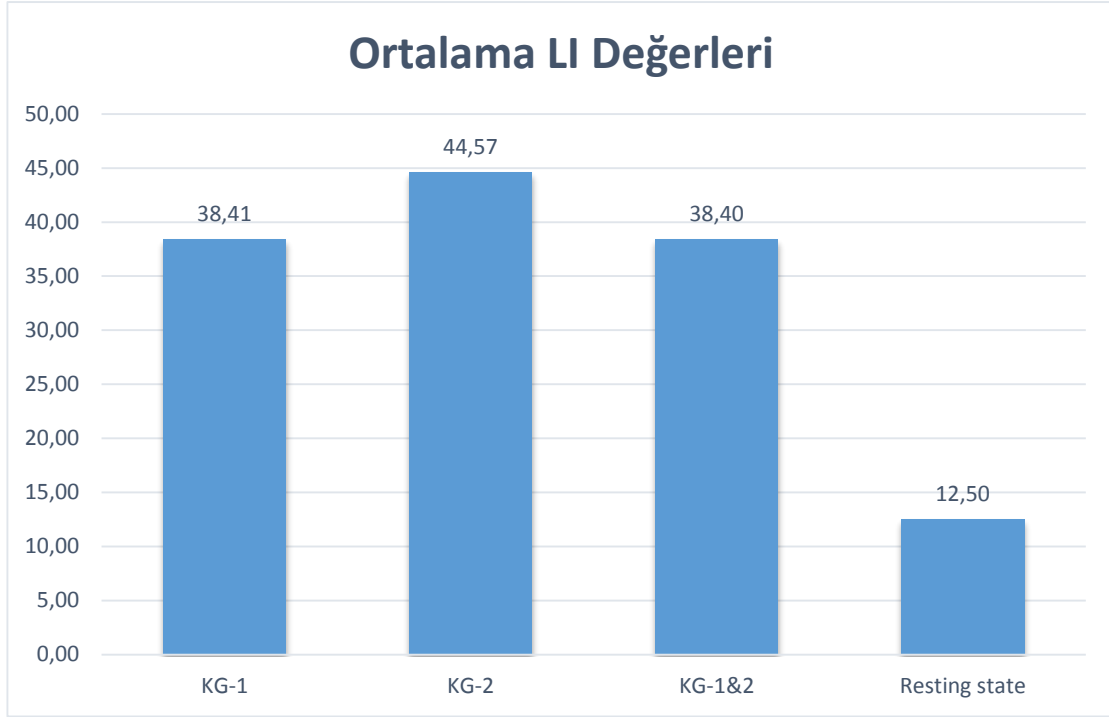
Hastaların %48'inde *KG-1* ve *Resting state* paradigmaları aynı yönde dil lateralizasyonu göstermektedir (10 hastada sol lateralizasyon, 2 hastada sağ lateralizasyon ve 1 hastada bilateral dominansi). 14 hastada *KG-1* ve *Resting state* paradigma sonuçları uyumsuzdur.

Hastaların %52'sinde *KG-2* ve *Resting state* paradigmaları aynı yönde dil lateralizasyonu göstermektedir (9 hastada sol lateralizasyon, 4 hastada sağ lateralizasyon ve 1 hastada bilateral dominansi). 13 hastada *KG-2* ve *Resting state* paradigma sonuçları uyumsuzdur.

KG-1 ve *KG-2* sonuçlarının uyumsuz olduğu hastalarda oluşturulan *KG-1&2* paradigması gb-fMRG sonucu olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %63'sinde *KG-1&2* ve *Resting state* paradigmaları aynı yönde dil lateralizasyonu göstermektedir (12 hastada sol lateralizasyon, 4 hastada sağ lateralizasyon ve 1 hastada bilateral dominansi). 10 hastada *KG-1&2* ve *Resting state* paradigma sonuçları uyumsuzdur.

KG-1, *KG-2*, *KG-1&2* ve *Resting state* paradigmalarının LI analizi sonucunda elde olunan ortalama değerler Şekil 16'da gösterilmiştir.

Dört paradigmanın LI analizi sonucunda elde olunan değerlerin ikili karşılaştırmaları eşleştirilmiş t-testi ile yapılmıştır. Buna göre *KG-1* ile *KG-2*, *KG-1* ile *KG-1&2* ve *KG-2* ile *KG-1&2* grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırası ile p değerleri:0,550; 0,999 ve 0,325). Ancak *resting state* ile diğer tüm paradigmalar arasında ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*KG-1*, *KG-2*, *KG-1&2* grupları ile yapılan ikili karşılaştırmalar sırası ile t=2,151; p=0,041; t=2,517; p=0,018; t=2,589; p=0,024).



Şekil 16. KG-1, KG-2, KG-1&2 ve Resting state paradigmalarının LI analizi
Her üç paradigma için ortalama LI değerleri gösterilmiştir.

Hastalar sağ ve sol-TLE olarak iki grup halinde incelendiğinde ise; LI değerlerinin ikili karşılaştırmalarında sağ-TLE hastalarında paradigmalar arası farklılık saptanmamış, sol-TLE hastalarında ise *Resting state* ve diğer paradigmalar arasında farklılıklar dikkati çekmiştir. Ayrıca, gb-fMRG incelemelerinde (KG-1, KG-2, KG-1&2) sol-TLE hastalarının ortalama LI değerlerinin sağ-TLE hastalarından daha düşük; rs-fMRG incelemesinde ise daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Ancak gruptaki hasta sayılarının düşük olması nedeniyle bu sonuçlar istatistiksel olarak doğrulanamamıştır.

Hastaların Gb- ve rs-fMRG incelemeleri ile tespit edilen dil lateralizasyon sonuçları, epileptojenik odaklarına ait lateralizasyon bilgileri ve nöbet başlangıç yaşları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların epilepsi, dil lateralizasyonları ve nöbet başlangıç yaşları

Hasta no.	Epilepsi lateralizasyonu	Dil lateralizasyonu		Nöbet başlangıç yaşı
		Gb-fMRG	Rs-fMRG	
1	SOL TLE	SAĞ	SAĞ	11
2	SOL TLE	SOL	SAĞ	1
3	SOL TLE	SOL	SOL	13
4	SOL TLE	BİL	SOL	16
5	SOL TLE	SOL	SOL	22
6	SOL TLE	SOL	SOL	21
7	SAĞ TLE	BİL	BİL	20
8	SOL TLE	SOL	BİL	5
9	SAĞ TLE	SOL	SOL	20
10	SAĞ TLE	SOL	SOL	26
11	SOL TLE	SOL	SOL	17
12	SOL TLE	SOL	SOL	11
13	SOL TLE	SAĞ	SAĞ	1
14	SAĞ TLE	SOL	SAĞ	14
15	SOL TLE	SOL	SOL	2
16	SAĞ TLE	SOL	SAĞ	12
17	SOL TLE	SOL	SOL	9
18	SAĞ TLE	SOL	SAĞ	16
19	SOL TLE	SOL	SAĞ	19
20	SOL TLE	SOL	SOL	8
21	SAĞ TLE	SAĞ	SAĞ	7
22	SAĞ TLE	SOL	BİL	26
23	SAĞ TLE	SOL	SAĞ	20
24	SOL TLE	SAĞ	SAĞ	16
25	SAĞ TLE	SOL	SOL	13
26	SOL TLE	SOL	SOL	19
27	SOL TLE	SOL	SAĞ	5

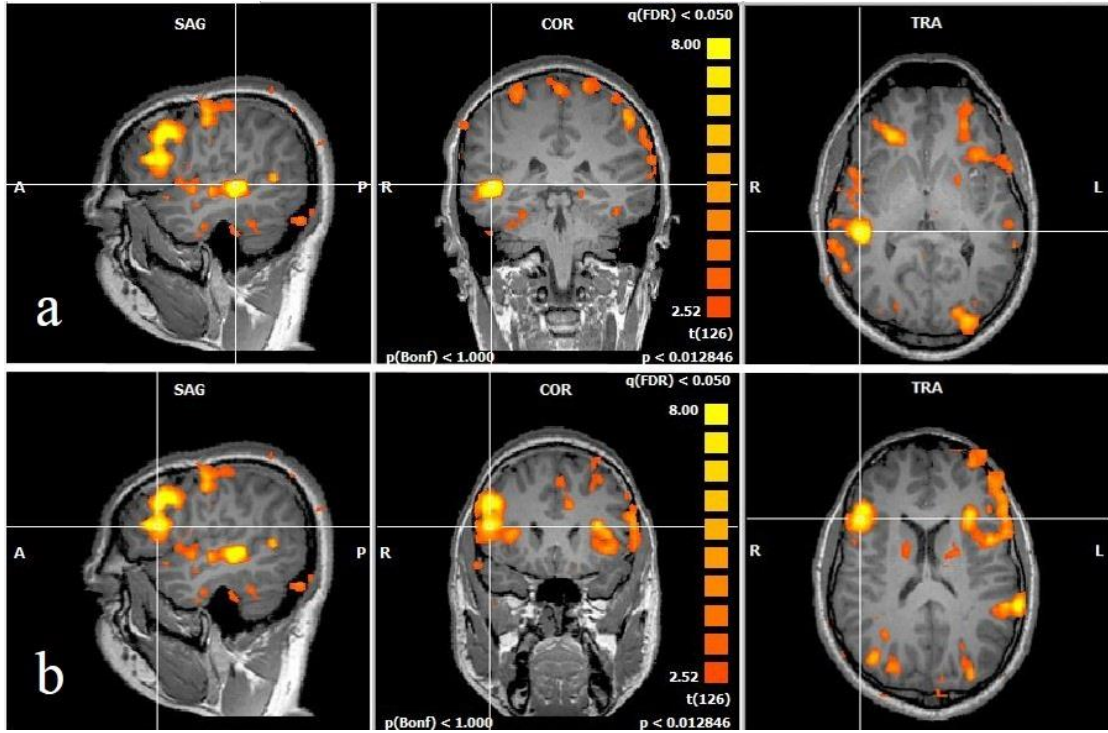
Gb-fMRG ve rs-fMRG sonuçları dil fonksiyonları için ortak olarak 1, 13, 21 ve 24 numaralı hastalarda sağ hemisferik; 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 20, 25, 26 numaralı hastalarda sol hemisferik; 7 numaralı hastada ise bilateral hemisferik dominansiye işaret etmektedir.

Gb-fMRG incelemesi hastaların %22'sinde (4 sağ dominant, 2 bilateral dominansi); rs-fMRG incelemesi ise hastaların %52'sinde (11 sağ dominant, 3 bilateral dominansi) atipik dil lateralizasyonunu işaret etmektedir.

Sol-TLE hastalarında Gb-fMRG ile tespit edilen atipik dil lateralizasyonu %24 (4 hasta) iken Sağ-TLE hastalarında %20 (2 hasta) olarak bulunmuştur.

Sol-TLE hastalarında rs-fMRG ile tespit edilen atipik dil lateralizasyonu %41 (7 hasta) iken Sağ-TLE hastalarında %70 (7 hasta) olarak bulunmuştur.

Atipik dil lateralizasyonu olan hastaların nöbet başlangıç yaşları incelendiğinde; ilk nöbet yaşı 5 ve daha küçük olan beş sol-TLE hastasının dördünde (2, 8, 13, 27 numaralı hastalar) rs-fMRG, birinde (13 numaralı hasta) ise hem gb- hem de rs-fMRG incelemesi ile atipik dil lateralizasyonu tespit edildiği dikkati çekmiştir (Şekil 17). Sağ-TLE hastalarında ise en düşük nöbet başlangıç yaşının 7 olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 17. 13 numaralı hastada atipik dil lateralizasyonu

KG-1 paradigması ile elde olunan fMRG aktivasyon haritalarında STG'de Wernicke alanında (a) ve IFG'de Broca alanında (b) sağ hemisferik dominansiye gösteren aktivasyonlar izlenmiştir.

Atipik dil lateralizasyonunun geçirilmiş kafa travması ile ilişkisi incelenmiştir. Gb-fMRG ile atipik dil lateralizasyonu tespit edilen altı hastanın birinde; rs-fMRG ile atipik dil lateralizasyonu tespit edilen ondört hastanın üçünde geçirilmiş kafa travması

hikayesi olduğu tespit edilmiştir. Kafa travması ile atipik dil lateralizasyonu arasında klinik açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hastaların %52'sinde (14 hasta) epilepsi ve gb-fMRG ile elde olunan dil lateralizasyonu ipsilateral serebral hemisferlerde tespit edilmiş olup muhtemel post-operatif dil defisitleri açısından cerrahi tedavi seçeneği tekrar değerlendirilmiştir. Bu hastaların dördü opere edilmiş, diğerlerinde ise operasyondan vazgeçilmiştir.

4.4. Dice Coefficient Analizi Sonuçları

Voksel/ROI analizi sonucunda *KG-1*, *KG-2* ve *Resting State* paradigmalarında elde olunan aktive voksellerin sayıları ve her birinin Talairach atlasına göre 3B koordinatları tespit edilmiştir. Daha sonra elde olunan veriler her iki hemisferdeki dil yolaklarına göre filtrelenmiştir. Elde olunan aktive voksel kümelerinin Dice coefficient yöntemi ile analiz sonuçları Tablo 13'te gösterilmiştir.

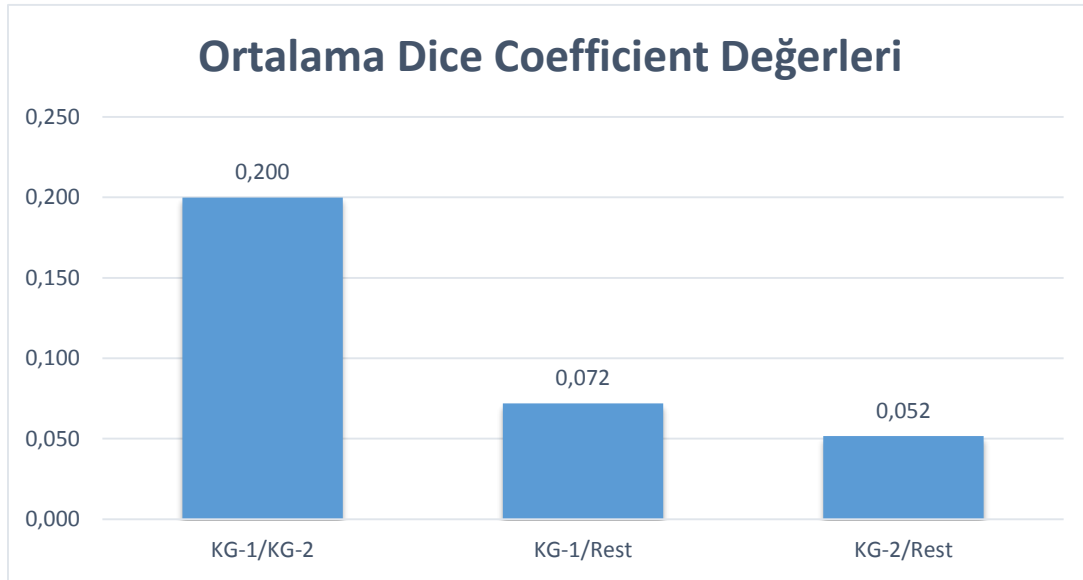
Tablo 13. KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmalarının dil yolaklarında aktive ettiği voksellerin ikili Dice coefficient analiz sonuçları

Hasta no.	KG-1/KG-2	KG-1/Rest	KG-2/Rest
1	0,213	0,119	0,299
2	0,183	0,000	0,008
3	0,048	0,073	0,048
4	0,158	0,000	0,000
5	0,437	0,167	0,068
6	0,000	0,008	0,000
7	0,046	0,482	0,024
8	0,229	0,159	0,038
9	0,438	0,020	0,051
10	0,344	0,001	0,005
11	0,433	0,020	0,030
12	0,066	0,040	0,006
13	0,086	0,231	0,026
14	0,005	0,046	0,001
15	0,253	0,012	0,006
16	0,368	0,000	0,001
17	0,219	0,029	0,128
18	0,232	0,001	0,009
19	0,000	0,001	0,000
20	0,221	0,094	0,080
21	0,114	0,000	0,000

22	0,337	0,094	0,105
23	0,183	0,111	0,058
24	0,120	0,004	0,000
25	0,141	0,032	0,114
26	0,194	0,193	0,290
27	0,327	0,007	0,000

Rest: Resting state

Dice coefficient yöntemi ile elde olunan sonuçların hasta sayısına bölünmesi ile karşılaştırılan paradigmalara göre elde olunan ortalamaları Şekil 18’de gösterilmiştir. Ortalama değerlere göre en yüksek uzaysal benzerlik *KG-1* ve *KG-2* paradigmaları arasında; en düşük uzaysal benzerlik ise *KG-2* ve *Resting state* paradigmaları arasında saptanmıştır (sırasıyla ortalama Dice coefficient=0,200; standart sapma=0,135 ve Dice coefficient=0,052; standart sapma=0,080).



Şekil 18. *KG-1, KG-2 ve Resting state paradigmalarının Dice coefficient analizi*
Her üç paradigmanın tüm hastalardaki ortalama Dice coefficient değerleri gösterilmiştir. Rest: Resting state

Tüm hastalarda her üç paradigma ile elde olunan aktive voksellerin 3B karşılaştırılması sonucu elde olunan Dice coefficient değerleri tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Bonferroni çoklu karşılaştırma yöntemi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda *KG-1/KG-2* ve *KG-2/Resting state* grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,010$).

Sağ ve sol-TLE hastaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; sol-TLE hastalarında *KG-2/Resting state* paradigmalarının 3B uzaysal benzerliğinin daha yüksek olduğu, sağ-TLE hastalarında ise *KG-1/KG-2* ve *KG-1/Resting state* paradigmalarının 3B uzaysal benzerliklerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak gruplardaki hasta sayılarının düşük olması nedeniyle bu sonuçlar istatistiksel olarak doğrulanamamıştır.

5. TARTIŞMA

Epilepsi, sık görülen kronik bir hastalıktır. Epilepside kronik beyin hasarı nedeniyle bir çok kognitif fonksiyon bozulmuştur.¹⁻⁷ Temporal lob epilepsisi, en sık görülen epilepsi türleri arasındadır.⁹ Epilepsi hastaları, özellikle temporal lob epilepsisi olanlar, sıklıkla dil fonksiyon bozuklukları yaşamakta olup bu çalışmanın temelini oluşturmaktadırlar.

Epilepsiye yol açan konjenital, dejeneratif, enfeksiyöz, travmatik, neoplastik ve vasküler kaynaklı bir çok lezyon frontal ve temporal dil bölgelerini veya arkuat fasikulusu etkileyerek motor, sensoriyal veya iletim tipi afazilere yol açabilir. Ancak epilepsi hastalarında dil fonksiyonlarının bozulmasına yol açan asıl sebep ilgili alanlardaki kortikal mimarinin bozulmasıdır. Toplumda sağ elini kullanan bireylerde ağırlıklı olarak sol serebral hemisfer dil fonksiyonları açısından dominant olup ancak %2-8 kadarında atipik dil dominansı tespit edilmiştir.^{32,55} Ancak epilepsi hastalarında, kortikal mimarinin bozulması nedeniyle atipik dil lateralizasyonu (dominansı) normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir.³ Bu hastalarda sağ serebral hemisfer baskın olabilir veya her iki hemisfer eşit olarak fonksiyon gösterebilir.¹⁻⁷

Epilepsi hastalarının yaklaşık 1/3'ü medikal tedaviye dirençli olup, özellikle temporal lob epilepsisi olan hastalarda cerrahi tedavinin başarı oranı oldukça yüksektir. Anterior temporal lobektomi ve selektif amigdalahipokampektomi yapılan hastalarda cerrahi başarı olarak post-operatif dönemde hastaların yarıdan fazlasında nöbetler tekrar etmezken, erken dönemde ameliyat olan olgularda bu oran daha da yükselmektedir. Epileptojenik odağın dil yolaklarına ait “eloquent korteks”ler ile yakın ilişkisi, post-operatif dönemde afazi, isimlendirme ve diğer kelime bulma zorlukları gibi dil fonksiyon kayıplarına yol açabilir. Bu nedenle gelişmiş merkezlerde epilepsi hastalarında pre-operatif dönemde rutin MRG'ye ek olarak dil yolaklarının belirlenebilmesi amacı ile Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme de rutin olarak uygulanmaktadır.^{9,19-22,24,25,27,32,52}

Dil fonksiyonlarının hemisferik lateralizasyonunun belirlenebilmesi amacı ile Wada testi, elektrokortikal stimulasyon ve fMRG incelemeleri kullanılabilir ancak Wada testi ve elektrokortikal stimulasyon invaziv tetkikler olup nadiren de olsa ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle uygulanmaları ve tekrarlanmaları zordur. fMRG incelemesi ise pre-operatif dil lateralizasyonunun belirlenmesinde en güncel, kabul görmüş uygulama olup geçerliliği yapılan çok sayıda çalışma ile

kanıtlanmıştır. Komplikasyon riski barındırmaz ve kolaylıkla tekrarlanabilir.
3,5,18,24,29,32,34-48,52,56-58

Resting state Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme tekniği ise yakın zamanda uygulanmaya başlanan bir fMRG tekniğidir. Rs-fMRG incelemesinin de standart fMRG incelemeleri gibi dil lateralizasyonunu gösterebileceği hipotezi, bir çok çalışmada geçerliliği sınanan güncel bir araştırma konusudur.^{1,4,49} Standart (görev bazlı) fMRG tekniği blok dizaynlı veya olay ilişkili olarak kurgulanabilir. Olay ilişkili fMRG incelemelerinde, blok dizaynlı fMRG incelemelerine göre daha fazla aktivasyon elde edilebildiği bilinmekle birlikte blok dizaynlı fMRG incelemelerinin uygulanabilirliği daha yüksektir.^{30,31} Bu nedenle pre-operatif dil haritalandırılmasında genel kabul gören yöntem blok dizaynlı gb-fMRG'dir. Bu çalışmada ise hem blok dizaynlı gb-fMRG hem de rs-fMRG yöntemleri kullanılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Rs-fMRG yöntemi, standart gb-fMRG'ye göre daha geniş hasta spektrumu potansiyeline sahiptir ve daha az hasta uyumu gerektirmektedir. İşlem öncesi eğitim basamaklarının olmaması ve poliklinik şartlarında teknisyen tarafından daha hızlı bir şekilde uygulanabilmesi gibi bir çok avantaj barındırmaktadır. Her ne kadar teorikte daha basit ve uygulanabilir gibi görünse de pratik uygulamada bazı farklılıklar mevcuttur. Bunlardan en önemlisi, tek başına rs-fMRG incelemesinin güvenilirliğinin henüz kanıtlanmamış olmasıdır. Bu çalışmada da hem görev bazlı hem de resting state fMRG incelemeleri yapıldığı için rs-fMRG'nin bu avantajları kullanılamamıştır. Rs-fMRG incelemesi, ancak gelecekte yapılacak olan çalışmalar ile geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlandıktan sonra gerçek potansiyelini sergileyebilir.

fMRG incelemelerinde preoperatif dil haritalandırılması amacı ile kelime-fiil üretme (kelime akıcılık), cümle tamamlama ve semantik karar verme görevleri sıklıkla kullanılmaktadır. Kelime-fiil üretme görevi anterior dil alanlarında daha fazla aktivasyona yol açarken, semantik karar verme görevi hem anterior hem de posterior dil alanlarında aktivasyona neden olmaktadır.^{32,52,58,59} Bu çalışmada uygulanması ve anlaşılması diğerlerine göre daha kolay olan iki adet kelime-fiil üretme görevi kullanılmıştır (*KG-1* ve *KG-2*). Yapılan çalışmalarda atipik dil lateralizasyonlu hastalarda daha tutarlı sonuçlar alınması için birden çok dil görevi kullanılması önerilmektedir. İşte tam bu nedenle, epilepsi gibi atipik dil lateralizasyonunun normal popülasyona göre çok daha sık görüldüğü hasta grubu ile yapılan bu çalışmada iki adet fiil üretme görevi kullanılmıştır. İki görevin arasındaki uyumsuzlukları gidermek amacı

ile her iki görev birleştirilerek *KG-1&2* paradigması oluşturulmuş ve gb-fMRG inceleme sonucu bu paradigma ile temsil edilmiştir.

fMRG, özellikle de resting state fMRG, incelemeleri artefaktlara karşı oldukça hassastır. Rs-fMRG incelemelerinde beyindeki spontan dalgalanmaların yarattığı BOLD sinyal değişiklikleri genellikle 0.01-0.1 Hz gibi oldukça düşük bir frekans aralığında incelenmektedir. Solunum ve kalp atımından kaynaklanan düşük frekanslı değişiklikler de bu aralığa yakın olup (sırası ile 0,1-0,5 Hz; 0,6-1,2 Hz) görüntünün işlenmesi esnasında bu ve buna benzer hareketler minimize edilmeye çalışılır.⁶⁹ Her ne kadar bazı filtre ve algortimalar major hareketleri düzeltse de, özellikle temporal bölgenin yoğun kan akışı fMRG incelemelerinde duyarlılık artefaktlarına neden olmaktadır. Bu bölgede yer alan Wernicke alanı aktivasyonları özellikle hasta sayısının az olduğu çalışmalarda bu nedenle net olarak gösterilemeyebilir, lateralizasyon sonuçlarında farklılıklar saptanabilir. Broca alanı ise frontal bölgede yer alması nedeniyle Wernicke'ye göre artefaktlardan kısmen daha iyi korunmuş olup, aktivasyonları daha iyi gösterilebilmektedir. Bu nedenle, bazı çalışmalarda dil lateralizasyonu belirlenirken sol IFG öncelikli bölge olarak kullanılmakta, ROI'ler bu bölgeye yerleştirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise hem frontal hem de temporal bölgelerde belirlenen ROI'ler sayesinde dil bölgeleri sahip oldukları ara bağlantılar ile birlikte sağ ve sol hemisfer dil yolakları olarak gösterilebilmiştir. Çalışmanın başlangıcında, toplamda on adet hastanın Broca (Brodmann 44,45) ve Wernicke (Brodmann 22) alanları ayrı ayrı analiz edilmiş, hem gb- hem de rs-fMRG incelemelerinde Wernicke alanında Broca alanına göre daha fazla atipik dil lateralizasyonu olduğu görülmüştür.⁷⁰ Ayrıca gb- ve rs-fMRG incelemelerinin lateralizasyon sonuçları, Broca alanında daha yüksek oranda uyum göstermiştir. Bu ön analiz sonuçları da Broca alanına ait aktivasyonların Wernicke alanına göre daha iyi ortaya konabildiği düşüncesini desteklemektedir. Ancak literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, dil fonksiyonlarının çok çeşitli hemisfer içi ve hemisferler arası bağlantılar ile temsil edilmesi nedeniyle dil fonksiyonlarına ait odaklar (Broca, Wernicke) yerine dil yolakları belirlemenin bilimsel açıdan daha doğru olduğuna kanaat getirilmiş ve çalışma bu yönde devam ettirilmiştir.

Her üç paradigma ile tüm beyinde saptanan ortalama aktive voksel sayıları incelendiğinde, *KG-1* paradigmasının *KG-2* ve *Resting state* paradigmalarına göre daha fazla sayıda vokselin aktivasyonuna yol açtığı görülmüştür. Ayrıca, dil yolaklarında saptanan ortalama aktive voksel sayıları değerlendirildiğinde her üç paradigma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre; dil yolakları baz

alındığında *KG-2* ve *Resting state* paradigma sonuçlarında *KG-1* paradigmasına göre rölâtif bir artış dikkati çekmektedir. *KG-1* ve *KG-2* paradigmalarının dil alanlarında aktive ettiği ortalama voksel sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamış ancak dil dışı alanlarda anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgular ile, dil dışı alanlarda *KG-2* paradigması ile daha az aktive voksel saptandığı sonucuna ulaşılmış olup daha önce bahsedilen dil yolaklarına ait aktive voksellerin yıkanması (wash-out) hipotezi desteklenmektedir. Benzer şekilde *Resting state* paradigması ile de dil dışı alanlarda ortalama olarak daha az sayıda aktive voksel saptanmıştır. *Tie* ve *ark.*’nın çalışmasında¹, rs-fMRG incelemesi ile dil ile direkt ilişkili alanların gösterilebildiği, direkt dil ile ilişkili olmayan singulat girus gibi sekonder dil alanlarının ise gb-fMRG ile tespit edilebildiği söylenmiştir. Bizim çalışmamızda da, rs-fMRG incelemesi ile tüm beyinde tespit edilen ortalama aktive voksel sayısının dil yolaklarında elde olunan ortalama aktive voksel sayısına oranının gb-fMRG incelemelerine göre daha düşük olması bu bulguyu desteklemektedir.

KG-1, *KG-2*, *KG-1&2* ve *Resting state* paradigmalarının lateralizasyon indeks analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre, gb-fMRG incelemeleri arasındaki lateralizasyon uyumu (*KG-1/KG-2*) ve rs-fMRG incelemesi ile gb-fMRG incelemeleri arasındaki uyum (*KG-1/Resting state* ve *KG-2/Resting state*) sonuçları benzerdir. Görev bazlı fMRG incelemeleri, epilepsi cerrahisinde pre-operatif non-invaziv dil lateralizasyonunun belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Birer gb-fMRG incelemesi olan *KG-1* ile *KG-2* paradigmaları arasında bile hastaların ancak %56’sında lateralizasyonun yönü uyumlu olarak tespit edilebilmiştir. *Resting state* paradigması ile *KG* paradigmaları arasındaki uyum oranları da bu sonuç ile benzerdir (*KG-1* ile %48, *KG-2* ile %52 uyum). Bu sonuç diğer bulgulardan bağımsız olarak değerlendirildiğinde, *Resting state* paradigmasının lateralizasyon yönü belirleme kuvvetinin *KG-1* ve *KG-2* paradigmalarına oldukça yakın olduğunu görülmüştür. Hatta *KG* paradigmaları arasındaki uyumsuzlukları gidermek amacıyla oluşturulan *KG-1&2* paradigmasının, *Resting state* paradigması ile karşılaştırmasında çalışmadaki en yüksek uyum oranı gözlenmiştir (%63).

Bradzil ve *ark.*, *Adcock* ve *ark.*, *Billingsley* ve *ark.*’lerinin epilepsi hastalarında yaptıkları fMRG çalışmalarında; dil fonksiyonları için lateralizasyon indeksleri sağ ve sol hemisfer epilepsisi olan hastalarda ayrı ayrı hesaplanmış; sol hemisfer epilepsisi olan hastalarda aktivasyonun daha simetrik olduğu ve lateralizasyon indekslerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.^{32,52,71} Bizim çalışmamızda da *KG-1*, *KG-2* paradigmaları

ile elde olunan ortalama LI değerleri sol-TLE hastalarında, sağ-TLE hastalarına göre belirgin düşük olarak hesaplanmış olup, sonuçlar literatürdeki veriler ile uyumludur. Oluşturulmuş *KG-1&2* paradigması ile elde olunan ortalama LI değeri de beklenildiği gibi sol-TLE hastalarında daha düşük olarak hesaplanmıştır. Rs-fMRG incelemesi ile elde edilen ortalama LI değeri, literatürdeki verilerin aksine sol-TLE hastalarında daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak hastaları sağ ve sol-TLE gruplarına ayrıarak yapılan bu incelemede, örneklem boyutunun önemli derecede küçülmesi nedeniyle sonuçlar istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır.

Springer ve ark. yaptığı geniş ölçekli bir fMRG alıřmasında⁶², epilepsi hastalarında atipik dil lateralizasyonu oranının normal popülasyona göre daha fazla olduğu; ayrıca küçük yaşta geçirilen kafa travması ve erken ilk nöbet yaşı ile atipik dil lateralizasyonu arasında da anlamlı pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda gb-fMRG incelemesi ile hastaların %22'sinde atipik dil lateralizasyonu tespit edilmiş olup literatürdeki sonuçlar ile uyumlu olarak normal popülasyondan yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Sağ ve bilateral hemisferik dominansiye temsil eden atipik dil lateralizasyonu oranının rs-fMRG incelemesinde ise normal popülasyondan oldukça yüksek olduğu, hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü dikkati çekmiştir. Bu sonuç, *Zatorre ve ark.*'nin⁷² epilepsi hastalarında wada testi ile elde ettiği %42,7 gibi oldukça yüksek atipik dil lateralizasyonu değerine yakın görünmekle beraber, fMRG çalışmalarında elde olunan sonuçlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Erken başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda, özellikle 5 yaş altında, dil fonksiyonlarının interhemisferik reorganizasyonu ile atipik olarak sağ hemisferde veya bilateral hemisferik temsil edildiği bilinmektedir. *Doucet ve ark.*'nin yaptığı alıřmada⁴⁹, gb-fMRG incelemesi sonucunda sağ ve sol-TLE hastalarında ağırlıklı olarak sol hemisferik dil lateralizasyonu tespit edilmiş olup ortalama LI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki verilerin aksine hastaların sadece %4'nde atipik dil lateralizasyonu tespit edilmiş, bu sonuç çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama nöbet başlangıç yaşlarının yüksek olmasına bağlanmıştır (ortalama nöbet başlangıç yaşı: 24). Bizim alışmamızda ise özellikle sol-TLE hastalarının nöbet başlangıç yaşlarının düşük olduğu tespit edilmiştir (ortalama: 11,53). Bu bulgudan yola çıkarak, gb- ve rs-fMRG incelemeleri ile tespit ettiğimiz yüksek atipik dil lateralizasyonu oranlarının düşük ilk nöbet yaşı ve interhemisferik reorganizasyonun bir sonucu olduğu düşünülebilir. Ayrıca, *Doucet ve ark.*'nin çalışmasında tüm dil yolakları kullanılmamış, her iki hemisferde Broca alanlarını

barındıran IFG'nin pars operkularis, pars triangularis ve pars orbitalis parçaları üzerindeki aktive vokseller tespit edilmiş ve LI analizi bu vokseller üzerinden yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise LI analizinin hem Broca hem de Wernicke ile ilişkili Brodmann alanlarında aktive olan vokseller üzerinden yapılması, elde olunan farklı sonuçların sebeplerinden biri olarak düşünülebilir. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen 27 hastanın dördünün özgeçmişinde kafa travması hikayesi saptanmış ancak bunların ikisinin 5 yaşından önce gerçekleştiği ortaya çıkmıştır. Atipik dil lateralizasyonu ile kafa travması hikayesi arasında klinik açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Koyama ve ark.'nin rs-fMRG kullanarak yaptıkları çalışmada⁷³, okuma ile ilişkili dil yolaklarında tanımladıkları ROI'lerde ağırlıklı olarak bilateral aktivasyon saptamışlardır. Bu ROI'ler ile çalışmamızda voksel/ROI analizinde tanımlanan alanların inferior frontal girus ve süperior temporal girus gibi dil fonksiyonları açısından yüksek öneme sahip bölgeleri ortak olarak kapsadığı dikkati çekmektedir. Bu bilgiler, rs-fMRG ile saptadığımız yüksek atipik lateralizasyon oranını desteklemektedir. Ayrıca, *Lee ve ark.*, *Hacker ve ark.*, *Muller ve ark.*, *Tie ve ark.*, *Zhu ve ark.*'nin yaptıkları çalışmalarda⁷⁴⁻⁷⁷da rs-fMRG ile dil yolakları üzerinde seçilen ROI'lerde görev bazlı fMRG incelemeleri ile benzer aktivasyonlar gösterilmiştir. Ancak sol temporal ve inferior frontal bölgelerde net sol lateralizasyon elde olunamamış, bilateral veya sağ hemisferik aktivasyonlar izlenmiştir.

KG-1, *KG-2* ve *Resting state* paradigmatları, her hasta için *her iki hemisfer dil yolaklarındaki* aktive voksellerin x,y,z eksenlerindeki koordinatları baz alınarak Dice coefficient yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Elde olunan Dice değerlerinin ortalamaları ve bu ortalamaların istatistiksel analiz sonuçları incelendiğinde beklendiği üzere en iyi 3B uzaysal benzerlik *KG-1* ve *KG-2* paradigmatları arasında tespit edilmiştir. *Resting state* ile *KG* paradigmatları arasındaki benzerliğin ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Voksel/ROI analizi sonucunda her üç paradigmanın dil yolakları üzerinde aktive ettiği ortalama voksel sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmaması ise bu bulgu ile çelişiyor gibi görünmektedir. Ancak, bulgular birlikte değerlendirildiğinde *KG* paradigmatlarının kendi içlerinde (*KG-1/KG-2*) dil yolakları üzerindeki benzer noktalarda, *Resting state* paradigmasının ise *KG* paradigmatlarından farklı noktalarda aktivasyona neden olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Bu çıkarım, daha önce belirtildiği gibi *Resting state* ile gösterilemeyen dil ile sekonder ilişkili alanların gb-fMRG incelemeleri ile gösterilebileceği hipotezini de dolaylı olarak desteklemektedir. Ayrıca literatürde rs-fMRG incelemesinin dil yolakları üzerinde tespit ettiği voksellerin,

gerçek aktivasyon için hazır bekleyen öncül dil bölgeleri olduğunu belirten görüşler bulunmaktadır. *Resting state* paradigmasında, *KG* paradigmaları ile benzer sayıda ancak farklı lokalizasyonlarda elde olunan dil aktivasyonu da bu görüşü desteklemektedir. Literatürde gb- ve rs-fMRG incelemelerinin Dice coefficient analizi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. *Tie ve ark.*'nın yaptığı çalışmada¹, gb-fMRG ve rs-fMRG incelemeleri yüksek uzaysal benzerlik tespit edilmiştir. Bu sonuç ile çalışmamızda saptanan sonuçlar farklılık göstermektedir. Ancak araştırmacılar, rs-fMRG incelemesinin analizinde çalışmamızdan farklı olarak *Independent Component Analysis (ICA, Bağımsız Bileşen Analizi)* yöntemi kullanarak seçilen ROI alanlarındaki aktive voksel kümelerinin tüm hasta grubu içerisinde öne çıkmasını sağlamışlardır.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi *Seed Based Correlation Analysis (SCA)* yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Kullandığımız yöntemin avantajı, seçtiğimiz ROI alanındaki voksel kümelerinin diğer alanlardaki voksel kümeleri ile bağlantısının gösterilebilmesidir. Ayrıca tek seferde, seçilen ROI alanları ile fonksiyonel bağlantısı olan tüm yolaklar gösterilebilir, dolayısıyla hipotez basamağında sorulan soruya direk bir cevap elde edilebilir. Ancak bu yöntemin dezavantajı; denekler arası analize imkan vermemesi, hasta bazında sonuç vermesi nedeni ile tüm deneklerde sabit olarak oluşan uzaysal artefaktların (rezidü baş hareketleri, tarayıcı kaynaklı artefaktlar gibi) etkisinin ortadan kaldırılamamasıdır. Denekler arası inceleme yapılamamasının bir diğer dezavantajı, seçilen ROI bölgesinin diğer alanlar ile fonksiyonel bağlantısının kuvvet derecesinin gösterilememesidir. Bu sebeplerden dolayı seçilen ROI bölgesinin önemi daha da kritik hale gelmekte olup bu yöntem deneğe ve gözlemciye ait potansiyel hatalara açıktır. *ICA* yöntemi ise denekler arası incelemeyi yapabilmesi sayesinde yukarıda bahsedilen dezavantajlardan korunmuştur. Bu yöntem ile her denekte ortak olarak farklı kuvvetlerde aktivasyonlar gösteren voksel kümeleri, *bileşenler*, saptanabilmektedir. Ancak, bu yöntemin aynı veri seti üzerinde farklı tekrarlar da farklı sonuçlar verebilmesi, çok sayıda saptanan *bileşen*'den kaç tanesinin kullanılacağına gözlemcinin karar vermesi gibi dezavantajları vardır. Ayrıca bu yöntem ile elde olunan *bileşenler* tek bir fonksiyonel yolağa ait olmayabilir. Bundan dolayı, farklı fonksiyonel yolakları gösterebilmek için farklı seviyelerde *bileşenler* kullanılması gerekmektedir.⁶⁹ *ICA* yöntemi, tek/az sayıda hasta üzerinde uygulamaya uygun değilken *SCA* yöntemi hasta sayısından bağımsız olarak uygulanabilir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu seçilen örneklemin küçüklüğüdür. Özellikle rs-fMRG ile elde olunan sonuçlar, literatürde yer alan sonuçlardan yer yer

farklılıklar göstermektedir. Özellikle hastalar sağ ve sol-TLE gruplarına ayrıldığında örneklem boyutu daha da küçülmektedir. Bu noktada değerlendirme, paradigmaların analiz yöntemine göre elde olunan ortalama sonuçları üzerinden yapılmıştır. Daha geniş hasta populasyonları üzerinde yapılacak çalışmalar ile elde olunan sonuçların geçerliliği arttırılabilir. Önemli bir diğer limitasyon ise sağlıklı gönüllülerde oluşan bir kontrol grubunun bulunmamasıdır. Sağlıklı insanlar ile epilepsi hastalarında atipik dil lateralizasyonu oranlarında önemli farklılıklar olduğu bilinmektedir. Karşılaştırdığımız paradigmaların kontrol grubundaki sonuçları, paradigmalar arasındaki ilişkilerin daha iyi yorumlanmasına yardımcı olabilir. Çalışmamızda hastaların antiepileptik ilaç kullanım öyküleri, IQ seviyeleri, eğitim düzeyleri ile ilgili kontrol grupları bulunmamaktadır. Ancak literatürde yapılan çalışmalar³² gözden geçirildiğinde bu faktörlerin sonuçlar üzerinde önemli bir etkisi olmadığı düşünülmüştür.

Diğer bir sorun ise post-processing işlemlerinde rutin kabul gören bir metod bulunmaması, farklı çalışmalarda farklı eşik değerleri, filtrelerin ve çok farklı yazılım paketlerinin (Brainvoyager, AFNI, SPM, FSL vb.) kullanılması, dolayısı ile farklı sonuçlar elde edilebilmesidir. Genel olarak görüntü elde olunum tekniği, çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir. Post-processing, analiz işlemlerinde ve kullanılan yazılımda ise farklılıklar göze çarpmaktadır. Bu farklılıkların sonuçları etkileyebileceği aşikardır. Ancak, bu konuda tek bir doğru mevcut olmadığı için, teknik yaklaşım farklılıkları gerçek bir limitasyon olarak görülmemelidir. Geniş hasta popülasyonlarında farklı teknikler karşılaştırılarak yapılacak çalışmalar neticesinde post-processing işlemleri için standart bir yaklaşım belirlenebilir. Bu farklılıklardan ilki, çalışmamızda rs-fMRG incelemesinde *High Pass Filter (HPF, Frequency Space Filter)* için eşik değerin 0,08Hz olarak kabul edilmesidir. 0,08 Hz ve altındaki değerler filtrelenip çıkarılmıştır. Literatürde farklı çalışmalarda farklı eşik değerlerin kullanıldığı izlenmekle birlikte bir çok çalışmada rs-fMRG analizi için alt eşik değeri olarak 0.01 Hz kullanılmıştır. Kullandığımız alt eşik değerin daha yüksek olması nedeniyle, artefaktlar azaltılarak elde olunan aktive voksel haritalarının spesifitesi artmış fakat sensitivitesi düşmüştür. İkinci olarak, çalışmamızda *cluster threshold (eşik voksel sayısı)* 4 olarak seçilmiştir. Farklı çalışmalarda bu konuda bir konsensus bulunmamakla birlikte, bu değer genellikle 50 olarak kabul edilmiştir. Seçtiğimiz bu eşik değeri ile sensitivite artmakla birlikte bu defa artefaktların da artması nedeniyle spesifite düşmektedir. Tüm beyindeki ortalama aktive voksel sayıları yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olup, dil yollarındaki ortalama aktive voksel

sayılarının tüm beyine oranının daha az olması, kullanılan düşük eşik değerinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Üçüncü olarak, çalışmamızda her üç paradigmada aktive voksellerin istatistiksel analizi SCA yöntemi ile yapılmıştır. Literatürdeki güncel çalışmalarda, gb-fMRG incelemelerinde SCA yöntemi yaygın olarak kullanılmakla beraber rs-fMRG incelemelerinde genellikle ICA yöntemi tercih edilmektedir. İki yöntem arası farklılıklardan yukarıda bahsedilmiştir. Dördüncü olarak, çalışmamızda dil lateralizasyonunun belirlenmesi amacı ile Broca, Wernicke ve bunlar ile ilişkili alanlardan oluşan bir grup Brodmann sahası ROI olarak seçilmiştir. Literatürde bu konuda da bir konsensus bulunmamaktadır. Kimi çalışmalarda daha stabil sonuçlar veren Broca alanı kullanılırken, kimi çalışmalarda ise Broca ve Wernicke alanları birlikte kullanılmıştır. Ayrıca, Broca ve Wernicke alanlarını temsil ettiği düşünülen Brodmann sahaları da büyük farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda ise elde olunan ortak aktivasyon haritaları üzerinde farklı uzmanların manuel olarak çizdikleri ROI'ler kullanılmıştır. Ancak, hangi yöntemin dil lateralizasyonunu daha doğru gösterdiği ile ilgili bir ortak görüş bulunmadığı için kullandığımız ROI'lerin, özellikle SCA yönteminin ROI seçiminde potansiyel gözlemci hatalarına açık olması nedeniyle, sonuçlarda farklılık yaratmış olabileceği düşünülmüştür. Özellikle, yukarıda bahsediliği şekilde ön analiz sırasında Broca alanında Wernicke alanına göre paradigmlar arasında daha yüksek uyum saptanması da bu çıkarımı desteklemektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, cerrahi aday epilepsi hastalarında preoperatif dönemde yapılan rutin görev bazlı fMRG incelemesine resting state fMRG incelemesi de eklenmiş, iki yöntemin birbirlerine olan üstünlükleri ve lateralizasyon uyumları karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular ışığında, rs-fMRG incelemesinin dil yolaklarına daha spesifik ancak görev bazlı fMRG incelemelerinden kısmen farklı dil alanlarını gösteren bir aktivasyon haritası sunduğu düşünülmüştür. Lateralizasyon indeks analizi sonucunda hem gb- hem de rs-fMRG incelemeleri ile yüksek oranda atipik dil lateralizasyonu tespit edilmiş olup, bu bulgu epilepsi hastalarındaki interhemisferik reorganizasyon hipotezini desteklemektedir. Lateralizasyon uyumları değerlendirildiğinde ise rs-fMRG ile gb-fMRG paradigmalarına benzer uyum oranlarının tespit edilmiş olması rs-fMRG'nin klinik kullanılabilirliğini desteklemektedir. Bu çalışmada, resting state fMRG sonuçlarının gb-fMRG sonuçları ile karşılaştırıldığında genel olarak anlamlı olduğu ortaya konmakla birlikte rs-fMRG incelemenin, tek hasta bazında analizinin yeterli olmayabileceği, bu nedenle mutlaka gb-fMRG ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir. Rs-fMRG incelemesi, sahip olduğu avantajlar da düşünüldüğünde oldukça pratik ve efektif bir yöntem olup yakın gelecekte epilepsi cerrahisine aday hastaların değerlendirilmesinde çok daha geniş kullanım alanlarına sahip olabilecektir.

7. REFERANSLAR

1. Tie Y, Rigolo L, Norton IH, et al. Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning--a feasibility study. *Human brain mapping*. 2014;35(3):1018-1030.
2. Fernandes MA, Smith ML, Logan W, Crawley A, McAndrews MP. Comparing language lateralization determined by dichotic listening and fMRI activation in frontal and temporal lobes in children with epilepsy. *Brain and language*. 2006;96(1):106-114.
3. Karunanayaka P, Kim KK, Holland SK, Szaflarski JP. The effects of left or right hemispheric epilepsy on language networks investigated with semantic decision fMRI task and independent component analysis. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2011;20(4):623-632.
4. Jamadar S, Powers NR, Meda SA, et al. Genetic influences of resting state fMRI activity in language-related brain regions in healthy controls and schizophrenia patients: a pilot study. *Brain imaging and behavior*. 2013;7(1):15-27.
5. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1997;17(1):353-362.
6. Kim KK, Privitera MD, Szaflarski JP. Lessons learned from a comparison of language localisation using fMRI and electrocortical mapping: case studies of neocortical epilepsy patients. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2011;13(4):368-374.
7. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature reviews. Neuroscience*. 2007;8(9):700-711.
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472.
9. Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. *AJR. American journal of roentgenology*. 1992;159(6):1165-1174.
10. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Disease-a-month : DM*. 2003;49(7):426-478.
11. Tekeli H, Yasar H, Kendirli MT, Senol MG, Ozdag F, Saracoglu M. Genç Türk Erkeklerinde Epilepsi Prevalansı. *Journal of the Turkish Epilepsy Society*. 2012;18(1):1-6.
12. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996;61(5):433-443.
13. Calisir N, Bora I, Irgil E, Boz M. Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia*. 2006;47(10):1691-1699.
14. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-890.
15. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-1218.

16. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. Summary of an NIH consensus statement. *British medical journal*. 1980;281(6235):277-279.
17. Fountain NB. Manual of Antiepileptic Drug Therapy. *University of Virginia, Comprehensive Epilepsy Program*. 2009.
18. Salmenpera TM, Duncan JS. Imaging in epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76 Suppl 3:iii2-iii10.
19. Jette N, Wiebe S. Update on the surgical treatment of epilepsy. *Current opinion in neurology*. 2013;26(2):201-207.
20. Mohammed HS, Kaufman CB, Limbrick DD, et al. Impact of epilepsy surgery on seizure control and quality of life: a 26-year follow-up study. *Epilepsia*. 2012;53(4):712-720.
21. Engel J, Jr., McDermott MP, Wiebe S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *Jama*. 2012;307(9):922-930.
22. Vergara Palma J, Espinosa Jovel CA, Vergara T, Betancourt AM, Sobrino Mejia FE. Impact of epilepsy surgery on the quality of life of a low-income population through the application of the Qolie-10 scale. *Epilepsy research*. 2015;110:183-188.
23. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077.
24. Miller JW, Hakimian S. Surgical treatment of epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2013;19(3 Epilepsy):730-742.
25. Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *Jama*. 2015;313(3):285-293.
26. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *The New England journal of medicine*. 2001;345(5):311-318.
27. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *The Lancet*. 2011;378(9800):1388-1395.
28. McIntosh AM, Averill CA, Kalnins RM, et al. Long-term seizure outcome and risk factors for recurrence after extratemporal epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2012;53(6):970-978.
29. Wang A, Peters TM, de Ribaupierre S, Mirsattari SM. Functional magnetic resonance imaging for language mapping in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research and treatment*. 2012;2012:198183.
30. Tie Y, Suarez RO, Whalen S, Radmanesh A, Norton IH, Golby AJ. Comparison of blocked and event-related fMRI designs for pre-surgical language mapping. *Neuroimage*. 2009;47 Suppl 2:T107-115.
31. Wong SW, Jong L, Bandur D, et al. Cortical reorganization following anterior temporal lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2009;73(7):518-525.
32. Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*. 2003;18(2):423-438.
33. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic*

- resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1995;34(4):537-541.
34. Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, et al. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain : a journal of neurology*. 1995;118 (Pt 6):1411-1419.
 35. Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, et al. fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*. 2004;63(8):1403-1408.
 36. Lehericy S, Cohen L, Bazin B, et al. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*. 2000;54(8):1625-1633.
 37. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*. 2003;61(5):699-701.
 38. Janecek JK, Swanson SJ, Sabsevitz DS, et al. Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: rates and predictors of discordance. *Epilepsia*. 2013;54(2):314-322.
 39. Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsey NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(5):581-588.
 40. Mathern GW, Beninsig L, Nehlig A. From the Editors: Epilepsia's survey on the necessity of the Wada test and intracranial electrodes for cortical mapping. *Epilepsia*. 2014;55(12):1887-1889.
 41. Suarez RO, Taimouri V, Boyer K, et al. Passive fMRI mapping of language function for pediatric epilepsy surgical planning: validation using Wada, ECS, and FMAER. *Epilepsy research*. 2014;108(10):1874-1888.
 42. Deblaere K, Boon PA, Vandemaele P, et al. MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology*. 2004;46(6):413-420.
 43. Benke T, Koylu B, Visani P, et al. Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*. 2006;47(8):1308-1319.
 44. Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, et al. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *Neuroimage*. 2003;18(2):460-467.
 45. Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen CW. FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage*. 2002;17(1):447-460.
 46. Yetkin FZ, Swanson S, Fischer M, et al. Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 1998;19(6):1095-1098.
 47. Bahn MM, Lin W, Silbergeld DL, et al. Localization of language cortices by functional MR imaging compared with intracarotid amobarbital hemispheric sedation. *AJR. American journal of roentgenology*. 1997;169(2):575-579.
 48. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 2):361-372.

49. Doucet GE, Pustina D, Skidmore C, Sharan A, Sperling MR, Tracy JJ. Resting-state functional connectivity predicts the strength of hemispheric lateralization for language processing in temporal lobe epilepsy and normals. *Human brain mapping*. 2015;36(1):288-303.
50. Oner AY, Eryurt B, Ucar M, et al. pASL versus DSC perfusion MRI in lateralizing temporal lobe epilepsy. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2014.
51. Stefan H, Rampp S, Knowlton RC. Magnetoencephalography adds to the surgical evaluation process. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2011;20(2):172-177.
52. Brazdil M, Chlebus P, Mikl M, Pazourkova M, Krupa P, Rektor I. Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy - an fMRI study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005;12(4):268-275.
53. Gelinas JN, Fitzpatrick KP, Kim HC, Bjornson BH. Cerebellar language mapping and cerebral language dominance in pediatric epilepsy surgery patients. *NeuroImage. Clinical*. 2014;6:296-306.
54. McAvoy M, Mitra A, Coalson RS, Petersen SE, Raichle ME. Unmasking Language Lateralization in Human Brain Intrinsic Activity. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2015.
55. Liu H, Stufflebeam SM, Sepulcre J, Hedden T, Buckner RL. Evidence from intrinsic activity that asymmetry of the human brain is controlled by multiple factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(48):20499-20503.
56. Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M, et al. Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(10):1241-1254.
57. Karakas S, Baran Z, Ceylan AO, Tileylioglu E, Tali T, Karakas HM. A comprehensive neuropsychological mapping battery for functional magnetic resonance imaging. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2013;90(2):215-234.
58. Szaflarski JP, Holland SK, Jacola LM, Lindsell C, Privitera MD, Szaflarski M. Comprehensive presurgical functional MRI language evaluation in adult patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2008;12(1):74-83.
59. Holland SK, Plante E, Weber Byars A, Strawsburg RH, Schmithorst VJ, Ball WS, Jr. Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *Neuroimage*. 2001;14(4):837-843.
60. Pouratian N, Bookheimer SY, Rex DE, Martin NA, Toga AW. Utility of preoperative functional magnetic resonance imaging for identifying language cortices in patients with vascular malformations. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(1):21-32.
61. Backes WH, Deblaere K, Vonck K, et al. Language activation distributions revealed by fMRI in post-operative epilepsy patients: differences between left- and right-sided resections. *Epilepsy research*. 2005;66(1-3):1-12.
62. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 (Pt 11):2033-2046.
63. Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics:

- theory, properties, and optimization. *Journal of neurophysiology*. 2010;103(1):297-321.
64. Goebel R, Esposito F, Formisano E. Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Human brain mapping*. 2006;27(5):392-401.
 65. Goebel R. BrainVoyager--past, present, future. *Neuroimage*. 2012;62(2):748-756.
 66. Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, et al. Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Human brain mapping*. 1997;5(4):238-242.
 67. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human brain mapping*. 2000;10(3):120-131.
 68. Fernandez G, Specht K, Weis S, et al. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology*. 2003;60(6):969-975.
 69. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Frontiers in systems neuroscience*. 2010;4:8.
 70. Koc AM, Oner AY, Ucar M, Guryildirim M, et al. Resting State fMRI Assessment of Language Networks in Epilepsy Patients: Initial Report. Presented at: Radiological Society of North America 2013 Scientific Assembly and Annual Meeting, December 1 - December 6, 2013, Chicago IL. rsna2013.rsna.org/program/details/?emID=13045025. Accessed March 12, 2015.
 71. Billingsley RL, McAndrews MP, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI of phonological and semantic processing in temporal lobe epilepsy. *Brain : a journal of neurology*. 2001;124(Pt 6):1218-1227.
 72. Zatorre RJ. Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. *Neuropsychologia*. 1989;27(10):1207-1219.
 73. Koyama MS, Kelly C, Shehzad Z, Penesetti D, Castellanos FX, Milham MP. Reading networks at rest. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*. 2010;20(11):2549-2559.
 74. Lee MH, Hacker CD, Snyder AZ, et al. Clustering of resting state networks. *PloS one*. 2012;7(7):e40370.
 75. Hacker CD, Laumann TO, Szrama NP, et al. Resting state network estimation in individual subjects. *Neuroimage*. 2013;82:616-633.
 76. Muller AM, Meyer M. Language in the brain at rest: new insights from resting state data and graph theoretical analysis. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8:228.
 77. Zhu L, Fan Y, Zou Q, Wang J, Gao JH, Niu Z. Temporal reliability and lateralization of the resting-state language network. *PloS one*. 2014;9(1):e85880.

8. ÖZET

Epilepsi kronik bir hastalık olup dil ve diğer kognitif fonksiyonlar da etkilenmektedir. Cerrahi tedavi seçeneği, özellikle temporal lob epilepsi (TLE) hastalarında oldukça iyi sonuçlar vermekte, operasyon sonrasında hastaların büyük kısmında nöbetler tamamen ortadan kaybolmaktadır. Dil fonksiyonlarına ait “eloquent korteks”lerin haritalandırılması, epileptojenik odak ile fonksiyonel ve uzaysal ilişkilerinin değerlendirilmesi olası posteoperatif nörolojik defisit riskini azaltmaktadır. Bu çalışmanın amacı, TLE hastalarında pre-operatif dönemde dil fonksiyonlarının klasik görev bazlı ve ‘resting state’ fonksiyonel MRG teknikleri ile değerlendirilmesidir. Çalışmaya 27 adet sağ elini kullanan TLE hastası dahil edilmiştir. Pre-operatif rutin görüntüleme yöntemlerinden sonra sırası ile 3B yüksek çözünürlüklü yapısal MRG, ‘resting state’ fMRG (rs-fMRG) ve görev bazlı fMRG (gb-fMRG) gerçekleştirilmiştir. Gb-fMRG, iki adet kelime türetme paradigmasından meydana gelmektedir. Rs-fMRG’de ise hastalara herhangi bir görev verilmemiştir. Elde olunan aktivasyon haritaları 3B yapısal MR görüntüleri ile eşleştirildikten sonra voksel/ROI, Lateralizasyon indeks (LI) ve Dice coefficient analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Gb-fMRG paradigmaları arasında rs-fMRG incelemesine göre daha yüksek uyum dikkati çekmekle birlikte tüm paradigma sonuçları genel olarak benzerdir. Hem gb-fMRG hem de rs-fMRG ile yüksek oranda atipik dil lateralizasyonu belirlenmiştir. Sonuç olarak rs-fMRG hızlı, uygulama kolaylığı olan ve klinik uygulamada gb-fMRG ile birlikte kullanılabilecek ümit vaat eden bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: epilepsi, fonksiyonel MRG, resting state, dil lateralizasyonu

9. SUMMARY

PRESURGICAL EVALUATION OF LANGUAGE FUNCTIONS WITH FUNCTIONAL MRI TECHNIQUES IN EPILEPSY PATIENTS

Epilepsy is a chronic disease affecting language and other cognitive functions. Outcomes of surgical treatment are good especially in temporal lobe epilepsy (TLE) patients, providing a seizure free life in most of the patients. Mapping of the language eloquent cortex and defining its functional and spatial relations with the epileptogenic focus can reduce the possibility of postoperative neurological deficits. The main purpose of this study is to evaluate the language functions of TLE patients prior to the surgery with conventional task based and resting state fMRI methods. 27 right handed TLE patients were included in the study. High resolution 3D structural MRI, resting state fMRI (rs-fMRI) and task based fMRI (tb-fMRI) were acquired respectively after the routine preoperative imaging workshop. Tb-fMRI was composed of two different word generation tasks. There was no task given to the patients in the rs-fMRI. Activation maps were evaluated with voxel/ROI, Lateralization Index and Dice coefficient analysis methods just after the coregistration with high resolution 3D structural MR images. Although there was a higher degree of consistency found between tb-fMRI paradigms, results of all three paradigms were mostly well correlated. High percentages of atypical language lateralization were found with both tb- and rs-fMRI. As a result, rs-fMRI is a promising technique with its quick, easy-to-use nature but it should be combined with tb-fMRI in clinical use.

Key words: epilepsy, functional MRI, resting state, language lateralization

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ali Murat

Soyadı: Koç

Doğum Yeri ve Tarihi: Kayseri / 1984

Eğitimi:

2009- , Araştırma görevlisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Ankara

2006-2008, Ön lisans, Sağlık Kurumları İşletmeciliği, Açık Öğretim Fakültesi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir

2002-2008, Lisans, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

1999-2002, Lise, Meram Fen Lisesi, Konya

1995-1999, Ortaokul, Meram Anadolu Lisesi, Konya

1991-1995, İlkokul, Özel Gündoğdu İlköğretim Okulu, Konya

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Radyoloji Derneği, European Society of Radiology

Bilimsel Etkinlikleri:

Ulusal ve Uluslar Arası Yayınlar:

- 1- “*Intracranial Hemangiopericytoma in a Child: A Case Report with MR Spectroscopy Findings*” **Koc AM**, Oner AY, Ucar M, Borcek AO. Journal of Turkish Neurosurgery, 2014. Ahead of print. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.8374-14.1
- 2- “*Assessment of 3D T2-weighted high-sampling-efficiency technique (SPACE) for detection of cerebellar tonsillar motion: new useful sign for Chiari I malformation*” Ucar M, Tokgoz N, **Koc AM**, Kilic K, Borcek AO, Oner AY, Kalkan G, Akkan K. Clin Imaging. 2015 Jan-Feb;39(1):42-50

Ulusal ve Uluslar Arası Bildiriler:

- 1- “*Akut inme tedavisinde emboli önleyici filtre kullanımı*” Mehmet Koray Akkan, Baran Onal, Erhan Turgut Ilgit, Jale Bayram, Aydan Avdan Aslan, **Ali Murat Koç**, Evsen Polattaş Solak. Türk Radyoloji Derneği 33. Ulusal Kongresi, 2012
- 2- “*Girişimsel Radyoloji Ünitelerinde Nadir Görülen Fakat Dikkat Edilmesi Gereken Bir Durum: Prilokaine Bağlı Methemoglobinemi Olgusu*” **Ali Murat Koç**, Koray Akkan, Aydan Avdan Aslan, Meltem Akçaboy, Baran Önal, Erhan Turgut Ilgit. Türk Radyoloji Derneği 33. Ulusal Kongresi, Antalya, 2012

- 3- “*Karotikokavernöz fistüllerin endovasküler tedavisi*” Koray Akkan, Emetullah Cindil, **Ali Murat Koç**, Baran Önal, Erhan Turgut Ilgıt. Türk Girişimsel Radyoloji Derneği, 8. Ulusal Toplantısı, Antalya, 2013
- 4- “*Seçilmiş Olgularda Vasküler Tıkaç (Amplatzer) Uygulamaları*” Koray Akkan, Jale Bayram, **Ali Murat Koç**, Aydan Avdan, Baran Önal, Erhan Ilgıt. Sözlü Bildiri. Türk Radyoloji Derneği 34. Ulusal Kongresi, Antalya, 2013
- 5- “*Resting State fMRI assessment of Language Networks in Epilepsy Patients: Initial Report*” **Koç, A**, Oner, A, Ucar, M, Guryildirim, M, Baran, Z, Oncu, F, Ozer, H, Tali, T. Radiological Society of North America 99th Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago IL, 2013
- 6- “*Amide Proton Transfer Imaging of Brain Tumors at 3T: Initial Experience*” Oner, A, Ucar, M, Tali, T, **Koç, A**, Ozer, H, Grodzki, D, Schmitt, B. Radiological Society of North America 99th Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago IL, 2013
- 7- “*A case of bladder cancer diagnosed in a primary care setting*” Esra Meltem Koc, **Ali Murat Koç**, Ilknur Yasar, Duygu Ayhan Baser, Rabia Kahveci, Adem Ozkara. 19th WONCA Europe Conference, Lisbon, 2014
- 8- “*Resting State fMRI Assessment of Language Networks in Epilepsy Patients: A Progress Report*” **Ali Murat Koç**, Ali Yusuf Oner, Melike Guryıldırım, Halil Özer, E. Turgut Tali. Oral Presentation at Word Federation of Neuroradiological Societies, XXth Symposium Neuroradiologicum, Istanbul, 2014
- 9- “*Permeability Imaging in Sacroiliitis: Initial Report*” **Koç, A**, Oner, A, Ozer, H, Mercan, R, Bitik, B, Ozturk, M, Tali, E. Radiological Society of North America 100th Scientific Assembly and Annual Meeting, Chicago IL, 2014
- 10- “*Incidence of accessory bones of the foot in Turkish patients*” Esat Uygur, Birol Aktaş, Tayyar Özsefil, Samet Erinç, **Ali Murat Koç**. Ortopedi ve Travmatoloji İstanbul Buluşması, İstanbul, 2015
- 11- “*Geç prezente olan morgagni hernisi:bir olgu sunumu*” Esra Meltem Koç, **Ali Murat Koç**, Duygu Ayhan Başer, Rabia Kahveci. 9.Aile Hekimliği Güz Okulu, Antalya, 2015
- 12- “*Bell’s paralizi sonrası gelişen sinkinezi ve hemifasiyal spazm:bir olgu sunumu*” Esra Meltem Koç, **Ali Murat Koç**, Duygu Ayhan Başer, Rabia Kahveci. 9.Aile Hekimliği Güz Okulu, Antalya, 2015

11.EKLER

11.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı : 25901600 - 958

Konu : Toplantı Kararları (Dağıtım)

15.12.2013

Sayın Doç.Dr. A.Yusuf Öner

Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Ocak 2013 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Onur ÖZEN
Dekan Yardımcısı



GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cerrahi Adayı Epilepsi Hastalarında Dil Fonksiyonlarının Fonksiyonel MR Görüntüleme Teknikleri ile Değerlendirilmesi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.A.Yusuf ÖNER		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
		DİĞER ☐		
	İL AÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	☐ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN 4-Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	SİGORTA	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17	Toplantı tarihi: 23.01.2013
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Doç.Dr.A.Yusuf Öner'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Uzmanlık Tezi olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
	ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Prof.Dr.Fusun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Emin TURKOZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğr.Gör. Adem GELİR ÜYE	Hukukçu Üye	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma