



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ OLGULARDA İNSULAR KORTEKSİN
EPİLEPTİK ODAĞIN SAPTANMASINDA KATKISI VE HİPOKAMPUSUN
LATERALİZASYONDAKİ ÖNEMİNİN SPEKTROSKOPİK MR VE PET/BT
BULGULARI İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökhan ÇAVUŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ OLGULARDA İNSULAR KORTEKSİN
EPİLEPTİK ODAĞIN SAPTANMASINDA KATKISI VE HİPOKAMPUSUN
LATERALİZASYONDAKİ ÖNEMİNİN SPEKTROSKOPİK MR VE PET/BT
BULGULARI İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökhan ÇAVUŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Bahattin HAKYEMEZ

BURSA - 2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması.....	2
TLE	3
Hipokampusun ve Komşu Temporal Lobun Anatomisi.....	4
Hipokampusun Afferent ve Efferent Bağlantıları	7
TLE Etiyopatogenezi.....	10
İnsular Korteks Anatomisi	12
Epilepside Görüntüleme Yöntemleri.....	21
Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	21
Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	21
Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS)	22
Fonksiyonel MRG (fMRG).....	30
Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT).....	31
Gereç ve Yöntem	38
Bulgular.....	43
Tartışma ve Sonuç.....	50
Kaynaklar	58
Teşekkür	65
Özgeçmiş	66

ÖZET

İnsular korteksin temporolimbik yapılarla elektrofizyolojik ve kompleks anatomik ilişkisi vardır. Temporal lob epilepsili (TLE) olgularda insular korteks gibi hassas merkezler sıklıkla etkilenebilmektedir. Literatürde hipokampal ve parahipokampal yapılar ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmektedir. İnsular korteksle ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda TLE'li hastalarda MR Spektroskopi (MRS) ve pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile insular korteksin etkilenip etkilenmediğini göstermek ve epileptik odağın lateralizasyonunda hipokampusun katkısının belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmada 19 hasta ve 15 sağlıklı kontrol olgu incelendi. 19 TLE'li hastaya beyin PET/BT incelemesi ve tüm olgulara her iki hipokampus ve insular korteks lokalizasyonuna yönelik 'point resolved spectroscopic' (PRESS) sekansı ile tek voksel proton MRS çalışıldı. MR spektradan NAA, Cho, Cr metabolitlerine ait amplitüd değerleri kantitatif olarak ölçüldü. NAA/Cho+Cr, NAA/Cho, NAA/Cr ve Cho/Cr değerleri elde edildi.

Klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulgularına göre her iki hipokampusa yönelik MRS parametreleri ile en duyarlı lateralizasyon 19 olgunun 17'sinde (%89) NAA/Cho+Cr ile gerçekleştirildi. PET/BT'de 12 olguda (%64) klinik ve EEG bulgularına göre epileptik tarafta hipometabolizma belirlendi. Bu olguların hepsinde MRS'de hesaplanan tüm parametrelerde anormallik saptandı.

MRS ile 19 olgunun 12'sinde epileptik odakla aynı taraf insular korteks lokalizasyonunda NAA miktarında ve NAA/Cho+Cr, NAA/Cho, NAA/Cr oranlarında kontrol gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptandı ($p < 0,001$). Epileptik odak açısından anormallik saptanan PET/BT olgularından 12 olgunun 7'sinde (%58) aynı taraf insular kortekste hipometabolizma saptandı.

TLE'li olgularda insular kortekste MRS ve PET/BT ile saptanan metabolik ve fonksiyonel anormallikler olmaktadır. Bu anormallikler insular

korteks kaynaklı patolojilere ya da nöbetlerin insular yayılımına baēlı olabilir. Saptanan metabolik anormalliklerin klinik ve EEG bulgularıyla desteklenmesi bu olgularda cerrahi tedaviden beklenen başarı oranının öngörülmesinde katkı sağlayabileceēi gibi cerrahi tedavinin planlanmasında da yol gösterici olabilir.

Anahtar kelime: İnsular korteks, manyetik rezonans spektroskopi, pozitron emisyon tomografi.

SUMMARY

Contribution of Insular Cortex in Determining Epileptic Focus in Temporal Lobe Epileptic Cases and Research on Its Importance on Hippocampus Lateralization Using Evidence by Spectroscopic Detection MR and PET/CT

There is a complex electrophysiological and anatomical relationship between insular cortex and temporolimbic structures. In patients with temporal lobe epilepsy (TLE) sensitive centers such as insular cortex are often affected. There are many studies in the literature about hippocampal and parahippocampal structures. Research on insular cortex is limited. The aim of our study is to show whether insular cortex is affected in TLE patients by means of MR spectroscopy (MRS) and position emission tomography/computer tomography (PET/CT) and to define the contribution of hippocampus in lateralisation of epileptic focus.

In our study, 19 patients and 15 healthy control cases were analyzed. Brain PET/CT analysis was done on 19 TLE patients and point resolved spectroscopic (PRESS) sequence and single voxel spectroscopy (MRS) of both hippocampus and insular cortex was done in all cases. Amplitude values from MR spectrum belonging to NAA, Cho, Cr metabolites were assessed quantitatively. NAA/Cho+Cr, NAA/Cho, NAA/Cr and Cho/Cr values were obtained.

According to clinical and electroencephalography (EEG) findings, the most sensitive lateralization on both hippocampi was established through MRS parameters with NAA/Cho+Cr in 17 cases out of 19 (%89). Hypometabolism on the epileptic side was found in 12 cases in PET/CT (%64) in accordance with clinical and EEG findings. All MRS parameters were abnormal in all these cases. Statistically significant decrease in NAA and NAA/Cho+Cr, NAA/Cho, NAA/Cr proportions was found in insular cortex localisation on the same side as epileptic focus in 12 out of 19 cases

compared to the control group ($p < 0,001$). In 7 out of 12 PET/CT (%58) cases where abnormality in terms of epileptic focus was found, hypometabolism in the insular cortex on same side was also found.

Metabolic and functional abnormalities occurring in insular cortex of TLE cases can be determined with MRS and PET/CT. These metabolic abnormalities could be related with epilepsies originating from insular cortex or insular spread of seizures. In these cases radiologically determined metabolic abnormalities which are supported with clinical and EEG findings can make important contributions to predict expected surgical success ratios and help planning surgical treatment.

Keywords: Insular cortex, magnetic resonance spectroscopy, positron emission tomography.

GİRİŞ

Epilepsi santral sinir sisteminde kortikal ya da subkortikal bölgelerde yer alan nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron boşalmaları sonucu ortaya çıkan ve genellikle tekrarlayıcı nitelikte olan bir klinik tablodur. Nöronlarda anormal şekilde yineleyen ve kendiliğinden sona eren boşalmaların ortaya çıkması ile beyin fonksiyonlarında paroksizmal ve geçici fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Sonuçta duygusal bozukluklar, bilinç kaybı, psişik fonksiyonlarda bozulma, konvülfif nöbetler ya da bunların birleşimi ile oluşan bir klinik durum ortaya çıkmaktadır. Nöbetler zaman içinde her hasta için belirli bir paternde genellikle spontan olarak veya bazen bazı tetikleyen faktörler zemininde tekrarlar.

Epilepsi sözcüğü Yunancada ele geçirmek, tutmak (epilepsia; epi=üstünde, lipsis= tutmak, tutup sarsmak) anlamına gelir (1, 2). Epilepsi Hipokrat tarafından kesin olarak tanımlanmış en eski tıbbi durumlardan biridir (1). Epilepsinin ilk modern tanımının Hughlings Jackson tarafından 19. yüzyılın ikinci yarısında yapıldığı bilinmektedir (3).

Epilepsinin insidansı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle 20-50/100 000/yıl yaşam boyu kümülatif insidans yaklaşık %3 ve aktif epilepsi prevelansı ise 4-10/1000 olarak verilmektedir. Türkiye’de epilepsi prevelansı %0.7 olarak bildirilmiştir (4). Epilepsi erkeklerde kadınlara göre 1-2.4 kat daha fazla görülür (2). Epilepsi insidansı çoğu hayatın ilk yılında olmak üzere çocuklukta ve 60 yaşından sonra artmaktadır (5).

Epilepsiler yaş, altta yatan nedenler, epileptik odağın yeri, epileptik atağın klinik özellikleri sıklıkları (izole, periyodik, uzamış gibi) ile elektrofizyolojik özellikleri ve tedaviye olan yanıtları gibi pek çok değışkene bağılı olarak sınıflandırılmaktadır.

1981’de Uluslararası Epilepsi Savaş Ligi (ILAE)’nin önerdiği Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması halen en yaygın kabul görmüş olan sınıflamadır. Bu sınıflamada nöbet olayının

fenomenolojisi, eşlik eden iktal ve interiktal elektroensefalografi (EEG) bulguları ele alınmış buna karşılık anatomik lokalizasyon ve patofizyolojik mekanizmalar gözardı edilmiştir (6).

Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması;

1. Parsiyel epilepsiler

a. Basit parsiyel nöbetler: Bilinç kaybı olmayan epilepsiler

- Motor belirtilerle birlikte
- Somatosensoryal ya da özel duyuusal belirtilerle birlikte
- Otonomik belirtilerle birlikte
- Psişik belirtilerle birlikte

b. Kompleks parsiyel nöbetler: Bilinç kaybı ile birlikte olan epilepsiler (fizikomotor nöbet)

1. Basit Parsiyel olarak başlayıp bilinç kaybının sonradan geliştiği nöbetler

- Başka özellikler olmadan
- Basit parsiyel nöbetlerde görülen tüm özelliklerle birlikte
- Otomatizmalar ile birlikte

2. Başlangıçtan itibaren bilinç kaybının görüldüğü nöbetler

- Başka özellikler olmadan
- Basit parsiyel nöbetlerde görülen tüm özelliklerle birlikte
- Otomatizmalar ile birlikte

c. İkincil olarak yaygınlaşan (ikincil olarak jeneralize olan) nöbetler

2. Yaygın (jeneralize) nöbetler

- Absans nöbetleri
 - Tipik absans nöbetleri
 - Atipik absans nöbetleri
- Myoklonik nöbetler
- Klonik nöbetler
- Tonik nöbetler
- Tonik-klonik nöbetler
- Atonik nöbetler

3. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

Epileptik nöbetler klinik ve EEG özelliklerine göre parsiyel, jeneralize ve sınıflandırılmayan nöbetler olarak ayrılmıştır. Beyin korteksinin sınırlı bir alanından kaynaklanan nöbetler parsiyel olarak adlandırılırken, nöbetin başlangıcından itibaren aynı anda ve simetrik olarak tüm korteksi tutan nöbetler ise jeneralize nöbetler olarak adlandırılır. Parsiyel

nöbetler bilinç bozulmasının eşlik etmediği basit parsiyel nöbetler ve bilinç bozulmasının eşlik ettiği kompleks parsiyel nöbetler olarak sınıflandırılır. Burada bilinç kişinin dışarıdan gelen uyarıların farkında olması ve onlara yanıt vermesi olarak tanımlanır.

Parsiyel nöbetlerde motor, duyuşal ya da motor ve duyuşal karışık belirtiler olabilir. İşitme, görme, koku duyuşu ve denge ile ilgili bozukluklar, ani kızarma, terleme gibi otonomik belirtiler, psikiyatrik belirtiler (deja vu, sanrısız bozukluklar, korku gibi) ya da bunların birkaçının birlikte bulunduğu belirtiler ortaya çıkabilir. Bu açıdan basit parsiyel nöbetler kompleks parsiyel nöbetlerin aurası olarak kabul edilebilir. Parsiyel nöbetler tüm epilepsilerin %60-70'ini oluşturmaktadır ve bu nöbetlerinde %50'den fazlası temporal lob yapılarından kaynaklanmaktadır. Tedaviye dirençli kompleks parsiyel epilepsilerinde en sık nedeni temporal lob epilepsi (TLE)'leridir (7). Temporal lob nöbetlerinin patogenezi dikkate alındığında sıklıkla limbik yapılarda veya mezial temporal yapıları oluşturan hipokampus, amigdala, peririnal, piriform ve entorinal kortekste bir ya da daha fazla sayıda nöron kaybı ve gliozis (skleroz) olduğu gözlenir (8).

TLE

Erişkinde en sık görülen epilepsi türü TLE'dir (1). Aynı zamanda ilaç tedavisine dirençli odaksal epilepsilerin de en sık nedeni TLE'dir ve parsiyel nöbetlerin %50'den fazlasını oluşturur. Temporal lobun yüksek epileptojenitesi belirli nörokimyasal ve anatomofizyolojik özelliklere, özellikle de limbik alanlarla olan ilişkisine bağlıdır (8, 9).

Kompleks parsiyel nöbetlerin %80'i temporal lobdan kaynaklanır. Geri kalanı ise limbik alanlara projekte olan kortikal alanlardan (frontal, oksipital korteks) başlayabilir (2, 12). Temporal lobun konuşma, emosyon, koku, bellek, tat, işitme, motor ve otonomik fonksiyon gibi çok çeşitli görevleri vardır. Bu nedenle temporal lobdan kaynaklanan nöbetler birbirinden oldukça farklı klinik özellikler gösterebilirler (10, 11).TLE mezial ve lateral olarak iki grupta incelenir (13, 14).

1. Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE)

Epileptojenitesi çok yüksek olan hipokampus, amigdala ve diğer limbik yapılardan kaynaklanır. Hipokampal skleroz yetişkinlerde en yaygın neden olarak karşımıza çıkmaktadır (10, 11).

2. Lateral (neokortikal) temporal lob epilepsisi (LTLE)

Neokortikal yapıların sıklıkla tümör, vasküler malformasyon, skar dokusu, displaziler, konjenital kistler gibi yapısal lezyonlar tarafından etkilenmesiyle oluşur. Bazen de herhangi bir neden olmayabilir. Bu nöbetlerin klinik ayrımı neokortikal yapılardan kaynaklanan anormal deşarjların mezial temporal yapılara yayılım eğilimi göstermesi nedeniyle oldukça zordur (13).

TLE patofizyolojisi üzerine son zamanlarda çok fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Temporal lobektomiye ilave amigdalohipokampal rezeksiyon yapılan olgularda nöbet sıklığının temporal lobektomiye oranla daha fazla oranda azaldığı gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak hipokampusun nöbet deşarjını başlatan nöronlar içerdiği düşünülmektedir. Ancak TLE'de hipokampusun ne kadar sıklıkta etkili olduğu günümüzde halen tartışılmaktadır (15).

Hipokampus ve Komşu Temporal Lobun Anatomisi

Hipokampal kompleksitenin embriyolojik süreçte ilk farklılaşan kortikal alan olması ve neokorteksle ilişkisinin bu süreç içerisinde hızla değişmesi nedeniyle anatomisi oldukça karışıktır. Hipokampus ve parahipokampal yapıların radyolojik görüntüleme bulgularını doğru değerlendirebilmek için anatomi ayrıntılı bir şekilde bilinmelidir (16).

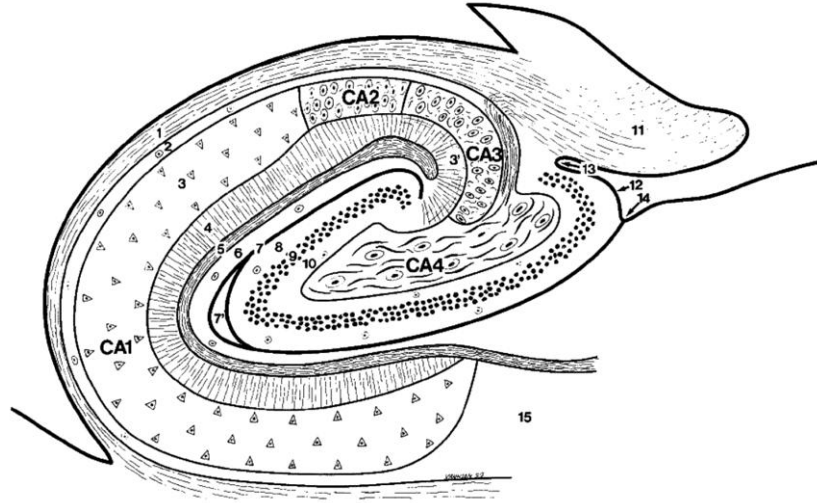
Limbik sistem duygusal davranışları ve motivasyonel güdülerini kontrol eder ve limbik korteks ile subkortikal çekirdeklerden oluşur. Limbik korteksi oluşturan yapılar hipokampal formasyon, septal alan, parahipokampal ve singulat girusdur. En önemli subkortikal çekirdek amigdaladır. Yakın ilişki gösteren diğer yapılar ise orbitofrontal korteks,

temporal pol, hipotalamus, retiküler formasyon ve nükleus akkübensdir (17).

Hipokampus temporal korteksin medial bölgesinin, lateral karıncığın alt boynuzunun ventral yüzeyini oluşturmak üzere içeri doğru kıvrılmış ve uzamış parçasıdır (18). Hipokampusun bir ucu amigdaloid çekirdeklerle birleşirken diğer kenarlarından biri temporal lobun ventromedial korteksini oluşturan parahipokampal girus ile kaynaşır. Ön ucu daha geniştir ve bu bölgeye pes hipokampi adı verilir.

Hipokampus temporal lobun iç kısmında yer alır ve biri diğerinin içerisine girmiş iki kortikal laminadan oluşur. Bu iki yapı hipokampal sulkus ile ayrılmıştır. Bunlar kornu ammonis ve girus dentatusdur (19). Hipokampal sulkusun altında subikulum bulunur. Subikulum parahipokampal girusun üst iç yüzeyindedir ve dışa doğru devam ederek hipokampusla birleşir. Primitif korteksi temsil eden hipokampus temporal neokorteksten bir geçiş bölgesi (transizyonel zon) ile ayrılır. Hipokampal formasyon subikulum, hipokampus ve dentat girusdan oluşur (19).

Kornu ammonis periferden merkeze sırasıyla alveus, stratum oriens, stratum pirimidale, stratum radiatum, stratum lakünozum ve stratum molekülare adı verilen altı tabakadan oluşur (Şekil 1). Alveus ve stratum lakünozum beyaz cevherdir. Kornu ammonisin diğer dört tabakası başlıca pirimidial nöronlar, dendritler ve kollateral aksonları içeren gri cevherdir (16, 19). Hipokampusun karıncığa bakan üst yüzüne alveus adı verilir. Alveus sinir liflerini içeren ince bir beyaz cevher tabakasıdır. Alveusdan uzanan sinir lifleri hipokampus iç kenarında önden arkaya uzanan ince bir beyaz şerit meydana getirir. Bu yapıya ise fimbriya hipokampi adı verilir. Fimbriya hipokampi hipokampus ile girus dentatus arasında uzanır (17). Subikulum ve kornu ammonisin birincil hücreleri piramidal hücrelerdir. Dentat girusda ise granüler hücreler bulunmaktadır. Kornu ammonis hücresel yapı ve sinaptik bağlantılar temel alınarak CA1'den CA4'e kadar dört bölgeye ayrılmıştır (Şekil 1).

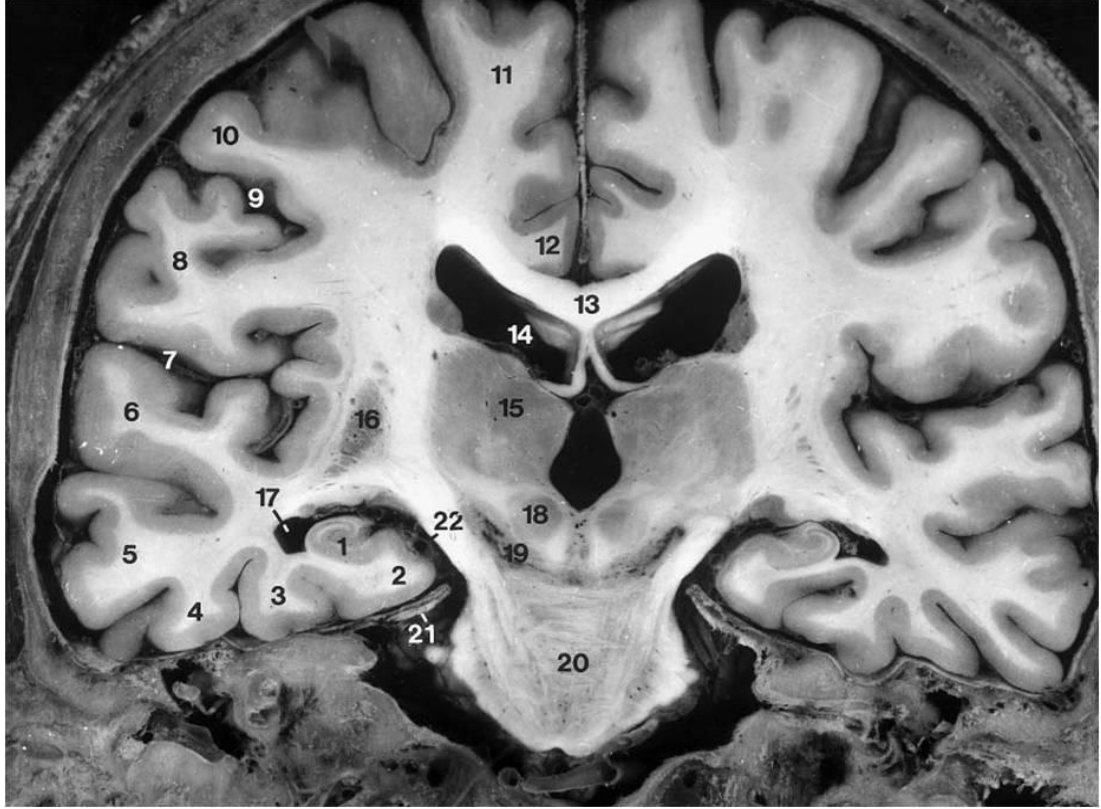


Şekil-1: 1-Kornu ammonis. 2-alveus. 3-stratum oriens. 4-stratum lusidium. 5-stratum radiatum. 6-stratum lakünosum. 7-stratum molekölare. 8-girus dentatus. 9-stratum molekölare. 10-stratum granölösüm. 11-polimorfik katman. 12-fimbriya. 13-margo dentikulatus. 14-fibriodontat sulkus. 15-süperfisyal hipokampal sulkus (19).

CA2, CA1 ile karşılaştırıldığında piramidal hücreler bakımından daha zengindir. CA1 ve CA2 birlikte uzanarak üst kemeri yapar ve yan karıncıkların alt duvarlarının iç kenarlarını meydana getirirler. CA3 girus dentatusun hilusunda sonlanıp aşağı doğru uzanan bir iç kenar meydana getirir. CA4 girus dentatusun hilusu içinde sonlanır.

CA1 (Sommer Bölgesi) olarak adlandırılan bölge nöbetler, iskemi ve Alzheimer hastalığında olduğu gibi hasar oluşturan farklı süreçlere hassas olan bölgedir. CA2 'dorsal rezistan' bölge olarak bilinir. Diğer bölgeler ile karşılaştırıldığında yukarıda belirtilen patolojik süreçlerden nispeten korunması ile tanınır. CA4 (Bratz Sektör) girus dentatusa bitişik olarak yerleşmiştir ve 'orta yararlanabilirlikte sektör' olarak bilinir. Dentat girus hipokampusu oluşturan kortikal dokunun büyümeye devam etmesi ile meydana gelir.

Dentat girus fimbriya ve parahipokampal girus arasındaki boşluğu doldurur (Şekil 2). Yüzeyi dişli olduğundan bu ismi almıştır (20, 21). Dentat girus altta subikulum, dış yanda kornu ammonis, üst tarafta alveus, iç tarafta fimbriya ile ilişkili bir korteks şerididir.

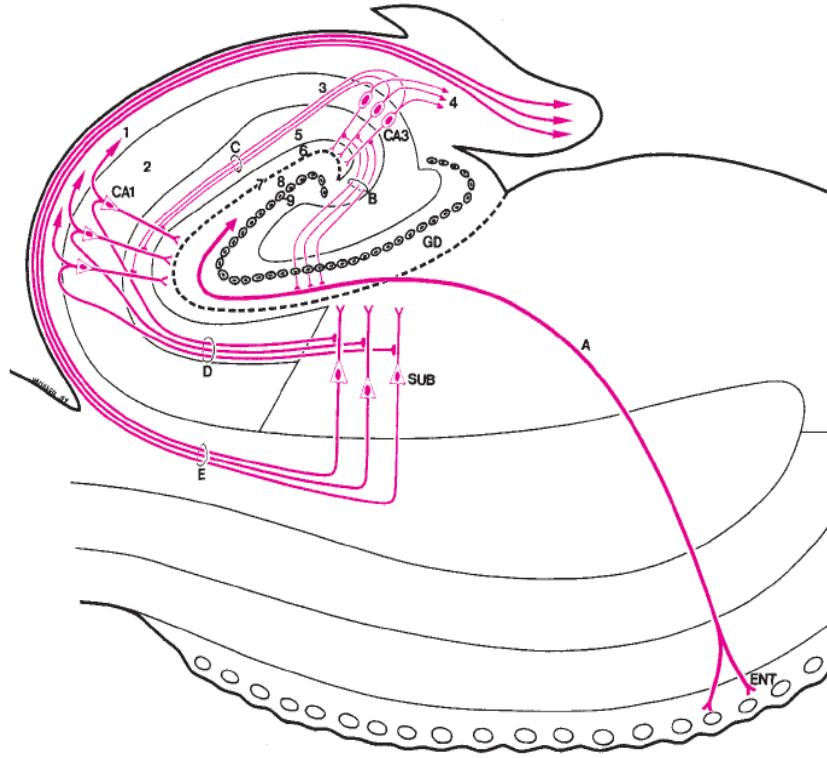


Şekil-2: 1-hipokampus. 2-parahipokampal girus. 3-fuziform girus. 4,-inferior temporal girus. 5-medial temporal girus. 6-süperior temporal girus. 7-lateral fissür. 8-postsantral girus. 9-santral sulkus. 10-presantral girus. 11-süperior frontal girus. 12-singulat girus. 13-korpus kallosum. 14-lateral ventrikül. 15-talamus. 16-putamen. 17-temporal horn. 18-red nükleus. 19-substansia nigra. 20-pons. 21-tentorium cerebelli. 22-ambient sisterna (19).

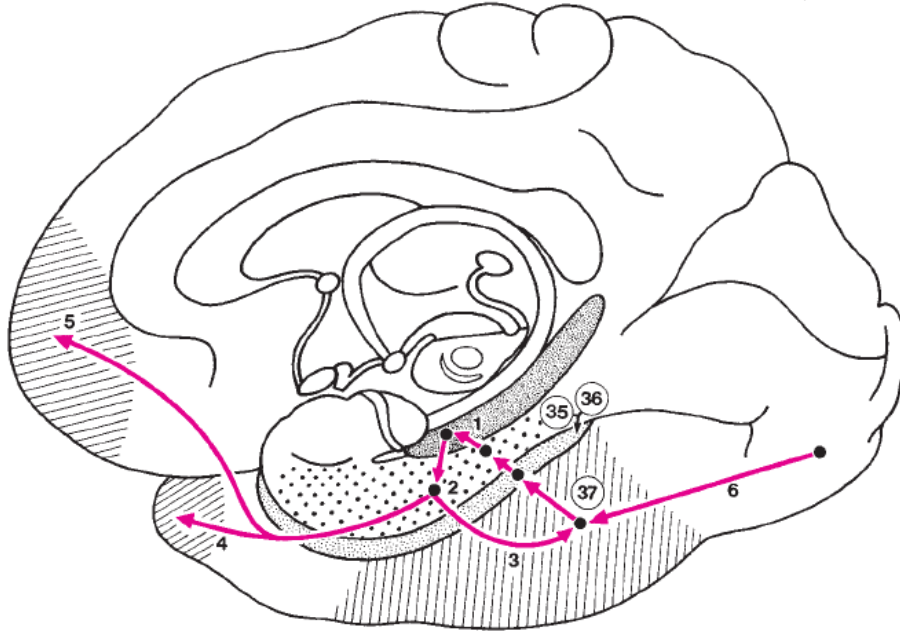
Hipokampusun Afferent ve Efferent Bağlantıları

Hipokampal formasyondaki en büyük afferent bağlantı entorinal korteksi dentat girusa bağlayan perforan yoldur (Şekil 3). Subikulum, alveus ve hipokampusu birbirine bağlayan alveoler yola lifler verir (17). Dentat girus granüle hücrelerinin aksonlarına yosunsu lifler denir ve bu lifler CA3 bölgesinin piramidal hücreleri ile bağlantı yaparlar. CA3 bölgesi piramidal hücreleri fimbriyaya doğru uzanırlarken CA1 bölgesine uzanan Schaffer kollaterallerini verirler. İşitsel uyarı süperior ve orta temporal giruslarda hipokampusa girer. Supramarjinal girus uzaysal durum ile ilgili bilgileri hipokampusa iletir (17).

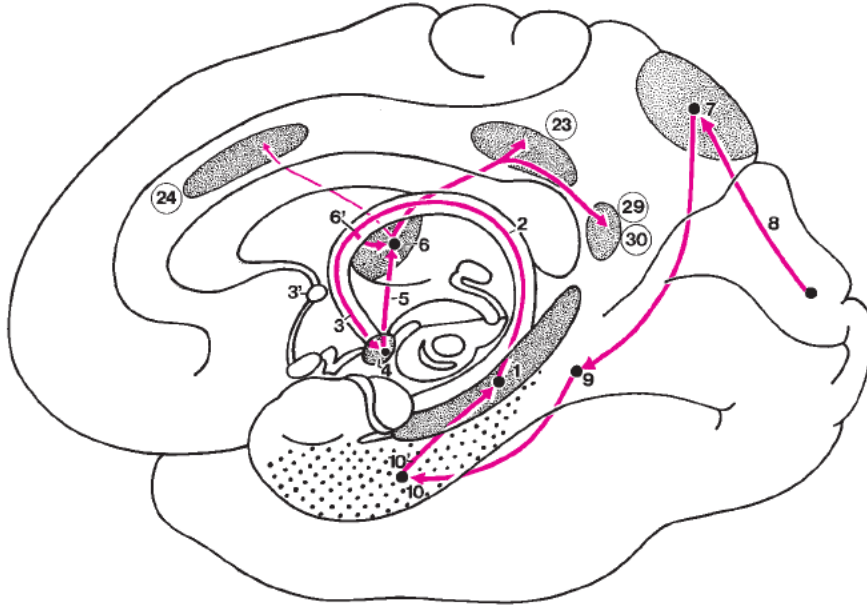
Oksipitotemporal bölgeden cisimlerin şekil ve renkleri, yüz tanıma ile ilgili bilgiler peririnal, transrinal yollarla entorinal korteks lateral kesimine gelir. Buradan hipokampusu girer (Şekil 4, 5). Ayrıca septal çekirdekten bellekle ilgili kolinerjik lifler, seruluan çekirdekten noradrenerjik lifler, raphe çekirdeği ve orta beyinden serotonerjik lifler, orta beyinin ventral tegmental bölgesinden dopaminerjik lifler alırlar (17, 18). Hipokampusun efferent en büyük bağlantı yolu neokorteks ile entorinal korteks arasında olan yoldur (Şekil 5). İkinci bağlantı forniksidir (35, 36). Forniks içindeki liflerin çoğu subikulumdan kaynaklanmaktadır. Forniks hipokampus ve subikulumdan gelen lifleri alan fimbriya ile devam eder. Fimbriya önde unkus ile devam eder. Yan karıncığın alt boynuzu tabanı üzerinde arkaya doğru geçerek spleniuma doğru çıkar. Liflerin çoğunluğu spleniumun altından uzanarak ileri doğru bükülür ve krusları oluşturur. Kruslar iki tarafın hipokampal formasyonları arasında uzanan transvers seyirli kommissura hipokampi ile birbirlerine bağlanır. Kommissura fornisis ince üçgen şeklinde bir tabakadır. Kommissura fornisis liflerinin çoğu karşı taraf hipotalamus ve septal alanda sonlanır. Az bir kısmı ise karşı taraf hipokampal formasyonda sonlanır. İki krus birleşip korpus fornisisi oluşturur. Kommissura anteriorda forniks pre ve post kommissural forniks olarak iki kısma ayrılır. Prekommissural lifler septal ve preoptik alanlar ile ön hipotalamus çekirdeklerine, diagonal band çekirdeklerine ve innominat cisme uzanır. Postkommissural lifler mamiller cisme uzanırken talamus ve hipotalamusa lifler verir. Ayrıca bazı lifler stria terminalise uzanım gösterirler (21, 22). Hipokampusun öğrenme ile yeni elde edilen bilgilerin depolanması, anımsanması ve uzaysal oryantasyonda önemli görevleri vardır. Stres durumunda hipotalamo-hipofizeradrenal aksı indükleyerek kortizol salınımını sağlar (23). Temporal lobektomi ve hipokampal formasyon bağlantılarındaki hafif zedelenmelerde hafıza bozukluğu belirgindir (24).



Şekil-3: 1-Kornu ammonis. 2-alveus. 3-stratum pyramidale. 4-schaffer kollateralleri. 5-septal nöron aksonları. 6-(septal nükleus), stratum lakunosum ve radiatum. 7-stratum molekülare. 8-girus dentatus. 9-stratum granulosum (19).



Şekil-4: 1-Intrahipokampal ileti. 2-entorinal korteksten gelen lifler. 3-inferior temporal kortekse ulaşan lifler. 4-temporal pol. 5-prefrontal korteks. Korteksten hipokampusa uzanan lifler; inferior temporal korteksten gelen (alan 37) entorinal korteks-peririnal korteks (alan 35-36) ile hipokampusa ulaşan lifler 6-inferior vizüel sistem (19).



Şekil-5: 1-Hipokampustan kortekse uzanan lifler. 2-korpusa uzanan fiberler. 3-forniks. 4-mamiller cisim. 5-mamillotalamik trakt. 6-anterior talamik nükleus. 7-posterior singulat korteks (alan 23) retrosplenial korteks (alan 29,30) anterior singulat korteks (alan 24) Korteksten hipokampusa uzanan lifler; posterior pariyetal korteks; 8-süperior görsel sistem. 9-parahipokampal girus. 10-entorinal korteks (19).

TLE Etiyopatogenezi

TLE'de gözlenen hipokampal nöron kaybı için; hipokampal skleroz (HS), mezial temporal skleroz (MTS), ammon boynu sklerozu gibi terimler kullanılabilir. Bu terimlerin tümünde epileptik beyinde patolojik olarak nöron kaybı ve sekonder gelişen astrogliozis ifade edilmektedir (25).

Kompleks parsiyel nöbetlerin %60-80'ninde altta yatan neden MTS'dir. MTS'de hipokampusta hasar olduğu ve bu hasarın TLE belirtilerine neden olduğunu ilk kez Bouchet ve Cazauviel tarafından 1825 yılında ortaya konmuştur (26). 1880'de Sommer epileptik hastaların hipokampusunda nöral kaybın patolojik değişikliklerini tarif eder (3). MTS terimi 1964'de Falconer ve ark. (27) tarafından ortaya atılmıştır

MTS etiopatogenezinde önerilen iki büyük teoriden birincisi GABAerjik inhibisyonda azalma, ikincisi ise dentat girusdaki yosunsu liflerde olduğu gibi aberran aksonal filizlenmelerin ve sinaptik bağlantıların

oluşmasıdır (3). Şu ana kadar elde edilen bilgiler ışığında MTS'nin nöbetlerin hem nedeni hem de sonucu olduğu düşünülmektedir (28). Patofizyolojisi anlaşılammakla birlikte beynin gelişimi esnasında oluşabilecek hasarlanmaların MTS'nin etyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle hayatın ilk yıllarında geçirilen menenjit ve ensefalit ile febril konvülsiyon TLE gelişimi için erken risk faktörleridir (29). Tüm teorilere rağmen MTS etyolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır.

MTS genellikle hipokampusun tümünü tutar. Hipokampusun tek parçasının tutulduğu durumlarda en sık tutulan bölüm gövdedir (%95). Daha sonra sırasıyla hipokampal kuyruk (%75), baş (%65) ve amigdala (%16) etkilenir (30). HS'de hipokampustaki pirimidial hücrelerin yerini glia hücrelerinden oluşan skar dokusu kaplamakta olup, genellikle CA1 bölgesinde görülür. Epilepsi nöbetleri sırasında oluşan iskemi yanında global iskemi ya da hipoglisemi de bu duruma neden olabilir (31).

MTS'de hipokampusun CA1, CA3, CA4 bölgelerinde nöron kaybı ve gliozis izlenirken CA2, subikulum ve dentat girusun göreceli olarak korunması dikkati çeker. Ancak ciddi olgularda tüm hipokampal bölgeler, dentat girus, amigdala ve parahipokampal girusta tutulabilir. Daha ilerlemiş olgularda forniks ve mamiller cisim atrofik olabilir (32). Patolojik görünüm geniş gliozis ve nöron kaybından hafif derecede endfolium sklerozise kadar geniş bir yelpaze gösterebilir (33). Sonuçta sert ve büzülmüş bir hipokampus ortaya çıkar. Otopsi çalışmaları patolojinin sıklıkla iki taraflı olduğunu göstermektedir. Ancak çoğu olguda bir taraf daha fazla etkilenir. Hipokampus atrofisi dirençli kompleks parsiyel nöbet nedeniyle lobektomi yapılan olguların %70'inde görülen bir bulgudur (34).

İlaç tedavisine yanıt vermeyen TLE'li hasta grubunda cerrahi tedavinin nöbetlerin kontrolünde önemli bir rolü vardır (3). Bu nedenle cerrahi tedavi öncesi epileptik alanın ve yayılımının en etkin ve doğru şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Literatürde artan cerrahi tedavi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmelerin TLE'de hipokampal hasarda nöron ölümü ve artan gliozisin yanında uzun süren nöbetler sonrası oluşan nöronal tükenmenin beyin parankiminde mikrostrüktürel ya da metabolik

reorganizasyona neden olduğu belirtilmektedir. Sonuçta ortaya çıkan elektrofizyolojik ve metabolik değişikliklerin TLE patolojisinde ve yayılımında rol aldığı, nöbet kontrolü ile bu anormalliklerin normale döndüğü de çalışmalarla gösterilmiştir. TLE’de nöbet semptomlarının çeşitlik göstermesi ve temporal lobun nörokimyasal ve anatomik yoğun bağlantıları ve cerrahi tedaviye rağmen etkili nöbet kontrolü sağlanamayan hastaların varlığı nedeniyle TLE’de ekstratemporal alanlarda mevcut patolojiye eşlik edecek anormalliklerin olabileceği literatürde vurgulanmıştır. Bu amaçla beyin parankiminde insular korteks başta olmak üzere diğer beyin lobları ve serebellumda epileptik nöbetin yayılımını göstermek ve epileptik alanın lateralizasyonuna katkı sağlamak amaçlı metabolik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar literatürde mevcuttur.

İnsuların elektrofizyolojik ve anatomik olarak temporolimbik yapılarla olan ilişkisi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Steroelektroensefalografi (SEEG) çalışmaları da TLE’li hastalarda nöbet sırasında sürekli olarak insular korteksten çıkan ya da insular korteksten yayılan dalgaların var olduğunu göstermektedir. Epilepsileri nedeniyle temporal lobektomi yapılan ve nöbet kontrolü sağlanamayan olgularda yapılan benzer EEG çalışmalarında da insular korteks düzeyinde paroksizim gösterilmiştir. Aynı zamanda MTLE görülen ve mezial temporal lob için spesifik olduğu düşünülen somatostatik ve duygusal semptomların ipsilateral insular korteks ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Hatta yapılan metabolik ve fonksiyonel çalışmalar bu semptomlardan insular korteksin belirli bölümlerinin sorumlu olduğunu göstermektedir. Buna göre nöbetlerdeki duygusal semptomların insuların anterior, viseral semptomların ise insuların posterior kesimiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir.

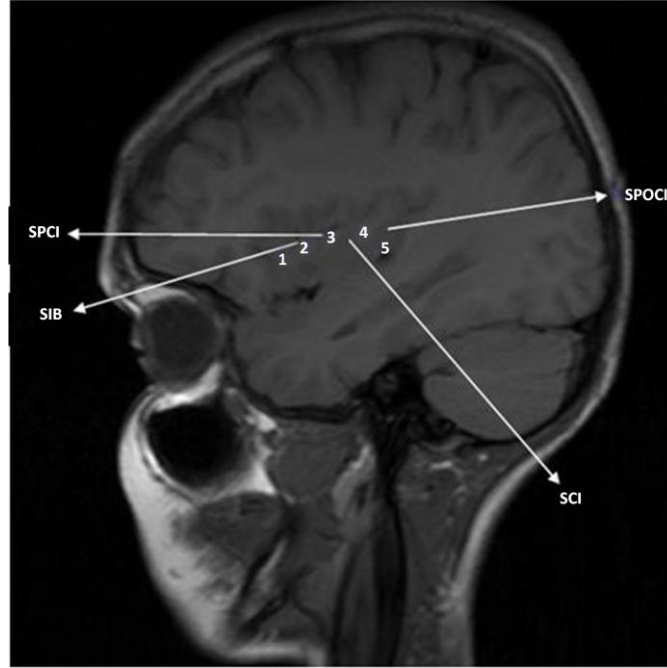
İnsular Korteks Anatomisi

Beyin; merkezi sinir sisteminin (MSS) genişlemiş, kıvrılmış ve en gelişmiş rostral kısmıdır. Beyin; serebrum, serebellum ve beyin sapı olmak üzere üç parçaya ayrılır. Serebrum her iki hemisferi ve diensefalon’u içerir

(35). Her bir bireyin hemisferi frontal, paryetal, oksipital, temporal, insular ve limbik olmak üzere altı loba ayrılır. Bunlardan limbik lob aslında ayrı bir lob olmayıp içinde limbik sisteme ait kortikal oluşumların bulunduğu bir yapıdır. Frontal, paryetal, oksipital ve temporal lobların birbirleriyle devam eden kısımları hemisferlerin medial yüzünde limbik lobu oluşturmaktadır.

Sulkus lateralis (Sylvius) frontal, temporal ve paryetal lobu birbirinden ayırır. Sulkus lateralis'in derininde insula olarak adlandırılan kortikal alan bulunur. İnsula santral insular sulkusla ön ve arka parça olmak üzere iki kısma ayrılır. Frontal, temporal ve paryetal lobun insulayı çevreleyen kısmına operkulum adı verilir (36, 37).

İnsula (Reil adası), sulkus centralis etrafındaki frontal, paryetal ve temporal loblara ait operkulum parçaları çıkarılınca ortaya çıkan dört veya altı girusdan oluşan piramidal şekilli korteks parçasıdır (Şekil 6). İnsula mezokorteks olarak bilinen paralimbik bir yapıdır. Anatomik ve fonksiyonel olarak allokorteks ve neokorteksin karıştığı bir alan olan insula beynin beşinci lobudur ve Brodmann'ın 13-16 numaralı sahalarını içerir. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmada insula'nın hafıza, duygudurum, otonomik kontrol, koku ve tat duyularında rol oynadığı gösterilse de bunların dışında birçok görevinin gizli kaldığı ve tam olarak bilinmediği düşünülmektedir (38, 39). İnsulaya ulaşılma güçlüğünden dolayı insulanın anatomik olduğu kadar fonksiyonel önemi de yakın dönemlere kadar ortaya konulamamıştır. Yapılan hayvan çalışmaları ve intraoperatif olarak serebral kortekse verilen uyarılar sonucunda insula'nın; dil, visseromotor, sensorimotor, suplementer motor ve kognitif fonksiyonlarda önemli rol aldığı vurgulanmıştır. Ayrıca, insula'nın olfaktor saha, korpus amigdaloideum, entorinal saha, girus singuli ve hipokampus ile bağlantıları olduğu üzerinde durulmuştur (38). İnsula; tat duyusu, motor konuşma, vestibüler fonksiyon ve kardiovasküler tonusun sempatik kontrolü açısından oldukça önemlidir (40). Lokalizasyonun derinliği ve sulkus lateralisin yoğun vaskülarizasyonundan dolayı insula konusundaki bilgilere daha çok hayvanlarla yapılan çalışmalarla ulaşılmıştır.



Şekil-6: Midinsular MR kesiti; SPCI; insular presantral sulkus, SPOCI; insular postsantral sulkus, SCI; insular santral sulkus, SIB; sulkus insularis brevis, 1-GIBI; Girus insularis brevis inferior. 2-GIBM; Girus insularis brevis medius. 3-GIBS; Girus insularis brevis süperior. 4-GILS; Girus insularis longus süperior. 5-GILI; Girus insularis longus inferior.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla insulanın paryetal ve temporal lob, girus singuli, bazal nükleus, korpus amigdaloideum ve diğer limbik yapılarla ve talamusla bağlantıları gösterilmiştir. İnsulanın visseral motor saha, visseral duyu sahası, suplementer motor saha, vestibuler saha ve konuşma ile ilgili saha olarak da görev yapıyor olabileceği düşünülmektedir (40, 41).

İnsular Korteks ve Epilepsi İlişkisi

İnsulanın temporolimbik yapılarla (olfaktor alan, korpus amigdaloideum, entorinal korteks, girus singuli ve hipokampus) olan bağlantıları nedeniyle limbik epilepsi etyolojisinden sorumlu olabileceği savunulmuştur. Ayrıca temporal lob epilepsili hastaların nöbetlerinin semptomları ile insular korteks stimülasyonu sonucu oluşan semptomların benzerlik gösterdiği belirtilmiştir. Bu benzerlik insula ile temporolimbik yapılar arasında var olan yoğun bağlantılar sayesinde açıklanabilir (42).

İnsulanın serebral korteks, bazal gangliyonlar ve limbik yapılarla birçok bağlantısı olduğu özellikle primatlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonrasında kortiko-insular bağlantının insula korteksinin histolojik yapısıyla ilgili olduğu sonucuna varmışlardır (Şekil 7-A, B).

İnsula üç histolojik kısımdan oluşur; rostroventral agranüler saha (Ia), transizyonel disgranüler saha (Id) ve kaudodorsal granüler saha (Ig). Rostroventral agranüler saha olfaktor ve otonomik fonksiyonlarla, transizyonel disgranüler saha tat fonksiyonu ile ve kaudodorsal granüler saha somatik duyu, işitme ve görme fonksiyonlarıyla ilgilidir (41).

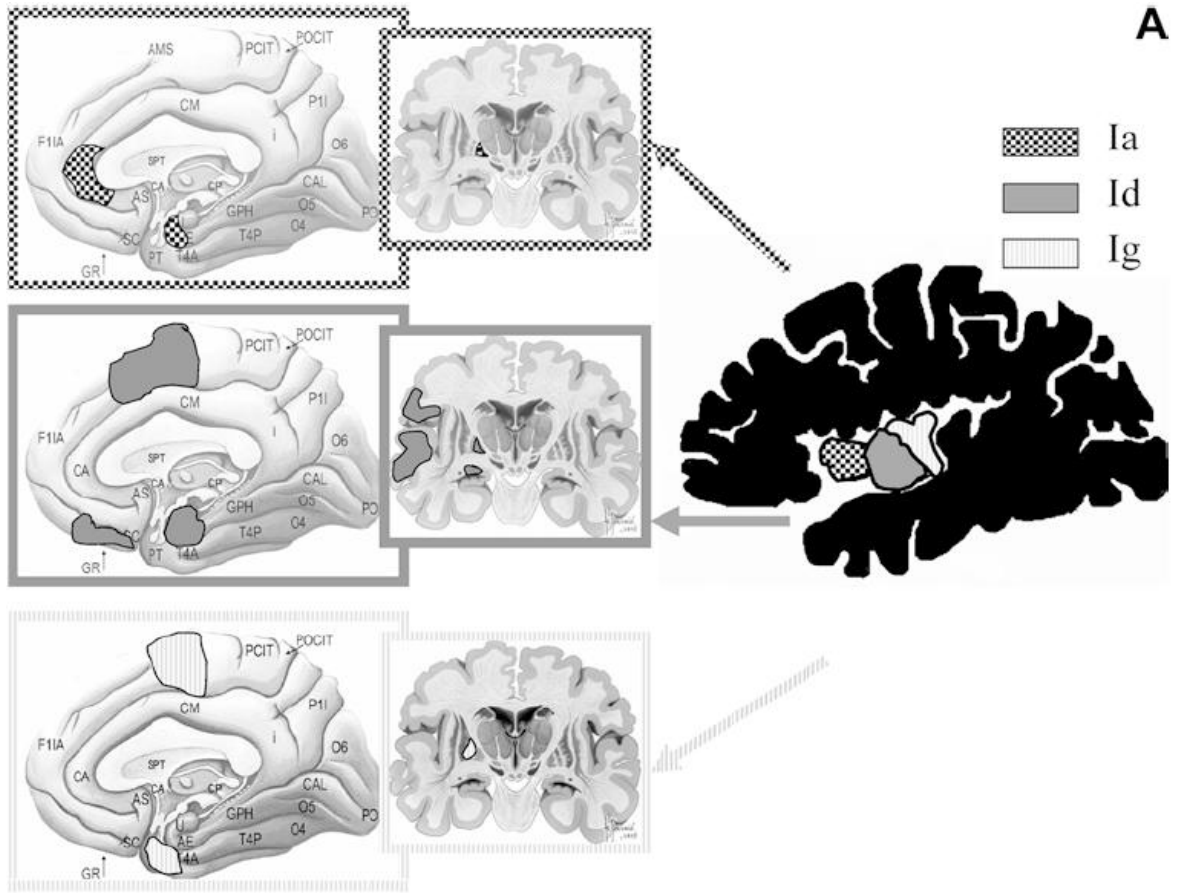
Primatlarda yapılan çalışmalarla rostroventral agranular insula (Ia)'nın anterior singulat alan (24a, 24b), entorinal korteks, ventral striatumun ventromedial kesimi ve periamigdaloid korteksle efferent bağlantıları gösterilmiştir. Ayrıca rostroventral agranüler insulanın entorinal korteks, medial ventral striatum, lateral hipotalamik alan ve talamusun mediodorsal nükleusu ile afferent bağlantıları ortaya konulmuştur. Disgranüler insulanın (Id) frontal lob (F6, presuplementer motor alan, frontal operkulum, ventral granüler frontal korteks), orbital korteks, sekonder somatosensorial alan, süperior temporal sulkus, medial ventral striatum, amigdaloid cisim (lateral ve santral nükleus, kortikal ve medial amigdaloid alan), entorinal korteks ve peririnal korteksle efferent bağlantıları olduğu saptanmıştır. Yine disgranüler insulanın primer somatosensorial korteks, süperior temporal sulkus, ventral bazal talamus ve entorinal korteksle afferent bağlantıları gösterilmiştir. Son olarak posterior granüler insulanın (Ig)'da frontal korteks, temporopolar korteks, sekonder somatosensorial alan ve retroinsular alan ile efferent bağlantıları belirlenmiştir. Primer somatosensorial korteks, retroinsular alan, süperior temporal sulkus, amigdaloid cisim, talamus ve entorinal korteksle de afferent bağlantıları ortaya konmuştur (42).

İnsular korteksin ilk elektrokortikografik kayıtları temporal lob epilepsisi nedeniyle temporal lobektomi uygulanan ve nöbetleri buna rağmen kontrol altına alınamayan hastalardan elde edilmiştir. Penfield ve ark. (43) yaptıkları bu çalışmayla bazı hastaların insular korteksinde nöbet sırasında

patolojik EEG kayıtları saptamışlardır. Bu bulgular daha sonra Silfevenius ve ark.'nın (44) 106 hastada elde ettikleri elektrokortikografik kayıtlarla desteklenmiştir. Yakın zamanda yapılan SEEG çalışmaları da TLE'li hastalarda nöbet sırasında sürekli olarak insular korteksten çıkan ya da insular korteksten yayılan dalgaların var olduğunu göstermiş olup insulanın kortikal yapılarla ilişkisini ortaya koymuştur (42).

Bu ve benzer amaçla fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalar, anterior agranüler insular korteks ve limbik yapılar (singulat korteks, entorinal korteks, periamigdaloid korteks, ventral striatumun ventromedial "limbik" kısmı) arasındaki bağlantıların anterior insular korteksin duyguları ve davranışları entegre etmesinde ve duygusal semptomlar ile insulanın anterior kısmı arasındaki metabolik ilişkiyi ortaya koymuştur. Bununla birlikte posterior granüler insular korteks ve kortikal-subkortikal yapılar arasındaki iki tip bağlantı da artan viseral semptomlar ve insulanın posterior kısmı arasındaki metabolik ilişkiyi açıklayabilir. Bu bağlantılardan ilki genel viseral aferent bilgilerin nakil yeri olan talamus ve çekirdekleri ile olan bağlantı iken, diğer bağlantı ise primer ve sekonder somatosensorial alanlarla olan bağlantılardır (42).

İnsan insular korteksinin direkt stimülasyonunu içeren çalışmaların hepsi insular korteksin uyarılmasından sonra viseral duyguların ortaya çıktığını rapor etmiştir. Penfield ve Faulk (43) insulanın inferior kısmının uyarılmasından sonra viseromotor, viserosensorial, gustatuar ve somatostatik tepkiler alındığını göstermişlerdir. Wieser (45), SEEG kullanarak insular kortikal uyarılmaların %51-80'nin viseral duyguları ortaya çıkardığını vurgulamaktadır. Ostrowsky ve ark. (46) ise invaziv refrakter temporal lob epilepsisi için ameliyat öncesi değerlendirme yapılan 14 hastaya uygulanan 75 intrakortikal elektrik uyarı sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, insular korteksin içinde açık bir topografik özgünlük olduğunu gösterdiler. Viseromotor ve viserosensorial duyuların genel olarak anterior insular stimülasyonla elde edilirken somatostatik yanıtların ise posterior insular stimülasyonla elde edildiği sonucuna varmışlardır.

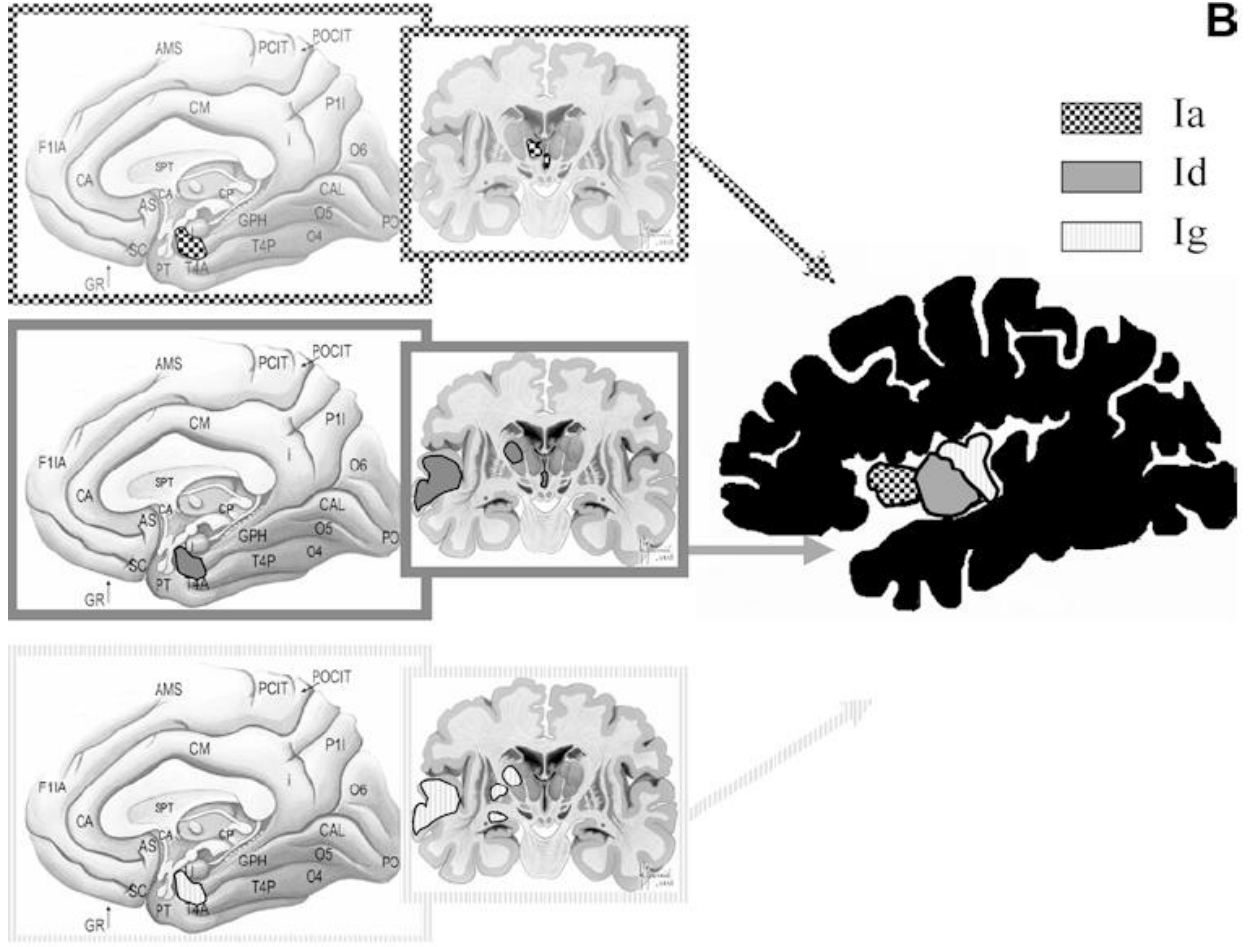


Şekil -7-A: İnsulanın Efferent Bağlantıları ;

Agranüler insula (1a); Anterior singulat bölge (24a, 24b), entorinal korteks, ventral striatumun ventromedial kesimi, periamigdaloid korteks.

Disgranüler saha (1d); Frontal lob (Alan 6, presuplementer motor alan, frontal operkulum, ventral granüler frontal korteks, orbitofrontal korteks), sekonder somatosensory alan, süperior temporal sulkus, medial ventral striatum, amigdaloid cisim, entorinal korteks, peririnal korteks

Granüler saha (1g); Frontal korteks (Alan3, ventral granüler frontal korteks), temporal korteks, sekonder somatosensory alan, dorsolateral striatum (29).



Şekil-7-B: İnsulanın Afferent Bağlantıları ;

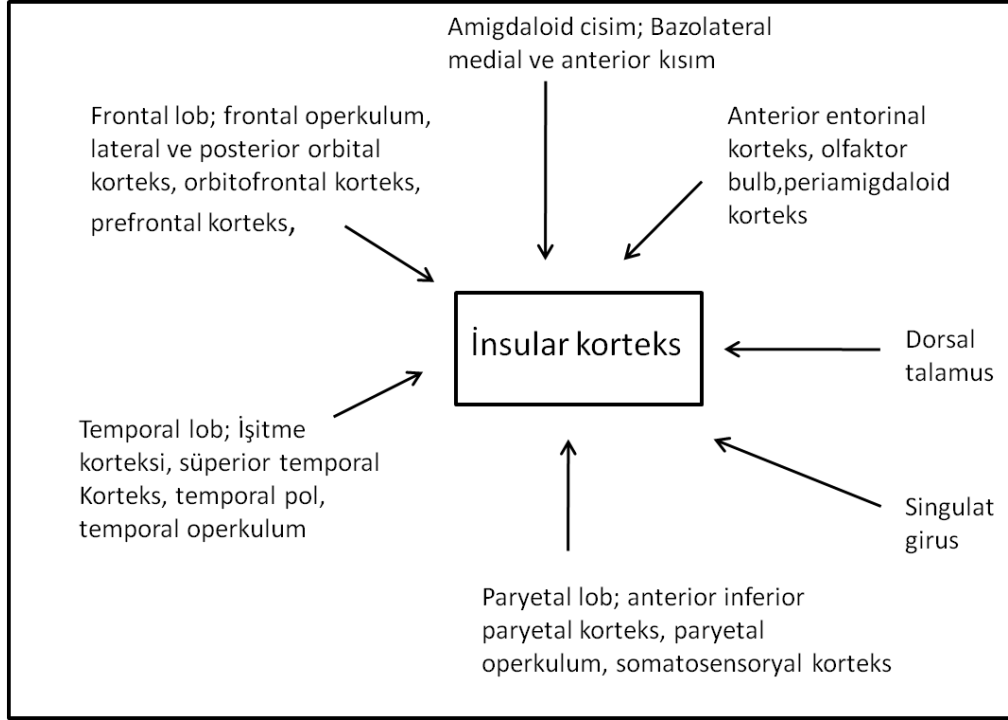
Agranüler insula (1a); Entorinal korteks, medial ventral striatum, lateral hipotalamik alan, talamus mediodorsal nükleus

Disgranüler saha (1d); Süperior temporal sulkus, ventralbazal ve parabrakial talamus, entorinal korteks

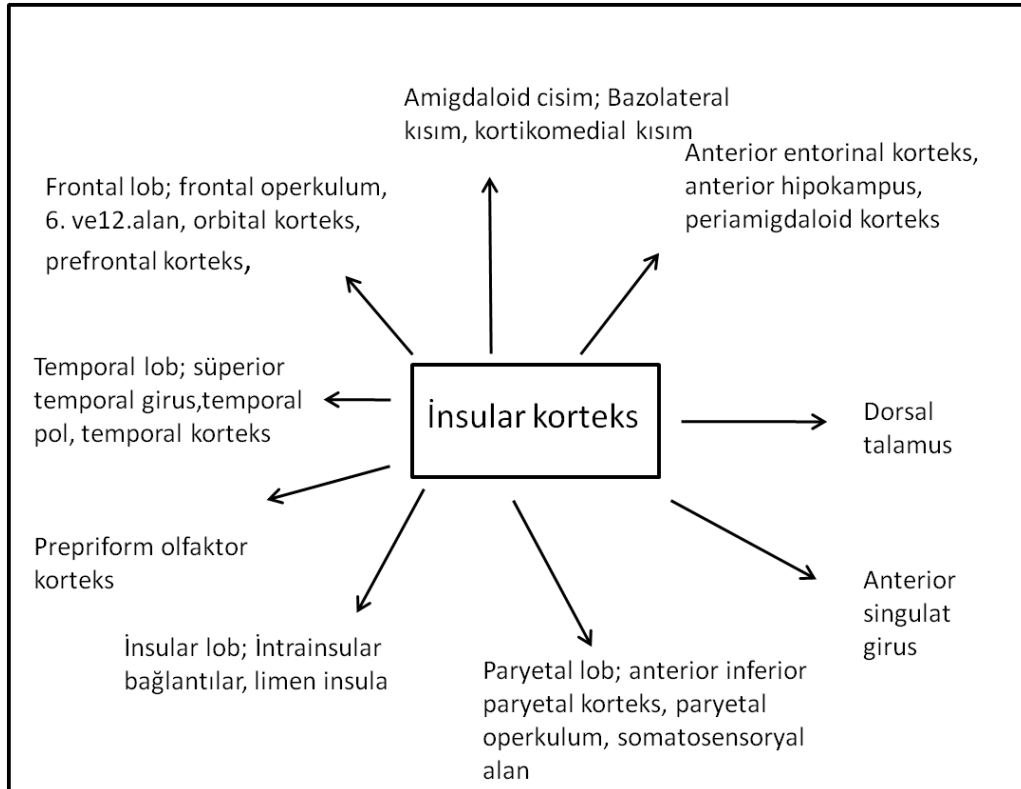
Granüler saha (1g); Süperior temporal sulkus, dorsolateral striatum, amigdaloid cisim bazolateral kesim, talamus ventral bazal ve ventroposteromedial nükleus, entorinal korteks (29).

Yapılan alışmalar insular lobta bir somatotopik organizasyonun olduğu ve fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin kortikal organizasyonun anlaşılmasında güvenilir bilgi sağlayabileceğini göstermektedir. Bouilleret ve ark. (47) insuların fonksiyonel anatomisini araştırdıkları PET çalışmalarında insular hipometabolizmanın izlendiği alanlarla epileptik nöbet semptomlarının bağlantılı olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç insuların işlevsel topografik organizasyonunun olduğunu desteklemektedir. Ayrıca bu çalışma epileptik hastaların nöbetleri sırasında yaşadıkları duygusal semptomların insuların anterior kısmında, viseral semptomların ise insuların posterior kesimindeki hipometabolizmayla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak insula visseral, otonomik ve affektif fonksiyonlarda rol alır. İnsuların viseral sensorial alan (kortikal gustatuar alan ve gastrointestinal viseral hisler), somatosensorial alan ve viseral motor alan (otonomik alan; kusmadaki rolü, kardiovaskuler işlevi) olma rolünü destekleyen bağlantıları serebral korteks ile olan bağlantılarıdır. Duygusal davranışları kontrol etmedeki rolü limbik alanlar ve amigdala çekirdeği ile olan bağlantıları tarafından sağlanırken, vestibuler fonksiyonu ise bazal ganglion ve hipotalamus ile olan bağlantıları tarafından desteklenmektedir (42). Bu bağlantılar insuların işlevsel organizasyonunu net bir şekilde aklamaktadır (şekil 8, 9).



Şekil-8: İnsulanın afferent bağlantıları



Şekil-9: İnsulanın efferent bağlantıları

Epilepside Görüntüleme Yöntemleri

1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

İyonlaştırıcı radyasyon kullanarak kemiklerde yüksek kontrastlı görüntüler, yumuşak dokularda ise orta derecede çözünürlüklü görüntüler elde eder. Özellikle son senelerdeki değişimlerle birlikte ucuz olması ile kolay kullanılabilir, erişilebilir ve hızlı olması gibi nedenlerle çoğu zaman birçok hasta için öncelikli olarak uygulanır. MRG kullanımı, BT kullanımını sınırlamakla birlikte bazı özel durumlarda BT nöbet ve epilepsi hastalarının araştırılması için seçenektir. Yenidoğan ve süt çocuğunda BT ultrasonografiden (US) sonra ve US'ye destek olarak kullanılır (48). BT kanama, enfarkt, vasküler malformasyonlar, ventriküler sistem patolojileri ve kalsifikasyon içeren lezyonları büyük ölçüde gösterir. Ancak rastgele seçilen bir hasta grubunda BT'nin epilepsi hastalarında duyarlılığı %30'un üzerinde değildir (49). Dirençli TLE'nin en sık nedeni olan MTS'yi göstermede temporal fossa çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle BT'nin duyarlılığı çok düşüktür.

2. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Epilepsi tanısında MRG BT ile karşılaştırıldığında çok sayıda üstünlükler taşımaktadır. Bunlar; üç düzlemde daha ince kesit kalınlığında görüntü oluşturulması, gri-beyaz cevher ayırımının daha iyi yapılabilmesi, hacim ölçümlerinin yapılabilmesi, küçük yapıların daha yüksek çözünürlükte gösterilmesi, nöral doku ve kemik doku ayırımının iyi yapılması olarak sıralanabilir. MRG'nin epilepsi tanısında duyarlılığı; altta yatan patolojiye, MRG tekniğine ve değerlendirmeyi yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Hastanın yaşı, nöbetin akut ya da kronik, yaygın ya da parsiyel, basit ya da kompleks olması inceleme parametrelerini etkiler (50). Epilepsi hastalarında sıklıkla kullanılan MRG protokolleri; koronal Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), aksiyal ince kesit kalınlığında T1A Spoiled Gradient Echo, aksiyal Fast Spin Echo T2A, aksiyal ya da koronal Inversion Recovery (IR) sekansları içermektedir. İlaçla tedavi edilemeyen TLE hastalarında radyoloğun epilepsi odağını doğru olarak lateralize etmesi cerrahide

belirlenecek ameliyatın şekli ve yeri açısından önemlidir. Özellikle iki taraflı tutulumların gösterilmesi ciddi deneyim gerektirir. MTS'de en güvenilir kalitatif MRG bulgusu hipokampusda atrofi ve sinyal değişikliğidir (51, 52). Hipokampal hasarın IR sekanslarda görünümü; hacimde azalma, sinyal kaybı ve homojenitede bozulmadır. T2A'da hipokampustaki gliozis artmış sinyal intensitesi olarak karşımıza çıkar. T2A görüntülerin duyarlılığı %60-90 arasında değişmektedir. Bu MRG teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda patolojik bulgularla karşılaştırıldığında yaklaşık %80-90 oranında doğru tanı konulabildiği belirtilmektedir.

3. Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

MRS son yıllarda hızla gelişen, değişik metabolitlerin doku düzeylerini noninvazif ve non destrüktif olarak ölçebilen dolayısıyla dokunun kimyasal yapısının kantitatif analizini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (53, 54).

Rutin olarak insan vücudunun hemen her yerine uygulanabilmekle birlikte klinik MRS incelemeleri en fazla beyne yönelik yapılmaktadır. Bunun nedeni beynin daha homojen doku yapısının olması, shimming kolaylığı ve hareket artefaktlarının daha az olmasıdır (53). MRS'nin temel prensibi MRG'ye benzemekle birlikte bu iki teknik arasında önemli yapısal farklılıklar mevcuttur. En önemli fark MRG'de görsel görüntüler oluşurken MRS'de sayısal değerle gösterilen metabolit bilgileri elde edilmektedir. Fiziksel olarak temel fark ise MRG'de sinyal bir manyetik alan gradientinde su protonlarından elde edilirken MRS sinyalleri küçük konsantrasyonlarda metabolitlerden elde edilir (55).

MRS, temelde kimyasal kayma etkisine dayanılarak geliştirilmiştir. Kompleks moleküller içindeki protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değiştirilebilmektedir. Bu kapsamda MRS'de doku kimyası ve fiziksel çevresi hakkında bilgi edinmek için protonların su, laktat, yağ gibi farklı ortamlarda farklı salınım frekansı göstermesinden yararlanılmaktadır (55). Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda farklı çekirdeklerin rezonans frekansları ile tanımlanabilmektedir. Gönderilen radyofrekans (RF) dalgası protonlar ile aynı frekansta ise protonlarda rezonans oluşur. Protonların

rezonans frekansı dış manyetik alan gücü yanı sıra kimyasal moleküler yapılarına da bağlıdır. Bu nedenle su ve yağ moleküllerindeki hidrojen farklı rezonansa sahiptir. MRG'de artefakt nedeni olan bu kimyasal kayma etkisi MRS'de bilginin kaynağını oluşturmaktadır (55). Yüksek güçteki aygıtlar (1.5 Tesla (T) ve üzeri) ve geliştirilmiş programlarla bu etki daha iyi değerlendirilmektedir. Klinikte kullanılan 1.5 T ve üzeri aygıtlarda en az bir çözümüleme sekansının ardından MRS incelemesi yapılabilir. Yeterli nitelikte bir spektrum 5- 10 dakika gibi kısa sürede elde edilebilmektedir (56).

MRS incelemesi için vücutta manyetik vektör olan birçok atom ^1H , ^{31}P , ^{19}F , ^{23}Na ve ^{13}C kullanılabilir. Günümüz uygulamalarında MRS genellikle ^1H ve ^{31}P atomları ile hücre içinde yeterli konsantrasyonda bulunmaları nedeniyle kullanılmaktadır. Protonların diğer atomlarla karşılaştırıldığında daha fazla bulunması, daha yüksek manyetik duyarlılıkları ve giromanyetik sabitinin, relaksasyon zamanının ve metabolit konsantrasyonlarının yüksek olması nedeniyle ^1H MRS daha fazla kullanılmaktadır (57). ^1H kullanılarak gerçekleştirilen spektroskopiye proton MRS adı verilmektedir (55). MRS ile küçük alanlarda daha kısa sürede yüksek çözünürlüklü spektrumlar elde edilmektedir (57).

MRS Tekniği: MRS dokunun biyokimyasal bileşenlerini ve bu bileşenlerin mutlak ya da göreceli miktarını x ve y eksenli bir grafik (spektrum) üzerinde göstermektedir. Bu grafiğe milyonda bir parça anlamında parts per million skalası (ppm) denir. Spektrumdaki her yükselti bir metabolitin varlığını ve ne oranda olduğu gösterir. MRS'de su ve yağ dışındaki metabolitlerin sinyallerini ölçmek amaçlanır. Benzeşik bir manyetik alana RF dalgası gönderilip kesildikten sonra, protonların sinyalleri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı Larmor frekansları ve relaksasyon süreleri saptanmaktadır. Proton MRS'de çoğu metabolit su ve yağ arasında rezonans yapar. Spektral grafikte su yüksek frekansta (sağ), yağ düşük frekansta (sol), metabolitler ise bunların arasında yer almaktadır. Yükseltinin yeri metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı temel

düzenekte MR frekansı ile farkını (kimyasal kaymayı) gösterir ve bu metabolite özgüdür (55).

Benzeşik bir manyetik alandaki protonların RF dalgası ile uyarımları sonrasında, alıcı sarmallar relaksasyon süresi içerisinde farklı noktalardaki voltaj değişikliklerini saptar. Bu farklılık “sinyal gücü-zaman eksponansiyel eğrisi” şeklinde olup bu sürede toplanan verilerin Fourier dönüşümü ile değişik Larmor frekanslarına sahip farklı yükselteler şeklinde ortaya çıkar. Spektrumda yatay doğru Larmor frekanslarındaki değişiklikleri yani kimyasal kaymaları ppm halinde dikey doğru ise metabolitlerin göreceli sinyal büyüklüğünü seçilen birimlere göre belirler (55).

Proton MRS’de N-asetil aspartat (NAA), kreatin/fosfokreatin (Cr/PCr), kolin (Cho), glukoz (Glu), miyoinozitol (ml), laktat (Lac), alanin (Ala), glutamat ve glutamin (Glx), sitrat ve etanol gibi biyokimyasal metabolitler spektrumda izlenebilir (55).

Voksel: Proton MRS’de tek voksel ve multivoksel görüntüleme olarak iki temel yöntem kullanılmaktadır. Tek voksel görüntüleme lokalize bir bölgede ve homojen lezyonu olan hastalara önerilirken, multivoksel görüntülemeye geniş bir kesitte lezyonun değişik bölümlerinden çoklu spektrumlar şeklinde gösterilebilir (58, 59). Voksel terimi örnekleme yapılan dokunun volümünü gösterir. Voksel bir küp şeklinde olup genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik MRS’de vokselin hacmi 1-8 cm³ arasında değişir. STEAM (Stimulated echo acquisition mode) sekansı ile 0,5 cm³ kadar küçük olabilir (60).

Chemical Shift Imaging (CSI) gittikçe yaygınlaşan multivoksel tekniktir. Bir boyutlu (1B), iki boyutlu (2B) veya üç boyutlu (3B) spektroskopi bilgisi elde etmek için bir, iki ve hatta üç boyutlu gradiyent faz kodlama kullanılabilir. Bir boyutlu olan en az zaman gerektirdiğinden en kolaydır. 2B ve 3B teknikleri ile geniş beyin hacimlerinden metabolit görüntüleri elde edilebilir. Bu görüntüler bilgisayarda konsantrasyonlarına göre haritalanabilir ve MR görüntülerine süperpoze edilerek lezyondaki anormal metabolit dağılımı gösterilebilir (61).

Manyetik Alan Homojenizasyonu: MRS'de her yükseltiye ait çizginin genişliği ve piklerin birbirinden ayırt edilmesi için manyetik alanın homojenizasyonu önemlidir. Lokal manyetik alandaki en küçük farklılıklar manyetik alana yansımaktadır. Voksel içindeki manyetik alan noktadan noktaya farklılık gösteriyorsa aynı kimyasal ortamdaki proton farklı noktalarda farklı davranmakta ve yükseltilerde genişlemeye, çözünürlükte ve sinyal gürültü oranında (SNR) azalmaya, sudan gelen sinyallerin az baskılanmasına neden olmaktadır. Bunun için yalıtım (shimming) adı verilen voksel içerisinde manyetik alanın x, y ve z aksında homojenizasyonunu sağlayan sekans içerisinde su baskılanmadan önce otomatik olarak uygulanabilen bir yöntem kullanılır (55). Manyetik alan homojenizasyonunun geliştirilmesi, sinyal gürültü oranında artış ve yükselti genişliklerinde daralma sağlar. Bu nedenle yalıtım, hem duyarlılığı hem de spektrumun çözünürlüğünü artırır (62). Ana manyetik alanın gücü ne kadar fazla olursa spektrumun çözünürlüğü o kadar artar (55). Bu nedenle klinik uygulamalarda 3T cihazlarda spektrum 1.5 T ve altı cihazlara göre daha iyi olmaktadır.

Su ve Yağ Baskılama: MRS'de su yüksek frekansta (sağda), yağ düşük frekansta (solda), metabolitler ise bunların arasında yer almaktadır. Yükseltilerin en güçlü ve büyüğü araştırılmak istenilen metabolitlere göre yaklaşık 10.000 kat daha fazla derişime sahip sudan oluşmaktadır. Su ve yağ yükseltileri arasındaki farklılık 1.5 T gücündeki MRG aygıtlarında yaklaşık 250 Hz olup daha düşük güçteki aygıtlarla ayırt edilemez. Biyolojik düzeneklerde bulunan yüksek su derişimi sinyal elde edilmesini kolaylaştırmakla birlikte MRS incelemede ters etki gösterir. Spektrumda daha düşük güçteki sinyaller suyun oluşturduğu yükselti içinde kaybolduğundan saptanamazlar. Bunu önlemek için sudan gelen sinyaller CHESS (Chemical shift selective excitation) denen bir yöntem ile baskılanır (55). Bu yöntem STEAM ya da PRESS (Point resolve surface coil spectroscopy) sekansının başında bir ya da daha fazla dar bantlı (60 Hz) frekans seçici RF dalgası ile uygulanır. Su baskılamanın niteliği in vivo yalıtıma RF güçlendiricisinin düşük elektrik çıkışındaki (<0.3 W) sabitliğine ve CHESS atımlarının uygulama ve sayısına bağlıdır (62).

Yağ baskılaması değişik yöntemler ile sağlanabilir. Yağın spektruma katılımı time to eko (TE)'nin yükseltilmesiyle engellenebilirse de bu yöntem spektrumdaki tüm yükseltelerin sinyal gürültü oranında düşüşe neden olur. Yağ baskılamada VOI (Volume of interesting)'nin kalvaryumdan uzaklaştırılması dış hacim doygunluk bantları, ters çevirme atımları (inversion pulse) ya da spektroskopik görüntüleme öncesi k-space veri işlenmesi gibi yöntemler kullanılabilir. Ters çevirme atımları proton metabolitlerine T1 ağırlığı katacağından metabolit sinyal gürültü oranında azalma göz önünde tutulmalıdır (62).

Lokalizasyon Teknikleri ve MRS Yöntemleri: Elde edilecek spektrum veya spektroskopik görüntüden araştırma veya klinik amaçlarla faydalı bilgi elde etmek için anatomik lokalizasyonun belirlenmesi gereklidir. Klinik MRS uygulamalarında DRESS (depth-resolved surface coil spectroscopy), PRESS, SPARS (spatially resolved spectroscopy), STEAM gibi lokalizasyon yöntemleri mevcuttur. Bunlardan en çok STEAM ve PRESS kullanılmaktadır (53, 60). Diğer bir yöntem CSI olarak da bilinen ve iki boyutlu spin eko (SE), PRESS teknikleri kullanarak yapılan spektroskopik görüntüleme (53). PRESS uzun eko zamanları için seçilmesi gereken volüm lokalizasyon metodudur. Uzun ekolar kullanıldığında Cho, Cr, NAA ve laktat dışında beyindeki metabolitler kaybolur. Bu yöntemde su baskılanmasında CHESS pulsları sadece volüm lokalizasyon işleminin başında uygulanabilir. STEAM metodu kısa T2 relaksasyon zamanına sahip olan metabolitlerin incelenmesinde kısa TE değerlerinin uygulanabilmesinden dolayı avantajlıdır. Kısa ekolarda ml, glutamat, glutamin ve Gly gibi diğer metabolitler tanınır. Bu yöntemde su baskılanması CHESS pulslarının başlangıçta veya volüm lokalizasyon frekanslarının hazırlık safhasında kullanılan eko zamanı ile ilişkisiz olarak sekans içerisinde kullanılabilmesinden dolayı daha etkili olarak yapılabilir. Genelde PRESS tekniği STEAM'e göre daha avantajlıdır. PRESS tekniğinde SNR daha iyidir ve daha az sayıda uyarı yeterlidir. PRESS ile daha geniş örnekleme sağlanabilir. STEAM'de uygun SNR için daha fazla sayıda sinyal alınması gerekir. STEAM ile daha küçük alanlar örneklenebilir (53, 60, 63).

Metabolit Lokalizasyonları ve Önemi; Normal metabolitlerin konsantrasyonu beynin matürasyonu ile direkt ilişkilidir. Konsantrasyonlardaki farklılık ilk üç yılda belirgindir. Matürasyon tamamlanana kadar NAA/Cr oranı artarken, Cho/Cr oranı azalmaktadır. Bu değişiklik nöronal maturasyon, akson, dendrit ve sinapsların sayı artışını yansıtır (61).

MRS ile Ayırıcı Tanıda Gözlenen Klasik Spektral Paternler

1. Beyin veya Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

BOS serebral metabolitlerden yoksundur. Örneğin serebral atrofi ya da kistik lezyon gibi alanların istemeden de olsa VOI içerisine dahil olduğu durumlarda iki özellik görülür:

a) Majör serebral metabolitlerin sinyal-gürültü oranı (S/N) düşer.

b) Laktat pikinde (1.3 ppm) ve glukoz pikinde (3.43 ve 3.8 ppm) aşırı artış görülür.

Klinik MRS incelemelerde patolojik durumlar dışında laktat piki gözlenmesinin en sık nedeni laktatın BOS'un normal bileşeni olması nedeni ile voksel yerleştirilmesinin ve kaydının hatalı yapıldığı durumlardır.

2. Nöronal hasar

MRS ile nöron kaybı lehine değerlendirilebilecek bulgu NAA/Cr oranında düşüştür.

3. Nörodejeneratif hastalıklar

NAA nöronal ve aksonal belirleyicidir. Nörodejeneratif hastalıklarda NAA/Cr oranında düşüş görülebilir (örn: Alzheimer hastalığı). Vasküler ve enflamatuar hastalıklar Cho/Cr oranında artışa yol açabilir.

4. Hipoksik-İskemik Olay

Hipoksik ve iskemik hasarda NAA kaybı, laktat piki, Glx artışı, Cr kaybı beklenen bulgulardır. Buna lipid artışı eşlik edebilir.

5. Tümörlerin biyokimyası

Çoğu beyin tümöründe MRS ile 5 ana biyokimyasal defekt görülür. NAA azalır, laktat artar, lipid artar, Cr azalır ve Cho artar (64).

MRS'nin Klinik Kullanımı:

• Tümör, inme, abse, demyelinizan hastalıklar ve metabolik hastalıklar gibi değişik kafa içi patolojilerde izlenen metabolit değişikliklerini saptama ve bunların ayırıcı tanısında

- Tümör evre belirlemede
- Tedaviyi planlamada
- Tedaviye yanıt ve ilerlemeyi izlemede
- Tümör-radyasyon nekrozu ayırımında kullanılır.

MRS'de Ana Metabolitler:

N-Asetil Aspartat (NAA): Normal spektrumda 2.02 ppm'de izlenen, en geniş ve en yüksek pike sahip metabolittir. 2.6 ppm seviyesinde 2.02'dekine göre 6-8 kat daha zayıf olan ikinci bir piki görülebilir. Nöronun mitokondrisinde üretilir ve nöron sitoplazmasına taşınır. Nöronal ve aksonal belirleyici olup inceleme bölgesindeki canlı nöron miktarı ile ilgili veri sağlar. SSS dışında yoktur. Miktarı yaşa, cinsiyete ve beynin farklı anatomik lokalizasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterir.

NAA azalması nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı gösterir. Tümörler, multipl skleroz (MS), birçok lökoensefalopati, radyasyon nekrozu, hipoksi, epilepsi, infarktlarda NAA pikinde azalma veya kayıp görülür. Artması Canavan hastalığı için tipiktir.

Kolin (Cho): Kolin piki 3.22 ppm'de meydana gelir. Gliserofosfokolin, fosfokolin ve fosfotidilkolinin katkılarıyla oluşur ve total beyin kolinini yansıtır. Pikin %5'ten azını serbest kolin yapar. Hücre membran fosfolipidinin bir bileşenidir ve membran sentezi ve yıkımında yer alır. Hücre sayısında, membran sentezinde ve membran yıkımında artış olduğunda kolin artar. Hücresel yoğunluğu artmış benign ve malign primer beyin tümörlerinde metastatik beyin tümörlerinde, aktif multipl skleroz plaklarında artmış kolin piki izlenebilir.

Kreatin (Cr): Kreatin piki 3.02 ppm'de görülür ve kreatin, kreatin fosfat, gama-amino bütirik asit (GABA), lizin ve glutatyonun katkılarını içerir. Yüksek enerjili fosfatlar için depo ve adenozintrifosfat (ATP)/ adenozinmonofosfat (ADP) rezervuarında tampon olarak görev yapar, yani

enerji metabolizmasında indikatördür. Genellikle stabildir ve internal standart olarak kullanılır. Hipometabolik durumlarda artar ve hipermetabolik durumlarda azalır.

Laktat: Laktat “doublet” adı verilen farklı piklere sahip olup spektrumda 1.30-1.33 ppm ve 4.1 ppm’de ortaya çıkmaktadır. İkinci pik su pikine çok yakın olduğundan genellikle su piki ile birlikte baskılanır. Anaerobik metabolizmanın göstergesi olan laktat iskemik ve hipoksik dokularda birikir, normal beyin dokusunda genellikle saptanmaz. TE düşükse (20-35 ms) veya yüksekse (270-288 ms) laktat piki baz hattın üzerinde, ortadaki TE değerlerinde (135-144 ms) laktat piki baz hattın altında izlenir. Bazı beyin tümörlerinde, iskemik hasar bölgelerinde, nekrotik dokuda, kistlerde, mitokondriyal hastalıklarda artar.

Myoinozitol (ml): Aktif glial hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan önemli bir ozmolit ve hücre volüm regülatörü olarak bilinir. Bu nedenle glial belirleyicidir. Hormon duyarlı nöroreseptif rol oynayan bir metabolittir. Ksenobiotiklerin konjugasyon yoluyla detoksifikasyonunda rol oynayan glukronik asidin prekürsörüdür. ml piki 3.56 ppm’de görülür. Alzheimer hastalıklı olgularda artmış ml ve azalmış NAA seviyeleri birlikte görülebilir.

Glisin (Gly): 3.56 ppm’de ml ile aynı lokalizasyonda izlenir. Bazı çalışmalarda uzun TE değerlerinde astrositomlarda 3.56 ppm’de küçük bir pik tespit edilmiş ve bu pikin ml’den çok uzun T2 zamanından dolayı Gly’e ait olabileceği düşünülmüştür. Tümör biyopsi çalışmalarında astrositomlarda azalan grade ile birlikte hem ml hem de Gly’nin arttığı saptanmıştır.

Glutamat ve Glutamin (Glx): Glutamat, mitokondriyal metabolizmada rol oynayan uyarıcı bir nörotransmitterdir. GABA glutamat’ın önemli bir ürünüdür. Glutamin, detoksifikasyonda ve nörotransmitter aktivitesinde rol alır. Bu iki metabolit birbirine çok yakın rezonans göstermekte olup birbirlerinin toplamı şeklinde Glx olarak ifade edilir ve pikleri 2.1 ile 2.5 ppm arasındaki piklerin toplamıdır. İkinci bir Glx piki 3.7-3.9 ppm arasında görülmektedir. Glutamin aynen ml’de olduğu gibi astrosit

marker'dır. Glutamatın Alzheimer hastalığında azaldığı, glutaminin Reye sendromu ve hepatik ensefalopatide arttığı bildirilmiştir.

Alanin (Ala) : Alanin piruvatın redüksiyonunda kullanılan, fonksiyonu iyi bilinmeyen nonesansiyel bir aminoasittir. 1.47 ppm'de pik yapar. TE değeri değiştiğinde pik ters döner. Menenjiom olgularında spektrumda alanin pikinin saptanması karakteristiktir.

Lipidler: Membran lipidleri beyinde çok kısa relaksasyon zamanına sahip olduklarından kısa TE MRS'de saptanabilirler Lipidlere ait protonlar 0.8, 1.2, 1.5, 6.0 ppm'de pik yaparlar ve daima patolojik bir süreci yansıtır. Kısa TE MRS'de SNR düşük olduğundan aynı lokalizasyonda izlenebilen baseline yükselmelerinden ayırt edilmelidirler.

Taurin: Taurin 3.3 ppm'de pik yapar. TE 30 ms'de pik yaparken TE 135 ms'de baz hattın altında izlenir.

4. Fonksiyonel MRG (fMRG)

Fonksiyonel MRG kan oksijen miktarındaki değişiklikleri gösterir. Bu inceleme yöntemi cerrahi öncesi epileptik odak yerleşimi ile konuşma, motor ve görme kortekslerinin komşuluklarını belirlemek için kullanılabilir (65). Lezyon motor ve duyuşal kortekslere yakınsa cerrahi sonrası nörolojik defisitler önceden biliniyor ve buna göre cerrahi planlanır.

5. Single Photon Emission CT (SPECT)

Bölgesel kan akımını niteliksel ve niceliksel olarak gösteren bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Epilepsi odağında nöbet sırasında artmış kan akım miktarı, nöbetler arası dönemde ise azalmış kan akım miktarı olması SPECT kullanımına neden olmaktadır (66). Birçok çalışma TLE olan hastalarda nöbetler arası dönemde ipsilateral temporal bölgede SPECT ile %50 oranında azalmış kan akımı olduğunu göstermektedir. Ancak karşı temporal bölgede de %5-10 oranında azalmış kan akımından bahsedilmektedir. Bu durum SPECT ile lateralizasyonda yanlışlıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle SPECT bulguları klinik, EEG ve MRG bulgularıyla birlikte değerlendirilmelidir. Nöbet sırasında ya da sonrasında yapılan SPECT incelemeleri epileptik odağın gösterilmesinde son derece

duyarlıdır. Birçok çalışmada olguların yaklaşık %90'ında odak bölgesinde artmış kan akımı gösterilmiştir (67).

6. Pozitron Emisyon Tomografi /Biyosayarlı Tomografi (PET/BT)

PET insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli gama ışınlarını saptayarak vücut içerisindeki dağılımlarını belirleyen ve bunu üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal, sagittal) kesitsel görüntüleme çeviren bir yöntemdir. Yapısal detaydan çok fonksiyonel ve metabolik aktiviteyi göstermeye yönelik olması ve böylece birçok patolojik durumda henüz yapısal bozukluğun oluşmadığı dönemde fonksiyonel ve metabolik değişimleri gösterebilmesi bu yöntemi diğer radyolojik tomografik yöntemlerden ayıran önemli özelliklerdir (68).

Vücut içerisinde radyofarmasötiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşur. Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir (69, 70). PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinden gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışığı) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (69, 70).

PET tarayıcısının tipini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynidir. Kristallerin ışın durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir en çok tercih edileni Lutesyum oksitortosilikat (LSO) kristalleridir. Dedektörleri dizaynları bakımından ise; "dedicated" diye adlandırılan tam bir halka şeklinde dizilmiş kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulunduran kısmi halka tarayıcı (parsiyal ring)

şeklinde ikiye ayırabiliriz. Tam halka şeklindeki dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir (71, 72).

PET tarayıcılarının gama kameralardan önemli bir farklı özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir. Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır. Ayrıca aynı pozisyonda PET ve BT'den elde edilen hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülerin üst üste getirilerek füzyon görüntülerin oluşturulmasıyla patolojinin yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır (71, 72).

PET'te kullanılan ve pozitron yayıcılar olarak isimlendirilen radyonüklidlerin başlıcaları ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F 'dir. Bu elementler içerisinde diğerlerine göre nispeten daha uzun yarı ömürlü olan ve bu nedenle çevredeki PET görüntüleme merkezlerine nakledilebilmeyi sağlayan Flor-18 (^{18}F) en çok kullanılan radyonükliddir. ^{18}F ile işaretli fluorodeoksiglukoz bir deoksiglukoz analogudur ve yarı ömrü 110 dakikadır (70). FDG hücreler içerisine glukozu benzer şekilde taşıyıcı proteinler (GLUT 1-13) aracılığıyla girer. Hücre içerisinde yine glukozu benzer şekilde heksokinaz enzimiyle fosforillenerek 2-deoksiglukoz-6-fosfata dönüşür. Glukoz bu aşamadan sonra defosforile olarak katabolize edilirken 2-deoksiglukoz-6- fosfat defosforile olmaz ve herhangi bir katabolizasyon yoluna katılmaz hücre içerisinde kalır (58, 59). Beyinde glukoz metabolizması çok belirgin olduğundan FDG'nin vücutta fizyolojik olarak en belirgin tutulduğu yerler serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus ve serebellumdur.

PET nörolojik hastalıkları tanımak ve tedavi etmek için gerekli olan yaklaşımlara rehberlik edecek olan fonksiyonel ve metabolik bilgileri veren bir inceleme yöntemidir (73). PET, epilepsi cerrahisinde önemli bir yere

sahip olup epilepsi cerrahisine aday olgularda epileptojenik alanın saptanmasında önemli katkıları bulunmaktadır. PET'in glukoz metabolizmasında azalmayı gösterdiği bölgelerin epileptik alan (EA) ile uyumlu olduğu ve özellikle temporal lob kökenli epilepsi hastalarında yüksek oranda uyum sağlandığı gösterilmiştir (74). Ayrıca son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar MR'sinde lezyon görülemeyen TLE'de daha çok neokortikal yapıların etkilendiğini PET hipometabolizmasının yerleşimini inceleyerek göstermiştir (75).

Epilepsi hastalığı, beyinde yerleşim itibariyle sıklıkla temporal lobu tutması ve özellikle dirençli grupta yaygın olarak görülmesi nedeniyle epilepsi cerrahisi çalışmaları ile ilgili sonuçlar en fazla bu lob üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılmış birçok çalışmanın sonucunda PET'in TLE'de sensitivitesinin %62-85 aralığında değiştiği bildirilmiştir (76, 77). PET, TLE'lerde 1980'lerden bu yana lateralizasyona katkıda bulunma amaçlı kullanılmaktadır (78). TLE'de en sık görülen patolojinin HS olduğu bildirilmiştir (79). HS bir histopatolojik tanı olup, medikal tedaviye dirençli TLE hastalarından alınan patolojik örneklerde %60-%70 aralığında tespit edilmektedir (80). Özellikle de MR görüntülemelerinde lezyon saptanamayan HS'li olgularda PET yüksek sensitivitesi nedeniyle büyük önem kazanmaktadır. Bununla birlikte hem LTLE'de hipokampal atrofi, hem de MTLE'de kortikal değişiklikler birlikte bulunabilir ve bunların MRG ile ayırımının yapılabilmesi oldukça güçtür (81, 82).

Ekstratemporal lob (ETL) epilepsilerinde PET'in duyarlılığının, TLE'lere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda lezyonu olmayan olgular dışlandığı zaman PET'in duyarlılığının lezyonun bulunduğu yere bağlı olarak %20 ile %50 arasında olduğu gösterilmiştir (83, 84, 85). EA'nın lokalizasyon değişkenliği, birden fazla odağın bulunma olasılığı ve EA'nın üzerinde bulunduğu fonksiyonel kortikal alan ile etkileşiminin çeşitliliği nedeniyle ETL epilepsilerinde temporal loba göre PET'in görsel olarak değerlendirilmesi daha zordur (86, 87). TLE ardından epilepsi cerrahisinin en fazla uygulandığı beyin bölgesi frontal lobdur (88). Frontal lob epilepsisinde (FLE) operasyon başarısı için gerekli olan

epileptojenik alanın operasyon öncesinde tam olarak belirlenebilme oranı TLE'ye göre daha düşüktür ve yapılan çalışmalarda buna sebep olarak epileptik aktivitenin ilişkili beyin bölgelerine hızlı yayılımı gösterilmektedir (89, 90).

PET'in epilepsi cerrahisinde en ciddi anlamda fayda göstermesi ümit edilen grup MR görüntülemelerinde lezyon tespit edilemeyen gruptur. Özellikle MR görüntülemelerinde lezyon saptanamayan hastalarda EA'nın sınırlarının belirlenmesinde büyük sorunlar yaşanmaktadır. Lezyonsuz TLE'li hastaların çoğunluğunda yüksek rezolüsyonlu MRG'lerde HS görülebilmekte olup, elektro-klinik olarak iyi lateralize edilmiş azınlık bir grupta MRG'de herhangi bir lezyon saptanamamaktadır (75). MRG'si normal olan temporal lob epilepsi hastalarının çoğunluğunda PET'te elektroklinik verilerle uyumlu lateral temporal hipometabolizma saptanmaktadır. Chapman ve ark.'nın (90) konvansiyonel MRG'de patoloji saptanmayan 24 TLE'li hastanın değerlendirildiği PET çalışmalarında operasyon sonrası yapılan patolojik karşılaştırmada 16 hastada PET ile lateralize edilen alanlarda uyumlu histopatolojik veriler saptanmıştır. Ayrıca 1995-2007 yılları arasında MRG'leri normal hastalar üzerinde yapılmış çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği metaanaliz bir çalışmada toplam 167 epilepsi hastasına ait PET sonuçları iktal EEG veya cerrahi rezeksiyon altın standart alınarak değerlendirilmiştir. Buna göre 101 hastada (%60) PET ile epileptojenik fokus doğru olarak belirlenmiştir (91). MRG'leri normal hastalar üzerinde yapılmış bir başka çalışmada da cerrahi sonrası histopatolojik tanı olarak HS tespit edilmiş hastaların PET sonuçları MRG'lerinde HS tespit edilen hastaların PET sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (75). Sonuç olarak PET, MRG negatif olgularda EA'nın lokalizasyon ve lateralizasyonunda önemli katkılar sağlamaktadır.

İlaç tedavisine yanıt vermeyen TLE'li hastalarda cerrahi tedavi nöbetlerin tamamen kaybolmasını ya da büyük ölçüde gerilemesini sağladığı için önemli bir avantajdır (92). Cerrahi tedavi öncesi epileptik alanın ve yayılımının en etkin ve doğru şekilde belirlenmesi son derece önemlidir. Özellikle iki taraflı tutulumlarda konvansiyonel MRG ile epileptik odak

tarafının belirlenmesi son derece güçtür. MRG ile herhangi bir patoloji saptanmayan olguların %50'sinde diğer tanı yöntemleri ile epileptik odak belirlenmesi yapılmış ve cerrahi sonrası hastaların nöbetleri belirgin şekilde kontrol altına alınmıştır (93). İlaçlı tedaviye dirençli ve cerrahi tedaviyle büyük ölçüde nöbet kontrolü sağlanan bu hastalarda epileptik taraf lateralizasyonu amaçlı MRG'ye ek olarak MRS, MR volümetri, T2 relaksasyon ölçümleri, PET/BT ve SPECT gibi inceleme yöntemlerine başvurulmakta ve bazen bu yöntemlerin de yetersiz kalıp epileptik odağın saptanması amaçlı intrakranial elektrot yerleştirerek EEG kayıtları yapmak gibi invaziv işlemlere gerek duyulmaktadır.

TLE'de epileptik alanın lateralizasyonunda ve yayılımının belirlenmesindeki bu multidisipliner yaklaşım çalışmamızın temelini oluşturmaktadır. TLE'de epileptik alanın lateralizasyonu konusunda literatürde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Kuzniekcy ve ark.'nın (94) yapmış olduğu bir çalışmada MRS incelemelerinin %97 oranında lateralizasyonu doğru olarak gösterdiği bildirilmiştir. Park ve ark.'nın (95) yaptıkları başka bir çalışmada MTS lateralizasyonunda MRS ve PET/BT karşılaştırılmış ve uyumlulukları %73 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda hastaların %30'unda iki taraflı anormallik bulunmuş olup bu çalışmayla MRS'nin iki taraflı olgularda daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Domingues ve ark. (96) da TLE'lerde hipokampal patolojiyi göstermede MRS'yi konvansiyonel MRG'den daha duyarlı bulmuş olup her iki tetkikin duyarlılıkları sırasıyla %83.3 ve %44.4 bulunmuştur. PET pre-operatif dönemde EA'nın lokalizasyonu ve fonksiyonel haritalamasının çıkarılmasında önemli bir yere sahiptir. PET'te, beyindeki hipometabolik alanlar görülebilmekte olup, epilepsi hastalarında bu alanlar fonksiyonel defisit alanına denk gelmektedir. Yapılmış birçok çalışmanın sonucunda PET'in TLE'de sensitivitesinin %62-85 aralığında değiştiği literatürde belirtilmektedir.

Artan cerrahi tedavi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmeler TLE'de hipokampal hasarda nöron ölümü ve artan gliozisin yanında uzun süren nöbetler sonrası oluşan nöronal tükenmenin beyin parankiminde

mikrostrüktürel ya da metabolik reorganizasyona neden olduğunu göstermektedir. Sonuçta ortaya çıkan elektrofizyolojik ve metabolik değişikliklerin TLE patolojisinde ve yayılımında rol aldığı, nöbet kontrolü ile bu anormalliklerin normale döndüğü belirtilmektedir. TLE nedeniyle temporal lobektomi yapılan hastalarda etkili nöbet kontrolünün her zaman sağlanamaması, nöbet semptomlarının çeşitlik göstermesi ve temporal lobun nörokimyasal ve anatomik yoğun bağlantıları nedeniyle TLE'de ekstraparal alanlarda mevcut patolojiye eşlik edecek anormalliklerin olabileceği literatürde vurgulanmıştır.

İnsuların elektrofizyolojik ve anatomik olarak temporo limbik yapılarla olan ilişkisi çalışmalarla ortaya konmuştur. Stereoelektroensefalografi (SEEG) çalışmaları da TLE'li hastalarda nöbet sırasında sürekli olarak insular korteksten çıkan ya da insular korteksten yayılan dalgaların var olduğunu göstermektedir. Epilepsileri nedeniyle temporal lobektomi yapılan ve nöbet kontrolü sağlamayan olgularda yapılan benzer EEG çalışmalarında da insular korteks düzeyinde paroksizmler gösterilmiştir. Aynı zamanda MTLE'de görülen ve mezial temporal lob için spesifik olduğu düşünülen somatostatik ve duygusal semptomların ipsilateral insular korteks ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Hatta yapılan metabolik ve fonksiyonel çalışmalar bu semptomlardan insular korteksin belirli bölümlerinin sorumlu olduğunu göstermektedir. Buna göre nöbetlerdeki duygusal semptomların insuların anterior, viseral semptomların ise insuların posterior kesimiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. TLE'li hastalarda ekstraparal yayılımı göstermek ve epileptik alanın lateralizasyonu belirlemek amacıyla metabolik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Capizzano ve ark. (101) 15 TLE'li hastada ekstraparal alanlarda patoloji araştırdıkları multivoksel MRS çalışmalarında temporal lob ile anatomik ve fizyolojik ilişkileri belirlenmiş insular korteks başta olmak üzere frontal, pariyetal, oksipital loblar ve serebellumda anlamlı metabolik anormallikler saptamışlardır.

Çalışmamızda insular korteksin, TLE'li hastalarda MRS ve PET/BT ile saptanan hipokampal ve parahipokampal patolojiye ne sıklıkla eşlik

ettiğinin belirlenmesi ve epileptik alan lateralizasyonunda hipokampusun katkısının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca hastalarımıza uygulanan MRS ve PET/BT tetkikleri ile her iki insular korteks ve mezial temporal yapılarıdaki metabolik ve fonksiyonel anormallikler belirlenerek her iki tetkikin etkin lateralizasyon oranlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu seçimi

Temmuz 2008 – Kasım 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde ilaçlı tedaviye dirençli temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetleri nedeniyle değerlendirilen 19 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 12'si erkek, 7'si kadındı ve yaşları 19-60 arasında idi (ortalama yaş: 34, standart sapma: 10.7). Tüm hastalara cerrahi tedavi uygunluklarını değerlendirmek amaçlı video EEG monitorizasyon, konvansiyonel MRG, MRS ve Beyin PET/ BT tetkikleri yapıldı.

MRS uygulanan kontrol grup nörolojik, psikiatrik ve kafa travması öyküsü olmayan, SSS'ni etkileyen madde kullanmayan ve klinik yakınması olmayan 9 erkek, 6 kadın toplam 15 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaşları 25-67 arasında idi (ortalama yaş: 33, standart sapma: 10.4). Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (26.05.2009, 2009-9/12).

MRS tekniği

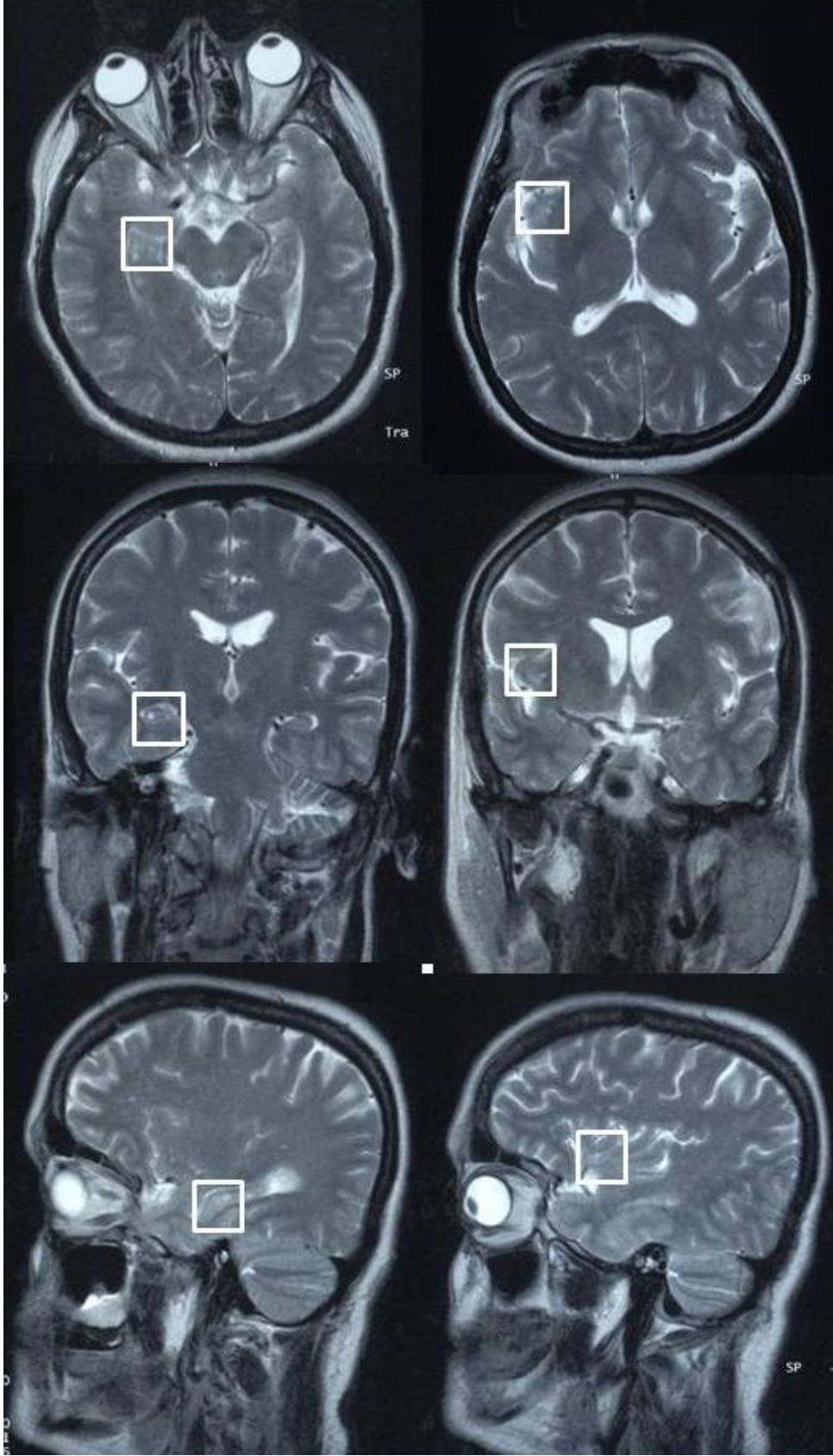
Çalışma 1.5T süper iletken manyette sirküler polarize baş sargısı kullanılarak yapıldı (Magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangen, Germany). Çalışmada klinik ve EEG ile TLE tanısı alan ilaçlı tedaviye dirençli ve cerrahi tedavi amaçlı değerlendirilen 19 hasta bireyin her iki hipokampus ve insular korteks ile 15 sağlıklı bireyin her iki insular korteks düzeyleri tek voksel MR spektroskopisi ile değerlendirildi. Referans görüntüleri aksiyal, koronal ve sagittal olarak üç düzlemde elde edildi. Manyetik alan homojenitesini sağlamak için otomatik shimming seçildi. Su baskılama için spoiler gradyent sonrası 90° gaussian pulsu uygulandı. Çalışmada PRESS sekansı kullanıldı. Spektrumlar elde edilirken TE:135 TR:1500 değerleri seçildi. Voksel büyüklüğü ortalama 20x20x20 mm arasındaydı. VOI 8ml olarak belirlendi.

VOI her iki hipokampusu alacak şekilde bilateral mezial temporal loblara ve her iki insular korteks lokalizasyonlarına yerleştirildi (Şekil 10). Sonra optimum sinyal için 3-7 Hz çizgi genişliği kullanılarak otomatik shimming yapıldı. Fourier dönüşüm öncesi eddy akımının düzeltilmesi için 2048 zaman aralığı data noktası ve 128 milisaniye zayıf gaussian filtresi seçildi. Fourier dönüşüm sonrası lineer bazal çizgi düzeltilmesi yapıldı. Metabolit pikleri oluşturuldu.

Analiz

Mezial temporal loblardan elde edilen MRS bulgularına göre epileptik taraf lateralizasyonu bölümümüzde Hakyemez ve arkadaşlarının 32 sağlıklı kontrol grup üzerinden elde ettikleri verilere göre yapıldı. Mezial temporal loblardan spektroskopik bilgi NAA, Cho ve Cr'den elde edildi. Tüm olgularda NAA/Cho+Cr, NAA/Cho, NAA/Cr ve Cho/Cr oranları, ortalama ve standart sapma değerleri ölçüldü. Kontrol olgularda parametrelerin ortalamasının 2SS altı hipokampus hasarı için sınır değer kabul edildi. Hipokampal sklerozda kolin arttığından Cho/Cr ortalamasının 2SS üstü sınır değer kabul edildi.

Epileptojenik taraf lateralizasyonu asimetric indeks (AI) ile yapıldı. AI, kontrol sağlıklı olgularda her iki mezial temporal lob ölçümleri arasında maksimum asimetri olarak kabul edilir. Her iki mezial temporal lob değerleri anormal olduğunda lezyon tarafının lateralizasyonu için yeterli kabul edilir. $AI=2X(Rr-RI)/(Rr+RI)$ denkleminde Rr; sağ mezial temporal lob değerlerini, RI ise sol mezial temporal lob değerlerini göstermektedir. Asimetric indeksin arttığı her durum lateralizasyon için anlamlı kabul edilmiştir. Hastalar asimetric indeks kriterlerine göre lateralize edildi (Tablo 1). Ayrıca her iki insular korteks düzeylerinden NAA, Cho ve Cr 'nin pikleri elde olundu. Elde edilen amplitüt değerlerinden NAA/Cho, NAA/Cr, NAA/Cho+Cr ve Cho/Cr oranları ölçüldü. İnsular korteks lokalizasyonundan elde olunan verilerin istatistiksel analiz değerlendirilmesi ise 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubumuzdan elde olunan insular korteks MRS verilerine göre yapıldı.



Şekil-10: MR spektroskopide vokselin hipokampus ve insular kortekste standart yerleşim şekli.

Tablo-1 : Asimetrik indeks ile lateralizasyon kriterleri

SINIFLAMA	SEMBOL	AÇIKLAMA
Normal	N	Her iki taraf değer ve asimetrik indeks normal
Lateralize	Lat	Aynı taraf değer anormal ve artmış asimetrik indeks
Bilateral-Lateralize	Bil-Lat	Her iki taraf değer anormal ve artmış asimetrik indeks
Bilateral-Normal	Bil	Her iki taraf değer taraf anormal ve arada asimetri yok
Normal-Lateralize	N-Lat	Her iki taraf değer normal ve artmış asimetrik indeks

FDG-PET/BT Görüntüleme Tekniği

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların FDG-PET/BT görüntülemeleri Uludağ Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Biograph6 PET/BT tarayıcı (Siemens, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirildi ve tüm hastalara rutin FDG-PET/BT görüntüleme protokolü uygulandı. Bu protokole göre görüntüleme öncesi en az altı saatlik açlık sonrası tüm hastaların serum glukoz ölçümleri yapıldı ve serum glukoz düzeyi 150'nin üzerinde bulunan hastaların görüntülemesi glukoz regülasyonu önerilerek ertelendi. FDG, 5-7 MBq/kg doz hesaplaması ve uygulama dozu en az 370 MBq olacak şekilde intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası tüm hastalar 45-90 dakika boyunca dinlendirildi. İntravenöz kontrast madde uygulanmadı. BT görüntüleme, entegre 6 kesitli spiral tarayıcı ile 140 kV, 40 mAs, pitch 6 değerlerinde gerçekleştirildi ve hemen ardından bir yatak pozisyonunda 10 dakika olmak üzere, serebral ve serebellar 3 boyutlu PET görüntüleme yapıldı. Elde edilen PET verileri rekonstrüksiyon yöntemi ile işlenerek atenüasyon düzeltilmesi yapılmamış ve BT'ye dayalı atenüasyon düzeltilmesi yapılmış PET görüntülerine dönüştürüldü.

Görüntülemelerin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların FDG-PET/BT görüntüleri rutin değerlendirme prosedürü çerçevesinde raporlandı. Bu prosedür kapsamında, atenüasyon düzeltilmesi yapılmış ve yapılmamış multiplanar PET, BT ve FDG-PET/BT füzyon kesitleri, ve maksimum yoğunluk izdüşümü (maximum intensity projection=MIP) PET görüntüleri, bilgisayar yazılım programı kullanılarak (SyngoMI, Siemens) LCD monitör üzerinde incelendi. FDG-PET/BT'de hipokampal ve insular korteksler vizüel olarak değerlendirildi.

İstatistik

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 programında yapıldı. Sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart hata değerleri ile birlikte verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney ve bağımsız çift örneklem için T testi kullanıldı. Tanı testleri arasındaki uyumun karşılaştırmasında Mc Nemar testi kullanıldı. Çalışmada $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamında temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetleri olan 12'si erkek, 7'si kadın 19 hasta ve insular korteks sonuçlarımızı değerlendirmek amaçlı oluşturulan 9 'u erkek, 6'sı kadın 15 sağlıklı gönüllü incelendi. Hasta grubun yaşları 19-60 arasında olup ortalama yaş 34 ± 10.7 yıldır. Sağlıklı kontrol grubun yaşları 25-67 arasında olup ortalama yaş 33 ± 10.4 yıldır. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından homojen bulundu ($p>0.05$), (Tablo 2). 19 hastanın nöbet geçirme süreleri 6 ay ile 27 yıl arasındadır (Tablo.3).

Tablo-2: Kontrol ve hasta grubunun cinsiyet dağılım tablosu

	Kontrol	Hasta	p değeri
Yaş (ort±SD)	33±10.4	34±10.7	0.429
Cinsiyet (K/E)	7/12	6/9	0.308

Tablo-3: Hastaların nöbet süreleri dağılım tablosu

Nöbet süresi (yıl)	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	Toplam
Hasta sayısı	3	2	3	7	3	1	19

Hipokampus;

a) MRS;

Temporal lob kaynaklı epilepside hipokampusta NAA sinyali azalır, kolin artar ve kreatin değişkenlik gösterir. Hipokampus hasarında sınır değer ölçümünde; NAA/Cho+Cr, NAA/Cho ve NAA/Cr için ortalama değer 2SS altı, Cho/Cr için 2SS üstü göz önünde bulunduruldu (Tablo 4). Tüm hastaların hipokampal spektroskopik bilgileri NAA, Cho ve Cr'den elde edildi. Tüm olgularda NAA/Cho+Cr, NAA/Cho, NAA/Cr ve Cho/Cr oranları ortalama ve standart sapma değerleri ölçüldü (Tablo 5).

MRS ile epileptik taraf lateralizasyonuna en duyarlı sonuç NAA/Cho+Cr oranı ile bulundu. 19 olgunun 17'sinde (%89) bu oran ile lateralizasyon yapıldı. 19 olgunun 14'ünde (%73) konvansiyonel MRG'de hipokampal atrofi ve/veya intensite artışı vardı. Konvansiyonel MRG'de patoloji izlenen tüm olgularda MRS ile metabolik anormallik saptandı. NAA/Cho oranı ile 15 (%78), NAA/Cr oranı ile 12 (%63) ve Cho/Cr oranı ile 8 (%42) olguda lateralizasyon yapıldı. NAA/Cho+Cr oranı ile 10 olguda (%52) iki taraflı simetrik hasarlanma saptandı (Tablo 6).

Tablo-4: Kontrol grubun hipokampus MR spektroskopisi sonuçları

PARAMETRE	NAA/Cho+Cr	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
Ortalama değer	0.86	1.70	1.71	1.04
Standart sapma	0.10	0.24	0.24	0.18
Anormal değer	<0.66	<1.22	<1.19	>1.40
Asimetrik İndeks	0.10 (0.05)	0.19 (0.09)	0.18 (0.09)	0.32 (0.16)

Tablo-5: Hasta grubun hipokampus MR spektroskopisi sonuçları

PARAMETRE	NAA/Cho+Cr	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
Ortalama değer	0.47	0.97	1.07	1.11
Standart sapma	0.10	0.27	0.24	0.26

Tablo-6: Hasta grubun asimetrik indeks ile lateralizasyon sonuçları

SINIFLAMA	NAA/Cho+Cr	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
N	-	1	1	10
N Lat	1	1	1	4
Lat	6	2	7	4
Bil-Lat	10	12	4	-
Bil	2	3	6	1
Lat %	%89	%78	%63	%42

b) PET/BT

PET/BT'de hipometabolizma saptanan mezial temporal korteks epileptik alan olarak kabul edildi. 19 hastanın PET/BT bulgularına göre epileptik alan lateralizasyonu yapıldı (Tablo 7).

Tablo-7: Hasta grubun PET/BT bulgularına göre lateralizasyon sonuçları

	SAG	SOL	BİLATERAL	NORMAL	TOPLAM
PET	5	7	-	7	19

PET/BT ile 19 hastanın 5'inde (%26) sağ ve 7'sinde (%36) sol mezial temporal yapılarda klinik ve EEG ile uyumlu hipometabolizma saptandı. 7 hastada (%36) normal PET/BT bulguları izlendi. PET/BT ile patoloji saptanan tüm olgularda MRS ile ölçülen metabolik parametrelerde anormallik izlendi. Bu bulgulara ek olarak PET/BT'nin normal olduğu 7 olgudan 5'inde MRS ile lateralizasyon sağlanacak metabolit değerleri elde olunurken, 2 hastada asimetric indekse lateralizasyonun yapılamadığı bilateral metabolit anormallikleri izlendi.

İnsular Korteks

a) MRS

Kontrol grupta her iki insular korteksten MR spektroskopik veriler elde olundu. NAA, Cho, Cr metabolit değerleri belirlendi. Tüm olgularda NAA/Cho+Cr, NAA/Cho ve NAA/Cr oranları, ortalama ve standart sapma değerleri ölçüldü (Tablo 8). Sonuçlar hasta gruptan elde olunan insular korteks MRS sonuçlarıyla karşılaştırıldı (Tablo 9).

Tablo-8: Kontrol grubun insular korteks MR spektroskopi sonuçları

PARAMETRE	NAA	Cho	Cr	NAA/Cho+Cr	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
Ortalama değer	25.88	14.2	14.42	0.93	1.9	1.84	1.28
Standart sapma	1.04	0.98	0.93	0.03	0.08	0.06	0.07
Minumum değer	19.57	8.3	9.65	0.77	1.55	1.49	0.98
Maksimum değer	34.1	25.2	22.46	1.23	2.67	2.27	1.74

Her iki insular korteks lokalizasyonundan yapılan incelemede hasta grupta NAA miktarında kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma

saptandı ($p<0.001$). Cho ve Cr miktarında ise kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). 19 kişilik hasta gruptan 12'sinde (%64) MRS ile epileptik tarafla aynı taraf insular kortekste NAA miktarında azalma belirlendi. Ayrıca her iki insular korteks NAA/Cho+Cr, NAA/Cho ve NAA/Cr oranlarında kontrol gruba göre da epileptik tarafla aynı tarafta istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösteren değerler elde olundu ($p<0.001$).

Tablo-9: Hasta grubun insular korteks MR spektroskopi sonuçları

PARAMETRE	NAA	Cho	Cr	NAA/Cho+Cr	NAA/Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
Ortalama değer	23.26	14.71	14.77	0.70	1.45	1.40	1.52
Standart sapma	1.26	0.88	0.77	0.70	0.82	0.41	0.78
Minimum değer	14.91	11	11.24	0.52	0.94	1.07	1.02
Maksimum değer	36.65	23.92	24.96	0.97	2.53	1.87	1.67
P değeri	$p<0.001$	$p>0.05$	$p>0.05$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p>0.05$

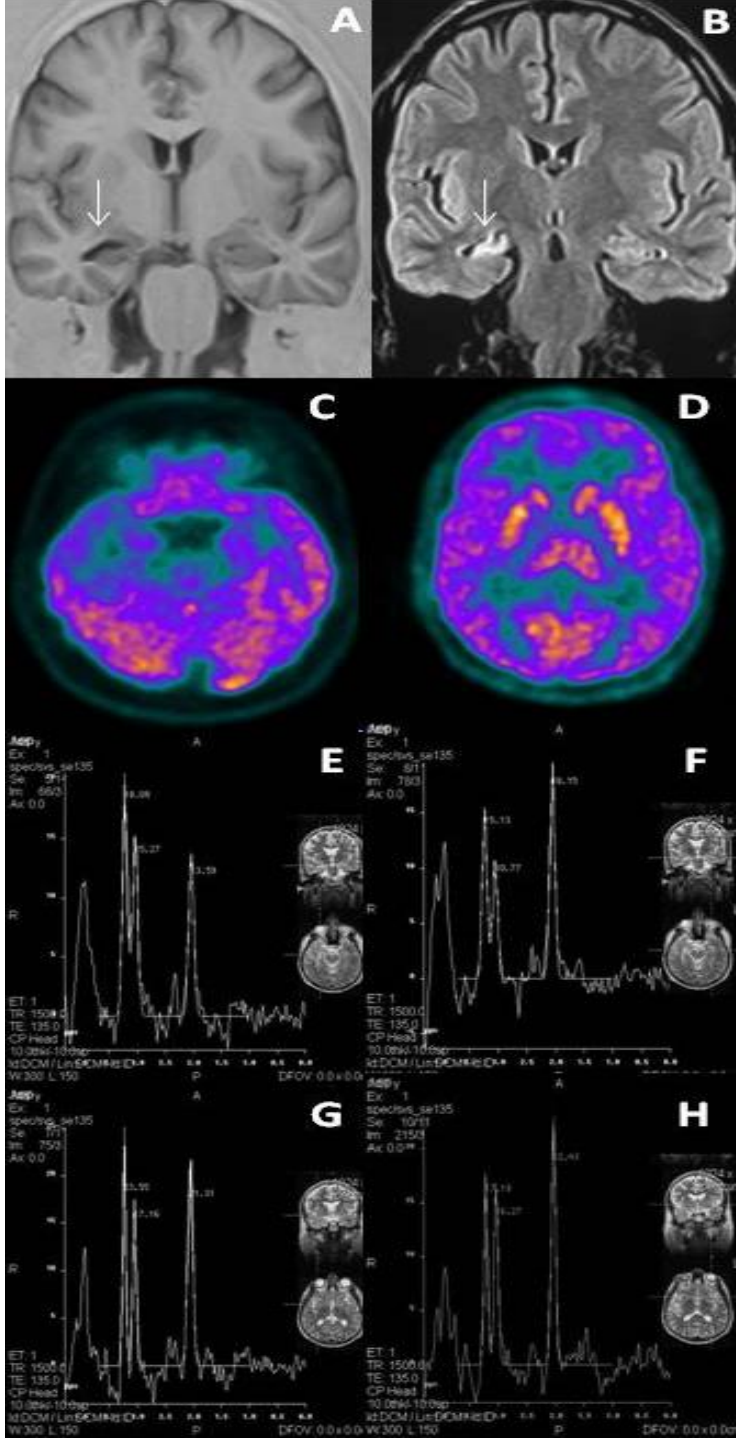
b) PET/BT

PET/BT ile insular korteksler vizüel olarak değerlendirildi. 12 hastadan 7'sinde (%58) epileptik tarafla aynı taraf insular kortekste hipometabolizma saptandı. MRS ve PET/BT'nin insular kortekste patolojiyi göstermedeki ilişkisi değerlendirildi (Tablo 10). MRS 19 TLE' li hastanın 12'sinde, PET/BT ise 19 hastanın 7'sinde epileptik alan tarafında insular kortekste metabolik açıdan anlamlı anormallikler saptadı. Bu 7 olgunun 6'sında MRS ile epileptik tarafla aynı taraf insular kortekste metabolit anormallikleri saptanırken, 1 hastada MRS ile insular kortekste patoloji izlenmedi.

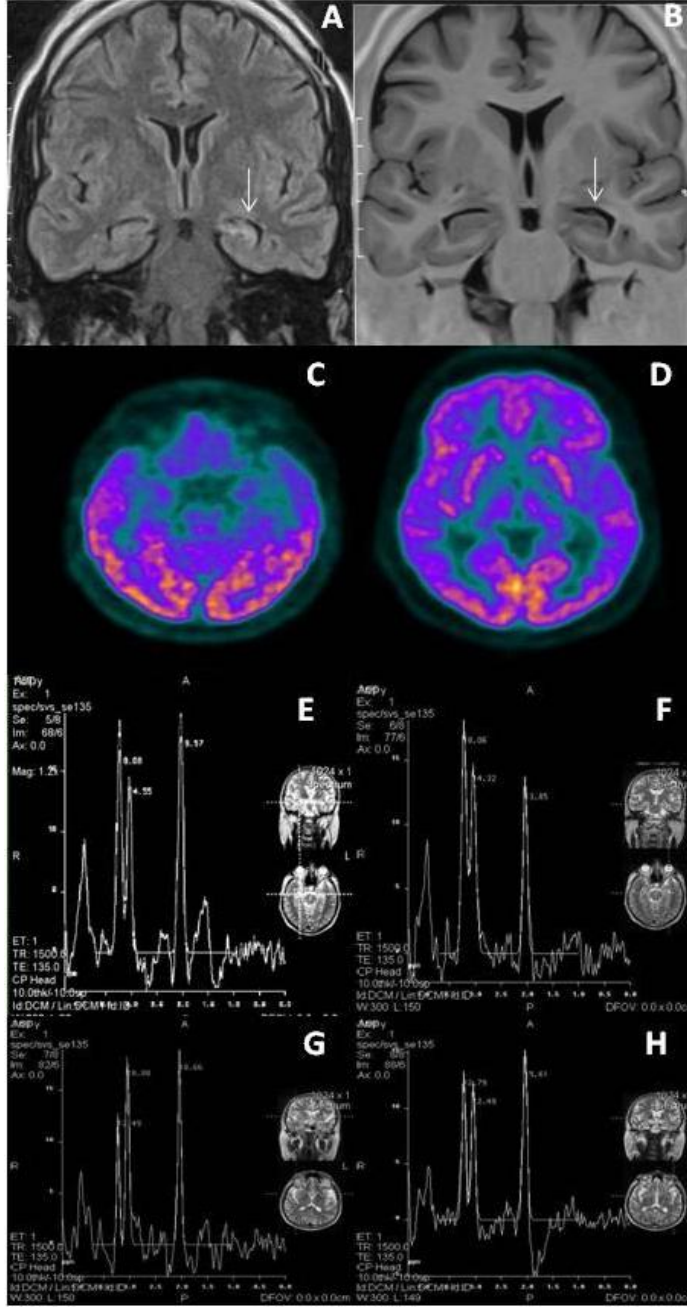
Tablo-10: İnsular korteks düzeyinde MRS ve PET/BT'nin ilişkisi

	MRS(+)	MRS(-)	TOPLAM
PET(+)	6	1	7
PET(-)	6	6	12
TOPLAM	12	7	19

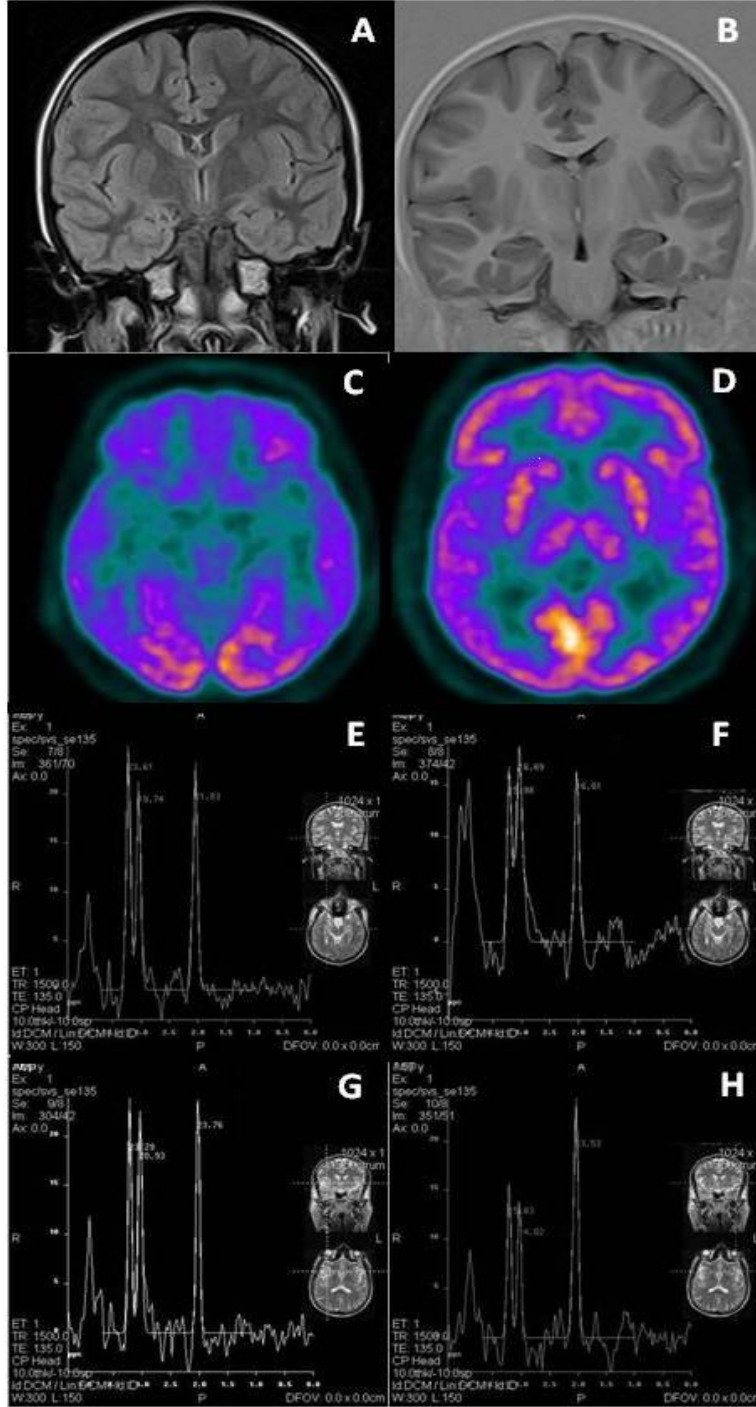
Olgu Örnekleri



Şekil-11: Sağ MTS: **A.** T1 IR sekansta sağ hipokampusta atrofi ve homojenitede azalma (ok). **B.** FLAIR sekansında sağ hipokampusta belirgin intensite artışı (ok). **C-D.** PET/BT'de sağ temporal lob ve insular kortekste sol ile karşılaştırıldığında azalmış metabolizma. **E-F.** Sağ hipokampal MR spektrumunda NAA'da azalma, Cho ve Cr'de belirgin artma. Sol tarafta normal MR spektrumu. **G-H.** Sağ insular korteksin MR spektrumunda sol taraf ile karşılaştırıldığında NAA'da azalma Cho'de belirgin artma izleniyor.



Şekil-12: Sol MTS: **A.** T1 IR sekansta sol hipokampusta atrofi ve homojenitede azalma (ok). **B.** FLAIR sekansında sol hipokampusta intensite artışı (ok). **C-D.** PET/BT'de sol temporal ve insular korteks düzeyinde sağ ile karşılaştırıldığında hipometabolizma. **E-F.** Sol hipokampal MR spektrumunda NAA'da azalma, Cho ve Cr'de belirgin artma. Sağ tarafta normal MR spektrumu. **G-H.** Sol insular korteks MR spektrumunda sağa taraf ile karşılaştırıldığında NAA'da daha belirgin azalma Cho'de artma izleniyor.



Şekil-13: MR ve PET bulguları normal, MRS'de bilateral MTS: **A-B.** T1 IR ve FLAIR sekansında her iki hipokampus doğal. **C-D.** PET/BT'de her iki temporal ve insular kortekste normal metabolizma bulguları. **E-F.** Her iki hipokampus MR spektrumunda NAA'da azalma Cho ve Cr'de artış. **G-H.** Sağ insular kortekste NAA'da azalma Cho ve Cr'de artış, solda normal MR spektrumu izleniyor.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tedaviye dirençli kompleks parsiyel epilepsilerin en sık nedeni TLE'dir TLE'nin %60-80'ini MTS oluşturmaktadır (13, 39). İlaç tedavisine yanıt vermeyen TLE'li olgularda cerrahi tedavi ile nöbetler tamamen kaybolmakta ya da büyük ölçüde gerilemektedir (84). Klinik, EEG monitorizasyon ve konvansiyonel MRG ile hipokampal patoloji saptanan olguların nöbetlerinde cerrahi tedavi ile %70-90 oranında gerileme ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır (97). Bu nedenle cerrahi tedavi öncesi epileptik alanın ve yayılımının en etkin ve doğru şekilde belirlenmesi son derece önemlidir. İki taraflı mezial temporal tutulumlarda konvansiyonel MRG ile epileptik odak tarafının belirlenmesi son derece zordur. Bu zorluğun, görüntüleme sinyali ve hacim değişikliklerinin iki tarafın karşılaştırılması temeline dayanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte MRG ile herhangi bir patolojisi saptanmayan olguların %50'sinde diğer tanı yöntemleri ile epileptik odak belirlenmesi yapılmış ve cerrahi sonrası hastaların nöbetleri belirgin şekilde kontrol altına alınmıştır (93).

İlaçlı tedaviye dirençli ve cerrahi tedaviyle büyük ölçüde nöbet kontrolü sağlanan hastalarda epileptik taraf lateralizasyonu amaçlı MRG'ye ek olarak MRS, MR volümetri, T2 relaksasyon ölçümleri, PET/BT ve SPECT gibi inceleme yöntemlerine başvurulmakta ve bazen bu yöntemlerin de yetersiz kalıp epileptik odağın saptanması amaçlı intrakranial elektrot yerleştirerek EEG kayıtları yapmak gibi invaziv işlemlere gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızda klinik ve EEG bulgularıyla tanı alan TLE'li hastalarda epileptik odak lateralizasyonu amaçlı MRS ve PET/BT bulguları karşılaştırılmaya çalışılmıştır. Ayrıca insular korteksin temporo limbik yapılarla (olfaktor alan, korpus amigdaloidum entorinal korteks , girus singuli ve hipokampus) olan nörofizyolojik bağlantıları nedeniyle TLE'li hasta grubunda MRS ile insular korteks etkileniminin sıklığı değerlendirilmiş ve bulgular PET/BT sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

TLE'li hastalarda yapılan pek çok spektroskopik çalışmada odak tarafında NAA sinyalinde azalma ve Cho metabolitinde yükselme görülmektedir. Metabolitleri normalize etmek amaçlı kullanılan NAA/Cho+Cr başta olmak üzere NAA/Cho, NAA/Cr oranlarında azalma ve Cho/Cr oranında değişken sonuçlar gösterilmiştir. Bu bulgular MTS'li hastalarda hipokampustaki nöron kaybını ve gelişen astroglotik patolojileri göstermektedir. Son zamanlarda artan epilepsi cerrahisi ve histopatolojik değerlendirmeler sonrası bu metabolit anormalliklerinin sadece meydana gelen nöron ölümüyle değil aynı zamanda uzun süreli devam eden nöbetlerin oluşturduğu mitokondrial hasara ve elektrofizyolojik değişikliklere de bağlı olabileceği literatürde bildirilmektedir (63).

TLE'ye yönelik ilk anlamlı klinik MRS uygulamayı Gadian ve ark. (98) yapmıştır. Çalışma 82 kişilik hasta grubundan oluşmaktadır. Yapılan hipokampal spektroskopik değerlendirme sonrası epileptik tarafta NAA sinyalinde nöronal hasar ya da kayba sekonder azalma, Cho ve Cr sinyallerinde ise gelişen reaktif astrogliazise sekonder artış saptanmıştır. Ayrıca epileptik tarafta normal populasyona göre NAA/Cho+Cr oranında belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir başka çalışmada Hajek ve ark. (99) 35 TLE'li hasta üzerinde yaptıkları MRS değerlendirmeleri sonrası epileptik tarafta NAA sinyali, NAA/Cho, NAA/Cr ve NAA/Cho+Cr oranlarında belirgin azalma saptamışlar ve %89 oranında histopatolojik doğrulukla lateralizasyon yapabildiklerini göstermişlerdir. Yine Meiners ve ark. (100) patolojik tanı alan 12 TLE'li hastadan oluşan MRS çalışmalarında NAA/Cho ve NAA/Cr oranlarında patolojik olan tarafta belirgin azalma saptamışlardır. Capizzano ve ark. (101) da patolojik tanı alan 15 mezial temporal sklerozlu hastada epileptik tarafta NAA sinyalinde ve NAA/Cho+Cr oranında belirgin azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda elde olunan her iki hipokampusa ait spektroskopik değerler sonucunda asimetric indeks kullanılarak TLE tanılı 19 hastanın 17'sinde NAA/Cho+Cr oranı ile klinik ve EEG bulgularına göre %89 oranında lateralizasyon yapıldı. Ayrıca NAA/Cho ile %78, NAA/Cr ile %63 , Cho/Cr ile

%42 oranında epileptik taraf lateralizasyonu yapılmıştır. Bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Literatürde MRS ile ilgili değişik çalışmalarda iki taraflı hasarlanma %30-50 arasında değişmektedir. Connely ve ark. (102) yaptıkları MRS çalışmalarda erişkin hastalarda %40, Cross ve ark. (103) ise %45, oranında bilateral hasarlanma saptamışlardır. Çalışmamızda NAA/Cho+Cr oranı ile 10 olguda (%52) iki taraflı hasarlanma saptanmıştır. Çalışmamız ve literatür sonucu olarak MRS ile karşı taraf hasarlanma kantitatif olarak gösterilebilmektedir. Özellikle konvansiyonel MRG ile hipokampal atrofi saptanması güç olgularda lateralizasyon yapılabilmesi spektroskopinin önemini daha da artırmaktadır.

PET epilepsi cerrahisinde önemli bir yere sahiptir. Epilepsi cerrahisine aday olgularda epileptojenik alanın saptanmasında önemli katkıları bulunmaktadır. PET'in glukoz metabolizmasındaki azalmayı gösterdiği bölgelerin epileptik alan ile uyumlu olduğu ve özellikle TLE hastalarında yüksek oranda uyum sağladığı gösterilmiştir (104). Özellikle MR görüntüleme lezyon saptanmayan HS'li hastalarda PET/BT yüksek duyarlılığı nedeniyle büyük önem kazanmaktadır. Yapılmış bir çok çalışmada PET'in TLE'de duyarlılığının %62-85 aralığında değiştiği bildirilmiştir (79, 80). Kim ve ark. (105) 23 temporal ve 19 ekstratemporal lob kaynaklı 42 epilepsi hastasına postoperatif sonuçlarıyla birlikte yaptıkları retrospektif çalışmada 23 TLE'li hastanın 16'sında (%69) epileptojenik temporal lobta PET/BT ile belirgin hipometabolizma saptamışlardır. Bolling ve ark. (106) da ilaç tedavisine dirençli nöbetleri nedeniyle opere olan 28 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada PET/BT ile hipometabolizma saptanan alanlarla histopatolojik veriler arasında anlamlı istatistiksel ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Akman ve ark. (107) ise 46 TLE'li hastayı değerlendirdikleri çalışmada 31 hastada (%67) epileptojenik temporal lob lokalizasyonunda hipometabolizma saptamışlardır. Kim ve ark. (108) tarafından yapılan bir başka çalışmada da 29 TLE'li hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların %83.3'ünde epileptik nöbetlere neden olan temporal lobta yaygın hipometabolizma olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise klinik ve EEG kayıtları ile epileptik taraf lateralizasyonu yapılan 19 hastanın 12'sinde PET/BT ile aynı tarafta hipometabolizma saptanmış olup PET/BT'nin çalışmamızda epileptik tarafı lateralizasyonundaki doğruluk oranı klinik ve EEG bulgularına göre %64 bulunmuştur. PET/BT oranımız literatürle uyumludur ancak literatürde belirtilen %62-85 oranın alt sınırında bulunmasını öncelikli olarak hasta sayımızın az olmasına, referans olarak klinik ve EEG bulgularının alınmasına ve PET değerlendirmelerinin konvansiyonel MRG'de olduğu gibi iki tarafın karşılaştırılması esasına dayalı vizüel olarak yapılmış olmasına bağlıyoruz. Literatürde MRS ve PET/BT tetkiklerinin epileptik tarafı lateralize etmedeki ilişkilerini değerlendirmeye yönelik çalışmalar mevcuttur. Park ve ark. (95) unilateral HS nedeniyle opere olan 33 hastadan oluşan çalışmalarında hastaların MRS ve PET/BT sonuçlarını karşılaştırmalı değerlendirmişlerdir. MRS ve PET/BT'nin aynı taraf patolojiyi göstermedeki başarısını %73, MRS, PET/BT ve MRG tetkiklerinin üçünün birden uyumunu ise %85 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada MRS ve PET/BT'nin yalancı pozitiflik yüzdeleri ise sırasıyla %3 ve %6 olarak saptanmıştır.

Achten ve ark. (109) ise 29 TLE'li hastayı içeren çalışmalarında MRS ve PET/BT'nin patolojik tarafı göstermedeki uyumunu 14/25 (%56) saptamışlardır. PET/BT'de hipometabolizma saptanan hastaların tümünde aynı tarafta MRS ile NAA/Cho+Cr oranının anlamlı derecede azaldığını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada PET/BT'nin yalancı negatiflik oranının ise 5/25 (%20) olduğunu açıklamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise MRS ile elde olunan NAA/Cho+Cr oranıyla 19 hastanın 17'sinde (%89) lateralizasyon yapılırken PET/BT ile 19 hastanın 12'sinde (%64) lateralizasyonu sağlayacak hipometabolizma saptandı. PET/BT ile patoloji saptanan 12 olgunun tamamında ve PET/BT'nin normal olduğu yedi olguda da MRS ile metabolik anormallik izlendi.

Çalışmamızın esas amacı olan TLE'li hastalarda insular korteks etkileniminin MRS ile değerlendirilmesi ve sonuçların PET/BT ile karşılaştırılması konusunda literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. İnsular korteksin çalışmamızda araştırılmasının temelinde insulanın elektrofizyolojik

ve anatomik olarak temporolimbik yapılarla olan ilişkisi yatmaktadır. Ayrıca TLE'li hastaların nöbet semptomları ile insular korteks stimülasyonu sonucu oluşan semptomların benzerlik gösterdiği belirtilmektedir. İnsula sulkus centralis etrafındaki frontal, paryetal ve temporal loblara ait operkulum parçaları çıkarılınca ortaya çıkan piramidal şekilli korteks parçasıdır (25). İnsula mezokorteks olarak bilinen paralimbik bir yapıdır, insula beynin beşinci lobudur ve Brodmann'ın 13-16 numaralı sahalarını içerir (25, 26). İnsulaya ulaşılma güçlüğünden dolayı insulanın anatomik olduğu kadar fonksiyonel önemi de yakın dönemlere kadar ortaya konulamamıştır. Yapılan hayvan çalışmaları ve intraoperatif olarak serebral kortekse verilen uyarılar sonucunda insulanın; dil, visseromotor, sensorimotor, suplemer motor ve kognitif fonksiyonlarda önemli rol aldığı vurgulanmıştır. Ayrıca insula'nın olfaktor saha, korpus amigdaloideum, entorinal saha, girus singuli ve hipokampus ile bağlantıları olduğu üzerinde durulmuştur (25). Lokalizasyonun derinliği nedeniyle insula konusundaki bilgilere daha çok hayvan deneyleriyle ulaşılmış ve bu deneyler neticesinde kortikoinsular bağlantılara açıklık getirilmiştir.

Capizzano ve ark.'nın (101) 15 TLE'li hasta ve 12 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları multivoksel MR spektroskopik değerlendirmede mezial temporal lob yapıları dışında etkilenen alanlar araştırılmış ve bu amaçla frontal, paryetal, oksipital loblar ile serebellum ve insuladan spektroskopik değerler elde olunmuştur. Değerlendirme sonrası insulada daha belirgin olmak üzere bu lokalizasyonlarda NAA sinyalinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma saptamışlardır. Mueller ve ark. (110) da TLE'li hastalarda ekstrapokampal alanlardaki metabolik anormallikleri araştırdıkları multivoksel spektroskopik çalışmalarında; temporal lobda elde ettikleri metabolik anormallikler ile birlikte insulada da NAA/Cho+Cr oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kontrol gruptan elde olunan her iki insular korteksten yapılmış tek voksel MR spektroskopik verileri istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve hasta grupta insular kortekste patoloji aranmıştır. Çalışmamızdaki 19 hastanın 12'sinde (%64) nöbete neden olan patolojik

tarafında, insular kortekste NAA sinyali, NAA/Cho+Cr, NAA/Cho ve NAA/Cr oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0.001$). Bu sonucun literatürde de belirtildiği gibi TLE'li hastalarda MRS ile saptanan metabolit anormalliklerinin sadece meydana gelen nöron ölümü ve gelişen gliozis ile değil aynı zamanda uzun süreli devam eden nöbetlerin oluşturduğu mitokondrial hasarla, elektrofizyolojik değişikliklerle ve temporal lob ile olan nöroanatomik bağlantılarla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. 19 hastamızın 14'ünde (%73) 10 yılı aşan sürelerde nöbetlerinin olduğunun izlenmesinde bu düşüncemizi destekler niteliktedir. Nöbetlerin erken ya da geç başlangıçlı oluşu ile MRS'de metabolit miktar ve oranları arasındaki ilişki literatürde yapılmış çalışmalarla vurgulanmaktadır. Garcia ve ark. (111) NAA miktarı ve nöbet sıklığı arasında ve Tasch ve ark. (112) hastalık süresi ile NAA miktarları arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Ancak Burneo ve ark. (113) ise metabolitler ile hastalık süresi arasında ilişki gösterememişlerdir. Literatürde nöronal disfonksiyonun mu nöbete yoksa nöbetlerin mi nöronal disfonksiyona neden olduğu tartışma konusudur.

Bouilleret ve ark 'nın (114) 18 TLE'li hasta grubu üzerinde yaptıkları PET/BT çalışmada %60 oranında aynı taraf insulada hipometabolizma belirlenmiştir. Ayrıca yaptıkları bu çalışmayla MTLE'li hastalarda nöbetler sırasında izlenen somatostatik semptomların insulanın posterior kesiminde, emosyonel semptomların ise insulanın anterior kesimindeki hipometabolizmayla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızdaki 19 hastaya ait PET/BT incelemeleri her iki insular korteks lokalizasyonuna yönelik değerlendirildiğinde PET/BT ile temporal bölgede hipometabolizma saptanan 12 hastanın 7'sinde (%58) aynı taraf insular kortekste hipometabolizma olduğu görülmüştür. Bu 7 olgunun 6'sında MRS ile NAA miktarında ve NAA/Cho+Cr, NAA/Cho, NAA/Cr oranlarında azalma mevcuttu. Bir olguda PET/BT'de saptanan hipometabolizmayı destekler metabolik anormallik izlenmedi. Çalışmamızda ve TLE'li hastalarda ekstrapetal yayılımı araştıran diğer çalışmalarda, insula başta olmak üzere ekstrapetal alanlarda izlenen metabolik ve fonksiyonel anormalliklerin bu alanlarla mezial temporal yapılar arasındaki sıkı

elektrofizyolojik bağlantılara dayandığı görüşü hakimdir. Artan cerrahi tedavi sonrası yapılan histopatolojik verilerin ışığında hipokampal hasarda nöron ölümü ve artan gliozisin yanında uzun süren nöbetler sonrası oluşan nöronal kaybın mikrostrüktürel ya da metabolik reorganizasyona neden olduğu ve bu metabolik değişikliklerin TLE patolojisinde rol aldığı literatürde belirtilmektedir. Sonuçta sadece mezial temporal yapılarda değil ekstratemporal alanlarda da elektrofizyolojik ve metabolik değişiklikler oluşmaktadır. Etkili bir nöbet kontrolü ile bu metabolik ve fonksiyonel anormallikler normale dönebilmektedir. Henry ve ark. (115) MRS ile elde edilen ekstrapokampal yapılardaki NAA sinyal azalmasını, tekrarlayan nöbetler sonrası değişmiş fizyolojiye sekonder anormal metabolizmaya bağlamışlar ve nöbet kontrolüyle bu anormalliklerin geri dönebileceğini göstermişlerdir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların MRS tetkiklerinin video EEG monitorizasyon için mevcut medikal tedavilerinin kesilmesi dolayısıyla nöbetlerin arttığı bir dönemde yapılması, hasta sayımızın az olması, çalışmamızda yer alan hastaların opere edilmemiş ve histopatolojik verilerle karşılaştırılmanın yapılamamış olması ve referans olarak klinik ve EEG bulgularının alınması çalışmamızın en önemli limitasyonlarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; epilepsi cerrahisi ilaca dirençli nöbetleri olan hasta grubunda uygulanır. Bu gruptaki hastaların çoğunluğunu da temporal lob orjinli kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalar oluşturmaktadır. Devam eden nöbetleri ve medikal tedavilerinin yan etkileri nedeniyle bu hasta grubu düşük yaşam kalitesine sahiptir. İlaç tedavisine yanıt vermeyen TLE'li olgularda cerrahi tedavi ile nöbetler tamamen kaybolmakta ya da büyük ölçüde gerilemektedir. Bu nedenle cerrahi öncesi epileptik alan ve nöbetlerin yayılımı etkin bir şekilde gösterilmelidir. MRS ve PET/BT TLE'li hastalarda epileptik alanın lateralizasyonunda önemli bir role sahiptir. Cerrahi tedavi öncesi epileptik alanın belirlenmesinde tek bir görüntüleme yöntemi yeterli olmamakla birlikte mevcut klinik ve EEG bulguları epileptik alandan elde olunacak fonksiyonel ve metabolik verilerle birlikte multidisipliner bir şekilde

değerlendirilmelidir. Ayrıca çalışmamız sonunda, ilaçlı tedaviye dirençli nöbetleri olan bu hasta grubunda insula gibi ekstratemporal yapılarda da mezial temporal yapılardaki mevcut patolojiye eşlik edebilecek metabolik ve fonksiyonel anormalliklerin olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Bu anormallikler insular korteks kaynaklı patolojilere ya da nöbetlerin insular korteks yayılımına bağlı olabilir. Saptanan metabolik anormalliklerin klinik ve EEG bulgularıyla desteklenmesi bu olgularda cerrahi tedaviden beklenen başarı oranının öngörülmesinde katkı sağlayabileceği gibi cerrahi tedavi planlanmasında da yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Glaser G. Historical perspectives and future directions. In:Wylie E (eds). The treatment of epilepsy: Principles and practise. Philedelphia: Febiger Press; 1993. 3-9.
2. Sander JW, Hart YM. Epilepsy. In: Jack MA (eds). Florida: Merit Publishing International; 1998. 12-29.
3. Fisher PD, Sperber EF, Moshe SL. Hippocampal sclerosis revisited. Brain and Development 1998;20:563-73.
4. Bora İ, Yeni N, Gürses C. Epilepsi.Nobel Tıp Kitabapevleri;2008.
5. Achten E. Aspects of proton MR Spectroscopy in the seizure patient. Neuroimag Clin North Am 1998;8:849-62.
6. Karis JP. Epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1222–24.
7. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment/CP Panayitopoulos 2002;8:170-72.
8. Engel J. Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemamn LM. Outcome with respect to epileptic seizures. Surgical treatment of epilepsies. New York: Raven Press; 1993.603-21.
9. Doelken MT, Stefan H, Pauli E. 1H-MRS profile in MRI positive versus MRI negative patients with temporal lobe epilepsy. Seizure 2008;4:56-65.
10. Duncan JS, Shorvon SD, Fish DR. Clinical epilepsy. New York: Churchill Livingstone 1995. 103-173.
11. Quensey LF. Clinical and EEG features of complex partial seizures of temporal lobe origin. Epilepsia 1986;27:27-45.
12. Luis Otavio SF, Eliana G, Pedro AL. Correlation between temporal pole MRI abnormalities and surface ictal EEG patterns in patients with unilateral mesial temporal lobe epilepsy. Seizure 2007;16:8-16.
13. Engel J.Jr. Surgery for seizures. N Engl J Med 1996;334:647-52.
14. Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Kochen S, Bellanger JJ. Seizures of temporal lobe epilepsy: identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography. Clinical Neurophysiology 1999;110:1741-54.
15. Swanson H Thomas. The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. J Clin Neurophysiol 1995;12:2-22.
16. Tien DR, Felsberg GJ, Crain B. Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe. AJR 1992;159:1309-13.
17. Fitz G, Folan J, (eds). Limbic System: Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience. 4th Edition. Saunders; 2002.276-92.
18. Guyton AC, Hall JE. Yeğen B, (editör). Beynin davranışsal ve motivasyonel mekanizmaları: Tibbi Fizyoloji. Dokuzuncu edisyon. Saunders; 1996. 749-59.
19. Duvernoy HM. The human hippocampus.In:Cattin F.ed. 3th edition. Berlin: Springer-Verlag; 2005.

20. Zigmund MJ, Bloom FE, Landis FE, Roberts JL, Squire LR. Fundamental Neuroscience. London: Academic Press; 1999.1458-1559.
21. Barr ML, Kiernan JA. The Human Nervous system An Anatomical viewpoint. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Company; 1993.278-332.
22. Comair YG, Ng TC, Xue M, et al. Early postictal lactate detection in temporal lobe epilepsy for localization of seizure focus: A proton chemical shift imaging study. Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine 1994;1:401-11.
23. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi. 1.Baskı. Ankara: Metu Basım; 1998. 226-31.
24. Barr L Mumory, Jhon A Kiernan. Limbic system.The human nervous system. Philadelphia: Lippincott; 1993. 278-90.
25. Bronen R. MR of mesial temporal sclerosis:How much is enough? AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:15-18.
26. Pitkanen A, Tuunanen J, Kalviainen R, Partanen K, Salmenpera T. Amygdala damage in experimental and human hippocampal epilepsy. Epilepsy 2000;39:121-5.
27. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis NJA. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Archives of Neurology 1964;10:233-48.
28. Bora İ. Epilepsi. Editör: Oğul E. Klinik Nöroloji. 1. Baskı. Bursa: Nobel ve Günes Tıp Kitapevleri; 2002. 131-52.
29. Uesugi H, Shimizu H, Maehara T, Arai N, et al. Cases of temporal lobe epilepsy following mild encephalitis meningitis or suspicion of these diseases. Journal of Epilepsy 1998;11:177-81.
30. Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. AJR 1992;159:1165-74.
31. Nelson JS, Mena H, Parisi JH, Schochet SS. Ischemic CNS injuries: Principles and Practice of Neuropathology. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press; 2003.114-24.
32. Bradley WG, Shey RB. MR imaging evaluation of seizures. Radiology 2000;214:651- 656.
33. Ng SES, Lau TN, Hui FKH, et al. MRI of the fornix and mammillary body in temporal lobe epilepsy. Neuroradiology 1997;39:551-55.
34. Gregory DC, Jack RC, Joseph PH, et al. Magnetic resonance imaging based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. Ann Neurol 1991;30:31-36
35. Çimen A. Anatomi, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları Bursa:1994. 544-620.
36. Crossmann AR, Neary D. Neuroanatomy An Illustrated Colour Text. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2000.89-160.
37. Gray's Anatomy, Standring S, (eds). The anatomical basis of clinical practise. 39th edition. New York: 1999. 264-265, 401-403
38. Augustine J. Circuitry and functional aspect of the insular lobe in primates including humans. Brain Research Reviews 1996;22:229-44.
39. Dere F. Nöroanatomi ve Fonksiyonel Nöroloji. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi; 1990. 75-102.

40. Naidich T.P, Kang E, Fatterpaker G.M., Delman B.D., Gultekin S.H, et al. The Insula Anatomic Study and MR Imaging Display at 1.5 T. AJNR Am JNeuroradiol 2004;25:222-32.
41. Preuss M, Goldman R. Connection of the ventral granular frontal cortex of macaques with perisylvian premotor and somatosensory areas: Anatomical evidence for somatic representation in primate frontal association cortex. J. Comp. Neurol 1989;282-93.
42. Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, F.Semah. Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. Surg Radiol Anat 2003;25:113–19.
43. Penfield W, Faulk MJ. The insula: further observations on its functions. Brain 1955;78:445–70.
44. Silfvenius H, Gloor P, Rasmussen T. Evaluation of insular ablation in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1965;5:307-320.
45. Wieser HG. G Fisher (eds). Electroclinical features of the psychomotor seizure. Stuttgart: 1983.
46. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P, et al. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2000;41:681–86.
47. Bouilleret V, Dupont S, Spelle L., Baulac M., et al. Insular Cortex Involvement in Mesiotemporal Lobe Epilepsy: Positron Emission Tomography Study, Ann. Neurol 2002;51:202-8.
48. Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. AJR 1992;159:1165-74.
49. Kuzniecky R. Neuroimaging of Epilepsy: Therapeutic Implications. Neuro Rx 2005;2:384-93.
50. Bradley WG, Shey RB. MR imaging evaluation of seizures. Radiology 2000;214:651-56.
51. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. Lancet 2000;356:323-329.
52. Jack CR Jr. Rydberg CH. Mesial temporal sclerosis; Diagnosis with MR imaging. Radiology 1996;199:367-73.
53. Çakır B, Ağıldere M. Proton MR spektroskopisi. Türk Manyetik Rezonans Derneği. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları. 2006. 245-56.
54. Kitiş Ö. İntrakranial lezyonların ayırıcı tanısında MR spektroskopisi. Türk Radyoloji Derneği. 28. Ulusal Radyoloji Kongresi Kurs Kitabı; 2007. 222-26.
55. Oyar O. Manyetik Rezonans Görüntüleme. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Birinci baskı. Ankara: Rekmay Ltd. Şti; 2003. 277-373.
56. İncesu L. Proton MR-spektroskopisi ve kranyal patolojilerde klinik uygulamalar. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1998;4;305-11.
57. Kienlin von M. The basic of MRS. Methodology, Spectroscopy and Clinical MRI. 15th Scientific Meeting 1998;3-7.
58. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17:1-15.
59. Yaman A, Erden İ, Keyik B. Beyin tümörlerinin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2000;6:275-82.

60. Smith JK, Castillo M, Kwock I. MR spectroscopy of brain tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003;11:415-29.
61. Steven G. Imbesi. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Mesial Temporal Sclerosis; Analysis of Voxel Shape and Position to Improve Diagnostic Accuracy. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:287-94.
62. Drost DJ, Riddle WR, Clarke GD. Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: Report of AAPM MR Med Phys 2002;29:2177-97.
63. Kuzniecky R, Palmer C, Hugg J. Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Temporal Lobe Epilepsy Neuronal Dysfunction or Cell Loss? *Arch Neurol* 2001;58:2048-53.
64. Erden İ. Kraniospinal manyetik rezonans. M. Ağıldere (eds). Proton manyetik rezonans spektroskopisi. İstanbul: Manyetik Rezonans Derneği; 2003.165-73.
65. Bammer R, Skare S, Clayton M. Foundations of magnetic resonance imaging. *Neuro Rx* 2005;2:165-96.
66. Horsely V. An address on the origin and seat of epileptic disturbance. *Br Med J* 1982;1:693-96.
67. O' Brien TJ. SPECT: methodology. *Adv Neurol* 2000;83:11-32.
68. Özgüven MA, Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı. Ankara: 2004.1-14.
69. Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am.* 2001;39:919-29.
70. Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. Ankara: 2001. 5-8.
71. Ell PJ, Schulthees GK. PET/BT a new road map. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:719-20.
72. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:774-87.
73. Mi Ae Kim, Kyoung Heo, Min Kyung Choo. Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: Analysis of 18F-FDG PET using SPM .*Seizure* 2006;15:56-63.
74. Kuhl DE. Imaging local brain function with emission computed tomography. *Radiology.* 1984;3:625-31.
75. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004;127:2276–85.
76. Henry TR. Functional neuroimaging with positron emission tomography. *Epilepsia.* 1996;37:1141-54.
77. Won HJ, Chang KH, Cheon JE, Kim HD, et al. Comparison of MR imaging with PET and ictal SPECT in 118 patients with intractable epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:593-99.
78. Kuhl DE, Engel JJ, Phelps ME, Selin C. Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of 18FDG and 13NH3. *Ann Neurol* 1980;8:348-60.

79. Yu Kyeong Kim, Dong Soo Lee, Sang Kun Lee. Differential Features of Metabolic Abnormalities Between Medial and Lateral Temporal Lobe Epilepsy: Quantitative Analysis of 18F-FDG PET Using SPM J Nucl Med 2003;44:1006-12.
80. Francine C, Franck S, Viviane B, Elisabeth L. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study Brain 2004;127:164-74.
81. Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, Fish DR, Shorvon SD. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and medial temporal sclerosis. Brain. 2001;124:167-75.
82. Nam H, Lee SK, Chung CK, Hong KS, Chang KH. Incidence and clinical profile of extra-medial-temporal epilepsy with hippocampal atrophy. J Korean Med Sci. 2001;16:95-102.
83. Spencer S. The relative contributions of MRG, SPECT and PET imaging in epilepsy. Epilepsia 1994;35:72-89.
84. Engel J, Henry TR, Swartz BE. Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. Adv Neurol. 1995;66:223-238.
85. Henry TR, Sutherling WW, Engel J. Jr, et al. Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. Epilepsy 1991;10:174-82.
86. William H, Kathey K, Maria T. Epilepsy Duration, Febrile Seizures, and Cerebral Glucose Metabolism. Epilepsia 2004;45:276-79.
87. Williamson PD. Thadani VM. Darcey TM, Spencer DD. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics seizure spread patterns and results of surgery. Ann Neurol. 1992;31:3-13.
88. Mosewic RK, So EL, O'Brien TJ, et al. Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. Epilepsia 2000;41:843-49.
89. Chavauve P. Epilepsy. In: Wolf P (eds). Verlag Reinbek Press; 1989. 26-34.
90. Podreka I, Lang W, Suess E, et al. Hexa-methylpropilene-amine-oxime (HMPAO) single photon emission computed tomography (SPECT) in epilepsy. Brain Topogr 1998;1:55-60.
91. Bruno JW, Kaspar S, Thomas JL. Brain Areas Involved in Medial Temporal Lobe Seizures: A Principal Component Analysis of Ictal SPECT Data Human Brain Mapping 2006;27:520 -34.
92. Garcia PA, Laxer KD, Barbaro NM, Dillon WP. The prognostic value of qualitative MRI hippocampal abnormalities in patients undergoing temporal lobectomy for medically refractory seizures. Epilepsia 1994;35:520-34.
93. Bronen R. MR of mesial temporal sclerosis: How much is enough? Am J Neuroradiol 1998;19:15-18.
94. Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H, Butterworth E, Bilir E, Faught E. Relative utility of 1H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of the temporal lobe epilepsy. Neurology 1998;51:66-71.
95. Park S.W, Chang KY, Kim HD, et al. Lateralizing Ability of Single voxel Proton MR Spectroscopy in Hippocampal Sclerosis: Comparison with

- MR Imaging and Positron Emission Tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:625-31.
96. Brandau LA, Domingues RC. Epilepsy: MR Spectroscopy of the Brain. *Radiology* 2000;5:53-9.
 97. Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK, et al. Temporal lobe seizures: Lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990;75:423-29.
 98. Gadian DG, Connely A, Duncan JS, et al. Proton MRS in the investigation of interictable epilepsy. *Avta Neurol Scand* 1994;152:116-21.
 99. Hajek M, Krsek P, Dezortava M, et al. 1H MR spectroscopy in histopathological subgroups of mesial temporal lobe epilepsy. *Eur. Radiology* 2009;19:400-8.
 100. Meiners LC, Gront VD, P.Vanrien, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Temporal Lobe White Matter in Patients With Histologically Proven Hippocampal Sclerosis. *Journal of magnetic resonance imaging* 2000;11:25-31.
 101. Capizzano A, Vermathen P, K. Laxer, et al. Multisection Proton MR Spectroscopy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR Am Neuroradiol* 2002;23:1359-68.
 102. Connely A, Jackson GD, Duncan JS, Gadian DG. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;44:1411-17.
 103. Cross JH, Connely A, Duncan JS, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:107-13.
 104. Schoder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW. PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1419-37.
 105. Kim J.T, Bai S.J, Choi K.O, et al. Comparison of various imaging modalities in localization of epileptogenic lesion using epilepsy surgery outcome in pediatric patients. *Seizure* 2009;18:504-10.
 106. Bolling W, Melissa L, Kraszpulski M. Fluorodeoxyglucose- Positron Emission Tomographic imaging for the diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2008;63:1130–38.
 107. Akman CI, Ichise M, Olsavsky A, Gilliam F. Epilepsy duration impacts on brain glucose metabolism in temporal lobe epilepsy: results of voxel-based mapping. *Epilepsy Behav* 2010;3:373-80.
 108. Kim MA, Kyoung H, Min KC, Jung C .Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: Analysis of 18F-FDG PET using SPM. *Seizure* 2006;15:56-63.
 109. Achten E, Santes P, Boon P, et al. Single-Voxel Proton MR Spectroscopy and Positron Emission Tomography for Lateralization of Refractory Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1-8.
 110. Mueller S, Kenneth D, Cashdollar N, et al. Identification of Abnormal Neuronal Metabolism Outside the Seizure Focus in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45:355-66.

111. Garcia PA, Laxer KD, Santes P, et al. Correlation of seizure frequency with N-acetyl aspartate levels by magnetic resonance spectroscopy imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 1997;15:475-78.
112. E Cendes, Min Li L, Kim C, et al. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:568-76.
113. Caramanos Z, Cendes F, Andermann F. Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy (TLE) and Discrimination of TLE from Extra-TLE Using Pattern Analysis of Magnetic Resonance Spectroscopic and Volumetric Data. *Epilepsia* 2000;41:832-42.
114. Bouilleret V, Dupont S, Spelle L, et al. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: A positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2002;51:202-8.
115. Henry TR. Functional neuroimaging with positron emission tomography. *Epilepsia* 1996;37:1141-54.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldđım, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta değerli hocam Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Gürsel Savcı'ya eğitimime büyük katkısı bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. M. Yurtkuran Sadıkoğlu, Prof. Dr. Uğur Topal, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Doç. Dr. Cüneyt Erdoğan, Doç. Dr. Bahattin Hakyemez, Doç. Dr. Naile Bolca Topal, Uzm. Dr. Gökhan Gökalp ve Uzm. Dr. Nalan Yıldırım'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte uyum içinde çalıştđım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm radyoloji personeline de teşekkür ederim.

Her türlü özveriyle daima bana destek olan eşim Fatma Çavuşoğlu'na, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren annem, babam ve ağabeyime sonsuz minnet ve teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Niksar/Tokat'ta doğdum. İlk ve orta öğretimimi, Niksar'da lise öğretimimi Tokat 'ta tamamladım.

1998 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım tıp eğitimimi, 2004 yılında bitirdim. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 2005 yılında başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.