



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**SEKONDER JENERALİZE EPİLEPTİK
NÖBETLERİN GELİŞİMİNDE TALAMUSUN
ROLÜ**

Dr. Burcu Asma

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2019



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**SEKONDER JENERALİZE EPİLEPTİK
NÖBETLERİN GELİŞİMİNDE TALAMUSUN
ROLÜ**

Dr. Burcu Asma

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İrem Fatma Uludağ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2019

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecim boyunca eğitimime önemli katkısı olan, tez süreci boyunca yol gösterici olan ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. İrem Fatma Uludağ'a,

Meslek hayatım boyunca etik ve bilime dayalı uygulamalarını örnek alacağım, her daim desteğini yakından hissettiğim hocam Prof. Dr. Ufuk Şener'e,

Asistanlık eğitimi sürecimde önemli katkısı olan, güler yüzünü ve desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Figen Tokuçoğlu'na

Tezimi farklı bir klinikte yapmama öncü olan ve asistanlık dönemi boyunca desteğini hissettiren Doç. Dr. Feray Güleç Uyaroğlu'na

Bu zorlu süreçte bana yol gösteren, epilepsi, fMRG analizleri ve birçok teknik ve bilimsel konuda yardımlarını aldığım Prof. Dr. Michael Sperling, Dr. Xiaosong He, Dr. Chaitanya Ganne, Dr. Joseph Tracy'e,

Tez sürecimde şekil çizimlerine önemli katkısı olan arkadaşım Dr. Canver Önal'a,

Yine tez sürecimde akıl danıştığım, bana yol gösteren ve destekleyen eski dostlarım Dr. Nuran Çağlar ve Dr. Bengi Gül Türk'e,

Asistanlığım boyunca her konuda yardımcı olan ve güzel dostluklar kurduğum asistan arkadaşlarıma,

Bu diyardan erkenden göçen beyaz güvercinim, anneme,

Her zaman sonsuz sevgi ve destek ve güvenlerini yanımda hissettiğim, mentörüm olan babam, abim ve Tülay abla'ya

Ve son olarak yol arkadaşım, en büyük dayanağım, eşim Ali'ye teşekkür ederim.

Dr. Burcu Asma

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. EPİLEPSİNİN TANIMI	4
2.2. EPİLEPSİNİN TARİHÇESİ	5
2.3. EPİLEPSİNİN SINIFLAMASI	5
2.4. TEMPORAL LOB EPİLEPSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ	7
2.5. KLİNİK BULGULAR.....	7
2.5.1. Auralar	8
2.5.2. Kompleks parsiyel krizler	9
2.6. TLE ETYOLOJİSİ	10
2.7. TLE SINIFLAMASI.....	10
2.8. TANI	12
2.9. TEDAVİ.....	15
2.10. FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	15
2.11. DİNLENME DURUMU FONKSİYONEL MRG	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. ÖRNEKLEM.....	18
3.1.1. Hasta grubu.....	18

3.1.2. Sağlıklı kontrol grubu	19
3.2. VERİ TOPLAMA ARACI.....	19
3.2.1. Klinik değerlendirme	20
3.2.2. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme	20
3.3. VERİLERİN ANALİZİ	21
3.3.1 Fonksiyonel MRG Verilerinin Ön İşlem Aşaması	21
3.3.2. Dinlenim Durumu fMRG Verilerinden İçsel Bağlantı Ağlarının Ayrıştırılması	23
3.3.3. İBA'ların Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması	25
4. SONUÇLAR.....	27
4.1. KLİNİK VE SOSYODEMOGRAFİK VERİLER	27
4.2. FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ	31
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR	40
7. FİNANSMAN.....	41
8. KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ	45
EKLER.....	47

KISALTMALAR

AEİ	: Antiepileptik ilaç
BBA	: Bağımsız bileşen analizi
BG	: Bazal ganglion
BOLD	: Blood oxygen level dependent, kan oksijen seviyesine bağlı
DNET	: Disembriyoplastik nöroepileptyal tümör
DSM-5	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, Ruhsal hastalıkların tanı ve istatistiksel rehberi- 5
EEG	: Elektroensefalografi
e-FBTKN	: Eski fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbet
EKT	: Elektrokonvulsif tedavi
F	: Fokal nöbet
FBTKN	: Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbet
FDG-PET	: Fluoro-2-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografi
fMRG	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
g-FBTKN	: Güncel fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbet
GIFT	: Group ICA fMRI Toolbox
GP	: Globus pallidus
GPe	: Globus pallidus eksterna

GPI	: Globus pallidus interna
HS	: Hipokampal skleroz
ILAE	: International League Against Epilepsy, Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği
İBA	: İçsel bağlantı ağları
M.Ö.	: Milattan önce
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTLE	: Meziyal temporal lob epilepsi
MTS	: Meziyotemporal skleroz
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SN	: Substantia nigra
SPECT	: Single photon emission computed tomography, Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSS	: Santral sinir sistemi
STN	: Subtalamik nükleus
Str	: Striatum
SUDEP	: Sudden unexpected death in epilepsy, epilepside ani beklenmedik ölüm
TLE	: Temporal lob epilepsi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Temporal nöbet subtipleri	12
Şekil 2. fMRG verileri analitik yolak şeması.....	24
Şekil 3. fMRG verileri analitik yolak şeması 2	25
Şekil 4. Üç hasta grubu arasındaki integrasyon kıyaslaması	31
Şekil 5. Yenilenen analiz sonrası parsellerin dağılımı.....	32
Şekil 6. Bölgeler arası integrasyon analiz kıyaslaması sonuçları.....	32
Şekil 7. Globus Pallidus Eksterna ve Interna ile diğer parseller arasındaki integrasyon kıyaslaması.....	34
Şekil 8. Bazal ganglionlar ve talamus arasındaki İndirekt ve direkt yolaklar.....	37

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması Genişletilmiş Versiyonu	6
Tablo 2. Temporal lob epilepsi subtipleri.....	11
Tablo 3. Hasta grupları demografik verileri	27
Tablo 4. Hasta grupları yaş istatistik verileri	28
Tablo 5. Aura görülme sıklıkları.....	28
Tablo 6. Hastaların nöbet öykülerine dair veriler	29
Tablo 7. Hastaların MRG verileri	30
Tablo 8. Hasta gruplarının nöropsikolojik zeka değerlendirme sonuçları	30

ÖZET

Sekonder jeneralize epileptik nöbetlerin gelişiminde talamusun rolü

Giriş ve amaç: Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetlere (FBTKN) tedaviye kötü yanıt, ileri morbidite, yüksek SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy, epilepside ani beklenmedik ölüm) riskleri sıklıkla eşlik etmektedir. Mekanizmalar az bilinmesine rağmen bazı bazal ganglion ve talamus gibi subkortikal yapıların sekonder jeneralizasyonda etkisinin olduğu bilinmektedir. Bazal ganglion ve talamus yapılarının temporal lob nöbetlerinde inhibitör rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle, FBTKN'nin prevalansının talamusu serbestleştiren ve ardından fokal nöbetin ilerlemesini ve yayılmasını teşvik eden bazal ganglion yollarındaki bozulma ile ilişkili olduğunu varsaydık. Bu amaçla temporal lob epilepsilerde (TLE) FBTKN gelişimi ile ilişkili bazal ganglion (BG) yapılarının fonksiyonel organizasyonunu incelemek amaçlı bilimsel perspektifte bir ağ kurmayı planladık.

Hastalar ve yöntem: 72 hastada 5 dakikalık dinlenme durumu fonksiyonel MRG verileri toplandı ve bu hastalar nöbet öykülerine göre 3 gruba ayrıldı. (24 kişilik gruplar, sağ/sol TLE=12/12). Sadece fokal başlangıçlı nöbetleri (F) olanlar, eski fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetleri (e-FBTKN, son 1 yılda sekonder jeneralize nöbet geçirmemiş) olanlar, güncel-fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetleri (g-FBTKN, son 1 yıl içinde sekonder jeneralize nöbet geçirmiş) olanlar şeklinde belirlendi. İlk olarak bir grup yüksek çözünürlüklü sağlıklı kontrol kontrol verisine maskeli bağımsız bileşen analizi uyguladık ve striatum, globus pallidus (GP), talamusu her hemisferde ayrı 20 fonksiyonel parsele ayırdık. Sonrasında kendi fonksiyonel MRG verilerimizde parsel zaman serilerini çıkardık. Bazal ganglion yollarının unilateral özelliğini dikkate alarak her hemisfer için ayrı fonksiyonel bağlantı matriksini hesapladık. Sonrasında her fonksiyonel bağlantı matriksindeki her parselin tasarımsal karakterini belirledik ve bunu anatomik yapısı ile karşılaştırarak bölgeler arası bağlantının bir ölçütü olarak integrasyon indeksini (farklı bölgelerdeki parsellerin aynı modül içinde yer alabilme olasılığı) hesapladık. Gruplar arası integrasyon indeks verilerini ANOVA testi ile kıyasladık.

Sonuçlar: 3 hasta grubunda yaş, cinsiyet, el dominansı gibi majör klinik özelliklerde belirgin fark yoktu. Çoklu değişkenli ANOVA testinde ıktal hemisferde talamus ve globus pallidus interna (GPi) arasında, subtalamik nükleus (STN) ve GPi arasındaki integrasyonda anlamlı grupsal azalma saptandı. Ayrıca ıktal hemisferde putamen ve GPi arasında da integrasyonda anlamlı grupsal artma izlendi.

Yorum: Bu sonuçlar FBTKN geçiren TLE hastalarının BG yolaklarında bozulmanın olduğunu destekledi. Bu bozulma g-FBTKN hastalarında e-FBTKN hastalarına göre daha belirgindi. GPi-talamus bağlantısının inhibitör etkisi bilinmektedir. Bunların arasındaki azalmış bağlantı GPi dan talamusa inhibe edici etkiyi azaltarak daha fazla sekonder jeneralize nöbet oluşumunu tetiklemekte ve aslında sürekli kendini uyaran bir devre varlığını göstermekte olabilir. Bu data sekonder jeneralize nöbetlerdeki ana nöral devreleri netleştirmekte ve sekonder jeneralize nöbetlerde tedaviye yanıt cevabını bize göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Temporal lob epilepsi(TLE); Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbet(FBTKN); Talamus; Fonksiyonel MRG; Globus pallidus(GP)

ABSTRACT

The role of thalamus in secondary generalized epileptic seizures

Introduction and objective: The prevalence of focal to bilateral tonic-clonic seizures (FBTCS) is associated with severe morbidity, higher risk of SUDEP and poor treatment outcomes. While little is known about the critical circuitry involved in FBTCS, some subcortical structures such as basal ganglia (BG) and thalamus have been implied in secondary generalization. It is proposed that the basal ganglia and thalamus may play an inhibitory role in temporal lobe seizures. Therefore, we hypothesize that the prevalence of FBTCS is associated with the disruption in basal ganglia pathways, which unleashes the thalamus, and in turn, promotes seizure propagation and spreading. Hence, we offered a network science perspective to articulate the functional organization of the BG associated with FBTCS in temporal lobe epilepsy (TLE).

Patients and method: Five-min resting-state fMRI data were collected from 72 TLE patients, who were classified into 3 groups (24 each, L/R TLE=12/12) based on their seizure history: with focal onset seizures only (F), with remote FBTCS (rFBTCS, no episode for at least a year), and with current FBTCS (cFBTCS). We first applied masked independent component analysis (ICA) to a group of high resolution healthy control data to segment the striatum, globus pallidus (GP), and thalamus into 20 functional parcels per hemisphere. We then extracted the parcel time series from our clinical fMRI data. Considering the unilateral nature of the BG pathways, we calculated a functional connectivity (FC) matrix for each hemisphere. The 2 matrices for RTLE were switched left-to-right to maintain access to ictal vs. non-ictal side. We then estimated the modular identity of each parcel from each FC matrix, and compared it with its anatomical identity to calculate the integration index (the probability a parcel is assigned to the same module with parcels from a different region), as a measure of inter-regional communication. We compared integration index data between groups with ANOVA test.

Results: The 3 patient groups did not differ in age, gender, handedness, or other major clinical characteristics. Multivariate ANOVA revealed a significant reduced integration between thalamus and globus pallidus interna (GPi), STN (subthalamic nucleus) and GPi in ictal hemispheric side. Additionally we found significant increasing integration between putamen and GPi in ictal hemispheric side.

Conclusion: These results suggested TLE patients with FBTCS possess a disruption in BG pathways, which was most evident in those with current episodes but less so in patients whose FBTCS is now under control. As the GPi-to-thalamus connection is known to be inhibitory, diminished communication between them may represent a self-perpetuating circuit, weakening the inhibition from the GPi to thalamus to promote further FBTCS incidence. These data clarify key neural circuitry relevant to FBTCS, and potentially serve as an imaging marker for treatment response of FBTCS

KEYWORDS: Temporal lobe epilepsy(TLE); Focal to bilateral tonic clonic seizure(FBTCS); Thalamus; Functional MRI; Globus Pallidus(GP)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi yıllık ortalama her 100000'de yeni 50 vaka insidansı ile en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Toplum popülasyonunun yaklaşık %1'inde epilepsi tanısı mevcut olup bu grubun 1/3'ünde refrakter epilepsi (2 veya 3 antiepileptik ilaçla veya diğer tedavilerle kontrol altına alınamayan nöbetler) vardır[1][2]. Temporal lob epilepsi ise medikal refrakter epilepsilerin en sık görülen formudur. Epilepsiler içinde de temporal lob epilepsi en sık görülen formdur. Yaklaşık olarak tüm epilepsilerin %30-40'ını oluşturmaktadır[3].

Tek nöbet bile nöronal ölüm dışında reseptör ekspresyonunu ve dağılımını değiştirerek nöronal gelişimi bozabilmekte, böylece epilepsiye sekonder pek çok kognitif ve davranışsal bozukluklar gelişebilmektedir[4]. Çoğu hasta ve aile için sorun sadece epilepsi olmakla kalmayıp epilepsiye eşlik eden komorbiditeler yaşam kalitesini ciddi derecede etkilemektedir. Bunları depresyon, anksiyete bozukluğu, öğrenme güçlüğü, hiperaktivite ve dikkat eksikliği, entellektüel dizabilite, otizm gibi davranışsal ve psikiyatrik hastalıklar oluşturmaktadır. Bu psikiyatrik komorbiditelerle birlikte hastalarda suisid riski de artmaktadır. Ayrıca nonpsikiyatrik komorbiditeler de epileptik hastaları etkilemektedir. Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezleri'nde yapılan Ulusal Sağlık Anket Araştırması'nda epilepsi tanılı hastalara daha yüksek prevalansta kardiyovasküler ve respiratuar hastalıklar, diyabet, inflamasyon, obezite ve diğer hastalıkların (baş ağrısı, migren, artrit vs.) eşlik ettiği izlenmiştir[5]. Yine epilepsi tanılı hastalarda erken ölüm ve SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) riski yüksek bulunmuştur[6].

Jeneralize tonik klonik nöbetler ise en tehlikeli nöbet grubunu oluşturmaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbetler primer jeneralize epilepsilerde ya da sekonder jeneralizasyonla giden parsiyel nöbetlerde görülür. Parsiyel epilepsili hastaların %70'inden fazlasında zaman zaman sekonder jeneralizasyon görülmektedir[7]. Jeneralize tonik klonik nöbetler düşmelere, kazalarda yaralanmalara ya da ölüme sebep olabilir. Yine nöbetlerin kendisi vertebral kırıklara, kardiyak aritmilere, şiddetli rabdomiyolizise, beyin hasarına ve ölüme sebep olabilir[8-11].

Bu sebeplerle epilepsi patofizyolojisini anlamak önemlidir ve bu, mevcut tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine, yeni tedavi yöntemlerinin bulunmasına olanak sağlayabilir. Böylece epilepsi tanılı hastaların hayatına büyük katkı sağlayabiliriz. Bu nedenle bu alandaki araştırmaların öncelikli olması gereklidir.

Önceden yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılan insan nörogörüntüleme çalışmalarında jeneralize tonik klonik nöbetlerde beyin tamamının nöbet sürecine dahil olabileceği düşünülmüş[12]. Daha yakın zamanda elektroensefalografi (EEG) ile yapılan bir çalışmada sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerde sıklıkla bazı kortikal beyin bölgelerinin daha az etkin olduğu gösterilmiş[13]. Ek olarak, depresyon tedavisi amaçlı elektrokonvulsif terapi (EKT) yapılan ve jeneralize tonik klonik nöbet indüksiyonu olan hastalarda yapılan nörogörüntülemelerde fokal kortikal ve subkortikal yapıların nöbetle ilişkili olduğu, ancak diğer bölgelerin rölatif olarak baskılandığı gösterilmiştir[14, 15]. Yine 59 sekonder jeneralize nöbeti olan hastayla yapılan SPECT(single photon emission computed tomography, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) ile değerlendirilen bir çalışmada prejeneralizasyon döneminde temporal lobda, jeneralizasyon aşamasında serebral korteksin çeşitli yerlerinde, medial serbellum, talamus ve bazal ganglionlarda, postiktal aşamada ise bilateral serebellar lateral hemisferlerde beyin kan akımının arttığı gösterilmiş[16].

Önceden yapılan insan ve hayvan deney çalışmalarında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), elektrofizyolojik ve metabolik veriler değerlendirildiğinde talamusunun çoğu afferent uyarıyı limbik sistem, beyin sapı ve diğer devrelerden alarak nöbet oluşumunda anahtar bir subkortikal nükleus şeklinde rol aldığı bulunmuştur. Sonrasında talamusun topladığı verileri birleştirip, işleyip geniş kortikal bölgelere dağıtarak kritik bir rol üstlendiği saptanmıştır. Böylece talamusun fokal nöbetlerde epilepsi oluşum mekanizmalarında kritik bir rol oynadığı, talamokortikal ağ ve subkortikal uyarılma sistemleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür[17].

Yapılan çalışmalar talamusun ağ modülasyonunda ve subkortikal uyarılmanın sağlanmasında kritik rol oynadığını göstermiştir, ancak talamus ve diğer bazal ganglionların nöbetle ilişkili fonksiyonları, jeneralize tonik klonik nöbet gelişimiyle

ilişkili kortikal ve subkortikal bağlantılar hakkında detaylı araştırma henüz yapılmamıştır. Jeneralize tonik klonik nöbetlerle ilişkili spesifik kortikal ve subkortikal bölgelerin tanımlanması nöbet jeneralizasyonunun ve davranışsal bozuklukların gelişmesinin mekanizmasının anlaşılmasında can alıcı rol oynayacaktır ve bu nöbet türlerinde koruyucu ve tedavi edici yöntemlerinin gelişmesine katkıda bulunacaktır.

Biz bu çalışmamızda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile temporal lob nöbetlerinde sekonder jeneralizasyon gelişiminde talamus ve diğer bazal ganglion yapılarının fonksiyonlarını, birbirleri ile ilişkilerini incelemeyi, böylece sekonder jeneralizasyonun patofizyolojisini aydınlatılmasına katkıda bulunmayı planladık. Fonksiyonel MRG'ı ise noninvazif olması, belirgin yan etkisinin olmaması, hasta ve hekim açısından uygulanabilirliğinin kolay olması, intraserebral fonksiyonel bölgeler ve bağlantıları hakkında detaylı zamansal ve yapısal bilgiler vermesi amacıyla tercih ettik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ TANIMI

Epilepsi kelimesi Yunanca “epilepsia” kelimesinden köken alır ve “kavramak, yakalamak, tutmak” anlamına gelir[18].

“Nöbet” beyindeki nöronların aşırı, hipersenkron boşalımıyla gelişen nörolojik işlevselliğin paroksizmal değişimidir. “Epileptik nöbet” terimi ise anormal nöronal boşalım sonucu gelişen nöbetler ile psikojenik nöbet gibi nonepileptik olayları ayırt etmek için kullanılır. “Epilepsi” tanımı provoke olmamış, tekrarlayan nöbetleri temsil eder[1]. Epilepsi tanısı için ;

- En az 24 saat aralıklarla 2 kez provoke olmamış nöbet olması,
- Bir provoke olmamış nöbet ve sonrasında yüksek tekrarlama(% 60) olasılığının olması
- Epilepsi sendromu tanısı almış olmak, özelliklerinden en az birine sahip olmak gerekir[19].

Akut semptomatik nöbetler ise akut santral sinir sistemi (SSS) hasarını takiben gelişen nöbet aktiviteleridir. Bunlar metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ya da inflamasyona bağlı sebeplerle ortaya çıkabilir. Beyin hasarı ve nöbet gelişimi arasındaki zamansal fark altta yatan klinik duruma göre değişebilir. Akut semptomatik nöbet terimi provoke nöbetler ya da reaktif nöbetleri anlatmak için kullanılır[20].

Epilepsinin çeşitli sebepleri mevcuttur ve her biri altta yatan beyin disfonksiyonunu gösterir.

2.2. EPİLEPSİNİN TARİHÇESİ

Epilepsi tarih boyunca var olmuştur ve insanlığın epilepsiye olan bakışı zaman içinde önemli ölçüde değişmiştir. Nitekim, hastalığa sahip bireylerin eski kayıtlardaki tasviri oldukça etkileyicidir. Bunlardan ilki milattan önce(M.Ö.) 2000’li yıllarda Mezopotamya’da bulunan Akad dilinde yazılan kayıtlarda ortaya çıkmıştır. Yazar epileptik nöbet geçiren bir hastayı şu şekilde anlatmıştır; gözler açık, eller ve ayaklar gergin ve şuuru bozuk. Yazar bu tabloyu “günahın eli” olarak tanımlamıştır. Epilepsinin etiyolojisinin, günah veya kötülük ile eş olduğu algısı tarihin uzun bir döneminde devam etmiştir. 1790 tarihli M.Ö. Hammurabi Kanunu, satın alınan ve daha sonra “muhtemelen hastalığın nedenine yönelik korku nedeniyle” epileptik nöbet geçirdiği tespit edilen köleler için bir “iade maddesi” listelemiştir. Hammurabi Yasası hükmünden yaklaşık 700 yıl sonra, bir Babil metninde kötü ruhlar tarafından ele geçirildiği söylenen epileptik hastalara ruhsal çözümlerin olduğunu iddia eden yazılar bulunmuştur[18].

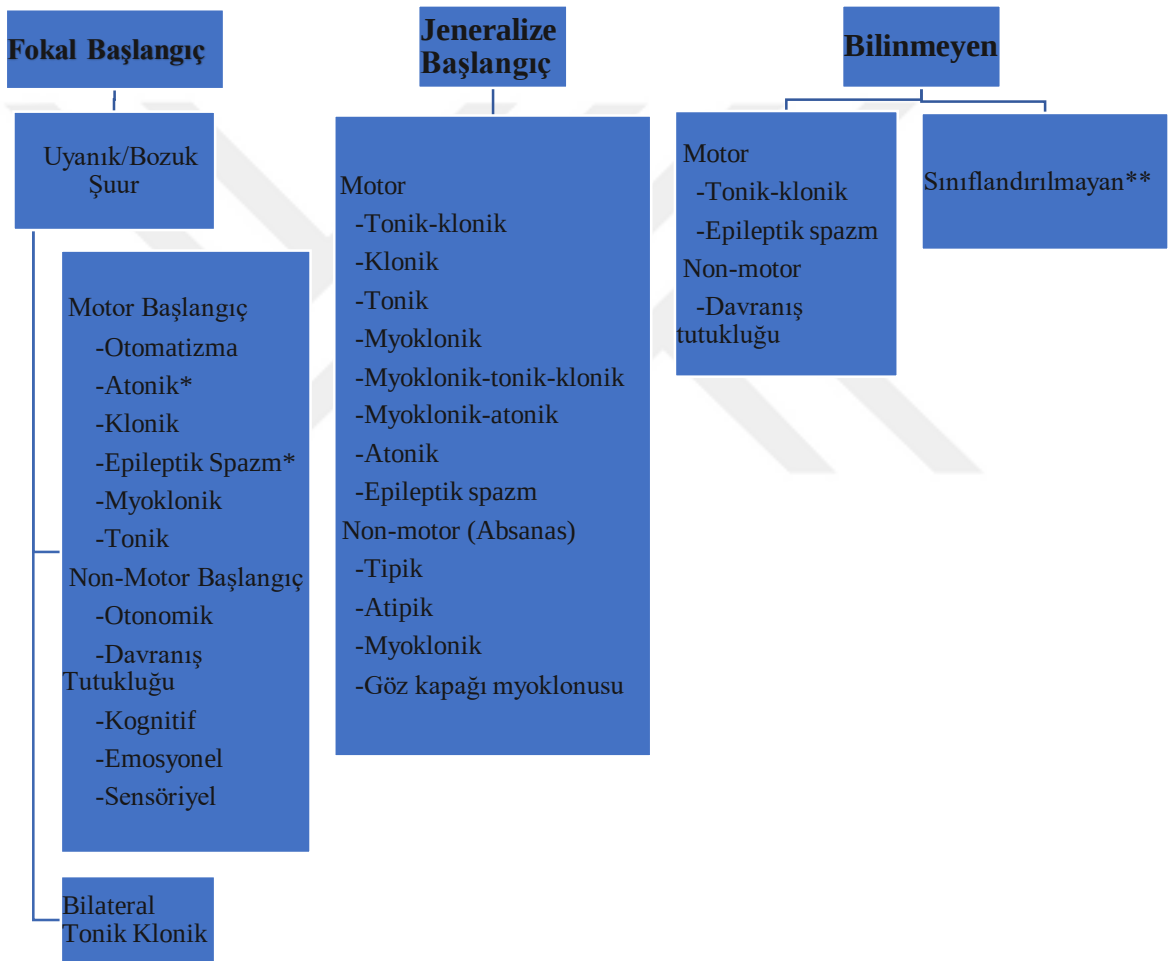
M.Ö. 400’de modern tıbbın kurucusu olarak bilinen Hipokrat tarafından yayınlanan “kutsal hastalığa dair” isimli eserde Hipokrat epilepsinin sebebinin ruhlarla ilgili olduğu görüşüne karşı çıkmış, etiyolojisinin diğer hastalıklar gibi fizyolojik prensipler çerçevesinde açıklanabileceğini belirtmiştir. Bundan sonraki 2000 yıl boyunca epilepsiye dair “ruhlarla ilişkili- fizyolojik” etyoloji tartışmaları Aydınlanma Çağı’na (18. Yüzyıl) kadar devam etmiştir. Aydınlanma Çağı ile birlikte epilepside modern tanı, tedavi yaklaşımları geliştirilmeye başlanmış ve günümüzde de devam etmektedir[18].

2.3. EPİLEPSİNİN SINIFLAMASI

Epilepsi sınıflandırma çalışmaları ilk olarak 1964 senesinde uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile başlamış ve ILAE(International League Against Epilepsy, Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Derneği) tarafından Terminoloji ve Sınıflama Komisyonu oluşturulmuştur. Nöbet sınıflaması EEG’nin kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte klinik uygulamaların etkilenmesi sonucu ilk olarak 1981’de güncellenmiştir. Bu sınıflamada günümüzde hala kullanılan “basit parsiyel”, “kompleks parsiyel”, “jeneralize” ve “sınıflandırılmayan” terimleri yayınlanmıştır. İlerleyen yıllarda ihtiyaçlar doğrultusunda 1985, 1989 ve 2010

yıllarında ek güncellemeler yapılmıştır. Son yıllarda gelişen nörogörüntüleme teknikleri, video-EEG, genetik ve moleküler yöntemlerle yapılan yeni klinik çalışmalar ve laboratuvar deneyleriyle ILAE mevcut sınıflamayı tekrar güncelleme gereksinimi duymuştur. 2017 yılında ILAE Terminoloji ve Sınıflandırma Komisyonu yeni epilepsi sınıflamasını yayınlamıştır (Tablo 1)[21].

Tablo 1. ILAE 2017 Nöbet Sınıflaması Genişletilmiş Versiyonu



* Uyanıklık derecesi genellikle belirtilmez. ** Yetersiz bilgi veya herhangi bir kategoriye sokamama nedeni.

2017 sınıflaması birtakım yenilikler içermektedir. “Parsiyel” kelimesinin yerine “fokal” sözcüğü kullanılmıştır. Nöbetlerin başlangıcı için önceden kullanılan “fokal” ve “jeneralize” sınıflandırmasına devam edilmiş, ancak nöbet başlangıcı

belirsiz olan nöbetler için “bilinmeyen başlangıç” şeklinde 3. bir grup eklenmiştir. Daha önce farkındalık belirteçleri olarak kullanılan “basit” ve “kompleks” terimleri kaldırılmıştır. “Bozuk şuur” ya da “uyanık” şeklinde ifade edilmesi önerilmiştir. Fokal ve jeneralize nöbetler sınıfına yeni nöbet tipleri eklenmiştir[21].

2.4. TEMPORAL LOB EPİLEPSİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Parsiyel başlangıçlı epilepsiler erişkin epilepsi vakalarının yaklaşık %60’ını oluşturmaktadır ve TLE antiepileptik ilaçlara en sık direnç gösteren, epilepsi cerrahisine en çok aday olan gruptur[22].

Malesef TLE ile ilgili az sayıda epidemiyolojik çalışma bulunmaktadır. Hauser ve Kurland’ın yaptığı araştırmada TLE insidansı 100000 kişide 10.4 iken, prevalansı 1000’de 1.7 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada epilepsi insidansı 100000 kişide 54.3, prevalansı 1000 kişide 6.2 saptanmıştır[23].

Semah ve arkadaşlarının 3. basamak bir epilepsi merkezinde yaptıkları prevalans çalışmasında 2200 hasta ILAE kriterlerine göre değerlendirilmiş. Bu vakaların %62.2’si lokalizasyonla ilişkili epilepsiydi. Bu hastaların %66’sı TLE, %24’ü frontal lob epilepsi, %2’si parietal, %3’ü oksipital ve %3’ü multilobar kökenliydi. Tüm kohort değerlendirildiğinde %24 hastada temporal lob epilepsi saptandı. Yine aynı çalışmada parsiyel ve jeneralize epilepsiler karşılaştırılmış ve parsiyel nöbetlerle giden epilepsilerin tedaviye daha dirençli olduğu saptanmıştır[24].

Cerrahi seri çalışmalarında, refrakter epilepsisi olan hastaların %70’de hipokampal skleroz olduğu görülmüştür[25]. Bu sebeple refrakter TLE’lerin büyük bir kısmının mezial temporal lob epilepsi (MTLE)’sinin olduğu düşünülmektedir[25, 26]. Bir kısım MTLE hastasında nöbetler ilaçla kontrol altına alınabilmektedir. Ancak yeterli çalışma olmadığı için bu görece benign kliniğe sahip hasta popülasyonunun oranını belirlemek mümkün değildir.

2.5. KLİNİK BULGULAR

TLE sıklıkla tekrarlayan kompleks parsiyel nöbetler (şuur kaybıyla giden) ile karakterizedir ve bir kısım hastada öncesinde basit parsiyel nöbeti temsil eden epileptik auralar görülür[27]. ILAE’ye göre epileptik aura bilinç kaybı gelişmeden önce olan yaklaşık 5-30 sn. süren semptom ve işaretlerin bütünüdür. Bu dönemde

hafıza korunmuştur. Auralar temporal lob epilepsisinde yaygın bir fenomendir ve bazen nöbet lokalizasyonu ile ilgili bilgi verebilir[28].

2.5.1 Auralar

-Viseral duysal ya da otonom auralar: İnsuler korteks ya da amigdala bölgelerinden kaynaklanır. En sık görülen formu epigastrik yükselme hissidir ve medial temporal epilepsilerde lateral temporal epilepsilere göre daha fazla görülür[27].

Diğer otonom fenomenler pallor, kızarma ve hararet basması, siyanoz, kardiyak frekans ve ritimde değişiklik, kusma, üriner stres, piloereksiyon ve pupiller değişikliklerdir[27].

-Pisişik auralar: Bu tip auralar TLE için karakteristiktir ve limbik alanlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Déjà vu (yaşanılan bir olayı daha önceden yaşamışlık hissi), jamais vu (yaşanan bir olayın daha önce hiç yaşanmadığı hissi), önsezi hissi gibi hafıza bozukluğu ile giden dismnezik fenomenli auralar görülebilir. Déjà vu anterior nondominant temporal lobu lokalize eder[29].

Zaman algısının bozulması, gerçekdışılık hissi, depersonalizasyon, vücut algısındaki değişimler, ısrarla gelen düşünceler gibi bilişsel fenomenli auralar görülebilir[30].

Otonom ve davranışsal değişikliklerle giden panik atak şeklinde auralar tanımlanmış ve bunların derin EEG elektrot kayıtlarında sıklıkla nondominant hemisferin anterior singular girus ve temporal limbik kortekste orbital-prefrontal bölgeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[31]. Yine daha nadir görülen üzüntü, zevk, seksüel duygular ve acı, ızdırap hissi şeklinde duygusal fenomenlerin eşlik ettiği temporal lob ile ilişkili auralar bildirilmiştir[27].

TLE'lerde işitsel, vizüel halüsinasyonlar(çoğunlukla sağ temporal lob lezyonlarında) sıklıkla lateral temporal lokalizasyonla ilişkilendirilmiştir. İşitsel auralar uğultu, ıslık sesi şeklindedir ve Heschl girus aktivasyonunu gösterir. Herediter temporal epilepsilerde sıktır. Olfaktör auralar genellikle hoş olmayan tat hissi ile birliktedir ve orijinleri amigdalaya yakın olan temporal mezial bölge ya da

orbitofrontal bölgelerdir. Sıklıkla temoral bölgedeki tümörlerden kaynaklanır[27, 32].

2.5.2. Kompleks parsiyel krizler

Vakaların %70'inde aura sonrasında çeşitli nörolojik semptomların eşlik ettiği bilinç kaybı tablosu görülür. Bu tablo bazen sekonder jeneralizasyonla devam edebilir. Kompleks parsiyel nöbetleri bitiminde postiktal konfüzyon takip eder[32].

İktal Period

Otomatizmalar: Temporal lob epilepsi tanılı hastaların yaklaşık %40-80'inde stereotipik otomatizmalar görülür. Bunlar özellikle oral alimenter (emme, çiğneme, yutkunma, ağız şapırdatma) ve manuel otomatizmalardır (aranma, toplama, kavrama, üstünü giyme ya da kıyafetini çekme hareketlerinden oluşan kompleks motor davranışlardır). Oral alimenter otomatizmalar sıklıkla amigdala ve anterior temporal bölgeden kaynaklanır. [32] Otomatizmalar istemsiz motor aktivitelerdir ve çoğu vakada bilinç kaybıyla birlikte görülür. Sağ hemisfer kaynaklı %10 hastada otomatizmalar başladığında hastanın bilinci açıktır, sonrasında amnezi gelişir[33].

Konuşma değişiklikleri: İktal konuşma nondominant temporal lobun supramarjinal ve angular devreleri ile ilişkilendirilmiştir. İktal afazi ve verbal otomatizmalar ise dominant hemisferin limbik neokortikal yapıları ile ilişkilidir[32, 34].

Ünilateral distonik postür: Ekstremitenin zorlu ve istemsiz olarak 10 sn'den daha uzun süreli ekstansiyon, fleksiyon ya da rotasyon postürüdür. Lokalize edici değeri hayli yüksektir ve kontralateral iktal boşalım işaret eder[35].

Versif baş deviasyonu: TLE'de çok sık görülür ancak ona özgü değildir. Genel konsensusa göre eğer en az 10 sn süren ve belirgin olan zorlu baş ve göz deviasyonu varsa, sonrasında jeneralize tonik klonik konvulziyonla devam ediyorsa orijin %90'dan fazla olasılıkla hareketin kontralateralindedir. Bu fenomen epileptik aktivite suprasilvian yapılara yayılmışsa ve frontal lobu kapsıyorsa gelişmektedir[27].

Postiktal Period

Postiktal dönemde görülen fokal bulgular nöbet orijinini lokalize eder ve atak sırasında jeneralizasyonda etkilenen bölgelerden bağımsızdır. Bu sebeple yüksek lokalize edici değeri vardır[36]. Postiktal period birkaç dakika sürebilen konfüzyonel bir durumdur. Eğer daha kısa sürüyorsa odak sağ hemisferdedir. Postiktal afazi sıklıkla dominant hemisferdeki epileptik boşalım ile ilişkilidir[34].

Epileptik nöbet sonrası görülen depresyon, anksiyete, irritabilite, psikoz gibi psikiyatrik semptomlar hakkında çok az bilgi mevcuttur[27].

2.6. TLE ETYOLOJİSİ

Epilepsi cerrahisi tedavisi temporal lob epilepsi lezyonlarının etyolojisinin anlaşılmasına büyük olanak sağlamıştır. Hipokampus sklerozu mezial yapılardan kaynaklı ilaca dirençli epilepsilerin en sık nedenidir[37]. Mezial temporal lob epilepsi tanımlı hastaların 2/3'ünde fokal nöbetlerin gelişiminden önce febril konvülsiyon öyküsü vardır. Febril nöbet uzadığında hipokampal ödeme ve sonrasında hipokampal skleroza sebep olabilir[38].

Hastaların %5-20'sinde temporal mezial skleroz diğer yapısal lezyonlarla birliktelik gösterir ve bu eşlik eden 2. lezyon genellikle disgenezi ya da kortikal heterotopi gibi konjenital değişikliklerdir[39].

Diğer olası nedenler düşük dereceli tümörler (özellikle gangliogliom), kortikal gelişim malformasyonları, travmatik, enfeksiyöz ya da vasküler lezyonlardır. Ayrıca ailesel temporal epilepsiler tanımlanmıştır. Bunlar işitsel semptomlarla giden dominant otonom epilepsi (lateral temporal dominant epilepsi) ve medial ailesel temporal epilepsidir[27].

2.7. TLE SINIFLAMASI

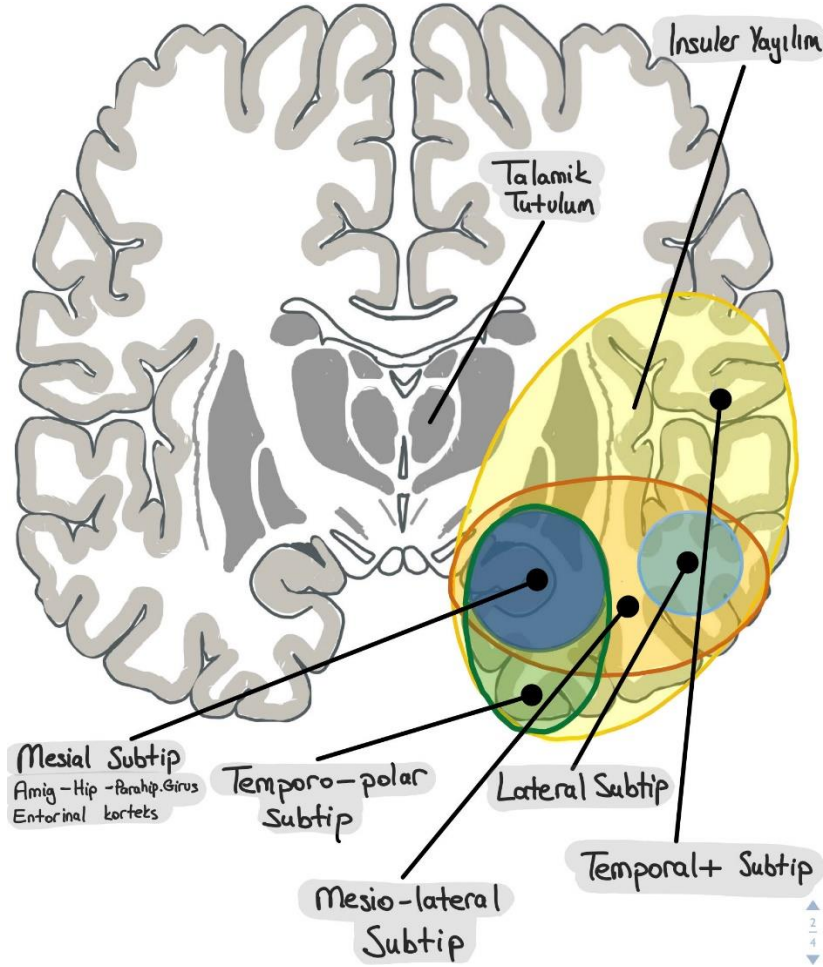
Epileptik sendromların sınıflamasına göre TLE 2 ana gruba ayrılmıştır. İlk ve en sık olanı medial epilepsidir ve hipokampus, entorinal korteks, amigdala ve parahipokampal girus gibi temporal medial yapılardan köken alır. İkinci tipi ise lateral ya da neokortikal epilepsidir ve süperior, medial, inferior temporal devreler,

temporopoksipital ve temporoparietal bağlantılar, işitsel, görsel, dil fonksiyonlarında rol alan asosiyatif duysal alanları içeren temporal neokorteksten köken alır[27]. Ancak zamanla intraserebral EEG kayıtları ile yapılan birçok çalışmada sınıflamanın bu kadar basit olmadığı anlaşılmış, yeni sınıflamalar eklenmiştir[40]. TLE etyoloji ve elektroklinik özelliklerine göre 2 ayrı subgrup altında incelenebilir. (Tablo 2).

Tablo 2. Temporal lob epilepsi subtipleri

Etyoloji	Elektroklinik Özellikler
Meziyal TLE	Meziyal TLE
Lateral TLE	Lateral TLE
Lezyonel olmayan TLE(MRG normal TLE)	Meziyolateral TLE
Familiyal TLE	Temporopolar TLE
	Bitemporal TLE
	Temporal plus TLE

Ayrıca yapılan son çalışmalarla birlikte TLE sendromunun yalnızca fokal nöbet odağı ile ilişkili olmayıp ek kompleks temporal lob bağlantıları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir[40] (Şekil 1).



Şekil 1. Temporal nöbet subtipleri[41] TLE spektrumu hipokampal skleroz ile ilişkilidir.

Bu süreçte mezial temporal lob yapılarından odaklanıp temporal lob sınırlarını aşarak yayılan geniş bir network varlığından söz edilebilir. Amig, amigdala; Hip, hipokampus; Parahip-girus, parahippocampal gyrus; Temporal+, Temporal “plus.”

2.8. TANI

Elektroensefalografi: Temporal medial epilepside iktal EEG kayıtlarında teta frekanslı (5-9 Hz) dalgalar ve bazal temporal elektrodlarda maksimum amplitud gözlenen fokal ritmik aktivite izlenir. Öncesinde bilateral hipersenkron yavaşlama gözlenebilir. İnteriktal kayıtlarda ise anterior temporal bölgelerde paroksizmal diken dalga değişiklikleri gözlenir. Unilateral ya da bilateral(vakaların %40’ı) olabilir.

Temporal lateral epilepside iktal EEG kayıtlarında nöbet başlagıcında daha geniş bir yayılım ve tipik irregüler aktivite, inferior-temporal bölgelerde 2-5 Hz

polimorfik aktivite vardır. İnteriktal EEG kayıtlarında orta ve posterior temporal derivasyonlarda paroksizmal deşarjlar izlenebilir[27].

Manyetik Rezonans Görüntüleme: İlaça dirençli MTLE’li hastaların büyük bir yüzdesinde yüksek rezolüsyonlu, ince-kesit, T1 ağırlıklı MR’da hipokampal atrofi gösterilebilmektedir. Bazı araştırmacılar asimetriyi göstermek için volumetriyi kullanmaktadır. T2 ağırlıklı görüntülerde ise hipokampusun sklerotik olduğu alanda sinyal artışı görülür, bu da tanıyı destekleyen bulgulardan birisidir[42, 43].

Meziyal temporal lob epilepsi- hipokampal skleroz (MTLE-HS) olgularında görülen hipokampus bölgesindeki yapısal bozukluklar[25, 43]:

- Atrofi (patolojik olarak HS saptanan vakaların MR’larında %90-95 oranında saptanmıştır.)
- İnternal yapının kaybı
- T2’de sinyal artışı (%80-85)
- T1’de sinyal azalması (%10-95)

FDG-PET: HS ile ilişkili fokal fonksiyonel kayıpları belirlemede en duyarlı interiktal görüntüleme tekniğidir[43, 44]. Hipometabolizma alanı oldukça büyük olabilir, epileptojenik temporal lobun yanı sıra ipsilateral talamus, bazal ganglionlar ve diğer kortikal yapıları da içerebilir. Bu paternlerin MTLE’yi, diğer meziyal temporal lezyonlara bağlı oluşan TLE’den ayırt edebileceği henüz net değildir. Diğer PET tarayıcıları hipometabolizma alanında, serebral perfüzyonun azaldığı zonları göstermişlerdir, tutulan temporal lobun lateral korteksinde μ -opioid reseptörlerin bağlanmasında artış, sklerotik hipokampuste benzodiazepin reseptörlerin bağlanmasında azalma saptanmıştır[43, 45].

SPECT Çalışmaları: MTLE’de interiktal SPECT unilateral hipoperfüzyonu gösterebilir.

MTLE-HS’li hastaların iktal SPECT incelemelerinde;

- HS’ye ipsilateral anterior temporal bölgede hiperperfüzyon. (Bilateral olabilir ancak hiperperfüzyon HS tarafında daha belirgindir).

- Sıklıkla, ipsilateral talamus, bazal ganglionlar, oksipital kortekste hiperperfüzyon.
- İpsilateral veya bilateral frontal, parietal bölgelerde hipoperfüzyon saptanır.

Nöbetten kısa bir süre sonra, erken postiktal dönemde lateral hipoperfüzyon ve devam eden meziyal hiperperfüzyon görülür [43, 46]. Yine bu paternin MTLE'ye ya da meziyal temporal yapılardan kaynaklanan diğer nöbetlere özgün olduğu gösterilmemiştir.

MTLE-HS'li hastaların interiktal proton-MRS tetkiklerinde HS ile aynı tarafta N-asetil aspartat /Kolin+Kreatinin oranında azalma (%90) gözlenir. Ayrıca %30-40 oranında HS'nin karşı tarafında azalma saptanmıştır. Bu düşük değerlerin bazı durumlarda ameliyat sonrası normale dönmesi, geçici bir fonksiyon kaybıyla ilişkili olarak yorumlanmıştır[43].

Nöropsikiyatrik testler: MTLE-HS da “epizodik bellek” bozukluğu tipik bir bulgudur (uzun-sürelili bellek konsolidasyonu veya yeni öğrenilmiş bilginin geri çağrılmasında bozulma). Semantik bellek bozulması daha nadirdir. Tutulan hemisferin dil dominansına göre hafif-orta dereceli “materyal spesifik” bellek bozukluğu da bulunur. Uzun süreli verbal bellek figural belleğe göre daha sistematik etkilenme gösterir. Sözel bellek bozukluğu eğer sol hemisfer dominantsa sol hemisferi lateralize edebilir. Buna karşın görsel bellek bozukluğu ile sağ temporal lob arasında ilişki kurmak daha güç olmaktadır. Bunun da nedeni figural bellek bozukluğunun verbalizasyon teknikleri ile kompanse edilmeye çalışılması, atipik lisan dominansı, hatta cinsiyet farklılıkları gibi durumlar olabilir. Tipik bellek bozukluğu ve öğrenme bozukluklarını göstermek için nöropsikolojik test bataryaları uygulanır[43, 47].

Cerrahi tedavi düşünüldüğü zaman rezeksiyon planlanan tarafın karşısındaki temporal lobun belleği destekleyebileceğini göstermek için nöropsikolojik testlerin intrakarotid amobarbital işlemi (WADA testi) veya fonksiyonel MRG ile yapılması gerekebilir. WADA testi sırasında aynı taraftaki meziyal temporal yapıların bozukluğunu göstermek için karşı taraftaki karotis artere amobarbital verilerek geçici, global bellek kaybı oluşturulur[43, 48].

2.9. TEDAVİ

MTLE-HS büyük bir hasta grubunda cerrahi ile tedavi edilebilmektedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tıbbi tedaviye göre cerrahi, tedavinin daha üstün olduğu belirgin olarak gösterilmiştir [43, 49]. Anterior temporal lobektomi ve selektif amigdalohipokampektomi cerrahi için kullanılan yöntemlerdir. Rezeksiyondan 1 yıl sonra nöbetsizlik %33-90 (medyan %70) arasında değişmekte olup yeni çalışmalarda sonuçlar giderek daha da iyi olmaktadır [43, 50]. Meziyal rezeksiyonun genişliği genellikle nöbetsiz kalma ile pozitif bir korelasyon göstermiş, hipokampal formasyon yanında ön parahipokampal girusun da rezeksiyonun gerektiği kabul edilmiştir[43, 51].

İyi sınırlanmış ganglioglioma, disembriyoplastik nöroepileptelyal (DNET) ve diğer düşük evreli tümörler gibi lezyonlarda lezyonektomi yapmak sıklıkla yeterli olmuştur. Eğer sekonder HS veya dual patolojiye ait bir kanıt bulunursa hipokampusun da alınması önerilmektedir. Lateral temporal neokorteksten rezeksiyon gerekip gerekmediği konusu yeterince açık değildir. Ancak yüksek orandaki dual patoloji varlığı bu konuda daha dikkatli olunması gerektiğini gösteriyor olabilir[43, 51].

2.10. FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Fonksiyonel MRG kan akımındaki değişiklikleri saptayarak beyin aktivitesini değerlendirir. Bir bölgede nöronal aktivite olduğunda, burada metabolizma ve oksijen tüketimi artacağından, hemen sonrasında bu bölgeye giden oksijenize kan akımı da artacaktır. Buna hemodinamik cevap denilmektedir. Kan akımı ve nöronal aktivasyon fMRG ile indirekt olarak değerlendirilebilmektedir. Bu oksihemoglobin ve deoksihemoglobin (oksijenize ve deoksijenize kan) seviyelerinin manyetik duyarlılıklarındaki farklılığa dayanarak ölçülür. Beyin kan akımı arttığında deoksihemoglobin oranı azalmakta ve bu BOLD (blood oxygen level dependent) sinyalinin artmasına sebep olmaktadır. Bu sinyaller ile nöronal aktivasyon arasında uzaysal(spatial) ve zamansal (temporal) ilişki mevcuttur. Uzaysal rezolasyon

fMRG'nin nöronal aktivitede yakın bölgeleri ne kadar iyi ayırt ettiğini gösterir. Zamansal rezolusyon ise fMRG ile ayırt edilebilen en kısa zamanlı nöronal aktivite periyodunu gösterir.

1990'ların başından beri fMRI beyin haritalama çalışmalarında baskın olmaya başlamıştır, çünkü invazif değildir ,madde enjeksiyonu veya iyonize radyasyona maruziyet gerektirmemektedir. fMRG tekniği ile ilk zamanlar sağlıklı kişilerde görme, dil, motor, duygulanım, bellek gibi alanlar üzerinde çalışmalar yapılmış, sonrasında analiz tekniklerinin gelişmesiyle klinik çalışmalarda daha fazla kullanılmaya başlanmıştır[52, 53].

2.11. DİNLENME DURUMU FONKSİYONEL MRG

Dinlenme durumu fMRG belirgin bir görevin gerçekleştirilmediği (resting-task negative state) dönemde bölgesel etkileşimleri değerlendirmek amaçlı beyin haritalamasında kullanılan bir fMRG methodudur[54]. Dinlenme durumundaki BOLD sinyalizasyonları değerlendirilir. Uyanık ve dinlenme durumundaki beyin bilişsel ve duysal süreçlerle ilişkili içsel bağlamlar oluşturur, böylece dışarıdan gelebilecek uyaranlara karşı belirli bir hazırlık durumunda bulunur. Bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi kognitif temel bileşenler, bu içsel oluşumlar ve bağlamlar kapsamında ortaya çıkan yüksek kognitif süreçlerdir ve gerçekleşebilmeleri fonksiyonel görüntüleme sinyalleriyle karakterize olan “içsel bağlantı ağlarının (IBA, intrinsic connectivity network)” devamlı aktivitelerini gerektirir. Yapılan çalışmalar beyin enerji metabolizmasının çoğunluğunun bu etkinlikler için kullanıldığını göstermektedir[55].

Beynin kendi intrinsik aktivitesi spontan BOLD sinyalizasyon dalgalanmalarına sebep olur. Dinlenme durumunda fMRG düşük frekansta spontan fluktuasyonlar (ultra low frequency range, 0.01-0.1) şeklinde BOLD sinyalleri alır. Her intrinsik bağlantı ağı birbirinden farklı frekanslarda sinyaller salmaktadır ve bu ağların anatomik lokalizasyonu bu şekilde ayırt edilmektedir[56].

Dinlenme durumunda beyin enerjisinin %60-80'i kullanılmaktadır. Bu beynin karanlık enerjisi (dark energy) olarak tanımlanmıştır. Görev gerçekleştirilen

durumda ise beyin metabolizmasında %5'ten daha az bir artış söz konusudur. Görev gerçekleştirilen durum aktivitesinde beynin sadece küçük bir fonksiyonel alanına odaklanılır ve o bölgeyle ilgili veri elde edilir. Dinlenme durumu kayıtlarında ise beyni bir bütün olarak değerlendirmek mümkündür[56].

Dinlenme durumu fMRG methodu özellikle nörolojik ve mental hastalıklarda değişen beyin fonksiyonel organizasyonunu araştırmada kullanışlı bir yöntemdir[57].



2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÖRNEKLEM

3.1.1. Hasta Grubu

Araştırmaya Thomas Jefferson Üniversitesi Kapsamlı Epilepsi Merkezi'ne 2007-2017 yılları arasında epilepsi cerrahisi açısından değerlendirilmek üzere başvurmuş ve mevcut kriterleri karşılayan 72 dirençli epilepsi hastası katılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Fokal temporal lob epileptik nöbet tanısının olması.
- 2) 18 yaşın üstünde olması.
- 3) 5 dakika dinlenme durumunda çekilmiş fonksiyonel MRG kaydının olması
- 4) Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olması.

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Temporal lob dışı kaynaklı ya da multifokal epileptik nöbet tanısının olması.
- 2) Manyetik Rezonans Görüntüleme yapılmasına engel durumunun olması.
- 3) fMRG analizi öncesi beyin cerrahisi öyküsü olması.
- 4) Epilepsi dışında santral sinir sistemini etkileyen herhangi bir hastalığının olması.
- 5) DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) kriterlerine göre 1. eksen depresif bozukluk dışında psikiyatrik tanısının olması.

(Depresyon tanısı epilepsiyle yüksek komorbidite gösterdiği için çalışmaya dahil edilmiştir.)

3.1.2. Sağlıklı Kontrol Grubu

Kontrol grubunda ise “İnsan Beynini Haritalandırma Projesi (Human Connectome Project)”nden randomize olarak seçilmiş 100 sağlıklı kontrolün 20 dakikalık dinlenme durumunda çekilmiş fMRG verileri değerlendirilmiştir.

İnsan Beynini Haritalandırma Projesi Temmuz 2009’da başlatılan Mayıs 2018’de sonlandırılan, Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) tarafından desteklenen bir araştırma projesidir. Projenin amacı sağlıklı insan beynindeki anatomik ve fonksiyonel bağlantılara ışık tutacak bir beyin ağ haritası oluşturmak ve beyin ile ilgili hastalıkların araştırılmasını kolaylaştıracak bir veri kümesi üretmektir.

Çalışmamızda Ulusal Sağlık Enstitülerinin İnsan Beynini Haritalandırma Projesi’nin ilk adımında başlattığı NIH Nörobilim Araştırma Taslağı kısmından hasta verileri elde edilmiştir. Çalışma ile ilgili verilerin elde edilmesinde Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı ile temasa geçilmiş ve veri kullanımı izni alınmıştır.

3.2. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışma için Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu (11 Aralık 2017, Onay no:32) ve Thomas Jefferson Üniversitesi İnsan Denekleri ile Araştırma Kurumsal Denetleme Kurulu (Institutional Review Board for Research with Human Subjects)’na başvuruldu ve onay alındı. Tüm katılımcılara çalışmanın amacı, olası riskleri ve yöntemi ile ilgili yazılı ve sözel bilgi verildi detaylı onam formu ile imzalı onamları alındı

3.2.1.Klinik Değerlendirme

Araştırmamız retrospektif olup, çalışmamıza Thomas Jefferson Üniversitesi Kapsamlı Epilepsi Merkezi'ne 2007-2017 yılları arasında epilepsi cerrahisi açısından değerlendirilmek üzere başvurmuş 72 dirençli epilepsi hastası katılmıştır. Hastalara cerrahi öncesi değerlendirme amaçlı video EEG analizi, 3T kraniyal MRG, nöropsikolojik kognitif değerlendirme, fonksiyonel MRG, PET görüntüleme tetkikleri yapılarak temporal lob epilepsi tanısı konmuştur. Tüm hastalar haftalık epilepsi cerrahi toplantısında klinik nörologlar, nöroradyologlar, beyin cerrahları ve nöropsikologlarca tartışılarak temporal lob epilepsi tanıları onaylanmıştır. Hastaların tüm klinik bilgileri Thomas Jefferson Üniversitesi Hastanesi Epilepsi Merkezi epilepsi cerrahisi veritabanında mevcuttur ve bu kaynak olarak kullanılmıştır.

72 hasta nöbet öykülerine göre 24 kişilik 3 gruba ayrılmıştır. Bu hasta gruplarının arasında yaş, el dominansı ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur.

1) Sadece fokal başlangıçlı temporal lob nöbetleri olan (F), hiç sekonder jeneralize nöbet geçirmemiş olan hastalar,

2) Eski fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetleri (e-FBTKN, son 1 yılda sekonder jeneralize nöbet geçirmemiş) olanlar

3) Güncel-fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbetleri (g-FBTKN,son 1 yıl içinde sekonder jeneralize nöbet geçirmiş) olanlar

Bu 24 kişilik gruplar da 12'si sağ temporal lob epilepsi , diğer 12'si sol temporal lob epilepsi tanıları olmak üzere kendi içlerinde 2'ye ayrılmıştır.

Bu sınıflamada esas alınan tarih hastaların fonksiyonel MRG kayıtlarının alındığı tarihlerdir.

3.2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmamızda tüm hasta MRG verileri Thomas Jefferson Üniversitesi Nörobilim Ünitesi'nde bulunan 3 Tesla MR görüntüleme cihazı (3-T X-series Philips Achieva MRI scanner ,Amsterdam, The Netherlands) ile kaydedilmiştir. Görüntülemeden hemen önce, katılımcıları işlem hakkında bilgilendirmek ve MRG

çekimi için engel durum olup olmadığını araştırmak amaçlı, tüm katılımcılara Thomas Jefferson Üniversitesi Nörobilim Ünitesi tarafından oluşturulmuş MRG aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünün 5 dk. dinlenme durumunda çekilmiş fMRG verileri sistemde kayıtlıydı. İnsan Beynini Haritalama Projesi’nden alınan verilerde ise tüm kontrol grubunun 20 dk. dinlenme durumunda çekilmiş fMRG verileri mevcuttu.

Anatomik Verilerin Toplanması

Fonksiyonel görüntülemelere anatomik referans amaçlı elde edilen imajlar yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı (180 kesit) gradient eko sekansı ile yapılan kayıtlardan elde edilmiştir. TR (repetition time): 600 milisaniye, TE (echo time):3.3 milisaniye, yatırma açısı (flip angle): 8 derecedir.

Dinlenme Durumu Fonksiyonel MRG Verilerinin Toplanması

Fonksiyonel imajlar T2 ağırlıklı tek çekimlik ekoplanar gradient eko imaj sekanslarla kaydedilmiştir. Kayıt süresi: 5 dakika, TR: 2.5 sn, TE: 35 milisn, yatırma açısı (flip angle) :90 derece, aksiyel kesit sayısı:34, kesit kalınlığı: 4 mm, volüm:120’dir. Fonksiyonel imajlar katılımcılara görev vermeksizin , gözleri kapalı haldeyken alınmıştır.

3.3. VERİLERİN ANALİZİ

3.3.1 Fonksiyonel MRG Verilerinin Ön İşlem Aşaması

Verilerden istenilmeyen değişkenleri kaldırmak, katılımcılar arası standardizasyonu sağlamak ve verileri analize hazırlamak için bazı ön-işlem aşamalarının yapılması gerekir. Bu hedefle MATLAB ortamında geliştirilmiş olan istatistiksel parametrik haritalama yazılımı SPM 12 (Statistical parametric mapping,12) ve FSL kullanılmıştır.

2 boyutlu DICOM formatıyla kaydedilen imajlar 3 boyutlu “NIfTI” formatına dönüştürüldükten sonra ön-işlemede sırasıyla aşağıda belirtilen basamaklardan geçmiştir.

- 1) Yeniden Hizalama (Realigning): Fonksiyonel verideki kafa hareketlerine bağlı gelişen artefaktları düzeltmek için uygulanır. Ardışık gelen

fonksiyonel imaj volümleri tek bir referans volümle bağdaştırılır. Birinci volüme en uygun eşleşmeyi sağlayan rotasyon ve translasyon değişkenleri belirlenir. Baş hareketleri 3mm/derece (translasyon ve rotasyon hareketleri)'yi aşan katılımcılar bu çalışmaya dahil edilmedi.

2) İşlevsel-Yapısal Bağdaştırma (Coregistration): Fonksiyonel imajlar, aktivasyonların anatomi ile ilişkisini aydınlatabilmek için aynı deneğin yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüsüne bağlanır. Çünkü fMRG imajları anatomik imajlardan farklı olarak düşük uzaysal çözünürlüğe sahiptir.

3) Bölütleme (Segmentation): Anatomik imajlardaki gri madde , ak madde ve beyin-omurilik sıvısı ayrıştırılır.

4) Uzaysal Normalleştirme (Normalization): Yüksek çözünürlüklü T1 imajları T1 ağırlıklı referans beyin şablonuna normalize edilir. Hesaplanan normalizasyon parametreleri bağdaştırma sonucu tedarik edilen fonksiyonel imajlara uygulanır. Bu aşama, denekler arasında karşılaştırma yapılabilmesi için her deneğin beyninin aynı şekil ve boyutta olmasını sağlar. Bu araştırmada, fonksiyonel ve anatomik veriler Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI305)'nün 152 sağlıklı katılımcıdan elde ettiği anatomik MRG kayıtlarının ortalamasına göre oluşturduğu şablonuna (MNI-ICBM152) göre normalleştirildi.

5) Yumuşatma (Smoothing): Uzaysal filtreleme ile imajdaki bozucu etki düzeltilerek yanlış pozitif sonuçlar azaltılır . Yumuşatma işlemi bu 2 şekilde yapılır. Bunlardan ilki fMRG sinyalinde sinyal/gürültü niceliğini artırmaktır. İkincisinde, yeniden hizalama işlemi uygulanmasına rağmen ardışık imajların alınması esnasında hareket etkilerinden kaynaklanan artefaktları azaltmaktır. Bu işlemle komşu voksellerin ortalamaları alınarak daha yumuşak imajlar elde edilir. Bu çalışmada uzaysal yumuşatma, yarı yükseklikteki tam genişliği (Full Width at Half Maximum, FWHM) 4 mm olan Gauss-tipi çekirdek ile yapıldı.

3.3.2. Dinlenim Durumu fMRG Verilerinden İçsel Bağlantı Ağlarının

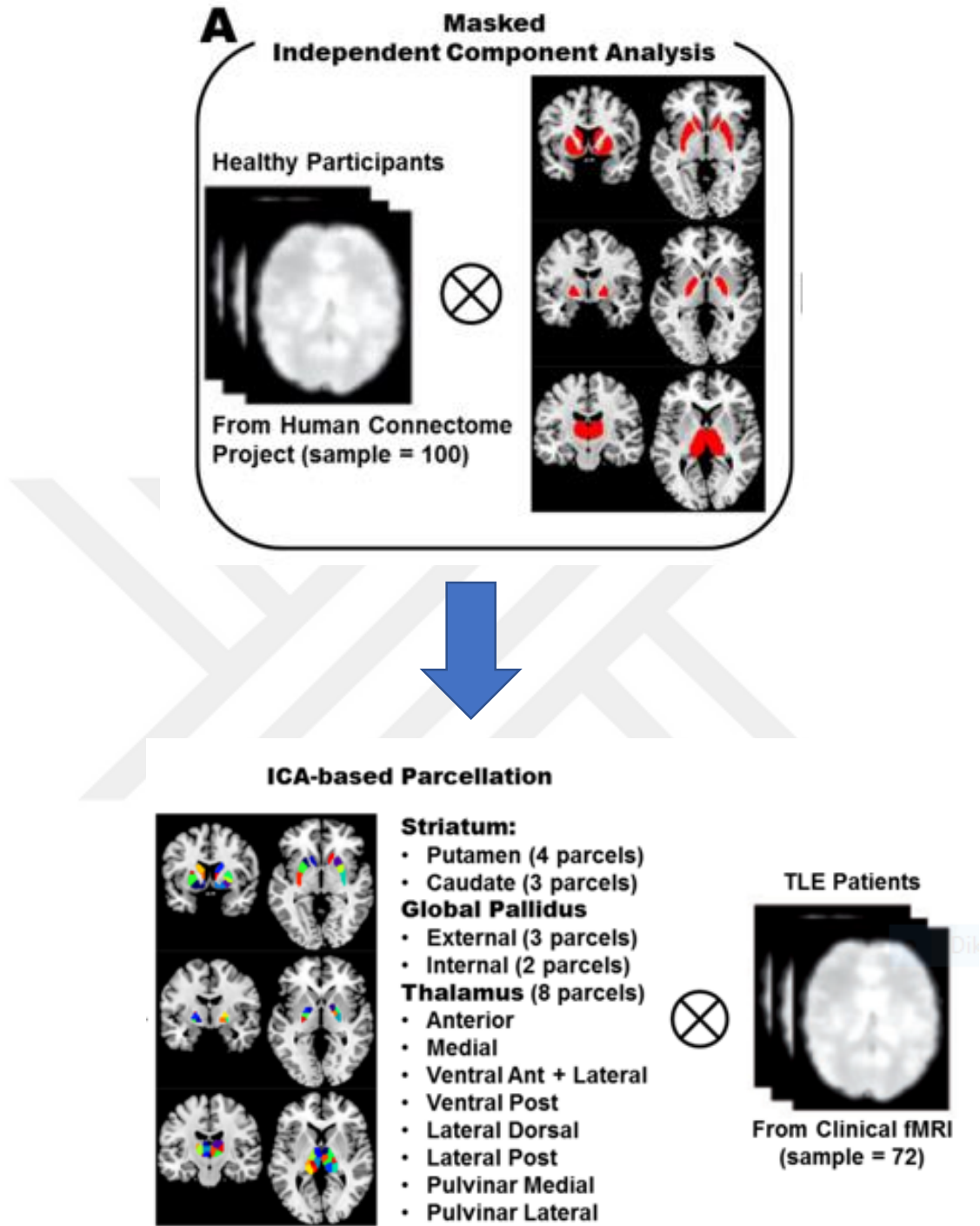
Ayrıştırılması

İçsel bağlantı ağlarının (İBA) tayin edilmesi maksadıyla MATLAB ortamında çalışan “Group ICA fMRI Toolbox” (GIFT) paketindeki BBA (bağımsız bileşen analizi, Independent Component Analysis, ICA) kullanılmıştır.

BBA, farklı kaynaklardan elde edilen sinyallerin bir karışım şeklinde ortak sinyaller olarak elde edilmesi ve bu elde edilen sinyallerden geriye giderek sinyallerin ayrı ayrı ana kaynaklarına ulaşmayı sağlar. GIFT paketinde ise BBA analizi tek seferde tüm grup verilerine uygulanabilmektedir. Bu yöntemle BBA’nın bireysel kayıt verileri üzerine uygulanmasına göre istatistiksel olarak daha güçlü ve pratik sonuçlar alınmaktadır.

Bu çalışmamızda, BBA GIFT paketi ile önce 100 sağlıklı denek verilerine uyguladık, sonrasında elde edilen verilerle 72 hasta katılımcıya aynı paket uygulandı.

BBA yöntemi ile test edilen fMRG verileri istatistiksel olarak birbirinden bağımsız bileşenlere ayrıştırıldı. Bu amaçla ayrıştırılacak bileşen sayısı optimize edildi ve GIFT paketinin de sağladığı bir algoritmayla hesaplandı. Bu çalışmada, fonksiyonel verilerin BBA analizi ile striatum, GP ve talamus 20 ayrı bileşene (parsel) ayrıştırıldı (Şekil 2).

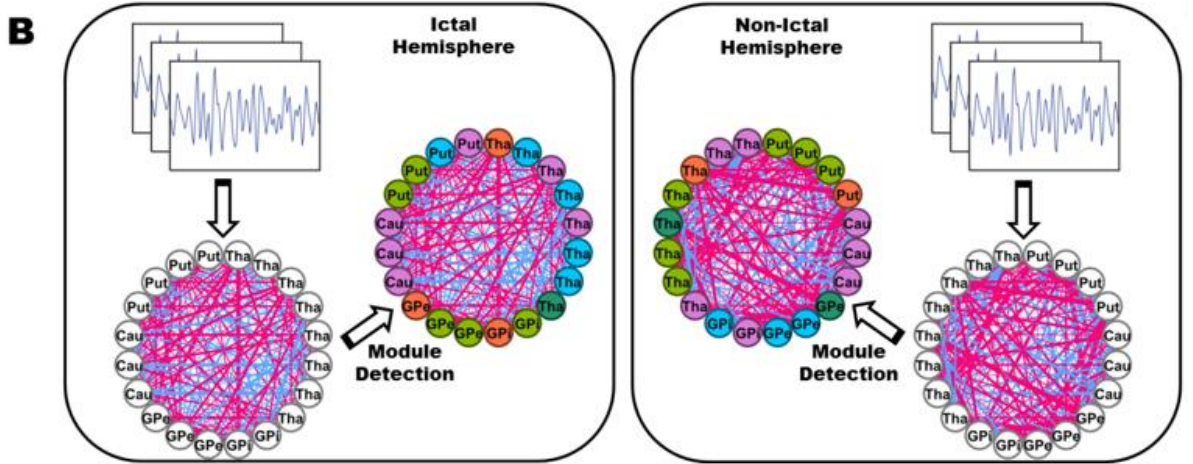


Şekil 2. fMRG verileri analitik yolak şeması. (Çizim Xiaosong He tarafından yapılmıştır) İnsan denekleri beyin haritalama projesinden edinilen dinlenme durumu fMRG verilerine ön işlem aşamaları sonrası maskeli BBA uygulandı. Bu veri kümesinin sağladığı yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlük sayesinde striatum, globus pallidus ve talamus komponentlerini ayrıntılı küçük fonksiyonel bileşenlere ayırabildik. Toplamda her hemisferde bu 3 komponentin anatomik sınırları içinde 20 fonksiyonel parsel oluşturuldu. Sonrasında TLE hastalarının ön işlem aşamaları sonrası

oluşturulan fMRG verilerinden her fonksiyonel parsel için ortalama zaman serileri çıkarıldı. Kısaltmalar; ICA, Independent component analysis, Bağımsız bileşen analizi; TLE, Temporal lob epilepsi.

3.3.3. İBA'ların Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Bazal ganglion yolaklarının unilateral doğası gereği her hemisfer için ayrı işlevsel bağlantı matriksini (functional connectivity matrix) oluşturuldu. Bu sayede her bir parselin diğer parsellerle olan ilişkisi temsil edilmiş oldu. Böylece her işlevsel bağlantı matriksinden her parselin modüler kimliğini (fonksiyonel yapısı) belirledik ve hepsini kendi anatomik kimlikleri ile kıyaslayarak integrasyon indeksini (anatomik olarak farklı parseller olmakla birlikte fonksiyonel olarak aynı modülün içinde bulunan parsellerin ilişkisi) hesapladık. İntegrasyon indeksi bölgeler arası bağlantının istatistiksel karşılığını temsil etmiş oldu (Şekil 3).



Şekil 3. fMRG verileri analitik yolak şeması 2 (Çizim Xiaosong He tarafından yapılmıştır): Bazal ganglion yolaklarının unilateral doğası gereği her hemisfer için ayrı işlevsel bağlantı matriksini (functional connectivity matrix) oluşturduk. Kırmızı çizgiler pozitif bağlantı, mavi çizgiler negatif bağlantı ilişkisini göstermektedir. Bu matrikse Louvain topluluk tespit etme algoritmasının (Louvain community detection algorithm) uygulanması sonucunda birbiriyle benzer fonksiyonellik gösteren alt modüller oluşturulmuştur. (birbiriyle tercihen ilişki içinde olan bölgeler kümesi farklı renk grupları ile kodlanmıştır.) Böylece 2 farklı parsel aynı modülün içinde bulunuyorsa (aynı rengi paylaşıyorsa) , birbirleri ile bağlantıları olduğu düşünüldü. Buna göre anatomik olarak farklı bölgelerde olan parseller aynı fonksiyonel modülün içinde bulunabilmektedir. (örneğin putamen ve talamus) Biz burada özellikle karşılıklı bölgelerin bağlantıları ile ilgilendik, böylece integrasyon

indeksini tanımladık. Kısaltmalar: Cau, kaudat nükleus; GPe, globus pallidus eksterna; GPi, globus pallidus interna; Put, Putamen; Tha, talamus.

Sonrasında her bir komponentin (talamus striatum, globus pallidus) birbiriyle ya da alt parselleriyle ilişkisi her 3 hasta grubunda değerlendirildi ve de bu 3 grubun sonuçları ANOVA yöntemi ile karşılaştırıldı.



4.BULGULAR

4.1. KLİNİK VE SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

3 hasta grubu arasında cinsiyet, el dominansı, ırk, medeni hali, eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hasta gruplarında kadın/erkek , sağ/sol TLE lateralizasyonları hastalar seçilirken bias olmaması için özellikle eşit sayıda ayarlandı. Hasta grupları ile ilgili sosyodemografik veriler Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta grupları demografik verileri

		F	e-FBTKN	g-FBTKN	Toplam	p değeri
	Yaş Yaş Aralığı	43,62±13,83 18-62	41,45±11,088 25-65	38,70±12,22 20-65		p: 0,395 F: 0,942
Cinsiyet	Kadın Erkek	n=12 n=12	n=12 n=12	n=12 n=12	n=36 n=36	
İrk	Beyaz Hispanik Siyahi Asyalı Yerli Amerikalı	n=19 n=1 n=4 n=0 n=0	n=20 n=0 n=3 n=0 n=1	n=14 n=2 n=6 n=1 n=1	n=53 n=3 n=13 n=1 n=2	p>0,05
El dominansı	Sağ Sol	n=21 n=3	n=16 n=8	n=21 n=3	n=58 n=14	p>0,05
Medeni hali	Evli Hiç evlenmemiş Boşanmış Dul	n=13 n=10 n=1 n=0	n=6 n=14 n=3 n=1	n=9 n=13 n=2 n=0	n=28 n=37 n=6 n=1	p>0,05
Eğitim düzeyi	< Lise Lise mezunu Meslek okulu mezunu Üniversite mezunu Yüksek lisans, doktora vs.	n=2 n=5 n=3 n=11 n=3	n=1 n=6 n=3 n=13 n=1	n=3 n=6 n=2 n=13 n=0	n=6 n=17 n=8 n=37 n=4	p>0,05
Kimlerle yaşadığı	Ailesiyle Arkadaşlarıyla Yalnız	n=18 n=1 n=5	n=23 n=1 n=0	n=15 n=5 n=4	n=56 n=7 n=9	
Çalışma durumu	Çalışıyor İşsiz Öğrenci Emekli	n= 7 n=14 n=3 n=0	n=17 n=6 n=0 n=1	n=13 n=10 n=0 n=1	n=37 n=30 n=3 n=2	

Tablo 4. Hasta grupları yaş istatistik verileri .

Yaş	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	Ortalama için %95 güvenilirlik aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
F	24	43,6250	13,83698	2,82446	37,7822	49,4678
e-FBTKN	24	41,4583	11,08849	2,26343	36,7761	46,1406
g-FBTKN	24	38,7083	12,22428	2,49527	33,5465	43,8702
Toplam	72	41,2639	12,42441	1,46423	38,3443	44,1835

Hastaların 50'sinde (%69) tipik aura tanımlandı. En sık görülen aura tipi “deja vu” hissiydi ve 13 hastada (%19) izlendi. Diğer sık görülen aura tipleri ise “epigastrik yükselme hissi” ve “tariflenemeyen tuhaf bir his” şeklinde tespit edildi. (Tablo 5)

Tablo 5. Aura görülme sıklıkları

Aura Tipi	F	e-FBTKN	g-FBTKN	Toplam
Deja vu	n=3	n=7	n=3	n=13 (%19)
Tariflenemeyen tuhaf his	n=3	n=2	n=3	n=8
Epigastrik yükselme	n=2	n=3	n=3	n=8
Öfke, korku	n=3	n=0	n=1	n=4
Anksiyete	n=1	n=5	n=0	n=6
Aurasız	n=8	n=6	n=8	n=22 (%31)

Hastalarda ortalama sekonder jeneralizasyon göstermeyen nöbet sıklığı 9,38/ay olarak hesaplandı. Bu sıklık g-FBTKN hasta grubunda ortalama 13,06 /ay olarak diğer iki gruba göre daha sık izlendiği görüldü. Ancak istatistiksel olarak 3

grup arasındaki sekonder jeneralizasyon göstermeyen nöbet sıklıkları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,27$). g-FBTKN grubunda ortalama sekonder jeneralize nöbet sıklığı 2,59/ ay olarak izlendi. Hastalarda ortalama ilk nöbet başlangıç yaşı 26,14 iken epilepsi tanısı ile takip süreleri ort. 15.11 yıl olarak hesaplandı. Bu hastalarda epilepsi tanısı ile takip süresi en az 2 yıl, en uzun 50 yıldır. Toplam 5 hastada (%7) geçmişte status epileptikus öyküsü mevcuttu ve bu hastaların 3'ü g-FBTKN grubundandı. 10 hastada (%14) geçmişte febril konvulziyon öyküsü mevcuttu. 16 hastanın (%22) ailesinde epilepsi öyküsü mevcuttu. Hastalarda kullanılan ortalama ilaç sayısı 1,55 olarak hesaplandı. En az kullanılan ilaç sayısı 1, en fazla 4'tü. Hasta grupları arasında kullanılan antiepileptik ilaç (AEİ) sayısı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde e-FBTKN hasta grubunda kullanılan ilaç sayısı diğer 2 gruba göre anlamlı farklılık gösterdi. Yani e-FBTKN hasta grubunda diğer 2 hasta grubuna göre daha fazla AEİ kullanmakta olduğu saptandı. Hastalara nöbet öykülerine ilişkin veriler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların nöbet öykülerine dair veriler

	F	e-FBTKN	g-FBTKN	Toplam	p değeri
Ortalama sekonder jeneralizasyon göstermeyen fokal nöbet sıklığı	10.19 / ay min:0,25/ay maks:90/ay	4.9 / ay min:0,01/ay maks:20/ay	13,06 / ay min:0,01/ay maks:90/ay	9,38 / ay min:0,01/ay maks:90/ay	p: 0,271 F: 1,332
Ortalama sekonder jeneralize nöbet sıklığı	0 / ay	0 / ay	2,59 / ay min:0,01/ay maks:10/ay		
Ortalama nöbet başlangıç yaşı	30,52 min: 5 maks:59	22,8 min:0,6 maks: 39	25,1 min: 0,6 maks: 53	26,14 min: 0,6 maks: 59	
Ortalama epilepsi tanı süresi	13,1 yıl min:2 yıl maks:44 yıl	18,65 yıl min:2 yıl maks:50 yıl	13,6 yıl min:2 yıl maks:40 yıl	15,11 yıl min: 2 yıl maks:50 yıl	
Status epileptikus öyküsü olan hasta sayısı	n=1	n=1	n=3	n=5 (%7)	
Febril konvulziyon öyküsü olan hasta sayısı	n=3	n=4	n=3	n=10 (%14)	
Ailede nöbet öyküsü olan hasta sayısı	n=5	n=7	n=4	n=16 (%22)	
Kullanılan AEİ sayı ortalaması	1,37 min:1 maks:2	1,87 min:1 maks:4	1,41 min:1 maks:3	1,55 min:1 maks:4	p=0,01 F=4,88

Hastaların 21’inde (%36) tanısal amaçlı yapılan MRG sonuçları normal olarak raporlanmıştı. Tüm hastalarda en sık izlenen patoloji “meziyal temporal skleroz (MTS)”du ve hastaların 26’sında (%36) izlendi. Diğer sık izlenen MRG patolojileri “temporal kavernomatöz malformasyon” ve “hipkampal atrofi” olarak belirlendi. Hastaların MRG ‘lerine ait veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların MRG verileri

MRG	F	e-FBTKN	g-FBTKN	Toplam
Normal	n=5	n=7	n=9	n=21 (%29)
Temporal kavernomatöz malformasyon	n=6	n=1	n=1	n=8
MTS	n=7	n=8	n=11	n=26 (%36)
Hipokampal atrofi	n=2	n=5	n=0	n=7

Nöropsikiyatrik zeka değerlendirmelerinde g-FBTKN hasta grubunun ortalama verbal, performans ve genel IQ sonuçları diğer gruplara göre daha düşük seviyede izlendi. Ancak istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 8).

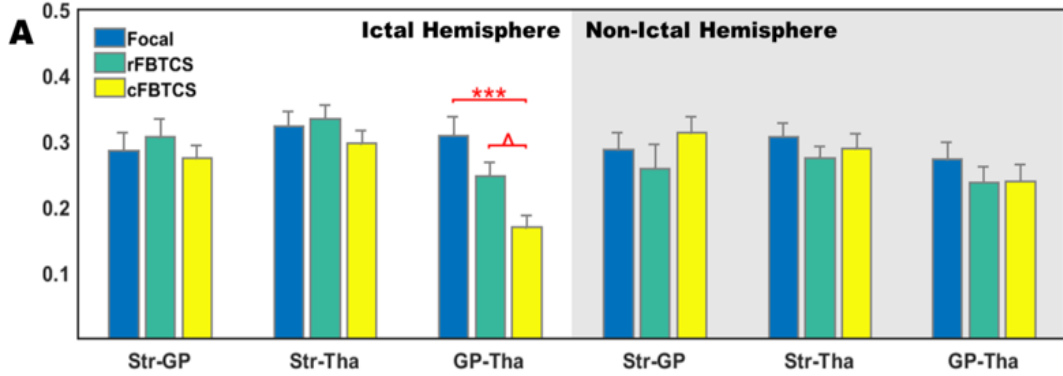
Tablo 8. Hasta gruplarının nöropsikolojik zeka değerlendirme sonuçları.

	F	e-FBTKN	g-FBTKN	Toplam	p
GIQ	96,31 min: 56 maks: 124	99,3 min: 70 maks: 124	94,81 min: 71 maks: 111	96,80 min: 56 maks: 124	p=0,474 F=0,754
VIQ	95,55 min: 56 maks: 127	99,55 min: 70 maks: 120	97,75 min: 70 maks: 122	97,61 min: 56 maks: 127	p=0,58 F=0,54
PIQ	100,31 min: 63 maks: 121	99,05 min: 75 maks: 127	93,68 min: 68 maks: 117	97,68 min: 63 maks: 127	p=0,169 F=1,82

Kısaltmalar; VIQ; verbal IQ, PIQ; performans IQ, GIQ; genel IQ

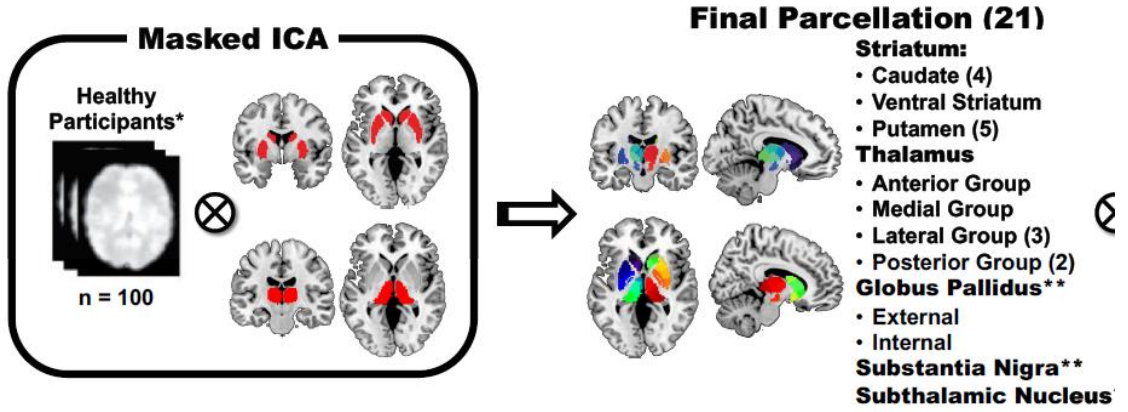
4.2. FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ

Çok değişkenli ANOVA testi ile ıktal hemisferdeki GP ve talamus arasında anlamlı grup farklılığı saptandı ($F=8.33$, $P_{FDR}=0.003$) (Şekil 4).



Şekil 4. Üç hasta grubu arasındaki integrasyon kıyaslaması. (Çizim Xiaosong He tarafından yapılmıştır). Talamus, striatum ve globus pallidus arasındaki integrasyon dikkate alındığında ıktal hemisferdeki globus pallidus ve talamus arasında anlamlı grupsal farklılığı tespit ettik. ($F=8.33$, $P_{FDR}=0.003$). Kısaltmalar: Focal, F; rFBTCS, e-FBTKN; cFBTCS, g-FBTKN; Str, Striatum; GP, Globus pallidus; Tha, Talamus. ***, $P<0.001$; ^, $0.05<P<0.1$. Hepsi Bonferroni testi ile düzeltilmiştir.

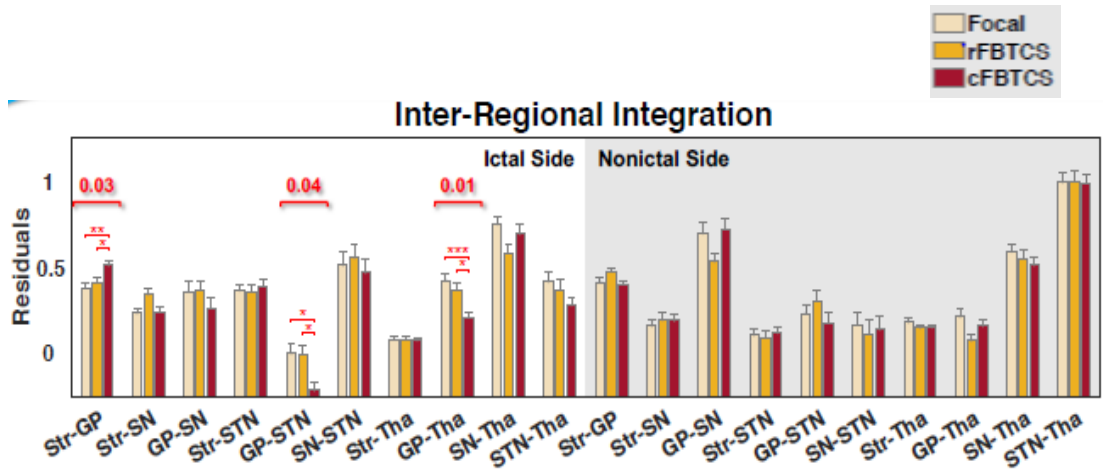
Bu sonuçlara göre bazal ganglionlar ve talamus arasındaki ilişkiyi daha detaylı incelemek amaçlı subtalamik nükleus ve substantia nigrayı da analize dahil ettik. Kontrol ve hasta gruplarını yine aynı fonksiyonel MRG analiz aşamalarından geçirdik ve sonrasında parsel sayımız 21'e yükseldi (Şekil 5).



Şekil 5. Yenilenen analiz sonrası parsellerin dağılımı. (Çizim Xiaosong He tarafından yapılmıştır). Kısaltmalar; ICA: Bağımsız bileşen analizi

Yeni analizde bulduğumuz sonuçlarda g-FBTKN hasta grubunda diğer iki hasta grubuna göre integrasyonda anlamlı farklılık tespit ettik. (Şekil 6) Bu sonuçlar;

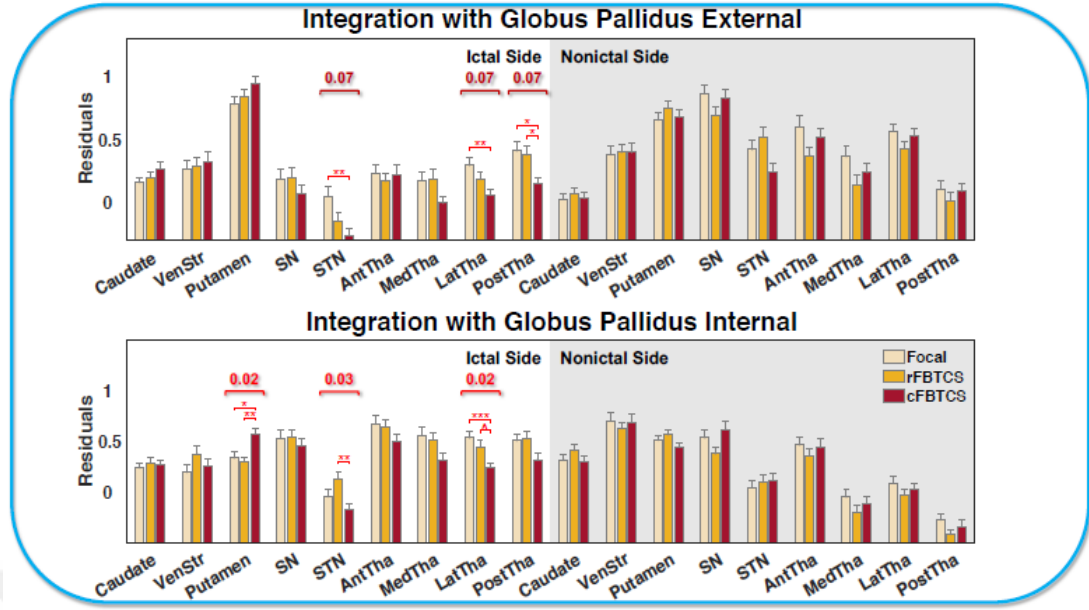
- 1) Striatum ile GP arasındaki integrasyonda grupsal anlamda artma ($p=0,03$)
- 2) GP ile STN arasındaki integrasyonda grupsal anlamda azalma ($p=0,04$, $F=9,85$)
- 3) GP ile talamus arasındaki integrasyonda grupsal azalma tespit ettik. ($P=0,001$).



Şekil 6. Bölgeler arası integrasyon analiz kıyaslaması sonuçları. (Çizim Xiaosong He tarafından yapılmıştır). Kısaltmalar: Focal, F; rFBTCS, e-FBTKN; cFBTCS, g-FBTKN; Str, Striatum; GP, Globus pallidus; Tha, Talamus; SN, Substantia nigra; STN, Subtalamik nükleus.

Bulduğumuz anlamlı sonuçlara göre bazal ganglion yapılarını ve talamusla etkileşimini daha detaylı incelemek istedik. Böylece striatum (putamen, kaudat nükleus, ventral striatum), GP (globus pallidus interna, globus pallidus eksterna), talamus (anterior/medial/lateral/posterior talamus) bölgelerini daha küçük parçalara (parseller) ayırdık. Bir önceki analizde GP ile STN, talamus ve striatum arasında anlamlı integrasyon farklılıkları saptamamız sebebiyle GPi ve globus pallidus eksterna (GPe) ile diğer parsellerin arasındaki integrasyonu inceledik. Buna göre F, e-FBTKN, g-FBTKN grupları birbiriyle kıyaslandığında ıktal hemisferde bölgeler arası integrasyonda bazı istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar saptandı (Şekil 7). Bu sonuçlarda g-FBTKN grubunda;

- 1) Putamen ve GPi arasındaki integrasyonda artma ($p=0,02$)
- 2) STN ile GPi arasındaki integrasyonda azalma ($p=0,03$)
- 3) GPi ile lateral/posterior talamik nükleer gruplar arasındaki integrasyonda azalma ($p=0,02$) saptandı.
- 4) GPi ile lateral talamik nükleus arasındaki integrasyon farklılığı Jonckheere-Terpstra testi ile değerlendirildiğinde 3 hasta grubu arasında kademeli olarak integrasyonun azaldığı gösterildi. ($T_{JT}=4.08$, $P_{FDR}<0.001$), ($g\text{-FBTKN} < e\text{-FBTKN} < F$)
- 5) GPe ile diğer parseller arasındaki integrasyon kıyaslamasında 3 hasta grubunda da anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).



Şekil 7. Globus Pallidus Eksterna ve Interna ile diğer parseller arasındaki integrasyon kıyaslaması. (Çizim Xiaosong He tarafından yapılmıştır). Kısaltmalar: Focal, F; rFBTCS, e-FBTKN; cFBTCS, g-FBTKN; Caudate, Kaudat nükleus; Ven Str; Ventral striatum; Put, Putamen; Ant Tha, Anterior talamus; Med Tha, Medial talamus; Lat Tha, Lateral talamus; Post Tha, Posterio talamus; SN, Substantia nigra; STN, Subtalamik nükleus.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 3 hasta grubu arasında cinsiyet, el dominansı, ırk, medeni hali, eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hasta gruplarında kadın/erkek , sağ/sol TLE lateralizasyonları hastalar seçilirken bias oluşmaması için özellikle eşit sayıda ayarlandı.

Çalışmamıza katılan hastaların 22'sinde (%31) aura izlenmedi. En sık görülen aura tipi “deja vu” hissiydi ve 13 hastada (%19) izlendi. Diğer sık görülen aura tipleri ise “epigastrik yükselme hissi” ve “tariflenemeyen tuhaf bir his” şeklinde tespit edildi. Gupta ve arkadaşlarının TLE tanılı hastalarda aura ve EEG ilişkisini incelediği bir çalışmada ise 290 TLE hastasından 105 (%36) 'inde aura izlenmemiş olup, en sık görülen aura epigastrik his (56 hasta, %19), ikinci en sık ise dismnezik fenomenlerden deja vu hissi (17 hasta, %6,5) şeklinde saptanmıştır. [58] Bu açıdan değerlendirdiğimizde auranın görüldüğü TLE hastalarının oranı çalışmamızda tutarlılık göstermiştir ancak aura tiplerinin sıklıkları literatürle paralellik göstermemiştir.

Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerin hem yaşam kalitesi hem de hastanın güvenliği açısından oldukça yıkıcı sonuçları olduğu bilinmektedir. Jeneralize tonik klonik nöbetler özellikle SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy, epilepside beklenmedik ani ölüm) ve nöbete bağlı yaralanmalar açısından en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Biz çalışmamızda g-FBTKN grubunda ortalama sekonder jeneralize nöbet sıklığını 2,59/ ay olarak hesapladık. Literatürde sekonder jeneralizasyon gösteren temporal lob epilepsi tanılı hastalarda sekonder jeneralizasyonun etyolojisi, cerrahi öncesi ve sonrası nöbet sıklığında değişiklik hakkında çeşitli araştırmalar mevcuttu, ancak refrakter TLE hastalarında sekonder jeneralizasyon gösteren nöbet sıklığı hakkında veri bulunamadı.

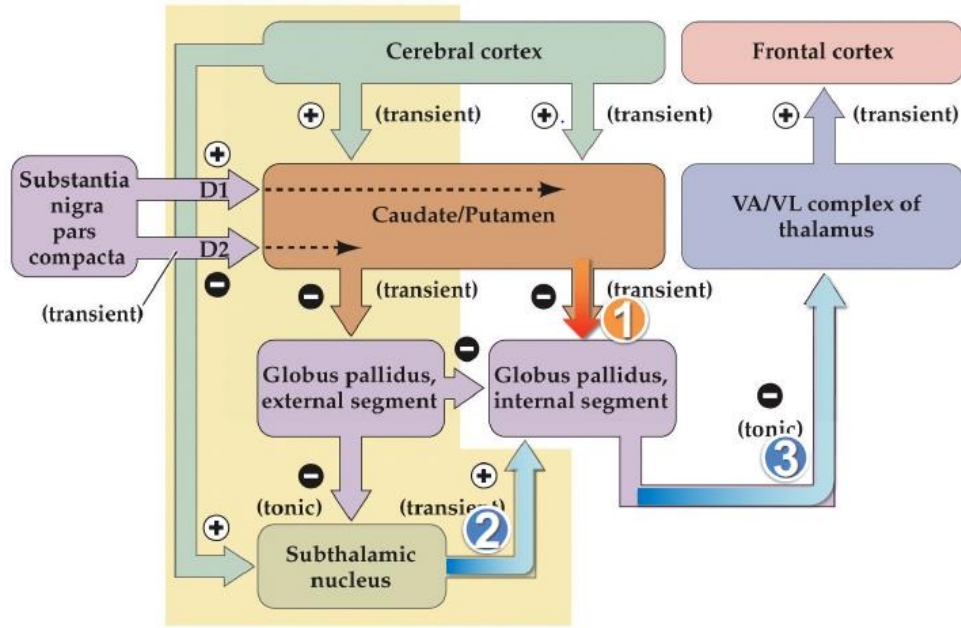
Hasta grupları arasında kullanılan AEİ sayısı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde e-FBTKN hasta grubunda kullanılan ilaç sayısı diğer 2 gruba göre anlamlı farklılık gösterdi. Yani e-FBTKN hasta grubu daha fazla AEİ kullanmaktaydı. İstatistiksel olarak hasta grupları arasında sekonder jeneralizasyon

göstermeyen nöbet sıklığı arasında anlamlı fark olmasa da ortalama olarak değerlendirildiğinde e-FBTKN grubunda aylık ortalama nöbet sıklığı diğer 2 gruba göre daha az izlendi. e-FBTKN grubunda daha fazla ilaç kullanımına bağlı olarak daha az sıklıkta nöbet görülmekte olabilir. Bu durumun çalışmamızda e-FBTKN grup analizlerinde kısıtlılık oluşturabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalar sonucunda anterior temporal lobektomi ile tedavi edilen ilaca dirençli TLE olgularında en sık görülen patoloji meziyal temporal sklerozu olarak saptanmıştır. Diğer patolojik MRG bulguları ise tümörler, vasküler malformasyonlar, kortikal gelişim anomalileri, travma, postinfeksiyöz veya iskemik hasardır. İlaça dirençli TLE hastalarının yaklaşık %30'unda MRG normal (MRG negatif TLE) izlenmektedir. [59] Bizim çalışmamızda ise hastaların 21'inde (%36) tanısal amaçlı yapılan MRG sonuçları normal olarak raporlanmıştır. Tüm hastalarda en sık izlenen patoloji “meziyal temporal skleroz”du ve hastaların 26'sında (%36) izlendi.

Fonksiyonel MRG veri analizinde bulgularımızdan biri iktal hemisferdeki GPi (globus pallidus interna) ve talamus arasındaki integrasyonda anlamlı azalma varlığıydı. Bu sonuç temporal lob epilepsi hastalarında bazal ganglion ve talamus arasındaki bağlantı yollarında bozulmanın varlığını desteklemektedir. Bu bozulma g-FBTKN hastalarında sekonder jeneralizasyonun kontrol altında olduğu diğer 2 hasta grubuna göre daha belirgin izlendi. GPi ile talamus arasındaki bağlantının inhibitör etkisi bilinmektedir (3).(Şekil 8) Aralarındaki azalmış bağlantı, GPi'den talamusa inhibe edici etkiyi azaltarak daha fazla sekonder jeneralize nöbet oluşumunu tetiklemekte ve aslında sürekli kendini uyaran bir devre varlığını göstermekte olabilir. Bu data sekonder jeneralize nöbetlerdeki ana nöral devreleri netleştirmekte ve sekonder jeneralize nöbetlerde tedaviye yanıt cevabını bize göstermektedir.

Indirect and direct pathways



Şekil 8. Bazal ganglionlar ve talamus arasındaki İndirekt ve direkt yollar

(Neuroscience, 5. Baskı, Şekil 18.7) Analizlerimizin sonucunda putamen ve GPi arasındaki etkileşimde artma izledik. Bu yolağın GPi üzerindeki inhibitör etkisi bilinmektedir (1). Bu sonuca göre GPi'nin aktivasyonunun daha fazla baskılandığını söyleyebiliriz. Ayrıca diğer bir bulgumuz ise STN ile GPi arasındaki etkileşimde azalma olduğuydu. Bu yolağın ise GPi üzerinde stimulator etkisinin olduğu bilinmektedir (2). STN'un GPi üzerindeki azalmış stimulator etkisi yine GPi aktivasyonunun azalmasına sebep olduğunu düşünebiliriz. GPi'nin talamus üzerindeki direk inhibitör etkisinin azalması talamusun aktive olmasına ve nöbetlerde sekonder jeneralizasyona sebep olduğunu düşünülebilir.

Fokal nöbetlerde sekonder jeneralizasyonu incelemek için fMRG ile birlikte SPECT incelemeleri de son yıllarda önem kazanmaktadır. Nöbet esnasında artan ya da azalan kan akımlarına göre analiz yapan bu inceleme yöntemiyle ilgili Blumenfeld ve arkadaşları [60] yaptıkları çalışmalarında 53 hastada 56 sekonder jeneralize nöbeti incelemişler ve birkaç önemli veriye ulaşmışlardır. Burada hastaları sekonder jeneralizasyon öncesi, jeneralizasyon sırasında ve post iktal dönemde incelemişler. Prejeneralizasyon döneminde fokal nöbetlerin sıklıkla başladığı odak olan temporal lobda kan akımında artış tespit edilmiş. Jeneralizasyon sırasında ise hastalar arasında değişkenlik olmakla birlikte en sık olarak superomedial serebellum, talamus ve bazal ganglionlarda artış tespit edilmiş. Post iktal dönemde ise her iki lateral serebellar

hemisferlerde, orta beyin ve bazal ganglionlarda artış tespit edilmiştir. Frontoparietal korteks, prekuneus ve singulat girusda da kan akımında azalma tespit etmişlerdir. Subkortikal yapılardaki anormal kan akımı artışlarıyla beraber asosiyasyon korteksi olan frontoparietal kortekste azalan akımın sekonder jeneralizasyonu ve bunun motor bulgularıyla ilişkili olabileceği araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise subkortikal bölgelerin birbiriyle ilişkisi incelenmiş olup talamusun posterior ve lateral çekirdekleri ile globus pallidus interna arasındaki ilişkinin azalmasının güncel sekonder jeneralizasyonu olan gruptaki patolojinin kaynağı olduğu gösterilmiştir.

Subkortikal çekirdeklerin parselizasyonu bir çok hastalığın patogenezi anlamada değerli olacağı için son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu noktada bir çok parselizasyon metodu olmakla birlikte (anatomik olarak; difüzyon tensor görüntüleme, fiber traktografi) fonksiyonelite tabanlı parselizasyonun patogenizi aydınlatmada daha değerli olacağı düşünülmektedir. Bunun için birkaç model geliştirilmekle birlikte(hiyerarşik kümeleme, Gauss'un karışım modeli, grafik teorisi) bağımsız bileşen analizi (BBA) subkortikal alanı ve de bazal ganglionları anatomiğe yakın parselizasyonunu sağlaması nedeniyle önem kazanmaktadır. Nitekim Kim ve ark[61] sağlıklı populasyon üzerinde yaptıkları çalışmalarında dinlenme durumu fMRG görüntülerine BBA uygulayabilmişler ve sonucunda her iki hemisfer, bazal ganglion alt tipleri ve de talamus çekirdekleri arasındaki fonksiyonel ilişkiyi göstermişlerdir. Bu şekilde kortiko-striato-talamo-kortikal yolları bildirmişlerdir.

Epilepsinin beyin ağlarındaki bir organizasyon bozukluğu sonucu olduğu yıllar içinde artan kanıtlar ve yayınlarla tespit edilmektedir. fMRG dışında diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile de bu durum gösterilmiştir. Park ve ark[62] fokal başlangıçlı nöbetlerle karakterize epilepsideki ağ yapısını ve de subkortikal yapıların rolünü inceledikleri çalışmalarında difüzyon tensor görüntülemesi (diffusion tensor imaging) tekniği ile 180 fokal nöbet ve 80 eşleştirilmiş kontrol grubu hastasını karşılaştırmışlar, fokal nöbet hastalarında subkortikal yapıların merkezi bir reorganizasyona sahip olduklarını, bu nedenle subkortikal yapıların fokal nöbet gelişiminde merkezi bir rol aldığını bildirmişlerdir.

Meziyal temporal lob epilepsi ilaca dirençli epilepsinin en sık nedenlerinden biri olup hastaların hayat kalitesini ve mortalitesini etkilemesi nedeniyle epilepsi araştırmalarında önemli bir yere sahiptir. Sekonder jeneralize tonik klonik nöbet geçiren hastaların fMRG'nin incelendiği başka bir çalışmada 21 fokal başlangıçlı sekonder jeneralize nöbet geçiren hasta 18 fokal, jeneralize olmayan nöbetler geçiren hastayla karşılaştırılmıştır[63]. Araştırmacılar sekonder jeneralize olan grupta ipsilateral ventral pallidum ve medial talamusta istatistiksel açıdan anlamlı bir atrofi tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda ise işlevsel bağlantı matrisi uygulayıp globus pallidus interna ile talamik çekirdekler arasında azalmış bağlantıyı göstermiştik. Epilepsi popülasyonunda diğer bir riskli grup olan refrakter status epileptikus hastalarında da benzer şekilde bazal ganglionların erken etkilenimi söz konusudur. Bu hastalarda erken dönemde çekilen MR görüntülerinde T2 kesitlerde striatum ve globus pallidus etkileniminin kötü prognoz açısından işaret olabileceği gösterilmiştir[64].

Kobayashi ve ark[65] fMRG ile EEG görüntülerini senkronize ettikleri çalışmalarında temporal lob epilepsi tanımlı hastaları incelemişler, EEG' de diken deşarjlarından görülmesinden 3 sn sonra ipsilateral meziyal temporal yapılar (özellikle hipokampus), putamen/globus pallidus, inferior insula, ve superior temporal girusta BOLD aktivasyonu olduğunu, 5. sn'de ipsilateral ve kontralateral superior temporal girus ve inferior insulada aktivasyon oluşurken , eş zamanlı olarak bilateral posterior singulatta deaktivasyon oluştuğunu göstermişlerdir. Posterior singulat deaktivasyonunun bu bölge ile diğer limbik yapılar arasında bağlantılar olabileceğini gösterdiğini öne sürmüşlerdir.

Subkortikal yapıların temporal lob epilepsisinde etkisi ve sekonder generalize olan epilepsilerdeki rolü bilinmektedir. Ekstratemporal lob epilepsilerinde MRG verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı popülasyon kontrol grubuna göre subkortikal yapıların hacminde bir farklılığının olmadığı gösterilmiştir[66]. Ancak ekstratemporal lob epilepsi hastalarının içinde sekonder generalize olmayan ya da nadir olan gruplarda putamen hacminin azalmasının olduğuda yine aynı çalışmada gösterilmiştir. Bu durumda putamenin sekonder generalizasyondaki rolünü göstermektedir.

5. SONUÇLAR

Çalışmamızın ana sonucu olarak güncel fokal başlangıçlı sekonder jeneralize nöbet geçiren temporal lob epilepsi tanılı hastalarda iktal hemisferde GPi (globus pallidus interna) ve talamus arasındaki etkileşimde azalma, putamen ve GPi arasındaki etkileşimde artma, STN ile GPi arasındaki etkileşimde azalma saptandı. Buna göre bazal ganglionların talamus üzerindeki inhibitör etkisinin bu hasta grubunda azaldığı ve talamus aktivasyonuna bağlı daha fazla sekonder jeneralize nöbet oluştuğunu düşündürdü. Bu durum aslında sürekli kendini uyaran bir devre varlığını göstermekte olabilir. Bu data sekonder jeneralize nöbetlerdeki ana nöral devreleri netleştirmektedir ve sekonder jeneralize nöbetlerde tedaviye yanıtı, cerrahi tedavi öncesi prognozu göstermede bir belirteç olarak kullanılabilir. Biz literatürde daha önce yapılmış olan fokal temporal lob epilepsilerde sekonder jeneralizasyonun etyolojisinin araştırıldığı diğer çalışmaları inceledik ve çalışmamızla benzer şekilde bazal ganglionların ve talamusun sekonder jeneralizasyonda rolünün olduğunu gördük. Ancak literatürde temporal lob epilepsi hastalarında fMRG ile bazal ganglionların ve talamus arasındaki fonksiyonel bağlantıların gösterildiği bir çalışma mevcut değildir. Bu sebeple çalışmamız öngörülen bazal ganglionlar arası inhibitör ve aktivatör yollarını gösteren ve TLE sekonder jeneralizasyonu ile ilişkilendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda hasta grupları arasında cinsiyet, el dominansı, ırk, medeni hali, eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesi, hasta gruplarında kadın/erkek , sağ/sol TLE lateralizasyonları hastalar seçilirken özellikle eşit sayıda ayarlanması çalışmamızın güvenilirliğini artırmaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları düşünüldüğünde, e-FBTKN hasta grubunda diğer 2 gruba göre AEİ kullanımının daha fazla olması ve bu grupta diğer 2 gruba göre nöbet sıklığının daha az saptanmasıydı. Bu durum çalışmamızda e-FBTKN grubunun fMRG analizlerinde kısıtlılık oluşturabileceğini düşündürmüştür.

6. FİNANSMAN

Bu çalışmanın finansmanı Amerikan Epilepsi Derneği Lennox & Lombroso Araştırma ve Eğitim Güven Fonu'ndan karşılanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Stafstrom, C.E. and L. Carmant, *Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015. **5**(6).
2. Brooks-Kayal, A.R., et al., *Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy*. Epilepsia, 2013. **54 Suppl 4**(0 4): p. 44-60.
3. Allone, C., et al., *Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature*. J Neurol Sci, 2017. **381**: p. 7-15.
4. Cornejo, B.J., et al., *A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses*. Ann Neurol, 2007. **61**(5): p. 411-26.
5. Strine, T.W., et al., *Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey*. Epilepsia, 2005. **46**(7): p. 1133-9.
6. Surges, R. and J.W. Sander, *Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention*. Curr Opin Neurol, 2012. **25**(2): p. 201-7.
7. Forsgren, L., et al., *Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study*. Epilepsia, 1996. **37**(3): p. 224-9.
8. Drazkowski, J., *An overview of epilepsy and driving*. Epilepsia, 2007. **48 Suppl 9**: p. 10-2.
9. Nei, M. and R. Bagla, *Seizure-related injury and death*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2007. **7**(4): p. 335-41.
10. de Boer, H.M., M. Mula, and J.W. Sander, *The global burden and stigma of epilepsy*. Epilepsy Behav, 2008. **12**(4): p. 540-6.
11. Jehi, L. and I.M. Najm, *Sudden unexpected death in epilepsy: impact, mechanisms, and prevention*. Cleve Clin J Med, 2008. **75 Suppl 2**: p. S66-70.
12. Engel, J., Jr., D.E. Kuhl, and M.E. Phelps, *Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizures*. Science, 1982. **218**(4567): p. 64-6.
13. Schindler, K., et al., *How generalised are secondarily "generalised" tonic clonic seizures?* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(9): p. 993-6.
14. Enev, M., et al., *Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures*. Epilepsia, 2007. **48**(2): p. 238-44.
15. Takano, H., et al., *Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 63-8.
16. Blumenfeld, H., et al., *Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures*. Brain, 2009. **132**(Pt 4): p. 999-1012.
17. Feng, L., et al., *Seizures and Sleep in the Thalamus: Focal Limbic Seizures Show Divergent Activity Patterns in Different Thalamic Nuclei*. J Neurosci, 2017. **37**(47): p. 11441-11454.
18. Ali, R., et al., *Epilepsy: A Disruptive Force in History*. World Neurosurg, 2016. **90**: p. 685-690.
19. Guerreiro, C.A.M., *Epilepsy: Is there hope?* The Indian journal of medical research, 2016. **144**(5): p. 657-660.
20. Beghi, E., et al., *Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure*. Epilepsia, 2010. **51**(4): p. 671-5.
21. Falco-Walter, J.J., I.E. Scheffer, and R.S. Fisher, *The new definition and classification of seizures and epilepsy*. Epilepsy Res, 2018. **139**: p. 73-79.
22. Tellez-Zenteno, J.F. and L. Hernandez-Ronquillo, *A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy*. Epilepsy Res Treat, 2012. **2012**: p. 630853.
23. Hauser, W.A. and L.T. Kurland, *The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967*. Epilepsia, 1975. **16**(1): p. 1-66.
24. Semah, F., et al., *Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?* Neurology, 1998. **51**(5): p. 1256-62.
25. Wieser, H.-G., *ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis*. Epilepsia, 2004. **45**(6): p. 695-714.
26. Engel Jr, J., *Surgery for seizures*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(10): p. 647-653.
27. Pascual, M.R., *Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies*. Semin Ultrasound CT MR, 2007. **28**(6): p. 416-23.

28. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989. **30**(4): p. 389-99.
29. Serrano-Castro, P.J., J.C. Sanchez-Alvarez, and T. Garcia-Gomez, [Mesial temporal sclerosis (II): clinical features and complementary studies]. *Rev Neurol*, 1998. **26**(152): p. 592-7.
30. Parra, J. and J. Iriarte, [Value of the ictal video EEG recording in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. Semiology and EEG patterns]. *Rev Neurol*, 1999. **28**(9): p. 898-908.
31. Biraben, A., et al., Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. **70**(2): p. 186-91.
32. Maillard, L., et al., Semilogic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 2004. **45**(12): p. 1590-9.
33. Ebner, A., et al., Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology*, 1995. **45**(1): p. 61-4.
34. Fakhoury, T., B. Abou-Khalil, and E. Peguero, Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. *Epilepsia*, 1994. **35**(5): p. 1038-44.
35. Kotagal, P., et al., Psychomotor seizures of temporal lobe onset: analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Res*, 1995. **20**(1): p. 49-67.
36. Devinsky, O., et al., Postictal behavior: A clinical and subdural electroencephalographic study. *Archives of Neurology*, 1994. **51**(3): p. 254-259.
37. Quarato, P.P., et al., Temporal lobe epilepsy surgery: different surgical strategies after a non-invasive diagnostic protocol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(6): p. 815-24.
38. Tatum, W.O.t., Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 2012. **29**(5): p. 356-65.
39. Zentner, J., et al., Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995. **58**(6): p. 666-73.
40. Henkel, A., P.A. Winkler, and S. Noachtar, Ipsilateral blinking: a rare lateralizing seizure phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*, 1999. **1**(3): p. 195-7.
41. Kahane, P. and F. Bartolomei, Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*, 2010. **51** Suppl 1: p. 59-62.
42. Kuzniecky, R.I. and G.D. Jackson, *Magnetic resonance in epilepsy*. 1995: Lippincott Williams & Wilkins.
43. Bora, İ., S.s. Yeni, and C. Gürse, *EPİLEPSİ*. 1. ed. 2008: Nobel Tıp Kitabevleri.
44. Engel Jr, J., et al. The role of positron emission tomography in the surgical therapy of epilepsy. in *Advances in Epileptology: XV Epilepsy International Symposium*. 1984.
45. Gokdemir, S., et al., Contribution of FDG-PET in epilepsy surgery: consistency and postoperative results compared with magnetic resonance imaging and electroencephalography. *Turk Neurosurg*, 2015. **25**(1): p. 53-7.
46. Newton, M.R., et al., SPECT in the localisation of extratemporal and temporal seizure foci. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1995. **59**(1): p. 26-30.
47. Özkara, Ç., et al., Memory in Patients with Drug-responsive Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia*, 2004. **45**(11): p. 1392-1396.
48. Baxendale, S., P.J. Thompson, and J.S. Duncan, The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia*, 2008. **49**(4): p. 715-720.
49. Cascino, G.D., Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy research*, 2004. **60**(2-3): p. 179-186.
50. McIntosh, A., S.J. Wilson, and S.F. Berkovic, Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*, 2001. **42**(10): p. 1288-1307.
51. Schmidt, D., C. Baumgartner, and W. Löscher, The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy research*, 2004. **60**(2-3): p. 187-201.
52. Bijsterbosch, J., Smith, SM., Beckmann, CF., *Introduction To Resting State fMRI Functional Connectivity*. 2017.
53. Chen, J., Glover, GH., *Functional Magnetic Resonance Imaging Methods*. *Neuropsychol Rev*, 2015. **25**(3): p. 289-313.
54. Bhushan, C., et al., Temporal Non-Local Means Filtering Reveals Real-Time Whole-Brain Cortical Interactions in Resting fMRI. *PloS one*, 2016. **11**(7): p. e0158504-e0158504.
55. Broyd, S.J., S.K. Helps, and E.J.S. Sonuga-Barke, Attention-induced deactivations in very low frequency EEG oscillations: differential localisation according to ADHD symptom status. *PloS one*, 2011. **6**(3): p. e17325-e17325.

56. Smitha, K.A., et al., *Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks*. *Neuroradiol J*, 2017. **30**(4): p. 305-317.
57. Rosazza, C. and L. Minati, *Resting-state brain networks: literature review and clinical applications*. *Neurol Sci*, 2011. **32**(5): p. 773-85.
58. Gupta, A.K., et al., *Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983. **46**(12): p. 1079-83.
59. Muhlhofer, W., et al., *MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know?* *Epilepsia*, 2017. **58**(5): p. 727-742.
60. Blumenfeld, H., et al., *Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures*. *Brain*, 2009. **132**(4): p. 999-1012.
61. Kim, D.J., B. Park, and H.J. Park, *Functional connectivity-based identification of subdivisions of the basal ganglia and thalamus using multilevel independent component analysis of resting state fMRI*. *Hum Brain Mapp*, 2013. **34**(6): p. 1371-85.
62. Park, K.M., et al., *Pivotal Role of Subcortical Structures as a Network Hub in Focal Epilepsy: Evidence from Graph Theoretical Analysis Based on Diffusion-Tensor Imaging*. *J Clin Neurol*, 2019. **15**(1): p. 68-76.
63. Yang, L., et al., *Localized shape abnormalities in the thalamus and pallidum are associated with secondarily generalized seizures in mesial temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy Behav*, 2017. **70**(Pt A): p. 259-264.
64. Ferrari, A., et al., *Serial magnetic resonance study in super refractory status epilepticus: progressive involvement of striatum and pallidus is a possible predictive marker of negative outcome*. *Neurol Sci*, 2017. **38**(8): p. 1513-1516.
65. Kobayashi, E., et al., *Structures involved at the time of temporal lobe spikes revealed by interindividual group analysis of EEG/fMRI data*. *Epilepsia*, 2009. **50**(12): p. 2549-56.
66. Gartner, B., et al., *Patients with extratemporal lobe epilepsy do not differ from healthy subjects with respect to subcortical volumes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(4): p. 588-92.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Burcu Asma

Doğum yeri ve tarihi : Seyhan - 01/01/1990

Uyruğu : TC

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu: Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği – 0555 720 55 69

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Asistanlık:

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İzmir (2016-Günümüz)

Thomas Jefferson Üniversitesi Kapsamlı Epilepsi Merkezi, Philadelphia (Mart 2018-Eylül 2018)

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul (2014-2016)

Üniversite:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uğur Derman İngilizce Tıp Programı, İstanbul (2007-2013)

Lise:

TOBB Osmaniye Fen Lisesi, Osmaniye (2003-2007)

İlkokul:

Sakarya İlköğretim Okulu, Ceyhan (1995-2003)

IV- Mesleki Deneyimi

Mart 2018-Eylül 2018 Gözlemci Araştırmacı; Thomas Jefferson Üniversitesi Kapsamlı Epilepsi Merkezi

Nisan 2016- Günümüz: Asistan Hekim; İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eylül 2014-Mart 2016; Asistan Hekim; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

VI- Katıldığı Kurslar

Ankara Nöroimmünoloji Derneği 8. Nöroimmünoloji Okulu, Nisan 2017, Kıbrıs

Türk Nöroloji Derneği Nörooftalmoloji-Nörootoloji Sempozyumu, 2017, Ankara

Multipl Skleroz Araştırma Derneği MS'te Kognisyon Sempozyumu, 2016, İzmir

EKLER

EK 1. ETİK KURUL TEZ ONAMI


Sağlık Bakanlığı

T.C.
İZMİR VALİLİĞİ
İZMİR İLİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Toplantı No : 14
Tarih : 11 Aralık 2017
Karar No : 32

Hastanemiz Nöroloji Kliniği Asistanı Dr. Burcu ASMA'nın tez çalışması olarak yapılması planlanan "**Sekonder Jeneralize Epileptik Nöbetlerin Gelişiminde Talamusun Rolü**" konulu araştırmaya ait dosya görüşülmüş çalışmanın gerekçe, yöntem ve etik açıdan uygun olduğuna, Asistan Dr. Burcu ASMA tarafından Nöroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Ufuk ŞENER sorumluluğunda yürütülmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

BAŞKAN : Doç. Dr. Şükran KÖSE

ÜYELER: Doç. Dr. Cüneyt Eftal TANER

Doç. Dr. Süheyla SERİN SENER

Doç. Dr. Ahmet KAYA

Doç. Dr. Figen TOKUÇOĞLU (Katılmadı)

Doç. Dr. Tolga KANDOĞAN

Doç. Dr. Özgür ÖZTEKİN (izinli)

Doç. Dr. Emel Ebru PALA

Uzm. Dr. Ahenk PAKSOY (Katılmadı)

Doç. Dr. Can ÖZTÜRK

Yrd. Doç. Dr. İ. Eren AKÇİÇEK

Emekli Subay Atıf Can ÖKTEN

Avukat Murat BAŞKIRT

İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu Yenişehir / İZMİR
Telefon: 0 232 4696969 / 6128-6708

EK 2. ETİK KURUL TEZ BAŞVURUSU

	İLACI DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 2/11
		Onaylayan:

faktörler rol oynayabilir veya idiyopatik olabilir. Tedavinin ilk basamağı antikonvülsan ilaçlardır. Cerrahi, bazı hastalarda, özellikle kraniyal lezyon varlığında bir seçenek olabilir. Bir başka tedavi seçeneği de vagus sinir stimülasyonu (VNS) ve diğer nörostimülasyon teknikleridir.

ILAE'ye göre temporal lob epilepsisi iki ana başlıkta incelenir.

- 1- Temporal lobun medial kısmında yer alan hipokampus, parahipokampal girus ve amigdaladan kaynaklanan mezial temporal lob epilepsisi (MTLE).
- 2- Temporal lobun lateral yüzeyinde yer alan neokorteksten kaynaklanan ve daha nadir görülen lateral temporal lob epilepsisi (LTLE). LTLE nöbetleri işitsel veya görsel semptomlarla karakterizedir. Otozomal dominant Lateral Temporal Lob Epilepsisi (ADLTLE) ise nadir görülen kalıtsal bir durumdur.

Basit Parsiyel Nöbetler

Basit parsiyel nöbetler amigdala ve hipokampus gibi temporal lobun küçük alanlarını içerir. "Basit" terimi, nöbet sırasında hastanın bilinç seviyesinin değişmediği anlamına gelir. Temporal lob epilepsisinde basit parsiyel nöbet genellikle sadece anormal duymalara neden olur. Bunlar Déjà vu (aşinalık hissi), jamais vu (yabancılaşma hissi), amnezi; ani korku ve endişe hissi, mide bulantısı, işitsel, görsel, koku, tatlı veya dokunsal halüsinasyonları, makropsi veya mikropsi gibi görsel semptomlar, disosiasyon (ayrışma) veya derealizasyon, disforik ya da öforik duygular, öfke ve diğer duygular da ortaya çıkabilir.

Kompleks Parsiyel Nöbetler

Kompleks parsiyel nöbetler bilinç kaybıyla karakterize nöbetlerdir. Genellikle basit parsiyel nöbetle başlar, sonrasında temporal lobun daha büyük bir bölümüne yayılır ve bu da bilinç kaybına neden olur. Basit parsiyel nöbetlerdeki otonomik ve pisişik bulgular izlenebilir. Semptomlarında boş bakma, el veya ağızda otomatik hareketler, konfüzyon ve yönelim bozukluğu, anlamsız konuşma, geçici afazi izlenebilir.

Nöbetler meydana gelmeden önce uyarı niteliğinde olan auralar izlenebilir ve genellikle 1-2dk kadar sürer. Nöbet sonrası postiktal konfüzyon eşlik edebilir.

Sekonder Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler

Temporal lobda başlayan ve daha sonra tüm beyne yayılım gösteren nöbetlerdir. Bilinç kaybıyla birlikte kollar, gövde ve bacaklar fleksiyon ya da ekstansiyon pozisyonunda kasılır(tonik faz), sonrasında kaslarda ritmik istemsiz atmalar(klonik faz) izlenir.

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)		Doküman Adı:
			Yayın Tarihi:
			Sayfa No: 3/11
			Onaylayan:

D.1.1.1.	Tedavi alanını (onkoloji, hematoloji gibi) lütfen belirtiniz: NÖROLOJİ		
D.1.2.	Araştırılan durumlardan herhangi biri nadir bir hastalık mı?	Evet ☐	Hayır ☒
D.1.2.1.	D.1.2'ye cevabınız evet ise lütfen belirtiniz: ☐ ☐ ☐ ☐		

D.2.	Araştırmanın amacı		
D.2.1.	Primer amaç: Fokal temporal lob nöbet hastalarında sekonder jeneralizasyonda azalmış talamik aktivasyonun etkisini araştırmak.		
D.2.2.	Sekonder amaç: Parsiyel ve sekonder jeneralize epileptik nöbet hastalarında talamik fonksiyonun etkisini ortaya koymak.		
D.2.3.	Alt çalışma var mı?	Evet ☐	Hayır ☒
D.2.3.1.	D.2.3'e cevabınız evet ise alt çalışmaların tam başlığını, tarihini, versiyonunu ve ilgili amaçlarını belirtiniz: ☐ ☐ ☐ ☐		

D.3.	Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri (lütfen maddeler halinde sıralayınız): -Fokal temporal lob epileptik nöbet tanısının olması. - 18 yaşın üstünde olmak - MRG görüntüleme yapılmasına engel durumunun olmaması.
------	--

D.4.	Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri (lütfen maddeler halinde sıralayınız): -Fokal temporal lob epileptik nöbet tanısının olmaması. -18 yaşın altında olmak. - MRG görüntüleme yapılmasına engel durumunun olması.
------	--

D.5.	Araştırmanın sonlanım noktası		
D.5.1.	Primer sonlanım noktasını lütfen belirtiniz:		
D.5.2.	Sekonder sonlanım noktasını lütfen belirtiniz (gerektiğinde tekrar ediniz):		

D.6.	Araştırmanın kapsamı (Lütfen uygun olan kutu/kutuları işaretleyiniz)		
D.6.1.	Teşhis	☐	
D.6.2.	Tedavi	☐	
D.6.3.	Güvenilirlik	☐	
D.6.4.	Etkililik	☐	
D.6.5.	Diğer ise, lütfen belirtiniz:	☒ Etiyolojik araştırma	

D.7.	Araştırmanın türü (Lütfen uygun olan kutuyu işaretleyiniz)		
D.7.1.	Yeni bir cerrahi yöntem araştırması	☐	
D.7.2.	Kök hücre nakli araştırması	☐	
D.7.3.	Doku nakli araştırması	☐	
D.7.4.	Organ nakli araştırması	☐	
D.7.5.	Diğer ise lütfen belirtiniz :	☒ Etiyolojik araştırma	

D.8.	Araştırmanın niteliği		
D.8.1.	Tanımlayıcı	☒	

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 4/11
		Onaylayan:

D.8.2.	Analitik	☐
D.8.3.	Deneyssel	☐
D.8.4.	Diğer ise lütfen belirtiniz:	

D.9.	Araştırmanın tasarımı		
D.9.1.	Kontrollü	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.1.1.	Kontrollü ise, lütfen karşılaştırma ürününü belirtiniz:		
D.9.2.	Randomize	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.3.	Açık etiketli	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.4.	Tek kör	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.5.	Çift kör	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.6.	Çift sağır (Double-dummy)	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.7.	Paralel grup	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.8.	Çapraz (cross-over)	Evet ☐	Hayır ☐
D.9.9.	Diğer ise lütfen belirtiniz: ☐ Retrospektif ☐		

D.10.	Araştırma merkezi		
D.10.1.	Tek bir merkez var	Evet ☒	Hayır ☐
D.10.2.	Birden çok merkez var	Evet ☐	Hayır ☒
D.10.2.1.	Ülkemizde öngörülen merkez sayısını lütfen belirtiniz: 0		
D.10.3.	Bu araştırma başka ülkelerde de yürütülüyor mu?	Evet ☒	Hayır ☐
D.10.3.1.	D.10.3'e cevabınız evet ise başka ülkelerde öngörülen merkez sayısını lütfen belirtiniz:		
D.10.4.	Bu araştırmada Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliğine üye ülkeler dışındaki ülkeler de yer alıyor mu?	Evet ☐	Hayır ☒
D.10.4.1.	D.10.4'e cevabınız evet ise lütfen belirtiniz:		

D.11.	Bu araştırmada bağımsız bir veri izleme komitesi var mı?	Evet ☐	Hayır ☒
D.11.1.	D.11'a cevabınız evet ise komitenin yapısına ve iletişim bilgilerine ait bilgileri lütfen belirtiniz:		

D.12.	Araştırma süresi		
D.12.1.	Araştırmanın ne zaman sonlandırılacağı, araştırmaya katılan en son gönüllüye ait en son ziyaret yapılmamış ise gerekçelerini lütfen belirtiniz ¹ : -		
D.12.2.	Araştırmanın tahminen ne kadar süreceği ² (gün, ay ve yıl olarak): 6 ay.		
D.12.2.1.	Araştırmanın tahminen ülkemizde ne kadar süreceğini lütfen belirtiniz:	-	
D.12.2.2.	Araştırmada yer alan bütün ülkelerde araştırmanın tahminen ne kadar süreceğini lütfen belirtiniz:		
D.12.3.	Araştırmaya gönüllü almaya başlamak için önerilen tarih (gün, ay ve yıl olarak): 2017 Eylül		
D.12.3.1.	Ülkemizdeki tarihi lütfen belirtiniz:	-	
D.12.3.2.	Varsa diğer ülkelerdeki tarihi lütfen belirtiniz:		

D.13.	Araştırmada uygulanan tedavi süresi
D.13.1.	Protokole göre, gönüllülere uygulanabilen maksimum tedavi süresini lütfen belirtiniz:-

D.14.	Araştırmada uygulanacak yaklaşım ve yöntemleri lütfen belirtiniz (serbest metin olarak belirtiniz):
--------------	--

¹ Protokolde yer almadığı durumlarda.

² Araştırmaya ilk gönüllünün katılımından son gönüllüye yapılan son ziyarete kadar.

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 5/11
		Onaylayan:

-2017 yılında Thomas Jefferson Üniversitesi Epilepsi Kliniği'ndeki temporal lob epileptik nöbet hastaları sekonder jeneralize olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılacak. - Hastaların epileptik odakları (bu çalışmada tüm hastalar temporal lob odaklı epilepsi hastalarıdır.) , nöbet tipi ve sıklığı fonksiyonel MRI görüntülemeleri ile birlikte değerlendirilecek. - Hastaların daha önce verbal ve vizüospasyal hafızaları değerlendirilirken çekilen fonksiyonel MRI görüntülemelerinde talamik aktivasyonları değerlendirilecek. - Analizler ANOVA ve SPSS paketleri ile yapılacak.
--

D.15.	Araştırmanın gerçekleştirilmesinde yapılacak testler/laboratuvar tetkikleri ve müdahaleler varsa lütfen belirtiniz: fMRI
--------------	--

D.16.	Uygulama sırasında alınması gereken güvenlik önlemleri varsa lütfen belirtiniz <i>(serbest metin olarak belirtiniz):</i> -
--------------	--

E. ARAŞTIRMADAKİ GÖNÜLLÜ POPÜLASYONU

E.1.	Yaş aralığı (Araştırmanın tamamı için her yaş aralığında planlanan tahmini gönüllü sayısını belirtiniz ³)		
E.1.1.	18 yaş altı	Evet ☐	Hayır ☒
E.1.1.1.	E.1.1'e cevabınız evet ise lütfen yaş aralığını ve gönüllü sayısını belirtiniz:		
E.1.2.	18 yaş üstü	Evet ☒	Hayır ☐
E.1.2.1.	E.1.2'ye cevabınız evet ise lütfen yaş aralığını ve gönüllü sayısını belirtiniz: 60 hasta		

E.2.	Cinsiyet		
E.2.1.	Kadın	Evet ☒	
E.2.2.	Erkek	Evet ☒	

E.3.	Araştırmadaki gönüllü grubu		
E.3.1.	Sağlıklı gönüllüler	Evet ☐	Hayır ☐
E.3.2.	Hastalar	Evet ☒	Hayır ☐
E.3.3.	Özel hassas popülasyonlar	Evet ☐	Hayır ☒
E.3.3.1.	Doğum kontrol yöntemi kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar	Evet ☒	Hayır ☐
E.3.3.2.	Doğum kontrol yöntemi kullanan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar	Evet ☒	Hayır ☐
E.3.3.3.	Gebe kadınlar	Evet ☐	Hayır ☒

³ Bu rakamlar başlangıçtaki tahminler olacaktır. Başvuru sahiplerinin bu bilgileri güncellemeleri gerekmeyecek ve söz konusu rakamlar bu sayıdaki hastayı araştırmaya dahil etmede bir izin veya kısıtlama niteliğinde olmayacaktır. Dahil edilmesine izin verilen gönüllü sayısı, protokolün onaylı versiyonunda veya daha sonraki onaylı değişikliklerinde belirtilenlerdir.

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 6/11
		Onaylayan:

E.3.3.4.	Emziren kadınlar	Evet ☐	Hayır ☒
E.3.3.5.	Acil vakalar	Evet ☐	Hayır ☒
E.3.3.6.	Şahsen olur veremeyecek gönüllüler	Evet ☐	Hayır ☒
E.3.3.6.1.	E.3.3.6'ya cevabınız evet ise lütfen belirtiniz: ☐ ☐ ☐ ☐		
E.3.3.7.	Diğer ise, lütfen belirtiniz: ☐ ☐ ☐ ☐		

F. BAŞVURUDA YER ALAN KLİNİK ARAŞTIRMA MERKEZLERİ/ARAŞTIRMACILAR

F.1.	Sorumlu araştırmacı (Tek merkezli araştırmalar için)
F.1.1.	Adı Soyadı: Burcu Asma
F.1.2.	Unvanı: Asistan Dr
F.1.3.	Uzmanlık alanı: Nöroloji
F.1.4.	Kurumu: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
F.1.5.	Telefon numarası: 05557205569
F.1.6.	E-posta adresi: drburcuozcan@gmail.com

F.3.	Yardımcı araştırmacı
F.3.1.	Adı Soyadı: Michael R. Sperling
F.3.2.	Unvanı: Prof. Dr. Eğitim Görevlisi
F.3.3.	Uzmanlık alanı: Nöroloji
F.3.4.	Kurumu: Thomas Jefferson Üniversitesi Epilepsi Merkezi(Philadelphia, ABD)
F.3.5.	Telefon numarası: +1 215-955-1222
F.3.6.	E-posta adresi: michael.sperling@jefferson.edu

F.3.	Yardımcı araştırmacı (Gerektiğinde bu bölümü lütfen tekrar ediniz)
F.3.1.	Adı Soyadı: İrem Fatma Uludağ
F.3.2.	Unvanı: Doç. Dr. Eğitim Görevlisi
F.3.3.	Uzmanlık alanı: Nöroloji
F.3.4.	Kurumu: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
F.3.5.	Telefon numarası: 05304690368
F.3.6.	E-posta adresi: fatmairem@yahoo.com

F.3.	Yardımcı araştırmacı (Gerektiğinde bu bölümü lütfen tekrar ediniz)
F.3.1.	Adı Soyadı: Ufuk Şener
F.3.2.	Unvanı: Doç. Dr. Eğitim Görevlisi
F.3.3.	Uzmanlık alanı: Nöroloji
F.3.4.	Kurumu: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
F.3.5.	Telefon numarası: 05058337178
F.3.6.	E-posta adresi: usener2003@yahoo.com

F.3.	Yardımcı araştırmacı (Gerektiğinde bu bölümü lütfen tekrar ediniz)
F.3.1.	Adı Soyadı: Figen Ttokuçoğlu
F.3.2.	Unvanı: Doç. Dr. Eğitim Görevlisi
F.3.3.	Uzmanlık alanı: Nöroloji
F.3.4.	Kurumu: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
F.3.5.	Telefon numarası: 05335677125
F.3.6.	E-posta adresi: fesmeli@hotmail.com

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 7/11
		Onaylayan:

G.ETİK KURUL BİLGİLERİ

Bu bölüm, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılırken doldurulmalıdır.

G.1.	Araştırma onayı için etik kurul başvurusu yapıldı mı?	Evet ☐	Hayır ☒
G.1.1.	G.1'e cevabınız evet ise;		
G.1.1.1.	Etik kurulun adı:		
G.1.1.2.	Başvuru tarihi:		
G.2.	Araştırmaya ait etik kurul onayı var mı?	Evet ☐	Hayır ☒
G.2.1.	G.2'ye cevabınız evet ise etik kurul kararının aslı veya aslı gibidir onaylı örneğini başvuru dosyasına ekleyiniz.		

G. İLGİLİ BELGELER

Bu bölümde belirtilen belgeler sırası ile başvuru dosyasına eklenmelidir.

H.1.	Varsa, daha önce ret edilen etik kurul kararının aslı veya aslı gibidir onaylı örneği sunulmalıdır.
H.2.	Anabilim dalı başkanı veya eğitim sorumlusu tarafından onaylanan belge*
H.3.	Araştırma protokolü Varsa, versiyon numarası: Tarihi:
H.3.1.	Uluslararası bir araştırma ise, Türkçe protokol özeti
H.4.	Araştırma akış şeması
H.5.	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)* Versiyon numarası: Tarihi: *BGOF'nin www.titck.gov.tr adresinde yer alan asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu örneği doğrultusunda hazırlanması ve başvuru dosyasına eklenmesi gerekmektedir. İngilizce dışındaki dillerde olan BGOF'lerin orijinali ve yeminli tercüman tarafından onaylı tercümesinin ilave edilmesi gerekmektedir.
H.6.	Olgu Rapor Formu (ORF) <u>EKTE</u> Versiyon numarası: Tarihi:
H.7.	Araştırma broşürü <u>YOK</u> Versiyon numarası: Tarihi:
	Sigorta* (gerekliyse) <u>GEREKMİYOR</u> *İlgili kılavuz doğrultusunda hazırlanmalıdır.
H.8.	Araştırma bütçesi* * Yetkili kişiler (çok merkezli araştırmalar için koordinatör, tek merkezli araştırmalar için sorumlu araştırmacı) tarafından ıslak imzalı olmalıdır.
H.9.	Koordinatör (tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacının) özgeçmişi * *Güncel formatta, adı soyadı ve unvanı el yazısı ile yazılmış, tarihli ve ıslak imzalı olmalıdır.
H.10.	Gerekli ise, Biyolojik Materyal Transfer Formu örneği (BMTF)*: *Güncel formatta ve ıslak imzalı olmalıdır.
H.11.	Varsa yetkilendirme belgeleri
H.12.	Varsa anket
H.13.	Varsa gönüllü bilgilendirme metinleri
H.14.	Varsa ilanlar
H.15.	Varsa hasta kartı / günlüğü Versiyon numarası: Tarihi:
H.16.	Araştırmaya ilişkin destekleyici belgeler / literatürler: He X, Doucet GE, Pustina D, Sperling MR, Sharan AD, Tracy JL. Neurology. 2017 Jun

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLACI DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 8/11
		Onaylayan:

	13;88(24):2285-2293. Robinson LF, He X, Barnett P, Doucet GE, Sperling MR, Sharan A, Tracy JI. Hum Brain Mapp. 2017 Jan;38(1):528-540. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. JAMA 1996;276:470-475. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 2001;345:311-318. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. Lancet Neurol 2008;7:525-537. Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A, Sperling MR. Historical risk factors associated with seizure outcome after surgery for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. World Neurosurg 2016;89:78-83. Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A, Sperling MR. Patient historical risk factors associated with seizure outcome after surgery for drug-resistant nonlesional temporal lobe epilepsy. World Neurosurg 2016;91:205-209. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. Lancet 2011;378:1388-1395. Ryvlin P. Beyond pharmacotherapy: surgical management. Epilepsia 2003;44(suppl):23-28. Keller SS, Richardson MP, O'Muircheartaigh J, Schoene-Bake JC, Elger C, Weber B. Morphometric MRI alterations and postoperative seizure control in refractory temporal lobe epilepsy. Hum Brain Mapp 2015;36:1637-1647. Doucet GE, He X, Sperling M, Sharan A, Tracy JI. Frontal gray matter abnormalities predict seizure outcome in refractory temporal lobe epilepsy patients. NeuroImage Clin 2015;9:458-466. Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. Neurology 2010;74:1776-1784. Keller SS, Richardson MP, Schoene-Bake JC, et al. Thalamotemporal alteration and postoperative seizures in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 2015;77:760-774. Bonilha L, Jensen JH, Baker N, et al. The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. Neurology 2015;84:1846-1853. Munsell BC, Wee CY, Keller SS, et al. Evaluation of machine learning algorithms for treatment outcome prediction in patients with epilepsy based on structural connectome data. NeuroImage 2015;118:219-230. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional
--	--

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLACI DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 9/11
		Onaylayan:

magnetic resonance imaging. Nat Rev Neurosci 2007;8:700–711. Wasserman S, Faust K. Social Network Analysis: Methods and Applications. Cambridge: Cambridge University Press;1994. Tracy JL, Dechant V, Sperling MR, Cho R, Glosser D. The association of mood with quality of life ratings in epilepsy. Neurology 2007;68:1101–1107. Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology 2003; 60:538–547. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM 8 Neurology 88 June 13, 2017 Lo CY, Su TW, Huang CC, et al. Randomization and resilience of brain functional networks as systems-level endophenotypes of schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2015;112:9123–9128. Alexander-Bloch AF, Gogtay N, Meunier D, et al. Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. Front Syst Neurosci 2010;4:147. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. Neuroimage 2010;52:1059–1069. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. Neuroimage 2004;23(suppl): S208–S219. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. J Neurosci 2008;28:9239–9248. Song J, Nair VA, Gaggli W, Prabhakaran V. Disrupted brain functional organization in epilepsy revealed by graph theory analysis. Brain Connect 2015;5:276–283. Liao W, Zhang Z, Pan Z, et al. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. PLoS One 2010;5:e8525. Bernhardt BC, Chen Z, He Y, Evans AC, Bernasconi N. Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation Networks in temporal lobe epilepsy. Cereb Cortex 2011;21: 2147–2157. Liao W, Ji GJ, Xu Q, et al. Functional connectome before and following temporal lobectomy in mesial temporal lobe epilepsy. Sci Rep 2016;6:23153. Blumenfeld H. The thalamus and seizures. Arch Neurol 2002;59:135–137. Morgan VL, Sonmezturk HH, Gore JC, Abou-Khalil B. Lateralization of temporal lobe
--

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 10/11
		Onaylayan:

	epilepsy using resting functional magnetic resonance imaging connectivity of hippocampal networks. <i>Epilepsia</i> 2012;53:1628–1635. Guye M, Regis J, Tamura M, et al. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. <i>Brain</i> 2006;129:1917–1928. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2010;51:899–908. Bernhardt BC, Hong SJ, Bernasconi A, Bernasconi N. Magnetic resonance imaging pattern learning in temporal lobe epilepsy: classification and prognostics. <i>Ann Neurol</i> 2015;77:436–446. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Restingstatefunctional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. <i>Cereb Cortex</i> 2009;19:72–78. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2009;106: 2035–2040. Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. <i>Brain Struct Funct</i> 2009;213:525–533. Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. <i>Nat Rev Neurol</i> 2010;6:15–28. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. <i>Nat Rev Neurosci</i> 2015;16:159–172. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time series. <i>Magn Reson Med</i> 1996;35:346–355. Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, Leijten FS, Jefferys JG, Gotman J. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. <i>Ann Neurol</i> 2012;71:169–178. <i>Neurology</i> 88 June 13, 2017 9
H.17.	Başvuru dosyası ekinde yer alan belgelerin yer aldığı CD* *Belgeler pdf formatında olmalıdır.

I. BAŞVURU SAHİBİNİN İMZASI

I.1.	İşbu başvuru formuyla, şahsım / başvuru sahibi adına (lütfen geçerli olmayan ifadelerin üzerini yanına tarih ve paraf atarak çiziniz)
	- Başvuruda sağlanan bilgilerin doğru olduğunu, - Araştırmanın protokole, ilgili mevzuata, güncel Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamaları ilkelerine uygun olarak gerçekleştirileceğini, - Araştırma ekibini (laboratuvar ekibi, araştırma hemşiresi vb. dahil) araştırma hakkında

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.

	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI BAŞVURU FORMU (UZMANLIK TEZLERİ VEYA AKADEMİK AMAÇLI YAPILACAK)	Doküman Adı:
		Yayın Tarihi:
		Sayfa No: 11/11
		Onaylayan:

	bilgilendirdiğimi, • Önerilen klinik araştırmanın gerçekleştirilebilir nitelikte olduğunu, • Araştırma başvurusunun ilgili Yönetmelik kapsamında kurulan etik kurullardan, aynı anda birden fazlasına yapılmadığını, • Ciddi advers olaylara/reaksiyonlara ilişkin raporları ve güvenilirlik raporlarını sunacağımı, • Araştırma bütün ülkelerde/ülkemizde sona erdikten sonra, 1 (bir) yıllık azami süre içerisinde nihai raporun bir kopyasını ilgili birime sunacağımı taahhüt ederim.
I.2.	Başvuru Sahibi
I.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
I.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
I.2.3.	İmza:

Başvuru formundaki tüm bölümlerin eksiksiz olarak doldurulması gerekmektedir.