

DİLAN AÇAR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2022



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**EPİLEPSİ HASTALARINDA BEYAZ MADDE
DEĞİŞİKLİKLERİNİN YOLAK TEMELLİ UZAMSAL
İSTATİSTİK METODU İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DİLAN ACAR

**DANIŞMANLAR
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ ALİ BAYRAM
PROF. DR. BETÜL BAYKAN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
SİNİRBİLİM PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



İTHAF

Anne ve babama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans programına başladığım dönemden itibaren derslerini zevkle takip ettiğim, teze başladığımız andan itibaren hiçbir konuda anlayışı ve desteğini esirgemeyen, bilgisiyle yol gösteren ve yanında birçok şey öğrendiğim tez danışmanım, hocam Dr. Öğretim Üyesi Ali Bayram'a,

Akademik bilgisi ve yetkinliğiyle teze değerli katkılar ve öneriler sunan ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Betül Baykan'a,

Tez sürecim boyunca önerileri ile yol gösteren, desteğini ve bilgisini içtenlikle paylaşan hocam Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Bu süreçte akademik bilgisiyle teze katkılarını sunan ve yardımlarını esirgemeyen sevgili Dr. Öğretim Üyesi Emel Ur Özçelik'e,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi manevi desteğini esirgemeyen, bu uzun ve zorlu süreçte beni motive eden sevgili abim Hüseyin Acar'a,

Beni yetiştiren ve bugünlere getiren, tüm yaşamımda destekleyen anne ve babam başta olmak üzere tüm aileme,

Başım her sıkıştığında yardımına koşan, motivasyon sağlayan, her türlü desteği ile yanımda olan eşim Muhammed Arif Acar'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Son olarak tez çalışmam boyunca TÜBİTAK 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programından faydalanmış olduğumdan desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iv
BEYAN.....	v
İTHAF.....	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	4
2.1.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Fiziği	8
2.1.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Artefaktları.....	10
2.1.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Parametreleri.....	11
2.2. Yolak Temelli Uzamsal İstatistik (Tract Based Spatial Statistics-TBSS).....	13
2.3. Johns Hopkins Üniversitesi DTG Ak Madde Atlası.....	14
2.4. Juvenil Miyoklonik Epilepsi.....	17
2.4.1. Juvenil Miyoklonik Epilepside Fotosensitivite	19
2.4.2. Juvenil Miyoklonik Epilepside Nörogörüntüleme Çalışmaları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Katılımcılar	24
3.2. Veri Toplama	24
3.2.1. Anatomik Veriler	25
3.2.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme Verileri.....	25
3.3. İstatistiksel Analiz	25

3.3.1 Gruplar Arasındaki Demografik Verilerin Analizi.....	25
3.3.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme Verilerinin Ön İşleme Analizi	26
3.3.3. Tüm Beyin TBSS Analizi	29
3.3.4. ROI Temelli TBSS Analizi.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik Bulgular	33
4.2. Tüm Beyin TBSS Analizi Bulguları.....	34
4.3. ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları.....	35
4.3.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları	35
.....	37
4.3.2. Fotosensitif Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları	37
4.3.4. Fotosensitif ve Fotosensitif Olmayan Juvenil Miyoklonik Epilepsi Gruplarının ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları.....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
5.1. Hasta Grubu ile Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırması.....	43
5.2. Fotosensitif Juvenil Miyoklonik Epilepsi, Fotosensitif Olmayan Juvenil Miyoklonik Epilepsi Alt Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırılması	46
KAYNAKÇA	49
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	60
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Johns Hopkins Üniversitesi difüzyon tensör görüntüleme ak madde atlasında belirlenen ak madde yapıları

Tablo 2.2: Juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubu, fotosensitif ve fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol gruplarında meydana gelen ak madde değişimlerinin araştırıldığı çalışmalar

Tablo 3.1: Araştırmadan dışlanma kriterleri

Tablo 3.2: Difüzyon tensör görüntüleme veri analizinde ön işleme ve TBSS analizlerinin işlem akışı

Tablo 4.1: Juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol grubuna ait demografik bilgiler

Tablo 4.2: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi, fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarına ait demografik ve klinik bilgiler

Tablo 4.3: Sağlıklı kontrol, juvenil miyoklonik epilepsi, fotosensitif ve fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi gruplarının tüm beyin ortalama FA ve standart sapma değerleri

Tablo 4.4: Juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarında vokal bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

Tablo 4.5: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarında vokal bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

Tablo 4.6: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarında vokal bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

Tablo 4.7: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi ve fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi gruplarında vokal bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: İzotropik ve anizotropik difüzyon

Şekil 2.2: Difüzyon türleri ve difüzyon tensör ve difüzyon matrisi gösterimleri

Şekil 2.3: Difüzyon sinyalinin elde edilmesi

Şekil 2.4: İmajlarda kafa hareketleri sonucu oluşan bozulmalar ve sinyal farklılıkları

Şekil 2.5: Eddy akımları sonucu meydana gelen bozulmalar

Şekil 2.6: Katılımcıların FA imajı üzerinde ortak FA iskeletinin gösterimi (a) ve temel olarak merkezleriyle eşleştirilmesinin temsili gösterimi (b)

Şekil 2.7: Johns Hopkins Üniversitesi DTG ak madde atlasında belirlenen ak madde yapılarının farklı renk kodlarıyla gösterimi

Şekil 3.1: Eddy akım düzeltme işlemi uygulanmadan önce (sol) ve uygulandıktan sonra (sağ) difüzyon ağırlıklı MR görüntülerindeki değişime ait örnek gösterim

Şekil 3.2: Ön işleme analizi tamamlandıktan sonra örnek bir katılımcının FA imajına ait üç planda gösterilen kesitler

Şekil 3.3: Ortalama FA imajının üzerine yansıtılmış iskelet imajı

Şekil 3.4: Sonuçlara uygulanacak belirginleştirilme işlemine ait temsili görüntü

Şekil 4.1: Juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sağ anteriyor korona radyata bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi

Şekil 4.2: Juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sol kortikospinal trakt bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi

Şekil 4.3: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sol anteriyor korona radyata bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi

Şekil 4.4: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sağ anteriyor korona radyata bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek

FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagital, koronal ve aksiyal planda gösterimi

şekil 4.5: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sol kortikospinal trakt bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagital, koronal ve aksiyal planda gösterimi

şekil 4.6: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sağ kortikospinal trakt bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagital, koronal ve aksiyal planda gösterimi

şekil 4.7: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubuna göre korpus kallozum genu bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagital, koronal ve aksiyal planda gösterimi

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

BET	: “Brain Extraction Tool”
DICOM	: “Digital Imaging and Communications in Medicine”
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
EEG	: Elektroensefalografi
EPI	: Eko-planar Görüntüleme (Echo Planar Imaging)
FA	: Fraksiyonel Anizotropi (Fractional Anisotropy)
FDT	: “FMRIB’s Diffusion Toolbox”
FLIRT	: “FMRIB's Linear Image Registration Tool”
FOV	: Görüş Alanı (Field of View)
FPY	: Fotoparoksizmal Yanıt
FS	: Fotosensitif
FSL	: Fonksiyonel MRG Analiz Programı (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain’s Software Library)
GJE	: Genetik Jeneralize Epilepsi
IFS	: İntermitan Fotik Stimülasyon
IJE	: İdiopatik Jeneralize Epilepsi
ILAE	: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy)
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JME-FS	: Fotosensitif Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JME-NFS	: Fotosensitif Olmayan Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTKN	: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
MNI	: Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIFTI	: Neuroimaging Informatics Technology Initiative
ROI	: İlgi Bölgesi (Region of Interest)
TBSS	: Yolak Temelli Uzamsal İstatistik (Tract Based Spatial Statistics)
SS	: Standart Sapma
SPSS	: İstatistik Analiz Programı (Statistical Program for Social Sciences)
TE	: Eko zamanı (Time of Echo)
TR	: Yineleme zamanı (Time of Repetition)

VPA : Valproat



ÖZET

Acar, D. (2022), Epilepsi hastalarında beyaz madde değişikliklerinin yolak temelli uzamsal istatistik metodu ile değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) sendromunun beyin yapısında ve ak madde bütünlüğünde değişimlere neden olduğu bilinmektedir. Hastalığın neden olduğu mikroyapısal değişimleri saptamak amacıyla nörogörüntüleme yöntemlerinden difüzyon tensör görüntüleme (DTG) yöntemi yaygın olarak uygulanmaktadır. Difüzyon verilerinin voksel temelli analizi ve gruplararası karşılaştırması için de yolak temelli uzamsal istatistik metodu (Tract Based Spatial Statistics-TBSS) tercih edilen yöntemlerden biridir. Bu çalışmanın amacı, JME hastalarında ve JME hastalarının fotosensitif ve fotosensitif olmayan alt gruplarında yapısal ak madde değişimlerini TBSS metodu ile saptamaktır.

Çalışmaya 16 fotosensitif JME hastası, 15 fotosensitif olmayan JME hastası ve 41 sağlıklı katılımcıya ait veriler dahil etmiştir. Gruplara ait ortalama fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri hesaplanmış, bu değerler üzerinden tüm beyinde ve Johns Hopkins Üniversitesi Ak Madde atlasından elde edilen 81 ilgi bölgelerinde (region of interest-ROI) TBSS metoduyla karşılaştırmalar yapılmıştır.

Tüm beyin TBSS analizinde JME hasta grubu ve alt gruplarının, sağlıklı kontrollerle ikili karşılaştırmalarında ve JME alt grupları arasındaki karşılaştırmada FA değerlerine dair anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. ROI temelli TBSS analizi sonucunda ise JME hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre sağ anterior korona radyata ve sol kortikospinal yolaklarının FA değerlerinde artış gözlenmiştir. Fotosensitif JME hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasında bilateral anterior korona radyata bölgesinde FA artışı gözlenirken fotosensitif olmayan JME hastalarının sağlıklı kontrol karşılaştırmasında bilateral kortikospinal yolakta FA artışı saptanmıştır. JME hasta alt grupları birbirleriyle karşılaştırıldıklarında korpus kallozum genu bölgesinde fotosensitif grup lehine FA artışı belirgindir. Çalışmada elde edilen sonuçlar JME hastalığında özellikle talamofrontal yolaklarda ak madde değişimlerinin olduğuna vurgu yapmaktadır.

Anahtar sözcükler: Juvenil Miyoklonik Epilepsi, Fotosensitivite, Difüzyon Tensör Görüntüleme, TBSS, FSL

ABSTRACT

Acar, D. (2021). Evaluation of white matter differences in epilepsy using tract based spatial statistics method. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master's Thesis. Istanbul.

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is known to cause changes in brain structure and white matter integrity. Diffusion tensor imaging, one of the neuroimaging methods, is applied in order to detect microstructural changes caused by the disease. Tract Based Spatial Statistics (TBSS) is one of the preferred methods for voxel-based analysis of diffusion data and for intergroup comparison. The aim of this study is to determine structural white matter changes in patients with JME and the photosensitive and non-photosensitive subgroups using the TBSS method.

The study included data from 16 photosensitive JME patients, 15 non-photosensitive patients with JME, and 41 healthy participants. The mean fractional anisotropy (FA) values of these groups were calculated, and comparisons were made via the TBSS method over FA values in the whole brain and 81 regions of interest (ROI) obtained from the Johns Hopkins University White Matter Atlas.

In the whole brain TBSS analysis, no significant difference in FA values was observed in the pairwise comparisons of JME patient group, and subgroups with healthy controls, and in the comparison between JME subgroups. In ROI-based TBSS analysis, an increase was found in FA values of the right anterior corona radiata and left corticospinal tract pathways in the JME patient group compared to the healthy control group. In the comparison of photosensitive JME patients with healthy controls, FA increase was observed in the bilateral anterior corona radiata region; while FA increase was found in the bilateral corticospinal pathway in the comparison of non-photosensitive JME patients with healthy controls. Moreover, in subgroup comparison, an increase was noted in the FA values of photosensitive patients with JME in the corpus callosum genu region compared to the non-photosensitive patients with JME. The results emphasize that there are white matter changes especially in the thalamofrontal pathways in JME.

Keywords: Juvenile Myoclonic Epilepsy, Photosensitivity, Diffusion Tensor Imaging, Tract Based Spatial Statistics, FSL

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME), klinik ve elektrofizyolojik özellikleri iyi tanımlanmış bir idiopatik/genetik jeneralize epilepsi (IJE/GJE) sendromudur. JME’de tanı koydurucu değeri olan miyoklonik nöbetlerin yanı sıra seyrek jeneralize-tonik klonik nöbetler (JTKN) ve olguların bir kısmında kısa süreli absans nöbetleri izlenmektedir (Baykan ve Wolf, 2017). Diğer yandan, epileptogeneze ışık tutmaları açısından araştırmacılar tarafından yoğun ilgi çeken fotosensitivite gibi refleks epileptik özelliklerin GJE’ler arasında en sık JME’de izlendiği bilinmektedir (Baykan ve Wolf 2017; Wolf ve ark. 2015).

Bu sık görülen IJE sendromunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile nöbete neden olabilecek fokal bir anormallik saptanamamaktadır. Son yıllarda gelişen ileri nörogörüntüleme teknikleri sayesinde, JME’li beyinlerin mikroyapısal ve fonksiyonel yapısında patofizyolojiyi açıklayabilecek özellikle frontal ve talamokortikal yolaklar olmak üzere kortikal ve subkortikal çeşitli serebral anormalliklerin varlığını gösteren çalışmalar vardır (Kim ve ark. 2015; Lin ve ark. 2009).

JME patogenezinin aydınlatılması için yeni gelişen yöntemlerin kullanılması son derece önemlidir, bu yüzden son yıllarda özellikle nörogörüntüleme çalışmaları epileptogenez araştırmalarında ağırlık kazanmıştır (Anderson ve ark. 2011). Nörogörüntüleme yöntemlerinden biri olan difüzyon tensör görüntüleme (DTG), su difüzyonunu kullanarak hangi yönde difüzyonun daha çok kısıtlandığını gösteren, fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyon gibi parametrelerle kraniyal ak madde yapılarının niceliksel olarak ifade edilmesini sağlayan bir yöntemdir (Tae ve ark. 2018). Difüzyon verisi ile elde edilen FA görüntüleri, ak maddenin oluşturduğu yolakların yapısı hakkında bilgi verir ve dejenerasyonun yanı sıra hastalıklarla gelişen yapısal değişimleri lokalize etmek için de voksel temelli analizlerde kullanılır. Bu analiz metotlarından biri olan yolak temelli uzamsal istatistik (*Tract Based Spatial Statistics*-TBSS) katılımcıların DTG verilerinin analizi ile elde edilen FA haritalarının ortak bir şablona lineer olmayan karşılaştırma ile taşınması ve FA haritalarından iskelet imajı üretilerek temel traktuslara indirgenip grup analizleri için kullanılmasına dayalı bir yöntemdir (Smith ve ark. 2006). Bu metot, DTG analizlerinde çoğunlukla karşılaşılan yumuşatma ve yanlış hizalama sorunlarına karşı duyarlı olduğu ve ilgi bölgesi (ROI) yaklaşımının aksine tüm beyin

bölgelerinin araştırılmasına olanak tanınması nedeniyle son yıllarda DTG araştırmalarında sıklıkla tercih edilen analiz metotlarından biridir.

Şu ana kadar neredeyse bir düzineden fazla yayın, DTG kullanarak JME beyinlerinde ak madde bütünlüğünü ve oryantasyonunu değerlendirmiştir (Deppe ve ark. 2008; Keller ve ark. 2011; Liu ve ark. 2011; Vulliemoz ve ark. 2011; Kim ve ark. 2012, 2015; O'Muircheartaigh ve ark. 2012, 2011; Focke ve ark. 2014; Ekmekci ve ark. 2016; Gong ve ark. 2017; Domin ve ark. 2018). Bu yayınların hemen hepsinde JME'lilerde longitudinal fasikül, kortikospinal trakt, anterior ve posterior talamik radyasyonlar, korona radiyata, korpus kallozum, singulat girus, suplementer motor alan, internal ve eksternal kapsül gibi birçok kortikal/subkortikal yapıda FA'da azalma olduğu bildirilmiştir.

En tutarlı farklılıkların talamokortikal yolaklarda ve korpus kallozumda gözlemlendiği dikkat çekmektedir. JME patogenezi aydınlatması açısından oldukça önemli ve kabul gören, DTG ve fMRG'nin birlikte kullanıldığı, Vollmar ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında medyal frontal bölgedeki yapısal değişikliklerin JME'nin patofizyolojisinde yer alan artmış fonksiyonel bağlantısallıktan sorumlu olabileceği görüşü ortaya koyulmuştur. Ek olarak, fotoparoksizmal yanıtı (FPY) pozitif hastalarda suplementer motor alan ile oksipital korteks arasında artmış bir bağlantısallık olduğu gösterilmiş ve bunun fotosensitif (ışığa duyarlı) JME'lilerde frontosantral epileptiform deşarjlar ve nöbetler oluşturmasını açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (Vollmar ve ark. 2012).

Ancak JME'lilerde yapılan DTG çalışmalarının çoğunda fotosensitif olan ve olmayanlar homojen ve ayrı gruplar halinde incelenmemiştir. Bununla beraber bir çalışmada fotosensitif JME'lilerde korpus kallozumun FA değerlerinin düşük olduğu, başka bir DTG çalışmasında ise fotosensitif JME'lilerde asendan retiküler aktivatör sistem (ARAS) ve talamusta FA değerlerinin arttığına dikkat çekilmiştir (Du ve ark. 2013; von Podewils ve ark. 2015). Başka bir çalışmada ise fotosensitif olan ve olmayan JME'lilerde FA değerleri arasında fark bulunamadığı bildirilmiştir (Domin ve ark. 2018). Dolayısıyla JME'de özellikle de alt gruplarında ak madde bütünlüğü ve mikroyapısal anormalliklerinin farklı istatistik yöntemler ile araştırılması epileptik mekanizmalar ve epileptogenezin aydınlatılması açısından önemlidir ve bu çalışmanın temel dayanağını oluşturmaktadır.

Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmadaki amacımız:

JME'lilerde epileptogenez açısından önemli kortikal ve subkortikal yapılarda olabilecek mikroyapısal farklılıkların tüm JME'liler, ayrıca alt grupları olan fotosensitif olan ve olmayan JME'liler ile sağlıklı kontrollerden oluşan gruplar arasında DTG kullanarak ROI temelli TBSS analizleriyle karşılaştırılarak söz konusu epileptik refleks mekanizmalarla ilişkilerini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Birçok gelişimsel, yaşlanmaya ilişkin ve farklı patolojik süreç beyin dokusunda yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Doku yapısında ve bütünlüğünde meydana gelen değişimler doku içerisindeki suyun difüzyonunda da değişimlere neden olacaktır. Bu yüzden, MRG yöntemlerinden biri olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme, hastalığın ya da yaşlanmanın neden olduğu yapısal değişiklikleri saptamada önemli bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır (Brahme, 2014; Le Bihan ve ark. 2001).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, Brownian hareket olarak tanımlanan ortamın ısısından kaynaklı suyun rastgele hareketinin, beyin dokusunda tespitini hedefleyen bir görüntüleme yöntemidir (Leite ve Castillo, 2016). Isı enerjisi, su moleküllerinin rastgele ancak yönelimlerinin, moleküllerin birbirleri ile çarpışması sonucu belirlendiği sürekli bir devinim halinde olmasını sağlar. Bu hareketin matematiksel olarak formüle edilmesi ilk defa 1906'da Albert Einstein tarafından yapılmıştır (1.1) (Leite ve Castillo, 2016). Bu difüzyon eşitliğinde bir grup su molekülüne ait difüzyon değeri hesaplanır ve su moleküllerinin zaman içerisindeki toplam yer değiştirmesi, Gauss dağılımı ile ifade edilir. Bir eksenindeki ortalama yer değiştirme (r^2), difüzyon katsayısı D (mm^2/s) ve zaman (t) parametreleri ile aşağıdaki gibi belirlenir (1.1) (Leite ve Castillo, 2016).

$$(r^2) = 2 \cdot D \cdot t \quad (1.1)$$

İzotropik difüzyon olarak tanımlanan herhangi bir fiziksel kısıtlamanın olmadığı ve her yöne difüzyonun eşit olduğu durumda, moleküllere ait Gauss dağılım fonksiyonu t difüzyon zamanı, r molekülün hareketi ve D difüzyon katsayısı ile aşağıdaki formülde gösterildiği şekliyle bulunur (1.2) (Brahme, 2014).

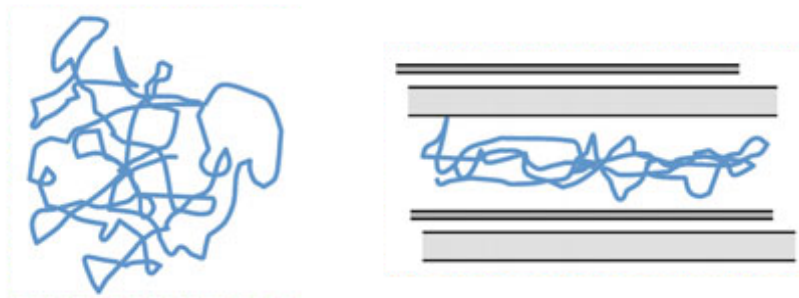
$$p(r, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi t)^3 D}} \exp \left\{ -\frac{r^2}{4tD} \right\} \quad (1.2)$$

İzotropik difüzyonun olduğu durumlarda, skalar bir değer olan difüzyon katsayısı D , molekülün bulunduğu ortamın yoğunluğu, ortamın sıcaklığı ve molekülün yapısı gibi faktörlere bağlı olarak herhangi bir yönelimin olmadığı bir hareket ile farklı değerler alır (Sundgren ve ark. 2004). Görünür difüzyon katsayısı (Apparent diffusion

coefficient-ADC) olarak da tanımlanan bu değer difüzyonun miktarı hakkında bilgi veren sayısal bir ölçümdür. Difüzyon ağırlıklı bir görüntüde, tüm voksellere ait görünür difüzyon katsayısının belirlenmesi durumunda, görünür difüzyon katsayısı haritası elde edilir ve bu haritada sinyal şiddeti, katsayı değerini yansıtır (Sundgren ve ark. 2004). Ventriküller gibi sıvı ile dolu alanlarda serbest difüzyon fazla ve ADC değeri yüksek; ak maddenin yoğunlukta olduğu alanlarda ise difüzyonu engelleyen yapıların varlığı nedeniyle kısıtlanmış difüzyon ve ADC değeri düşük olacaktır (Leite ve Castillo, 2016; Sundgren ve ark. 2004). Ancak, sağlıklı dokuda olduğunun aksine demiyelinizasyon ve aksonal haraplanma gibi durumlarda, difüzyonun doku içerisinde daha serbest hale gelmesiyle ADC değerinde artma, tümörden kaynaklanan hücresel yoğunluk ile de ADC değerinde azalma gözlenecektir (Leite ve Castillo, 2016; Sundgren ve ark. 2004). Kısacası, doku yapısında meydana gelen biyolojik ya da patolojik değişimler ADC haritalarına yansıtacaktır.

Biyolojik yapılardaki su difüzyonu, hücresel yapıların varlığı nedeniyle her yönde oluşmaz; bu yapılar su difüzyonunun belirli yönlere sapmasına ve kısıtlı bir yol izlemesine neden olur. Bu kısıtlamaların neden olduğu difüzyon anizotropik difüzyon olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1). Su molekülleri fiziksel engeller nedeniyle daha kısıtlı bir alanda hareket edecekleri için moleküllerin ortalama yer değiştirme değerinde düşme gözlenir (Leite ve Castillo, 2016).

Şekil 2.1’de izotropik ve anizotropik difüzyonu gösteren bir görsel bulunmaktadır.



Şekil 2.1: İzotropik ve anizotropik difüzyon (Leite ve Castillo, 2016’den alınmıştır.)

Su difüzyonu, beyin dokusunda bulunan yapılar tarafından özellikle ak madde liflerinin yoğun olduğu bölgelerde daha fazla kısıtlanır. Ak maddede aksonal lif demetleri ve miyelin yapılar beyin dokusunda su difüzyonunun kısıtlanmasının ve dolayısıyla difüzyonun anizotropik olmasının temel kaynağıdır. Lifli dokularda, suyun

difüzyonu lif demetleri tarafından kısıtlanacak, liflerin yönelimine çoğunlukla paralel bir doğrultuda difüzyon gerçekleşecektir (Leite ve Castillo, 2016). Dolayısıyla anizotropik difüzyonun olduğu durumda, ölçülen görünür difüzyon katsayısı uygulanan gradyanların yönüne göre değişecektir; farklı yönlerden (x, y, z) uygulanan difüzyon gradyanları ile hesaplanan ADC haritalarında difüzyon değerleri farklılık gösterecektir. Ancak, bu farklı yönelimli gradyanlar ile oluşturulan haritaların ortalamasının alınması ile herhangi bir yöne bağlı olmayan ADC haritaları oluşturulabilir (Leite ve Castillo, 2016).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye, (1.1)'de verilen eşitlikte de görüldüğü gibi izotropik difüzyon tek bir sayısal değer, difüzyon katsayısı ile ifade edilebilir. Örneğin gri madde gibi difüzyonun izotropik olduğu dokularda difüzyonu, difüzyon katsayısı, D, olarak tanımlanan tek bir değer ile belirtmek yeterlidir. Ancak, difüzyonun anizotropik olduğu durumda, bütün yönelimleri ifade etmek için tek bir değer yeterli olmayacaktır. Bu durumda, molekülün bütün yönlerdeki hareketi tensör aracılığıyla gösterilir (Leite ve Castillo, 2016).

Difüzyon tensörü 3x3 boyutunda bir matris ile oluşturulur ve farklı yönlerdeki difüzyon katsayıları matrisin her bir elementinde gösterilir. Bu tensör, ikinci dereceden, simetrik ve pozitif tanımlı (özdeğerler ≥ 0) olup, elementleri tanımlamak için en az altı farklı difüzyon yönünde çekimler alınır. Ana köşegendeki bileşenler (Dxx, Dyy, Dzz) x, y ve z yönlerinde uygulanan gradyanlar ile ölçülen difüzyon ağırlıklarını, bunların dışında kalan bileşenler ise (Dxy, Dyz, Dxz) ara yönlerde uygulanan gradyanlar ile ölçülen difüzyon ağırlıklarını göstermektedir (Alexander ve ark. 2007; Leite ve Castillo, 2016).

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} = Q\Lambda Q^{-1} \quad (1.3)$$

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_1 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_1 \end{bmatrix} \quad Q = [\varepsilon_1 \quad \varepsilon_2 \quad \varepsilon_3]$$

Tüm voksellere ait 3x3 difüzyon tensör matrisi oluşturulduktan sonra, tensör matrisi matematiksel hesaplamalar ile özdeğerleri içeren bir köşegen matrisine (Λ) ile birbirine dik özvektörleri (ε) içeren bir matrisin (Q) çarpımı şeklinde ayrıştırılır (1.3). Yeni oluşturulan özvektör matrisinin sütunları voksele ait 3 ana difüzyon yönelimini gösterirken, köşegen matrisin elementleri ise ana difüzyon yönelimine ait difüzyon

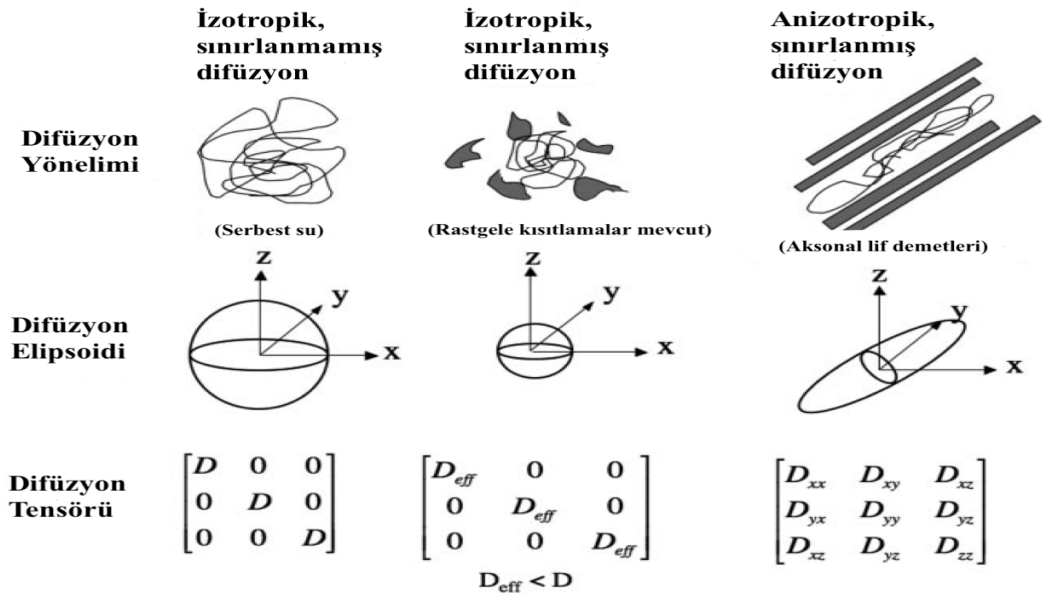
katsayılarını ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) göstermektedir (Alexander ve ark. 2007; Leite ve Castillo, 2016).

Difüzyon hareketi tüm yönlerde eşit olduğunda özdeğerler birbirine eşit olur ve daha önce de belirtildiği üzere izotropik difüzyonda difüzyon katsayısı olarak tek bir skalar değere ulaşılır ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = D$) (Alexander ve ark. 2007).

Difüzyonun anizotropik olduğu durumda ise, bütün yönlere olan hareket eşit ve simetrik olmadığından tensör matrisinde tüm köşegen elementleri farklı değer alır ($\lambda_1 \neq \lambda_2 \neq \lambda_3$) (Alexander ve ark. 2007).

Difüzyon tensörü, molekülün belli bir zaman içerisinde hareket edebileceği üç boyutlu alanı temsil eden bir elips şeklinde modellenebilir (Alexander ve ark. 2007; Leite ve Castillo, 2016). Elips ana eksenleri, difüzyonun ana yönelimlerini göstermekte olup özvektörleri ($\varepsilon_1, \varepsilon_2$ ve ε_3) oluşturur ve bu vektörlere ait difüzyon değerlerini de özdeğerler (λ_1, λ_2 ve λ_3) oluşturur. İzotropik difüzyonda tüm özvektörler ve özdeğerler eşit olduğundan difüzyon tensörü küre şeklini alır; anizotropik difüzyonda ise bu değerler eşit olmadığından tensör bir elips şeklini oluşturmaktadır (Alexander ve ark. 2007).

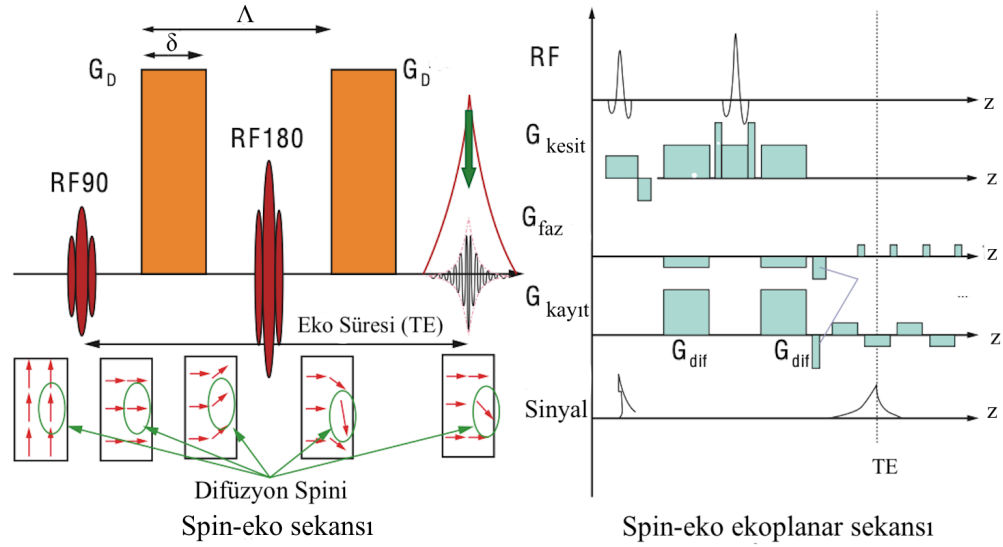
Özdeğer ve özvektörler büyüklüklerine göre sıralanmış olup, ε_1 ana eksene ait vektörü; λ_1 ise bu vektöre ait değeri göstermektedir (Alexander ve ark. 2007). Şekil 2.2'de difüzyon türleri, bunlara ait difüzyon tensörü ve matrisini gösteren bir görsel bulunmaktadır (Mukherjee ve ark. 2008).



Şekil 2.2: Difüzyon türleri, difüzyon tensör ve difüzyon matrisi gösterimleri (Mukherjee ve ark. 2008'den Türkçeleştirilerek hazırlanmıştır.)

2.1.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Fiziği

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin çekimi, temelde, MR çekimi sırasında protonlara uygulanan manyetik alan değişimleri ile protonların fazlarının değiştirilmesi ve eski fazlarına döndürülmesi arasında geçen sürede oluşan difüzyon kaynaklı değişiklikler ile difüzyon sinyalinin elde edilmesi prensibine dayanır (Şekil 2.3) (Brahme 2014). Öncelikle, difüzyon gradyanı uygulanarak su moleküllerinin frekansları belli bir süre için değiştirilir, böylece proton spin fazları farklılaşır. Bir süre sonra ikinci bir difüzyon gradyanı ile protonların eski fazlarına dönmeleri sağlanır. Uygulanan bu difüzyon gradyanları konuma özgü uygulandığı için yerini az değiştiren veya değiştirmeyen spinlerin fazları değişmeyecektir. Ancak difüzyon gradyanları arasındaki sürede, su moleküllerinde hareket olduğu durumda spinlerin fazlarında da değişimler olacaktır ve fazların eski haline dönememesi nedeniyle bir miktar sinyal kaybı oluşacaktır (Mukherjee ve ark. 2008).



Şekil 2.3: Difüzyon sinyalinin elde edilmesi (*Brahme 2014'ten Türkçeleştirilerek hazırlanmıştır.*)

Oluşan sinyal kaybı manyetik alan değişiminin yönü ve şiddetine göre değişir. Stajskal-Tanner'ın önerdiği üzere difüzyon duyarlılık faktörü (diffusion-sensitizing factor) (b), uygulanan manyetik alanın süresine (δ), gücüne (G), giromanyetik oran sabiti (γ) ve ardışık iki manyetik alan değişimi arasındaki zamana bağlıdır (Δ) (Mukherjee ve ark. 2008) (1.4).

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (1.4)$$

Dolayısıyla iki farklı manyetik alan değişiminin, uygulanması ile su hareketinden kaynaklı oluşan sinyal kaybı ölçülür ve aşağıda gösterildiği gibi difüzyon katsayısı elde edilir (Mukherjee ve ark. 2008). Öncelikle, difüzyon gradyanlarının uygulandığı ve difüzyon gradyanlarının uygulanmadığı iki farklı ölçüm alınır ve bu ölçümler arasında bir eşitlik oluşturulur. Bu eşitlikte S_i , voksele ait i yönünde uygulanmış difüzyon gradyanının difüzyon ağırlıklı sinyal yoğunluğunu; S_0 , aynı voksele ait difüzyon gradyanının uygulanmadığı ($b = 0$) sinyal yoğunluğunu, b değeri difüzyon duyarlılık faktörünü ve ADC_i de i yönündeki görünür difüzyon katsayısını belirtmektedir (1.5).

$$S_i = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC_i} \quad (1.5)$$

Ardından, bu denklemde sinyal yoğunlukları oranlanarak aşağıdaki eşitlik elde edilir (1.6).

$$\frac{S_i}{S_0} = e^{-b.ADC_i} \quad (1.6)$$

Son olarak, eşitliğin her iki tarafı için doğal logaritma hesabı ile görünür difüzyon katsayısı elde edilir (1.7).

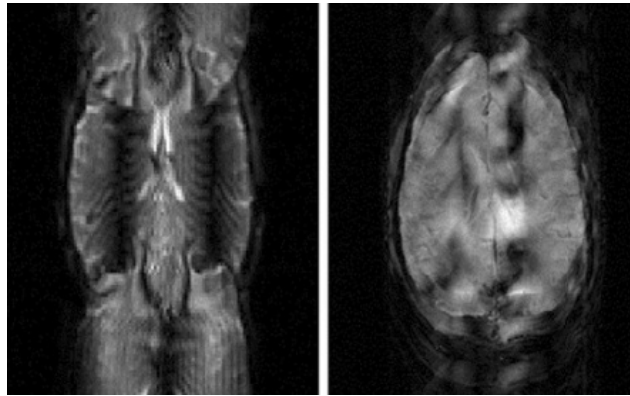
$$ADC_i = \frac{-\ln(\frac{S_i}{S_0})}{b} \quad (1.7)$$

Su difüzyonunun fazla olduğu dokuda ADC, görünür difüzyon katsayısı yüksek değer alır ve S_i , sinyal yoğunluğu daha düşük olur. Tersine difüzyonun daha düşük olduğu dokuda ise ADC değeri düşükken yüksek sinyal yoğunluğu vardır (Mukherjee ve ark. 2008).

2.1.2. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Artefaktları

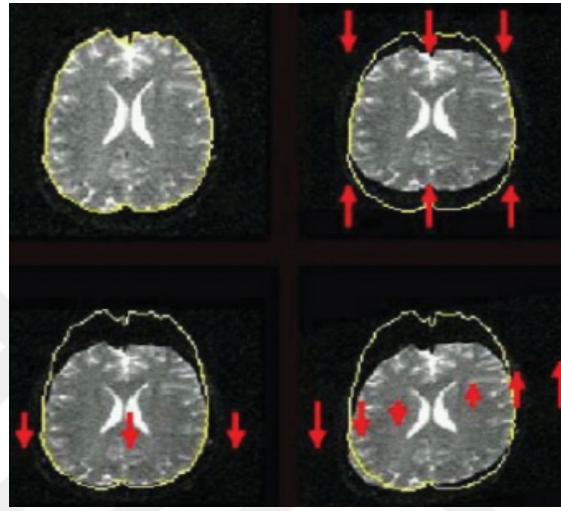
Difüzyon ağırlıklı çekimlerde, EPI (Echo Planar Imaging) sekansı kullanıldığından görüntülerde birtakım artefaktlar gözlenebilmektedir. Bunlar arasında, hareket artefaktı, Eddy akımından kaynaklanan bozulmalar, duyarlılık bozulmaları ve gradyan sapmaları vardır (Brahme 2014).

Kişinin çekim sırasındaki hareketi görüntülerde oluşan artefaktın önemli bir kaynağıdır. Kafa hareketi ya da çeşitli nedenlerle oluşan hareket spinlerin yer değiştirmesine ve faz kaymasına dolayısıyla faz kodlamasının olduğu yöne doğru imajda bozulmalara ve sinyal farklılıklarına neden olur (Şekil 2.4) (Le Bihan ve ark. 2006).



Şekil 2.4: İmajlarda kafa hareketleri sonucu oluşan bozulmalar ve sinyal farklılıkları (Le Bihan ve ark. 2006'dan alınmıştır.)

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde manyetik alanın hızla değişmesinden kaynaklı Eddy akımları oluşur. Difüzyon gradyan sinyali gönderildiğinde manyetik alanın ani değişimi nedeniyle MRG cihazının elektriksel olarak iletken yüzeylerinde Eddy akımları oluşur. Eddy akımları gradyan değişiminin hızı ve etkisinde düşmeye neden olur. Bu etki görüntülerde bozulmalara, eksilme, bulanıklık, gölge ve uzamsal problemlerin görülmesine neden olur (Şekil 2.5) (Le Bihan ve ark. 2006).



Şekil 2.5: Eddy akımları sonucu meydana gelen bozulmalar (Le Bihan ve ark. 2006'dan alınmıştır.)

Gradyanların lineer olmayışı (gradient nonlinearity) görüntülerde geometrik bozulmalara neden olur. Ayrıca bu lineer olmama durumu b-değeri üzerinde de etkili olmakta ve daha güçlü gradyan gücü daha fazla lineerite bozulmasına neden olmaktadır (Brahme, 2014).

Son olarak, EPI çekimlerinde homojen bir manyetik alan gereklidir ve manyetik alandaki değişimler sonucu duyarlılık kaynaklı artefaktlar (susceptibility induced), görüntüde bozulmalar ve sinyal kaybı oluşur (Le Bihan ve ark. 2006).

2.1.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Parametreleri

Her bir voksel için 3x3 bir difüzyon matrisinden üçer adet özvektör ve özdeğerin oluşturulması tüm görüntü veri setini yorumlamayı ve istatistiksel bir çıkarım yapmayı güçleştirmektedir. Bu yüzden, difüzyon verisini incelemeye yönelik farklı sayısal ölçüm hesaplarıyla çeşitli parametreler belirlenmiştir. Difüzyon tensör

görüntülemelerde en sık kullanılan ölçümler aksiyal difüzyon, radyal difüzyon, ortalama difüzivite, rölatif anizotropi ve FA ölçümleridir (Brahme ve ark. 2014).

Aksiyal difüzivite (AD), ana difüzyon eksenini (özvektör) boyunca hesaplanan difüzyon özdeğeridir. Ak maddede oluşan değişiklikler ve patolojiden kaynaklanan AD miktarında değişimler olmaktadır. Ak maddenin yoğunluğu ile AD değerinde artış olurken, aksonal haraplanma durumunda bu değerde düşme gözlenmektedir (1.8) (Brahme ve ark. 2014).

$$AD = \lambda_1 \quad (1.8)$$

Radyal difüzivite (RD), ana difüzyon eksenine dik diğer iki difüzyon özvektörüne ait özvektörlerin ortalaması şeklinde hesaplanan difüzyon ölçümüdür (1.9). Ana özvektöre dik uzanan bu iki özvektörün özdeğer ortalaması ile aksonal demetlere dik düzlemdeki difüzyon miktarı hesaplanır. Demiyelinizasyon sonucu oluşan aksonal yoğunluktaki azalma ile RD değerinde artış olmaktadır (Leite ve Castillo, 2016; Mukherjee ve ark. 2008).

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (1.9)$$

Ortalama difüzivite (mean diffusivity-MD) özdeğerlerin ortalamasının alınması ile hesaplanan bir voksele ait ortalama difüzyon değerini yansıtan bir parametredir (1.10) (Brahme ve ark. 2014).

$$MD = \lambda = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad (1.10)$$

Difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarında en yaygın kullanılan parametre ak madde anizotropi derecesini gösteren FA'dır (Leite ve Castillo, 2016; Mukherjee ve ark. 2008). Tensöre ait özdeğerlerin ortalamadan sapma miktarı ile hesaplanan FA değeri, 0 ile 1 arasında değişir (1.11). Tüm voksellere ait FA değerlerinin hesaplanmasıyla oluşturulan FA haritalarında, yüksek sinyal yoğunluğunun olduğu ak madde alanlarında FA değeri 1'e yaklaşmakta ve difüzyonun anizotropik olduğunu göstermektedir. FA haritasının daha koyu ve sinyalin düşük yoğunlukta olduğu alanlarda ise FA değeri 0'a yaklaşmakta ve difüzyonun izotropik olduğunu göstermektedir (Leite ve Castillo, 2016).

$$FA = \sqrt{\frac{3[(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2]}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (1.11)$$

2.2. Yolak Temelli Uzamsal İstatistik (Tract Based Spatial Statistics-TBSS)

Hastalıklardan kaynaklanan beyin değişimlerini lokalize etmek için vöksel temelli analizlerde DTG ile elde edilen imajlar sıklıkla kullanılmaktadır. Yolak temelli uzamsal istatistik (Tract based spaial statistics-TBSS) son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalarda kullanılan, beyin bölgelerinin ya da ilgili yolakların önceden belirlenmeden, tüm beynin vöksel temelli analizinin yapıldığı difüzyon tensör veri analiz metotlarından biridir (Smith ve ark. 2006). TBSS kullanıcıdan bağımsız otomatik bir yöntem olup birden fazla katılımcıya ait FA imajlarının istatistiksel analizlerinin yapılmasını sağlar. Bu yöntem ile FA değerleri dışında MD, AD ve RD gibi diğer DTG parametreleri için de grup karşılaştırması yapmak mümkündür.

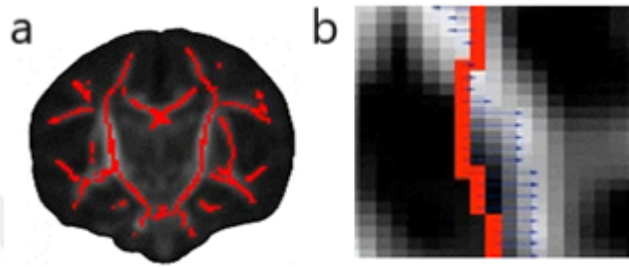
TBSS metodunda, ilgi bölgesi (ROI) ve vöksel temelli morfometri gibi diğer vöksel temelli analizlerde karşılaşılan hizalama ve yumuşatma problemleri çözülmeye çalışılmıştır. Tüm katılımcılara ait ortak FA haritasındaki ak madde yolaklarının merkezi ile ortalama FA iskeleti oluşturulur ve ardından katılımcıların FA imajları ortalama FA iskeletine yansıtılır. Yansıtma işleminde iskelettteki her bir vökselin değeri en yakında bulunan ilgili yolağın FA değeri yansıtılarak hesaplanır (Şekil 2.6). Bu yöntem ile de hizalamadan kaynaklanan problemlerin önleneyeği beklenmektedir (Smith ve ark. 2006).

Aşağıda TBSS metodunda uygulanan aşamalar sırası ile verilmiştir.

- İlk olarak, tüm katılımcılara ait FA imajları lineer olmayan çakıştırma ile ortak bir şablona göre hizalanır.
- Ortak düzleme taşınmış FA imajlarından ortalama FA imajları oluşturulur. Tanımlanan eşik değeri ile katılımcılar arası değişkenliği önlemek ve analizi ak madde ile sınırlamak için düşük değerlerdeki alanlar çıkarılır. Ardından ortalama FA imajından temel ak madde yolaklarının merkezlerine ait iskelet oluşturulur.
- Her bir katılımcının FA imajı, oluşturulan iskelete yansıtılır. Bu aşamada, öncelikle FA değerleri 0.2 değeri ile eşiklenerek gri maddeye ya da

serebrospinal sıvıya ait vokseller dışlanmış olur. Katılımcıların FA iskeleti, FA değerinin en yüksek olduğu vokseller ile temel yolak merkezlerinin eşleştirilmesi ve komşu FA değerlerinin ortak iskelete yansıtılması ile oluşturulur (Şekil 2.6).

- Son olarak, iskelet üzerine yansıtılmış FA verisinden, gruplar arası FA farklılıklarını incelemek için parametrik olmayan permütasyon metodu ile istatistiksel çıkarımlar yapılır.



Şekil 2.6: Katılımcıların FA imajı üzerinde ortak FA iskeletin gösterimi (a) ve temel yolak merkezleriyle eşleştirilmesinin temsili gösterimi (b)

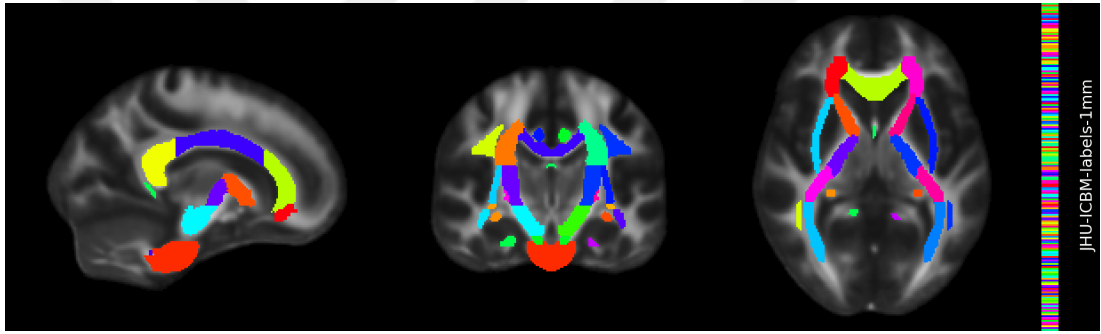
(Smith ve ark. 2006'dan alınmıştır.)

2.3. Johns Hopkins Üniversitesi DTG Ak Madde Atlası

Nörogörüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte beynin haritalanması ve beyin atlaslarının oluşturulması araştırmalar için önemli olmuştur. En sık kullanılan atlaslardan biri olan Talairach atlası, tek bir kişiye ait histolojik veriler ile oluşturulmuş ve kortikal bölgeleri belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (Lancaster ve ark. 2000). Ayrıca Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute-MNI) ve Uluslararası Beyin Haritalama Birliği (International Consortium of Brain Mapping-ICBM)'nin normal katılımcıların T1 ağırlıklı MR görüntülerini lineer çakıştırma ile ortak bir düzleme taşıyarak oluşturduğu haritalar da mevcuttur (Mazziotta ve ark. 2001).

Ancak bu atlaslarda, ak maddeye ilişkin yeterince bilgi almak mümkün olmamaktadır. Hastalığa bağlı ak madde değişimlerini gözlemek veya anatomik bozukluklar ve fonksiyonel bozukluk ilişkisini anlamak için ak maddeye özgü koordinat sistemli harita gerektiğinden ICBM öncülüğünde Johns Hopkins Üniversitesi DTG ak madde atlası (ICBM-DTG-81 ak madde atlası) geliştirilmiştir

(Mori ve ark. 2005, Mori ve ark. 2008, Wakana ve ark. 2007). Haritalamada ak madde yapılarını ve lokasyonlarını belirlemek için anatomik bilgiler veren DTG parametrelerinden faydalanılmıştır. Görüntüler ortalama yaşları 39 olan 81 normal katılımcı (42 erkek ve 39 kadın) ile Johns Hopkins Üniversitesi Beyin Anatomik MRG Laboratuvarında elde edilmiştir (Mori ve ark. 2005). DTG-81 atlası ak maddeyi 48 ayrı bölgeye ayırır. Katılımcıların DTG verilerinden elde edilen tüm katılımcıların ortalama FA ve renk kodlu haritalarından, ağların oryantasyonu bilgisi ile ak madde parçalara ayrılır (Mori ve ark. 2008). ICBM-DTG-81 atlası ak madde yapılarını standart koordinat sistemi ile haritaladığından DTG çalışmalarının grup analizinde kullanılabilmektedir. Segmentasyon sonucu elde edilen ak madde yapıları aşağıda listelenmiştir (Şekil 2.7) (Tablo 2.1) (Mori ve ark. 2008).



Şekil 2.7: Johns Hopkins Üniversitesi DTG ak madde atlasında belirlenen ak madde yapılarının farklı renk kodlarıyla gösterimi

Tablo 2.1: Johns Hopkins Üniversitesi difüzyon tensör görüntüleme ak madde atlasında belirlenen ak madde yapıları

Beyin Sapı Yolakları	Kortikospinal Yolak
	Medyal Lemniskus
	Medyal Longitudinal Fasikül
	İnferiyor Serebellar Pedünkül
	Orta Serebellar Pedünkül
	Superiyor Serebellar Pedünkül
Projeksiyon Lifleri	Korona Radyata
	İnternal Kapsül Ön Kısım
	İnternal Kapsül Arka Kısım
	İnternal Kapsülün Retrorentiküler Kısım
	Serebral Pedünkül
Assosiyasyon Lifleri	Superiyor Longitudinal Fasikül
	Superiyor Fronto-Oksipital Fasikül
	Unsinat Fasikül
	İnferiyor Fronto-Oksipital Fasikül/Unsinat Fasikül
	İnferiyor Fronto-Oksipital Fasikül/İnferiyor Longitudinal Fasikül
	Sagital Stratum
	Eksternal Kapsül
	Singulum
	Forniks ve Stria Terminalis
Komissural Lifler	Anteriyor Komissür
	Korpus Kallozum
	Tapetum

Mori ve ark. 2008'den Türkçeleştirilerek düzenlenmiştir.

2.4. Juvenil Miyoklonik Epilepsi

Juvenil miyoklonik epilepsi, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) son sınıflamasında (2017) idiopatik (nedeni kendinden olan veya genetik olarak belirlendiği varsayılan) jeneralize epilepsiler alt başlığında ele alınmaktadır (Scheffer ve ark. 2017). Yüksek genetik yatkınlığı/geçişliliği gösterilmiş olan JME'den son yıllarda bir GJE sendromu olarak bahsedilmektedir (Wolf ve ark. 2015; Baykan ve Wolf 2017).

İlk defa 1867 yılında Herpin tarafından bu epilepsi sendromunun semiyolojik bulgularından bahsedilmiştir. Janz ve Christian ise 1957 yılında daha detaylı olarak bu sendromu tanımlamışlardır ve ilk kez 1975'te Lund tarafından "juvenil miyoklonik epilepsi" olarak isimlendirilmiştir (Delgado-Escueta ve Enrile-Bacsal, 1984; Derwent ve Gökyiğit, 2014).

Tüm epilepsililerin %5-10'unu oluşturan JME'nin prevalansı 0,1-0,2/100000'dür ve çocukluk/gençlik dönemi epilepsi sendromları arasında en yaygın olarak görülenidir. Hastalığın başlangıç yaşı çoğunlukla 12-18 olup, 8-36 yaşlar arasında başladığı bildirilen vakalar vardır (Camfield ve ark. 2013). Kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığının hafifçe yüksek olduğu (1,33:1) olduğu bildirilmiştir (Serafini ve ark. 2019). Hastaların ailelerinde de yüksek prevalans gözlenmiştir (Wolf ve ark. 2015).

Sıklıkla sabah uyandıktan kısa bir süre sonra izlenen üst ekstremitelerde miyoklonikler hastalığın tanı kriterleri arasında yer almakta olup, seyrinde JTKN ve daha az sıklıkta absans nöbetleri de görülebilmektedir. Miyoklonikler hastanın şuuru yerindeyken gelişir, genellikle kollarda ani, bilateral, düzensiz atımlar şeklinde izlenirler. Bazen asimetric olabilirler, ayrıca baş, gövde ve alt ekstremitelerde de görülebilirler (ILAE 1989, Pedersen ve Petersen 1998, Genton ve Gelisse 2001, Scheffer ve ark. 2017). JTKN'ler, JME tanısı için şart değilken sık miyoklonik nöbetleri takiben görülebilmektedirler (Pella ve ark. 2014). Absans nöbetleri ise daha az sıklıkta hastaların %10-40'ında görülen kısa süreli hafif bilinç kaybına yol açan nöbetlerdir (Pella ve ark. 2014). Tanıyı destekleyen elektroensefalografi (EEG) bulguları arasında, normal bir zemin aktivitesiyle birlikte 3,5-6 Hz jeneralize diken-dalga ve çoklu diken-dalgalar formunda deşarjların varlığı tipiktir (Pedersen ve Petersen, 1998).

Klinik özellikleri arasında fotosensitivite (ışığa duyarlılık), göz kapama duyarlılığı, praksi ile tetiklenme, dil işlevleri ile tetiklenen orofasiyal miyokloni gibi refleks epileptik özellikler dikkat çekmektedir. Bahsi geçen refleks özelliklerin GJE'ler arasında en sık olarak JME'de izlendiği bilinmektedir. Diğer taraftan, bu özelliklerin son yıllarda endofenotiplemelerde kullanılabileceğinden bahsedilmektedir (Baykan ve Wolf, 2017). Bu refleks özellikler arasında ışık uyarının hem hastalar tarafından nöbet geçirmelerini tetiklediğinin ifade edilebilmesi hem de laboratuvar şartlarında kolaylıkla elektrografik olarak nöbetin veya epileptiform deşarjların kaydedilebilmesi fotosensitiviteyi JME'de en sık bildirilen refleks özellik olarak öne çıkarmıştır (Binnie 2004, Italiano ve ark. 2014). Konunun devamında fotosensitiviteye ayrı bir alt başlık ile daha detaylı olarak yer verilmiştir. Ayrıca, JME'de başta uykusuzluk ve stres olmak üzere nöbetleri tetikleyen birçok faktör bulunmaktadır. Yorgunluk, aşırı alkol alımı, yoğun duygulanımlar, yoğun mental aktiviteler de sık bildirilen diğer nöbet tetikleyicileri arasındadır (Ferlisi ve Shorvon 2014, Italiano ve ark. 2014, Pella ve ark. 2014).

Juvenil miyoklonik epilepsinin diğer epilepsi sendromlarından ayırt edilerek doğru tanı konulması uygulanacak tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Tanı başlıca; klinik olarak hasta ya da atağa tanık olan kişiler tarafından nöbetlerin tarif edilmesi ile konur. Ayrıca EEG, video-EEG ve MRG de tanıda kullanılan yöntemlerdendir. Hastaların kraniyal MRG'lerinde genelde nöbetlerin etiopatogenezi açıklayacak bulgulara rastlanmaz (Pella ve ark. 2014).

Tedavide birincil koşul nöbet geçirmeyi kolaylaştırıcı faktörlerden ve refleks tetiklenme özellikleri olan vakalarda uyarandan kaçınmadır (Mantoan ve Walker, 2011). Farmakoterapi gereken JME'liler valproik asit (VPA), lamotrijin (LTG) ya da levetirasetam (LEV)'dan yarar görmektedirler (Auvin 2008, Mantoan ve Walker 2011). Ancak son yıllarda VPA kullanımı özellikle doğurganlık çağındaki genç kadınlarda teratojenite nedeniyle önerilmemektedir (Atalar ve ark. 2021). Nöbetler kontrol altına alınamadığında self-indüksiyon olasılığı akıldan geçirilmelidir (Nikkhah ve ark. 2017). JME, uygun ve doğru tedavi ile hastaların %70-80'inde tedaviye iyi yanıt verir. Ancak hastalığın tedavisi çoğunlukla yaşam boyu olup tedavi kesildiğinde hastaların %80 civarında epileptik ataklarının tekrar ettiği gözlenmiştir (Baykan ve ark. 2013). İlaç kesilebilen olgular az sayıdadır.

2.4.1. Juvenil Miyoklonik Epilepside Fotosensitivite

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda yöntem farklılıklarına bağlı olarak JME'lilerin %25-90'ında fotosensitivitenin görülebileceği bildirilmiştir (Appleton ve ark., 2000; Italiano 2014). Özellikle 12-14 yaşlarında pik insidansa ulaşan fotosensitivitenin varlığı yaşla beraber azalma eğilimi göstermektedir (Covanis 2005).

Fotosensitif hastaların nöbet tetikleyicileri arasında televizyon ya da bilgisayar ekranlarından yansıyan titreşim ışıklar, video oyunlarında ortaya çıkan ani ışık ve hızla değişen paternler, gün ışığı gibi doğal ışığın ağaç dalları arasından ya da su yüzeyinden titreşim bir şekilde yansması, özellikle kontrast renklerde çizgi paternleri yer almaktadır (Baysal ve ark. 2014; Wolf ve ark. 2015).

Laboratuvar şartlarında ise EEG kayıtlamaları sırasında intermitan ışık uyarısına karşı jeneralize diken veya diken-dalga şeklinde FPY gözlenmektedir. Işık uyarısı, fotosensitif hastaların genelde 12-18 Hz frekansında etkilendiği farklı frekanslarda (1-60 Hz) yanıp sönen ışıklardan oluşmaktadır. Işık uyarısının yanı sıra çeşitli görsel uyarılar ve paternler ile de FPY gözlenebilir (Baysal ve ark. 2014, Wolf ve ark. 2015).

Fotosensitivitenin etyopatogenezi araştırmak amacıyla uyarılmış potansiyeller, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), fMRG, DTG ve magnetoensefalografi (MEG) gibi farklı yöntemler ile çalışmalar yapılmıştır. GJE'li hastalardaki fotosensitiviteden bölgesel oksipital kortikal hipereksitabilitenin sorumlu olduğu gösterilmiştir (Guerrini ve ark. 1998). En çok kabul gören görüşler arasında; uygun uyarı sonrasında striatal ve parastriatal kortekste nöronal aktivitede senkronizasyonun indüklendiği, lokal bir epileptik deşarjın üretildiği ve bu deşarjın hızlıca kortikoretiküler ya da kortikokortikal yollar ile parietooksipital alanlarda fokal şekilde ya da yayılarak jeneralize epileptiform deşarjlara neden olduğu yer almaktadır (Binnie 2004, Italiano ve ark. 2014).

2.4.2. Juvenil Miyoklonik Epilepside Nörogörüntüleme Çalışmaları

Nörogörüntüleme çalışmaları, epilepsi hastalığının nörobiyolojik temellerini, hastalığın beyinde uzun sürede oluşturduğu patolojik değişiklikleri göstermede önemli bir rol oynar. JME'li hastalar için de MRG, pozitron emisyon tomografi (PET), proton manyetik rezonans spektroskopisi (PMRS), DTG ve fMRG gibi yöntemler beyindeki yapısal veya fonksiyonel değişimleri saptamak ve hastalığın patogenezi hakkında bilgi

almak için çalışmalarda kullanılmıştır (Pella ve ark. 2014; Baykan ve Wolf 2017). JME hastalarının rutin MRG'leri genelde normal olarak değerlendirilmektedir. Ancak, son yıllarda gelişen ileri yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme teknikleri sayesinde patofizyolojiyi aydınlatan bilgiler hızla çoğalmaktadır (Koepp ve ark. 2000; Lin ve ark. 2009; Ronan ve ark. 2012).

Difüzyon tensör görüntüleme, kortikal ve subkortikal alanlarda ak madde bağlantısallığı ve ak madde yollarının bütünlüğü hakkında bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir. Çalışmalarda en sık araştırılan parametrelerden biri olan FA miyelin bütünlüğü ve ağ yoğunluğu ile ilişkilidir (Le Bihan ve ark. 2001). JME hasta grubunun çalışıldığı araştırmaların birçoğunda, FA değerlerindeki düşme özellikle diken dalga deşarjlarının yayılma ve sekronizasyonunda rol olan talamokortikal yollar ve korpus kallozumda belirgin bir şekilde bulunmuştur (Ekmekçi ve ark. 2006, Deppe ve ark. 2008, Keller ve ark. 2011, Kim ve ark. 2012, O'Muircheartaigh ve ark. 2012, Focke ve ark. 2014, Kim ve ark. 2015, von Podewils ve ark. 2015, Domin ve ark. 2018). Sonuç olarak, JME hastalarının çeşitli analiz yöntemlerinin kullanıldığı DTG çalışmalarında ak madde yolları bütünlüğünde bozulmaların olduğu ve kortikal organizasyonda değişimlerin olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. (Liu ve ark. 2011, Focke ve ark. 2014, Kim ve ark. 2015, Ekmekci ve ark. 2016). Tablo 2.2'de literatürde JME hasta grubu, fotosensitif ve fotosensitif olmayan JME hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol gruplarında meydana gelen ak madde değişimlerinin araştırıldığı çalışmalara kısaca yer verilmiştir. Bu çalışmalar tartışma bölümünde daha detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

Tablo 2.2: Juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubu, fotosensitif ve fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol gruplarında meydana gelen ak madde değişimlerinin araştırıldığı çalışmalar

Çalışma	Katılımcılar	Analiz Metodu	Bulgular
Deppe ve ark. 2008	10 JME + 67 SK	ROI analizi	- JME hasta grubunda SK grubuna göre anterior talamus ve prefrontal korteks bağlantılı yolların FA değerinde azalma
Keller ve ark. 2011	10 JME + 59 SK	ROI analizi	- Frontal lob ve talamokortikal ağlarda JME hasta grubunun FA değerinde SK grubuna göre düşme - JME hasta grubunun, SK grubuna kıyasla, putamen FA değerinde düşme
O'Muirheartaigh ve ark. 2011	28 JME + 30 SK	TBSS	- JME hasta grubunda, SK grubuna göre, korpus kallozum splenium ve gövde bölgelerinin FA değerinde düşme
Kim ve ark. 2015	18 JME + 22 SK	TBSS	- JME hasta grubunun frontal ak madde yolları ve korpus kallozumunda SK grubuna göre FA değerinde düşme

Kim ve ark. 2012	25 JME + 30 SK	TBSS	- JME hasta grubunun, SK grubuna göre, bilateral anterior ve superior korona radyata, genu, korpus kallozum gövde ve frontal ak madde yolaklarının FA değerinde düşme
Du ve ark. 2014	8 JME-FS + 16 SK	TBSS	- JME hasta grubunda, SK grubuna göre, korpus kallozumun FA değerlerinde düşme
Focke ve ark. 2014	12 JME + 44 SK	TBSS	- JME hasta grubunun, SK grubuna kıyasla, korpus kallozum, kortikospinal yolak, superior longitudinal fasikül ve frontal ak madde yolaklarının FA değerinde düşme
von Podewils ve ark. 2015	8 JME-FS + 10 JME-NFS + 27 SK	ROI Analizi	- JME-FS hastaların, JME-NFS hasta grubuna ve SK grubuna kıyasla, ARAS ve ventromediyal talamus bölgelerinin FA değerinde artma - Tüm JME hasta grubunun, SK grubuna göre, lateral genikulat bölgesinin FA değerinde düşme
Ekmekçi ve ark. 2016	24 JME + 28 SK	ROI analizi	- JME hasta grubunun, SK grubuna göre, dorsolateral prefrontal korteks, talamus, posterior singulat korteks, korpus kallozum ve korona radyata bölgelerinin FA değerinde düşme

Gong ve ark. 2017

26 JME + 25 SK

TBSS

- Hasta ve kontrol gruplarının FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı

Domin ve ark. 2018

12 JME-FS +
19 JME-NFS +
27 SK

TBSS

- Tüm JME hasta grubunda, longitudinal fasikül, kortikospinal trakt, anterior ve posterior talamik radyasyonlar, korona radyata, korpus kallozum, singulat girus ve eksternal kapsül bölgelerinde FA değerinde SK grubuna kıyasla azalma

- JME alt gruplarında anlamlı fark gözlenmedi

FA: Fraksiyonel anizotropi, JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, JME-FS: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi, JME-NFS: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi, ROI: Region of interest, SK: Sağlıklı kontrol, TBSS: Tract based spatial statistics.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Hasta grubu; 2016-2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Epilepsi polikliniğinden ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Epilepsi polikliniğinden (video-EEG kayıtlaması için yönlendirilmiş), en az bir yıldır takip edilmekte olan, ILAE 2017 tanı kriterlerine göre kesin JME tanısı almış 15-65 yaş aralığındaki hastalar arasından ardışık olarak seçilerek oluşturuldu. Kontrol grubu; hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi gibi demografik özellikleri benzer sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Katılımcılar için oluşturulan dışlanma kriterleri Tablo 3.1’de verilmiştir. Bu çalışmaya toplam 41 sağlıklı kontrol ve 31 JME hastası gönüllülük esasına dayalı olarak dahil edilmiştir.

Tablo 3.1: Araştırmadan dışlanma kriterleri

-
- Epilepsi sendrom tanısında kuşku olması ve öyküde JME için tipik klinik ve/veya EEG bulgularının olmaması, *
 - Beyin işlevlerini etkileyecek psikiyatrik ya da sistemik hastalığı bulunması,
 - Araştırmaya engel olacak düzeyde görme ve/veya işitme bozukluğunun bulunması,
 - Okur-yazar olmaması,
 - MR görüntülemeye engel teşkil edebilecek metal ya da MR’a uyumlu olmayan bir parçanın vücudunda bulunması,
 - Kapalı alan veya dar alan korkusunun olması.
-

**Sadece juvenil miyoklonik epilepsi grubu için geçerli olan dışlanma kriterleri*

3.2. Veri Toplama

Çalışmada kullanılan difüzyon ağırlıklı ve T2 ağırlıklı MR verileri, İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı Nörogörüntüleme

Birimin'nde 32 kanallı kafa bobini kullanılarak 3 Tesla gücünde MR görüntüleme cihazı (Achieva, Phillips, Healthcare, Best, Holland) ile elde edilmiştir.

Katılımcılara öncelikle anatomik T2 ağırlıklı MR çekimleri yapılmış ardından yine her katılımcıya difüzyon ağırlıklı MR çekimleri elde edilmiştir. Bu çekimler yaklaşık 12 dakika sürmüştür. Hasta grubunda bulunan katılımcılar için MR görüntüleri, etik sebeplerden kaynaklanan şekilde antiepileptik ilaç tedavisi kesintiye uğratılmaksızın kaydedilmiştir. Çekim sırasında, katılımcılar MRG cihazına supin pozisyonunda yerleştirilmiş ve hareketsiz durmaları istenmiştir. Kafa hareketlerini olabildiğince azaltmak amacıyla katılımcıların kafaları süngerler yardımıyla sabitlenmiştir ve çekimler sırasında yüksek sestten daha az etkilenmeleri amacıyla kulaklık takılmıştır. Bu çalışmada kullanılan hasta verileri ile kontrol grubu verilerinin bir kısmı Hulusi Behçet Yaşam Laboratuvarı'nda yürütülmüş olan dinlenme durumu fMRG çalışmasında kullanılan verilerden oluşturulmuştur (Ur Özçelik ve ark. 2021).

3.2.1. Anatomik Veriler

Yaklaşık 4 dakikalık yüksek çözünürlüklü, T2 ağırlıklı anatomik çekimde, TSE (Turbo Spin Echo) sekansı kullanılmış ve görüntüler aksiyal düzlemde kaydedilmiştir. Anatomik görüntülemelerde, yinleme zamanı (TR) = 21284 ms, eko zamanı (TE) = 80 ms, yatırma açısı (flip angle) = 80°, görüş alanı (FOV) = 240 mm, boşluksuz 2 mm kalınlıklı 90 aksiyal kesit, voksel boyutu izotropik 2 mm, kayıt süresi = 3,32 dakika olarak kaydedilmiştir.

3.2.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme Verileri

Difüzyon ağırlıklı görüntüler Single-Shot Spin Eko EPI (Echo Planar Imaging) sekansı kullanılarak 32 farklı gradyan yöneliminde kaydedilmiştir. TR = 10538 ms, TE = 86 ms, yatırma açısı = 90°, 2 mm kalınlıklı boşluksuz 90 kesit, FOV = 240 mm, voksel boyutu = 2x2x2 mm, b = 1000 s/mm², olarak 7,15 dakika süresince kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

3.3.1 Gruplar Arasındaki Demografik Verilerin Analizi

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında nicel verilerin dağılımının normalliğini test etmek için Shapiro-Wilk normallik testi kullanıldı; normal dağılım varsa bağımsız iki

örnek t-testi (independent samples student t test) ya da normal dağılmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arası cinsiyet karşılaştırması ve diğer kategorik değişkenlerin karşılaştırması için Pearson ki-kare testi kullanıldı, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Fotosensitif JME, fotosensitif olmayan JME ve sağlıklı kontrol grupları arasında nicel verilerinin karşılaştırmasında, gruplara ait veriler normal dağılıyorsa tek yönlü varyans analizi (one way ANOVA), normal dağılmıyorsa Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası cinsiyet karşılaştırması ve diğer kategorik değişkenlerin karşılaştırması için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Son olarak, fotosensitif JME ve fotosensitif olmayan JME gruplarının nöbet başlangıç yaşı ve nöbet süresi verilerinin karşılaştırmasında bağımsız iki örnek t testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı.

3.3.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme Verilerinin Ön İşleme Analizi

DTG veri analizinde ön işleme ve TBSS analizlerinde sırasıyla uygulanan işlemler Tablo 3.2’de sunulmuştur. DTG verilerinin gruplar arası analizi yapılmadan önce, her katılımcı için bazı ön işleme analizleri yapılmıştır. Bu analizler için FSL 6.0 (Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain’s Library Software (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) yazılımı kullanılmıştır (Smith ve ark. 2004). Analize başlamadan önce, ilk olarak DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine Format) formatında olan ham veri, dcm2nii aracı kullanılarak 4D NifTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülerek analize uygun hale getirilmiştir. Ayrıca bu işlem sonucunda b değeri ve b vektörlerinin olduğu dosyalar da elde edilmiştir.

Tablo 3.2: Difüzyon tensör görüntüleme veri analizinde ön işleme ve TBSS analizlerinin işlem akışı

Analiz	Yapılan İşlem	Yazılım Aracı
Ön işleme	Verilerin DICOM formatından NifTI formatına dönüştürülmesi	dcm2nii
Ön işleme	Beyin olmayan yapıların ayrıştırılması	FSL -BET

Ön işleme	B0 ve T2 ağırlıklı imajlarının yapısal bağdaştırması	FSL -FLIRT
Ön işleme	Hassas bozulmaları (susceptibility induced) ve Eddy akımlarını belirlemek	FSL -topup
Ön işleme	Eddy akım bozulmaları ve kafa hareketleri sonucu oluşan artefaktların düzeltilmesi	FSL -eddy_correct
Ön işleme	FA haritalarının oluşturulması	FSL -dtifit
TBSS analizi	TBSS analizinin yapılacağı dosyanın ve imajların düzenlenmesi	FSL -tbss_1_preproc
TBSS analizi	FA imajlarının 1x1x1 standart şablona lineer olmayan çakıştırma işleminin yapılması	FSL -tbss_2_reg -T
TBSS analizi	Standart imaja hizalama-ortalama FA imajın ve iskeletin oluşturulması	FSL -tbss_3_postreg -S
TBSS analizi	Ak madde iskeletinin belirlenen değerde eşiklenmesi	FSL -tbss_4_prestats 0.2
İstatistik analizi	Gruplara ait desen matrisi ve kontrast dosyalarının oluşturulması- Gruplararası karşılaştırma işleminin yapılması	FSL -randomise
Sonuç gösterimi	Gruplararası istatistiksel olarak fark bulunan bölgelerin daha iyi bir gösterim için belirginleştirilmesi	FSL -tbss_fill

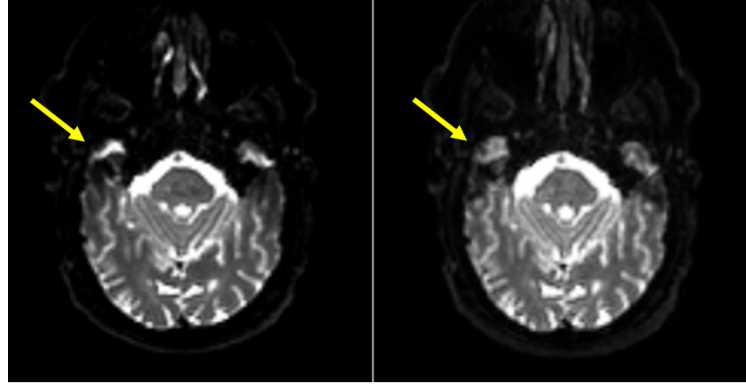
BET: "Brain Extraction Tool", DICOM: "Digital Imaging and Communications in Medicine", NifTI: Neuroimaging Informatics Technology Initiative, FA: Fraksiyonel Anizotropi, FLIRT: "FMRIB's Linear Image Registration Tool", FSL: Fonksiyonel MRG Analiz Programı, TBSS: Yolak Temelli Uzamsal İstatistik.

İlk olarak, FSL yazılımının bir aracı olan BET (Brain Extraction Tool) kullanılarak B0 imajlarından beyin dokusu dışında, kafatası ve kafatası yüzeyi gibi dokuların ayrıştırılması sağlanmıştır (Smith, 2004). Ayrıştırma işlemi sırasında, özellikle frontal lob ve serebellumun bazı bölümlerinin de kafatası ile birlikte ayrıştırılmasını engellemek amacıyla, eşik değer ve ayrıştırma parametreleri değiştirilerek işlem tekrar edilmiştir. Her bir katılımcı için uygulanan bu işlem sonucunda beyin dokusunu içine alan maske oluşturulmuş ve oluşturulan maskenin B0 imajına uyumu kontrol edilmiştir. Sonuç olarak yalnızca beyin dokusunun analiz edileceğinden emin olunmuştur (Jenkinson ve ark. 2005).

Daha sonra, FSL içerisindeki FLIRT aracı (FMRIB's Linear Image Registration Tool) ile T2 ve B0 ağırlıklı imajların bağdaştırması yapılmış ve iki imaj aynı düzleme taşınmıştır. Yapısal bağdaştırma, gruplar arasında yapılacak karşılaştırmalarda görüntülerin ortak bir düzlemde değerlendirilmesini sağlar. FLIRT aracı ile uygulanan lineer çakıştıma işleminde, her bir katılımcının B0 ağırlıklı imajı referans imaj seçilerek T2 ağırlıklı görüntüler ile ortak düzleme taşınmıştır. Bu işlemin ardından, ortak düzleme taşınmış B0 ve T2 ağırlıklı imajlar *fslmerge* komutu ile tek bir dosyada birleştirilmiştir (Jenkinson ve Smith, 2001).

Bu işlemten sonra, FSL programındaki “topup” aracı, difüzyon ağırlıklı çekimlerinde meydana gelen hassas bozulmaları (susceptibility induced) ve difüzyon ağırlıklı gradyanların hızla değişmesinden kaynaklı Eddy akımlarını belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Bu işlemde, T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı imajların çekimlerinde kullanılan farklı çekim parametreleri üzerinden, difüzyon ağırlıklı imajlar ile bozulmaların etkilemediği T2 ağırlıklı imajlar arasındaki geometrik uyumsuzluklar ve bozulmalar belirlenmiştir (Andersson ve ark. 2003).

Bir sonraki aşamada, difüzyon ağırlıklı çekimlerde manyetik alan gradyanların (magnetic field gradients) hızlı değişimi sonucu MRG cihazının elektriksel olarak iletken kısımlarında oluşan Eddy akım bozulmaları ve kafa hareketleri sonucu oluşan artefaktlar, FSL yazılımında sunulan Eddy akımları düzeltme aracı kullanılarak düzeltilmiştir. (Şekil 3.1) (Jasper ve ark. 2016).



Şekil 3.1: Eddy akım düzeltme işlemi uygulanmadan önce (sol) ve uygulandıktan sonra (sağ) difüzyon ağırlıklı MR görüntülerindeki değişime ait örnek gösterim

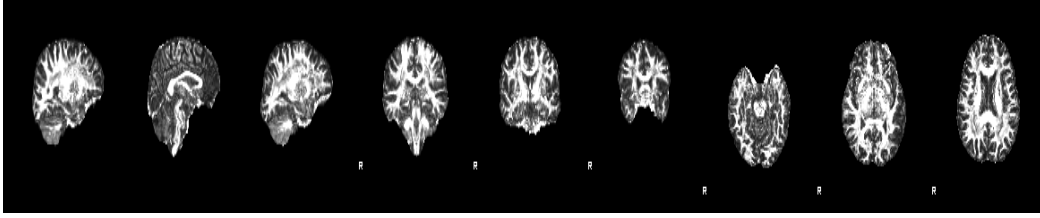
Oklar düzeltmenin gerçekleştiği bölgeleri işaret etmektedir.

Ön analiz aşamaları tamamlandıktan sonra, her bir katılımcı için FA haritalarının oluşturulması işlemi yapılmıştır. FSL difüzyon aracı olan FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox) aracı içerisindeki DTIfit paketi ile her bir vokselle için tensör modeli oluşturulmuştur. Bu işlemde, b vektör ($bvec$) ve b değeri ($bval$) dosyaları kullanılarak her bir vokselin tensör oluşturma işlemi gerçekleştirilmiştir. İşlem sonunda yalnızca katılımcılara ait FA haritaları değil ayrıca özdeğer dosyaları olan $V1$, $V2$, $V3$; özvektör dosyaları olan $L1$, $L2$, $L3$, ortalama difüzyivite dosyası (mean diffusivity-MD), anizotropi mod dosyası (mode of anisotropy-MO) ve difüzyon ağırlıklı olmayan ham T2 ağırlıklı dosya ($S0$) oluşturulmuştur.

3.3.3. Tüm Beyin TBSS Analizi

DTIfit aracı ile tensörlerin belirlenmesi ve difüzyon haritalarının oluşturulmasından sonra TBSS analizi FSL yazılımında belli komutların sırasıyla uygulanması ile yapılmıştır (Smith ve ark. 2006). TBSS analizi 4 aşamadan oluşur. Ön işleme olarak adlandırılan ilk aşama, `tbss_1_preproc` komutu ile çalıştırılmıştır. Bu aşamada, TBSS analizinin yapılacağı dosyalar oluşturulur ve difüzyon tensör işlemi sonucunda elde edilen uç değerleri ortadan kaldırmak için FA imajlarında hafif bir aşındırma işlemi yapılır. Bu işlemin sonunda her imajda olası problemleri kontrol etmek için belli kesitlerden görüntülerin olduğu bir web sayfası oluşturulur; ayrıca bu kesitler slicedir klasörüne kaydedilir (Şekil 3.2). Bu aşamada, üzerinde değişiklik yapılmış FA

haritaları FA adı ile ayrı bir dosyada tutulmuştur ve analizin sonraki aşamalarına bu dosyada devam edilmiştir.

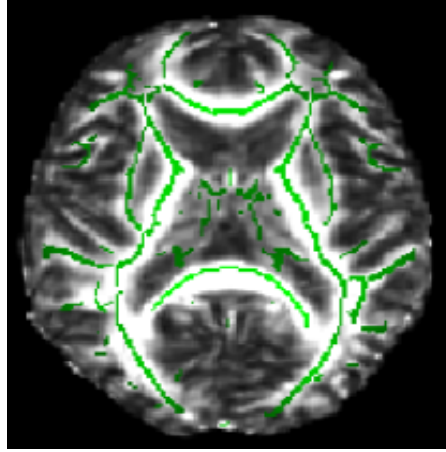


Şekil 3.2: Ön işleme analizi tamamlandıktan sonra örnek bir katılımcının FA imajına ait üç planda gösterilen kesitler

İkinci aşamada, lineer olmayan çakıştırma işlemi *tbss_2_reg -T* komutu ile FA imajlarının 1x1x1 mm standart şablona göre hizalanması yapılmıştır. Çakıştırma işleminin yapılacağı referans imaj olarak çalışmada katılımcıların çekimleri arasından en tipik imaj otomatik olarak seçilebileceği gibi FSL yazılımında sunulan FMRIB58_FA imajı da kullanılabilir. FMRIB58_FA imajı referans olarak kullanıldığında her bir katılımcı için bir kez çakıştırma işlemi yapılır ve bu işlem ile hizalamada genelde iyi sonuç alınır.

TBSS analizinde hizalama işleminin yapıldığı ak madde yolları ortalama iskelete yansıtıldığından yolların genel konumlamasının değişmemesi gerekir. Bu yüzden bu aşamada yapılan çakıştırma işlemi sonraki aşamalarda sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir.

Bir sonraki adımda, *tbss_3_postreg -S* komutunun çalıştırılması ile bir önceki aşamada elde edilen tüm imajlar MNI152 düzlemine lineer olmayan çakıştırma ile taşınmıştır. FA imajlarının ortak bir düzleme taşınmasının ardından tüm imajlar *all_FA* adlı 4D imaj dosyasında birleştirilir ve FA imajlarının ortalaması ile oluşturulan imaj da *mean_FA* dosyasına kaydedilir. Bu aşamada son olarak *mean_FA* dosyası ile iskelet oluşturma işlemi yapılır. Ortak ak madde yollarının merkezlerinin belirlenmesiyle oluşturulan iskelet *mean_FA_skeleton* dosyasında tutulur. Aşağıdaki görselde bu aşamada elde edilmiş ortalama FA imajının üzerine yansıtılmış iskelet imajı verilmiştir (Şekil 3.3) (Smith ve ark. 2006).



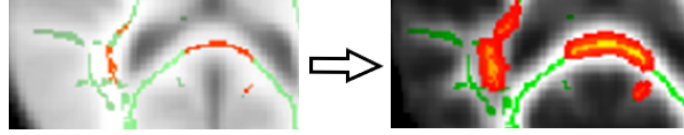
Şekil 3.3: Ortalama FA imajının üzerine yansıtılmış iskelet imajı

TBSS analizinin son aşamasında *tbss_4_prestat* komutu ile katılımcıların hizalama yapılmış FA imajları, iskelet imajına 0,25 olarak belirlenen eşik değeri uygulanarak yansıtılmıştır. İskelete eşik değeri uygulanması katılımcılar arası değişkenliğin fazla olduğu ve hizalama işleminin iyi uygulanmadığı bölgelerin dahil edilmemesini sağlar. Bu aşamada, katılımcıların FA imajları iskelete en yakın yolağın merkezi ile eşleştirilerek yansıtılır (Smith ve ark. 2006). Oluşturulan imaj *all_FA_skeletonized* adıyla kaydedilir.

TBSS analizinin tamamlanmasının ardından, gruplar arası karşılaştırmanın yapılacağı voksel temelli istatistik, FSL yazılımının randomize aracı kullanılarak yapılmıştır (Winkler ve ark 2014). Randomise, nörogörüntüleme verisinde parametrik olmayan permütasyon yöntemiyle belirlenen gruplar arasında istatistiksel analiz yapıldığı araçtır (Nichols ve Holmes, 2002). Analiz için ilk olarak desen matrisi dosyası (*design.mat*) ve kontrast dosyası (*design.con*) oluşturulmuştur. Bu dosyalar ikili grup karşılaştırmasında *design_ttest2* komutu ile yapılabileceği gibi GLM arayüzünde de oluşturulabilir. Oluşturulan desen matrisi ve kontrast dosyaları ve daha önce ortalama FA imajlarından oluşturulmuş iskelet imajı girdileri ile randomize komutu çalıştırılır. Analizde permütasyon sayısı 5000 olarak belirlenmiş olup çoklu karşılaştırmalar için $p < 0,05$ küme seviyesinde TFCE (threshold free cluster enhancement) düzeltmesi kullanıldı.

İstatistik analizler tamamlandıktan sonra, sonuçları görüntülemek için FSL'in görüntüleme aracı FSLeys kullanılmıştır. MNI152 beyin görüntüsünün üzerine önce

iskelet imajı, ardından *tbss_corr_p_tstat1* imajı yansıtılır. Oluşturulan imaja 0,95 eşik değeri uygulanarak p değeri 0,05'ten düşük ve istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşılır. Son olarak *tbss_fill* komutu ile daha önce anlamlı p değeri elde edilen bölgelere kalınlaştırma işlemi uygulanarak bu bölgeler belirginleştirilir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4: Sonuçlara uygulanacak belirginleştirilme işlemine ait temsili görüntü (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide> sayfasından alınmıştır.)

3.3.4. ROI Temelli TBSS Analizi

Tüm beyin TBSS analizinin ardından yürütülen ROI temelli TBSS analizinde, bilateral anterior korona radyata, bilateral singulat girus, bilateral kortikospinal trakt, bilateral eksternal kapsül, korpus kallozum gövde, korpus kallozum genu, korpus kallozum splenium, bilateral superiyor korona radyata, bilateral sagittal stratum, bilateral superiyor longitudinal fasikül ve bilateral uncinat fasikül bölgeleri için ortalama FA değerleri hesaplanıp gruplar arası karşılaştırılmıştır.

ROI temelli TBSS analizinde ilk olarak, ilgi bölgelerine ait maskeler oluşturulmuştur. Johns Hopkins Üniversitesi DTG Ak Madde atlasından alınan ilgi bölgeleri FSL'in *fslmaths* komutu kullanılarak ortalama FA iskelet imajıyla çarpıldı; her bir ilgi bölgesi için ortalama FA iskelet imajı oluşturuldu. Ardından tüm ROI'lerde FSL'in *randomise* komutunu kullanarak JME'li hasta grubu, JME'li hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol grupları arasında ortalama FA değerleri karşılaştırılmıştır. Son olarak, *tbss_fill* komutu ile istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilen bölgelere kalınlaştırma işlemi uygulanarak bu bölgeler belirginleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya 16 fotosensitif JME, 15 fotosensitif olmayan JME olmak üzere 31 JME hastası ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu benzer 41 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş [$t(70) = 0,608, p = 0,122$], cinsiyet [$\chi^2(1) = 0,725, p = 0,394$] ve eğitim durumu [$U(70) = 96,00, p = 0,825$] değişkenleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmadı. Katılımcılara ait demografik bilgiler Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1: Juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol grubuna ait demografik bilgiler

	JME (N = 31)	Sağlıklı (N = 41)	p
	Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	Ortalama $\pm$ SS (Aralık)	
Yaş (Yıl)	30,2 $\pm$ 7,24 (19-55)	31,24 $\pm$ 7,27 (19-50)	0,122 ^a
Cinsiyet (K:E)	19:12	21:20	0,394 ^b
Eğitim Durumu (Yıl)	10,97 $\pm$ 4,28 (2-17)	13,26 $\pm$ 4,22 (5-22)	0,825 ^c

JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, SK: Sağlıklı kontrol, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, ^aBağımsız gruplar için *t* testi, ^bPearson ki-kare testi, ^cMann-Whitney U Testi.

Fotosensitif JME, fotosensitif olmayan JME ve sağlıklı kontrol grupları arasında klinik ve demografik veriler açısından bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan analizlerin sonuçları Tablo 4.2’de gösterilmektedir. Grup karşılaştırmalarında, yaş [$F(2) = 1,920, p = 0,159$], cinsiyet [$\chi^2(2) = 3,242, p = 0,198$], eğitim düzeyleri [$H(2) = 2,620, p = 0,316$], nöbet başlangıç yaşı [$U(29) = 118,50, p = 0,742$], nöbet süresi [$t(29) = 1,184, p = 0,246$] aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 4.2: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi, fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarına ait demografik ve klinik bilgiler

	JME-FS (N = 16)	JME-NFS (N = 15)	SK (N = 41)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	p
	(Aralık)	(Aralık)	(Aralık)	
Yaş (Yıl)	26,50 $\pm$ 6,98 (16-42)	29,47 $\pm$ 10,69 (18-54)	32,17 $\pm$ 7,36 (16-46)	0,159 ^a
Cinsiyet (K:E)	12:4	7:8	21:20	0,198 ^b
Eğitim (Yıl)	10,88 $\pm$ 4,60 (2-16)	10,96 $\pm$ 4,14 (5-17)	13,26 $\pm$ 4,22 (5-22)	0,316 ^c
Nöbet				
Başlangıç Yaşı (Yıl)	15 $\pm$ 4,60 (10-26)	14,17 $\pm$ 4,9 (6-18)	-	0,742 ^d
Nöbet Süresi	12,06 $\pm$ 6,59 (1-27)	16,31 $\pm$ 12,81 (3-40)	-	0,246 ^e

JME-FS: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi, JME-NFS: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi, SK: Sağlıklı kontrol, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, ^aTek yönlü varyans analizi (ANOVA), ^bPearson ki-kare testi, ^cKruskal-Wallis testi, ^dMann-Whitney U testi, ^eBağımsız gruplar için t testi.

4.2. Tüm Beyin TBSS Analizi Bulguları

Tüm beyin TBSS analizi sonucunda JME’li hasta grubu (n = 31) ve sağlıklı kontrol grubu (n = 41) arasında parametrik olmayan yaklaşımla gerçekleştirilen yolak temelli karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı FA farklılığı gösteren ak madde bölgesi bulunmamıştır (p>0,05).

Ayrıca fotosensitif JME (n = 16) ve fotosensitif olmayan JME (n = 15) grup kontrastlarında ve bu alt grupların sağlıklı kontrol grubu ile olan kontrastlarında da anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Tablo 4.3’te her vokselle için hesaplanan ve ortalama iskelete yansıtılan FA değerlerinin tüm iskelet ortalaması her grup için standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Tablo 4.3: Sağlıklı kontrol, juvenil miyoklonik epilepsi, fotosensitif ve fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi gruplarının tüm beyin ortalama fraksiyonel anizotropi ve standart sapma değerleri

	SK (N = 41) Ortalama $\pm$ SS	JME (N = 31) Ortalama $\pm$ SS	JME-FS (N = 16) Ortalama $\pm$ SS	JME-NFS (N = 15) Ortalama $\pm$ SS
FA	0,494 $\pm$ 0,02	0,495 $\pm$ 0,01	0,490 $\pm$ 0,01	0,498 $\pm$ 0,01

FA: fraksiyonel anizotropi, JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, JME-FS: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi, JME-NFS: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi, SK: Sağlıklı kontrol, SS: Standart sapma.

4.3. ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları

4.3.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Sağlıklı Kontrol Gruplarında ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları

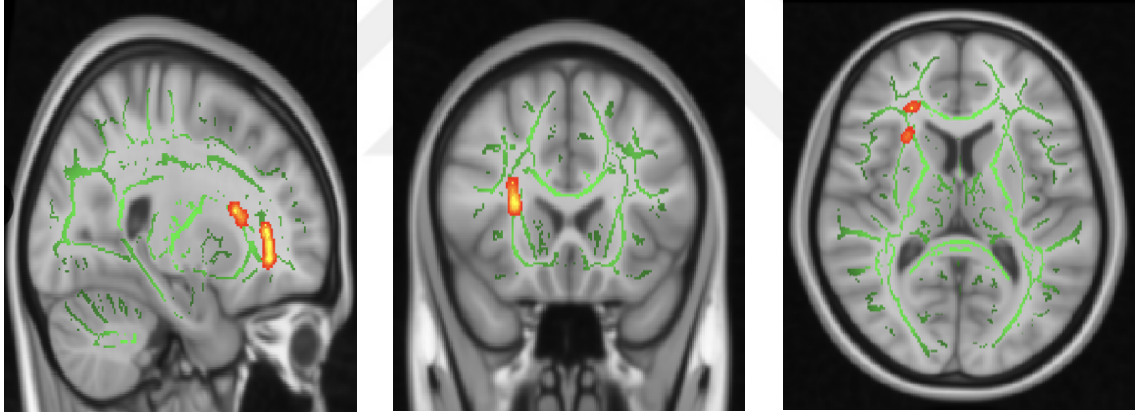
Tüm beyin TBSS analizinin ardından yürütülen ROI temelli TBSS analizinde, bilateral anterior korona radyata, bilateral singulat girus, bilateral kortikospinal trakt, bilateral eksternal kapsül, korpus kallozum gövde, korpus kallozum genu, korpus kallozum splenium, bilateral superiyor korona radyata, bilateral sagittal stratum, bilateral superiyor longitudinal fasikül ve bilateral unsinat fasikül bölgeleri için ortalama FA değerleri hesaplanıp gruplar arası karşılaştırılmıştır.

JME hasta grubu ve sağlıklı kontrol gruplarında yürütülen ROI temelli TBSS analizi sonucunda, sağ anterior korona radyata ve sol kortikospinal trakt bölgelerinde anlamlı FA farklılığı gözlenmiştir; JME hasta grubunun FA değerleri sağlıklı kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Diğer ROI'ler için istatistiksel olarak anlamlı FA farklılığı gösteren ak madde bölgesi bulunmamıştır ($p > 0,05$). JME hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ROI temelli TBSS analizi sonuçlarına ait detaylı bilgi Tablo 4.4'te verilmiştir. Ayrıca Şekil 4.1 ve Şekil 4.2'de anlamlı olarak yüksek FA değerleri gösteren alanlar belirginleştirilerek MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerine yansıtılmıştır.

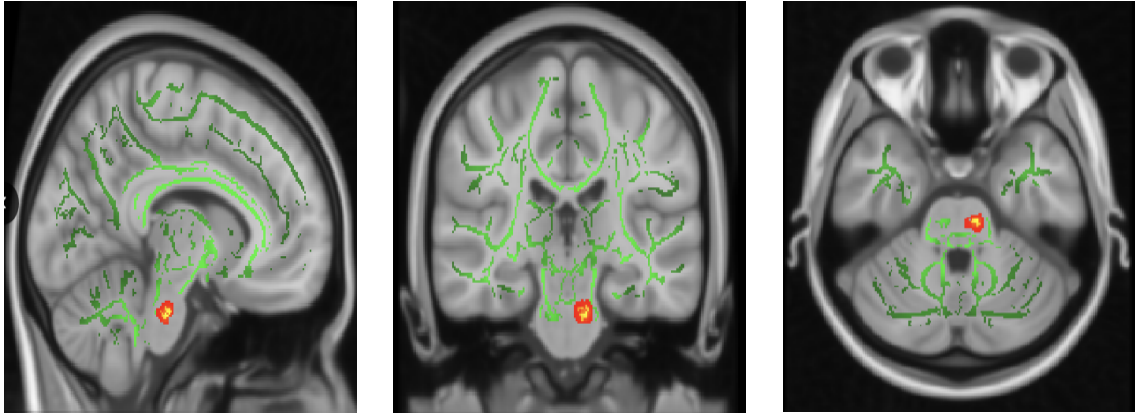
Tablo 4.4: Juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarında voksel bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

Kontrast	Ak Madde Bölge Adı	Küme İndeksi	Voksel Boyutu	Tepe Koordinatı (x y z)	p ^a
JME> SK	Sağ anterior korona radyata	1	49	64 144 88	<0,05
JME> SK	Sağ anterior korona radyata	2	71	68 163 68	<0,05
JME> SK	Sol kortikospinal trakt	3	41	99 100 41	<0,05

a: Çoklu karşılaştırmalar için küme seviyesinde TFCE düzeltilmiş $p < 0,05$, JME: Juvenil miyoklonik epilepsi, ROI: region of interest, SK: Sağlıklı kontrol.



Şekil 4.1: Juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sağ anterior korona radyata bölgesinde anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi



Şekil 4.2: Juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sol kortikospinal trakt bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi

4.3.2. Fotosensitif Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları

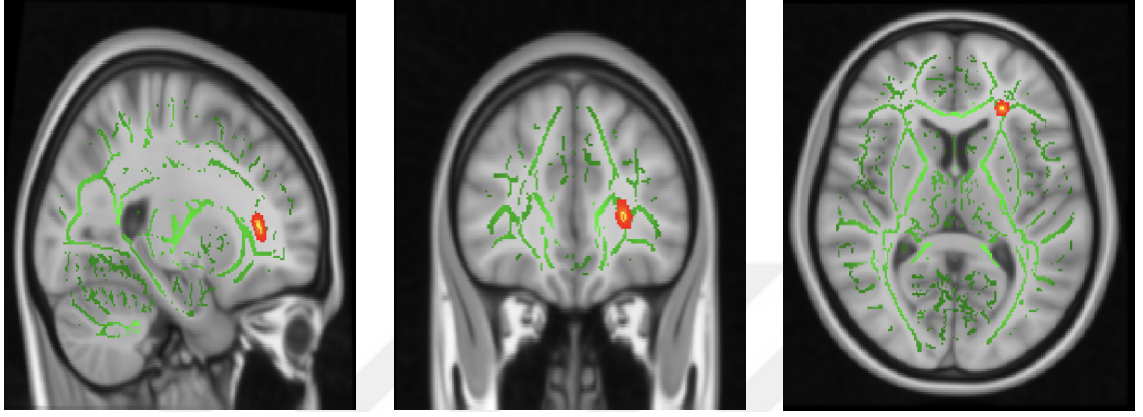
Fotosensitif JME hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı ROI temelli TBSS analizi sonucunda, sol anterior korona radyata ve sağ anterior korona radyata bölgelerinde JME-FS hasta grubunun FA değerleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer ROI'ler için istatistiksel olarak anlamlı FA farklılığı gösteren ak madde bölgesi bulunmamıştır ($p>0,05$). JME-FS hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ROI temelli TBSS analizi sonuçlarına ait detaylı bilgi Tablo 4.5'te verilmiştir. Ayrıca Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te anlamlı olarak yüksek FA değerleri gösteren alanlar belirginleştirilerek MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerine yansıtılmıştır.

Tablo 4.5: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarında voksel bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

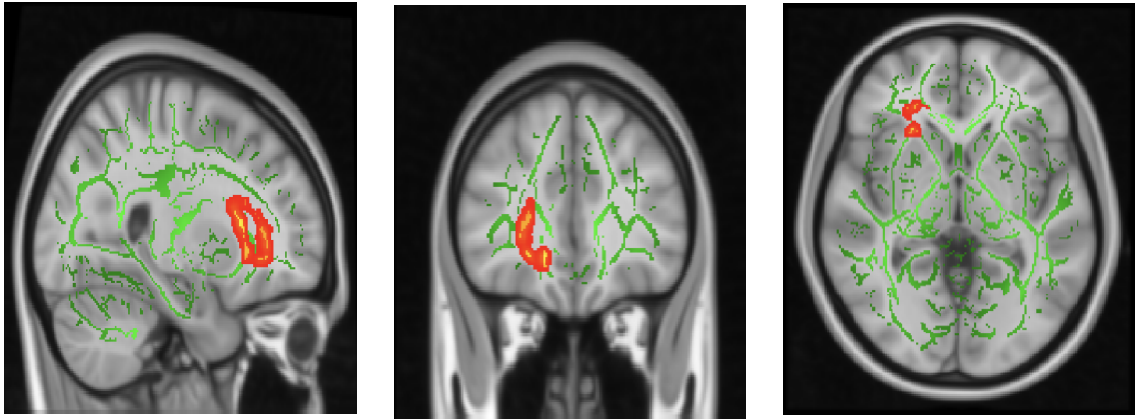
Kontrast	Ak Madde Bölge Adı	Küme İndeksi	Voksel Boyutu	Tepe Koordinatı (x y z)	p^a
JME-FS> SK	Sol anterior korona radyata	1	20	114 160 80	$<0,05$

JME-FS> SK	Sağ anteriör korona radyata	2	501	65 161 79	<0,05
------------	--------------------------------	---	-----	-----------	-------

a: Çoklu karşılaştırmalar için küme seviyesinde TFCE düzeltilmiş $p<0,05$, JME-FS: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi, SK: Sağlıklı kontrol.



Şekil 4.3: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sol anteriör korona radyata bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi



Şekil 4.4: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sağ anteriör korona radyata bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi

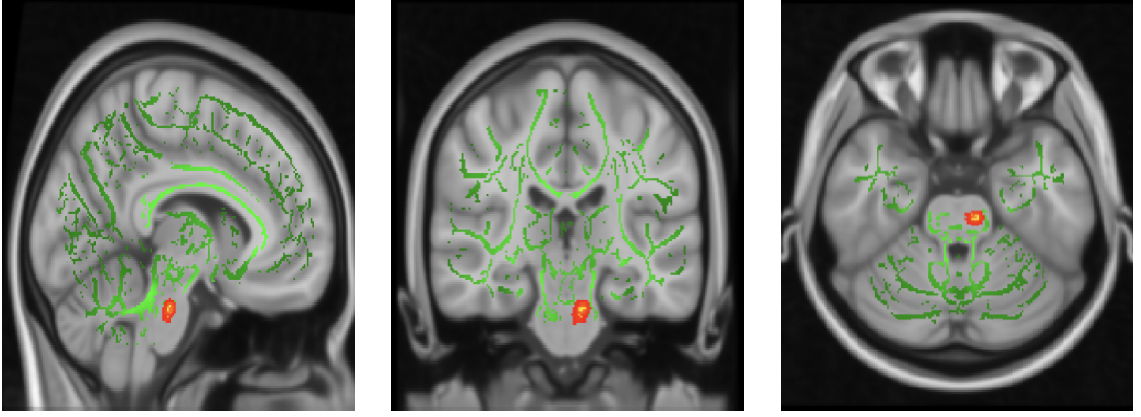
4.3.3. Fotosensitif Olmayan Juvenil Miyoklonik Epilepsi ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları

Fotosensitif olmayan JME hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı ROI temelli TBSS analizi sonucunda JME-NFS hasta grubunun bilateral kortikospinal trakt FA değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer ROI'ler için istatistiksel olarak anlamlı FA farklılığı gösteren ak madde bölgesi bulunmamıştır ($p>0,05$). JME-NFS hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ROI temelli TBSS analizi sonuçlarına ait detaylı bilgi Tablo 4.6'da verilmiştir. Ayrıca Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da anlamlı olarak yüksek FA değerleri gösteren alanlar belirginleştirilerek MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerine yansıtılmıştır.

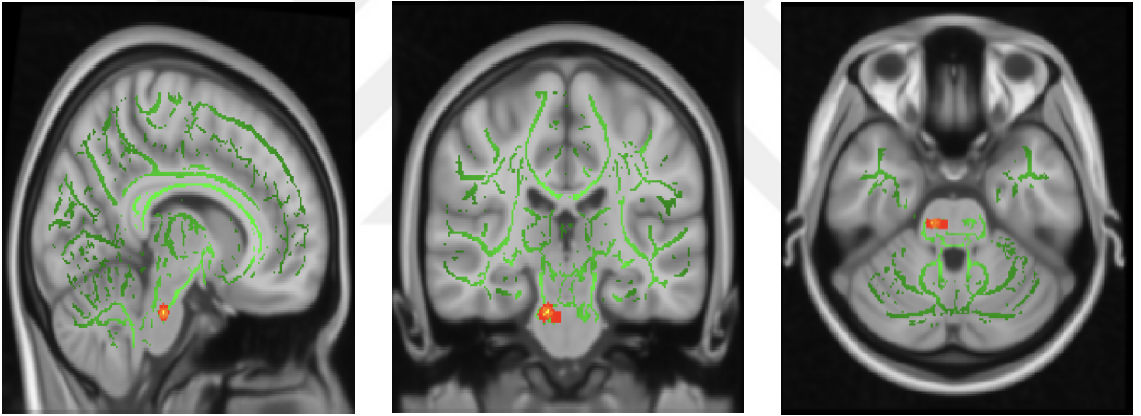
Tablo 4.6: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi ve sağlıklı kontrol gruplarında voksel bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

Kontrast	Ak Madde Bölge Adı	Küme İndeksi	Voksel Boyutu	Tepe Koordinatı (x y z)	p ^a
JME-NFS> SK	Sol kortikospinal trakt	1	6	95 100 42	<0,05
JME-NFS> SK	Sol kortikospinal trakt	2	14	97 102 46	<0,05
JME-NFS> SK	Sağ kortikospinal trakt	3	1	84 100 42	<0,05
JME-NFS> SK	Sağ kortikospinal trakt	4	4	80 101 44	<0,05

a: Çoklu karşılaştırmalar için küme seviyesinde TFCE düzeltilmiş $p<0,05$, JME-NFS: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi, SK: Sağlıklı kontrol.



Şekil 4.5: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sol kortikospinal trakt bölgesinde anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi



Şekil 4.6: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre sağ kortikospinal trakt bölgesinde anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi

4.3.4. Fotosensitif ve Fotosensitif Olmayan Juvenil Miyoklonik Epilepsi Gruplarının ROI Temelli TBSS Analizi Bulguları

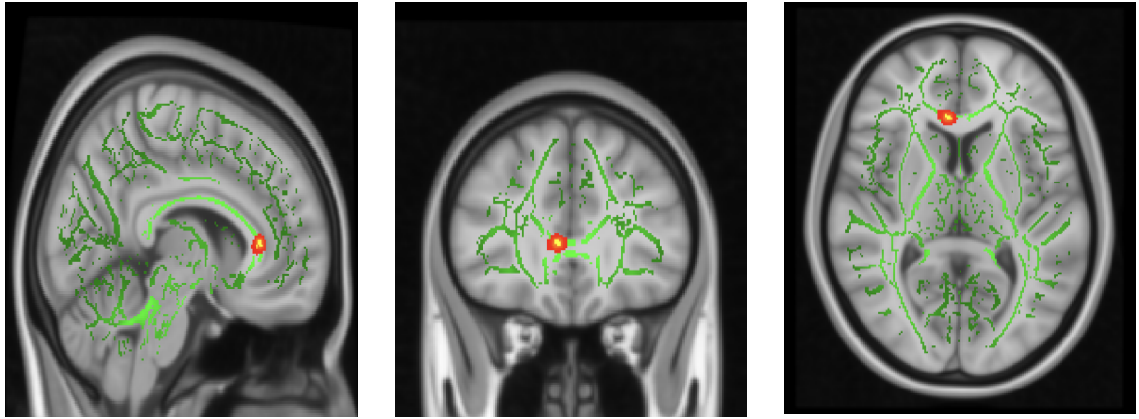
Fotosensitif ve fotosensitif olmayan JME gruplarında yürütülen ROI temelli TBSS analizi sonucunda, korpus kallozum genu bölgesinde anlamlı FA farklılığı gözlenmiştir; fotosensitif JME hasta grubunun FA değerleri fotosensitif olmayan JME hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Diğer ROI'ler için istatistiksel olarak anlamlı FA farklılığı gösteren ak madde bölgesi bulunmamıştır ($p>0,05$). Fotosensitif hasta grubu ve fotosensitif olmayan hasta grubunun ROI temelli TBSS analizi sonuçlarına ait detaylı bilgi Tablo 4.7'de verilmiştir. Şekil 4.7'de de anlamlı olarak yüksek FA değerleri gösteren alanlar belirginleştirilerek MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerine yansıtılmıştır.

Tablo 4.7: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi ve fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi gruplarında voksel bazında ROI temelli TBSS analiz sonuçları

Kontrast	Ak Madde Bölge Adı	Küme İndeksi	Voksel Boyutu	Tepe Koordinatı (x y z)	p^a
JME-FS> JME-NFS	Korpus Kallozum Genu	1	18	83 157 80	<0,05

a: Çoklu karşılaştırmalar için küme seviyesinde TFCE düzeltilmiş $p<0,05$, JME-FS: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi, JME-NFS: Fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi.



Şekil 4.7: Fotosensitif juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubunda fotosensitif olmayan juvenil miyoklonik epilepsi hasta grubuna göre korpus kallozum genu bölgesinde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek FA değerini gösteren alanların MNI FMRIB58 FA (1mm) şablonu ve ortalama FA iskeleti üzerinde sagittal, koronal ve aksiyal planda gösterimi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, tüm JME hasta grubu, fotosensitif olan ve olmayan JME hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol grupları arasında ak madde farklılıkları, DTG verilerinin analiz yöntemlerinden biri olan ana ak madde yolaklarının incelendiği “yolak temelli uzamsal istatistik metodu” kullanılarak araştırılmıştır.

Çalışmada ilk olarak, tüm JME hastalarından ve sağlıklı kontrollerden oluşan grupların ak madde değişimleri tüm beyin TBSS analizi ile karşılaştırılmıştır. Ardından sağlıklı kontrol grubu ve JME alt grupları için yine tüm beyin TBSS analizi yürütülmüştür. Tüm beyin TBSS analizlerinde, tüm JME hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında, ayrıca JME’nin fotosensitif olan ve olmayan alt gruplarının kontrastlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tüm beyin TBSS analizi ile gruplar arası anlamlı bir farkın elde edilememesi sonucu, daha önce JME’lilerde yapılan DTG çalışmalarında patofizyolojide rol alabileceği ileri sürülen tohum bölgeleri seçilerek sağlıklı kontrol grubu ve hasta gruplarının ak madde değişimleri belirlenen sınırlı alan içerisinde ROI temelli TBSS analizi yürütülmüştür (Domin ve ark. 2018, Focke ve ark. 2014, Kim ve ark. 2012, Kim ve ark. 2015). JME hastalığında ak madde değişimlerinin incelendiği çalışmalarda çoğunlukla tüm beyin TBSS, traktografi ya da ROI temelli analizler tercih edilmiştir (Domin ve ark. 2018; Focke ve ark. 2014; Gilsoul ve ark. 2019; Groppa ve ark. 2012; Kim ve ark. 2015; O’Muircheartaigh ve ark. 2012). Tüm beyin TBSS analizinin yanında bizim çalışmamızda olduğu gibi ROI temelli TBSS analizinin de yürütülmesi, istatistiksel olarak daha dar bir alanın incelenmesine ve belli yolaklara yoğunlaşılmasına olanak sağlaması açısından önemlidir. Çalışmamızda ROI temelli TBSS analizlerinde FA değerleri açısından şu anlamlı farklılıklar izlendi; i) hasta grubunda sağ anterior korona radyata ve sol kortikospinal traktın FA değerleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmıştı ii) fotosensitif JME grubunda bilateral anterior korona radyatanın FA değerleri sağlıklı kontrollere göre artmışken, korpus kallozum genusunun FA değerleri fotosensitif olmayan JME’lilere kıyasla artmıştı iii) fotosensitif olmayan JME grubunda bilateral kortikospinal traktın FA değerleri sağlıklı kontrollere kıyasla artmıştı. Elde ettiğimiz bulgular, bu alanda daha önce literatürde bildirilenlerin ışığında tartışılacaktır.

5.1. Hasta Grubu ile Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırması

İdiopatik/genetik jeneralize epilepsilerin etyopatogenezinde talamokortikal bağlantıların rolü günümüze kadar farklı modalitelerin de kullanıldığı birçok çalışmayla ortaya koyulmuştur (Moeller ve ark. 2007; Anderson ve Hamandi, 2011; Holmes ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda saptadığımız gibi talamokortikal ak maddenin mikroyapısallığında bozulmanın varlığına da dikkat çekilmiştir (Deppe ve ark. 2008, Domin ve ark. 2018, Ekmekci ve ark. 2016, Focke ve ark. 2014, Groppa ve ark. 2012, Keller ve ark. 2011, Kim ve ark. 2012, Kim ve ark. 2015, Liu ve ark. 2011 Pulshipher ve ark. 2009).

Juvenil miyoklonik epilepsi hasta alt grupları ve sağlıklı kontrol grubunun ak madde yapısında meydana gelen mikroyapısal değişikliklerin araştırıldığı çalışmalarda sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. Örneğin von Podewils ve arkadaşları (2015) ROI temelli traktografi analizi ile JME'lilerde sağlıklı kontrollere kıyasla lateral genikulat nükleusun FA değerlerinde azalma olduğunu, Keller ve arkadaşları (2011) ise putamen FA değerlerinde artma ile talamokortikal FA değerlerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Diğer taraftan, Vuillemoz ve arkadaşları (2011) probabilistik traktografi ile suplemer motor alanın FA değerlerinde azalma olduğunu saptamışlardır. Deppe ve arkadaşları (2008) da anterior internal kapsül FA değerlerinde azalma saptamışlardır ki burası talamus anterior ve medyal çekirdeklerini frontal lob ile bağlayan anterior talamik radyasyondur. Yakın zamanda, TBSS ile yapılan başka bir DTG çalışmasında ise longitudinal fasikül, kortikospinal trakt, anterior ve posterior talamik radyasyonlar, korona radyata, korpus kallozum, singulat girus ve eksternal kapsül bölgelerindeki FA değerlerinde azalma olduğu ortaya koyulmuştur. (Domin ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda ise; tüm JME grubunda sağ anterior korona radyata ve sol kortikospinal traktın FA değerleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulundu. Anterior korona radyata limbik-talamo-kortikal devrede yer alır ve internal kapsülden prefrontal korteksi de içeren kortikal yapılara uzanan talamik radyasyonlar içerir (Catani ve ark. 2002, Wakana ve ark. 2004). Kortikospinal trakt ise serebral korteksten omuriliğe uzanan motor bir ak madde yolağıdır. Kortekste başlıca primer motor korteks, premotor korteks, suplemer motor alan, hatta somatosensoriyel korteks, parietal lob ve singulat girustan kaynaklanan bu yolak internal kapsülün posteriorundan geçerek beyin sapına, oradan da omuriliğe uzanır (Welnarz ve ark. 2017). JME olgularında ana motor fenomen

olarak izlenen omuzlarda baskın miyoklonik nöbetler, tüm diğer motor eylemler gibi bu ana ak madde yollarıyla ilişkili olarak gerçekleşmektedir. Bu kadar yaygın bağlantıları olan bu iki yolda saptadığımız mikroyapısal seviyedeki anormallikler yukarıda bahsi geçen çalışmalarda da işaret edilen anatomik bölgelerle paralellik göstermektedir.

Juvenil miyoklonik epilepsi sendromunun patogeneğinde ak madde değişimlerini araştıran çalışmalarda, talamokortikal yollar, bilateral anterior ve superior korona radyata, kortikospinal trakt, korpus kallozum, frontal ve motor alanlara ait ak madde yollarında değişimlerin meydana geldiği saptanmış ve JME'nin başlıca talamofrontal bağlantılarıdaki hasar ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Deppe ve ark. 2008; Domin ve ark. 2018; Focke ve ark. 2014; Gilsoul ve ark. 2019; Kim ve ark. 2015; O'Muirheartaigh ve ark. 2012). Sonuç olarak, JME hastalarının çeşitli analiz yöntemlerinin kullanıldığı DTG çalışmalarında ak madde yolları bütünlüğünde bozulmaların olduğu ve kortikal organizasyonda değişimlerin olduğu gösterilmiştir (Ekmekci ve ark. 2016, Focke ve ark. 2014, Kim ve ark. 2015, Liu ve ark. 2011). Diğer taraftan, JME hastalarının nöropsikolojik değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalarda, özellikle dikkat, bellek, öğrenme, sözel akıcılık ve yürütücü işlevler gibi başlıca frontal lobun fonksiyonlarına yönelik testlerde, JME'lilerde sağlıklılara göre test performansları daha düşük bulunmuştur ve bu çalışmalarda elde edilen bulgular JME'lilerde gösterilmiş olan frontal ve talamofrontal ak madde yollarındaki yapısal değişimlerle ilişkilendirilmiştir (Devinsky ve ark. 1997, Sönmez ve ark. 2004, Piazzini ve ark. 2008, O'Muirheartaigh ve ark. 2011, Kim ve ark. 2012, Knake ve ark. 2017). Biz bu çalışmada her ne kadar nöropsikolojik testler ile bilişsel fonksiyonları değerlendirmemiş olsak da talamofrontal bağlantılarda saptadığımız bu ak madde değişimleri JME'lilerde zaten bilinen interiktal bilişsel fonksiyon kayıplarının nörogörüntüsel korelasyonunu destekler niteliktedir.

Difüzyon parametrelerinden FA değerindeki düşme, ak madde yollarında aksonal haraplanma ve ak madde bütünlüğünün bozulması ile açıklanmaktadır (Kim ve ark. 2012). Epilepsi gibi nörodejeneratif bozukluklar genellikle, birincil ak madde dejenerasyonu, demiyelinizasyon, azalmış gliosis veya gri madde kaybının bir sonucu olarak ana yollarda aksonal hasara atfedilen azalmış FA ile ilişkilendirilmiştir (Concha ve ark. 2006; Assaf 2008; Kim ve ark. 2012). Ancak tüm beyin TBSS analizi ve ROI temelli TBSS analizlerinde FA değerlerinde artış gözlenmiş olması da kritik bir bulgudur.

Örneğin travmatik beyin hasarının sıçan modelinin birleştirilmiş difüzyon tensörü ve histoloji temelli çalışması, kortikal bölgelerde FA'daki artışın gliosis ile korele olduğunu göstermiştir (Budde ve ark. 2011). FA'nın aksonal paket yoğunluğu ile daha fazla ve miyelinasyon ile daha az ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Winston 2012). Diğer taraftan çeşitli elektrofizyolojik yöntemlerle daha önce yapılan çalışmalarda JME hastalarının iskelet kasının temel anatomik ve fonksiyonel ünitesi olan ve spinal motor nöronlar tarafından innerve edilen motor ünitelerinin motor ünite sayısı tahmini yöntemi kullanılarak sağlıklı bireylerden daha fazla olduğu bulunmuştur (Ertekin ve ark. 1994; Ertaş ve ark. 1997; Göker ve ark. 2010). Bu bulgular çeşitli çalışmalarla desteklenerek JME hastalarının akson sayımlarında sağlıklı bireylere kıyasla daha az sayıda ancak dev motor nöronların varlığı saptandığı şeklinde yorumlanmıştır (Altındağ ve ark. 2007). Diğer taraftan, başka çalışmalarda dev motor nöronların, dağılım alanlarında anlamlı bir değişime neden olmadığı, JME'lilerde lif yoğunluğunun ve kalınlığının normal düzeyde gözlemlendiği de bildirilmiştir (Ertaş ve ark. 1997; Göker ve ark. 2010). JME hasta grubunda genetik olarak motor nöron düzeyinde yapısal farklılıkların olması, bu dev motor nöronlara bağlı kortikal uzanımlarda aksonal haraplanma ve ak madde bütünlüğünün bozulması hakkında yapılacak çıkarımları da zorlaştırmaktadır.

Epilepsi patogeneziinde ak madde değişimlerinin incelendiği çalışmalarda FA değerlerinin azalması şeklindeki bulguların yanı sıra FA değerlerinin yükseldiği yönünde çalışmamıza benzer bulgular da mevcuttur. Örneğin, JME olgularını da içeren GJE'lilerde yapılan bir çalışmada bilateral kaudat çekirdeğin FA değerlerinin sağlıklı bireylere göre arttığı bildirilmiştir (Luo ve ark. 2011). Bu yüzden FA değerindeki düşmenin, membran ve miyelin bütünlüğü, ağ yoğunluğunun bozulmasından kaynaklanan ak madde yolaklarında oluşan mikroyapısal hasarlanmayı yansıttığı ileri sürülmüş olsa da JME'de saptanan bulgular ve farklılıklar dikkatle yorumlanmalıdır. Bizim çalışmamızda ROI temelli TBSS analizlerinde saptadığımız gibi FA değerlerindeki artış da ak madde bütünlüğünde farklı tipte bozulmayı yansıtır olabilir ve genetik kökenli bir epilepsi süreci olan JME patogenezi açısından anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

5.2. Fotosensitif Juvenil Miyoklonik Epilepsi, Fotosensitif Olmayan Juvenil Miyoklonik Epilepsi Alt Grupları ve Sağlıklı Kontrollerin Karşılaştırılması

Fotosensitif olan ve olmayan juvenil miyoklonik epilepsililerden oluşan alt grupların birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı az sayıdaki DTG çalışmalarında bazı ak madde değişimleri olduğu bildirilmiştir (Du ve ark. 2014; Von Podewils ve ark. 2015; Focke ve ark. 2014).

Du ve arkadaşlarının fotosensitif JME'liler ve sağlıklı bireyler ile yaptıkları DTG çalışmasında tüm beyin TBSS analizi ile korpus kallozum bölgesinin FA değerinde fotosensitif JME'lilerde azalma olduğu saptanmıştır (Du ve ark. 2014). Diğer taraftan Domin ve arkadaşlarının (2018) fotosensitif olan ve olmayan JME'lilerde yaptıkları tüm beyin TBSS analizinde grupların FA değerlerinde farklılık gözlenmemiştir (Domin ve ark. 2018). Biz ise fotosensitif ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama FA değerlerini tüm beyin TBSS yöntemi ile karşılaştırdığımızda gruplar arasında anlamlı bir fark elde edemedik. Ancak TBSS analizini daha kısıtlı alanlara odaklanarak yürüttüğümüz ROI temelli TBSS analizlerinde bilateral anterior korona radyata traktlarında ortalama FA değerleri fotosensitif JME grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Ek olarak fotosensitiflerin korpus kallozum genusunun FA değerlerinin fotosensitif olmayanlara kıyasla artmış olduğunu izledik.

Öte yandan von Podewils ve arkadaşlarının belirli ROI'leri seçerek yürüttükleri traktografi analizinde fotosensitif JME'lilerde, fotosensitif olmayanlar ve sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla, asendan retiküler aktivasyon sistemi ve ventromediyal talamus bölgelerinde artan FA değerleri elde edilirken, internal kapsül genusunun FA değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır (von Podewils ve ark. 2015). Bununla beraber, yukarıda da bahsi geçtiği gibi tüm JME grubunda lateral genikülat nükleusun FA değerlerinin azaldığını bildirmişlerdir (von Podewils ve ark. 2015). JME ve fotosensitivite patogenezinde lateral genikülat korteks, ARAS ve talamokortikal bağlantıların ışıkla tetiklenme ve uyanma sonrası görülen nöbetler açısından kritik bölgeler olduğunu söyleyerek bu alanlarda buldukları mikroyapısal değişikliklerin hem JME'de hem de fotosensitif olan ve olmayan alt grupların elektroklinik özelliklerini açıklar nitelikte olduğunu ileri sürmüşlerdir (von Podewils ve ark. 2015). JME'de ARAS'ın patogenezdaki rolüne işaret eden bir diğer araştırma ise bizim DTG çalışmamızın da öncülü olan yakın zamanda laboratuvarımızda yapılmış olan fMRG çalışmasıdır. Bu çalışmada, tüm JME grubunda mezensefalik retiküler formasyonun

bilateral parasingulat girus ve anterior singulat korteks ile, fotosensitif JME alt grubunda ise lokus seruleusun primer görsel alanlar ile olan bağlantısallığında artma olduğu ortaya koyulmuştur (Ur Özçelik ve ark. 2021).

Korpus kallozumun genu bölgesi prefrontal, premotor ve suplemer motor alanları birbirine bağlayan interhemisferik komissural liflerden biridir (Park ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda JME alt grupları arasında genu bölgesinde anlamlı farkın bulunmuş olması JME’de frontal yolaklarda mikroyapısal ak madde değişimini yansıtan bir bulgu olup özellikle fotosensitiflerde saptanmış olması FPY’nin her iki hemisfer arasında propagasyonunun önlenememesi ile ilişkili olabilir.

Fotosensitif olmayan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama FA değerleri karşılaştırıldığında tüm beyin TBSS analizinde anlamlı bir fark oluşmadı. Ancak ROI temelli TBSS analizinin sonucunda bilateral kortikospinal traktlarda fotosensitif olmayan hasta grubun ortalama FA değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre artış gösterdi. von Podewils ve arkadaşlarının DTG çalışmasında ise ROI analizlerinde fotosensitif olmayan JME’liler ile sağlıklı kontroller arasında FA değerleri açısından fark bildirilmemiştir (von Podewils ve ark. 2015). Diğer taraftan JME’nin alt gruplara ayrılmadığı heterojen gruplarla yapılan çalışmalarda kortikospinal trakt JME’lilerde FA değişimlerinin gözlemlendiği bir bölgedir (Focke ve ark. 2014, Domin ve ark. 2018). Kortikospinal traktlarda elde edilen FA değerindeki bu değişimler fotosensitif olmayan hasta grubunun fotosensitif gruptan yapısal olarak ayrıştığını da göstermektedir. Daha geniş sayıda ve çalışmamızda olduğu gibi homojen olarak ayrıştırılabilen hasta alt gruplarıyla yapılacak olan JME çalışmaları epileptogenez açısından daha ileri bilgiler elde etmemize yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri analiz edilen hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının katılımcı sayısının literatüre benzer olmakla birlikte düşük olmasıdır. Özellikle fotosensitif olan ve olmayan JME hasta gruplarının katılımcı sayısının artırılması, istatistiksel analizlerin duyarlılığını artırması ve bu hasta alt gruplarında elde edilebilecek sonuçlar açısından yararlı olabilir. Ayrıca, katılımcılara ait ortalama FA değerleri, tüm beyin TBSS analizi ve ROI temelli TBSS analizlerinde her bir katılımcı için incelenmiş olup ortalama FA değerlerinin normal aralıklar içerisinde olduğu görülmüş, katılımcıların ortalama FA değerlerinde uç değerlere rastlanmamıştır. Çalışmada göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktör de JME olgu grubunun çalışma boyunca etik açıdan gerekli bulunduğu için antiepileptik ilaç tedavisine devam

etmiş olmasıdır. Ayrıca hastaların nöbet sıklıklarının ve sürelerinin farklı olması da farklı sonuçlara yol açabileceğinden çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Sonuç olarak, JME olgularında fotosensitivite ile ilişkili FA değerlerinin farklılığı, literatürdeki bulgular gibi çeşitlilik göstermiştir. Bu çalışmada JME ve sağlıklı kontrol gruplarında hem tüm beyin TBSS analizi hem de ROI temelli TBSS analizi olmak üzere iki analiz yöntemini birlikte kullandık. Ayrıca görece az sayıda fotosensitif olan ve olmayan JME'lileri kıyaslayan DTG çalışmasının olduğu göz önüne alındığında; iyi ayrıştırılmış JME alt gruplarının ROI temelli TBSS ile incelenmesiyle literatüre katkı sağladık. Elde ettiğimiz bulgular sonucunda, sonraki çalışmalarda korpus kallozum ve özellikle ışık ile tetiklenen JME'li hastalarda sabah uyanma sonrası miyoklonilere sebep olan görsel korteksten motor kortekse iletimin sağlandığı yollara yoğunlaşılması fotosensitivite mekanizmasına dair önemli katkılar sunabilir.

KAYNAKÇA

1. Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, **4**(3), 316-329.
2. Andersson, J. L., Skare, S., & Ashburner, J. (2003). How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, **20**(2), 870-888.
3. Andersson, J. L., & Sotiropoulos, S. N. (2016). An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage*, **125**, 1063-1078.
4. Anderson, J. ve Hamandi, K. (2011). Understanding juvenile myoclonic epilepsy: contributions from neuroimaging. *Epilepsy Research*, **94**(3), 127-137.
5. Appleton, R., Beirne, M., & Acomb, B. (2000). Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, **9**(2), 108-111.
6. Assaf, Y. (2008). Can we use diffusion MRI as a bio-marker of neurodegenerative processes? *Bioessays*, **30**(11-12), 1235-1245.
7. Atalar, A. Ç., Şirin, N. G., Bebek, N., & Baykan, B. (2021). Predictors of successful valproate withdrawal in women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **119**, 107980.
8. Auvin, S. (2008). Treatment of juvenile myoclonic epilepsy, *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **14**(3), 227-233.
9. Baykan, B., Martínez-Juárez, I. E., Altindag, E. A., Camfield, C. S., & Camfield, P. R. (2013). Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **28**, S18-S24.
10. Baykan, B. & Wolf, P. (2017). Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: a focused review. *Seizure*, **49**, 36-41.
11. Baysal, L., Bebek, N., & Baykan, B. (2014). Fotosensitivite ve Refleks Epilepsiler. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*, **20**.
12. Binnie, C. D. (2004). Evidence of reflex epilepsy on functional systems in the brain and “generalised” epilepsy. *Reflex epilepsies: Progress in Understanding*, **19**, 7-14.

13. Brahme, A. (2014). *Comprehensive Biomedical Physics*. Newnes.
14. Budde, M. D., Janes, L., Gold, E., Turtzo, L. C., & Frank, J. A. (2011). The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections. *Brain*, **134**(8), 2248-2260.
15. Camfield, C. S., Striano, P., & Camfield, P. R. (2013). Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **28**, S15-S17.
16. Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., & Jones, D. K. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, **17**(1), 77-94.
17. Concha, L., Gross, D. W., Wheatley, B. M., & Beaulieu, C. (2006). Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage*, **32**(3), 1090-1099.
18. Covanis, A. (2005). Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, **46**, 67-72.
19. Delgado-Escueta, A. V., & Enrile-Bacsal, F. E. (1984). Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*, **34**(3), 285-285.
20. Deppe, M., Kellinghaus, C., Duning, T., Möddel, G., Mohammadi, S., Deppe, K. ve ark. (2008). Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, **71**(24), 1981-1985.
21. Dervent, A., & Gökyiğit, A. (2014). Çocukluk ve Ergenlikte Başlayan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*, **20**.
22. Domin, M., Bartels, S., Geithner, J., Wang, Z. I., Runge, U., Grothe, M. ve ark. (2018). Juvenile myoclonic epilepsy shows potential structural white matter abnormalities: a TBSS study. *Frontiers in Neurology*, **9**, 509.
23. Du, H., Xie, B., Lu, P., Feng, H., Wang, J., & Yuan, S. (2014). Impaired white-matter integrity in photosensitive epilepsy: a DTI study using tract-based spatial statistics. *Journal of Neuroradiology*, **41**(2), 131-135.
24. Ekmekci, B., Bulut, H. T., Gümüştaş, F., Yıldırım, A., & Kuştepe, A. (2016). The relationship between white matter abnormalities and cognitive functions in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **62**, 166-170.

25. Ertaş, M., Uludağ, B., Araç, N., Ertekin, C., & Stålberg, E. (1997). A special kind of anterior horn cell involvement in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated by macro electromyography. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, **20**(2), 148-152.
26. Ertekin, C., Araç, N., Bilgin, S., Ediboğlu, H., & Ertaş, M. (1994). Subclinical anterior horn cell involvement in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, **35**(2), 322-327.
27. Ferlisi, M. ve Shorvon, S. (2014). Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **33**, 101-105.
28. Focke, N. K., Diederich, C., Helms, G., Nitsche, M. A., Lerche, H., & Paulus, W. (2014). Idiopathic-generalized epilepsy shows profound white matter diffusion—tensor imaging alterations. *Human Brain Mapping*, **35**(7), 3332-3342.
29. Genton, P., & Gelisse, P. (2001). Juvenile myoclonic epilepsy. *Archives of Neurology*, **58**(9), 1487-1490.
30. Gilsoul, M., Grisar, T., Delgado-Escueta, A. V., De Nijs, L., & Lakaye, B. (2019). Subtle brain developmental abnormalities in the pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Frontiers in cellular neuroscience*, 433.
31. Goker, I., Baslo, B., Ertas, M., & Ulgen, Y. (2010). Large motor unit territories by scanning electromyography in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **27**(3), 212-215.
32. Gong, J., Chang, X., Jiang, S., Klugah-Brown, B., Tan, S., Yao, D., ve ark. (2017). Microstructural alterations of white matter in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research*, **135**, 1-8.
33. Groppa, S., Moeller, F., Siebner, H., Wolff, S., Riedel, C., Deuschl, G. ve ark. (2012). White matter microstructural changes of thalamocortical networks in photosensitivity and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, **53**(4), 668-676.
34. Guerrini, R. (1998). Induction of partial seizures by visual stimulation: clinical and electroencephalographic features and evoked potential studies. *Advances in Neurol*, **75**, 159-178.
35. Italiano, D., Ferlazzo, E., Gasparini, S., Spina, E., Mondello, S., Labate, A. ve ark. (2014). Generalized versus partial reflex seizures: a review. *Seizure*, **23**(7), 512-520.

36. Engel, J., Pedley, T. A., & Aicardi, J. (Eds.). (2008). *Epilepsy: a Comprehensive Textbook* (Vol. 3). Lippincott Williams & Wilkins.
37. Jenkinson, M., Pechaud, M., & Smith, S. (2005). BET2: MR-based estimation of brain, skull and scalp surfaces. In *Eleventh annual meeting of the organization for human brain mapping* (Vol. 17, No. 3, p. 167).
38. Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, **5**(2), 143-156.
39. Keller, S. S., Ahrens, T., Mohammadi, S., Möddel, G., Kugel, H., Bernd Ringelstein, E. ve ark. (2011). Microstructural and volumetric abnormalities of the putamen in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, **52**(9), 1715-1724.
40. Kim, J. H., Suh, S. I., Park, S. Y., Seo, W. K., Koh, I., Koh, S. B. ve ark. (2012). Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, **53**(8), 1371-1378.
41. Kim, S. H., Lim, S. C., Kim, W., Kwon, O. H., Jeon, S., Lee, J. M. ve ark. (2015). Extrafrontal structural changes in juvenile myoclonic epilepsy: a topographic analysis of combined structural and microstructural brain imaging. *Seizure*, **30**, 124-131.
42. Knake, S., Roth, C., Belke, M., Sonntag, J., Kniess, T., Krach, S. ve ark. (2017). Microstructural white matter changes and their relation to neuropsychological deficits in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **76**, 56-62.
43. Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L. ve ark. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, **10**(3), 120-131.
44. Le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A., & Lethimonnier, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, **24**(3), 478-488.
45. Le Bihan, D., Mangin, J. F., Poupon, C., Clark, C. A., Pappata, S., Molko, N. ve ark. (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, **13**(4), 534-546.

46. Leite, C., & Castillo, M. (Eds.). (2016). *Diffusion Weighted and Diffusion Tensor Imaging: A Clinical Guide*. Thieme.
47. Lin, K., Carrete Jr, H., Lin, J., Peruchi, M. M., De Araújo Filho, G. M., Guaranha, M. S. B., ve ark. (2009). Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, **50(5)**, 1191-1200.
48. Liu, M., Concha, L., Beaulieu, C., & Gross, D. W. (2011). Distinct white matter abnormalities in different idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsia*, **52(12)**, 2267-2275.
49. Luo, C., Xia, Y., Li, Q., Xue, K., Lai, Y., Gong, Q. ve ark. (2011). Diffusion and volumetry abnormalities in subcortical nuclei of patients with absence seizures. *Epilepsia*, **52(6)**, 1092-1099.
50. Mantoan, L., & Walker, M. (2011). Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*, **13(4)**, 355-370.
51. Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K. ve ark. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, **356(1412)**, 1293-1322.
52. Mori, S., Wakana, S., Nagae-Poetscher, L. M., & Van Zijl, P. C. M. (2006). MRI atlas of human white matter. *American Journal of Neuroradiology*, **27(6)**, 1384.
53. Mori, S., Oishi, K., Jiang, H., Jiang, L., Li, X., Akhter, K. ve ark. (2008). Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage*, **40(2)**, 570-582.
54. Mukherjee, P., Berman, J. I., Chung, S. W., Hess, C. P., & Henry, R. G. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *American Journal of Neuroradiology*, **29(4)**, 632-641.
55. Nikkhah, K., Farzadfard, M. T. ve Rezaeitalab, F. (2017). Reflex epilepsy: a review. *Reviews in Clinical Medicine*, **4(1)**, 31-34.
56. Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, **15(1)**, 1-25.

57. O'Muircheartaigh, J., Vollmar, C., Barker, G. J., Kumari, V., Symms, M. R., Thompson, P. ve ark. (2012). Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain*, **135**(12), 3635-3644.
58. O'Muircheartaigh, J., Vollmar, C., Barker, G. J., Kumari, V., Symms, M. R., Thompson, P. Ve ark. (2011). Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, **76**(1), 34-40.
59. Park, H. J., Kim, J. J., Lee, S. K., Seok, J. H., Chun, J., Kim, D. I. ve ark. (2008). Corpus callosal connection mapping using cortical gray matter parcellation and DT-MRI. *Human Brain Mapping*, **29**(5), 503-516.
60. Pedersen, S. B., & Petersen, K. A. (1998). Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurologica Scandinavica*, **97**(3), 160-163.
61. Pella, R. D., Mukundan, L., & Szabo, C. A. (2014). Juvenile Myoclonic Epilepsy—A Maturation Syndrome Coming of Age. In *Epilepsy Topics*. IntechOpen.
62. Piazzini, A., Turner, K., Vignoli, A., Canger, R., & Canevini, M. P. (2008). Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, **49**(4), 657-662.
63. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. (1989). Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, **30**(4), 389-399.
64. Serafini, A., Gerard, E., Genton, P., Crespel, A., & Gelisse, P. (2019). Treatment of juvenile myoclonic epilepsy in patients of child-bearing potential. *CNS Drugs*, **33**(3), 195-208.
65. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L. ve ark. (2017). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**(4), 512-521.
66. Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, **17**(3), 143-155.
67. Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H. ve ark. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, **23**, S208-S219.

68. Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E. ve ark. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, **31(4)**, 1487-1505.
69. Sonmez, F., Atakli, D., Sari, H., Atay, T., & Arpaci, B. (2004). Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **5(3)**, 329-336.
70. Sundgren, P. C., Dong, Q., Gomez-Hassan, D., Mukherji, S. K., Maly, P., & Welsh, R. (2004). Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*, **46(5)**, 339-350.
71. Tae, W. S., Ham, B. J., Pyun, S. B., Kang, S. H., & Kim, B. J. (2018). Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders. *Journal of Clinical Neurology*, **14(2)**, 129-140.
72. Ur Özçelik E., Kurt E., Şirin N.G., Eryürek K., Ulaşoglu Yıldız Ç., Harı E. Ve ark. (2021). Functional connectivity disturbances of ascending reticular activating system and posterior thalamus in juvenile myoclonic epilepsy in relation with photosensitivity: A resting-state fMRI study. *Epilepsy Research*, **171**, 106569.
73. Vollmar, C., O'Muircheartaigh, J., Symms, M. R., Barker, G. J., Thompson, P., Kumari, V. ve ark. (2012). Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology*, **78(20)**, 1555-1559.
74. Von Podewils, F., Runge, U., Krüger, S., Geithner, J., Wang, Z. I., Khaw, A. V. ve ark. (2015). Diffusion tensor imaging abnormalities in photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. *European Journal of Neurology*, **22(8)**, 1192-1200.
75. Vulliemoz, S., Vollmar, C., Koepp, M. J., Yogarajah, M., O'Muircheartaigh, J., Carmichael, D. W. ve ark. (2011). Connectivity of the supplementary motor area in juvenile myoclonic epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **52(3)**, 507-514.
76. Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L. ve ark. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, **36(3)**, 630-644.
77. Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., Van Zijl, P. C., & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy, *Radiology*, **230(1)**, 77-87.
78. Welniarz, Q., Dusart, I., & Roze, E. (2017). The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders. *Developmental Neurobiology*, **77(7)**, 810-829.

79. Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*, **92**, 381-397.
80. Winston, G. P. (2012). The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **2**(4), 254.
81. Wolf, P., Yacubian, E. M. T., Avanzini, G., Sander, T., Schmitz, B., Wandschneider, B. ve ark. (2015). Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. *Epilepsy Research*, **114**, 2-12.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

EPİLEPSİ HASTALARINDA BEYAZ MADDE DEĞİŞİKLİKLERİNİN YOLAK TEMELLİ UZAMSAL İSTATİSTİK METODU İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 10	% 4	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	% 1
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Fatih University Öğrenci Ödevi	% 1
5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	bad.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	earsiv.anadolu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.cocukergen2018.com İnternet Kaynağı	<% 1