



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANATOMİ ANABİLİM DALI



**EPİLEPSİ TANISI KONMUŞ ÇOCUKLARDA BAZI  
BEYİN YAPILARINDAKİ HACİMSEL VE  
MORFOMETRİK DEĞİŞİKLİKLERİN MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE  
İNCELENMESİ VE FEBRİL KONVULSİYONLA  
İLİŞKİSİ: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

Nazan GÜNER SAK

DOKTORA TEZİ

BURSA-2023





T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANATOMİ ANABİLİM DALI



**EPİLEPSİ TANISI KONMUŞ ÇOCUKLARDA BAZI BEYİN  
YAPILARINDAKİ HACİMSEL VE MORFOMETRİK  
DEĞİŞİKLİKLERİN MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ VE FEBRİL  
KONVULSIYONLA İLİŞKİSİ: RETROSPEKTİF BİR  
ÇALIŞMA**

**Nazan GÜNER SAK**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR**

**BURSA-2023**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak sunduğum “Epilepsi Tanısı Konmuş Çocuklarda Bazı Beyin Yapılarındaki Hacimsel ve Morfometrik Değişikliklerin Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi ile İncelenmesi ve Febril Konvulsiyonla İlişkisi: Retrospektif Bir Çalışma” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Nazan GÜNER SAK  
16.01.2023**

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

16/01/2023

**Adı Soyadı:** Nazan GÜNER SAK

**Anabilim Dalı:** TIP/ANATOMİ

**Tez Konusu:** Epilepsi Tanısı Konmuş Çocuklarda Bazı Beyin Yapılarındaki Hacimsel ve Morfometrik Değişikliklerin Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi ile İncelenmesi ve Febril Konvulsiyonla İlişkisi: Retrospektif Bir Çalışma

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUN</u>		<u>ACIKLAMA</u>
	<u>UYGUNDUR</u>	<u>DEĞİLDİR</u>	
Tezin Boyutları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR

**İmza:**

## İÇİNDEKİLER

<b>DIŞ KAPAK</b>	
<b>İÇ KAPAK</b>	
<b>ETİK BEYANI</b> .....	II
<b>KABUL ONAY SAYFASI</b> .....	III
<b>TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU</b> .....	IV
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	V
<b>TÜRKÇE ÖZET</b> .....	VI
<b>İNGİLİZCE ÖZET</b> .....	VII
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. Epilepsi.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Patofizyoloji .....	5
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.4. Sınıflandırma.....	9
2.1.4.1. İdiopatik Jeneralize Epilepsi .....	11
2.1.4.1.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi (Janz sendromu).....	11
2.1.4.1.2. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi .....	12
2.1.4.1.3. Juvenil Absans Epilepsi .....	13
2.2. Febril Konvülsiyon.....	14
2.3. Febril Konvülsiyon ile Epilepsi İlişkisi.....	16
2.4. Anatomik Yapılar .....	20
2.4.1. Nuclei Basale .....	20
2.4.1.1. Nucleus Caudatus:.....	21
2.4.1.2 Globus Pallidus .....	22
2.4.1.3. Corpus Amygdaloideum .....	23
2.4.1.4. Nucleus Accumbens.....	24
2.4.2. Nuclei Basale Motor Bağlantıları.....	26
2.5. Diencephalon.....	28
2.5.1. Thalamus .....	28
2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Hacim Hesaplama .....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	35
3.1. Çalışma Grubu .....	35
3.2. volBrain ile Hacim Ölçümü .....	37
3.3. MRICloud ile Hacim Hesaplama .....	44
3.4. ImFusion Suite ile Hacim Hesaplama.....	51
<b>4. BULGULAR</b> .....	60
4.1. volBrain ile Elde Edilen Sonuçlar ve İstatistiksel Analizleri.....	60
4.1.1. İkili Karşılaştırmalar .....	60
4.2. Genel Bulgular .....	77
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	82
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	102
<b>7. SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	116
<b>8. EKLER</b> .....	117
8.1. Etik Kurul Onayı .....	117
<b>9. TEŞEKKÜR</b> .....	118
<b>10. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	119

## TÜRKÇE ÖZET

Epilepsi, genellikle tekrarlayan nöbetlerle tanımlanmaktadır. Epilepside nuclei basale'ye ait yapılarda değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Bu yapıların özellikle nöbetlerin devamlılığı konusunda rol oynadığı ileri sürülmüştür. Gelişmekte olan beyin nöbet oluşumuna oldukça açıktır bu sebeple epilepsi daha sık ortaya çıkmaktadır. Febril konvulsiyon, epilepsi için en bilinen öncüllerden biridir. Karmaşık patolojisi sebebi ile epilepsi etiolojisinin saptanması ve tanı konulması zordur.

Çalışmamızda, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan 3 Boyutlu Tesla 1 ağırlıklı, 230 kranial manyetik rezonans görüntüsü kullanılmıştır. Epilepsi tanısı konulmuş, basit febril konvulsiyon geçirmiş ve kontrol olacak şekilde 0-5 yaş aralığı için gruplar oluşturulmuştur. Nuclei basale'ye ait nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ve diencephalon'a ait thalamus'un hacim ölçümleri volBrain, MRICloud ve ImFusion Suite programları ile yapılmıştır. Elde edilen verilerin istatistikler analizleri için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Genel olarak bulgularımızı değerlendirdiğimizde, epilepsi tanısı konulmuş çocuklarda ekstrapiramidal sistemde rol oynayan nucleus caudatus, globus pallidus ve putamen hacimlerinde kontrol grubuna göre artış, bunun yanında corpus amygdaloideum ve thalamus yapılarında da azalma bulunduğunu belirtebiliriz. Buna ek olarak da corpus amygdaloideum ve thalamus için elde edilen veriler febril konvulsiyon ve kontrol gruplarında; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus için elde edilen veriler ise febril konvulsiyon ve epilepsi gruplarında yakın değerler olarak elde edilmiştir.

Literatürde, gelişmekte olan beyinde yapılan çalışmalar oldukça azdır, bunun yanında hem çocuklar hem de yetişkinler için nuclei basale'nin hacim bilgisi ile ilgili de fazla veri bulunmamaktadır. Gelişen beyinde epilepsinin başlangıç patolojisine ait elde edilebilecek her veri klinik açıdan önemlidir. Sonuçlarımızın bu patolojiye bir nebze de olsa aydınlatabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** epilepsi, febril konvulsiyon, nuclei basale, manyetik rezonans, gelişen beyin

## İNGİLİZCE ÖZET

### **Magnetic Resonance Image Assessment of Volumetric and Morphometric Changes in Some Brain Structures in Children with Epilepsy and Their Relationship with Febrile Convulsion: A Retrospective Study**

Recurrent seizures usually are defined as epilepsy. Studies have reported changes in the structures of nuclei basale in epilepsy. It has been suggested that these structures play a role, especially in the continuity of seizures. The developing brain is quite prone to seizure formation, and the onset of epilepsy occurs more frequently. Febrile convulsion is one of the best-known precursors to epilepsy. Due to its complex pathology, it is difficult to detect and diagnose the etiology of epilepsy. Our study used 230 3D Tesla 1-weighted magnetic resonance images from Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Radiology. Groups were formed for 0-5 years, with a diagnosis of epilepsy, simple febrile convulsion, and control. Volume measurements of nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens, and thalamus of diencephalon of nuclei basale were made with volBrain, MRICloud, and ImFusion Suite programs. SPSS 22.0 program was used for statistical analysis of the obtained data. When we evaluate our findings in general, we can state that there is a volumetric increase in the volumes of the nucleus caudatus, globus pallidus, and putamen, which play a role in the extrapyramidal system in children diagnosed with epilepsy, compared to the children in the control group, as well as a volumetric decrease in the corpus amygdaloideum and thalamus structures. In addition, the data obtained for corpus amygdaloideum, and thalamus were similar in febrile convulsion and control groups; the data obtained for the nucleus caudatus, putamen, and globus pallidus showed similarity in the febrile convulsion and epilepsy groups. Studies in the developing brain are scarce in the literature, and there is not much data on the volume information of nuclei basale for both children and adults. Any data that can be obtained regarding the initial pathology of epilepsy in the developing brain is clinically essential. We think that our results may shed some light on this pathology.

**Key words:** epilepsy, febrile convulsion, nuclei basale, magnetic resonance, developing brain

## 1. GİRİŞ

Nöbet geçiren beyinde birçok anatomik yapıda değişiklikler saptanmıştır. Bu yapılardan limbik sistemle ilgili oluşumlar (corpus amygdaloideum, fornix, area entorhinalis gibi), thalamus, cerebellum, lobus frontalis ve lobus occipitalis gibi farklı yapılarda anlamlı düzeyde nöron kaybının ortaya çıktığı belirlenmiştir (Bonilha ve ark., 2010). Nuclei basale; motor, bilişsel ve motivasyonel işlevlerde önemli görevlerde rol oynayan farklı subkortikal çekirdeklerden oluşmaktadır. Bu çekirdekler, neocortex, thalamus, hippocampus ve corpus amygdaloideum başta olmak üzere beyin çeşitli bölgelerinden birçok uyarı alırken, yoğunluklu olarak thalamus ve beyin sapına da uyarı göndermektedirler. Epilepsi, genellikle tekrarlayan nöbetlerle kendini göstermektedir. Her nöbet türü, farklı özellikli davranış belirtileri ile ortaya çıkmaktadır. Nuclei basale'nin nöbetlerin oluşum aşamalarına doğrudan dâhil olmadığı, nöbetlerin kontrolünde ve artışında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Deransart, & Depaulis, 2002). Çeşitli epilepsi türlerinde yapılan çalışmalarda putamen, nucleus caudatus ve globus pallidus'da atrofi'lerin olduğu görülmüştür. Literatürde, epilepsi ve nuclei basale'nin henüz doğrudan ilişkileri olduğuna dair sonuçlar bulunmasa aralarındaki bağlantıların epilepsinin patolojisinde rol oynadığına dair bulgular yer almaktadır. Aralarındaki mekanizmanın aydınlatılması ile ilgili yapılan her çalışma literatür açısından çok değerlidir (Grone, & Baraban, 2015).

Nuclei basale'ye ait çekirdeklerden biri olan putamen, fonksiyonel açıdan hareket ve bilişin düzenlenmesi ve yürütülmesinde önemli görevleri bulunan yapılardandır (Haber, 2016). Çeşitli çalışmalar putamen'in epilepsi tanısı konulmuş çocuklarda, dışarıdan gelebilecek etkilerden birçok beyin yapısına kıyasla daha kolay etkilenebildiğini, bu nedenle çocukluk çağında ortaya çıkan nöbetlerden etkilenen ilk beyin yapılarından biri olduğunu göstermektedir. Putamen'de meydana gelen nörolojik hasar derecesi ve epilepsinin süresi arasındaki ilişkiye ait de çalışmalar bulunmaktadır (Keller ve ark., 2011). Epilepsili çocuklarda, önemli derecede değişiklik gösteren diğer bir bölge de korku deneyimi ile yakından ilgili olan corpus amygdaloideum'dur. Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda, corpus amygdaloideum'un temporal lob epilepsili hastalarda da önemli bir nöbet kaynağı



olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmaların sonucunda epilepsili çocukların corpus amygdaloideum hacimleri, kontrol grubuna kıyasla daha büyük bulunmuş fakat bu ilişkinin mekanizmasına ait net bir veri elde edilmemiştir (Bower ve ark., 2003).

Diencephalon'a ait bir yapı olan thalamus, epilepsinin kortiko-subkortikal bağlantılarında önemli bir ara rol oynamaktadır. Yapılan hayvan deneyleri, thalamus'un bu bağlantılar sayesinde nöbetin ortaya çıkması ve yayılmasında etkili olduğunu göstermiştir (Li ve ark., 2017). Fokal nöbetler ve farklı epilepsi türlerine odaklanan çalışmalar, thalamus'un nöbet aktivitesini yayan anahtar bir rol üstlendiğini, bununla birlikte nöbetlerin ikincil olarak tekrar gerçekleşmesinde rolü olduğunu ve gerçekleşen nöbetler sırasında bilinçte değişikliklere yol açtığını ortaya koymuştur (Blumenfeld, 2003; Blumenfeld, 2014). Thalamus'un kortikal yapılar ile sıkı bağlantılarının yanında merkezi sinir sisteminin birçok alanı ile olan karşılıklı bağlantıları bu yapının beyinde gerçekleşen fazla aktivasyonlardan kolay etkilenmesine yol açmaktadır. Bu sebeple de mikro yapısal değişiklikler thalamus'da diğer beyin yapılarına kıyasla daha hızlı meydana gelebilmektedir.

Yetişkin ve çocuk epilepsi hastalarının beyinlerinde yapılan hacim ölçümleri, kişinin erken çocukluğunda bu bölgede meydana gelen mikro yapısal değişikliklerin, yaşamın sonraki makro yapısal değişikliklerindeki süreçler için ilk adım olduğunu düşündürmektedir ve epilepsi patofizyolojisinin aydınlatılması sürecinde gelişen beyine ait her bulgunun çok değerli olduğu bildirilmiştir (Whelan ve ark., 2018).

Gelişen insan beyninde, anatomik yapıların hacimsel artışı on yaşına kadar devam etmektedir ve bu yaştan sonra anlamlı hacim değişiklikleri görülmemektedir. Epilepsi, çocukluk çağlarında farklı nöbet türleri ile ortaya çıkabilmektedir, patolojisi ise oldukça karmaşıktır; bu yüzden tanının konulması aşamaları da oldukça zordur. Epilepsi için, gelişen beyinde yapılan çalışmalar azdır, bunun yanında yetişkinler için de nuclei basale'nin hacim değişiklikleri ile ilgili veriler de oldukça sınırlıdır.

Tüm bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda epilepsi tanılı çocuklarda nuclei basale'ye ait nucleus caudatus, putamen, globus pallidus ve corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ile diencephalon'a ait olan thalamus için hacim ölçümü yapılmıştır. Epilepsi tanısı konmuş, febril konvulsiyon geçirmiş ve kontrol grubuna dahil edilmiş çocuklar için belirlenen beyin yapılarının hacim ölçümleri kıyaslanmıştır. Bu çalışmada erken çocuklukta epilepsi türünün belirlenmesi ve kesin

tanı konulmasının zorluğu göz önünde bulundurulmuştur. Çünkü gelişmekte olan beyinde epilepsinin erken bulguları ortaya çıkmaktadır, bu nedenle türünü belirlemek oldukça zordur. Bu karmaşık durumdan ötürü epilepsi türünün gelişen beyin için göz ardı edilmesinin daha uygun olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın amacı gelişen beyinde, nuclei basale ve thalamus hacimlerine ait bilgi vermek, nuclei basale yapıları ve thalamus ile epilepsi ilişkisini farklı gruplara ait verileri kıyaslayarak incelemek, yine gelişen beyinde febril konvulsiyon ve epilepsi arasındaki ilişkiye dair de bilgi verebilmektir. Bu sonuçlarla hem bazı sorulara ışık tutabilmek hem de yeni sorulara kapı açmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epilepsi

Nöbet, genel olarak beyinde ani başlayan beyin fonksiyonlarında değişiklikler oluşturabilen, bilinç kaybının da eşlik edebileceği elektriksel deşarjları tanımlamaktadır. Elektriksel deşarjlar beyin içinde farklı yayılımlar gösterebilmektedir ve bu farklılıklar da nöbetlerin klinik seyrini oldukça değiştirir. İki veya daha fazla sayıda tekrarlayan ateş varsa ve bu durum travma, enfeksiyon ve metabolik bozukluk gibi farklı sebeplerle meydana gelmiyorsa bu nöbetler epilepsi olarak tanımlanabilmektedir. Bu nöbetler bazen bilinen bir sebep olmasa da tekrarlayabilirler (Johnston, 2007).

Epileptik sendrom; benzer nöbet tipleri, başlangıç yaşı, elektroansefalogram (EEG) bulguları, tetikleyici faktörler, genetik, doğal seyir, prognoz ve antiepileptik ilaçlara verilen yanıtlar gibi birçok bulgu göz önüne alınarak tanımlanabilir. “Nöbet bozukluğu” terimi klinikte sıklıkla epileptik sendrom yerine kullanılmasına karşın bu kullanım doğru değildir (Stafstrom, & Carmant, 2015).

Yunanca kökenli olan epilepsinin kelime anlamı kavramak, yakalamak, ele geçirmektir. “Epi” üstünden, “lipsis” tutmak, tutup sarsmak anlamına gelir. Nöbet kelimesi İngilizcede “seizure” dir. Bu kelime de yakalamak, ele geçirmek anlamındaki ‘to seize’ fiilinden türetilmiştir (Aktin, 1965). Epilepsinin görülme sıklığı genel olarak popülasyonda %0,5- 0,8’dir ve epilepsi vakalarının yarısından çoğu çocukluk çağında görülmektedir (Yalaz, 1994).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji:

Epilepsi insidansı düşük/orta gelirli ülkelerde 100.000’de ortalama 139 (69,4–278,2), yüksek gelirli ülkelerde 48,9’dur (39,0–61,1). Bu farklılıkların nedenleri arasında; düşük gelire sahip toplumların perinatal risk faktörlerine daha fazla maruz kalması, merkezi sinir sisteminde görülen yüksek enfeksiyon oranları, travmatik beyin hasar vakalarının yüksek olması olarak belirtilebilir (Beghi, & Hesdorffer, 2014).

Epilepsi insidansı ortalama olarak bir yaşına kadar 100.000’de 86 kişide görülürken bu sayı 30 – 59 yaş aralığında 23-31, 85 yaş üstü kişilerde ise 180’dir (Hauser, Annegers, & Kurland, 1993). Çocuklarda bir yaşına kadar bu insidans yüksek

olmasına rağmen onuncu yaşa doğru giderek azalmaktadır (Camfield, & Camfield, 2015). Epilepsi prevelansı etiyolojik faktörlere, tanı sırasındaki nöbet sayısına ve remisyonadaki vakalara göre değişkenlik göstermektedir. Aktif epilepsi prevelansı 1000 kişide ortalama 6,38 olacak şekilde bildirilmiştir. Düşük gelirli toplumlarda, bu oran 6,68 iken yüksek gelirli toplumlarda 5,49'dur. Aktif epilepsi prevelansı son beş yıl içerisinde nöbet geçiren ya da antikonvülzan ilaç kullanan kişileri içerir (Kelvin ve ark., 2007). Epilepsi, eğer başka semptomlar da eşlik etmiyorsa tek başına hasta için yüksek bir mortalite riski taşımamaktadır. İdiyopatik ve semptomatik nöbetleri olan hastalar karşılaştırıldığında, mortalite oranlarında önemli farklılıklar bildirilmiştir (Thurman ve ark., 2017). Vaka tespitinin kalitesini ve ölüm nedenleri hakkındaki bilgileri anket yöntemleri yansıtmaktadır ve kesinlikleri tartışmalıdır (Thurman ve ark., 2011). Bu tartışmalı sebeplerden dolayı epilepsi ve mortalite arasındaki ilişki hakkında net bilgi söylenemese de epilepsili kişilerin daha yüksek ölüm riski altında olduğu bildirilmiştir (Thurman ve ark., 2017). Epilepsili kişilerin en çok bilinen ölüm sebepleri yaralanmalar, intihar, kişinin ani ölümü ve status epilepticus'dur (Beghi, 2020). Birçok türü bulunan epilepsi, patofizyolojisine göre sınıflandırılır. Bununla birlikte epilepside tanı konulması oldukça karmaşıktır. Çeşitli epilepsi vakalarında, fokal nöbet en sık görülen nöbet çeşididir ve genelde fokal nöbetleri, jeneralize tonik klonik nöbetler izler. Absans, atonik ve miyoklonik nöbetler ise daha seyrek görülen nöbetlerdir (Bradley, Daroff, Fenichel, & Marsden, 2004).

### **2.1.2. Patofizyoloji:**

Beynin herhangi bir bölgesinde bulunan nöronlarda aktivasyon ve inaktivasyon durumu arasındaki dengenin bozulması sonucu nöbet ortaya çıkmaktadır. Bu denge oldukça hassastır ve bozulmasındaki sebepler arasında genel olarak genetik faktörler ve hücre içi işleyişteki değişimler sayılabilir. Bu sebepler oldukça karmaşık olabilir, buna rağmen tüm epilepsi türlerinde normalin üzerinde bir nöronal aktivasyon meydana gelmektedir. Her epilepsi türü kişiye özeldir, altında çoğu aydınlatılmamış farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Bu sebeple de çok yaygın bir araştırma konusudur. Bazı beyin bölgelerindeki nöronlar, henüz aydınlatılmamış farklı mekanizmalar dolayısı ile diğer nöronlara göre daha kolay uyarılabilir durumdadırlar. Diğer nöronlar tarafından anormal olarak uyarı almaya açık halde bulunurlar, hatta onlara yakın nöronları da bu aktifliğe dâhil ederler ise bu süreç ilerler. Bu mekanizma

epilepsinin altında yatan nedenlerden sadece biridir ve epilepsi patofizyolojisi birçok bilinmeyen içermektedir. Bazı epilepsi türlerine de gen mutasyonları neden olur (Baykan, Gürses, & Gökyiğit, 2004), hatta kompleks ve poligenetik kalıtım birçok epilepsi türünde bildirilmiştir (Sanchez-Carpintero Abad, Sanmarti Vilaplana, & Serratos Fernandez, 2007). Bazı gen mutasyonları, ki bunlar genellikle tek gen epilepsileridir, iyonik kanal fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler nöronların birbiri ile iletişim durumunu değiştirip epilepsi başlangıcına sebep olur (Sanchez-Carpintero Abad ve ark., 2007).

Genetik faktörlerin etki alanları nöronal ağlardan (örneğin, kortikal displazi'de anormal sinaptik bağlantı), reseptörlere (örneğin, Angelman sendromunda anormal  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) reseptör alt birimleri), anormal aktivasyon gösteren iyonik kanal fonksiyonuna, potasyum kanalı mutasyonlarına kadar geniş bir yelpazededir. Ateş gibi cortex cerebri'de değişikliğe yol açan durumlar, nöronal ağlardaki işleyişe ait fonksiyonları etkilemektedir (örneğin, uzun süreli ateşli nöbetler veya kafa travmasını takiben hippocampus'da yapısal değişiklik). Gelişmekte olan beyin, çeşitli fizyolojik nedenlerden dolayı nöbet geçirmeye eğilimlidir (Berkovic, 2015). Tamamen normal gelişen beyinde uyarı fonksiyonuna sahip sinapslar, inhibisyonu sağlayanlardan önce gelişmeye başlar. Gelişim esnasında aktivasyonu ve inhibisyonu sağlayan sinapslar arasında dengede bir değişiklik meydana gelirse, aktivasyonu sağlayan yapılar normalde yanıt vermeyeceği uyaranlara karşı aktif hale geçmeye başlayabilir. Bu şekilde öncelikle ateş, daha sonra da ateşin de tetiklemesiyle kolayca nöbetin başlamasına yol açabilirler. Nöbet de epilepsinin oluşumunu başlatabilmektedir. Basitçe açıklanmaya çalışıldığı gibi gelişen beyin epilepsinin oluşumuna oldukça açıktır. Bu mekanizmaya ek olarak, yaşamın erken dönemlerinde çok önemli roller üstlenen nörotransmitter GABA inhibisyon'dan çok, beyinde çeşitli aktivasyonlara neden olmaktadır, bu da benzer bir mekanizmayı devreye sokup epilepsinin başlamasına neden olur (Ben-Ari, 2002). Tüm bu bilgiler beynin neden özellikle çocukluk çağında nöbetlere çok daha açık halde olduğunu kısmen açıklıyor. Nöbetler, gelişmekte olan beyinde, yetişkin beynine göre daha az yapısal hasara neden olmaktadır. Yani epilepsinin başlamasına neden olabilecek çeşitli mekanizmalar gelişen beyinde hasara sebep dahi olsa bu hasarı düzeltebilecek mekanizmalara da

sahiptir; oysa yetişkin beyinlerde en ufak bir mekanizma değişikliği kalıcı hasarlara neden olabilmektedir (Holmes, & Ben-Ari, 1998).

En çok nöbet oluşumu görülen ve beyin hasarlarına en açık olan yapılar lobus temporalis'de bulunmaktadır, bu yüzden belirlenmiş olan farklı gruplardaki etkilerini daha iyi görmek için bu bölgedeki yapılarla çalışmalar da yaygındır. Özellikle bu bölgede yer alan hippocampus, corpus amygdaloideum ve cortex piriformis yapılarının işleyişlerinde meydana gelen değişimlerden çok kolay bir şekilde etkilenir (Aroniadou Andrejska, Fritsch, Qashu, & Braga, 2008). Ayrıca hippocampus'de bulunan muskarinik asetilkolin reseptörleri aktive olduğunda senkronize olarak nöronlarda enerji boşalmaları meydana geldiği belirtilmiştir, bu aktivasyon hem uyarıcı hem de inhibitör mediatörleri etkilemektedir ve bu mekanizma da nöbetlere yol açan nedenlerden sadece biri olabilmektedir (Roshan Milani, Ferrigan, Khoshnood, Davies, & Cobb, 2003).

Sonuç olarak epilepsinin altında yatan sebepler oldukça karmaşıktır ve çoğu zaman bunları saptamak ve açıklamak oldukça zordur. Genel olarak tüm mekanizmalar farklı nöronları aktif hale getirmektedir. Bu şekilde nöbet başlangıçları ortaya çıkar, bu nöbetler de epilepsiye dönüşebilir. Bu mekanizmaların tetiklenmesindeki en sık görülen sebep ise tekli veya çoklu gen kusurlarıdır, bu nedenle epilepsinin en büyük ortaya çıkış sebebinin genetik nedenler olduğu kabul edilir.

### **2.1.3. Etiyoloji**

Epilepsi türleri genel olarak; fokal, jeneralize, fokal ile jeneralize birlikte görülen ve idiopatik olarak ayrılmaktadır. Bir kişinin bu türlerden hangisine sahip olduğunu belirlemek için hastanın sahip olduğu tüm nöbet türleri tanımlanmalı ve veriler birleştirilmelidir (Scheffer ve ark., 2017). Epilepsi tipi tanımlandıktan sonra, etiyojinin de belirlenmesi gerekmektedir. Etiyoloji türleri; yapısal, (Beghi, & Hesdroffer, 2014) genetik, (Kelvin ve ark., 2007) bulaşıcı hastalık, (Hauser, ve ark., 1993) metabolik, (Camfield, & Camfield, 2015) immün (Thurman ve ark., 2017) ve sebebi bilinmeyen olarak ayrılır, birden fazla etiyoloji aynı anda görülebilir (Scheffer ve ark., 2017).

Epilepsi için risk faktörleri ve etiyoloji yaşa göre de oldukça değişkenlik göstermektedir. Genetik kusurlar ve doğuştan gelen farklı hastalıklar, gelişen beyinde

kolayca epilepsiyi tetikleyebilir; yaşlılarda ise serebrovasküler hastalıklar en büyük epilepsi sebebidir (Brodie, Elder, & Kwan, 2009). 65 yaş üzerindeki için inme, epilepsi olgularının altında yatan en önemli etiyolojidir. Bu yaş aralığında epilepsinin nedeninin tespit edilebildiği durumlarda, vakaların %30 ila 50'sinin inme kaynaklı olduğu görülmüştür (Beghi ve ark., 2011; Brodie ve ark., 2009).

Nörodejeneratif hastalıklar, ki bunların içinde en sık görüleni Alzheimer hastalığıdır, nöbet riskini altı ila on kat arasında arttırmaktadır. Kronik hastalığı olan kişilerde, aynı hastalığa sahip ama kronik ve uzun süreli olmayanlara göre nöbet veya epilepsi gelişme riski yüksek görülmektedir. Hastalığın kronik olup olmaması epilepsiyi tetiklemede önemli bir faktör olarak bildirilmektedir (Imfeld, Bodmer, Schuerch, Jick, & Meier, 2013). Çeşitli neoplaziler her yaşta ortaya çıkabilir ve epilepsiyeye yol açan faktörler arasında sayılır, ayrıca 40 yaşından sonra neoplaziler epilepsiyeye daha fazla yol açmaktadır (Carpio, & Hauser, 2009). Travmatik beyin hasarı, çoğu zaman inmeyi takiben ortaya çıkabilir ve yaşlılarda önemli bir nöbet nedenidir, hatta bu yaş grubundaki epilepsi olgularının %20'sinin de sebebini travmalar oluşturur (Verellen, & Cavazos, 2011). Hafif dahi olsa travmatik beyin hasarı yaşlılar için potansiyel olarak nöbet sebebi olabilir. Travma sonrası subaraknoid kanama riski ile antikoagülanlar veya antitrombosit ilaçların kullanımı da epilepsiyi tetikleyen faktörler arasındadır (Johnston, & Smith, 2010). Akut semptomatik nöbetler (kışkırtılmış nöbetler) genellikle yaşlılarda felç, travmatik beyin hasarı, toksik veya metabolik bozukluklarla birlikte ortaya çıkmaktadır (De Tassis, Bacellar, Costa, & Nascimento, 2015).

Epilepsi için net bir etiyoloji belirlenemeyebilir çünkü bu çoğu zaman oldukça zordur. Bu durumda epilepsi etiyolojisi, bilinmeyen epilepsi türü olarak kategorize edilmelidir. Aslında bu sınıflandırma çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Pek çok hastanın bilinmeyen aile öyküsü, normal bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması, normal metabolik değerler, bilinen herhangi bir genetik sendromla ilişkili olmayan bir klinik öyküsü bulunur. International League Against Epilepsy'nin (ILAE) çalışmalarında genel olarak epilepsi etiyolojisi %41 bilinmeyen, Yapılan bazı çalışmalar epilepsi olgularının yaklaşık %50'sinde etiyolojinin bilinmediğini göstermiştir. (Aaberg ve ark., 2017); çocuklarda ise %40 bilinmeyen, %32 genetik, %25 yapısal bozukluklar, %2 enfeksiyon ve %1 metabolik sebepler olarak

bildirilmiştir (Bosak, Slowik, Kacorzyk, & Turaj, 2019). Sonuçlara göre de sebebi bilinmeyen yani idiyomatik tipin karşımıza en çok çıkan tür olabileceğini biliyoruz.

Epilepsinin etiyolojisine bakıldığında; çocuklarda daha çok genetik nedenlerle ortaya çıkarken, yaşlılarda farklı patolojilere eşlik etmesi sık görülmektedir (Bosak ve ark., 2019). Çocukluk çağında en çok karşılaşılan epilepsi türlerinden biri olan idiyomatik jeneralize epilepsi olduğundan kısaca değineceğiz.

#### 2.1.4. Sınıflandırma

1989'da ILAE nöbetlerin tipi, ciddiyeti, etiyolojisi, anatomisi, nedenleri, başlangıç, yaşı, şiddeti, tekrarlama sıklığı, prognozunu değerlendirerek epilepsiler için sınıflandırmalar önermiştir. Semptomatolojik ve etiyopatogenetik olarak iki temel belirlemiştir (Tablo 1).

ILAE 2001'de bazı terimlerin açıklamalarını da netleştirmiş ve belirtmiştir (Tablo 2). Epilepsi tanımlamaları için de yeni tablolar oluşturmuştur fakat günümüzde hala ILAE 1989 Epilepsi tanımlama tablosu daha yaygın kullanılmaktadır ve geçerliliği daha fazladır.

Tablo 1. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE 1989)

<p><b>A. Lokalizasyona bağlı (fokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</b></p> <p><b>1. İdiyomatik</b> Sentrot temporal dikenli, iyi huylu çocukluk çağı epilepsisi Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi Primer okuma epilepsisi</p> <p><b>2. Semptomatik</b> Temporal lob epilepsisi Frontal lob epilepsisi Parietal lob epilepsisi Oksipital lob epilepsisi Çocukluk çağı - kronik progresif epilepsia parsiyalis continua (Kojewnikow's sendromu) Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar</p> <p><b>3. Kriptojenik</b></p> <p><b>B. Jeneralize Epilepsiler ve Sendromlar</b></p> <p><b>1. İdiyomatik (yaşa bağlı başlangıç sırasına göre sıralanmıştır)</b> İyi huylu ailesel yenidoğan konvülsiyonları İyi huylu yenidoğan konvülsiyonları Süt çocukluğunun iyi huylu miyoklonik epilepsisi Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi) Juvenil absans epilepsisi Juvenil miyoklonik epilepsi Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi Diğer jeneralize idiyomatik epilepsiler Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler</p>
---



Tablo 1. Epilepsilerin ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE 1989) (devamı)

<p><b>2. Kriptojenik veya semptomatik (yaş sırasına göre)</b> West sendromu Lennox-Gastaut sendromu Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi Miyoklonik absanslı epilepsi</p>
<p><b>3. Semptomatik</b> 3.1. Nonspesifik etiyoloji Erken miyoklonik ensefalopati Erken infantil epileptik ensefalopati Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler 3.2. Spesifik sendromlar</p>
<p><b>4. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler</b> 4.1. Jeneralize ve fokal konvülsiyonlu epilepsiler Yenidoğan konvülsiyonları Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) Diğer belirlenemeyen epilepsiler 4.2. Jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği belirlenemeyen epilepsiler Jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan ancak klinik ve EEG bulguları jeneralize ya da fokal epilepsi ayırımında kesin bilgi vermeyen tüm olgular</p>
<p><b>5. Özel sendromlar</b> 5.1. Duruma bağlı nöbetler Febril konvülsiyonlar İzole nöbet veya izole status epilepticus Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler</p>

Tablo 2. ILAE Komisyon Raporu: İktal Semiyoloji İçin Betimleyici Terminoloji Sözlüğü (ILAE 2001).

<p>Genel Terimler</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Semiyoloji: Belirti ve bulgularla ilgili dil bilimi dalı</li><li>2. Epileptik Nöbet: Beyindeki nöronların, genellikle sınırlı süreli, epileptik (aşırı ve/veya hipersenkron) aktivite gösterisi (veya gösterileri)</li><li>3. İktus: İnme veya epileptik nöbet gibi ani bir nörolojik olay</li><li>4. Epilepsi:<ol style="list-style-type: none"><li>a. Epileptik bozukluk: Tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle nitelenen bir durum</li><li>b. Epilepsi: Kronik hale gelen tekrarlayıcı epileptik nöbetlerin görülmesi</li></ol></li><li>5. Fokal (eş anlamlısı "parsiyel"): Semiyolojisinde; tek bir beyin hemisferinde, sadece bir yapıda aktivasyon görülebilen veya buna uyan bir nöbet.</li><li>6. Jeneralize (eş anlamlısı "çift taraflı, bilateral"): Semiyolojisinde; her iki beyin hemisferinde, birden fazla yapıda aktivasyon meydana gelmesi veya buna uyan nöbet</li><li>7. Konvülsiyon (Sara, "convulsion"): Uzun süreli veya kesik kesik, çoğunlukla çift taraflı, aşırı, anormal kas kasılmalarının meydana gelmesi</li></ol>
--

#### **2.1.4.1. İdiopatik Jeneralize Epilepsi**

Bu tip epilepsi nöbetlerinin EEG bulgularında, jeneralize diken dalga deşarjları görülmektedir. Kedilerin thalamus'larında yapılan bir çalışmada, nöronların düşük frekanslı uyarılmaları ile bu jeneralize diken dalga deşarjları gösterilmiştir (Jasper, & Droogleeyer-Fortuyn, 1946).

İdiopatik jeneralize epilepsi tiplerinin içinde en sık görülenler: çocukluk çağı absans epilepsisi, juvenil absans epilepsi ve juvenil miyoklonik epilepsidir.

Tüm epilepsi vakalarının yaklaşık olarak üçte birinin idiyopatik jeneralize epilepsi olduğu saptanmıştır. "İdiopatik" terimi, basitçe "kendisi" anlamına gelen Yunanca "idios" kelimesinden gelir. İdiopatik bir sendrom kendine özgü bir hastalık, kendine özgü bir durum olarak tanımlanmaktadır.

"Jeneralize" terimi ise ilk olarak görülen klinik bulguların her iki hemisferde de görülmesidir, yani nöbetler tek hemisferde değil iki hemisferde de ortaya çıkabilmektedir (Bancaud ve ark., 1981; ILAE, 1989), fakat bu ifade için tamamen doğru olduğu da belirtilmemektedir. Video-elektroensefalogramlarla yapılan çalışmalar bize tipik absans nöbetlerinin başlangıçta iki hemisfer arasında, 100–200 ms'lik interhemisferik bir farklılık gösterebileceğini ve bazı hastaların farklı nöbet zamanlarında fokal nöbet açığa çıkarabileceğini göstermiştir (Lanchman, Asconape, & Golimstok, 1994; Leutmezer, Lurger, & Baumgartner, 2002).

İdiopatik jeneralize epilepsisi olan hastaların en az %40'ının EEG'lerinde lokalize olmayan fokal deşarjlar görülmektedir (Lanchman ve ark., 1994).

##### **2.1.4.1.1. Juvenil Miyoklonik Epilepsi (Janz sendromu)**

Genel olarak 8 ila 26 yaşları arasında ortaya çıkmakla beraber, en sık 12 - 16 yaşları arasında görülen yaygın bir epilepsi türüdür. Üç nöbet tipi ile karakterize edilir. Bu türler; miyoklonik sarsıntılar (uyandıktan hemen sonra veya kişi yorgun olduğunda meydana gelenler), genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetler ve tipik absans nöbetleridir. Miyoklonik nöbetler; kolları, bacakları, yüzü veya tüm vücudu etkileyen ani, kısa sarsıntılardır. Genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetler hastaların kabaca üçte ikisinde meydana gelir ve özellikle hasta normalden daha erken uyandıysa veya bir gece önce geç uyuduysa, ertesi sabah meydana gelme olasılığı yüksektir (Koutroumanidis, Bourvari, & Tan, 2005). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde her üç nöbet tipi de görülür.

Sıklıkla jeneralize tonik klonik ortaya çıkan nöbetlere, daha az sıklıkla absans nöbetler eşlik eder (Thomas, Genton, Gelisse, & Wolf, 2002). Tüm nöbet türleri için nöbeti hızlandırıcı faktörler arasında yorgunluk, uykusuzluk, alkol tüketimi bulunur ve hastaların %40'ı ışığa duyarlıdır. Bu hastaların genelinin klinik muayenesi normal seyretmektedir (Koutroumanidis ve ark., 2005). Tipik absans, baskın nöbet tipi değildir. Genellikle çok hafif ve basittir. Sarsıntısı olmadan geçirilen tipik absans nöbetleri 5 ila 16 yaşları arasında başlar ve miyoklonik nöbetler daha geç ortaya çıkabilir. Çoğu durumda genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetler en son ortaya çıkar (Gilliam ve ark., 2000). Yaşla birlikte görülen nöbet sayısı azalmaları, çoğu vakada kaydedilmiş olmasına rağmen tamamen ortadan kalktıkları görülmemiştir. Tek başına juvenil miyoklonik epilepsi, nöbet geçiren yetişkinlerin yaklaşık %9'unda bulunur (Grünwald, & Panayiotopoulos, 1993) ve her iki cinsiyette eşit şekilde ortaya çıkar.

Juvenil miyoklonik epilepsi, 3-6 Hz'de gerçekleşen genelleştirilmiş sivri dalga deşarjları, fragmantasyonlar ve çoklu sivri uçlarla birlikte dengesiz bir iç boşalma frekansına sahiptir (Wolf, & Inoue, 2002). Bu tip idiopatik jeneralize epilepsi hastalarının yaklaşık 4'te 1'ini oluşturur. Ancak hastalar sıklıkla jeneralize tonik klonik nöbetlerden sonra doktora başvurduklarından, miyoklonilerinin yıllardır var olduğu ve gözden kaçtığı görülebilir. Juvenil miyoklonik epilepsi tanısı konmuş hastaların özgeçmişlerinde %5-10 oranında basit febril konvülsiyon dışında nörolojik öykü görülmemektedir (Thomas ve ark., 2002).

#### **2.1.4.1.2. Çocukluk Çağı Absans Epilepsisi**

Tipik absans epilepsilerinin en sık görülenidir ve “piknolepsi” olarak da isimlendirilir. Çocukluk çağı epilepsilerinin %4'ünü, idiopatik jeneralize epilepsi türlerinin %5-15'ini oluşturur (Loiseau, Panayiotopoulos, & Hirsch, 2002). Bu tip epilepsiler, erken çocukluk döneminde ortaya çıkıp, 4-7 yaş aralığında zirve yapmaktadır. Bu yaşlardan önce veya sonra ortaya çıktığı durumlar bulunsa da oldukça azdır, genellikle on yaşından önce belirtiler başlar.

Başlangıçta tek nöbet türü olarak tipik absans nöbetleri ile karakterize edilir, bunlar 4 ila 30 saniye süren kısa ataklardır (farkındalık kaybı ve tepkisizlik). Bu nöbetler çok sayıda olabilir, hatta her gün yüzlercesi bile meydana gelebilir. Üç ila dört dakika arasında hiperventilasyon ile indüklenebilirler (Koutroumanidis ve ark., 2005). Genellikle ani, şiddetli bir bilinç kaybı ve tamamen tepkisizlik eşlik etmektedir.

Hastada gözler kendiliğinden açılır ve yavaşça bakabilir, hatta bir miktar hareket ettirebilir. Tüm istemli faaliyetler nöbetin ilk üç saniyesinde durur. Hafif, özellikle orofasiyal otomatizmalar sık görülür (Panayiotopoulos, Obeid, & Waheed, 1989). Çocukluk çağı absans epilepsisinde; tutarsız klinik semptomlar ve hafif bilinç bozukluğu, bölgesel (göz kapağı veya perioral) veya aşırı uzuv sarsıntısı, belirgin ve ritmik miyoklonus, baş, gövde veya uzuvlarda tek veya aritmik miyoklonik sarsıntılar görülür (Loiseau ve ark., 2002).

Genellikle bu hastalarda EEG'deki temel aktivite normaldir, ritmik posterior delta aktivitesi sıklıdır. Deşarjlar da genellikle düzenli 2,5-4 Hz. diken dalgalarından oluşur ve 4 saniyeden uzun sürer. Bu epilepsi türünün prognozu ve gelişimi uygulanan tanı kriterlerine bağlıdır. Tipik absans nöbetleri genelde tedaviye yanıt verir ve 12 yaşından önce çocukların ortalama %80-90'ından fazlasında remisyon görülür. Ancak on yaşından önce absans başlangıcı olan neredeyse her çocuk, çocukluk çağı absans epilepsiyeye dâhil edildiğinden prognoz oldukça değişken hale gelir. Genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetler, ergenlik döneminde (Dieterich, Baier, Doose, Tuxhorn, & Fischel, 1985) veya yaşamın üçüncü on yılında (Gastaut, Zifkin, Mariani, & Puig, 1986) hastaların belki de üçte birinden fazlasında ortaya çıkar ve bazı hastalarda süreç içerisinde jeneralize miyoklonik epilepsi (Wirrell, Camfield, Camfield, Gordon, & Dooley, 1996) gelişebilir. Bu hastalarda zekâ normaldir ve süreç içerisinde tedavilere iyi yanıtlar elde edilebilir (Loiseau ve ark., 2002).

#### **2.1.4.1.3. Juvenil Absans Epilepsi**

Belirtiler genellikle 7-16 yaşları arasında ortaya çıkar, 10-12 yaşları arasında semptomları zirve yapacak şekilde görülmeye başlar. EEG 'de 3,5-4 Hz'lik jeneralize, simetrik diken dalga deşarjları izlenir (Wolf, & Inoue, 2002). Genellikle baskın nöbet tipi, absürt nöbetlerdir ve günde birçok kez olabilir. Nöbet sıklığını çocukluk çağı absans epilepsisi ile karşılaştırırsak, juvenil tipte çok daha azdır. Otomatizmalar daha sık meydana gelir (perioral veya el otomatizmaları). Genel tonik-klonik nöbetler, hastaların çoğunda seyrek olarak ortaya çıkar ve küçük bir kısmı miyoklonik nöbetler yaşayabilir. Çocuk yorgun veya hasta olduğunda tüm nöbet tipleri daha da artar. 3-4 dakikalık hiperventilasyon bir absans nöbetini tetikleyebilir ancak çocukluk çağı absans epilepsisinden daha az olasıdır (Koutroumanidis ve ark., 2005).

Juvenil absans epilepsisinin, çocukluk çağı absans epilepsisi ile çok benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz. Ancak çok daha az sıklıkta ve muhtemelen o kadar şiddetli olmayan nöbetler ile karakterizedir. Bu yüzden aralarındaki ayrımı yapmak da oldukça zordur. Hastaların çoğunda rastgele ve seyrek miyoklonik sarsıntılar (Wolf, & Inoue, 1984), ayrıca seyrek genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetler görülür. Hastaların beşte birinde status epilepticus atakları da mevcuttur (Agathonikou, Panayiotopoulos, Giannakodimos, & Koutroumanidis, 1998).

Tipik absans nöbet her gün görülebilir. Otomatizmalar siktir, genellikle deşarjın başlamasından 6-10 saniye sonra meydana gelir. Peri-oral veya el otomatizmaları, kompleks parsiyel (limbik) nöbet için bu tür tipik absans nöbetlerinin yanlış teşhisine yol açabilir (Koutroumanidis, Hennessy, Elwes, Binnie, & Polkey, 1999). Juvenil absans epilepsi, genellikle yaşam boyu seyretmektedir, ancak nöbetler yaşla birlikte daha az şiddetli hale gelir. Çocukluk çağı absans epilepsisinde olduğu gibi uygun tedavi ile hastaların %80'i veya daha fazlasını nöbet geçirmeyecek hale getirebilir, ancak ilacın kesilmesinin ardından tekrarlama riski net olarak tanımlanmamıştır (Panayiotopoulos, 1999).

## **2.2. Febril Konvülsiyon**

Febril konvülsiyon (FK), genellikle intrakraniyal bir nedene (ör. enfeksiyon, kafa travması, vb.) dayanmayan 38° C'den yüksek ateşle ilişkili, tipik olarak 6 ay ila 5 yaş arası çocuklarda meydana gelen nöbetler olarak tanımlanabilir (Chungath, & Shorvon, 2008). Ateşli nöbet, küçük çocuklarda yüksek insidans ve tekrarlama eğilimi nedeniyle pediatri kliniğinde büyük bir sorundur. Son yıllarda, ateşli nöbetlerin potansiyel komplikasyonları ve bu durumun yönetimi hakkında daha fazla farkındalık oluşmuştur. Ateşli nöbetlerin değerlendirilmesi ve yönetimi için güncellenmiş kılavuzlar Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Japon Çocuk Nörolojisi Derneği tarafından yayınlanmıştır (Natsume ve ark., 2017; APP, 2011).

FK, "basit" ve "karmaşık" olmak üzere iki türe ayrılır. Basit bir FK, odak özellikleri olmayan, 10 dakikadan kısa süreli, sonraki 24 saat içinde tekrar olmaksızın ve kendiliğinden çözülen genelleştirilmiş tonik-klonik aktiviteden oluşur. Karmaşık FK, aşağıdaki özelliklerden biri veya birden fazlasını gösteren durumlarda tanımlanmaktadır: nöbet sırasında fokal başlangıçlı veya fokal özellikler gösteren, uzun süreli (10-15 dakikadan fazla) ve 24 saat içinde veya aynı ateşli hastalıkta

tekrarlayan aktiviteler (ILAE, 1993). Basit FK ve karmaşık FK arasındaki en önemli fark nöbetin süresi olarak belirtilmektedir; basitçe 10 dakikadan kısa ve 24 saat içinde tekrarı olmuyorsa basit, 10 dakikadan uzun süreli bunun yanında da 24 saat içerisinde tekrarlayan özellikte ise karmaşık FK olarak tanımlanabilir.

Batı Avrupa ve Amerika'daki çalışmalar, FK için %2 ile %5 arasında değişen insidans rapor etmişlerdir (Ben-Ari, 2002; Holmes, & Ben-Ari, 1998). Bu oran Hindistan'da %5-10, Japonya'da %8,8 ve Guam'da %14 olarak değişmektedir (Camfield, & Camfield, 2015). Gelişmekte olan ülkelerden elde edilen veriler sınırlıdır, çünkü basit FK'yı akut semptomatik nöbetlerden, özellikle de sıtma enfeksiyonuna bağlıysa ayırmak çok zor olabilir (Aroniadou ve ark., 2008) Çeşitli raporlarda, ilk kez gerçekleşen FK'ların %9 ila %35'i karmaşık olarak kaydedilmiştir (Holmes, & Ben-Ari, 1998; Roshan ve ark., 2003; Yalaz, 1994). FK'nın türünü tespit etmek de önemli olabilir çünkü uzun süreli veya çoklu FK geçiren çocuklar, provoke edilmemiş nöbetler geliştirme açısından yüksek risk altındadır (Holmes, & Ben-Ari, 1998, Scheffer ve ark., 2017). Karmaşık olan FK'nın toplumlarda görülme oranlarındaki geniş varyasyon (%9 – 35), basitçe karmaşık FK'yı basit FK'dan ayırt etmedeki ve hatta FK'yı ateşli nöbetlerden ayırt etmedeki zorlukları yansıtıyor olabilir. Ayrıca karmaşık FK, tüm FK'ların küçük bir bölümünü temsil etmesine rağmen, çocuklarda tüm status epilepticus başlangıçlarının da %25'ini oluşturur (Brodie ve ark., 2009).

Türkiye'deki FK sıklığı, 1988 yılında Gökyiğit ve Çalışkan'ın çalışmasında %5,8 olarak, Öztürk ve arkadaşlarının 2002 yılında yürütülen çalışmasında 0-9 yaş arası çocuklarda ise %2,6 olarak bulunmuştur.

Ateşli nöbetler; viral hastalıklar, belirli aşılardan ve genetik yatkınlık gibi sebeplerden kaynaklı olabilir. Bu sebepler gelişmekte olan bir sinir sistemini etkileyebilecek en yaygın risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri arasında, annenin sigara içmesi, maternal stres, 28 günden fazla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde olmak, gelişimsel gecikme, ateşli nöbet öyküsü olan birinci yada ikinci derece akrabaya sahip olmak sayılmaktadır (Berg ve ark., 1995; Bethune, Gordon, Dooley, Camfield, & Camfield, 1993; Thébault-Dagher ve ark., 2017).

Epilepside risk faktörleri arasında tanımlanmış olan bazı genler, ateşli nöbet riskini arttırmaktadır (Hardies ve ark., 2013). Yani bazı genetik bozukluklar çevresel

risk faktörlerine duyarlılığa etki edebilir; bu şekilde genetik bozukluğa sahip olmayanlara göre, genetik bozukluğu sahip olanlarda daha fazla ateş meydana gelir. Bu durum da öncelikle nöbet ve sonrasında da epilepsiye yol açabilir. Viral enfeksiyonlardan özellikle de yüksek ateşle seyredenler ateşli nöbet riskini arttıran önemli faktörler arasında sayılır (Berg ve ark., 1995). Ateşli nöbetlere en çok sebep olan virüsler ise insan herpes virüsü (Haerian ve ark., 2016), grip, adenovirüs ve parainfluenza'dır (Chung, & Wong, 2007; Hall ve ark., 1994).

Belirli aşı preparatlarının ve aşığı uygulama yaşının da ateşli nöbet riskini artırdığı gösterilmiştir (Francis ve ark., 2016). Kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı, ateşli nöbet riskinde hem artış hem de azalış ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda 16-23 ay arasında olan 10.000 çocuğun 10'unda nöbet gözlenirken, 12-15 ay arasında olan 10.000 çocuk için yalnızca dört nöbet vakası kaydedilmiştir (Maglione ve ark., 2014; Rowhabi-Rahbar ve ark., 2013). Bu durum aşı ile ilişkilendirilmiş olup; kızamık aşısı 12 ila 15 aylıkken uygulandığından nöbet riskini düşürmüş olabileceği bildirilmiştir (Rowhabi-Rahbar ve ark., 2013). İnfluenza aşısı ve modern boğmaca aşısı sonrasında nöbet riskinin oldukça azaldığı da kaydedilmiştir (Stafstrom, & Carmant, 2015).

FK geçiren çocukların yalnızca üçte biri tekrar FK geçirmektedir ve FK' da yaş en önemli faktördür. Birinci dereceden bir akrabada ve ailede ateşli nöbet öyküsü, artan tekrarlama riski ile ilişkilidir (Berg et al., 1997). Çocukluk çağında tekrarlayan FK'da, eğer ilk gerçekleşen FK uzun sürmüşse diğer FK'lar daha da uzama eğilimindedir (Berg, & Shinnar, 1996).

### **2.3. Febril Konvülsiyon ile Epilepsi İlişkisi**

FK, çocuğun gelecekteki epilepsi riski konusunda belirleyici olan bir nöbet türüdür bu yüzden aralarındaki ilişki önemlidir. Basit ateşli nöbetleri olan çocukların epilepsiye dönme riski genel popülasyonda ilk nöbet için yaklaşık %0,5'lik insidansa sahipken, sonraki nöbetin epilepsiye dönme riski daha yüksektir ve %1 olarak bildirilmiştir (Verity, & Golding, 1991). Karmaşık ateşli nöbetleri olan çocuklarda epilepsi gelişme riski yaklaşık %4-6 arasında değişmektedir ve karmaşık nöbetlerin de sayısına bağlı olarak bu risk artmaktadır (Berg ve ark., 1997).

Epilepsi gelişimi için diğer risk faktörleri arasında nöbetten önce daha kısa ateş süresi (<1 saat), bir yaşından önce ateşli nöbetlerin başlaması yer alır. 1- 3 yaşından

sonra çoklu ateşli nöbet atakları, altta yatan nörogelişimsel anormallik, pozitif aile öyküsü ve EEG'de saptanan epileptiform deşarjlar da bu risk için önemli bulgulardır (Berg ve ark., 1997).

Yapılan farklı çalışmalar, FK'dan sonra epilepsinin ortaya çıkış riskinin kesin olarak bilinemediğini göstermiştir. Aynı zamanda FK'nın çocuklukta epilepsi için en yaygın bilinen öncül olduğu da kabul edilmiştir. İlk FK'yı takiben, çocukların %2-4 kadarı en az bir kez herhangi bir uyaran tarafından tetiklenmemiş nöbet geçirmektedirler. Hatta farklı popülasyon çalışmalarında bu nöbet geçirme riski dört katına kadar çıkmaktadır (Annegers, Hauser, Shirts, & Kurland, 1987) ve dahası herhangi bir uyaran tarafından tetiklenmemiş nöbet geçiren çocukların çoğunda da sonradan epilepsi gelişmektedir. Farklı bir açıdan bakıldığında, ateşli nöbetleri olan çocukların %13 ila 19'unun daha önce bir veya daha fazla FK geçirmiş olacaktır (Camfield, Camfield, Gordon, & Dooley, 1994).

FK'yı takiben epilepsi gelişme riskini arttıran faktörler arasında en yaygın görülen sebep ailede epilepsi öyküsü bulunması, yani genetik nedenlerdir. Bunun yanında birçok karmaşık mekanizma ve erken başlangıçlı nörogelişimsel anormalliklerin varlığı da en çok rastlanan nedenlerdendir (Annegers ve ark., 1987). Bu faktörler, tekrarlayan FK ile ilişkili risk faktörlerinden farklıdır ve dolayısıyla FK'nın provoke edilmemiş nöbetlerden farklı olduğu argümanını desteklemektedir (Berg, Shinnar, Levy, & Testa, 1999).

Bu bulgular ışığında, tüm epilepsi türleri ve ateşli nöbetler dâhil olmak üzere ilgili genlerin belirlenmesinde, FK'yı takiben epilepsi riskini değerlendirmedeki yaklaşım meydana gelen epilepsi türü ile ilişkilidir (Singh, Scheffer, Crossland, & Berkovic, 1999). Bu ilişkiye göre epilepsi türü ikiye ayrılmaktadır: güçlü ancak karmaşık bir genetik temele sahip olduğu bilinen idiopatik jeneralize epilepsiler ve şu anda kesin, ancak daha zayıf bir genetik temele sahip olduğu düşünülen fokal epilepsiler (mesial temporal lob epilepsisi gibi). Geriye dönük çalışmalarda özellikle de mesial temporal lob epilepsisinin uzun süreli ve fokal FK ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Trinka ve ark., 2002). Spesifik olarak epilepsi türleri ve nedenleri üzerinde çok büyük bir bilgi açığı bulunmaktadır, mekanizmaları karmaşıktır. Konu ile ilgili çalışmalar yapılmalıdır.



Epilepsiye yol açabilen genetik sebepler arasında, en çok sodyum kanalındaki değişiklikler ve SCN2A genlerindeki yanlış mutasyonların çocukları şiddetli ateşli nöbetlere yatkın hale getirebileceğini göstermektedir ki bu da genellikle FK'ların ilk başlangıcıdır. FK ile eksitatör veya inhibe edici mediatörler vasıtasıyla genellikle ilk olarak mesial temporal bölgede bulunan ve kolay uyarılabilen nöronlar aktive hale gelir, bu mekanizma ile başlayan ateşli nöbetler epilepsiye yol açabilir. Aralarındaki karmaşık ilişki hala aydınlatılmayı beklemektedir (Scott, 2014). Ateşli nöbetler, gelişen beyinde substantia alba'nın hacminde azalmalara, buna bağlı olarak da beyin nöroplastisitesinde bozulmaya neden olabilir (Pujar ve ark., 2017).

İnsanlarda ve hayvan modellerinde konu ile ilgili birçok çalışma yürütülmüş, çoğunlukla kısa ateşli nöbetlerin sonuçlarının kalıcı olmadığı bildirilmiştir. Uzamış ateşli nöbetlerde ise ateşli durumların epilepsiye yol açıp açmadığını anlamak daha karmaşıktır, bu konuda yeterli olmayan verilerden dolayı hiçbir zaman kesin çıkarımlar yapılamasa da yol açtığına dair çok bulgu elde edilmiştir. Geriye dönük olarak yapılmış çalışmalarda, epidemiyolojik değerlendirmeler epilepsi patolojisi için çok az kanıt sağlamıştır. Ancak daha uzun zaman ölçeklerini inceleyen çalışmalar, nöbetlerin epilepsi gelişimi için artan bir olasılık olduğunu göstermiş ve epilepsi ön bulgusu olarak değerlendirilmişlerdir. Bu bulgular zamanla daha geçerli hale gelmiştir (Dieterich ve ark., 1985; Gastaut ve ark., 1986; Wirrell ve ark., 1996; Wolf, & Inoue, 1984). Bazı geriye dönük analizler, karmaşık ve özellikle uzun süreli ateşli nöbet öyküsünün temporal lob epilepsisine dönüştüğüne dair neredeyse kesin kanıtlar bildirmişlerdir (Cendes ve ark., 1993; Theodore ve ark., 1999). Eş zamanlı video-EEG kayıtları ile yapılan bir çalışma ateşli nöbetlerin, deneye dâhil edilen hayvanların ~%30'unda epilepsiye yol açtığını göstermiştir. Uzun süreli ateşli nöbetlere maruz kalan bu hayvanların %15'inde iktal bulgular arası epileptik deşarjlar da kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, uzun süreli ateşli nöbetlerin epilepsiye neden olduğunu ve aralarındaki ilişkinin ne kadar önemli olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (Dubé ve ark., 2006).

Yürütülen birçok çalışmada ateşli nöbetlerin gelişen beyinde geçici nöron hasarına yol açtığı saptandı, fakat nöron hasarı gerçekleşmesine rağmen bu nöronların tam olarak da kaybolmadığı görüldü. Bununla birlikte 60 dakika süren nöbetlerden sonra bile akut bir apoptoz gözlenmedi. Bu durum farklı bir çalışma konusu olma

potansiyelini göstermektedir (Toth, Yan, Haftaoglou, Ribam, & Baram, 1998). Bir başka çalışmada, bu nöbetlerden sonra nörogenez de gözlenmedi (Lemmens, Lubbers, Schinjs, Beuls, & Hooglnad, 2005). Nöbetler sonucunda moleküler ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmiştir, bunlardan en çarpıcı olan bulgu hippocampus'un çevresinden gelen uyarılara karşı çabuk aktive hale gelebilir durumda olmasıdır (Dubé ve ark., 2006). Kanemura ve ark. 'nın (2012) çalışmasında ise ateşli olarak geçirilen sürenin sebepsiz nöbet riskini arttırdığı görülmektedir. Bazı çalışmalarda ateş süresi ve en yüksek ateş derecesinin sonraki nöbet ile hiçbir ilişkisi olmadığı da belirtilmiştir (Hwang, Kang, Park, Han, & Kim, 2015). Tüm bu veriler birleştirildiğinde en çok karşılaştığımız bulgular, kalıcı ateşli nöbetlerin özellikle hippocampus hasarı ile ilişkili olduğu ve bunun da temporal lob epilepsisine dönüşebildiğidir (Nordli ve ark., 2012). Lee, Byeon, Kim, Eun, & Eun'un (2016) yapmış oldukları uzun süreli çalışmaya göre ateş ve nöbet süresi daha sonra ortaya çıkan, tekrarlayan, tetiklenmemiş nöbetler ile ilişkili değildi. Nöbet başlangıcından sonraki ilk iki yıl içinde kısa, tekrarlayan ve sık ateşli nöbetler, daha sonraki yıllarda ortaya çıkan epilepsi ile ilişkiliydi.

Ateşin, özellikle de genetik faktörlere bağlı olarak epilepsi potansiyeli olan hastalarda, nöbetin ilk ortaya çıkışı için provokatif bir faktör olabileceğini varsayıyoruz. Ateşli nöbetlerin araştırılmasında EEG'nin rolü de oldukça tartışmalıdır. Bununla birlikte son çalışmalarda, sivri uçlar, keskin dalgalar veya sivri dalga kompleksleri gibi EEG paroksizmal deşarjlarının lokalizasyonlarının, ilk epilepsi vakasından sonra epilepsi nöbetlerinin tekrarlayıp tekrarlamayacağına dair öngörücü bulgular verdiği bildirilmiştir (Kanemura ve ark., 2012).

Sonuç olarak FK ve epilepsinin patofizyolojisi ve aralarındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Biz de çalışmamızda aralarındaki ilişkiye dair bazı anatomik yapıları temel alan veriler sunmayı amaçlamaktayız. Böylece elde edeceğimiz veriler bu karmaşık ilişkiye dair bir miktar da olsa ışık tutabilir.

## 2.4. Anatomik Yapılar

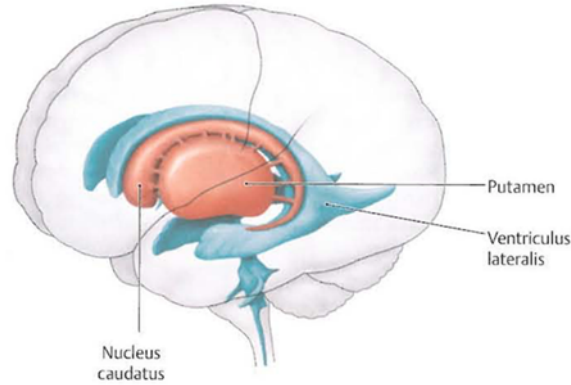
### 2.4.1. Nuclei Basale

Bu terim genel olarak, telencephalon'un derininde ve substantia alba'nın da içerisinde konumlanmış bir grup gri cevheri tanımlamak için kullanılır. Nuclei basale kabaca, thalamus ile centrum semiovale'nin arasındadır.

Geleneksel anatomik sınıflandırmaya göre nuclei basale; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum ve claustrum yapılarından oluşmaktadır.

Yapıların fonksiyonel özellikleri ve lezyonlarında meydana gelen klinik tablolara göre fonksiyonel bir sınıflandırma da yapılmıştır. Fonksiyonel sınıflandırmaya göre nuclei basale; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus ve substantia nigra (bazı kaynaklarda nucleus accumbens de dâhil edilir) anatomik yapılarından oluşmaktadır.

Bunlara ek olarak bazı anatomik yapıların birlikte isimlendirilmesi yapılmıştır. Nucleus caudatus, putamen, globus pallidus yapıları birlikte corpus striatum; putamen ve globus pallidus yapıları birlikte nucleus lentiformis; nucleus caudatus ve putamen yapıları birlikte neostriatum olarak tanımlanır.



Şekil 1. Nucleus caudatus ve putamen'den oluşan neostriatum (Schuenke, Schulte, & Schumacher, 2010'dan uyarlanmıştır)

Nuclei basale motor hareketlerin koordinasyonunu ve düzenini sağlamaktadır. İşlevleri içerisinde istemli motor kontrol, rutin kazanılan davranışların mekanizmasında rol oynama, alışkanlıkların otomatik kontrolü, mental ve ruhsal durumun düzenlenmesi ve planlanmış kaba hareketlerin kontrolü yer almaktadır.

Nuclei basaleye ait yapılardan, çalışmamıza dâhil ettiklerimizin anatomi ve fizyolojisine değineceğiz.

#### **2.4.1.1. Nucleus Caudatus:**

Ventriculus lateralis'in pars centralis'inin tabanında, thalamus'un dış yanında ve ventriculus lateralis'in dış duvarında yer alır, "C" harfine benzetilmektedir. Nuclei basale içerisindeki en geniş gri cevher kitlesidir. Morfolojik olarak caput, corpus ve cauda olarak üç bölümde incelenir.

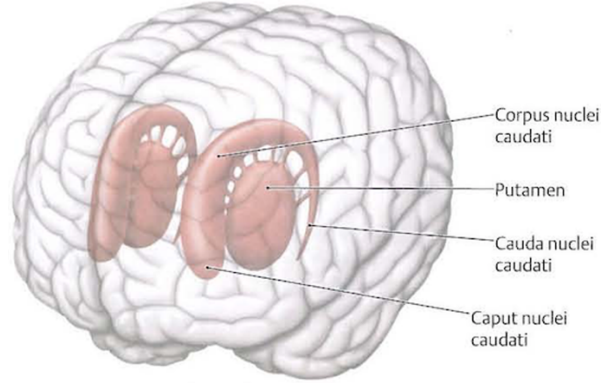
Caput nuclei caudati, nucleus caudatus'un en öndeki bölümüdür; bu başlangıcı oluşturan bölüm foramen interventriculare'nin hemen önünde konumlanmıştır ve cornu anterius ventriculus lateralis'in dış duvarını da oluşturur. En ön ucu ise putamen'le devam etmektedir.

Corpus nuclei caudati; pars centralis ventriculus lateralis'in tabanını oluşturur, putamen ile devam etmektedir. Sulcus terminalis ile corpus nuclei caudati'den ayrılır; sulcus terminalis'in içerisinde stria terminalis ve daha derininde v. thalamostriata bulunur.

Cauda nuclei caudati; ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun tavanından ve nucleus caudatus'un, thalamus'la olan hizasının arka tarafından başlayarak aşağı ve öne doğru kıvrılan ince bir bölümdür, nokta şeklinde corpus amygdaloideum'da sonlanır.

Nucleus caudatus ile putamen arasında uzanan gri cevher arasından, bir beyaz cevher olan capsula interna geçmektedir, böylece bu bölgede çizgili bir görünüm ortaya çıkar. Histolojik ve fonksiyonel olarak benzer özellikleri olan nucleus caudatus ve putamen'in ikisini birlikte tanımlayabilmek için ortaya çıkan görünüm sebebi ile de Latince'de 'çizgili' anlamına gelen 'striatum' adı verilir.

Nucleus caudatus ve putamen'in afferent ve efferent liflerinin bağlantıda olduğu yapılar benzerdir, bu yüzden fonksiyonel olarak da benzer özelliklere sahip oldukları belirtilir. Afferent lifler yoğunluklu olarak, cortex cerebri'nin üst bölümlerinden, nuclei intralaminares thalami, substantia nigra pars compacta, nucleus basalis lateralis amygdalae'den bölgeye ulaşmaktadır. Efferent lifler ise globus medialis ile substantia nigra'nın pars reticularis'i ve pars compacta'sına uzanırlar.



Şekil 2. Nucleus caudatus bölümleri  
(Schuenke ve ark., 2010'dan uyarlanmıştır)

Putamen'in dış yan kısmında bulunan beyaz cevher kitlesine capsula externa denir, capsula externa'nın da dış yan kısmında claustrum adı verilen gri cevher kitlesi yer almaktadır. Claustrum, tam olarak putamen ve insula arasında kalmaktadır (Arıncı, & Elhan, 2001; Taner, 2004; Erzurumlu, Şengül, & Ulupınar, 2019; Snell, 2011).

#### 2.4.1.2 Globus Pallidus

Globus pallidus, putamen'in iç bölgesinde yer alır, putamen'den daha kısa ve dar yapıdadır. Globus pallidus ile putamen arasında lamina medullaris externa denilen miyelinli aksonlardan oluşan beyaz cevher bölgesi bulunmaktadır; bu beyaz cevher sayesinde iki yapı morfolojik olarak kolaylıkla ayırt edilebilir.

Globus pallidus yapısı da kendi içinde, miyelinli aksonlar olan, lamina medullaris medialis ile iki segmente ayrılır; dıştaki bölümü globus pallidus lateralis, içteki bölümü ise globus pallidus medialis olarak isimlendirilir.

Neostriatum, nucleus subthalamicus ve pars compacta substantia nigra'dan globus pallidus'a birçok afferent lif uzanmaktadır. Globus pallidus'dan kaynaklanan efferent lifler ansa lenticularis, fasciculus lenticularis, fasciculus thalamicus ve fasciculus subthalamicus olarak dört farklı demete ayrılarak diğer anatomik yapılara ulaşmaktadır. Ansa lenticularis, globus pallidus'un iç yan bölgesinden başlayarak Forel'in H sahasına ulaşır. Fasciculus lenticularis de ansa lenticularis ile aynı yolu izleyerek Forel'in H sahasına ulaşır bu bölgede ansa lenticularis demetine katılır ve thalamus'un nucleus ventralis anterior'unda sonlanan bu demetle birlikte fasciculus thalamicus adını alırlar. Oluşan bu demete de Forel'in H1 sahası denir ve bu sahaya cerebellum, substantia nigra ve nucleus ruber'den de lifler gelir; bunlar hareketin koordinasyonunda rol oynayan yapılardır. Thalamus'a ulaşmadan önce hepsi bu

fasikülde birleşirler. Fasciculus subthalamicus ise globus lateralis'ten başlayıp nucleus subthalamicus'a ulaşan, oradan da globus pallidus lateralis ve medialis'e giden liflerden oluşur (Arıncı, & Elhan, 2001; Taner, 2004; Erzurumlu, Şengül, & Ulupınar, 2019; Snell, 2011).

#### **2.4.1.3. Corpus Amygdaloideum**

Corpus amygdaloideum bazı kaynaklar tarafından konumu açısından nuclei basale konusu içerisine dâhil edilirken, bazı kaynaklarda da fonksiyonları açısından limbik sistem yapıları içerisine katılır. Çalışmamızda, morfolojik konum itibari ile değerlendireceğiz.

Cornu inferius ventriculus lateralis'in ön kısmının üst iç bölgesinde konumlanan, şekil yapısı bademe benzeyen bir gri cevher topluluğudur. Stria terminalis, corpus amygdaloideum'u area septalis ve hypothalamus'un ön kısmına bağlar. Bir lif stria terminalis'den ayrılıp commissura anterior'dan geçer ve karşı tarafın corpus amygdaloideum'una ulaşır. Corpus amygdaloideum'un dorsomedial kısmı koku yolları, ventromedial kısmı limbik sistem ile bağlantılıdır.

Corpus amygdaloideum; görsel, işitsel, somatosensoriyel, koku, tat ile ilişkili farklı duyu alanlar, assosiasyon alanları; nuclei raphe ve locus coeruleus'daki monoaminerjik nöronlar, nuclei mediales ve dorsales thalami gibi birçok yapı ile karşılıklı bağlantılar içerisindedir. Bulbus olfactorius, nuclei dorsalis nervi vagi, nucleus solitarius gibi yapılardan da doğrudan ya da dolaylı yollarla bilgi akışı bu yapıya ulaşmaktadır.

Duyguların oluşmasının başladığı sürecin ve ortaya çıktığı bölgenin cerebral cortex, duyguların dışı vurumunun gerçekleştiği yerin ise corpus amygdaloideum olduğu genel bir görüşle kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalarda corpus amygdaloideum'un uyarılması saldırganlık ve mutluluk arasında değişen geniş bir yelpazede duygusal algılar ve otonom cevaplara etki etmiştir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda, corpus amygdaloideum çıkarıldığında maymunlar saldırgan özelliklerini yitirmiş daha sakin ve eğitilebilir hale gelmiştir. Bu çalışmalarda edinilen bilgiden, corpus amygdaloideum'un hangi duygularla ilişkili olduğu karmaşık görünse de en çok öfke ile yakın ilişkisi olduğu varsayılmaktadır. Hatta bu işlem toplumda çok fazla saldırgan davranış gösteren kişilerde de uygulanmış, işlemde sonra bu kişilerde daha sakin tavırlar gözlenmiş, daha iyi tutum ve davranışlar sergilemeye başlamışlardır.

Başka bir çalışmada ise tedaviye dirençli epilepsi atakları olan vakalarda, eğer lezyon corpus amygdaloideum bölgesini de içeriyorsa kişide saldırgan ve patlayıcı tarzdeki davranışlarında ve hiperaktivitesinde azalma görülmüş, bunun yanı sıra normale göre durgunlaşma ortaya çıktığı da gözlenmiştir. Bu bölgede tümör saptanan kişilerde çok küçük olaylarda bile öfke patlamaları, duygusal kontrol kaybı meydana gelmiştir.

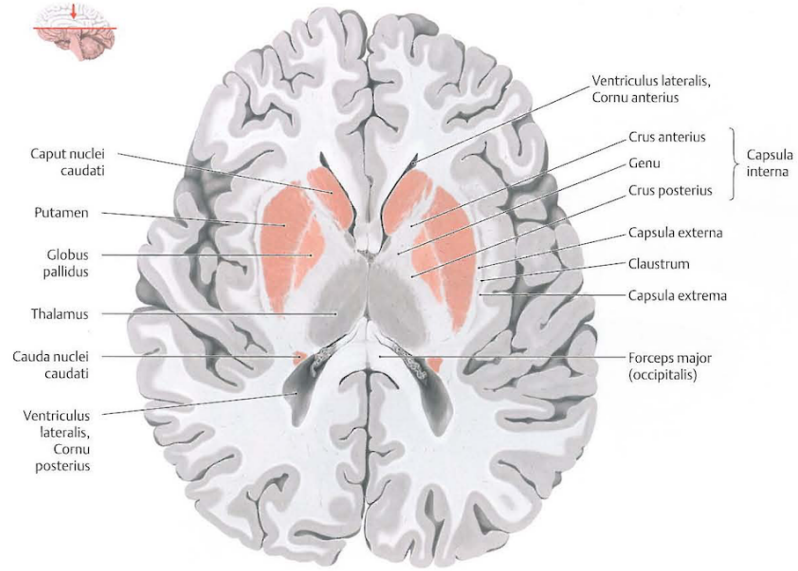
Corpus amygdaloideum, tecrübe ile elde edilmiş davranışlara göre sempatik ve parasempatik cevapların ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir. Yaşanılan olay ve duruma göre kalp ritmi ve solunum artışı gibi fizyolojik değişimler ortaya çıkabilir, bu sürecin oluşmasında corpus amygdaloideum'un cerebral cortex ve hypothalamus ilişkisi etkili bir biçimde rol oynamaktadır (Arıncı, & Elhan, 2001; Taner, 2004; Erzurumlu, Şengül, & Ulupınar, 2019; Snell, 2011).

#### **2.4.1.4. Nucleus Accumbens**

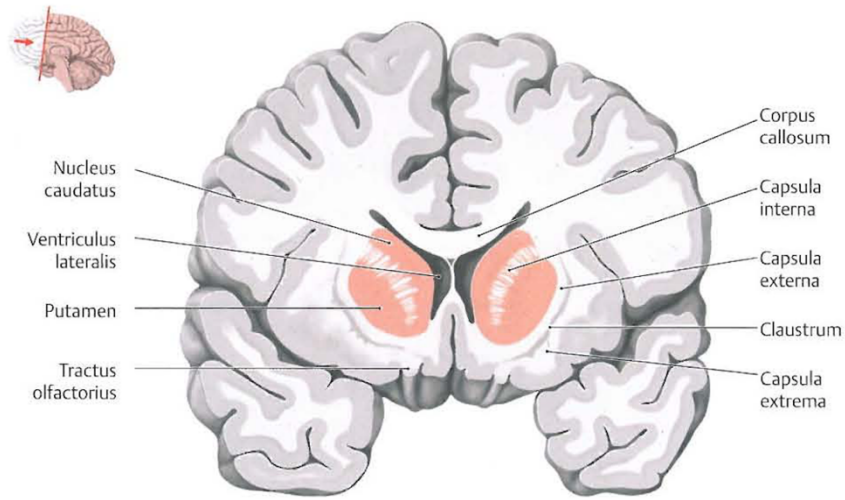
Nucleus accumbens; commissura anterior'un önünde konumlanmış, orta hatta paralel olarak uzanan, rostrum corporis callosi'nin altında yer alan, kabaca yuvarlak şekilli gri cevher topluluğudur (Neto, Oliveira, Correia, & Ferreira, 2008). Nucleus accumbens, fizyolojik olarak değerlendirildiğinde iki kısma ayrılır. Dış yan bölgesi daha çok limbik sistemle yakın ilişkili iken, iç yan kısmı ekstrapiramidal motor sistemle yakın ilişki içerisindedir (Neto ve ark., 2008; Voorn, Brady, Schotte, Berendse, & Richfield, 1994). Nucleus accumbens'den corpus amygdaloideum, hippocampus, thalamus, cortex prefrontalis ve substantia nigra bölgelerine GABAerjik türde efferent lifler; pallium ventralis, nucleus subthalamicus, hypothalamus'a da afferent lifler uzanmaktadır. Nucleus accumbens'in dış yan kısımlarından, iç yan kısımdan farklı olarak hypothalamus'un dış yan parçasına ve corpus amygdaloideum'un geniş bir alanına efferent lifler uzanmaktadır, yani oldukça yakın ilişki içerisindedirler (van Kuyck ve ark., 2007).

Çalışmalarda, nucleus accumbens'in çeşitli bilişsel, duygusal ve psikomotor işlevlerde de rol oynadığı görülmüştür. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, depresyon, şizofreni, obsesif-kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda da önemli fonksiyonlar üstlendiği bildirilmiştir. Fakat bu bağlantılar oldukça karmaşıktır ve net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Nucleus accumbens fonksiyonu üzerine gerçekleştirilen çok sayıdaki çalışma çekirdeğin teşvik ve ödül davranışlarının yanı sıra, öğrenme, dürtü kontrolü, risk alma davranışı,

beslenme davranışı, seksüel motivasyon ve bağımlılıkta önemli rol üstlendiğine ilişkin deliller ortaya koymaktadır (van Kuyck ve ark., 2007).



Şekil 3. Nuclei basale (beynin corpus striatum düzeyindeki horizontal kesiti) (Schuenke ve ark., 2010'dan uyarlanmıştır)



Şekil 4. Nuclei basale (beynin tractus olfactorius düzeyindeki frontal kesiti) (Schuenke ve ark., 2010'dan uyarlanmıştır)



#### 2.4.2. Nuclei Basale Motor Bağlantıları

Nuclei basale; hareketin başlatılmasında, hızının ve büyüklüğünün ayarlanmasında, yürüme, bisiklete binme gibi motor davranışların, ardışık hareketlerin otomatik bir şekilde uygulanmasında, kas tonusunun ayarlanmasında rol oynamaktadır. Cerebral cortex ve nuclei intralaminare thalami'den kaynaklanan afferent liflerin çoğunluğu globus pallidus ve putamen'e ulaşmaktadır ki bu iki yapı en çok uyarı alan nuclei basale bölümleridir. Cerebral cortex kaynaklı afferent lifler duyu, assosiasyon ve limbik bölgelerden gelir ve her bir lif neostriatum' da bulunan özel bölgelerine ulaşır. Kısaca diyebiliriz ki, özellikle globus pallidus ve putamen karşılıklı olarak cerebral cortex ve thalamus ile yakın ilişki içerisindedir.

Neostriatum'daki nöronlar genellikle aktif halde bulunmalarına rağmen globus pallidus'un bir grup nöronunda sürekli bir aktivite gözlemlenmektedir. Cortex cerebri ile yakın ilişkileri düşünüldüğünde bu aktivite cortex cerebri kaynaklı olarak kabul edilmiştir. Bilinçli bir hareket başlatılmak istendiğinde cerebral cortex'deki nöronlar alt motor nöronlara uyarı gönderir, bu uyarılar nuclei basale'yi de aktif hale getirmektedir. Böylece nuclei basale'deki cerebral cortex'le ilişkili bölgeler, işlev ile alakalı cortex cerebri'ye ait özel alanlardan bilgileri alarak ve işleyerek hareketin hız, büyüklük gibi ince fonksiyonlarını ayarlamaktadırlar.

Neostriatum'a ait efferent lifler; globus pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticularis'ine ulaşır genellikle burada sinaps yaptıktan sonra thalamus'a ait nuclei ventrales laterales, nucleus ventralis anterior, nucleus mediodorsalis, nucleus centromedianus'a devam ederler. Thalamus'un çekirdeklerinden başlayan eksitator fonksiyon gösteren efferent lifler de cortex cerebri'ye ulaşarak, burada bulunan hareketin oluşumu ile ilgili motor, premotor ve prefrontal bölgelerinde sonlanır ve bu bölgelerdeki nöronların aktif hale geçmesini sağlarlar. Bu şekilde, cortex cerebri'den başlayıp, nuclei basale ve thalamus'da nöron değiştirdikten sonra tekrar cortex cerebri'ye geri dönen ve putamen'in de önemli etkilerinin olduğu varsayılan yapıya sensorimotor ileti döngüsü adı verilir.

Putamen ile thalamus arasındaki bağlantı iki farklı yoldan oluşmaktadır; ilki sadece globus pallidus medialis'den kaynaklanan direkt yol, ikincisi ise sırasıyla liflerin globus pallidus lateralis, nucleus subthalamicus, globus pallidus medialis'ten thalamus'a yol aldığı indirekt yoldur.

Direkt yolda; cortex cerebri'den putamen'e gelen lifler doğrudan globus pallidus medialis'e ulaşırlar, buradan thalamus'a, takiben cortex cerebri'ye geri dönerler, bu şekilde tam bir döngü tamamlanmış olur. İndirekt yolda ise; cortex cerebri'den gelen uyarılar önce globus pallidus lateralis'e, buradan da nucleus subthalamicus'a gelir, bu yolu izledikten sonra thalamus'dan da geçerek cortex cerebri'ye geri ulaşırlar. Direkt yolda thalamus aracılığı ile cortex cerebri'de ilgili işlevle alakalı olan motor alanlar uyarılır, böylece kas aktivitesi başlatılır ya da aktivite için uyarının artması sağlanabilir; indirekt yoldaki etkiler ise tam tersi olacak şekilde, cortex cerebri'de ilgili motor alanlardaki aktivitelerin azaltılması ile ilişkilidir.

Cortex cerebri'den neostriatum'a gelen lifler burada bulunan ve buradan pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticularis'ine efferent lif gönderen inhibitör nöronlar için uyarıcı etki sağlar. Bu şekilde de globus pallidus medialis ve substantia nigra'nın pars reticularis'inden thalamus'a giden lifler sayesinde thalamus'da bulunan nöronlar baskılanır. Thalamus'a efferent lif yollayan nöronlar inaktive olduğunda, globus pallidus ve substantia nigra'nın thalamus'daki baskılayıcı etkisi kalkar, bu da thalamus'un cortex cerebri'ye uyarı göndermesi ile sonuçlanır yani cortex cerebri'de ilgili bölgeler aktif hale gelmiştir. Neostriatum'dan globus pallidus'a giden ve buradan da thalamus'a varan liflerin ana kaynağı GABAerjik nöronlardır ve inhibe edici etkileri olan GABA salgırlarlar. Bu aynı zamanda putamen ve thalamus arasındaki direkt yoldur ve sonuç olarak cortex cerebri aktif hale geçer. Cortex cerebri'den neostriatum'a giden lifler ve thalamus'dan cortex cerebri'ye ulaşan lifler de aktivatör özelliklidir.

İndirekt bağlantıda ise cortex cerebri, globus pallidus lateralis'e uyarı göndererek bu kısmı aktif hale getirir. Globus pallidus lateralis'in bağlantıları da nucleus subthalamicus'a ulaşır. Buraya giden lifler, bu kısımdaki nöronları inhibe eder fakat globus pallidus lateralis'den gelen uyarı ile buraya gelen efferent liflerin inhibe edici etkisi ortadan kalkar; böylece nucleus subthalamicus aktif hale geçer ve globus pallidus medialis'e ve substantia nigra'nın pars reticularis'ine aktive edici uyarı gönderir. Globus pallidus ve substantia nigra'daki inhibitör nöronlardan kaynaklı efferent lifler öncelikle thalamus, thalamus'dan da cortex cerebri'ye ulaşan lifleri vasıtası ile bu kısımda aktivitede azalmaya sebep olurlar (Arıncı & Elhan, 2001; Taner, 2004; Erzurumlu, Şengül & Ulupınar 2019; Snell, 2011).

Çalışmamızda nuclei basale dışında, yaptığı bağlantılar sebebi ile thalamus'daki değişimleri incelemeyi amaçladık, thalamus kaynaklarda diencephalon içerisinde yer almaktadır.

## **2.5. Diencephalon**

Diencephalon'un ön sınırı foramen interventriculare'den başlar, capsula interna'nın crus posterius'u, nucleus caudatus'un cauda'sı ve stria terminalis arası olarak belirtilir. Arka sınırı ise commissura posterior'dur.

Diencephalon'un thalamus, hypothalamus, epithalamus, subthalamus ve metathalamus olmak üzere beş farklı bölümü bulunur, bu kısımlardan sadece thalamus'a değineceğiz.

### **2.5.1. Thalamus**

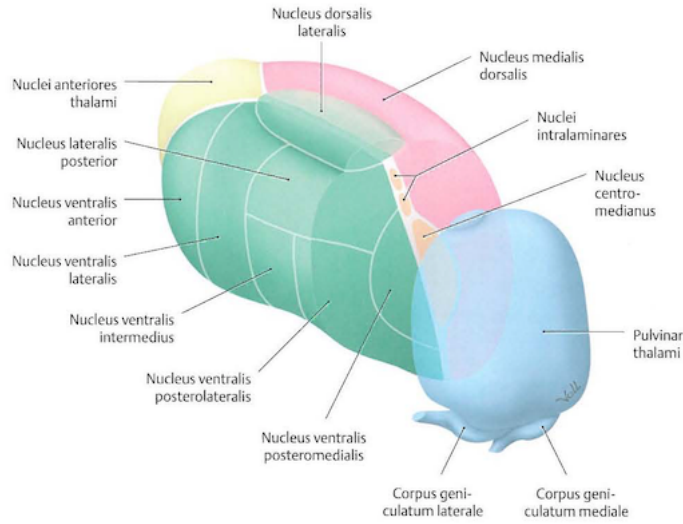
3x1,5x1,5 cm boyutlarında, ventriculus lateralis'i iki yandan sınırlayan gri cevher yapılarıdır. En önemli özelliği koku dışında tüm duyuşal uyarılar için nöron değıştirilen bir merkez olmasıdır. Öndeki uç kısmı daha dar, birbirine yakındır ve yakınında foramen interventriculare bulunur. Foramen interventriculare, ventriculus tertius ve ventriculus lateralis'leri birleştiren bir oluşumdur. Thalamus'un ön ucundaki çıkıntı tuberculum anterius thalami olarak isimlendirilirken, arka uçtaki çıkıntıya ise pulvinar thalami adı verilir. Bu yapı konum olarak iki tarafta da colliculus superior'un dış tarafında ve brachium colliculi superioris'in üzerindedir, corpus geniculatum laterale ise pulvinar'ın dış kısmının hemen altındadır.

Sulcus choroideus, thalamus'un üst yüzünün ortasından önden arkaya doğru ilerler, bu oluşun içerisinde plexus choroideus ventriculi lateralis uzanır. Thalamus'un üst yüzünün bu oluşun iç yanında kalan kısmını tela choroidea ventriculi tertii, dış kısmında kalan yeri ise ependim hücrelerinin meydana getirdiği lamina affixa kaplamıştır.

Nucleus caudatus ile thalamus arasında sulcus terminalis uzanmaktadır. Sulcus terminalis'de venae thalamostriata superior ve stria terminalis yer alır. Stria terminalis bir beyaz cevher şerididir. Bir diğer beyaz cevher kitlesi de stria medullaris thalami'dir ve thalamus'un üst yüzü ile iç yüzünü birbirinden ayırır. Thalamus'un alt yüzü önde hypothalamus, arkada ise mesencephalon'un tegmentum'u ile kaynaşmıştır. Thalamus'un mesencephalon'a komşu olan bölümüne, thalamus ventralis

(subthalamus) denir, iç yüzü 3. ventrikülün yan duvarının üst bölümünü oluşturur. Sağ ve sol thalamus, medial yüzden karşı tarafa doğru uzanan adhesio interthalamica adı verilen bir yapı ile birleşirler bu yapının içerisinde nöronlar ve aksonlar bulunmaktadır, fakat bu yapı sağ ve sol thalamus'u birbirine fonksiyonel olarak bağlayan bir oluşum değildir.

Thalamus'u sagittal planda ikiye bölen lamina medullaris interna, üst-ön kısmında iki yaprağa ayrılır. Böylece üst yarı veya ön yarıdan geçen horizontal veya ön yarıdan geçen frontal kesitlerde bu lamina'nın görünüşü 'Y' harfi şeklinde görülür ve kolayca ayırt edilebilir. Y'nin iç tarafında medial çekirdekler, dış yan kısmında ise lateral çekirdekler konumlanırken, Y'nin çatalları arasında anterior grup çekirdekler yer almaktadır (Arıncı & Elhan, 2001; Taner, 2004; Erzurumlu, Şengül & Ulupınar 2019; Snell, 2011).



Şekil 5. Thalamus çekirdekleri  
(Schuenke et al., 2010'dan uyarlanmıştır)

Nuclei anteriores thalami (Ön grup çekirdekler): Tuberculum anterius thalami, thalamus'un ön ucudur ve bunun arkasında üç grup çekirdek bulunur;

- 1) Nuc. anterodorsalis (nuc. anterosuperior)
- 2) Nuc. anteroventralis (nuc. anteroinferior)
- 3) Nuc. anteromedialis

Buraya uyarılar corpus mammillare'den fasciculus mamillothalamicus ve cortex cerebri'den fornix aracılığı ile ulaşır. Takiben crus anterius capsula interna'dan geçerek cortex'de gyrus cinguli'ye ulaşır. Bu grup çekirdekler hafızada çok etkili

olmalarının yanı sıra korku, heyecan, sevgi, hüzn gibi duyguların oluşmasında ve dikkatin düzenlenmesinde de rol oynarlar.

Nuclei mediales thalami (İç yan grup çekirdekler): Nucleus medialis dorsalis ve nucleus medialis ventralis olarak iki ana çekirdek grubu içerir.

1. Nucleus medialis dorsalis; pars parvocellularis lateralis, pars magnocellularis medialis, pars paralaminaris;

2. Nucleus medialis ventralis

Nucleus medialis dorsalis; koku ve limbik sistem ile yakından ilişkilidir. Bu çekirdekten başlayan ve pedunculus thalamicus inferior adı verilen lifler gyri orbitales'e uzanır. Bu lifler duygu ve algılarımız üzerinde rol oynamaktadırlar. Bu çekirdekler çeşitli duyu impulslarını toparlayarak birleştirebilir. Hafıza ve kişilikte de rol oynamaktadırlar. Nucleus medialis ventralis ise limbik sistemle yakından ilişkili olan çekirdek topluluğudur.

Lateral grup çekirdekler; bu çekirdek grubu, nuclei dorsalis thalami ve nuclei ventrales thalami olacak şekilde iki gruba ayrılır.

Nuclei dorsalis thalami:

1. Nucleus dorsalis anterior

2. Nucleus dorsalis posterior

Nuclei ventrales thalami: Üç farklı çekirdek grubu içerir;

1. Nucleus ventralis anterior

2. Nuclei ventralis lateralis

3. Nucleus ventralis posterior (nuclei ventrobasales)

a) Nucleus ventralis posterolateralis

b) Nucleus ventralis posteromedialis

Nucleus dorsalis anterior, limbik sistemle ilişkili iken, nucleus dorsalis posterior'un gyrus postcentralis'le yakın ilişkisi vardır.

Nucleus ventralis posterior; formatio reticularis, substantia nigra ve premotor cortex'e afferent lifler göndermektedir. Motor fonksiyonlarla bağlantılı olduğu kabul edilir. Nucleus ventralis lateralis bağlantıları nucleus ventralis posterior'a benzer ve motor fonksiyonlarla ilişkilidir.

Nucleus ventralis posterior, bu çekirdekler arasında fonksiyonları en açık şekilde bilinendir. Lemniscus medialis ve tractus spinothalamicus'dan gelen duyu

impulsları nucleus ventralis posterolateralis'de sinaps yaptıktan sonra gyrus postcentralis'e (Brodmann 3, 1, 2) gelir, duyu bilince bu şekilde iletilmektedir. Bu projeksiyon bir düzen içerisinde gerçekleşir. Boyun ve gövde kısımlarından taşınan duyu impulsları bu çekirdeğin iç yan, bel ve sakral kısımlardan gelenler de dış bölgelerine ulaşırlar.

Nucleus spinalis nervi trigemini baş ve boyun bölgesinden ağrı-ısı duyarını, nucleus principalis nervi trigemini baş ve boyun bölgesinden gelen dokunma ve basınç duyarını; nuclei tractus solitarii ise tat duyasunu taşımaktadır ve bu çekirdeklerden lifler nucleus ventralis posteromedialis'e gelir. Buradan da duyu ile ilgili olan uyarılar gyrus postcentralis'e (Brodmann 3, 2, 1) ve tat ile ilgili duyu da gyrus postcentralis'in en alt kısmındaki tat duyası ile ilgili bölüme (Brodmann 43) gider.

Thalamus'un diğer küçük çekirdekleri: Nuclei mediani thalami dört çekirdekten oluşmuştur:

Nucleus parataenialis

Nuclei paraventriculares

Nucleus reuniens

Nucleus rhomboidalis

Nuclei intralaminare thalami: Lamina medullaris medialis içerisinde yer alan bu grupta beş çekirdek bulunur:

Nucleus paracentralis

Nucleus centralis lateralis

Nucleus centralis medialis

Nucleus centromedianus

Nucleus parafascicularis

Tüm duyu, cerebral cortex'de bilince ulaşmadan önce thalamus'daki nöronlar ile sinaps yapar ama sadece koku duyası buraya uğramayarak sinaps yapmadan beyindeki koku bölgelerine gider. Thalamus; corpus striatum ve nuclei cerebellares ile bağlantı kurar ve motor hareketlerin düzenlenmesinde rol oynar. Limbik sistem bağlantıları ile de duyu durumu düzenlenmesinde rolü vardır. Tüm bu girdileri birleştirerek fazla entegrasyon isteyen fonksiyonların yerine getirilmesinde rol oynar (Arıncı & Elhan, 2001; Taner, 2004; Erzurumlu, Şengül & Ulupınar 2019; Snell, 2011).

## 2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Hacim Hesaplama

MRG ile çeşitli insan beyninin yapısal değerlendirilmesinde kullanılabilecek morfolojik analizler yapılabilmektedir; bunlardan bazıları voksel bazlı morfometri, kortikal kalınlık ölçümü ve doku analizi olarak sayılabilir.

MRG ile hacim hesaplama üç adımdan oluşmaktadır:

1. Doku sınıflaması: MRG intensitelerine göre MRG imajlarındaki voksellerin gri cevher, beyaz cevher, arka plan ve beyin-omurilik sıvısı olmak üzere sınıflara ayrılmasıdır.

2. Segmentasyon: Anatomik yapıların sınırları her üç boyutta olmak üzere manuel veya otomatize yöntemlerle belirlenerek sınırlarının işaretlenmesidir.

3. Hacim: Otomatik yazılımlar ile segmentasyon ile sınırları belirlenmiş olan anatomik yapıların hacimlerinin hesaplanması (Çelik, 2008).

Beyindeki yapıların hacmini doğru hesaplayabilmek anatomik sınırların iyi belirlenmesine bağlıdır. Bu da iyi çözünürlüklü MRG'ne bağlıdır. MR görüntü kalitesi ne kadar iyi ise veriler o kadar doğru olacaktır. MRG tarayıcıları genellikle 1,5 ya da 3 Tesla (T) olmaktadır. 3T sistemleri, dokular arası kontrastın çözünürlüğünü iyi bir şekilde sunsa da (yani gri madde, beyaz madde, beyin-omurilik sıvısı arasındaki sınırların artmış görselleştirilmesi), 1,5 T sistemleri ile de kaliteli hacim ölçümleri yapılabilmektedir.

Yapıların nöro-görüntülemesi için, en yaygın olarak T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve Proton Yoğunluğu gibi görüntülemelerde kullanılan birkaç MRG türü vardır. Görüntülerdeki farklılıklar, doku türleri arasındaki hidrojen çekirdeklerinin gevşeme özelliklerinden gelir. Sekans parametrelerinin nasıl programlandığına bağlı olarak, her sekans 2 boyutlu (2B) veya 3 boyutlu (3B) olabilir ve çoğu kantitatif teknik de 3B sekansları kullanır. T1 ağırlıklı görüntüleme gri cevher, beyaz cevher arasında büyük netlik sağlar. Bu sebeple akademik çalışmalarda en çok tercih edilen sekans 3 Boyutlu Tesla 1 (3B T1) 'dir. Bu sekans beyin-omurilik sıvısının artan sinyal yoğunluğu, gri cevher, beyaz cevher ve beyin-omurilik sıvısının sınırlarını birbirinden kolayca ayırdığından, anatomik yapılar da daha kolay ayırt edilebilmektedir.

MRG kantitatif yöntemlerini tanımlamanın en basit yolu, manuel veya otomatik yaklaşımlara göre sınıflandırmaktır. Manuel yöntemler büyük nöroanatomik sınırları belirlemede araştırmacı uzmanlığı gerektirirken, otomatikleştirilmiş

yöntemler bir uzman ihtiyacını büyük ölçüde ortadan kaldırır ve beyin morfolojisi hakkında bilgi elde etmek için bilgisayarlı tekniklere dayanır. Bazı yazılım paketleri, beyin şekli, boyutu gibi büyük farklılıkları düzeltmek için görüntüleri mekânsal olarak normalleştirerek standart bir stereotaksik sistem içerisine otomatik olarak yeniden hizalamaya izin verir. Manuel tekniklerde beyin bölgesini güvenilir işaretlerle işaretlemek gereklidir, buna göre istediğimiz parametrelerin sonucunu bulabiliriz. Manuel teknikte MR görüntüleri üzerinde beyin ya da beyin bölümlerinin hacmini hesaplamanın iki ana temeli vardır; nokta sayımı ve dilimleme. Bu yöntem stereoloji yöntemleri içerisinde sayılmaktadır. Bu çalışmalarda, beynin bir dizi paralel ve eşit mesafeli MR görüntüsü rastgele seçilir ve ilgi alanı, rastgele bir nokta ızgarasıyla üst üste bindirilerek ve ardından beynin içine düşen noktalar sayılarak, her bir görüntü üzerinde doğrudan tahmin yapılmaktadır (García-Fiñana, & Roberts, 2009).

Otomatik teknikler, yarı otomatik ve otomatik yöntemler olarak ayrılır. Genellikle yarı otomatik yöntemler, bazı anatomik yer işaretlerinin manuel olarak işaretlenmesini gerektirir; yer işaretlerinin konumuna ve görüntü yoğunluğu eşiklerine dayalı olarak ilgilenilen bölgenin otomatik olarak bölümlendirilmesi bunu izler. Otomatik yöntemler tamamen kullanıcıdan bağımsızdır ve beyin boyutunu çıkarmak ve parametreleri şekillendirmek için geometrik şablon eşleştirme yöntemlerini kullanabilir. Yarı otomatik ve otomatik tekniklerin birincil dezavantajı, üretilen anatomik özgüllük eksikliğidir. Manuel teknikler ise ayrıntılı nöroanatomisi bilgisine sahip deneyimli değerlendiriciler gerektirir, bu da tahmine yönelik güvenirliliği arttırabilir. Öte yandan, manuel tekniklerin emek yoğunluğu ve çok zaman harcama gibi dezavantajları vardır. Son on yılda MR görüntülerinin kullanıcıdan bağımsız normalizasyon, segmentasyon ve kortikal rekonstrüksiyonunu mümkün kılan bilgisayarlı otomatikleştirilmiş yazılımlar çoğalmıştır. Otomatik görüntü analizi prosedürlerinin geliştirilmesiyle ilgili çok sayıda rapor mevcuttur (Toga, & Mazziotta, 2002).

Görüntülerin analizi için de birçok yazılım paketi mevcuttur. Bu paketlerin çoğu, genellikle matematiksel değişikliklere dayalı olarak önceki sürümlerden geliştirilmiştir. Yazılım paketlerinin büyük çoğunluğu, paketleri geliştiren ev sahibi kurumların internet sitelerinden ücretsiz olarak indirilebilir. Manuel ölçümü destekleyen bazı programlar; ImageJ, Easymeasure, MRIcro, StereoInvestigator,



Analyze 11.0, EasyMeasure, StereoInvestigator ve Analyze, ImFusion Suite gibi programlardır. Tamamen web tabanlı olan programlara da volBrain ve MRIcloud örnek verilebilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24 Şubat 2021 tarihli 2021-4/18 numaralı kararı sonucu yapılmıştır (EK 1). Çalışmada, Bursa Uludağ Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvurmuş olan, Radyoloji Anabilim Dalı'na farklı sebeplerle kranial MRG için yönlendirilen 0-5 yaş grubu değerlendirildi. Bu değerlendirmelerin yapılabilmesi için dijital bir arşiv olan Picture Archiving and Communication System (PACS)'dan yararlanıldı. Sistem üzerinde, Ocak 2012- Ocak 2019 arasına ait, 8000 kişinin MRG kaydı incelendi. .

Çalışmada Bursa Uludağ Tıp Fakültesinde bulunan, 3 Tesla MR (Achieva 3.0 T TX; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) cihazı kullanılarak çekilen kranial görüntüler kullanıldı. Taramalar Centricity™ RIS-İ 6 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) programında gerçekleştirildi. Görüntüler Philips 3 Tesla MR (Achieva; Best, the Netherlands) ve 16 kanallı kafa koili kullanılarak elde edilen ince kesit 3B T1 'dir (TR [time to repeat]: 8100 msn, TE [time to echo]: 3.7msn, Flip angle 8 derece, kesit kalınlığı 1mm). Çalışmaya dâhil edilen hastaların 3B T1 görüntüleri Centricity™ RIS-İ 6 programı kullanılarak DICOM formatında elde edildi.

#### 3.1. Çalışma Grubu

Retrospektif çalışmada, 2012-2019 arasındaki rapor dosyalarında, ulaşılabilen görüntüler incelendi. Çalışma için, 0- 5 yaş aralığındaki epilepsi tanılı hastalar, febril konvülsiyon geçirmiş hastalar ve kontrol hastaları olarak üç farklı grup oluşturulacak şekilde görüntü taraması gerçekleştirildi. İlgili gruplara ait 3 boyutlu çekilmiş kranial görüntüler tarandı.

Gruplar için öncelikle üç boyutlu görüntü taraması gerçekleştirildikten sonra ilgili hastaların protokol numarası aracılığıyla hasta dosyaları Hastane Bilgi Sistemi (Hospital Information System, HIS) ile tarandı ve gruplara ait hasta dosyalarının bilgileri de gözden geçirildi. Epilepsi grubunda çalışmaya dâhil edilen hastaların çoğunluğunda idiyomatik ve idiyomatik jeneralize tip epilepsi tanısı olduğu saptandı. Fakat erken çocuklukta epilepsi tanısının kesin olarak konulmasının oldukça karmaşık bir süreç olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmamızda spesifik olarak epilepsinin türüne odaklanılmadı ve sonuçlarda bu bilgi göz önünde bulundurulmadı. Febril

konvülsiyon grubu hastaların en azından bir kere basit konvülsiyon geçirdiği ve epilepsi tanısı konulmadığı saptandı. Kontrol grubu içinse şüpheli nörodejeneratif hastalığı olanlar, intrakranial enfeksiyon geçirenler ve beyin görüntüleme tetkiklerinde patoloji şüphesi nedeniyle kranial MR'ları elde edilen ve MR sonucu pediatrik radyoloji departmanı tarafından normal olarak değerlendirilen hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların raporlarında 'normal sınırlarda kranial MR inceleme" olarak belirtilmiştir. Prematüre öyküsü bulunan ve prenatal öyküsüne ulaşamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Serebral veya serebellar patolojisi olanlar (kitle, kanama, ensefalopati, ensefalomalazi, hipomyelinizasyon, atrofi, tüberoskleroz, multiple sclerosis, dirençli epilepsi, medial temporal skleroz, vb) ve hareket artefaktı olanlar da dikkate alınıp, çalışma dışı tutuldu.

Sonuç olarak, tüm gruplar için toplamda 230 hastaya ait görüntü elde edildi. Değerlendirmeler önce 0-60. ay aralığında toplanmış olan görüntülerin sadece üç gruba ayrılması ile yapılmıştır. Epilepsi, febril konvülsiyon ve kontrol grupları arasında belirlenen anatomik yapılarda, morfolojik değişikliklerin olup olmadığını anlamak amacı ile istatistiksel analizler yapılmıştır.

Tablo 3. Gruplardaki toplam kişi sayısı

	Epilepsi	Febril Konvülsiyon	Kontrol
0-5 yaş	118	62	50

Sonraki aşamada ise hem yaşlara hem de cinsiyete göre istatistiksel karşılaştırmaların yapılması ve farklı yaş dönemleri ile cinsiyete göre belirlenen anatomik yapılarda anlamlı farklılıkların olup olmadığını da değerlendirilmesinin yapılması hedeflendi, buna yönelik bulgular elde edildi.

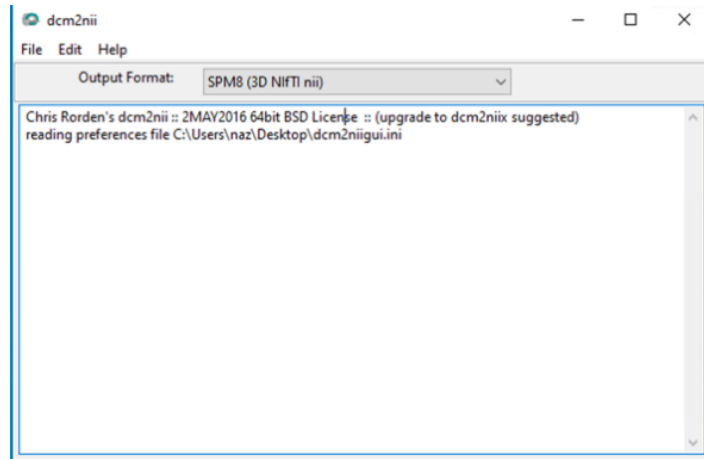
Tablo 4. Gruplardaki kişi sayısının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

	Epilepsi		Febril Konvülsiyon		Kontrol	
	Erkek Çocuk	Kız Çocuk	Erkek Çocuk	Kız Çocuk	Erkek Çocuk	Kız Çocuk
0-33. ay	34	26	13	17	22	12
33-60. ay	30	28	17	15	10	6

### 3.2. volBrain ile Hacim Ölçümü

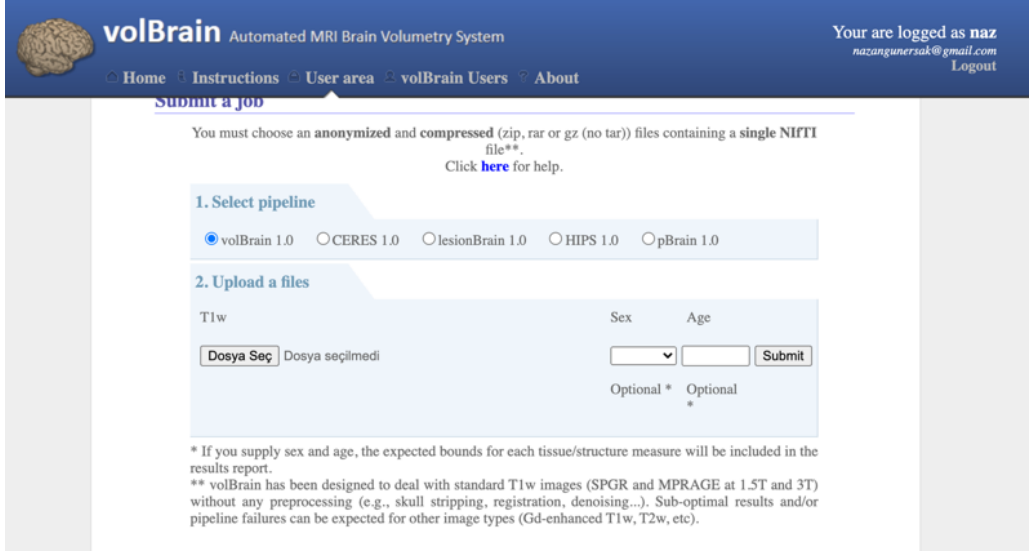
volBrain tam otomatik olarak çalışan çevrimiçi bir hacim ölçüm programıdır. Tüm dünyadaki araştırmacıların, yerel sitelerinde herhangi bir altyapıya ihtiyaç duymadan MRI verilerinden otomatik olarak hacimsel beyin bilgileri elde etmelerine yardımcı olmayı amaçlar. Dosya sisteme yüklenir ve bir süre sonra sonuçlar elde edilir. Kullanımı oldukça kolay ve hızlıdır ve bunlara ek olarak tamamen ücretsiz, herkese açık bir uygulamadır. Otomatik ölçüm yöntemleri hakkında çeşitli görüşler olsa da yapılan farklı çalışmalar volBrain ile yapılan ölçüm sonuçlarının elle yapılan sonuçlara oldukça yakın olduğunu göstermiştir (Manjon & Coupe, 2016). Freesurfer, FSL-FIRST ve volBrain yöntemleri ile nucleus caudatus ölçümleri yapılmış, bu şekilde volBrain ile hesaplanan hacimler ile manuel hesaplanan hacimler karşılaştırılmış volBrain ile hesaplanan hacimlerin manuel olarak hesaplanan hacimlere en yakın olduğu görülmüştür (Akudjedu, ve ark., 2018). volBrain ile nuclei basale yapılarının hacimleri hesaplanmış ve manuel ölçüm yöntemleri ile elde edilen sonuçlara oldukça yakın bulunmuştur (Karakoyun, 2018).

volBrain'de hesaplama yapabilmek için öncelikle DICOM formatında olan dosyaların Niftii formatına çevrilmesi gereklidir. Her bir hastaya ait 3B T1 dosyasında 150 civarı kesit bulunmaktadır. Önce dcm2nii programı açılır, buraya Niftii formatına çevrilmesi istenen dosya içerisinden bir adet dcm görüntüsü sürüklenir. Output kısmında SPM8 (3B NIFTI nii) seçilmelidir (Şekil 6). DCM2NII, DICOM görüntülerini istenen dosya içerisinde NIFTI formatına dönüştürür. volBrain programına bu şekilde dönüştürülen NIFTI görüntüsü eklenmelidir.



Şekil 6. dcm2nii programında SPM8 (3D NIFTI nii)

volBrain (Automated MRI Brain Volumetry System) sayfasına giriş yapılır, bu bölüme ulaşıldıktan sonra Register kısmından üye kaydı oluşturulur. Üye kaydı gerçekleştirildikten sonra mail adresi ve şifre ile birlikte giriş yapılır. Açılan volBrain sayfasında User area bölümüne ulaşılır.



volBrain Automated MRI Brain Volumetry System

Your are logged as naz  
nazangueraak@gmail.com  
Logout

Home Instructions User area volBrain Users About

Submit a job

You must choose an anonymized and compressed (zip, rar or gz (no tar)) files containing a single NIFTI file\*\*. Click [here](#) for help.

1. Select pipeline

volBrain 1.0  CERES 1.0  lesionBrain 1.0  HIPS 1.0  pBrain 1.0

2. Upload a files

T1w Sex Age

Dosya seçilmedi

Optional \* Optional \*

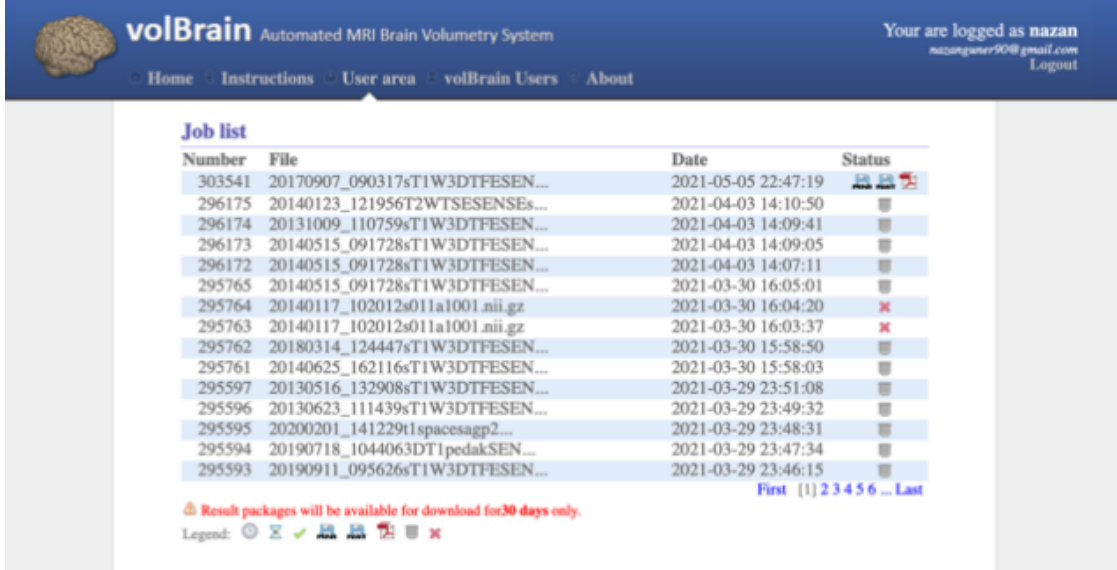
\* If you supply sex and age, the expected bounds for each tissue/structure measure will be included in the results report.  
\*\* volBrain has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPRAGE at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, denoising...). Sub-optimal results and/or pipeline failures can be expected for other image types (Gd-enhanced T1w, T2w, etc).

Şekil 7. volBrain – User area kısmı




















User area bölümünde ‘submit a job’ kısmı görüntüyü yükleyeceğimiz bölümdür. Buradaki (Şekil 7) ‘Select pipeline’ bölümünde yükleyeceğimiz görüntünün özelliklerine göre seçenekler sunulmuştur. Bunlardan volBrain1.0 seçeneği genel olarak beyindeki anatomik yapıların hacimlerini ölçerken; CERES 1.0 cerebellum, HIPS 1.0 ise hippocampus’deki yapıların ayrıntılarıyla hacimlerini ölçmektedir. lesionBrain 1.0; beyinde farklı lezyonlar bulunuyorsa, pBrain 1.0 ise Parkinson’lu hastaların beyin yapılarının hacimlerinin ölçülmesi için özelleştirilmiştir.

Çalışmamız için “volBrain 1.0” seçildi. “Upload a file” kısmından da dosya olarak istediğimiz dosyanın Niftii haline getirildiği görüntü seçilir. Buradan sonra cinsiyet ve yaş seçimi yapıldı. Sonunda da “Submit” e tıklayarak onaylanır. Genellikle 10 – 12 dakika içerisinde status kısmından sonuç dosyası otomatik olarak gelir. “volBrain Volumetry Report” pdf dosyası açıldığında ölçülen hacimlerin sonuçları cm<sup>3</sup> cinsinden alınır. “MNI space” dosyası tıkladığında indirilenler bölümüne








sıkıştırılmış dosya olarak iner. Dosya açıldığında “report\_job” dosyasında sonuçlar excel’de de görülebilir (Şekil 8).



**Job list**

Number	File	Date	Status
303541	20170907_090317sT1W3DTFESEN...	2021-05-05 22:47:19	  
296175	20140123_121956T2WTSESENSEs...	2021-04-03 14:10:50	
296174	20131009_110759sT1W3DTFESEN...	2021-04-03 14:09:41	
296173	20140515_091728sT1W3DTFESEN...	2021-04-03 14:09:05	
296172	20140515_091728sT1W3DTFESEN...	2021-04-03 14:07:11	
295765	20140515_091728sT1W3DTFESEN...	2021-03-30 16:05:01	
295764	20140117_102012s011a1001.nii.gz	2021-03-30 16:04:20	 
295763	20140117_102012s011a1001.nii.gz	2021-03-30 16:03:37	 
295762	20180314_124447sT1W3DTFESEN...	2021-03-30 15:58:50	
295761	20140625_162116sT1W3DTFESEN...	2021-03-30 15:58:03	
295597	20130516_132908sT1W3DTFESEN...	2021-03-29 23:51:08	
295596	20130623_111439sT1W3DTFESEN...	2021-03-29 23:49:32	
295595	20200201_141229t1spacesapp2...	2021-03-29 23:48:31	
295594	20190718_1044063DT1pedakSEN...	2021-03-29 23:47:34	
295593	20190911_095626sT1W3DTFESEN...	2021-03-29 23:46:15	

Result packages will be available for download for 30 days only.

Legend:       

Şekil 8. volBrain – Status kısmı

## volBrain Volumetry Report. version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job294600	Female	3	24-Mar-2021

Tissue type	Volume (cm <sup>3</sup> /%)	Image information
White Matter (WM)	363.45 (31.57%) [21.61, 37.38]	Orientation radiological
Grey Matter (GM)	704.19 (61.17%) [53.45, 66.32]	Scale factor 0.59
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	83.55 (7.26%) [5.48, 15.77]	SNR 57.99
Brain (WM + GM)	1067.63 (92.74%) [84.23, 94.52]	
Intracranial Cavity (IC)	1151.18 (100.00%)	

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym.(%)
<b>Cerebrum</b>	940.81 (81.73%) [73.36, 83.02]	472.13 (41.01%) [36.67, 41.57]	468.68 (40.71%) [36.63, 41.51]	0.7344 [-1.88, 2.26]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
609.71 (52.96%) [45.95, 56.94]	331.10 (28.76%) [19.88, 33.61]	305.82 (26.57%) [23.01, 28.52]	166.32 (14.45%) [9.88, 16.82]	303.90 (26.40%) [22.92, 28.44]	164.78 (14.31%) [9.98, 16.80]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym.(%)
<b>Cerebellum</b>	110.39 (9.59%) [8.15, 11.15]	53.99 (4.69%) [4.04, 5.55]	56.40 (4.90%) [4.09, 5.61]	-4.3651 [-5.80, 3.38]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
91.85 (7.98%) [6.41, 9.43]	18.55 (1.61%) [0.70, 2.76]	44.20 (3.84%) [3.15, 4.69]	9.79 (0.85%) [0.33, 1.43]	47.65 (4.14%) [3.24, 4.76]	8.75 (0.76%) [0.36, 1.34]

Brainstem	Total (cm <sup>3</sup> /%)
	16.44 (1.43%) [1.23, 1.85]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	2.39 (0.21%) [0.00, 2.41]	1.06 (0.09%) [0.00, 1.15]	1.33 (0.12%) [0.03, 1.32]	-22.9492 [-78.5837, 46.17]
Caudate	6.84 (0.59%) [0.48, 0.71]	3.41 (0.30%) [0.24, 0.36]	3.43 (0.30%) [0.24, 0.35]	-0.3991 [-8.8834, 11.30]
Putamen	8.58 (0.75%) [0.57, 0.81]	4.20 (0.37%) [0.28, 0.40]	4.38 (0.38%) [0.29, 0.41]	-4.0941 [-8.9813, 3.91]
Thalamus	11.77 (1.02%) [0.82, 1.06]	5.85 (0.51%) [0.41, 0.53]	5.92 (0.51%) [0.41, 0.53]	-1.2508 [-7.7933, 5.38]
Globus Pallidus	2.56 (0.22%) [0.14, 0.23]	1.29 (0.11%) [0.07, 0.11]	1.27 (0.11%) [0.07, 0.12]	1.4375 [-24.0195, 7.83]
Hippocampus	7.18 (0.62%) [0.42, 0.60]	3.68 (0.32%) [0.22, 0.31]	3.50 (0.30%) [0.20, 0.30]	4.9942 [-4.2060, 17.15]
Amygdala	1.48 (0.13%) [0.09, 0.15]	0.80 (0.07%) [0.05, 0.08]	0.68 (0.06%) [0.04, 0.07]	16.8135 [-9.1308, 25.50]
Accumbens	0.95 (0.08%) [0.04, 0.09]	0.46 (0.04%) [0.02, 0.04]	0.50 (0.04%) [0.02, 0.05]	-8.2090 [-43.1943, 12.41]

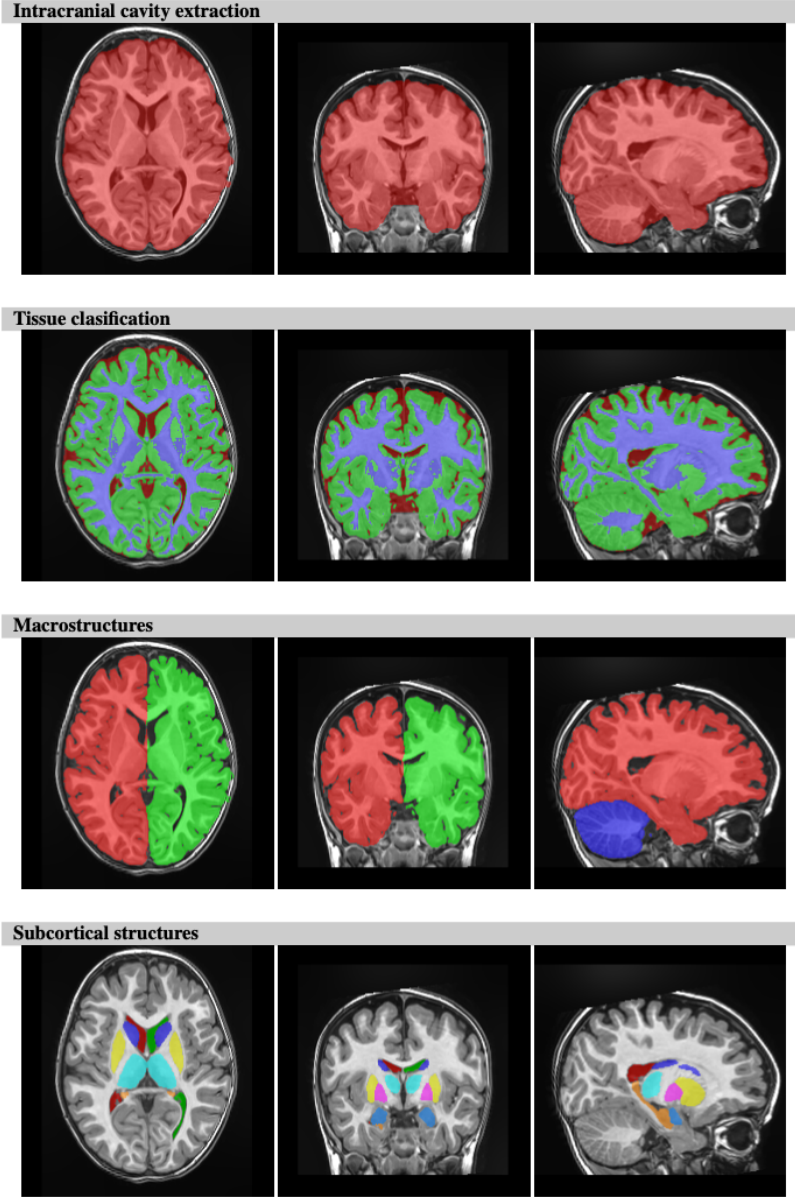
\*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm<sup>3</sup>) and in relative value (measured in relation to the ICV).

\*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

\*Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose.

\*Green and red values indicate that the volume is above or under the expected volume limits respectively.

Şekil 9. Kontrol grubuna ait “volBrain Volumetry Report”



*\*All the result images are located in the MNI space (neurological orientation, i.e. right is right).*

Şekil 10. Kontrol grubuna ait “volBrain Volumetry Report”



## volBrain Volumetry Report. version 1.0 release 04-03-2015

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job295761	Female	5	30-Mar-2021

Tissue type	Volume (cm <sup>3</sup> /%)	Image information
White Matter (WM)	332.21 (25.72%) [22.68, 38.21]	Orientation radiological
Grey Matter (GM)	810.87 (62.77%) [52.76, 65.43]	Scale factor 0.66
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	148.67 (11.51%) [5.39, 15.53]	SNR 28.89
Brain (WM + GM)	1143.08 (88.49%) [84.47, 94.61]	
Intracranial Cavity (IC)	1291.75 (100.00%)	

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym.(%)
<b>Cerebrum</b>	<b>1009.79 (78.17%)</b> [73.53, 83.04]	<b>501.97 (38.86%)</b> [36.76, 41.58]	<b>507.82 (39.31%)</b> [36.71, 41.52]	<b>-1.1578</b> [-1.85, 2.22]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
703.33 (54.45%) [45.31, 56.13]	306.46 (23.72%) [20.80, 34.33]	349.03 (27.02%) [22.68, 28.11]	152.95 (11.84%) [10.35, 17.19]	354.31 (27.43%) [22.60, 28.04]	153.51 (11.88%) [10.44, 17.16]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asym.(%)
<b>Cerebellum</b>	<b>117.31 (9.08%)</b> [8.23, 11.18]	<b>57.63 (4.46%)</b> [4.08, 5.57]	<b>59.68 (4.62%)</b> [4.13, 5.62]	<b>-3.5046</b> [-5.69, 3.36]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
103.17 (7.99%) [6.39, 9.37]	14.14 (1.09%) [0.80, 2.84]	49.71 (3.85%) [3.14, 4.66]	7.92 (0.61%) [0.38, 1.46]	53.46 (4.14%) [3.24, 4.73]	6.22 (0.48%) [0.41, 1.38]

Brainstem	Total (cm <sup>3</sup> /%)
	<b>16.01 (1.24%)</b> [1.26, 1.86]

Structure	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	10.18 (0.79%) [0.00, 2.33]	5.18 (0.40%) [0.00, 1.11]	5.00 (0.39%) [0.00, 1.27]	3.5761 [-76.8427, 46.05]
Caudate	7.34 (0.57%) [0.48, 0.70]	3.61 (0.28%) [0.24, 0.35]	3.72 (0.29%) [0.24, 0.35]	-3.0067 [-8.7276, 11.16]
Putamen	9.12 (0.71%) [0.57, 0.80]	4.45 (0.34%) [0.28, 0.40]	4.67 (0.36%) [0.29, 0.41]	-4.7636 [-8.7830, 3.92]
Thalamus	11.47 (0.89%) [0.82, 1.05]	5.69 (0.44%) [0.40, 0.52]	5.78 (0.45%) [0.41, 0.53]	-1.6460 [-7.7761, 5.20]
Globus Pallidus	2.76 (0.21%) [0.14, 0.23]	1.32 (0.10%) [0.07, 0.11]	1.45 (0.11%) [0.07, 0.12]	-9.5696 [-23.1548, 8.22]
Hippocampus	6.36 (0.49%) [0.42, 0.61]	3.24 (0.25%) [0.22, 0.31]	3.12 (0.24%) [0.20, 0.30]	3.9904 [-4.5746, 16.46]
Amygdala	1.57 (0.12%) [0.09, 0.15]	0.78 (0.06%) [0.05, 0.08]	0.79 (0.06%) [0.04, 0.07]	-0.5072 [-9.3708, 24.74]
Accumbens	0.61 (0.05%) [0.04, 0.09]	0.31 (0.02%) [0.02, 0.04]	0.30 (0.02%) [0.02, 0.05]	3.0303 [-42.6441, 12.13]

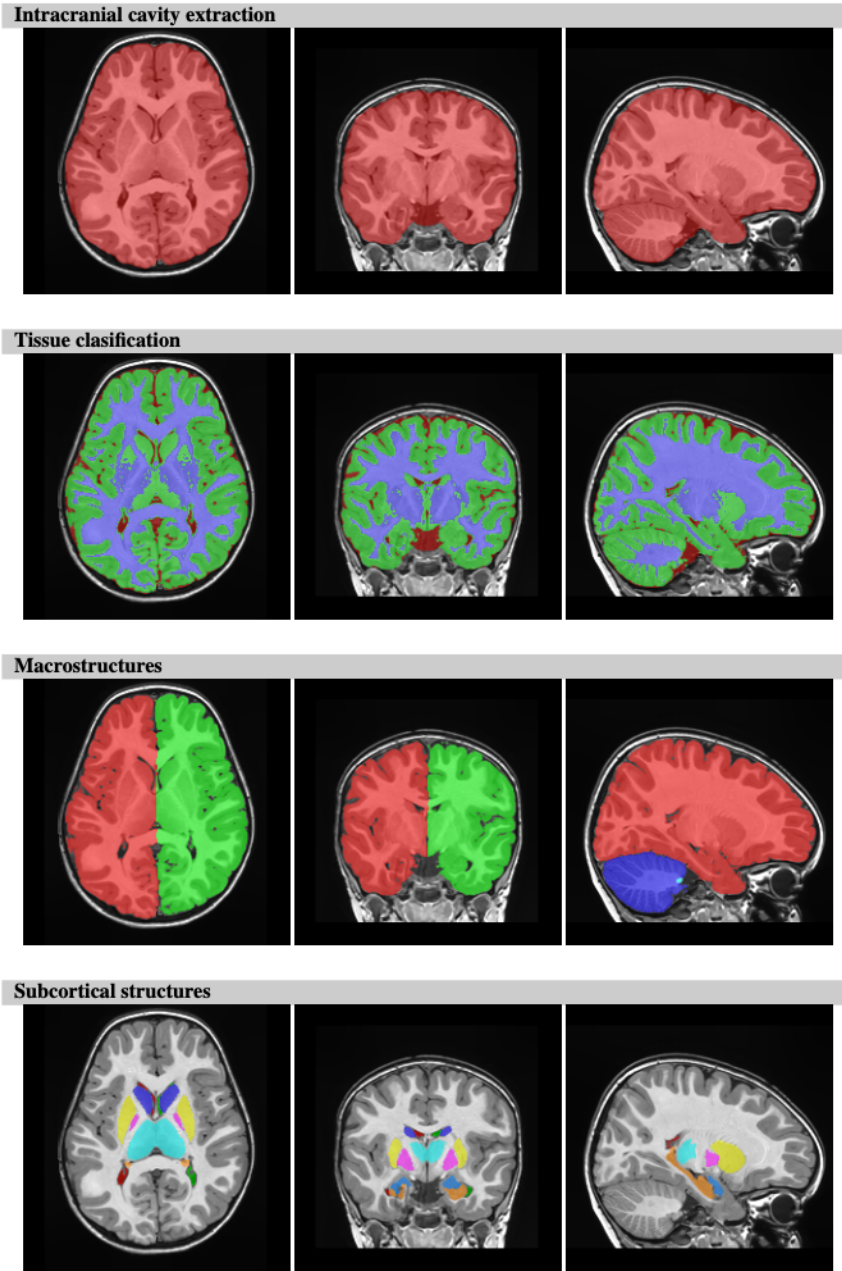
\*All the volumes are presented in absolute value (measured in cm<sup>3</sup>) and in relative value (measured in relation to the ICV).

\*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

\*Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose.

\*Green and red values indicate that the volume is above or under the expected volume limits respectively.

Şekil 11. Epilepsi grubuna ait “volBrain Volumetry Report”



*\*All the result images are located in the MNI space (neurological orientation, i.e. right is right).*

Şekil 12. Epilepsi grubuna ait “volBrain Volumetry Report”

“volBrain Volumetry Report” ‘dan çalışmaya dâhil edilen yapılar:

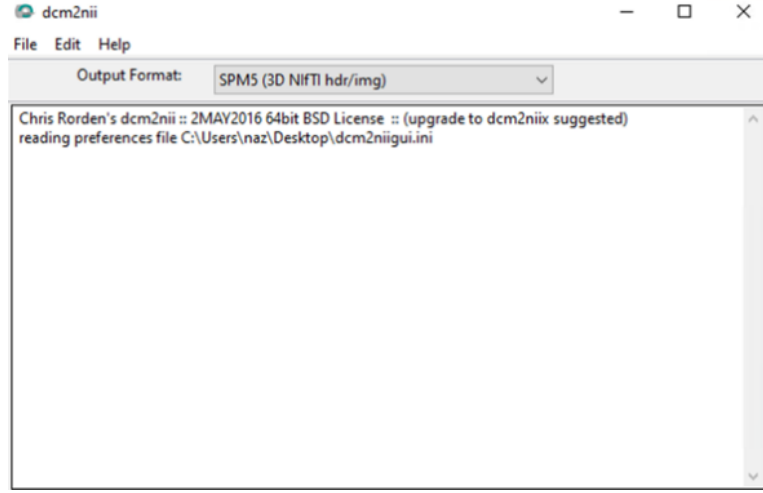
- Caudate Toplam Hacim
- Putamen Toplam Hacim
- Thalamus Toplam Hacim
- Globus Pallidus Toplam Hacim
- Amygdala Toplam Hacim
- Accumbens Toplam Hacim

### **3.3. MRICloud ile Hacim Hesaplama**

MRICloud programı, ilk olarak 2006 yılında Johns Hopkins Üniversitesi’nde geliştirilmiş, 2014 yılında ise bulut tabanlı MRICloud servisi olarak sunulmuştur. Bulut bilişimini kullanan MRICloud servisi; internet aracılığıyla “Software as a service (SaaS)” kullanıcılara kolay bir şekilde hacim hesaplayabilme imkânı vermiştir.

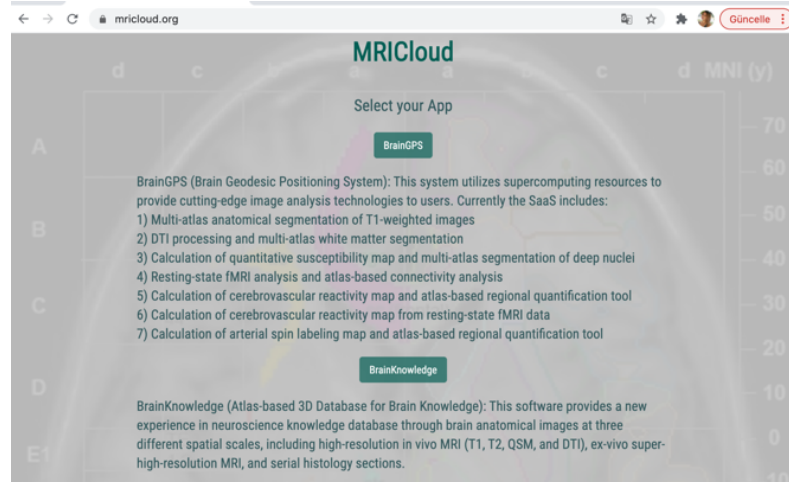
Bu program ile tamamen otomatik olarak manyetik rezonans görüntülerinin segmentasyonunu ve yapıların hacimlerinin ölçümünü elde edebiliyoruz. Ayrıca bu program hem yetişkinler hem de çocuklar için özel atlas seçenekleri de sunmaktadır (Sankara, 2017; Mori, 2016).

Öncelikle DICOM olarak bulunan dosyanın img formatına çevrilmesi gerekmektedir. Her bir hastaya ait 3B T1 dosyasında 150 civarı kesit bulunmaktadır. Dosya formatlarını çevirebildiğimiz dcm2niigui programı açılır, buraya hdr/img formatına çevrilmesi istenen dosya içerisinden bir adet dcm görüntüsü sürüklenir. Output kısmında SPM5 (3B NIfTI hdr/img) (Şekil 13) seçilmelidir, bu şekilde seçtiğimiz dcm dosyasının içerisinde bir hdr bir de img dosyası oluşur.



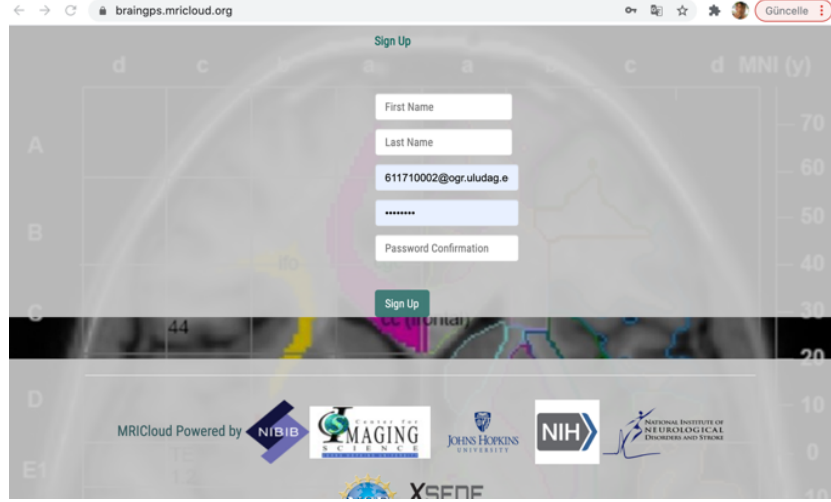
Şekil 13. dcm2nii programında SPM5 (3D NIFTI hdr/img)

İlk olarak ‘Google’ arama motoruna MRICloud yazıldı, <https://mricloud.org/> sayfasına giriş yapıldıktan sonra “Select Your App-BrainGPS” bölümü seçildi. (Şekil 14).

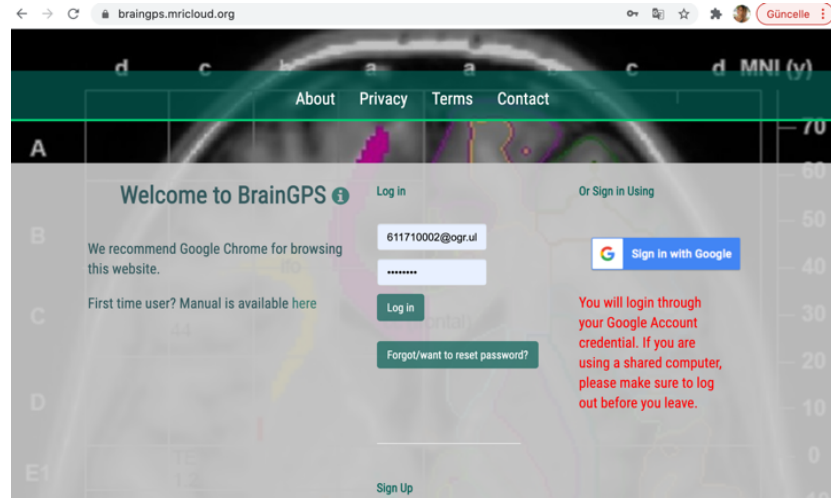


Şekil 14. <https://mricloud.org/> sayfası – Braingps ve BrainKnowledge bölümleri

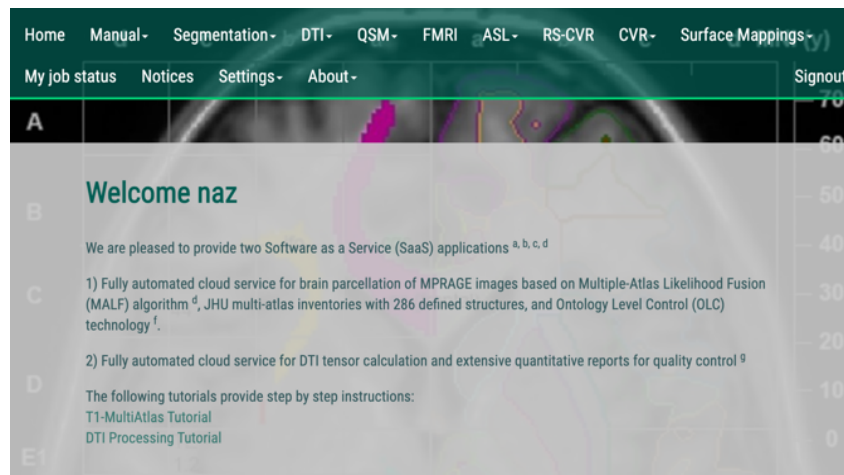
BrainGps bölümü seçildikten sonra öncelikle isim, soy isim e-mail adresi ve şifre oluşturularak ‘Sign Up’ sekmesinden kayıt oluşturulmalıdır (Şekil 15). Email ve şifre ile sisteme giriş yapılır (Şekil 16) ve MRICloud- BrainGPS giriş sayfasına ulaşılır (Şekil 17).



Şekil 15. BrainGPS kayıt oluşturulması

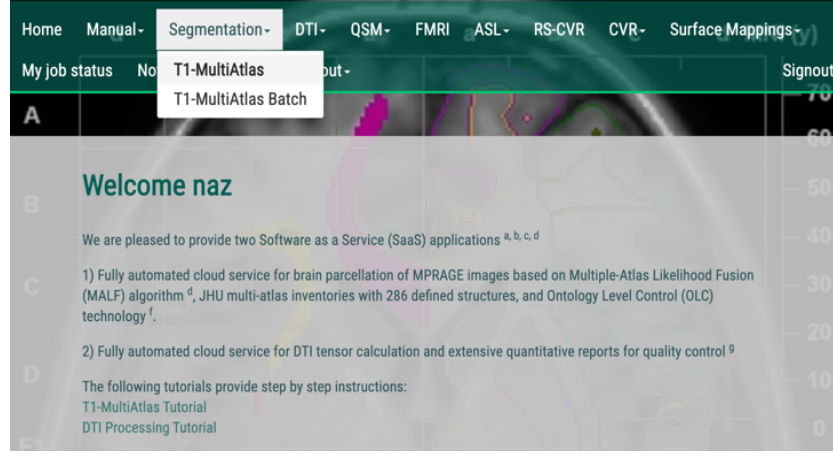


Şekil 16. MRICloud – BrainGPS bölümüne giriş yapılması



Şekil 17. MRICloud – BrainGPS giriş bölümü

Üst bölümde bulunan 'Segmentation' sekmesinden 'T1- MultiAtlas' seçilir. (Şekil 18). Dosyaların yükleneceği alana ulaşılır (Şekil 19).

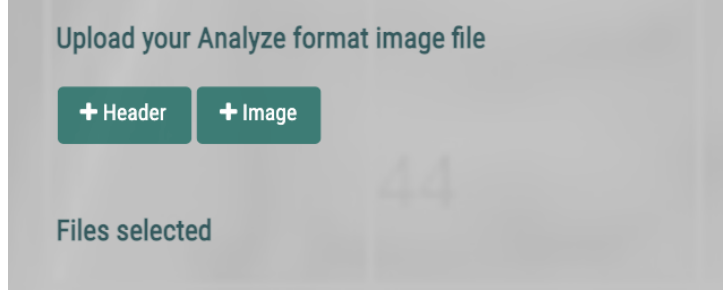


Şekil 18. MRICloud – BrainGPS – Segmentation seçimi



Şekil 19. T1 MultiAtlas Segmentation – dosyanın yükleneceği alan

Gelinen alanda 'Upload your Analyze format image file' bölümüne daha önce oluşturduğumuz header (hdr) ve Image (Img) dosyaları yüklenir (Şekil 20).



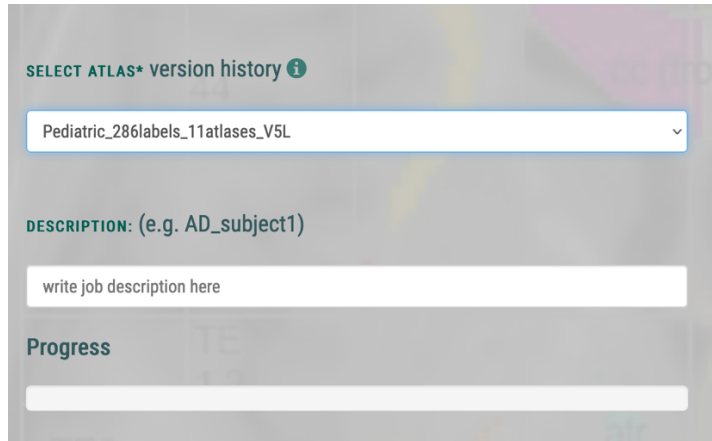
Şekil 20. Dosyaların yükleneceği 'Header' ve 'Image' sekmeleri

Bu alanda ilk olarak yüklenen görüntülerin kesit tipi 'Select slice type' kısmından seçilir. Çalışmamızda 'Sagittal' olarak seçilir (Şekil 21).



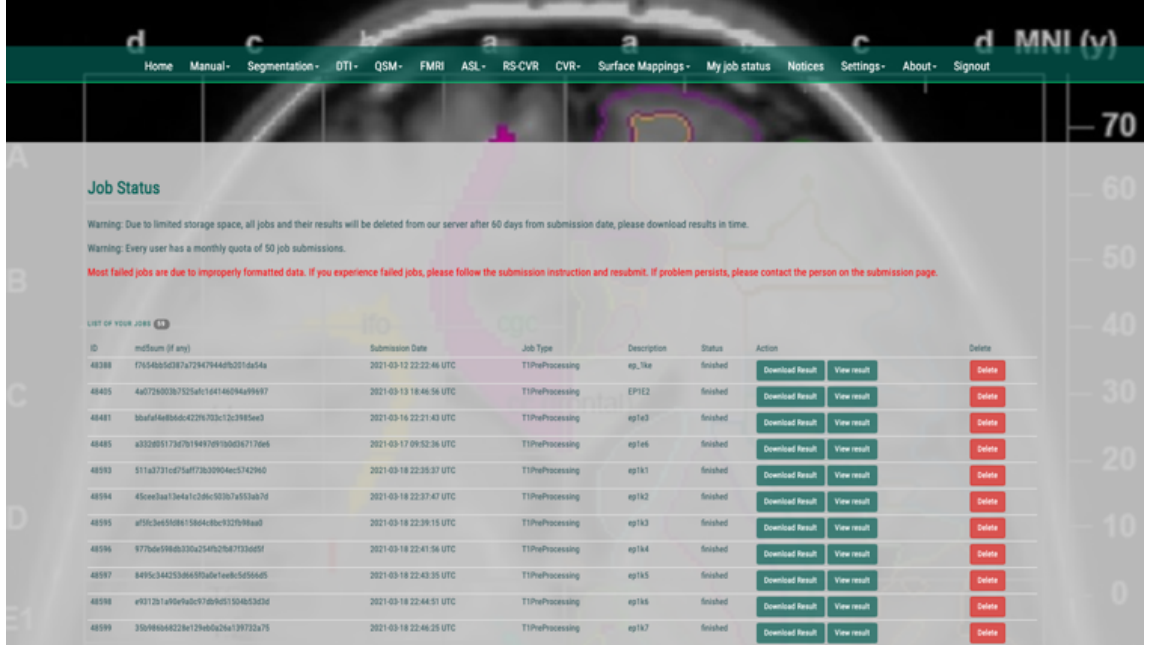
Şekil 21. 'Select Slide Type'

Sonrasında atlas seçimi yapılır. Çalışmamızda 'Pediatric\_286labels\_11atlases\_V5L' kullanılmıştır (Şekil 22).



Şekil 22. Atlas seçimi

Son olarak 'submit' tuşuna basılır ve işlem tamamlanır. En üstteki kısımda 'My Job status' sekmesine tıklanır ve bu alanda dosyanızın işlem süreci görülür. Yüklediğiniz dosyanın karşısında ne aşamada olduğunu bulabilirsiniz; ilk yüklendiğinde 'submitted', dosya işlem sürecinde ise 'processing' ve en sonunda işlem bittiğinde 'finished' yazısı belirir. İşlem tamamlandığında 'Download Result' sekmesinden dosya indirilir (Şekil 23). Bu işlemin süresi yoğunluğa göre değişmektedir, bazen 4-5 saat içerisinde tamamlanırken, bazen 48 ve üzeri saatlerde işlemin tamamlandığı görüldü.



The screenshot shows the 'My Job Status' page with a table of job submissions. The table has the following columns: ID, md5sum (if any), Submission Date, Job Type, Description, Status, Action, and Delete. The 'Action' column contains 'Download Result' and 'View result' buttons, and the 'Delete' column contains a 'Delete' button. The table lists 11 jobs, all with a status of 'finished'.

ID	md5sum (if any)	Submission Date	Job Type	Description	Status	Action	Delete
48388	f7654b65d87a729479446b201da54a	2021-03-12 22:22:46 UTC	T1PreProcessing	ep_18e	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48405	4a0729003b732561c10414629a99897	2021-03-13 18:46:58 UTC	T1PreProcessing	EP12	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48481	3bafaf68b6d42296703c1c3985e03	2021-03-16 22:21:43 UTC	T1PreProcessing	ep193	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48485	a33285173d701949709100d3d7170e6	2021-03-17 09:52:36 UTC	T1PreProcessing	ep1e6	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48593	511a3721c075aff72b3090a6c3742960	2021-03-18 22:35:37 UTC	T1PreProcessing	ep191	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48594	45ee3aa13e4a1c286c503b7a553ab7d	2021-03-18 22:37:47 UTC	T1PreProcessing	ep1k2	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48595	a95c3e5508e15864c8bc932098aa0	2021-03-18 22:39:15 UTC	T1PreProcessing	ep1k3	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48596	9776de598d6330a2545256a7753a65f	2021-03-18 22:41:56 UTC	T1PreProcessing	ep1k4	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48597	849c34425388453ade1eab65d566d5	2021-03-18 22:43:35 UTC	T1PreProcessing	ep1k5	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48598	e9312d1e09e9e97d99d51504b53d3d	2021-03-18 22:44:51 UTC	T1PreProcessing	ep1k6	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>
48599	3099688228e125e6b26a139722a75	2021-03-18 22:46:25 UTC	T1PreProcessing	ep1k7	finished	<a href="#">Download Result</a> <a href="#">View result</a>	<a href="#">Delete</a>

Şekil 23. My Job Status

Sonuçlar indirilen dosya içerisinde 'Output' kısmında görüntülenebilir. Burada dosyanızın kendi adıyla otomatik olarak oluşturduğu bir text bulunur, bu bölüm sonuçlar sayfasıdır (Şekil 24).





Sonuçlara ait rapordan çalışmaya dâhil edilen yapılar:

- Caudate Toplam Hacim
- Putamen Toplam Hacim
- Thalamus Toplam Hacim
- Globus Pallidus Toplam Hacim
- Amygdala Toplam Hacim
- Accumbens Toplam Hacim

volBrain ve MRICloud ile üzerinde çalışılması hedeflenen nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaleoideum, thalamus, nucleus accumbens'e ait hacim ölçümleri otomatik yöntemlerle gerçekleştirildi.

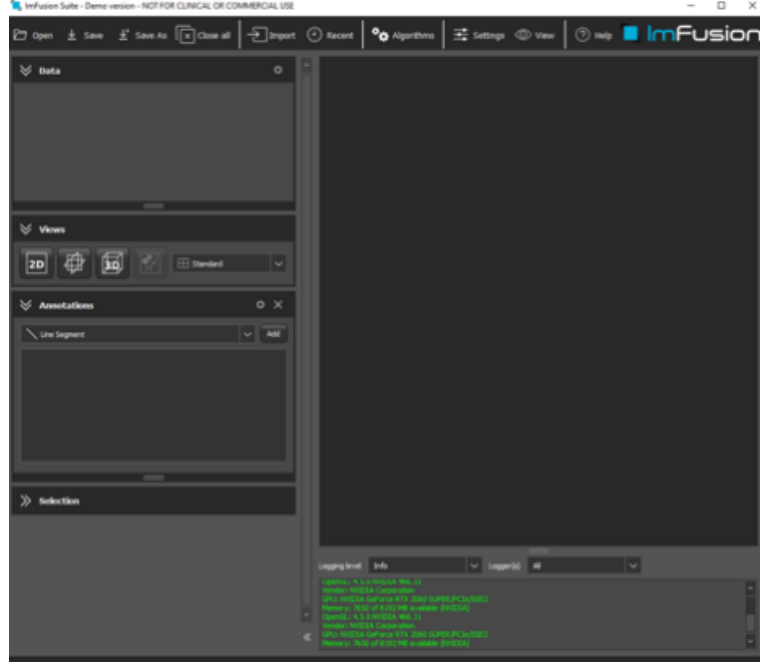
Otomatik ölçümlerden sonra bu sonuçları desteklemek ve doğruluklarını kanıtlamak amacı ile manuel ölçümler de yapıldı. Birçok manuel program bulunmasına rağmen 3 boyutlu bir görüntüde ölçüm kolaylığı sebebi ile ImFusion Suite seçimi yapıldı. Sadece desteklemek amacıyla bu ölçümler yapılacağından bu programla putamen, nucleus caudatus ve thalamus yapılarının ölçümleri kaydedildi.

#### **3.4. ImFusion Suite ile Hacim Hesaplama**

ImFusion Suite, çok yönlü etkileşimlerle eşleştirilmiş 2B, 3B ve 4B medikal veri setlerinin yüksek performanslı görselleştirilmesini ve işlenmesini sağlayan bir yazılımdır. Görüntüler üzerinde birçok işlem yapmayı sağlayan son teknoloji algoritmalara sahiptir. Bu programda bulunan eklenti sistemi, kullanıcıların yazılımı ek işlevlerle genişletmelerine, aynı zamanda kendi algoritmalarını da entegre etmelerine olanak tanır.

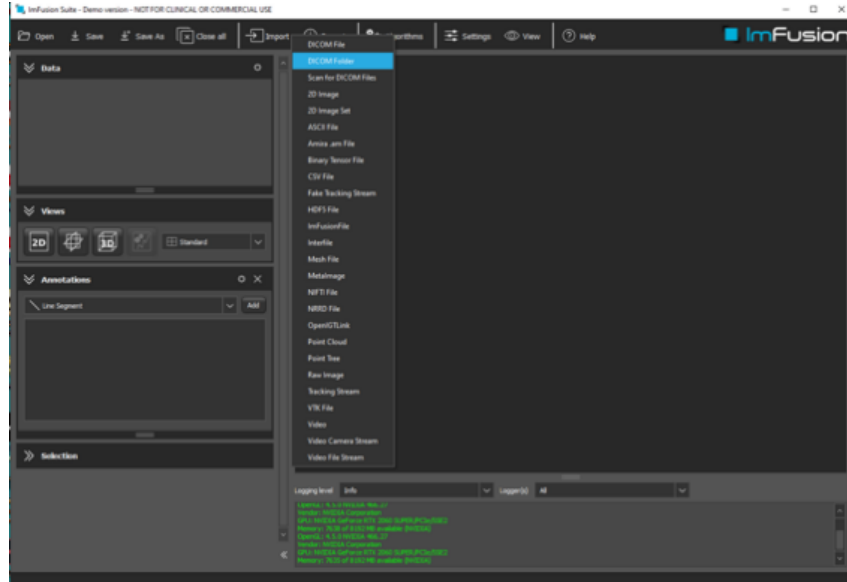
Öncelikle 'Google' arama motoruna 'ImFusion Suite' yazılır, buradan kendi sayfasına ulaşılır. Burada programın Demo ve Suite seçenekleri yer almaktadır, Demo olan programda tüm özellikler aktif olmamasına rağmen var olan seçenekler bu çalışma için yeterliydi. Bu yüzden programın demo aynı zamanda ücretsiz olan ücretsiz olan sürümü indirilip kurulumu gerçekleştirildi.

Bu programda elimizde bulunan dcm dosyalarını direkt olarak kullanabiliyoruz. Programı açtığımız zaman karşımıza gelen sayfa Şekil 25'te gösterilmiştir.



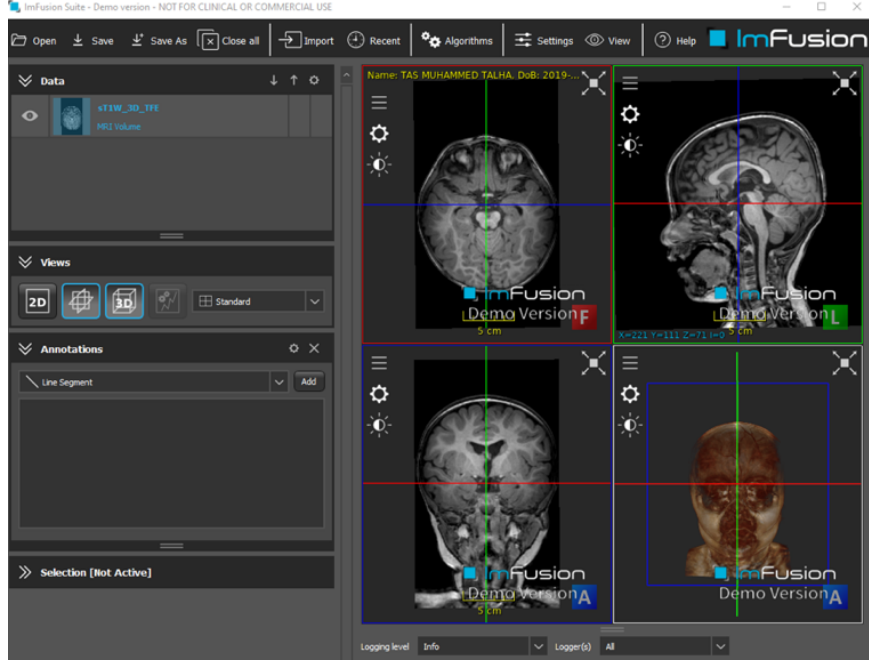
Şekil 25. Imfusion Suite

Bu kısımda ilk olarak 'Import' sekmesinden 'Dicom file' açılır ve ölçümlerini gerçekleştirmek istediğimiz dosyaya tıklanır. Bu şekilde dosya import edilir (Şekil 26).



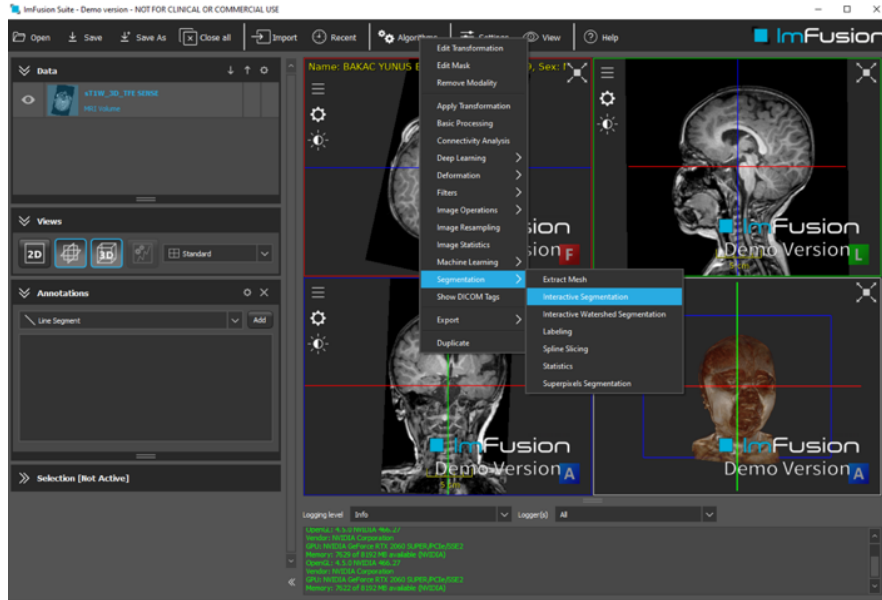
Şekil 26. 'Import' sekmesinde 'Dicom Folder'

Import işlemi gerçekleştirildikten sonra açılan görüntü bu şekilde programa gelir. Görüntü 3 boyutludur sagittal, aksiyal ve koronal kesitlerde istenildiği gibi hareket edilip istenilen anatomik yapıya odaklanma fırsatı verir.



Şekil 27. DICOM dosyasının 'import edilmiş' görünüşü

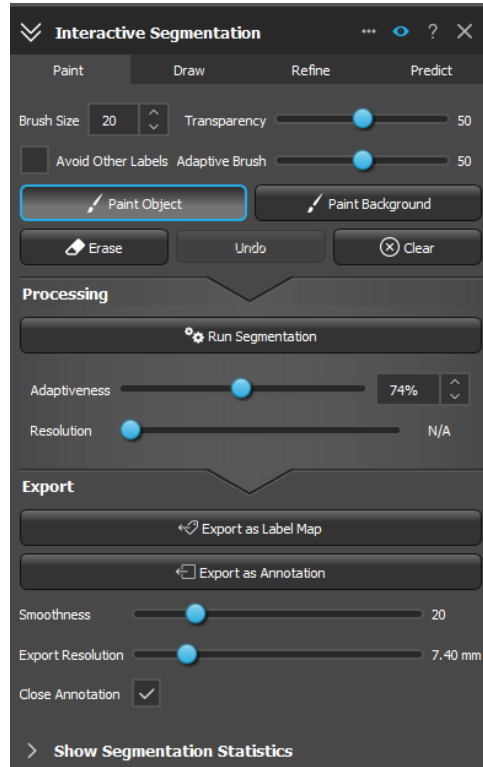
Ölçüm yapılabilmesi için 'Algoritma' sekmesinden 'Segmentation' seçilir. Segmentation türü olarak da 'Interactive Segmentation' seçimi yapılır (Şekil 28).



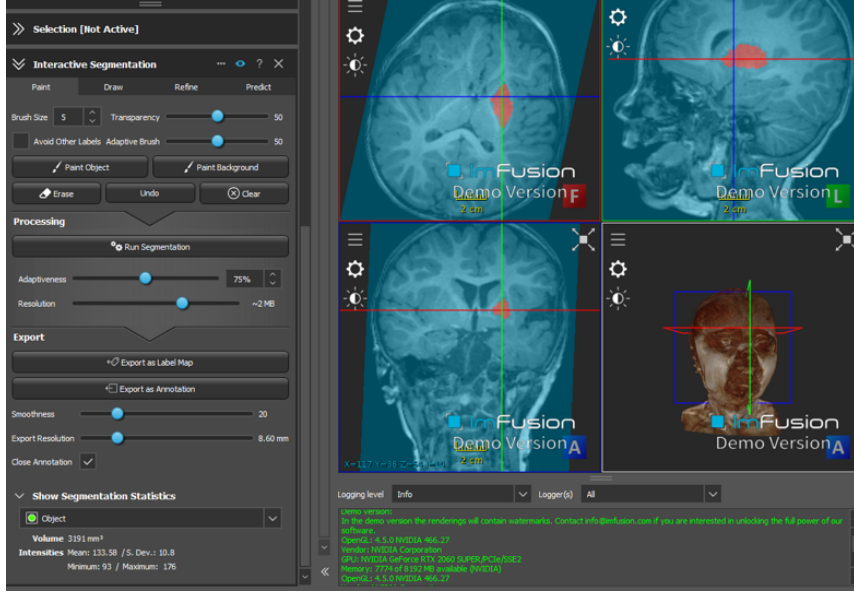
Şekil 28. Interactive Segmentation seçiminin yapılması

Yapılan bu seçimden sonra sağ tarafta Şekil 29’da bulunan bölüm açılır. Burada sırası ile ‘Paint object’ sekmesine tıklanarak hacmi ölçülmek istenilen anatomik yapının iç kısmı her üç kesitte de doldurulur. Sınırını belirlemek için de hemen yanında yer alan ‘Paint Background’ seçilir ve dış kısımları belirlenir.

Son olarak ‘Run Segmentation’ sekmesine basılarak ölçüm gerçekleştirilir. En alt kısımda bulunan ‘Show Segmentation Statistics’ seçilerek ölçüm sonuçlarına ulaşılır (Şekil 30).

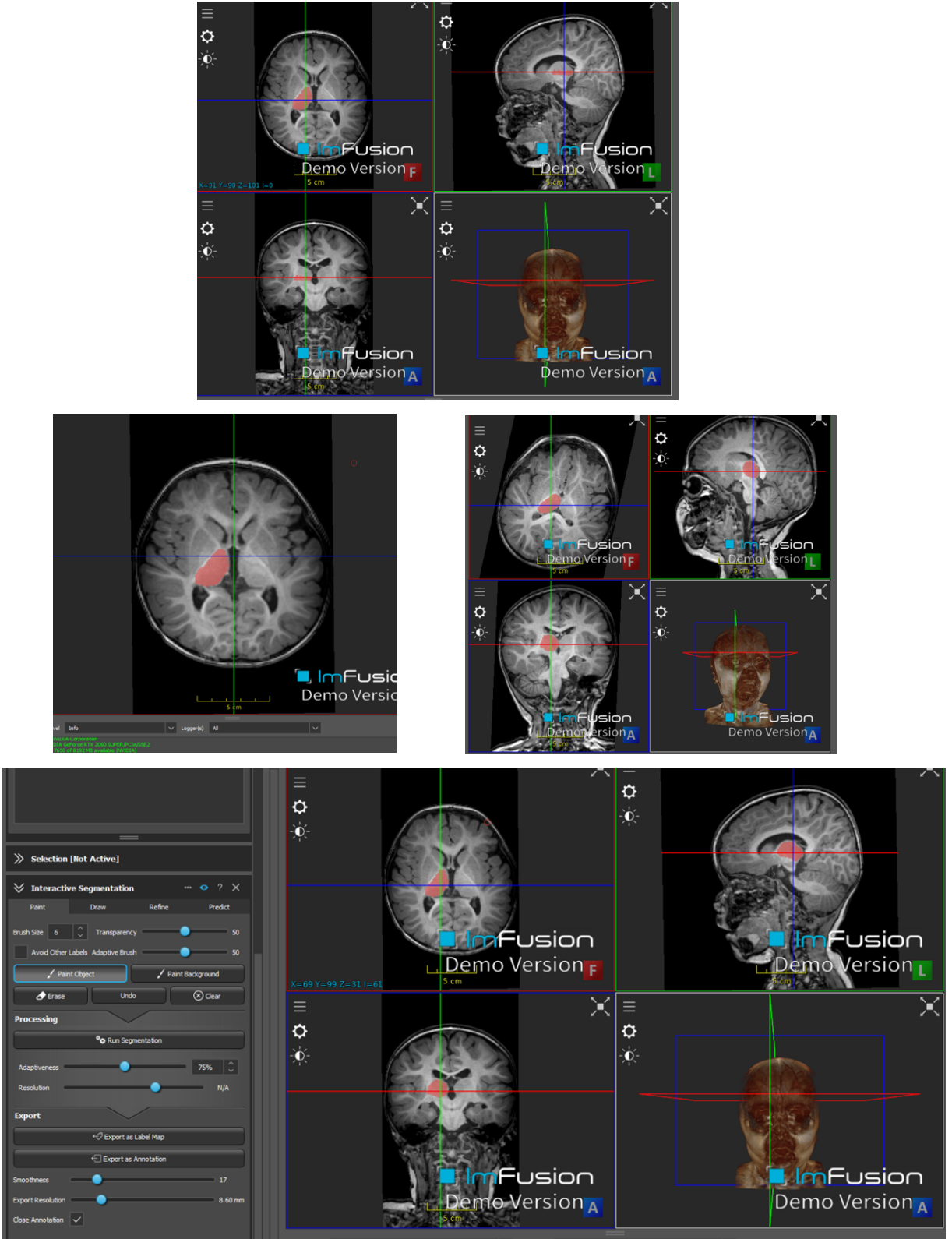


Şekil 29. ‘Interactive Segmentation’ Sekmesi

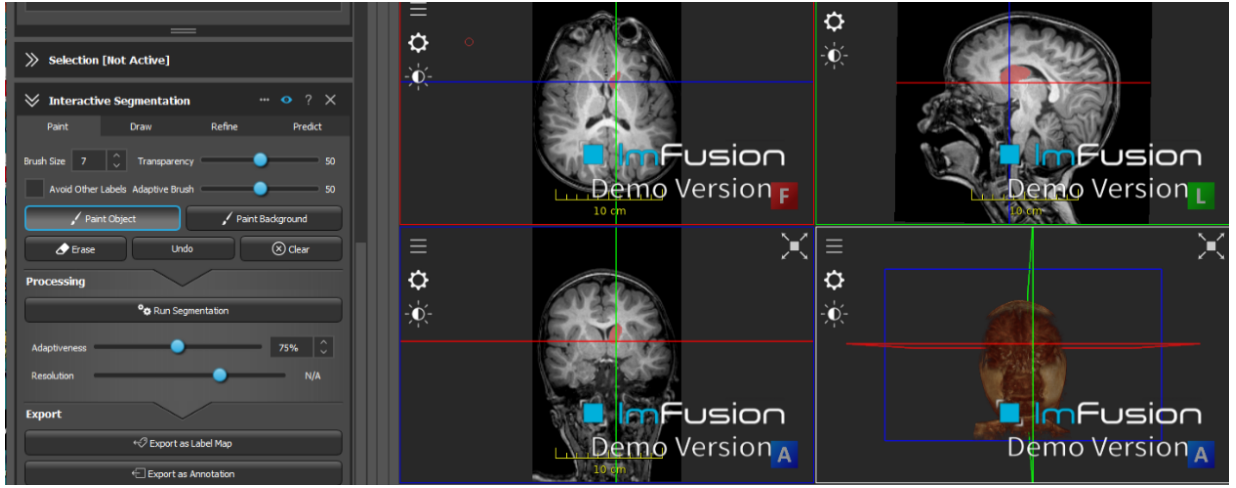
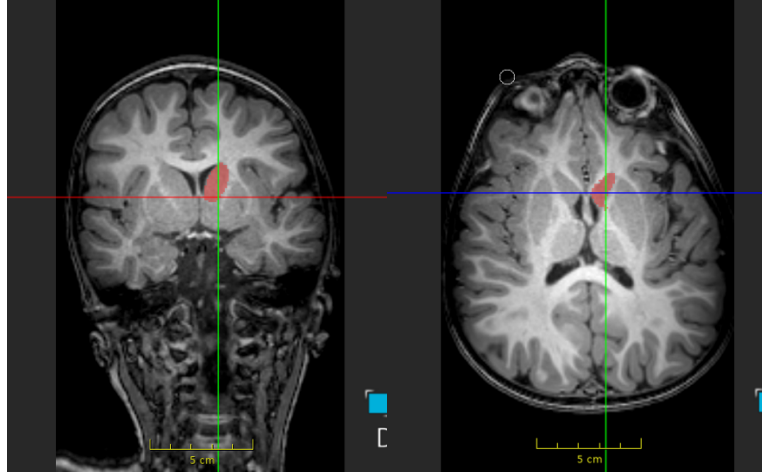


Şekil 30. 'Show Segmentation Statistics' bölümü

Sırasıyla thalamus, putamen ve nucleus caudatus'a ait hacimlerin hesaplanmasına ait görselleri belirtilmiştir (Şekil 31- 33).

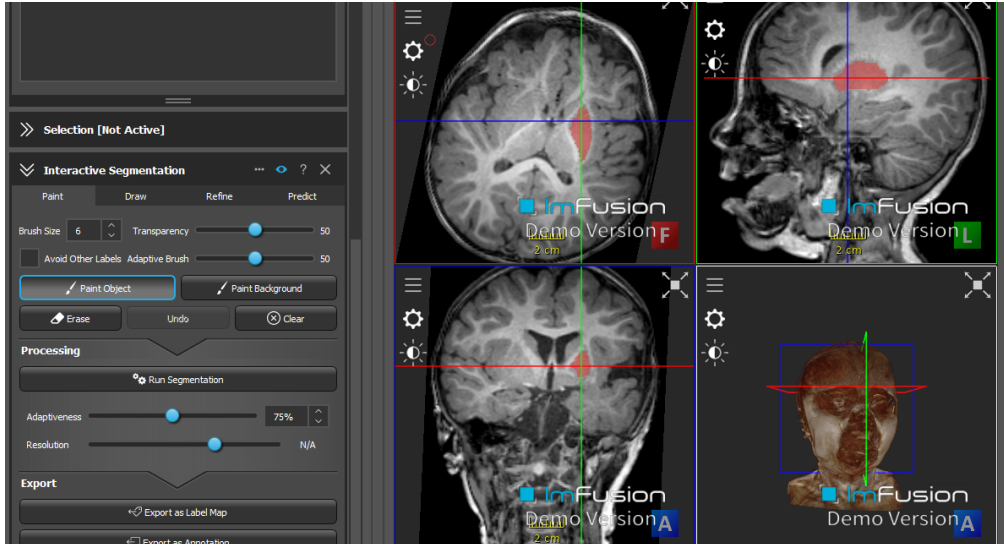
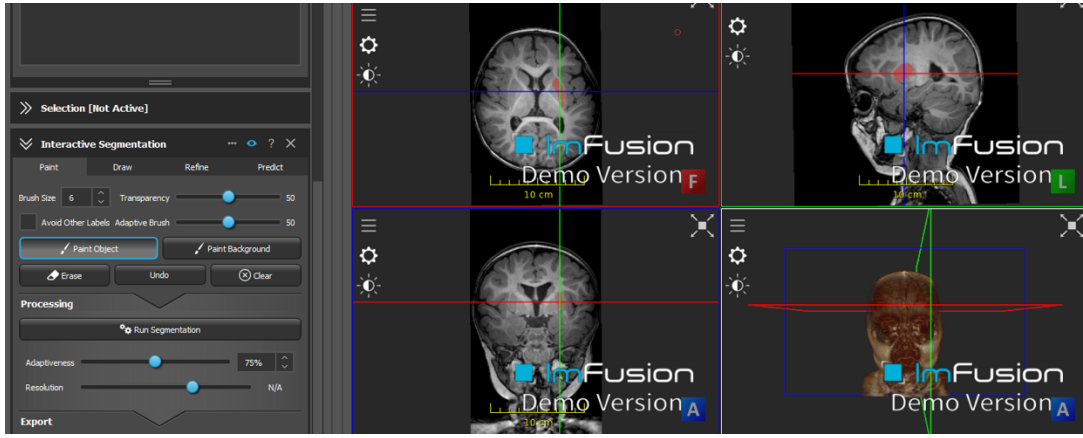
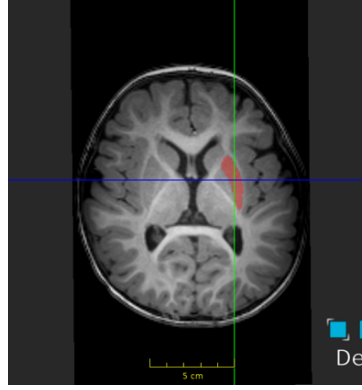


Şekil 31. Thalamus hacim ölçümüne ait görseller



Şekil 32. Putamen hacim ölçümüne ait görseller





Şekil 33. Nucleus caudatus hacim ölçümüne ait görseller

### 3.5. İstatistiksel Analizler

Belirlenen gruplarda; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum, thalamus, nucleus accumbens'e ait hacim ölçümleri farklı programlarla gerçekleştirildi ve ölçüm sonuçları kaydedildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Versiyon 22) programı kullanıldı.

İlk olarak karşılaştırılan gruplar arasında normal dağılım olup olmadığını anlamak için 'Shapiro Wilk' testi uygulandı. Normal dağılım gösteren gruplar Student t-test ile normal dağılmayanlar ise 'Mann Whitney U' testleri ile değerlendirildi. Sonuçların ortalama değerleri, standart sapmaları ve "p" değerlerine ait veri setleri sunuldu. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Bu şekilde, kaydedilen hacim sonuçları için, öncelikle ikili t -test sonuçları elde edildi.

Bu testlerde öncelikle volBrain hacim ölçümlerinde, epilepsi, febril konvülsiyon ve kontrol gruplarında aralarında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelendi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda, 0-5 yaş aralığında toplam 230 görüntü, ulaşılan hasta bilgilerine göre gruplandırıldı. Buna göre, epilepsi tanılı hastalar için 118, febril konvülsiyon geçirmiş hastalar için 62 ve kontrol için 50 adet görüntü içeren gruplar elde edilmiştir. Elde edilen bu gruplar da kendi içinde öncelikle cinsiyete göre ayrılmıştır. 0-5 yaş aralığında olan tüm hasta görüntüleri için 0-33 ve 33-60 ay aralıkları olmak üzere iki farklı grup oluşturulmuştur. Detaylı bir inceleme yapabilmek amacı ile anatomik yapılar için sağ ve sol hemisfer farkı da incelenmiştir. Tüm bu özelliklere göre sırası ile nuclei basale'ye ait olan nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ve diencephalon'un bölümü olan thalamus'a ait hacim ölçüm sonuçları belirtilmiştir. volBrain, MRICloud ve Imfursion Suite ile elde edilen hacim ölçümlerine ait ortalamalar da tablo halinde belirtilmiştir (Tablo 13). VolBrain ile hesaplanan anatomik yapılara ait hacim değerleri için farklı gruplar arasında SPSS ile analizler yapılmış olup Student-t test analizlerinin verilerini içeren tablolar oluşturulmuştur. İstatistiksel analizlerde,  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### 4.1. volBrain ile Elde Edilen Sonuçlar ve İstatistiksel Analizleri

#### 4.1.1. İkili Karşılaştırmalar

Çalışmamızda değerlendirilen her bir anatomik yapı için, volBrain'den elde edilen veri setleri ile epilepsi ve febril konvülsiyon arasında ve epilepsi ve kontrol grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla SPSS programı kullanılarak ikili ilişki karşılaştırmalar Student t-test ile yapılmıştır. İlk olarak anatomik yapılara ait hacim değerleri; cinsiyet, yaş grubu, hemisfer farkına göre değerlendirilip, hasta grupları arasında bir farkın olup olmadığı incelenmiştir. Her bir grup için sayı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı bulgular Student t-test ile değerlendirilen iki grup arasındaki p değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Değişkenlerin cinsiyet, yaş (ay) ve hemisfer farkına göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-test sonucunda, p değeri anlamlı bulunanlar Tablo 6'da belirtilmiştir. Tablo 6'da p değeri anlamlı olan gruplar, Şekil 34'te grafik ile de gösterilmiştir. Grafiklerde, her bir grupta elde edilen

hacim değerleri  $\text{cm}^3$  olarak sunulmuştur, böylece gruplar arasındaki dağılımlar açık bir şekilde gösterilmiştir.

Anatomik yapılara ait hacim ölçüm değerleri cinsiyet ve oluşturulan yaş gruplarına (0-33. ay ve 33.-60. ay) göre değerlendirilip, bir farkın olup olmadığı incelenmiştir. Her bir gruptaki kişi sayısı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı bulgular ve p değerleri de Tablo 7’de gösterilmiştir. Değişkenlerin cinsiyet ve yaşa (ay) göre farklı gruplar arasında uygulanan Student-t testi sonucunda p değeri anlamlı bulunan gruplar Tablo 8’ de belirtilmiştir. Tablo 8’de p değeri anlamlı olan gruplar Şekil 35’te grafik ile de gösterilmiştir.

Çalışmamızda belirlenen anatomik yapılara ait hacim ölçüm değerleri 0-5 yaş aralığı için sadece cinsiyet farkına göre değerlendirilip fark olup olmadığı saptandı. Gruplardaki kişi sayısı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı bulgular ve p değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. Değişkenlerin cinsiyete göre p değeri anlamlı bulunanlar Tablo 10’ da belirtilmiştir. Tablo 10’da p değeri anlamlı olarak elde edilen ikili gruplar Şekil 36’da grafik ile de gösterilmiştir.

Son olarak, anatomik yapılara ait hacim ölçüm değerleri genel olarak gruplara göre değerlendirilip cinsiyet ve yaş farkı gözlemlenmeden veriler elde edilmiştir. Hasta grupları arasında bir farkın olup olmadığı saptanarak, her bir gruptaki kişi sayısı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı bulgular ve p değerleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Değişkenler için p değeri anlamlı olarak elde edilenler Tablo 12’ de belirtilmiştir. Tablo 12’de p değeri anlamlı olan gruplar Şekil 37’de grafik ile de gösterilmiştir.

Tablo 5. Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet, yaş (ay) ve hemisfer farkına göre tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri (E: epilepsi, K: kontrol)

Değişkenlerin cinsiyet, yaş ve hemisfer farkına göre değerlendirilmesi (Student-t test)										
Değişken	Cinsiyet	Yaş Grubu(Ay)	Hemisfer	Grup	N sayısı	Ortalama (cm <sup>3</sup> )	±Standart Sapma	P		
Nucleus Caudatus	Erkek	0-33	Sağ	E	34	3	0,692	0,995		
				FK	13	3,346	0,687			
			Sol	E	34	3,3403	0,835			
				FK	13	3,268	0,176			
		33-60	Sağ	E	30	3,809	0,582	0,648		
				FK	17	3,883	0,416			
			Sol	E	30	3,695	0,605			
				FK	17	3,859	0,416			
		Kadın	0-33	Sağ	E	26	3,21	0,673	0,558	
					FK	13	3,346	0,687		
				Sol	E	26	3,145	0,705		
					FK	13	3,268	0,637		
	33-60			Sağ	E	26	3,673	0,627		0,228
					FK	13	3,883	0,416		
			Sol	E	26	3,495	0,503			
				FK	13	3,859	0,416			
	Erkek		0-33	Sağ	E	34	3,359	0,692	0,323	
					K	22	3,582	0,981		
				Sol	E	34	3,34	0,835		
					K	22	3,608	0,969		
		33-60		Sağ	E	30	3,809	0,582		0,807
					K	10	3,756	0,641		
			Sol	E	30	3,695	0,605			
				K	10	3,708	0,654			
		Kadın	0-33	Sağ	E	30	3,215	0,649	0,060	
					K	8	2,765	0,564		
				Sol	E	30	3,122	0,681		
					K	8	2,628	0,594		
	33-60			Sağ	E	28	3,673	0,627		0,888
					K	6	3,628	0,359		
			Sol	E	28	3,495	0,503			
				K	6	3,518	0,624			

Tablo 5. Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet, yaş (ay) ve hemisfer farkına göre tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri (devamı)

Putamen	Erkek	0-33	Sağ	E	34	3,828	0,91	0,738			
				FK	9	3,936	0,636				
		Sol	E	34	3,765	0,87	0,455				
			FK	9	3,544	1,11					
		33-60	Sağ	E	34	4,225			0,653	0,863	
				FK	13	4,26			0,468		
	Sol		E	34	4,325	0,802		0,983			
			FK	13	4,32	0,519					
	Kadın		0-33	Sağ	E	26	3,461		0,524		0,175
					FK	17	3,677		0,463		
		Sol	E	26	3,511	0,545	0,206				
			FK	17	3,727	0,529					
		33-60	Sağ	E	26	3,966		0,442	0,175		
				FK	17	4,144		0,361			
	Sol		E	26	4,004	0,496		0,293			
			FK	17	4,156	0,385					
	Erkek	0-33	Sağ	E	34	3,827	0,939		0,845		
				K	22	3,874	0,768				
		Sol	E	34	3,765	0,87	0,414				
			K	22	3,954	0,784					
		33-60	Sağ	E	30	4,194		0,66		0,752	
				K	10	4,271		0,653			
	Sol		E	30	4,289	0,817		0,612			
			K	10	4,434	0,628					
Kadın	0-33	Sağ	E	28	3,535	0,574	0,151				
			K	12	3,224	0,706					
	Sol	E	28	3,511	0,545	0,404					
		K	12	3,32	0,828						
	33-60	Sağ	E	28	4,012			0,459	0,839		
			K	6	4,063			0,878			
Sol		E	28	4,051	0,513		0,489				
		K	6	4,226	0,754						
Globus Pallidus	Erkek	0-33	Sağ	E	34	1,226		0,239	0,217		
				FK	13	1,322		0,224			
		Sol	E	34	1,262	0,237	0,299				
			FK	13	1,341	0,217					
		33-60	Sağ	E	30	1,384		0,184		0,998	
				FK	17	1,384		0,189			
	Sol		E	30	1,399	0,167		0,741			
			FK	17	1,416	0,182					
	Kadın	0-33	Sağ	E	30	1,384	0,184		0,998		
				FK	17	1,384	0,189				
		Sol	E	30	1,399	0,167	0,741				
			FK	17	1,416	0,182					
		33-60	Sağ	E	28	1,304		0,183		0,337	
				FK	15	1,36		0,172			
	Sol		E	28	1,327	0,186		0,628			
			FK	15	1,354	0,166					
	Erkek	0-33	Sağ	E	34	1,226	0,239		0,315		
				K	22	1,15	0,318				
		Sol	E	34	1,262	0,237	0,327				
			K	22	1,17	0,333					
		33-60	Sağ	E	30	1,36		0,195		0,749	
				K	10	1,383		0,19			
	Sol		E	30	1,384	0,184		0,475			
			K	10	1,334	0,206					
Kadın	0-33	Sağ	E	28	1,134	0,183	0,003*				
			K	12	0,823	0,234					
	Sol	E	26	1,026	0,328	0,104					
		K	12	0,845	0,272						
	33-60	Sağ	E	21	1,379			0,175	0,433		
			K	6	1,296			0,37			
Sol		E	21	1,358	0,181		0,933				
		K	6	1,35	0,377						

Tablo 5.Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet, yaş (ay) ve hemisfer farkına göre tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri (devamı)

Corpus Amygdaloideum	Erkek	0-33	Sağ	E	34	0,659	0,189	0,278	
				FK	22	0,718	0,207		
		Sol	E	34	0,654	0,155	0,195		
			FK	22	0,716	0,2012			
		33-60	Sağ	E	30	0,675	0,139	<b>0,008*</b>	
				FK	17	0,805	0,258		
	Sol		E	30	0,699	0,134	0,175		
			FK	17	0,752	0,125			
	Kadın	0-33	Sağ	E	26	0,556	0,185	0,099	
				FK	17	0,645	0,14		
			Sol	E	26	0,54	0,156	0,103	
		FK		17	0,62	0,145			
		33-60	Sağ	E	28	0,687	0,137	0,287	
				FK	15	0,733	0,126		
	Sol		E	28	0,699	0,124	0,350		
		FK	15	0,734	0,093				
	Erkek	0-33	Sağ	E	34	0,659	0,189	0,278	
				K	22	0,718	0,207		
			Sol	E	34	0,654	0,155	0,195	
				K	22	0,716	0,201		
			33-60	Sağ	E	32	0,653	0,139	0,065
					K	14	0,805	0,258	
		Sol		E	32	0,654	0,134	<b>0,043*</b>	
				K	14	0,811	0,268		
Kadın		0-33		Sağ	E	26	0,556	0,185	0,382
					K	10	0,612	0,156	
			Sol	E	26	0,54	0,156	0,878	
		K		10	0,549	0,132			
		33-60	Sağ	E	26	0,687	0,137	0,068	
				K	8	0,796	0,063		
Sol			E	26	0,699	0,124	0,299		
		K	8	0,755	0,066				
Nucleus Accumbens		Erkek	0-33	Sağ	E	34	0,443	0,199	0,172
					FK	13	0,358	0,15	
	Sol		E	34	0,46	0,208	0,308		
			FK	13	0,393	0,171			
	33-60		Sağ	E	30	0,3	0,054	0,677	
				FK	17	0,308	0,078		
		Sol	E	30	0,344	0,087	0,678		
			FK	17	0,332	0,086			
	Kadın	0-33	Sağ	E	26	0,236	0,066	0,055	
				FK	17	0,312	0,144		
			Sol	E	26	0,275	0,093	0,226	
		FK		17	0,322	0,157			
		33-60	Sağ	E	26	0,292	0,072	0,330	
				FK	15	0,315	0,066		
	Sol		E	26	0,316	0,08	0,406		
		FK	15	0,336	0,065				
	Erkek	0-33	Sağ	E	34	0,443	0,199	<b>0,004*</b>	
				K	22	0,285	0,096		
			Sol	E	34	0,46	0,208	<b>0,0021*</b>	
		K		22	0,306	0,098			
		33-60	Sağ	E	30	0,3	0,054	0,975	
				K	10	0,3	0,069		
	Sol		E	30	0,344	0,087	0,700		
		K	10	0,357	0,103				
Kadın	0-33	Sağ	E	26	0,236	0,066	0,711		
			K	13	0,227	0,076			
		Sol	E	26	0,275	0,093	0,182		
	K		13	0,235	0,071				
	33-60	Sağ	E	26	0,292	0,072	0,860		
			K	4	0,102	0,051			
Sol		E	26	0,316	0,08	0,322			
	K	4	0,36	0,087					

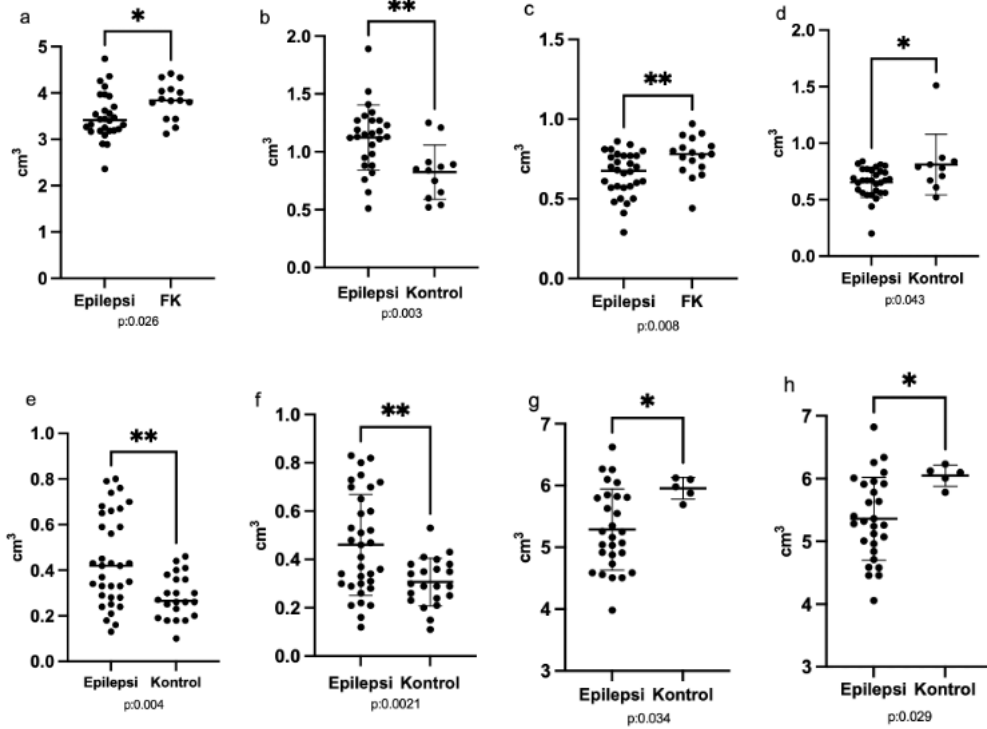
Tablo 5. Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet, yaş (ay) ve hemisfer farkına göre tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri (devamı)

Thalamus	Erkek	0-33	Sağ	E	34	5,201	0,731	0,311	
				FK	13	5,443	0,704		
		Sol	E	34	5,208	0,686	0,289		
			FK	13	5,451	0,716			
		33-60	Sağ	E	30	5,679	0,514	0,213	
				FK	17	5,894	0,639		
	Sol		E	30	5,741	0,532	0,277		
			FK	17	5,925	0,586			
	Kadın	0-33	Sağ	E	26	4,675	0,777	0,086	
				FK	17	5,069	0,618		
			Sol	E	26	4,835	0,604	0,170	
				FK	17	5,105	0,642		
		33-60	Sağ	E	28	5,289	0,656	0,082	
			FK	15	5,629	0,456			
	Sol	E	28	5,36	0,662	0,114			
		FK	15	5,674	0,486				
	Erkek	0-33	Sağ	E	34	5,201	0,731	0,560	
				K	22	5,075	0,873		
			Sol	E	34	5,201	0,731	0,524	
				K	22	5,06	0,916		
			33-60	Sağ	E	30	5,567	0,589	0,051
					K	10	5,991	0,594	
		Sol		E	30	5,741	0,532	0,158	
				K	10	6,038	0,656		
		Kadın	0-33	Sağ	E	26	4,675	0,777	0,246
					K	12	4,333	0,94	
				Sol	E	26	4,835	0,604	0,348
					K	12	4,606	0,855	
	33-60		Sağ	E	28	5,289	0,656	0,034*	
				K	5	5,954	0,176		
	Sol	E	28	5,36	0,662	0,029*			
		K	5	6,048	0,169				



Tablo 6. Değişkenlerin cinsiyet, yaş (ay) ve hemisfer farkına göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-test ile p değeri anlamlı olarak elde edilenler

Değişken		Cinsiyet	Yaş Grubu	Hemisfer	Grup	N sayısı	Ortalama (cm <sup>3</sup> )	±Standart Sapma	p
Nucleus Caudatus	a	Kadın	33-60	Sol	E	28	3,495	0,503	0,026*
					FK	15	3,859	0,416	
Globus Pallidus	b	Kadın	0-33	Sağ	E	28	1,134	0,183	0,003*
					K	12	0,823	0,234	
Corpus Amygdaloideum	c	Erkek	33-60	Sağ	E	30	0,661	0,139	0,008*
					FK	17	0,758	0,139	
	d	Sol	E	32	0,654	0,134	0,043*		
			K	14	0,811	0,268			
Nucleus Accumbens	e	Erkek	0-33	Sağ	E	34	0,443	0,199	0,004*
					K	22	0,285	0,096	
	f	Sol	E	34	0,46	0,208	0,0021*		
			K	22	0,306	0,098			
Thalamus	g	Kadın	33-60	Sağ	E	28	5,289	0,656	0,034*
					K	5	5,954	0,176	
	h	Sol	E	28	5,36	0,662	0,029*		
			K	5	6,048	0,169			



Şekil 34. Değişkenlerin cinsiyet, yaş (ay) ve hemisfer farkına göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-test ile p değeri anlamlı olan grupların grafik ile gösterilmesi

(a: nucleus caudatus, kadın, 33-60, sol; b: globus pallidus, kadın; 0-33, sağ; c: corpus amygdaloideum, erkek, 33-60; sağ d: corpus amygdaloideum, erkek, 33-60; sol; e: nucleus accumbens, erkek, 0-33, sağ; f: nucleus accumbens, erkek, 0-33, sol; g: thalamus, kadın, 33-60, sağ; h: thalamus, kadın, 33-60, sol)

Tablo 7. Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet ve yaş (ay) ve farkına göre elde edilen tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

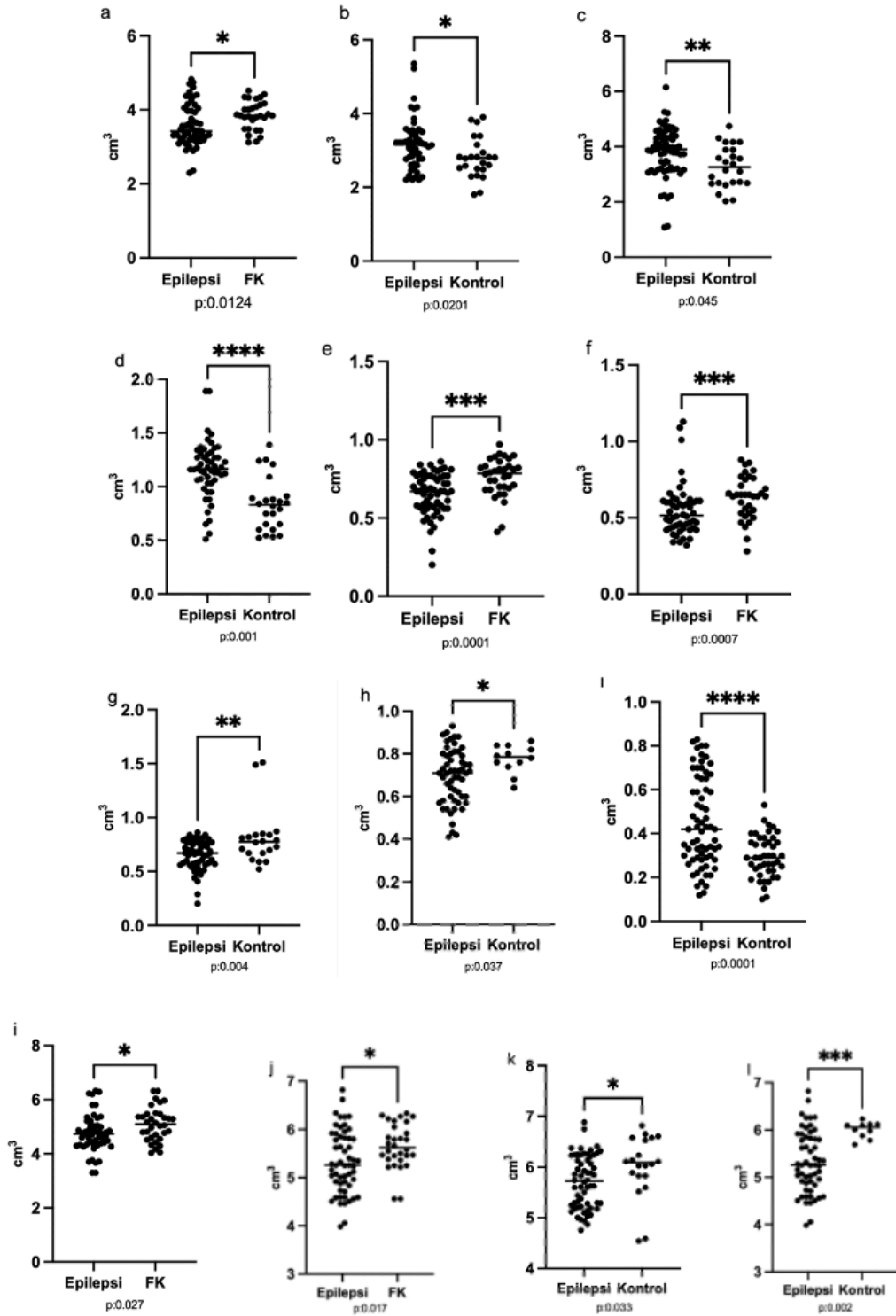
Değişkenlerin cinsiyet ve yaşa göre gruplar arasında değerlendirilmesi (t-test)								
Değişken	Cinsiyet	Ay	Grup	N	Ortalama (cm3)	±Standart Sapma	P	
Nucleus Caudatus	Erkek	0-33	E	68	3,35	0,761	0,803	
			FK	26	3,307	0,65		
		33-60	E	60	3,727	0,618	0,225	
			FK	34	3,905	0,414		
	Kadın	0-33	E	52	3,178	0,683	0,429	
			FK	34	3,197	0,65		
		33-60	E	56	3,42	0,57	0,0124*	
			FK	30	3,84	0,39		
	Erkek	0-33	E	68	3,35	0,761	0,160	
			K	44	3,582	0,97		
		33-60	E	68	3,752	0,591	0,981	
			K	44	3,756	0,624		
	Kadın	0-33	E	60	3,16	0,683	0,0201*	
			K	20	2,795	0,555		
		33-60	E	34	3,584	0,57	0,790	
			K	14	3,518	0,624		
	Putamen	Erkek	0-33	E	68	3,801	0,901	0,973
				FK	26	3,9	0,638	
33-60			E	60	4,241	0,738	0,617	
			FK	34	4,347	0,523		
Kadın		0-33	E	52	3,486	0,53	0,061	
			FK	34	3,702	0,49		
		33-60	E	56	4,027	0,479	0,549	
			FK	30	4,086	0,333		
Erkek		0-33	E	68	3,905	0,899	0,045*	
			K	44	3,255	0,754		
		33-60	E	60	4,241	0,738	0,549	
			K	20	4,352	0,629		
Kadın		0-33	E	52	3,519	0,549	0,108	
			K	24	3,272	0,754		
		33-60	E	56	4,032	0,482	0,517	
			K	12	4,145	0,785		
Globus Pallidus		Erkek	0-33	E	68	1,244	0,236	0,104
				FK	26	1,331	0,216	
	33-60		E	60	1,391	0,174	0,819	
			FK	34	1,4	0,184		
	Kadın	0-33	E	52	1,159	0,268	0,213	
			FK	34	1,228	0,223		
		33-60	E	56	1,331	0,183	0,474	
			FK	30	1,36	0,169		
	Erkek	0-33	E	68	1,244	0,236	0,118	
			K	44	1,16	0,322		
		33-60	E	60	1,391	0,174	0,433	
			K	20	1,355	0,193		
	Kadın	0-33	E	52	1,159	0,268	0,001*	
			K	24	0,834	0,248		
		33-60	E	56	1,331	0,183	0,907	
			K	12	1,323	0,357		

Tablo 7. Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet ve yaş (ay) ve farkına göre elde edilen tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri (devamı)

Corpus Amygdaloideum	Erkek	0-33	E	68	0,656	0,172	0,608
			FK	26	0,637	0,119	
		33-60	E	60	0,654	0,136	0,0001*
			FK	34	0,76	0,124	
	Kadın	0-33	E	52	0,548	0,17	0,0007*
			FK	34	0,632	0,141	
		33-60	E	56	0,693	0,13	0,151
			FK	30	0,733	0,109	
	Erkek	0-33	E	68	0,656	0,172	0,091
			K	44	0,717	0,201	
		33-60	E	60	0,67	0,136	0,0042*
			K	20	0,775	0,257	
Kadın	0-33	E	52	0,548	0,17	0,437	
		K	34	0,58	0,141		
	33-60	E	56	0,693	0,13	0,037*	
		K	12	0,775	0,066		
Nucleus Accumbens	Erkek	0-33	E	68	0,452	0,202	0,097
			FK	26	0,376	0,159	
		33-60	E	68	0,322	0,075	0,847
			FK	26	0,32	0,082	
	Kadın	0-33	E	52	0,27	0,108	0,143
			FK	34	0,318	0,142	
		33-60	E	52	0,304	0,076	0,099
			FK	30	0,326	0,065	
	Erkek	0-33	E	68	0,452	0,202	0,0001*
			K	44	0,295	0,096	
		33-60	E	60	0,322	0,075	0,765
			K	20	0,328	0,09	
Kadın	0-33	E	52	0,256	0,082	0,204	
		K	26	0,231	0,072		
	33-60	E	52	0,304	0,076	0,397	
		K	8	0,33	0,093		
Thalamus	Erkek	0-33	E	68	5,205	0,703	0,137
			FK	26	5,447	0,696	
		33-60	E	60	5,71	0,52	0,095
			FK	34	5,91	0,604	
	Kadın	0-33	E	52	4,75	0,694	0,027*
			FK	24	5,087	0,621	
		33-60	E	56	5,324	0,654	0,017*
			FK	30	5,651	0,463	
	Erkek	0-33	E	68	5,205	0,709	0,366
			K	44	5,069	0,874	
		33-60	E	60	5,71	0,52	0,033*
			K	20	6,015	0,609	
Kadın	0-33	E	52	4,755	0,694	0,133	
		K	24	4,47	0,89		
	33-60	E	56	5,324	0,654	0,002*	
		K	10	6	0,17		

Tablo 8. Değişkenlerin cinsiyet ve yaş (ay) farkına göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-test ile p değeri anlamlı olarak elde edilenler

Değişken	Cinsiyet	Yaş Grubu	Grup	N sayısı	Ortalama (cm3)	±Standart Sapma	p	
Nucleus Caudatus	a	Kadın	33-60	E	56	3,42	0,57	0,0124*
				FK	30	3,84	0,39	
	b	Kadın	0-33	E	60	3,16	0,683	0,0201*
				K	20	2,795	0,555	
Putamen	c	Erkek	0-33	E	68	3,905	0,899	0,045*
				K	44	3,255	0,754	
Globus Pallidus	d	Kadın	0-33	E	52	1,159	0,2685	0,001*
				K	24	0,834	0,248	
Corpus Amygdaloideum	e	Erkek	33-60	E	60	0,654	0,136	0,0001*
				FK	34	0,76	0,124	
	f	Kadın	0-33	E	52	0,548	0,17	0,0007*
				FK	34	0,632	0,141	
	g	Erkek	33-60	E	60	0,67	0,136	0,004*
				K	20	0,775	0,257	
	h	Kadın	33-60	E	56	0,693	0,13	0,037*
				K	12	0,775	0,066	
Nucleus Accumbens	ı	Erkek	0-33	E	68	0,452	0,202	0,0001*
				K	44	0,295	0,096	
Thalamus	i	Kadın	0-33	E	52	4,755	0,694	0,027*
				FK	24	5,087	0,621	
	j	Kadın	33-60	E	56	5,324	0,654	0,017*
				FK	30	5,651	0,463	
	k	Erkek	33-60	E	60	5,71	0,52	0,033*
				K	20	6,014	0,609	
	l	Kadın	33-60	E	56	5,324	0,654	0,002*
				K	10	6,001	0,17	



Şekil 35. Değişkenlerin cinsiyet ve yaş (ay) göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-testi ile p değeri anlamlı olan grupların grafik ile gösterilmesi

(a:nucleus caudatus, kadın, 33-60; b: nucleus caudatus, kadın, 0-33; c: putamen, erkek, 0-33; d: globus pallidus, kadın, 0-33; e: corpus amygdaloideum, erkek, 33-60; f: corpus amygdaloideum, kadın, 0-33; g: corpus amygdaloideum, erkek, 33-60; h: corpus amygdaloideum, kadın, 33-60; i: nucleus accumbens, erkek, 0-33; j: thalamus, kadın, 0-33; k: thalamus, kadın, 33-60; l: thalamus, erkek, 33-60; m: thalamus, kadın, 33-60)

Tablo 9. Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet farkına göre elde edilen tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

Değişkenlerin cinsiyete göre gruplar arasında değerlendirilmesi (t-test)						
Değişken	Cinsiyet	Grup	N sayısı	Ortalama (cm <sup>3</sup> )	±Standart Sapma	p
Nucleus Caudatus	Erkek	Epilepsi	128	3,538	0,713	0,202
		FK	60	3,627	0,594	
	Kadın	Epilepsi	108	3,388	0,657	0,078
		FK	64	3,503	0,554	
	Erkek	Epilepsi	128	3,538	0,713	0,478
		Kontrol	64	3,638	0,871	
	Kadın	Epilepsi	108	3,388	0,657	0,041*
		Kontrol	37	3,07	0,645	
Putamen	Erkek	Epilepsi	128	4	0,854	0,468
		FK	60	4,151	0,618	
	Kadın	Epilepsi	108	3,769	0,573	0,136
		FK	64	3,88	0,463	
	Erkek	Epilepsi	128	4	0,854	0,724
		Kontrol	64	4,051	0,751	
	Kadın	Epilepsi	108	3,769	0,573	0,187
		Kontrol	36	3,563	0,861	
Globus Pallidus	Erkek	Epilepsi	128	1,313	0,221	0,095
		FK	60	1,37	0,199	
	Kadın	Epilepsi	108	1,248	0,241	0,27
		Kontrol	64	1,289	0,209	
	Erkek	Epilepsi	128	1,313	0,221	0,033
		Kontrol	64	1,221	0,3	
	Kadın	Epilepsi	108	1,248	0,241	0,0008*
		Kontrol	35	0,986	0,367	

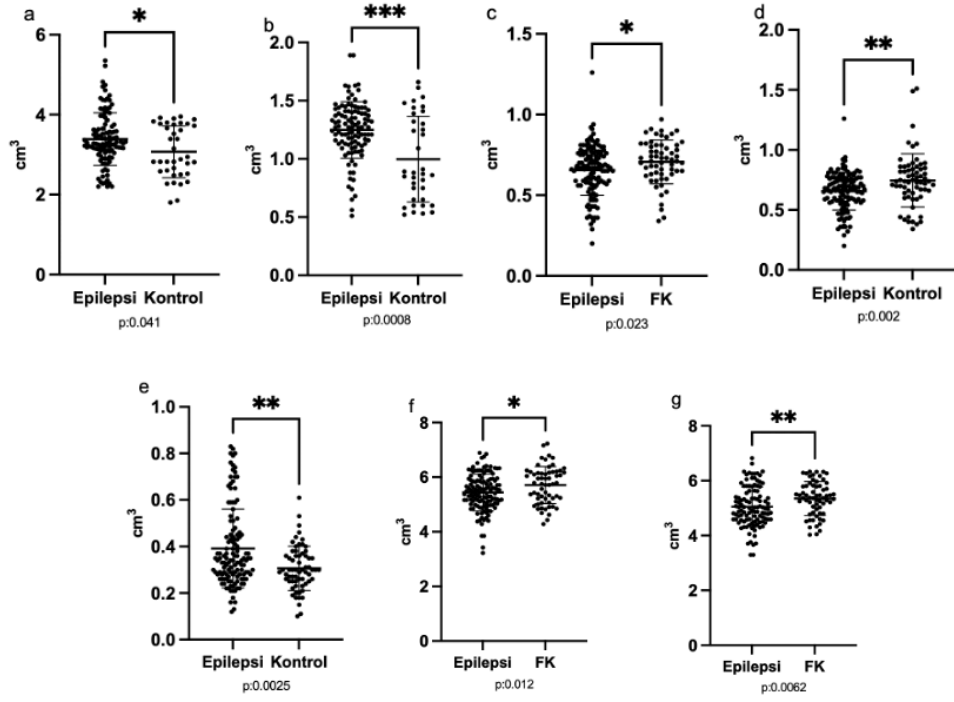
Tablo 9. Değişkenlerin hasta grubu, cinsiyet farkına göre elde edilen tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t test ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri (devamı)

Corpus Amygdaloideum	Erkek	Epilepsi	128	0,655	0,155	0,023*
		FK	60	0,707	0,135	
	Kadın	Epilepsi	110	0,622	0,166	0,154
		Kontrol	64	0,658	0,136	
	Erkek	Epilepsi	128	0,655	0,155	0,002*
		Kontrol	64	0,745	0,223	
	Kadın	Epilepsi	110	0,622	0,166	0,391
		Kontrol	34	0,649	0,154	
Nucleus Accumbens	Erkek	Epilepsi	128	0,391	0,169	0,105
		FK	60	0,344	0,123	
	Kadın	Epilepsi	114	0,284	0,095	0,0535
		FK	54	0,32	0,102	
	Erkek	Epilepsi	128	0,391	0,169	0,0025*
		Kontrol	64	0,306	0,011	
	Kadın	Epilepsi	114	0,284	0,095	0,139
		Kontrol	48	0,264	0,092	
Thalamus	Erkek	Epilepsi	114	5,391	0,67	0,0062*
		FK	74	5,736	0,655	
	Kadın	Epilepsi	118	5,048	0,708	0,012
		FK	54	5,412	0,627	
	Erkek	Epilepsi	114	5,391	0,67	0,469
		Kontrol	24	5,11	1,05	
	Kadın	Epilepsi	118	5,048	0,708	0,539
		Kontrol	44	4,93	0,967	

Tablo 10. Değişkenlerin cinsiyet farkına göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-test ile p değeri anlamlı olarak elde edilenler

Değişken		Cinsiyet	Grup	N sayısı	Ortalama (cm <sup>3</sup> )	±Standart Sapma	p
Nucleus Caudatus	a	Kadın	Epilepsi	108	3,388	0,657	0,041*
			Kontrol	37	3,07	0,645	
Globus Pallidus	b	Kadın	Epilepsi	108	1,248	0,241	0,0008*
			Kontrol	35	0,986	0,367	
Corpus Amygdaloideum	c	Erkek	Epilepsi	128	0,6554	0,155	0,023*
			FK	60	0,707	0,135	
	d	Erkek	Epilepsi	128	0,6554	0,155	0,002*
			Kontrol	64	0,745	0,223	
Nucleus Accumbens	e	Erkek	Epilepsi	128	0,391	0,169	0,0025*
			Kontrol	64	0,306	0,011	
Thalamus	f	Kadın	Epilepsi	118	5,048	0,708	0,012*
			FK	54	5,412	0,627	
	g	Erkek	Epilepsi	118	5,391	0,67	0,0062*
			FKI	54	5,736	0,655	





Şekil 36. Değişkenlerin cinsiyet farkına göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-test ile p değeri anlamlı elde edilenlerin grafik ile gösterilmesi

(a: nucleus caudatus, kadın; b: globus pallidus, kadın; c: corpus amygdaloideum, erkek; d: corpus amygdaloideum, erkek; e: nucleus accumbens, erkek; f: thalamus, kadın; g: thalamus, erkek)

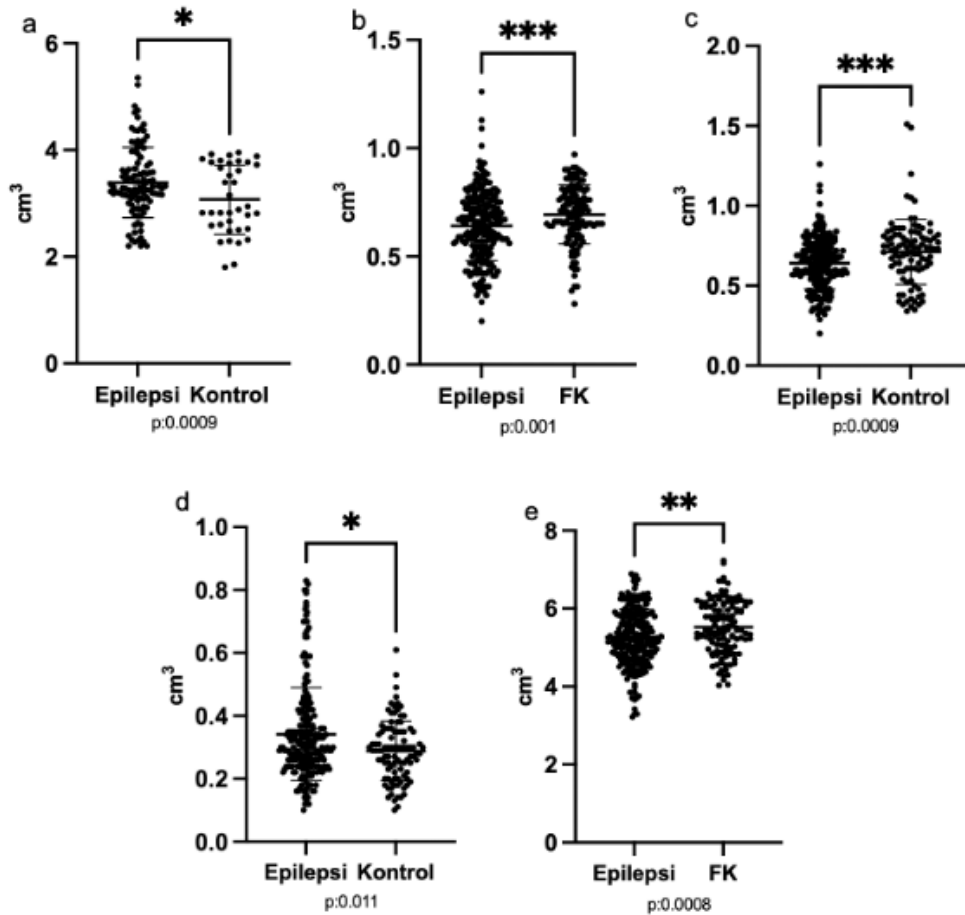
a

Tablo 11. Değişkenlerin gruplara göre elde edilen tanımlayıcı bulguları ve farklı grupların Student-t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri

Değişkenlerin gruplara göre değerlendirilmesi (t-test)					
Değişken	Grup	N	Ortalama (cm3)	±Standart Sapma	p
Nucleus Caudatus	E	236	3,47	0,69	0,198
	FK	124	3,563	0,575	
	E	236	3,47	0,69	0,556
	K	101	3,43	0,838	
Putamen	E	236	3,897	0,746	0,209
	FK	124	4,01	0,555	
	E	236	3,897	0,746	0,821
	K	100	3,875	0,822	
Globus Pallidus	E	236	1,283	0,233	0,073
	FK	124	1,328	0,207	
	E	236	1,283	0,233	0,0009*
	K	100	1,14	0,342	
Corpus Amygdaloideum	E	236	0,64	0,161	0,001*
	FK	124	0,693	0,136	
	E	236	0,64	0,161	0,0009*
	K	98	0,712	0,205	
Nucleus Accumbens	E	232	0,341	0,147	0,905
	FK	124	0,332	0,12	
	E	232	0,341	0,147	0,011*
	K	98	0,288	0,095	
Thalamus	E	236	5,262	0,723	0,0008*
	FK	124	5,525	0,67	
	E	236	5,262	0,723	0,717
	K	98	5,209	0,976	

Tablo 12. Değişkenlerin farklı gruplar arasında uygulanan t-test ile p değeri anlamlı olarak elde edilenler

Değişkenlerin gruplara göre değerlendirilmesi(t-test)						
Değişken	Değişken	Grup	N	Ortalama (cm3)	±Standart Sapma	p
Globus Pallidus	a	E	236	1,283	0,233	0,0009*
		K	100	1,14	0,342	
Corpus Amygdaloideum	b	E	236	0,64	0,161	0,001*
		FK	124	0,693	0,136	
	c	E	236	0,64	0,161	0,0009*
		K	98	0,712	0,205	
Nucleus Accumbens	d	E	232	0,341	0,147	0,011*
		K	98	0,288	0,095	
Thalamus	e	E	236	5,262	0,723	0,0008*
		FK	124	5,525	0,67	



Şekil 37. Değişkenlerin cinsiyet farkına göre farklı gruplar arasında uygulanan Student t-test ile p değeri anlamlı olarak elde edilenlerin grafik ile gösterilmesi

(a:globus pallidus; b, c: corpus amygdaloideum; d: nucleus accumbens; e:thalamus)

## 4.2. Genel Bulgular

Çalışmamızda nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ve thalamus'a ait ölçümler volBrain ve MRICloud ile ölçülmüş; buna ek olarak nucleus caudatus, putamen ve thalamus' un hacim ölçümleri Imfursion Suite ile de yapılmıştır. volBrain, MRICloud ve Imfursion Suite ile elde edilen hacim değerleri ile her bir grup için ortalama değerler Tablo 13'de sunulmuştur.

Bu ortalama değerlere bakıldığında her bir anatomik yapı için birbiri ile tutarlı olan değerler volBrain ile elde edilmiştir. İstatiksel değerlendirme yaptığımızda MRICloud ile elde edilen veriler ile Imfursion Suite ile elde edilen veriler arasında anlamlı olarak farklılık bulunurken, volBrain ile elde edilen veriler ile Imfursion Suite ile elde edilen veriler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki grupların istatistiksel olarak değerlendirilmesi volBrain programından elde edilen veri setleri ile yapılmıştır.

Tablo 13. Değişkenlerin farklı gruplar için farklı programlar aracılığıyla elde edilen ortalama hacim değerleri (cm<sup>3</sup>)

Değişkenlerin hemisfer,yaş, cinsiyet, gruba göre üç farklı programlarda ölçülen ortalaması (cm <sup>3</sup> )							
Değişken	Grup	Cinsiyet	Yaş	Hemisfer	Program		
					volBrain	MRICloud	ImFusion Suite
Nucleus Caudatus	Epilepsi	Erkek	0-33	Sağ	3,36	2,6	3,33
				Sol	3,34	2,56	3,35
		33-60	Sağ	3,81	3,5	4,2	
			Sol	3,7	3,16	4,15	
		Kadın	0-33	Sağ	3,21	2,34	3,55
				Sol	3,15	2,3	3,45
	33-60	Sağ	3,68	3	4,02		
		Sol	3,5	2,7	3,8		
	Febril Konvülsiyon	Erkek	0-33	Sağ	3,35	2,9	3,83
				Sol	3,27	2,82	3,62
		33-60	Sağ	3,89	3,21	4,31	
			Sol	3,86	3,13	4,21	
		Kadın	0-33	Sağ	3,21	2,71	3,44
				Sol	3,19	2,53	3,45
	33-60	Sağ	3,86	2,91	4,02		
		Sol	3,84	2,9	4,05		
	Kontrol	Erkek	0-33	Sağ	3,59	2,21	4,22
				Sol	3,61	2,02	3,86
		33-60	Sağ	3,75	3,05	4,03	
			Sol	3,71	2,81	4,05	
		Kadın	0-33	Sağ	2,85	1,2	3,12
				Sol	2,75	1,19	3,08
	33-60	Sağ	3,52	1,9	3,7		
		Sol	3,51	1,85	3,7		
Putamen	Epilepsi	Erkek	0-33	Sağ	3,83	3,56	4,04
				Sol	3,76	3,3	4,02
		33-60	Sağ	4,2	4,13	4,42	
			Sol	4,29	3,8	4,5	
		Kadın	0-33	Sağ	3,47	3,15	4,74
				Sol	3,51	2,91	3,72
	33-60	Sağ	4,01	4,04	4,26		
		Sol	4,05	3,56	4,12		
	Febril Konvülsiyon	Erkek	0-33	Sağ	3,9	3,81	4,15
				Sol	3,9	3,5	4,21
		33-60	Sağ	4,3	4,4	4,58	
			Sol	4,39	4,14	4,71	
		Kadın	0-33	Sağ	3,68	3,55	4,02
				Sol	3,72	3,24	4,94
	33-60	Sağ	4,08	3,96	4,32		
		Sol	4,09	3,71	4,33		
	Kontrol	Erkek	0-33	Sağ	3,88	2,71	4,01
				Sol	3,95	2,3	3,98
		33-60	Sağ	4,27	4,68	4,52	
			Sol	4,43	4,35	4,57	
		Kadın	0-33	Sağ	3,22	2,2	3,51
				Sol	3,32	1,93	3,58
	33-60	Sağ	4,06	3,45	4,27		
		Sol	4,22	2,17	4,67		

Tablo 13. Değişkenlerin farklı gruplar için farklı programlar aracılığıyla elde edilen ortalama hacim değerleri (cm<sup>3</sup>) (devamı)

Thalamus	Epilepsi	Erkek	0-33	Sağ	5,2	3,56	5,53	
				Sol	5,2	3,53	5,57	
			33-60	Sağ	5,68	4,2	6,12	
				Sol	5,74	4,15	6,14	
		Kadın	0-33	Sağ	4,68	2,99	5,21	
				Sol	4,83	3,04	5,33	
			33-60	Sağ	5,28	3,94	5,53	
				Sol	5,36	3,91	5,62	
	Febril Konvülsiyon	Erkek	0-33	Sağ	5,44	3,69	6,21	
				Sol	5,45	3,78	6,03	
			33-60	Sağ	5,9	4,28	6,23	
				Sol	5,92	4,13	6,15	
		Kadın	0-33	Sağ	5,06	3,36	5,67	
				Sol	5,1	3,39	5,32	
			33-60	Sağ	5,62	4,1	5,82	
				Sol	5,67	4,11	5,76	
		Kontrol	Erkek	0-33	Sağ	5,07	2,89	5,32
					Sol	5,06	2,53	5,44
				33-60	Sağ	6	4,17	6,23
					Sol	6,03	3,98	6,52
	Kadın		0-33	Sağ	4,33	2,39	4,6	
				Sol	4,6	2,28	5,01	
			33-60	Sağ	5,95	2,93	6,17	
				Sol	6,04	2,47	6,23	

Tablo 13. Değişkenlerin farklı gruplar için farklı programlar aracılığıyla elde edilen ortalama hacim değerleri (cm<sup>3</sup>) (devamı)

Globus Pallidus	Epilepsi	Erkek	0-33	Sağ	1,22	0,95
				Sol	1,26	0,93
			33-60	Sağ	1,38	1,13
		Sol		1,39	1,07	
		Kadın	0-33	Sağ	1,12	1,58
				Sol	1,19	1,54
	33-60		Sağ	1,3	1,13	
		Sol	1,35	1,04		
	Febril Konvülsiyon	Erkek	0-33	Sağ	1,32	0,93
				Sol	1,34	0,91
			33-60	Sağ	1,38	1,12
		Sol		1,41	1,08	
		Kadın	0-33	Sağ	1,22	0,91
				Sol	1,23	0,87
	33-60		Sağ	1,36	1,06	
		Sol	1,35	0,99		
	Kontrol	Erkek	0-33	Sağ	1,15	0,8
				Sol	1,17	0,83
			33-60	Sağ	1,33	1,16
		Sol		1,37	1,13	
		Kadın	0-33	Sağ	0,82	0,84
				Sol	0,84	0,8
	33-60		Sağ	1,3	1	
		Sol	1,35	0,93		
Corpus Amygdaloideum	Epilepsi	Erkek	0-33	Sağ	0,65	1,31
				Sol	0,65	1,04
			33-60	Sağ	0,65	1,57
		Sol		0,65	1,128	
		Kadın	0-33	Sağ	0,55	1,1
				Sol	0,54	0,88
	33-60		Sağ	0,69	1,55	
		Sol	0,69	1,23		
	Febril Konvülsiyon	Erkek	0-33	Sağ	0,63	1,27
				Sol	0,64	1,06
			33-60	Sağ	0,76	1,58
		Sol		0,75	1,32	
		Kadın	0-33	Sağ	0,64	1,19
				Sol	0,62	0,96
	33-60		Sağ	0,73	1,51	
		Sol	0,73	1,24		
	Kontrol	Erkek	0-33	Sağ	0,71	1,04
				Sol	0,71	0,92
			33-60	Sağ	0,8	1,53
		Sol		0,81	1,34	
		Kadın	0-33	Sağ	0,61	1,01
				Sol	0,54	0,78
	33-60		Sağ	0,8	1,35	
		Sol	0,75	1,63		

Tablo 13. Değişkenlerin farklı gruplar için farklı programlar aracılığıyla elde edilen ortalama hacim değerleri (cm<sup>3</sup>) (devamı)

Nucleus Accumbens	Epilepsi	Erkek	0-33	Sağ	0,44	0,55
				Sol	0,46	0,5
		33-60	Sağ	0,3	0,69	
			Sol	0,34	0,61	
		Kadın	0-33	Sağ	0,24	0,45
				Sol	0,27	0,42
	33-60		Sağ	0,3	0,67	
			Sol	0,31	0,6	
	Febril Konvülsiyon	Erkek	0-33	Sağ	0,35	0,59
				Sol	0,39	0,51
		33-60	Sağ	0,3	0,76	
			Sol	0,33	0,62	
		Kadın	0-33	Sağ	0,31	0,57
				Sol	0,32	0,5
	33-60		Sağ	0,31	0,69	
			Sol	0,33	0,6	
	Kontrol	Erkek	0-33	Sağ	0,28	0,47
				Sol	0,3	0,46
		33-60	Sağ	0,3	0,69	
			Sol	0,35	0,59	
		Kadın	0-33	Sağ	0,22	0,43
				Sol	0,23	0,42
	33-60		Sağ	0,3	0,74	
			Sol	0,36	0,75	



## 5. TARTIŞMA

Epilepsi, tekrarlayan nöbet öyküsü ile karakterize edilmektedir. Farklı nöbet tiplerine göre epilepsi türleri belirlenebilmektedir. Her nöbet tipi, kendine özgü davranışsal belirtiler ve yine özgün EEG kayıtları ile saptanabilmektedir. Hastaya ait bu bulgular epilepsi tanısı koymak için kullanılan önemli bilgilerdir. Bunların yanında histopatolojik bulgular da epilepsi tanısının konulması için etkili olarak kullanılmaktadır. Epilepsi hastalarında görülen en özellikli bulgulardan biri olan anormal elektrografik deşarjlar deney hayvanları üzerinde epilepsi modeli olarak kullanılmakta ve bu şekilde epilepsinin patolojisi açıklanılmaya çalışılmaktadır (Grone, & Baraban, 2015; Pallud, Devergnas, Chabardes, & Deapaulis, 2008). Bununla birlikte, yakın zamanda ilaç tedavilerinin etkinliğinin yeterince gelişmediğine dair bazı endişeler olmuştur ve bu durumun kısmen hayvan modellerinin seçiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Loscher, 2011). Literatüre bakıldığında primat modelleri, tedavi geliştirilmesi ve nöbetlerin altta yatan patolojinin anlaşılması için kemirgenlere göre daha uygundur. Primat beyninin anatomi ve fizyolojisi, insanlara benzer ve epilepsinin patofizyolojisinin incelenmesi, insan epilepsi etiyolojisi ve tedavisi hakkında daha açıklayıcı bilgiler sağlayabilir. Primatlarla çalışmanın zorlukları da göz önüne alındığında insan materyali ile yapılan çalışmalar, özellikle de görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgiler epilepsinin patolojisini açıklama konusunda oldukça kıymetlidir.

Epilepsi, çeşitli beyin bölgelerinden kaynaklanabilecek birçok farklı nöbet tipini içerir. Her nöbet tipi için, iktal yayılma ve genellemeye katılan farklı yapılar ve yollar vardır. Bu fonksiyonel ve anatomik olarak birbirine bağlı yapılar nöbetlerin meydana gelmesi devam etmesinde etkilidir (Spencer, 2002). Epileptojenik ağlar kavramı, nöbet dinamiklerinin karmaşıklığını göstermek için literatürde kullanılmaktadır ve epilepsi tedavisi araştırmalarında özellikle önemli olabileceği düşünülmektedir (Bartolomei ve ark., 2017). Medial temporal yada limbik ağ olarak literatürde isimlendirilen ve epilepsi patolojisinde kritik öneme sahip olan bu ağlardan bazıları iyi karakterize edilmiştir. Ancak daha az çalışılmış olan nuclei basale'ye ait kısımların da epilepsi patofizyolojisinde önemli bir yere sahip olduğu düşünüldüğü

halde çalışmalarda genellikle göz ardı edilmekte, bu konuda büyük bir bilgi açığı yer almaktadır (Halasz, & Rasonyi, 2003).

Nuclei basale motor hareketlerin kontrolü, bilişsel ve otonomik fonksiyonlardaki düzenlemeler gibi birçok farklı işlevin düzenlenmesinde ve yerine getirilmesinde önemli derecede rol oynayan birbirine sıkı ilişkilerle bağlı subkortikal çekirdeklerden oluşmuş bir yapıdır (DeLong, & Wichmann, 2010). Yapısal olarak karmaşık olan bu çekirdek topluluğunun ilişkileri de karmaşık olup bilinmeyen birçok nokta bulunmaktadır. Bu nedenle nuclei basale'deki anatomik yapıların önemi, çoğu hastalığın patofizyolojisini incelerken göz ardı edilebilmekte ve kritik önemdeki bu çekirdeklerin oynadıkları rol gereğince araştırılmamaktadır. Araştırmacıların bundan kaçınmasındaki sebep nuclei basale'nin diğer anatomik yapılarla olan bağlantılarının çok sayıda olmasıdır. Karmaşık bağlantıları olması sebebi ile bu çekirdek grubunun, birçok işlev bozukluğunda da kilit rol oynaması kaçınılmazdır. Nuclei basale'ye ait anatomik yapılar özellikle neocortex'le yakın ilişki içerisindedir ve topografik olarak iyi organize edilmiş şekilde uyarıları almaktadırlar, sonrasında sıkı ilişki oluşturdukları yapıları thalamus ve hippocampus takip etmektedir. Bu çekirdeklerden çıkan uyarılar en çok neocortex, thalamus ve beyin sapına gönderilmektedir. Yapılan birçok çalışmaya göre nuclei basale, nöbet oluşumunda doğrudan yer almasa da özellikle nöbetlerin kontrolü ve yayılması ile ilgili kritik bir yere sahiptir (Deransart, & Depaulis, 2002).

Epilepsi oluşumuna ait beyin bağlantıları oldukça karışıktır ve bu yollardan en iyi bilineni cortex cerebri-nuclei basale-thalamus yapıları arasındaki bağlantı olmasına karşın epilepside rol oynayan tek yol bu değildir. Henüz araştırılması gereken birçok bağlantı yolu olduğu düşünülmektedir. Örneğin duygu ve hafıza işlevlerinde yer alan limbik bağlantılar, temporal lob epilepsisi patofizyolojisinde yoğun bir şekilde rol oynamaktadır. Tüm limbik yapıların detaylandırılması bu incelemenin ötesinde olsa da şimdiye kadar sağlanan literatür bilgileri ışığında hippocampus, corpus amygdaloideum ve nuclei anteriores thalami gibi anatomik yapılar temporal lob epilepsisi'nde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu yapılar epilepsi için potansiyel nöromodülasyon hedefleri olarak tanımlanmaktadırlar (Fisher ve ark., 2010).

Kemirgen (Britt ve ark., 2012; Brog, Salyapongse, Deutch, & Zahm, 1993) ve primat (Friedman, Aggleton, & Saunder, 2002) çalışmalarındaki bulgulara göre;

hippocampus'un ön kısmı, glutamaterjik olan efferent liflerini öncelikle nucleus accumbens'in dış parçasına gönderir. Bununla birlikte sıçanlarda ve farelerde bu bağlantı, Friedman ve meslektaşlarının 2002'de belirttiği gibi, primatlardan farklı olarak nucleus accumbens iç yapılarına kadar uzanır. Nucleus accumbens'in, dış ve iç parçalarına ait yapılar limbik bilgiyi işlemek için farklı bağlantılarla çalıştığından, kemirgen ve primatlar arasındaki bu farklılıklar, yapılar arasında farklı iletişim yollarını ve muhtemelen farklı nöbet yayılım yollarını içerebilir (Akkal, Dum, & Strick, 2007; Ito, & Doya, 2011; Salgado, & Kaplitt, 2015). Epilepsi patofizyolojisi ele alındığında, limbik yapılar ve nuclei basale arasındaki fonksiyonel ilişki, hala net olmasa da nucleus accumbens'in nöbet yayılımının bir "düğüm noktası" olduğu ve önemli derecede fonksiyonel görevler üstlendiği öne sürülmüştür (McNamara, Galloway, Rigsbee, & Shin, 1984).

Absans nöbetlerinde nuclei basale'nin rolüne ilişkin bilgiler, absans nöbetleri gösteren genetik hayvan modelleri sayesinde artmıştır. Kemirgenlerden ve insandan elde edilen deneysel verilerde, jeneralize absans nöbetlerinde nuclei basale'nin etkisini gösteren nörofarmakolojik ve elektrofizyolojik kanıtlar bulunmaktadır (Deransart, Vercueil, Marescaux, & Depaulis, 1998b). Mevcut teoriler, nöbetlerle en ilişkili olan yapıların öncelikle thalamus ve cortex cerebri olduğunu gösterirken, buna ek olarak, nuclei basale'ye ait bazı yapıların tam olarak net olmasa da absans nöbetlerinin kontrolünde önemli bir rol oynadığı konusunda bulgular sunmaktadır (Meeren, van Luijtelaar, Lopes da Silva, & Coenen, 2005). İlk olarak 1980 yılında Gale & Iadarola tarafından elektroşok kaynaklı nöbetler için önerilen 'nöbetlerin substantia nigra kontrolü' kavramı ortaya çıkmıştır. Dahası GABA agonistinin intranigral enjeksiyonunun, sıçanlarda absans nöbetlerinin hem genetik hem de farmakolojik modellerinde bir anti-epileptik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Depaulis Depaulis, Vergnes, Marescaux, Lannes, & Warter, 1988; Depaulis, Snead, Marescaux, & Vergnes, 1989;). Absans nöbette substantia nigra pars reticulata inhibisyonunun antiepileptik etkisine dair birçok bilgi olmasına rağmen, bu kontrolde yer alan kesin yol hala belirsizdir. 2005'te Paz, nucleus subthalamicus ve globus pallidus'da kaydedilen yüksek aktivitenin EEG'deki ani yükselmelerle senkronize olduğunu gösterdi, bu da iktal aktivitenin dolaylı yoldan yayıldığını düşündürdü (Paz, 2005). Ek olarak, bir GABA antagonistinin lokal enjeksiyonu ile globus pallidus disinhibisyonu

sağlandığı ve bunun da absans nöbetlerini baskıladığı; globus pallidus'un bir GABA agonisti tarafından inhibe edilmesinin de absans nöbetlerini şiddetlendirdiği gösterilmiştir (Deransart ve ark., 1999). Daha önceki yıllarda striatum'da kaydedilen kesintili bazı aktivitelerin ise, globus pallidus ve nucleus subthalamicus uyarımını indüklediğini ve sonuçta substantia nigra pars reticulata aktivasyonuna ve nöbet yayılmasına yol açtığını öne sürdüler (Vercueil ve ark., 1998). Farklı bir çalışmada ise deney hayvanlarında absans nöbetlerinin kontrolünde yeni tanımlanan bir yol olan GABAerjik pallido-kortikal bağlantının önemini vurgulanmıştır (Chen ve ark., 2015b). Gerçekten de bazı modellemeler kullanılarak, pallido-kortikal yolun uyarılmasının kortikal 2-4Hz diken dalga deşarjlarını baskılayabildiği bulunmuştur (Chen ve ark., 2015a). Bu teori, globus pallidus ile cortex cerebri arasında henüz kesinlik kazanmamış olan doğrudan bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir (Chen ve ark., 2015a).

Fokal epilepsinin en yaygın şekli olan temporal lob epilepsisi; hippocampus, corpus amygdaloideum, entorhinal korteks, piriform korteks gibi temporal lob yapılarından kaynaklanan tekrarlayan spontan fokal nöbetlerle karakterizedir. Özellikle nuclei basale içerisindeki fonksiyonel bağlantılar temporal lob epilepsisinin yayılmasına ve kontrolüne de katkıda bulunabilmektedir (Bouilleret ve ark., 2008). Nuclei basale'ye ait anatomik yapıların nörofarmakolojik inhibisyonu (Garant, & Gale, 1987), elektrofizyolojik kayıtları (Berti ve ark. 2010), metabolik değişiklikleri (Sperling ve ark., 1990) ve görüntüleme yöntemlerini (Hetherington ve ark., 2007) kullanan birkaç çalışmada bu yapıların nöbetler üzerinde inhibe edici bir rolünün olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu inhibisyonunda yer alan kesin mekanizmalar ve yollar hala tartışılmaktadır. Bu konudaki her bulgu çok değerlidir.

Temporal lob epilepsisinde, tanımlanmış olan bir yol hippocampus-nucleus accumbens-globus pallidus yapılarını içerir. Bu yol için, hippocampus'un corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens vasıtasıyla globus pallidus'un ön kısmı ile bağlantısının varlığı anatomik olarak desteklenir (Haber, Lynd, Klein, & Groenewegen, 1990; Kahn, & Shohamy, 2013). Lothman, Hatlelid, & Zorumski (1985)'nin çalışmasındaki sıçan modelinde; hippocampus'dan, nucleus accumbens'e nöbetlerin dağılımı gösterildi. Nucleus accumbens, nöbetlerin oluşumunda beyindeki motor fonksiyonları kontrol eden ve nöbetlerin yayılmasında etkili bir "düğüm

noktası" olarak önerildi (Lothman ve ark., 1985). Bir sıçan pilokarpin modelinde dopamin agonisti olan apomorfin'in nucleus accumbens'e doğrudan mikroenjeksiyonundan sonra bu yapının nöbetlere karşı koruyucu etkisinin olduğu bulundu (Turski ve ark., 1988). Başka bir çalışmada, nucleus accumbens'e uygulanan benzodiazepin mikroenjeksiyonunun, jeneralize nöbetlerin azalmasında önemli bir etkisinin olduğu gösterildi (Klitgaard, Matagne, Grimee, Vanneste-Goemaere, & Margineanu, 2003).

Nucleus accumbens'den doğrudan GABAerjik bağlantılar alan globus pallidus temporal lob epilepsisinin kontrolünde de önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (Cheng ve ark., 2015; Robertson, & Jian, 1995). Globus pallidus'un düşük şiddetli uyarımı; nöbete benzer semptomlar gösteren sıçanlarda nöro-koruyucu ve nöbetlere karşı önleyici etkiye sahiptir. Ayrıca düşük frekansla uyarılmış grupta jeneralize nöbet süresi, yüksek frekans veya kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde kısalmıştır (Cheng ve ark., 2015). Bu etkilerin ortaya çıkması; globus pallidus'un nucleus accumbens aracılığıyla corpus amygdaloideum'un uyarımını normal hale getirmesi yolu ile meydana geldiği öne sürülmüştür (Ma, Brudzynski, & Leung, 1996; Kahn, & Shohamy, 2013) Hippocampus ve nucleus accumbens arasında epilepside rol oynadığına ilişkin bağlantı bulunmasına rağmen, nucleus accumbens ve globus pallidus'un epilepsi aktivitesini düzenlemede benzer bir rol oynayıp oynamadığına dair ilişkinin daha net bir şekilde açıklanması gerekmektedir (Kahn, & Shohamy, 2013).

Özellikle temporal lob epilepsisinde, nöbetlerin kontrolünde corpus striatum ve substantia nigra arasındaki ilişkinin etkisini destekleyen birçok kanıt bulunmaktadır. Çalışmalar, pilokarpin modelinde sıçanlarda, corpus striatumdaki GABA antagonistinin (bikukulin) veya dopamin agonistinin (apomorfin) iki taraflı enjeksiyonunun nöbetler üzerinde önleyici etkisini göstermiştir; bu durum yalnızca dopaminin değil, aynı zamanda striatum'daki GABAerjik iletimin de nöbetlerin yayılmasını modüle edebileceğini düşündürmektedir (Turski ve ark., 1988). Nucleus caudatus'un antiepileptik bir etkiye sahip olduğu kedilerde yapılmış bir çalışmada, corpus amygdaloideum kaynaklı nöbetlerde ileri sürülmüş fakat mekanizma hakkında yeterli bilgi sağlanamamıştır (La Grutta, Amato, & Zagami, 1971). Ek olarak sıçanlar üzerinde oluşturulan epilepsi modeli, cortex cerebri'nin ve substantia nigra'nın erken

aktivasyonu ve bu yapıların jeneralize corpus amygdaloideum kaynaklı nöbetlerde önemli bir rolü olduğunu vurgulamaktadır (Shi, Luo, Woodward, McIntyre, & Chang, 2007). Ancak, corpus amygdaloideum'da aktivite başladıktan sonra, sıçanlarda substantia nigra'daki GABAerjik yoğunlukta değişiklik olmamasına dayanarak, substantia nigra'nın antiepileptik etkisinin corpus striatum veya globus pallidus bağlantı yoluyla aracılık ettiği öne sürülmüştür (Freichel, Ebert, Potschka, & Loscher, 2004). Yapılan farklı çalışmalarda, temporal lob epilepsi hastalarında putamen hacminde bir azalma bulundu ve bu azalmanın, manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme ile değerlendirilen hippocampus'deki nöronal hasar ile doğrudan ilişkili olduğu gösterildi (Postuma, & Dagher, 2006).

Frontal lob epilepsi, hastalarında frontal lob ile nuclei basale arasında değişen fonksiyonel bağlantılar bulunmuştur. İncelenen nucleus caudatus, globus pallidus, putamen gibi yapılar dinlenme durumundaki işlevsel bağlantıda önemli değişiklikler sergilemiştir (Vytvarova, Marecek, Fousek, Strycek, & Rektor, 2017). Vytvarova ve arkadaşları (2017) frontal lob epilepsi çalışmasında, nuclei basale-thalamus ilişkisinin ve bu yapıların kortikal bağlantılarının etkili olduğunu ve nuclei basale'ye ait yapıların birbirleri ile yaptıkları bağlantıların ise epilepsinin oluşum mekanizmasında cortex cerebri'nin kendi içerisinde meydana gelen bağlantılar kadar etkili olmadığını da öne sürmüşlerdir. Farklı bir çalışmada, frontal nöbetleri olan maymunların nucleus caudatus'unda deşarj sonrası normal olmayan aktiviteler kaydedilmiştir (Poggio, Walker, & Andy, 1956). Benzer değişiklikler sıçanların (Kaniff, Chuman, & Neafsey, 1983) nucleus caudatus'unda da gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada ise epilepsinin oluşum mekanizmasında globus pallidus ve putamen arasındaki fonksiyonel bağlantıda bir azalma olduğu gösterilmiştir (Dong ve ark., 2016). Etkileşimdeki bu azalma, corpus striatum ile globus pallidus arasında gerçekleşen baskılanmanın azalması ile sonuçlanabilir ki bu da nöbetlerin kolaylaşmasına yol açar. Ayrıca yapılan bir görüntüleme çalışmasında nuclei basale'ye ait yapılar ile limbik ve frontal alanlar arasındaki bağlantılarda farklılıklar bulundu ve bu bağlantılardaki azalmalar hastaların bilişsel farklılıklarını da açıklayabilir (Dong ve ark., 2016).

Epilepsi tipleri arasında özellikle de temporal lob epilepsisinde nuclei basale'nin rol oynadığı neredeyse kesin olsa da nuclei basale'nin nöbet kontrolünde nasıl bir rolü olduğuna dair sorular cevap aramaktadır. Rektor ve arkadaşları, 8

temporal lob epilepsili kişinin iktal ve interiktal aktivitesi sırasında nuclei basale'ye ait yapılardaki aktivite değişikliğini kaydettiler ve nöbetler geręekleştii sırada 3-7 Hz. aralığında bir artış buldular (Rektor, Kuba, & Brazdil, 2002). Korteksteki motor alanlardan kaynaklanan epileptik değarjların, daha sonra nuclei basale'nin motor fonksiyonlarla ilişkili anatomik yapılarının nöronlarını etkilediğine dair bulgular da sunulmuştur (DeLong, 1990). Daha yakın zamanlarda, motor nöbetler sırasında nuclei basale'ye ait yapılarda güçlü aktivite değişikliklerinin meydana geldiği de bildirildi (Devergnas ve ark., 2012). Tüm bu bilgiler ışığında, nuclei basale ile epilepsi ilişkisini aydınlatacak olan ve insan materyalinden elde edilen her veri çok kıymetlidir, bu ilişkiye ait soruların yanıtlanması epilepsi tedavisi araştırmalarının ilerlemesinde de katkıda bulunulabilecek kritik basamaklar içerebilir. Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda nuclei basale'ye ait nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum ve nucleus accumbens yapılarını değerlendirdik.

Bu yapılara ek olarak özellikle nuclei basale ile çok yakın ilişkileri olan ve epilepsi patofizyolojisinde esas rol oynadığı bilinen thalamus, normal ve anormal elektriksel uyarılar için merkezi bir iletişim merkezidir. Bu yapı, kortikal bağlantılarda önemli bir rol oynar ve bu nedenle nöbet kontrolü için kritiktir (Sherman, 2016; Steriade, & Llinas, 1988). Thalamus'un jeneralize diken dalga değarjlarının eşzamanlı olarak başlatıldığı jeneralize epilepsi sendromlarında daha işlevsiz olduğu ve çocukluk absans epilepsilerinde yaygın patolojik bir bölge olarak görüldüğü tanımlanmıştır (Timofeev, & Steriade, 2004; Blumenfeld, 2005; Futatsugi, & Riviello, 1998). Bununla birlikte fokal nöbetlere ve diğer genetik epilepsi türlerine odaklanan çalışmalar, bu yapının nöbet aktivitesinin yayılmasında kilit bir oyuncu olduğunu ve nöbetlerin ikincil olarak geręekleşmesinde ve ayrıca nöbetler sırasında bilinçte değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Blumenfeld, 2003; Blumenfeld, 2014). Thalamus'un kortikal ağlardaki çoklu rolleri ve merkezi sinir sisteminin neredeyse her alanı ile bağlantısının olması, onu çok kolay bir şekilde aktive hale gelmesinden kaynaklanan mikroyapısal değişikliklere karşı özellikle savunmasız hale getirebilir. Bu bölgede meydana gelen erken ve kronik hasarın, daha önce erişkin epilepsi hastalarında yapılan hacimsel çalışmalarda tanımlandığı gibi yaşamın sonraki dönemlerinde makroyapısal değişikliklerin ilk adımı olduğu varsayılmaktadır (Whelan

ve ark., 2018). Tüm bu sebepler ve özellikle nuclei basale ile yakın ilişkisi nedeni ile çalışmamıza thalamus da dâhil edildi.

Çocukluk, beyin gelişimi için en önemli süreçtir. Beynin gelişimi özellikle yaşamın ilk yılında çok kritiktir, tüm gelişim süreci içerisindeki en kritik motor ve bilişsel kilometre taşları bu aşamalarda meydana gelir. Beyin hacmi bu süreçte neredeyse iki katına çıkar (Gilmore ve ark., 2007). Beyin gelişim basamaklarında, hızlı bir şekilde bağlantılar meydana gelir bu da cortex cerebri’de hacim artışına neden olur (Knickmeyer ve ark., 2008). Bu süreçte, beyaz madde hacmi artış hızı gri madde artış hızına göre biraz daha yavaş devam etmektedir (Sampaio, & Truwit, 2001). Normal bir gelişim sürecinde yaklaşık olarak 10 yaşında neredeyse tüm beyin gelişimi tamamlanmış olur (Forkert, Li, Lober, & Yeom, 2016). Beyin gelişimi ile birçok bilginin açıklığa kavuşmasına rağmen epilepsinin çocuk hastalarda yaygınlığı ve etkisi, beyin gelişimi üzerindeki etkileri, gelişen beyindeki ortaya çıkış mekanizması hakkında bilgimiz çok azdır. Bu kompleks patofizyoloji hakkında sayısız soru cevaplanmayı beklemektedir. Deney hayvanları üzerinde yürütülen çalışmalar sonucu bazı cevaplar elde edilmiştir. Bunlardan bazılarına göre gelişmekte olan beyinde meydana gelen neredeyse tüm nöbetler, beyinde oluşan bağlantılar üzerinde olumsuz etkiler meydana getirmektedir (Holmes, & Ben-Ari, 2001). Açıkça bilinmektedir ki epilepsi, çocuklar üzerinde nörobilişsel gelişimi ve bilişsel performansı olumsuz şekilde etkilemektedir (Lee, Kim, Park, Yoo, & Lee, 2015). Bazı çalışmalarda, epilepsili çocukların beyin görüntülemelerinde normale göre azalmış gri ve beyaz cevher hacimleri bildirildi, bu azalmalar bu çocuklarda, normal çocuklara göre daha az olan bilişsel fonksiyonlarla da uyumluluk göstermekteydi (Lee ve ark., 2015, O’Muircheartaigh ve ark., 2011). Bu bilgilere ek olarak yaşa göre hacim azalmalarında da farklılık olduğu bildirildi yani nöbetin beyin yapılarına olan etkisinin yaş ile bağlantılı olduğu bildirildi. Nöbet tipleri ve nöbet uzunluğunun gelişmekte olan beyindeki nöronal bağlantılar üzerindeki etkilerinin de farklı olduğu öne sürüldü (Baram, 2012). Bir çalışmada jeneralize epilepsili yetişkinlerde hesaplanan tüm beyin hacminde azalmalar bulunmuş, bunun yanında thalamus, putamen, nucleus caudatus ve globus pallidus hacimlerinde de azalmalar olduğu bildirilmiştir (Nuyts, D’Souza, Bowden, & Vogrin, 2017). Ayrıca, epilepsinin yetişkinlerde en çok thalamus ve hippocampus’u etkilediği ve buna ek olarak cortex cerebri kalınlığında da değişimlere



sebepe olduğu, epilepsili kişilerin bazı cortex cerebri bölgelerinin epilepsili olmayan kişilere göre daha ince olduğu gösterilmiştir (Whelan ve ark., 2018).

Bu değişiklikler farklı epilepsi türlerinde saptanmasına rağmen epilepsi gruplarına göre bazı değişimlerin spesifik bir şekilde de gerçekleşebildiği saptandı; yapılan çalışmalar epilepsi tipinin ‘nöroanatomik’ olarak bir imzaya sahip olabileceğini araştırmacılara düşündürmesine rağmen bu konu kesinlik kazanmamıştır (Whelan ve ark., 2018). Erken dönemde epilepsi belirtileri ya da nöbetleri başlayan kişilerde; bu kişilerin ileriki yaşlarında çeşitli makroyapısal değişikliklerin olduğu, bunun yanı sıra da genellikle azalmış beyin hacimleri olduğu kanıtlanmıştır. Epilepsili kişilerde zaman içerisinde, beyinde birçok değişikliğin meydana geldiği bilinmesine rağmen bu değişikliklere neden olan sebepler için daha genç yaşlardaki altta yatan patolojik veya engelleyici mekanizmalara ait çok az bilgi vardır. Bu yüzden aynı kişiler üzerinde uzun dönemli çalışmaların yapılması bu mekanizmalarla ilgili daha aydınlatıcı bilgiler verebilir. Önceki araştırmalar temporal lob epilepsisi olan çocuklarda hippocampus ve thalamus’daki difüzyon anormalliklerinin (Kimiwada ve ark., 2006) yanı sıra juvenil miyoklonik çocuklarda frontal lob ve putamen’deki difüzyon değişiklikleri için bazı sonuçlar bildirirse de kanıtlar oldukça yetersizdir, bu konu ile ilgili daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır (Keller ve ark., 2011). Mikroyapısal ve serebral perfüzyon değişikliklerinin tipik olarak makroyapısal etkilerden önce geldiği düşünülür (Le Bihan, 2013). Bu bilgiler ışığında özellikle gelişen beyin ve epilepsi ilişkisine dair yapılan her çalışma oldukça kıymetlidir ve literatürde ulaşabildiğimiz bilgi oldukça azdır, bu konuda birçok soru hala açıklanmayı beklemektedir. Bu bilgiler ışığında çalışmamıza, özellikle hiç araştırılmamış olan, gelişimin ilk dönemi 0-5 yaş aralığına ait çocuk görüntüleri dâhil edildi.

Çocukluk çağı nöbetlerinin en yaygın şekli olan ateşli nöbetler, Batı ülkelerinde %2 ila %5 arasında bir prevalansa sahiptir (Hauser, 1994). Genellikle 6 ay ile 5 yaş arasında ortaya çıkarlar. Son 25 yılda ateşli nöbetler hakkındaki bilgi birikimi sayesinde ateşli nöbetlerin prognozu hakkındaki bilgilerimiz de artmıştır. Bulgulara göre epilepsili hastalarda, ilk nöbete ateş de eşlik edebilir. Ateşli nöbetleri takiben genel olarak epilepsi gelişme riski %2 ila 5 arasındadır. Bu risk çocuklarda yetişkinlere göre iki kat daha yüksektir (Annegers, Hauser, Shirts, & Kurland, 1987; Verity, & Golding, 1991). Epilepsi gelişimi görülen çocukların yaklaşık %15-20’si daha önce

ateşli nöbet geçirmiştir. Febril konvülsiyon ile epilepsi patofizyolojisinin oldukça ilişkili olduğu literatür bilgisi ile desteklenmektedir (Berg, Shinnar, Levy, & Testa, 1999; Camfield, Camfield, Gordon, & Dooley, 1994; Hamati-Haddad, & Abou-Khalil, 1998).

Başka bir çalışma, ilk nöbet başlangıcından sonraki ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıkan ateşli nöbetlerin sıklığının, sonraki yıllarda meydana gelen epilepsinin semiyolojisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Epilepsi oluşumunu öngören diğer faktörler; gelişimsel olarak gecikme, erken doğum öyküsü, bir ateşli hastalık sırasında birkaç nöbet atağının görülmesi ve EEG’da epileptiform deşarjlar olarak sıralanabilir. Bu çalışma ayrıca ateşli nöbet geçiren bireylerde ateşli nöbet sonrası epilepsi görülme sıklığının genel olarak %10 olduğunu ortaya koydu (Lee, Byeon, Kim, Eun, & Eun, 2016). Lee ve arkadaşlarının (2016) sonuçları, Neligan ve arkadaşları (2012) tarafından febril nöbetleri takiben epilepsi gelişme riskinin %2–%10 olduğunu gösteren prospektif bir kohort çalışmasının sonuçları ile oldukça benzerdir. Bu çalışma önceki çalışmaya benzer şekilde daha sonraki dönemlerle ortaya çıkan epilepsi ile ilişkili prognostik faktörler için; toplam nöbet sayısı, gelişimsel gecikme, erken doğum, ateşli nöbet atağı başına çoklu nöbet ve anormal EEG bulgularını içermiştir (Neligan ve ark., 2012). Ancak cinsiyet, nöbet süresi, en yüksek sıcaklık, fokal nöbetler, ailede ateşli nöbet ve epilepsi öyküsü faktörlerinin, febril konvülsiyon ile sonraki dönemde meydana çıkan epilepsi ile ilişkili olmadığı da bildirildi. Bu faktörlerin febril konvülsiyon ve epilepsi ilişkisinde önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir. Yapılan farklı çalışmalar, ateşli nöbetlerden sonra provoke edilmemiş nöbetler için risk faktörlerinin erken yaşta ateşli nöbetlerin başlaması, kompleks ateşli nöbetler, nörogelişimsel anormallikler, anormal EEG ve ailede epilepsi öyküsü olduğunu da göstermiştir (Verity, & Golding, 1991, Pavlidou, & Panteliadis, 2013). Daha önce risk faktörü olmayan hastalarda epilepsi için insidans sadece %0,9’dur. İki veya daha fazla risk faktörü ile bu insidans %2’ye çıkar. (Nelson, & Ellenberg, 1978). Ateşli nöbetler uzarsa, çocukların yaklaşık %9,4’ünde epilepsi gelişebilir (Vestergaard, Pedersen, Sidenius, Olsen, & Christensen, 2007).

Bununla birlikte ateşli nöbet öyküsü olan tüm çocuklar, sonraki epilepsi gelişimi için aynı riske sahip değildir. Genellikle çocukluk çağı ateşli nöbetleri iyi huyludur ve kendini farklı bir hastalığın patofizyolojisine dönüşme konusunda

bastırabilir. Genellikle sağlık çalışanlarına, çocuklarda görülen ateşli nöbetlere karşı kaygıyı azaltıcı tutum sergilemeleri önerilir (Ju ve ark., 2011). Bununla birlikte karmaşık ateşli nöbetler, özellikle uzamış ateşli nöbetler veya febril status epilepticus (30 dakikadan uzun süren nöbetler olarak tanımlanır), hem prospektif hem de retrospektif klinik çalışmalarda özellikle limbik bölgede meydana gelen epilepsi ile ilişkilendirilmiştir fakat aradaki ilişki net bir şekilde ortaya konulmamıştır (Loddenkemper, 2014). Özellikle uzun süreli veya fokal ateşli nöbetlerin, temporal lob epilepsisi için önemli derecede risk faktörü olduğu da öne sürülmüştür (Patterson, Baram, & Shinnar, 2014; Nishiyama ve ark., 2015). Kanemura ve arkadaşları (2012) tarafından farklı sonuçlar bildirilmiştir, bunlardan biri de ateş süresinin nöbet riskini arttırmasıdır. Bu bulguya karşın farklı bir çalışmada ateş süresinin ve ateşlenme sırasında ortaya çıkan en yüksek sıcaklığın sonraki dönemlerde ortaya çıkan epilepsi ile hiçbir ilişkisi olmadığı da belirtilmiştir (Hwang, Kang, Park, Han, & Kim, 2015). Bazı çalışmalar ise ateşli nöbetlerin, zaman içerisinde temporal lob epilepsisine dönüşebildiğini, bu dönüşümün de hippocampus hasarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Nordli ve ark., 2012; Scott, King, Gadian, Neville, & Connelly, 2003). Literatür bilgisi ışığında ateşli nöbetlerin, sonraki dönemlerde epilepsi semiyolojisi ile ilgili olduğunu belirtebiliriz, fakat aradaki ilişki konusunda birçok soru işareti olduğu da bildirilmiştir (Pavlidou, & Panteliadis, 2013).

Ateşli nöbetlerin değerlendirilmesinde EEG'nin rolü ise diğer bir tartışma konusudur. Yakın zamanlardaki çalışmalar; dikenler, keskin dalgalar veya diken-dalga kompleksleri gibi EEG paroksizmal deşarjlarının lokalizasyonlarının epilepsi için belirleyici olabildiğini göstermektedir (Kanemura, Mizorogi, Aoyagi, Sugita, & Aihara, 2012). Özellikle frontal paroksizmal EEG anormallikleri sonraki dönemdeki epilepsi tanılarıyla korelasyon göstermiştir. Lee ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında sadece ateşli nöbet geçiren grupta 39 hastada ve epilepsi grubunda 13 hastada anormal EEG bulguları görüldü. Ancak ateşli nöbet geçiren hastaların hepsinde EEG bulgusu yoktu. Sonuç olarak toplam nöbet sayısı, gelişimsel gecikme, erken doğum, ateşli nöbet başına çoklu nöbet ve anormal EEG bulguları gibi prognostik faktörler, ateşli nöbetlerden sonra epilepsi gelişme riskinin erken saptanmasına yardımcı olabilir. Nöbet semiyolojisine, en yüksek ateş sıcaklığına, ateş başlangıcına ve ailede epilepsi öyküsüne özellikle dikkat edilerek ileriye dönük çalışmalar önerilir. Tüm bunlar göz

önüne alındığında sadece febril konvulsiyon bulgusu göstermiş ve epilepsi tanısı konmuş çocuklar arasında yapılan hacim karşılaştırmaları; çocuklarda febril konvulsiyon ve epilepsi ilişkisine bir nebze de olsa ışık tutabilecektir. Febril konvulsiyon, genellikle 6 ay ile 5 yaş arasında çocuklarda görülmekte ve sonraki dönemlerde ortaya çıkan epilepsi ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda, özellikle 0-5 yaş grubuna odaklanarak, epilepsi tanısı konmuş çocuklar ve febril konvulsiyon ile hastaneye başvurmuş çocuklarda, belirlemiş olduğumuz anatomik beyin yapılarının aralarında fonksiyonel bir ilişkinin olup olmadığını öncelikle makroyapısal olarak ortaya koymak ve epilepsinin gelişen beyindeki patofizyolojisinin nasıl ilerlediği hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olmayı amaçladık.

MRG tekniği insan beyninin yapısal değerlendirilmesinde kullanılabilecek birçok farklı yöntemi içermektedir. Bunlar arasında hacim analizleri, şekil analizleri, voksel bazlı morfometri, kortikal kalınlık ölçümü ve doku analizi sayılabilir. MRG, daha çok temporal lob epilepsilerinde ve yaygın olarak da hippocampus hacimlerinin ölçümünde kullanılmıştır. Günümüzde 3 boyutlu T1 ağırlıklı MRG hacimsel inceleme yoluyla beyin yapılarının hacimlerinin nicel ve nitel olarak değerlendirilebilmesi, tanılarda etkin bir yöntem haline gelmiştir (Jutila ve ark., 2001).

MRG verilerine dayalı olarak beyin yapılarının hacimlerinin değerlendirmesi, epilepsili çocuklarda potansiyel olarak yararlı bir teşhis aracıdır. Hastaları ve hastalığın ilerlemesini izlemek için klinik çalışmalarda uygulanabilmektedir. MRG yöntemi ile elde edilen veriler çeşitli programlarla değerlendirilebilmektedir. Hacim analizleri, şekil analizleri, voksel bazlı morfometri, kortikal kalınlık ölçümü ve doku analizi gibi analizlerin yapılmasını sağlayan online yazılımlar bulunmaktadır. Bu programların zaman kazandırması, etkili, objektif ve doğru bir yöntem gibi görünmesi artı özelliklerdir. Ancak, bu online programların etkinliğini arttırmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Sonuçları doğrulamak ve daha detaylı veri setleri sunabilmek için çalışmamızda iki farklı online yazılım olan volBrain ve MRIcloud kullanılmış ve sonucunda veri setleri sunulmuştur. Bunlara ek olarak ImfursionSuite programı ile manuel ölçüm de yapılmıştır. Üç programdan da elde edilen veri setlerinin aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat ImfursionSuite manuel programı ile elde edilen sonuçlar volBrain ile elde edilen sonuçlarla biraz daha yakınlık göstermiştir. Ayrıca son yıllarda daha çok VolBrain ile çalışmalar yapılmış

olup, araştırcılar tarafından kabul oranı daha yüksek olarak görölmektedir. Bu bilgiler sonucunda veri setleri için epilepsi, febril konvulsiyon ve kontrol grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi volBrain yazılımı sonuçları ile değerlendirilmiştir.

Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında, beyindeki yapıların hacim artışı 10 yaşa kadar devam etmektedir ve bu yaştan sonra anlamlı hacim değişiklikleri görölmemektedir. Epilepsi çocukluk çağlarında farklı nöbet türleri ile ortaya çıkabilmektedir, patolojisi ise oldukça karmaşıktır. Bu yüzden tanı konulması da oldukça zor olan bir hastalıktır. Literatürde çalışmalar olmasına rağmen, özellikle çocukluk çağında yapılan çalışmalar oldukça azdır. Nuclei basale'nin hacimsel değişiklikleri ile ilgili bilgi açığı ise çok fazladır. Bu yüzden çalışmamızda epilepsi tanılı çocuklarda nuclei basale'ye ait nucleus caudatus, putamen, globus pallidus ve corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ve bunlara ek olarak thalamus hacimleri değerlendirilmiştir. Bu ölçümler febril konvulsiyon geçirmiş çocuklarda ve kontrol grubunda da yapılmış ve bu beyin yapılarının hacim ölçümleri cinsiyet ve yaş gruplarına göre karşılaştırılmıştır, elde edilen sonuçlar detaylı şekilde tablolar halinde sunulmuştur.

Epilepsi ve kontrol grubu arasında anlamlı değişiklikler erkek ve kız çocukları için sadece 33-60 ay yaş grubunda bulunmuştur. Thalamus'un epilepsi patofizyolojisinden 0-33 ayda çok fazla etkilenmeyip, asıl olarak 33-60 aylar arasında etkilendiği çıkarımını yapabiliriz. 33-60 ay gruplarında kontrol grubuna (kız çocuk:6,001 cm<sup>3</sup>; erkek çocuk: 6,014 cm<sup>3</sup>) kıyasla epilepsili çocukların thalamus'larında (kız çocuk: 5,324 cm<sup>3</sup>; erkek çocuk: 5,71 cm<sup>3</sup>) anlamlı şekilde hacim azalması meydana gelmiştir (erkek; p: 0,033; kız çocuk, p: 0,002). Sonuçlarda, hem 0-33 ay hem de 33-60 ayları için; kız ve erkek çocuklarında febril konvulsiyon ve kontrol grubundaki thalamus hacim değerleri aynı grupta karşılaştırılan epilepsili gruplarının hacimlerinden daha büyük olarak bulunmuştur.

0-5 yaş grubu aralığı için kız ve erkeklerde, febril konvulsiyon gruplarına ait thalamus verileri (kız çocuk:5,412 cm<sup>3</sup>; erkek çocuk:5,736 cm<sup>3</sup>) epilepsi gruplarına ait hacimlere (kız çocuk: 5,048 cm<sup>3</sup>; erkek çocuk: 5,391 cm<sup>3</sup>) göre anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur (kız çocuk, p: 0,012; erke çocuk, p: 0,0062).

Genel olarak 0-5 yaş grubu için epilepsili çocuklarda ( $5,262 \text{ cm}^3$ ) thalamus hacmi febril konvulsiyon grubuna ( $5,525 \text{ cm}^3$ ) göre anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur ( $p:0,0008$ ) (Tablo 9).

MacEachern ve arkadaşlarının 2020 yılında 1-16 yaş aralığında olan epilepsili 30 çocukla yaptıkları çalışmada, thalamus hacmi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında difüzyon tensor görüntülemesiyle yapılan değerlendirme sonuçları, epilepsili çocuklarda  $830,0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2$  ve kontrol grubunda  $812,7 \times 10^{-6} \text{ mm}^2$  olarak bulundu. Bennett ve arkadaşlarının çalışmasında ise (2020) amaç; postkonvülsif olarak, status epilepticus'lu, yaş grubu ortalaması 8,5 olan çocuklarda subkortikal çekirdek hacmi ile biliş arasındaki ilişkiyi araştırmaktı. Status epilepticus grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında özellikle sol thalamus'da ( $p = 0,001$ ) anlamlı ölçüde daha düşük hacim bildirildi. Wozniak ve arkadaşları 2022 yılında volbrain kullanarak yaptıkları çalışmada, yaşları 4 ayla 17 yaş arasında değişen 57 epilepsili çocuk değerlendirildi. Bunun yanında da 34 adet çocuk görüntüsü ile kontrol grubu oluşturuldu. Bu görüntülerde thalamus hacmi epilepsili çocuklarda, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Literatürde bizim yaş grubumuza yakın bir çalışma bulunmamaktadır, fakat epilepsi grubundaki thalamus hacim düşüklüğü (Tablo 7, 9, 11). Bennett ve Wozniak ve arkadaşlarının (2020, 2022) yaptıkları çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

Nucleus caudatus için oluşturulan erkek ve kız çocuk grupları 0-33 ve 33-60 aylar bakımından değerlendirildiğinde, febril konvulsiyon ve epilepsi grupları arasında karşılaştırma yapıldığında genel olarak nucleus caudatus hacimleri birbirine oldukça yakın bulundu. Bu gruplar içerisinde sadece kız çocuklarında anlamlı farklılık bulunmuş olup, 33-60 ay kız çocuk grubunda, febril konvulsiyonlu çocuklarda ( $3,84 \text{ cm}^3$ ) nucleus caudatus hacmi epilepsili gruba ( $3,42 \text{ cm}^3$ ) göre anlamlı derecede daha büyüktür ( $p: 0,0124$ ). Bunun yanında yine 0-33 ay kız çocuk grubunda ise epilepsili çocuklarda ( $3,16 \text{ cm}^3$ ) kontrol grubuna ( $2,795 \text{ cm}^3$ ) göre nucleus caudatus hacmi anlamlı olarak daha büyüktür ( $p: 0,0201$ ) (Tablo 7). Kız çocuklarında epilepsinin patofizyolojisinin gelişimin farklı dönemlerinde nucleus caudatus üzerindeki etkilerinin farklı olduğunu, bunun fonksiyonel bakımdan incelenmesi gerekliliğini söyleyebiliriz.

0-5 yaş için yapılan değerlendirmede ise kız çocuklarında, epilepsili çocuklarda ( $3,388 \text{ cm}^3$ ) nucleus caudatus hacmi kontrol grubuna ( $3,07 \text{ cm}^3$ ) göre

anlamli olarak daha buyuk olarak bulunmüstur (p: 0,041) (Tablo 9). Erkek çocuklarında birbirlerine daha yakin değerler bulunmüstur. Bennett ve arkadaşları 2020 yılında ortalama yaşın 8.5 olduğu çocuk görüntüleri üzerinde yaptıkları çalışmada status epilepticus saptanan çocuklarla kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, sol (p = 0,005) ve sağ nucleus caudatus'ta (p = 0,003) önemli ölçüde daha düşük hacimler gözlemişlerdir. Bu sonuç çalışmamızın sonucu ile uyum göstermemektedir. Fakat bu yapı için cinsiyet göz önüne alınarak çalışmaların planlanması gerektiğini bildirebiliriz.

Çeşitli alışmalar putamen'in epilepsi tanısı konulmuş çocuklarda özellikle savunmasız olabileceğini ve bu nedenle çocukluk ağı nöbetlerinden ilk etkilenen beyin alanlarından biri olduğunu göstermektedir. Ayrıca putamen'deki hasar derecesi ve epilepsinin süresi arasındaki ilişkiye ait de çalışmalar bulunmaktadır (Keller ve ark., 2011).

Putamen için, 0-33 ve 33-60 ay erkek ve kız çocuk gruplarında, febril konvulsiyon ve epilepsi ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, genel olarak birbirlerine yakin değerler bulunduğunu söyleyebiliriz. Bu gruplar içerisinde sadece 0-33 ay arası erkek çocuklarında epilepsili grupta (3,905 cm<sup>3</sup>) putamen hacmi, kontrol grubuna göre (3,255 cm<sup>3</sup>) daha büyüktür. 0-33 ve 33-60 ay gruplarında genel olarak, anlamlı derecede olmasa da epilepsi gruplarına ait putamen hacmi kontrol gruplarındakilere göre biraz daha büyük bulunmüstur (Tablo 7). 0-5 yaş için yapılan değerlendirmede ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamış, birbirlerine yakin değerler elde edilmiştir (Tablo 9).

MacEachern ve arkadaşları 2020 yılında 1-16 yaş aralığındaki epilepsili 30 çocukla kontrol grubuna ait çocukların MRG'leri arasında karşılaştırmalar yapmış, ikili karşılaştırmalarda putamen hacmi (p = 0,037) epilepsili grupta daha büyük bulunmüstur. Meydana gelen hipertrofinin adaptif bir yanıtın sonucu olabileceğini düşündürürken kesin nedensellik tartışılmamıştır. Ancak bu ilişkiyi daha detaylı incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bizim alışmamızda da putamen hacminin epilepsi gruplarında daha büyük olarak bulunduğunu, bunun da sonuçlarla uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Epilepsili çocuklarda, morfolojik olarak değişiklik gösteren diğer bir bölge de korku deneyimi ile yakından ilgili olan corpus amygdaloideum'dur. Corpus amygdaloideum 0-33 ve 33-60 aylar bakımından değerlendirildiğinde; erkek 33 – 60 ay grubunda epilepsili çocuklarda ( $0,654 \text{ cm}^3$ ) hem febril konvulsiyon ( $0,76 \text{ cm}^3$ ) hem de kontrol grubuna ( $0,775 \text{ cm}^3$ ) göre anlamlı şekilde daha düşüktür ( $p:0,0001$ ;  $p:0,004$ ). Kız çocukları 0-33 ay grubunda, epilepsi için ( $0,548 \text{ cm}^3$ ) corpus amygdaloideum hacmi febril konvulsiyon grubu için ( $0,632 \text{ cm}^3$ ) ölçülen corpus amygdaloideum hacmine göre anlamlı şekilde düşüktür. 33-60 ay gruplarında hem erkek hem de kız çocuklarında epilepsili çocuklarda (erkek çocuk:  $0,67 \text{ cm}^3$ ; kız çocuk:  $0,693 \text{ cm}^3$ ) bu yapının hacmi kontrol grubundaki çocuklara (erkek çocuk:  $0,775 \text{ cm}^3$ ; kız çocuk:  $0,775 \text{ cm}^3$ ) göre anlamlı olarak küçük bulunmuştur (erkek çocuk,  $p:0,004$ ; kız çocuk,  $p:0,037$ ) (Tablo 7). Bu bulgu, 33-60 ay gruplarında epilepsinin beyin yapılarını 0-33 yaş gruplarına göre daha çok etkilediğini destekleyen bir veridir.

0-5 yaş için yapılan değerlendirmede ise corpus amygdaloideum, epilepsili erkek ve kız çocuklarında hem febril konvulsiyon hem de kontrol grubuna göre daha küçük hacimdedir. Bu yaş aralığı için, erkek çocuklarında epilepsili gruptaki corpus amygdaloideum ( $0,655 \text{ cm}^3$ ) febril konvulsiyon grubuna göre ( $0,707 \text{ cm}^3$ ) anlamlı olarak küçüktür ( $p:0,023$ ). Bunun yanında, erkek çocuklarında epilepsili gruptaki corpus amygdaloideum ( $0,655 \text{ cm}^3$ ) kontrol grubuna göre ( $0,745 \text{ cm}^3$ ) anlamlı olarak küçüktür ( $p:0,002$ ). Cinsiyeti dikkate alınmadan yapılan karşılaştırmada ise epilepsi grubunda ( $0,64 \text{ cm}^3$ ); febril konvulsiyon ( $0,693 \text{ cm}^3$ ), ( $p:0,001$ ) ve kontrol ( $0,712 \text{ cm}^3$ ), ( $p:0,0009$ ) grubuna göre corpus amygdaloideum hacmi anlamlı şekilde daha küçük değerlerde elde edilmiştir (Tablo 11). Bizim çalışmamızda corpus amygdaloideum yapısında, genel olarak epilepsi patolojisi ile ilişkili olarak atrofi olduğunu bildirebiliriz.

Yapılan elektrofizyolojik çalışmalar, corpus amygdaloideum'un temporal lob epilepsili hastalarda da önemli bir nöbet kaynağı olduğunu göstermektedir ve bu çalışmalarda epilepsili çocukların corpus amygdaloideum hacimleri kontrollere göre daha büyük bulunmuştur (Bower et al., 2003).

Wozniak ve arkadaşları (2022) çalışmalarında, epilepsi ve kontrol grubu arasında corpus amygdaloideum hacmi için önemli bir değişiklik bildirmemişlerdir. MacEachern ve arkadaşları 2020 yılında 1-16 yaş aralığında olan epilepsili 30 çocukla



kontrol grubuna ait çocukların MRG'leri üzerinde yaptıkları ikili karşılaştırmalarda corpus amygdaloideum hacmini epilepsili çocuklarda daha büyük olarak bulmuşlardır. Bulgularımız bu çalışmayla uyumluluk göstermemektedir, fakat unutulmamalıdır ki aynı yaş grubu ile bir kıyaslama yapılamamıştır ve bunun yanında popülasyondan kaynaklı değişiklikler olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Globus pallidus: erkek ve kız çocuk 0-33 ve 33-60 ay gruplarında, febril konvulsiyon ve epilepsi grupları arasında karşılaştırma yapıldığında, genel olarak epilepsi gruplarına ait globus pallidus'ların hacimleri birbirlerine yakın bulundu. Sadece kız çocuklarında 0-33 ay arası epilepsili grupta ( $1,159 \text{ cm}^3$ ) globus pallidus hacmi kontrol grubuna göre ( $0,834 \text{ cm}^3$ ) daha büyük olarak bulunmuştur ( $p:0,001$ ) (Tablo 7). 0-5 yaş için yapılan değerlendirmede ise kız çocuklarında epilepsili grupta ( $1,248 \text{ cm}^3$ ) globus pallidus hacmi kontrol grubuna göre ( $0,986 \text{ cm}^3$ ) anlamlı bir şekilde daha büyük çıkmıştır ( $p:0,0008$ ) (Tablo 9). Cinsiyet farkı gözetmeden değerlendirme yapıldığında kontrol grubundaki ( $1,14 \text{ cm}^3$ ) globus pallidus hacmi epilepsili gruba ( $1,283 \text{ cm}^3$ ) göre anlamlı olarak daha büyük olarak elde edilmiştir ( $p:0,0009$ ) (Tablo 11). Wozniak ve arkadaşları (2022) çalışmalarında, epilepsi ve kontrol grubu arasında globus pallidus hacim verilerinde fark olmadığı bilgisini sundular.

Nucleus accumbens için oluşturulan erkek ve kız çocuk grupları 0-33 ve 33-60 aylar bakımından değerlendirildiğinde, tek anlamlı fark 0-33 ay erkek grubu çocuklarında epilepsili çocuklarda hacim değeri ( $0,452 \text{ cm}^3$ ), kontrol grubuna göre ( $0,295 \text{ cm}^3$ ) anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p:0,0001$ ) (Tablo 7). 0-5 yaş grubu epilepsili erkek çocuklarında da nucleus accumbens hacmi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük olarak bulunmuştur (Tablo 9). Cinsiyet farkı gözetmeden değerlendirme yapıldığında epilepsi grubundaki ( $0,391 \text{ cm}^3$ ) nucleus accumbens hacmi kontrol grubuna göre ( $0,306 \text{ cm}^3$ ) anlamlı olarak daha büyük olarak elde edilmiştir ( $p:0,0025$ ) (Tablo 11).

Çalışmamızda yaşa bağlı veriler, beyin bölgelerinin 5 yaşına kadar olan dönemini araştırdığı için özellikle önemlidir. Analiz edilen tüm beyin bölgeleri boyunca epilepsi tanısı konulan çocuklarda makro yapısal değişikliklerin olduğunu ve bunların sebepleri arasında da mikro yapısal değişimlerin yer aldığını düşünebiliriz. Sadece varsayımsal olmasına rağmen, epilepsili çocuklardaki mikro yapısal hasarlar

daha uzun vadeli makro yapısal sonuçlara katkıda bulunabilir. Bu nedenle epilepsili erişkinlerde makro ve mikroyapısal değişiklikleri detaylı olarak anlamak için, pediatrik hastalar yaşlandıkça değişikliklerinin epilepsinin süresiyle birlikte ilerleyip ilerlemediğini araştırmak da gereklidir (MacEachern et al., 2020).

Literatüre bakıldığında çalışmamız benzersizdir. Bu inceleme, çeşitli sorulara ışık tutmakta, literatüre gelişen beyin için çok önemli katkılar sağlamaktadır. Araştırılması gereken birçok soruya da kapı açmaktadır.

Çalışmamızın katkıları aşağıda sıralanmıştır:

0-5 yaş yaş aralığı, 0-33 ve 33-60 ay olarak iki ayrı alt gruba da ayrılmış ve cinsiyet ayrımı da yapılarak kontrol grubu için veri sağlanmış, bu iki grup arasındaki gelişim sürecinde nucleus caudatus, putamen, globus pallidus ve corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ile thalamus yapıları için bilgi sunulmuştur.

Özellikle 6 ay - 5 yaş aralığındaki çocuklarda gözlenen basit febril konvulsiyon için ayrı ayrı 0-33 ve 33-60 ay gruplarında, cinsiyet ayrımı da yapılarak veri sağlanmış; bu iki grup arasındaki gelişim sürecinde nucleus caudatus, putamen, globus pallidus ve corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ile thalamus yapıları için bilgi sunulmuştur.

Epilepsi tanısı konmuş 0-5 yaş aralığındaki çocuklarda 0-33 ve 33-60 ay grupları için veri sağlanmış, bu iki grup arasındaki gelişim sürecinde nucleus caudatus, putamen, globus pallidus ve corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ile thalamus yapıları için bilgi sunulmuştur. Literatürdeki yaş aralıkları genellikle çok daha geniştir; bu çalışmada yaş aralığı dar tutularak daha net sonuçlar sağlanmaya çalışıldı.

Nucleus caudatus, putamen, globus pallidus ve corpus amygdaloideum, nucleus accumbens ile thalamus yapılarına ait sonuçlar, 0-33 ve 33-60 ay aralıkları için cinsiyet ayrımı da yapılarak incelen gruplar arasında nasıl makroyapısal değişiklikler olduğuna ışık tutuldu. Bu çalışmada ayrıca sağ ve sol beyin hemisferlerindeki farklılıklar da değerlendirilip ek veri sunuldu.

Bulguları genel değerlendirdiğimizde, çocukluk çağı epilepsilerinde bazı yapılarda atrofi ya da hipertrofi varlığını bildirebiliriz.

Ayrıca, veri setlerimizin doğruluğunun kanıtlanması amacı ile iki adet çevrimiçi yazılım bir de manuel yazılım kullanılmıştır. Veri setlerimizin değerlendirilmesi hem manuel ölçümlerimize yakın olması hem de literatür

araştırmalarımıza göre daha çok kullanılması ve kabul görmesi nedeniyle, volbrain yazılımının sonuçları ile yapılmıştır.

Çalışmanın sınırlılıkları:

1. Çocuklarda epilepsi alt türleri, bu yaş aralığı içinde tanı konulması zor ve karmaşık olduğundan değerlendirilememiştir.
2. Bu çalışmada 0-5 yaş aralığı değerlendirilmiştir. Daha geniş yaş aralıkları ile de çalışmadaki anatomik yapılar değerlendirilip, bir değişiklik olup olmadığı incelenebilir.
3. Febril konvulsiyon, sadece basit febril konvulsiyon olarak seçilmiştir. Taranan raporlarda karmaşık febril konvulsiyon geçiren çocukların çoğu basit febril konvulsiyon da geçirmiş olarak grlmektedir. Bu sebeple bu yaş grubu için sadece karmaşık febril konvulsiyon geçirmiş bir grup oluşturabilmek daha zor olacaktır.

Genel olarak bulgularımız:

1. Epilepsili grupta, globus pallidus, putamen, nucleus caudatus hacimleri kontrol grubuna göre biraz daha büyüktür.
2. Epilepsili grupta, thalamus ve corpus amygdaloideum hacimleri kontrol grubuna göre biraz daha küçüktür.
3. Epilepsili grupta, nucleus accumbens hacimleri kontrol grubuna göre biraz daha büyüktür.
4. Genel değerlendirmede nuclei basale için epilepsi patofizyolojisinde cinsiyetin etkili olabileceği düşünülebilir.
5. Globus pallidus, putamen, nucleus caudatus yapıları için epilepsi ve kontrol grubunda birbirine daha yakın değerler elde edilmiştir. Febril konvulsiyon, epilepsi için ncldr. Bu bilgiler ışığında epilepsi patofizyolojisinde bu yapılar rol alıyor olabilir.
6. Thalamus ve corpus amygdaloideum yapılarında, febril konvulsiyon ve kontrol grubu için birbirine daha yakın değerler elde edilmiştir.
7. En fazla değişiklik gözlemlediğimiz iki anatomik yapı, thalamus ve corpus amygdaloideum'dur.

Sonuç olarak, çalışmada değerlendirdiğimiz yapılarda farklı değişiklikler bulunmuştur. Bu yapıların çocuklarda epilepsi tanısının konulmasında biyobelirteç olabilme potansiyeli olduğu ön görülmektedir. Gelişmekte olan beyinde epilepsi erken bulgularının ortaya çıkma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır, çalışmamız bu konuda klinik açıdan önemli veriler sunmaktadır.

Çalışma grubunun yaş aralığı ve sayısı arttırılarak elde edilen, bazı anatomik yapıların erken dönemde biyobelirteç olarak kullanılabilmesinin potansiyeli değerlendirilmelidir. Ayrıca çalışmanın bir sonraki adımında her bir yapının hacminin toplam beyin hacmine oranını da değerlendireceğiz ve sonuçları istatistiksel açıdan kıyaslayıp, bu çalışmadan elde ettiğimiz verilerle uyumlu olup olmadığını da tartışacağız.

Literatürde, nöbetlerin düğüm noktası olma potansiyeli olan nucleus caudatus, globus pallidus ve putamen, febril konvulsiyon ve epilepsi arasındaki patolojide rol oynuyor olabilir. Bu konu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilişki hakkında daha fazla veri toplayabileceğimiz çalışmalar planlamaktayız.

Elde edilen veriler önemli klinik ve prognostik öneme sahiptir. Özellikle anlamlı değişiklikler gözlenen sonuçların daha büyük veri setleri ile değerlendirilmesi, bu çalışmada ortaya çıkan soruların tekrar çalışılması yararlı olacaktır. Öte yandan, çeşitli popülasyonlarda normal olarak hacimsel ve morfometrik farklılıkların varlığı, popülasyona bağlı meydana gelebilecek değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

## 6. KAYNAKLAR

- Aaberg, K.M., Surén, P., Søråas, C.L., Bakken, C.L., Lossius, M.I., & Chin, R. (2017). Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia*, 58(11), 1880–1891. <https://doi.org/10.1111/epi.13913>.
- Agathonikou, A., Panayiotopoulos, C.P., Giannakodimos, S., & Koutroumanidis, M. (1998). Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia*, 39, 1265-1276. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01324.x>.
- Akkal, D., Dum, R.P., & Strick, P.L. (2007). Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci.*, 27(40), 10659–10673. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3134-07.2007>.
- Aktin, E. (1965). Epilepsinin tarihçesi. *Nöropsikiatri Arşivi*, 6 (2), 57-65.
- Akudjedu, T.N., Nabulsi, L., Makelyte, M., Scanlon, C., Hehir, S., Casey H & Cannon M.D. (2018). A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain imaging and Behavior*, 12, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9835-y>.
- Annegers, J.F, Hauser, W.A., Shirts, S.B. & Kurland, L.T. (1987). Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med.*, 316 (9), 493-8. doi: 10.1056/NEJM198702263160901.
- Arıncı K., & Elhan, A. (2014). *Anatomi* (5. Baskı, 2. Cilt) içinde (s.290-293). Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri Yayınları.
- Aroniadou Anderjaska, V., Fritsch, B., Qashu, F., & Braga, M.F. (2008). Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res.*, 78(2-3), 102-116. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2007.11.011>.
- Bancaud, J., Henriksen, O., Rubio-Donnadieu, F., Seino, M., Dreffius, F.E., & Penry, J.K. (1981). Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>.
- Baram, T.Z. (2012). The brain, seizures and epilepsy throughout life: understanding a moving target. *Epilepsy Curr.*, 12(3), 7–12. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-12.4s.7>.
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., & Benar, C. (2017) Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*, 58, 1131–1147. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>.
- Baykan, B., Gürses, C., & Gökyiğit, A. (2004). *Nöroloji* (2.Baskı) içinde (s. 279-308). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Beghi, E., D’Alessandro, R., Beretta, S., Consoli, D., Crespi, V., Delaj, L., ... & Group, E. (2011). Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*, 77(20), 1785-1793. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182364878>.
- Beghi, E., & Hesdorffer, D. (2014). Prevalence of epilepsy – an unknown quantity. *Epilepsia*, 55(7), 963–967. <https://doi.org/10.1111/epi.12579>.

- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54, 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
- Ben-Ari, Y. (2002). Excitatory actions of GABA during development: The nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci.*, 3, 728–739. <https://doi.org/10.1038/nrn920>.
- Bennett, K.H., Pujar, S.S., Martinos, M.M., Clark, C.A., Yoong, M., Scott, R.C., & Chin, R.F.M. (2020). Subcortical nuclei volumes are associated with cognition in children post-convulsive status epilepticus: Results at nine years follow-up. *Epilepsy Behav.*, 110, 107119. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107119>.
- Berg, A.T., Shinnar, S., Shapiro, E.D., Salomon, M.E., Crain, E.F., & Hauser, W.A. (1995). Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*, 36(4), 334–341. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01006.x>.
- Berg, A.T., & Shinnar, S. (1996) Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 37, 126–133. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00003.x>.
- Berg, A.T., Shinnar, S., Darefsky, A.S., Holford, T.R., Shapiro, E.D., Salomon, M.E., ... & Hauser, A.W. (1997). Predictors of recurrent febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc.*, 151, 371–8. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170410045006>.
- Berg, A.T., Shinnar, S., Levy, S.R., & Testa, F.M. (1999). Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology*, 53(8), 1742–8. doi: 10.1212/wnl.53.8.1742.
- Berkovic, S.F. (2015). Genetics of epilepsy in clinical practice. *Epilepsy Curr.*, 15(4): 192–196. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.192
- Bethune, P., Gordon, K., Dooley, J., Camfield, C., & Camfield, P. (1993). Which child will have a febrile seizure?. *Am J Dis Child.*, 147(1), 35–39. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1993.02160250037013>.
- Blumenfeld, H. (2003). From molecules to networks: cortical/ subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 44(2), 7–15. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s.2.2.
- Blumenfeld, H. (2003). From molecules to networks: cortical/ subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 44 (2), 7–15. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s.2.2.x>.
- Blumenfeld, H. (2005). Cellular and network mechanisms of spikewave seizures. *Epilepsia*, 46 (9), 21-33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00311.x>.
- Blumenfeld, H. (2014). What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures. *Adv Exp Med Biol.*, 813, 63-70. doi: 10.1007/978-94-017-8914-1\_5.
- Bonilha, L., Edwards, J. C., Kinsman, S. L., Morgan, P.S., Fridriksson, J., Rorden, C., ... Halford, J. J. (2010). Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 51(4), 519-528. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02506.x.
- Bosak, M., Słowik, A., Kacorzyc, R., & Turaj W. (2019). Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice- a cohort study. *Epilepsy Behav.*, 96, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.045>.
- Bouilleret, V., Semah, F., Chassoux, F., Mantzaridez, M., Biraben, A., Trebossen, R., & Ribeiro, M.J. (2008). Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphologic study. *Neurology*, 70(3), 177-84. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000297514.47695.48>.

- Bower, S.P.C., Vogrin, S.J., Morris, K., Cox, I., Murphy, M., Kilpatrick, C.J. & Cook M.J. (2003). Amygdala volumetry in “imaging-negative” temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74 (9), 1245–1249. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1245.
- Bradley, W.G., Daroff, R.B., Fenichel, G.M., & Marsden, C.D. (2004). *Neurology in clinical practice, The Epilepsies* (4. edition, Volume 1) in (pp.1745). Elsevier.
- Britt, J.P., Benaliouad, F., McDevitt, R.A., Stuber, G.D., Wise RA & Bonci, A. (2012). Synaptic and behavioral profile of multiple glutamatergic inputs to the nucleus accumbens. *Neuron*, 76(4), 790–803. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.040>.
- Brodie, M.J., Elder, A.T., & Kwan, P. (2009). Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.*, 8(11), 1019-30. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70240-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70240-6).
- Brog, J.S., Salyapongse, A., Deutch, A.Y., & Zahm, D.S. (1993). The patterns of afferent innervation of the core and shell in the “accumbens” part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold. *J Comp Neurol.*, 338(2), 255–278. <https://doi.org/10.1002/cne.903380209>.
- Camfield, P., Camfield, C., Gordon, K., & Dooley, J. (1994). What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol.*, 36(10):887-92. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1994.tb11779.x>.
- Camfield, P., & Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.*, 17(2), 117–123. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>.
- Carpio, A., & Hauser, W.A. (2009). Epilepsy in the developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 9(4), 319-326. <https://doi.org/10.1007/s11910-009-0048-z>.
- Cendes, F., Andermann, F., Dubeau, F., Gloor, P., Evans, A., Jones-Gotman, M., ... & Lopes-Cendes (1993). Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*, 43(6), 1083-1087. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.6.1083>.
- Chen, M., Guo, D., Li, M., Ma, T., Wu, S., Ma, J., ... Yao, D. (2015a). Critical Roles of the Direct GABAergic Pallido-cortical Pathway in Controlling Absence Seizures. *PLoS Comput Biol.*, 11(10), e1004539. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004539>.
- Chen, M.C., Ferrari, L., Sacchet, M.D., Foland-Ross, L.C., Qui, M.H., Gotlib, I.H., ... Lu, J. (2015b). Identification of a direct GABAergic pallidocortical pathway in rodents. *Eur J Neurosci.*, 41(6), 748-59. <https://doi.org/10.1111/ejn.12822>.
- Cheng, H., Kuang, Y.F., Liu, Y., Wang, Y., Xu, Z., Gao, F., ... Chen, Z. (2015). Low-frequency stimulation of the external globus palladium produces anti-epileptogenic and anti-ictogenic actions in rats. *Acta Pharmacol Sin.*, 36(8), 957-65. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.45>.
- Chung, B., & Wong, V. (2007). Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch Dis Child.*, 92(7), 589–593. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110221>.
- Chungath, M., & Shorvon, S. (2008). The mortality and morbidity of febrile seizures. *Nat Clin Pract Neurol.*, 4(11), 610-621. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0922>.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE). (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>.

- Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy (ILAE). (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*, 34, 592–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x>.
- Çelik, S. (2008). *İdiopatik jeneralize epilepsili hastalarda talamik volumetri ve MR spektroskopik incelemeler*. (Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi). Erişim adresi: [http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr\\_selma\\_celik.pdf](http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/noroloji/dr_selma_celik.pdf)
- De Tassis, T.R., Bacellar, A., Costa, G., & Nascimento, O.J.M. (2015). Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center – Salvador – Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 73(2), 83-89. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140217>.
- DeLong, M., & Wichmann, T. (2010). Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clin EEG Neurosci.*, 41, 61–67. <https://doi.org/10.1177/1550059410041002>
- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin *Trends Neurosci.*, 13(7), 281-5. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90110-V](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V).
- Depaulis, A., Snead, O.C. 3rd., Marescaux, C., & Vergnes, M. (1989). Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents. *Brain Res.*, 498(1), 64-72. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90399-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90399-5).
- Depaulis, A., Vergnes, M., Marescaux, C., Lannes, B. & Warter, J.M. (1988). Evidence that activation of GABA receptors in the substantia nigra suppresses spontaneous spike-and-wave discharges in the rat. *Brain Res.*, 448(1), 20-9. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91097-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91097-9).
- Deransart, C., & Depaulis, A. (2002). The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. *Epileptic Disord*, 4(3), 61–72. Erişim linki: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495876/>.
- Deransart, C., Vercueil, L., Marescaux, C., & Depaulis, A. (19998b). The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Research*, 32(1-2), 213-23. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(98\)00053-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(98)00053-9).
- Deransart, C., Riban, V., Le, B.T., Hechler, V., Marescaux, C. & Depaulis, A. (1999). Evidence for the involvement of the pallidum in the modulation of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience Letters*, 265(2):131-4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00113-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00113-5).
- Devergnas, A., Pierrat, B., Prabhu, S., Torres, N., Louis Benabid, A., David, O., & Chabardes, S. (2012). The subcortical hidden side of focal motor seizures: evidence from micro-recordings and local field potentials. *Brain*, 135, 2263–2276. <https://doi.org/10.1093/brain/aws134>.
- Dieterich, E., Baier, W.K., Doose, H., Tuxhorn, I., & Fischel, H. (1985). Longterm follow-up of childhood epilepsy with absences. I. Epilepsy with absences at onset. *Neuropediatrics*, 16, 149-154. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1052560>.
- Dong, L., Wang, P., Peng, R., Jiang, S., Klugah-Brown, B., Luo, C., & Yao D. (2016). Altered basal ganglia-cortical functional connections in frontal lobe epilepsy: A resting-state fMRI study. *Epilepsy Res.*, 128, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.10.011>.
- Dubé, C., Richichi, C., Bender, R.A., Chung, G., Litt, B., & Baram, T.Z. (2006). Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain*, 129, 911–922. <https://doi.org/10.1093/brain/awl018>.



- Erzurumlu, R., Şengül, G. & Ulupınar, E. (2019). *Nöroanatomi* (1. Baskı) içinde (s. 72-80, 91-101, 120). Ankara:Güneş Kitabevi.
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry T., Gross, R. ... Graves, N. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899–908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>.
- Forkert, N.D., Li, M.D., Lober, R.M., & Yeom, K.W. (2016) Gray matter growth is accompanied by increasing blood flow and decreasing apparent diffusion coefficient during childhood. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 37(9), 1738-44. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4772>.
- Francis, J.R., Richmond, P., Robins, C., Lindsay, K., Levy, A., Robins, C., ... & Blyth, C.C. (2016). An observational study of febrile seizures: the importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatr.*, 16(1), 202. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0740-5>.
- Freichel, C., Ebert, U., Potschka, H., & Loscher, W. (2004). Amygdala-kindling does not induce a persistent loss of GABA neurons in the substantia nigra pars reticulata of rats. *Brain Res.*, 1025(1-2), 203-9. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.08.018>.
- Friedman, D.P., Aggleton, J.P., & Saunders, R.C. (2002). Comparison of hippocampal, amygdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens: combined anterograde and retrograde tracing study in the Macaque brain. *J Comp Neurol.*, 450(4), 345–365. <https://doi.org/10.1002/cne.10336>.
- Futatsugi, Y., Riviello, J.J. Jr. (1998). Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain and Development*, 20 (2), 75-9, [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(97\)00107-1](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(97)00107-1).
- Gale, K., & Iadarola, M.J. (1980). Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: delayed effects of GABA transaminase inhibition. *Science*, 208, 288–291. DOI: 10.1126/science.676813.
- Garant, D.S., & Gale, K. (1987). Substantia nigra-mediated anticonvulsant actions: role of nigral output pathways. *Exp Neurol.*, 97(1), 143-59. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(87\)90289-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90289-5).
- García-Fiñana, M., Keller, S.S. & Roberts N. (2009). Confidence intervals for the volume of brain structures in Cavalieri sampling with local errors. *J. Neurosci. Methods*, 179, 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.01.026>.
- Gastaut, H., Zifkin, B.G., Mariani, E., & Puig, J.S. (1986). The long-term course of primary generalized epilepsy with persisting absences. *Neurology*, 36, 1021-1028. <https://doi.org/10.1212/wnl.36.8.1021>.
- Gilliam, F., Steinhoff, B.J., Bittermann, H.J., Kuzniecky, R., Faught, E., & Abou-Khalil, B. (2000). Adult myoclonic epilepsy: a distinct syndrome of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 55, 030-1033. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.7.1030>.
- Gilmore, J.H., Lin, W., Prastawa, M.W., Looney, C.B., Vetsa, Y.S., Knickmeyer, R.C., ... Gerig, G. (2007) Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. *J Neurosci.*, 27(6), 1255-60. doi: 10.1523/jneurosci.3339-06.2007.
- Gökyiğit, A., & Çalışkan A. (1988). Prävalenz Der Fiberkrämpfe in Istanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatrie*, 19, 69-73.

- Grone, B.P., & Baraban, S.C. (2015). Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. *Nat Neurosci.*, 8, 339–343. <https://doi.org/10.1038/nn.3934>.
- Grünewald, R.A., & Panayiotopoulos, C.P. (1993). Juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol.*, 50, 594-598. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540060034013>.
- Haber, S.N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*, 18(1), 7–21. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber.
- Haber, S.N., Lynd, E., Klein, C. & Groenewegen, H.J. (1990). Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol.*, 293(2), 282-98. <https://doi.org/10.1002/cne.902930210>.
- Haerian, B.S., Baum, L., Kwan, P., Cherny, S.C., Shin, J.G., Kim, S.E., ... & Mohamed, Z. (2016). Contribution of GABRG2 polymorphisms to risk of epilepsy and febrile seizure: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Mol Neurobiol.*, 53(8), 5457–5467. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9457-y>.
- Halasz, P., & Rasonyi, G. (2003). The network or system-oriented approach in understanding human epilepsy (comments on the article of Susan S. Spencer: “Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment”). *Epilepsia*, 44 (4), 625. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.55102.x>
- Hall, C.B., Long, C.E., Schnabel, K.C., Caserta, M.T., McIntyre, K., Costanzo, M.A., ... & Epstein, L.G. (1994). Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.*, 331(7), 432–438. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>.
- Hamati-Haddad, A., & Abou-Khalil, B. (1998). Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology*, 50 (4), 917-22. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.917>.
- Hardies, K., Weckhuysen, S., Peeters, E., Holmgren, P., Esch, H.V., De Jonghe, P., ... & Suls, A. (2013). Duplication of 17q12 can cause familial fever-related epilepsy syndromes. *Neurology*, 81(16), 1434–1440. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a84163>.
- Hauser, W.A. (1994) The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*, 35(2), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb05932.x>.
- Hauser, W.A., Annegers, J.F., & Kurland, L.T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34(3), 453–468. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>.
- Hetherington, H.P., Kuzniecky, R.I., Vives, K., Devinsky, O., Pacia, S., Luciano, D., ... Pan, J.W. (2007). A subcortical network of dysfunction in TLE measured by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*, 69(24), 2256-65. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286945.21270.6d>.
- Holmes, G., & Ben-Ari Y. (1998). Seizures in the developing brain: Perhaps not so benign after all. *Neuron*, 21, 1231–1234. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80642-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80642-x).
- Holmes, G.L., & Ben-Ari, Y. (2001). The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res.*, 49(3), 320-5. <https://doi.org/10.1203/00006450-200103000-00004>.

- Hwang, G., Kang, H.S., Park, S.Y., Han, K.H., & Kim, S.H. (2015). Predictors of unprovoked seizure after febrile seizure: short-term outcomes. *Brain Dev.*, 37, 315–321. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.06.003>.
- ILAE Komisyon Raporu: İktal Semiyoloji için Betimleyici Terminoloji Sözlüğü (2001). Epilepsi Rehberi, Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu. Erişim linki: <https://www.noroloji.org.tr/tnddata/uploads/files/epilepsi.pdf>.
- Imfeld, P., Bodmer, M., Schuerch, M., Jick, S.S., & Meier, C.R. (2013). Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*, 54 (4), 700-707. <https://doi.org/10.1111/epi.12045>.
- Ito, M., & Doya, K. (2011). Multiple representations and algorithms for reinforcement learning in the cortico-basal ganglia circuit. *Curr Opin Neurobiol*, 21(3), 368–373. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.04.001>.
- Jasper, H., & Droogleever-Fortuyn, J. (1946). Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.*, 26, 272-298.
- Johnston, A., & Smith, P.E. (2010). Epilepsy in the elderly. *Expert Revf Neurother*, 10(12), 1899-1910. <http://dx.doi.org/10.1586/ern.10.170>.
- Johnston, M.V. (2007). The nervous system. In R.E. Behrman, R.M. Kliegman, & H.B. Jenson (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*, (18th ed) in (pp. 2433-2530). Philadelphia: WB Saunders Company, Elsevier.
- Ju, H.O., McElmurry, B.J., Park, C.G., McCreary, L., Kim, M., & Kim, E.J. (2011). Anxiety and uncertainty in Korean mothers of children with febrile convulsion: cross-sectional survey. *J Clin Nurs.*, 20 (9-10), 1490-7 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03496.x>.
- Jutila, L., Ylinen, A., Partanen, K., Alafuzoff, I., Mervaala, E., Partanen, J., ... Pitkänen A. (2001). MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 22 (8), 1490-501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7974580/>
- Kahn, I., & Shohamy, D. (2013). Intrinsic connectivity between the hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in humans. *Hippocampus*, 23(3), 187-92. <https://doi.org/10.1002/hipo.22077>.
- Kanemura, H., Mizorogi, S., Aoyagi, K., Sugita, K., & Aihara, M. (2012). EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev.*, 34 (4), 302-7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.07.007>.
- Kanemura, H., Sano, F., Mizorogi, S., Aoyagi, K., Sugita, K., & Aihara, M. (2012). Duration of recognized fever in febrile seizure predicts later development of epilepsy. *Pediatr Int.*, 54(4), 520-523. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2012.03599.x>.
- Kaniff, T.E., Chuman, C.M. & Neafsey, E.J. (1983). Substantia nigra single unit activity during penicillin-induced focal cortical epileptiform discharge in the rat. *Brain Res. Bull*, 11(1), 11-3. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(83\)90050-3](https://doi.org/10.1016/0361-9230(83)90050-3).
- Karakoyun, Z.N. (2018). *Parkinson Hastalarında Bazal Ganglion Hacimlerinin MRICLOUD ve IBASPM Yöntemleri Kullanılarak Ölçülüp, İki Farklı Tekniğin Karşılaştırılması*. [Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi] Erişim linki: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=4BwgqWWCqG6xXej3luiBpA&no=0Rv6QDw4UQlmb8yAEvCH1Q>.

- Keller, S.S., Ahrens, T., Mohammadi, S., Möddel, G., Kugel, H., Ringelstein, E.B., & Deppe, M. (2011). Microstructural and volumetric abnormalities of the putamen in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 52 (9), 1715-24. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03117.x>.
- Kelvin, E.A., Hesdorffer, D.C., Bagiella, E., Andrews, H., Pedley, T.A., Shih, T.T., ... & Hauser, W.A. (2007). Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res.*, 77(2-3), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.09.012>.
- Kimiwada, T., Juhasz, C., Makki, M., Muzik, O., Chugani, D.C., Asano, E., & Chugani, H.T. (2006). Hippocampal and thalamic diffusion abnormalities in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(1), 167-75. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00383.x>.
- Klitgaard, H., Matagne, A., Grimee, R., Vanneste-Goemaere, J., & Margineanu DG. (2003). Electrophysiological, neurochemical and regional effects of levetiracetam in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 12(2), 92-100. <https://doi.org/10.1016/S1059131102001930>.
- Knickmeyer, R.C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, K.J. ... Gilmore, J.H. (2008) A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *J Neurosci.*, 28(47), 12176-12182; doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3479-08.2008>.
- Koutroumanidis, M., Bourvari, G., & Tan, S.V. (2005). Idiopathic generalized epilepsies: clinical and electroencephalogram diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.*, 5(6), 753-767. <https://doi.org/10.1586/14737175.5.6.753>.
- Koutroumanidis, M., Hennessy, M.J., Elwes, R.D., Binnie, C.D., & Polkey, C.E. (1999). Coexistence of temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*, 53, 490-495. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.3.490>.
- La Grutta, V., Amato, G. & Zagami, M.T. (1971). The importance of the caudate nucleus in the control of convulsive activity in the amygdaloid complex and the temporal cortex of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 31(1), 57–69. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(71\)90289-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(71)90289-6).
- Lancman, M.E., Asconape, J.J., & Golimstok, A. (1994). Circling seizures in a case of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 35, 317-318. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02436.x>.
- Le Bihan, D. (2013) Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology*, 268 (2), 318-22. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130420>.
- Lee, J.H., Kim, S.E., Park, C.H., Yoo, J.H., & Lee, H.W. (2015) Gray and white matter volumes and cognitive dysfunction in drug-naive newly diagnosed pediatric epilepsy. *Biomed Res Int.*, 923861. <https://doi.org/10.1155/2015/923861>.
- Lee, S.H., Byeon, J.H., Kim, G.H., Eun, L., & Eun, H. (2016). Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean Journal of Pediatrics*, 59(2), 74-79. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.2.74>.
- Lemmens, E.M., Lubbers, T., Schijns, O.E., Beuls, E.A., & Hoogland, G. (2005). Gender differences in febrile seizure-induced proliferation and survival in the rat dentate gyrus. *Epilepsia*, 46, 1603–1612. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00252.x>.

- Leutmezer, F., Lurger, S., & Baumgartner, C. (2002). Focal features in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.*, 50, 293-300. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00084-0](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00084-0).
- Li, M.D., Forkert, N. D., Kundu, P., Ambler, C., Lober, R. M., Burns, T. C., ... Yeom, K.W. (2017). Brain perfusion and diffusion abnormalities in children treated for posterior fossa brain tumors. *J Pediatrics*, 185, 173–180. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.01.019.
- Loddenkemper, T. (2014). Febrile status epilepticus: time is of the essence. *Epilepsy Curr.*, 14 (6), 345–347. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-14.6>.
- Loiseau, P., Panayiotopoulos, C.P., & Hirsch, E. (2002). Childhood absence epilepsy and related syndromes in: Epileptic Syndromes in Infancy. In M. Roger, M. Bureau, C.H. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, & P. Wolf (Eds). *Childhood and Adolescence* (3rd Ed.) in (pp. 285-303), London: John- Libbey.
- Loscher, W. (2011). Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20, 359–368. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.003>.
- Lothman, E.W., Hatlelid, J.M., & Zorumski, C.F. (1985). Functional mapping of limbic seizures originating in the hippocampus: a combined 2-deoxyglucose and electrophysiologic study. *Brain Res.*, 360(1-2), 92-100. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91224-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91224-7).
- Ma, J., Brudzynski, S.M., & Leung L.W. (1996). Involvement of the nucleus accumbens-ventral pallidal pathway in postictal behavior induced by a hippocampal afterdischarge in rats. *Brain Res.*, 739(1-2), 26-35. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)00793-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)00793-7).
- MacEachern, S.J., Santoro, J.D., Hahn, K.J., Medress, Z.A., Stecher, X., Li M.D., ... Forkert N.D. (2020). Children with epilepsy demonstrate macro- and microstructural changes in the thalamus, putamen, and amygdala. *Neuroradiology*, 62 (3), 389-397. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02332-8>.
- Maglione, M.A., Das, L., Raaen, L., Smith, A., Chari, R., Newberry, S., ... & Gidengil, C. (2014). Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*, 134(2), 325–337. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1079>.
- Manjón, J.V & Coupé, P. (2016). volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Frontiers in neuroinformatics*, 10, 30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>.
- McNamara, J.O., Galloway, M.T., Rigsbee, L.C. & Shin, C. (1984). Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold. *J Neurosci.*, 4(9), 2410-7. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-09-02410.1984>.
- Meeren, H., van Luijtelaar, G., Lopes da Silva, F. & Coenen A. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol.*, 62(3), 371-6. doi: 10.1001/archneur.62.3.371.
- Mori, S., Wu, D., Ceritoglu, C., Li, Y., Kolasny, A., Vaillant, M.A., ... & Miller, M.I. (2016). MRICloud: Delivering High-Throughput MRI Neuroinformatics as Cloud- Based Software as a Service. *Computing in Science & Engineering*, 18, 21-35. <https://doi.org/10.1109/mcse.2016.93>.
- Natsume, J., Hamano, S.I., Iyoda, K., Kanemura, H., Kubota, M., Mimaki, M., ... & Sugie, H. (2017). New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev.*, 39(1), 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.06.003>.

- Neligan, A., Bell, G.S., Giavasi, C., Johnson, A.L., Goodridge, D.M., Shorvon, S.D., & Sander, J.W. (2012). Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology*, 78(15), 1166-70. doi:10.1212/WNL.0b013e31824f807a.
- Nelson, K.B., & Ellenberg, J.H. (1978). Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*, 61(5), 720-7.
- Neto, L.L., Oliveira, E., Correia F., & Ferreira, A.G. (2008). The human nucleus accumbens: where is it? a stereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodul Technol Neural Interface*, 11(1), 13–22. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2007.00138.x>.
- Nishiyama, M., Nagase, H., Tanaka, T., Fujita, K., Maruyama, A., Toyoshima, D., ... Iijima, K. (2015). Demographics and outcomes of patients with pediatric febrile convulsive status epilepticus. *Pediatr Neurol.*, 52 (5), 499-503. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.02.001>
- Nordli Jr, D.R., Moshé, S.L., Shinnar, S., Hesdorffer, D.C., Sogawa, Y., Pellock, J.M., ... Sun, S. (2012). Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*, 79 (22), 2180-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182759766>.
- Nuyts, S., D'Souza, W., Bowden, S.C., & Vogrin, S.J. (2017) Structural brain abnormalities in genetic generalized epilepsies: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 58 (12), 2025-2037. <https://doi.org/10.1111/epi.13928>.
- O'Muircheartaigh, J., Vollmar, C., Barker, G.J., Kumari, V., Symms, M.R., Thompson, P., ... Richardson, M.P. (2011). Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 76(1), 34–40. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318203e93d>.
- Öztürk, M. K., ÖNAL, A. E., Tümerdem, Y., GÜRSES, R. C., BAYKAL, B., GÖKYİĞİT, A. Z., ... ÖZEL YILDIZ, S. (2002). Prevalence of Febrile Convulsions in a Group of Children Aged 0 to 9 Years in a Slum in İstanbul. *Medical Bulletin of Istanbul Medical Faculty*, 35(2), 79-84. Erişim adresi: <https://avesis.istanbul.edu.tr/yayin/16b0f3e2-957d-4733-b1ad-3af441359e16/prevalence-of-febrile-convulsions-in-a-group-of-children-aged-0-to-9-years-in-a-slum-in-istanbul>.
- Pallud, J., Devergnas, A., Chabardes, S., & Depaulis, A. (2008). Animal models to develop surgery of focal epilepsies?. *Neurochirurgie*, 54, 128–134. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.015>.
- Panayiotopoulos, C.P. (1999). Typical absence seizures and their treatment. *Arch Dis Child.*, 81, 351-355. <https://doi.org/10.1136/adc.81.4.351>.
- Panayiotopoulos, C.P., Obeid, T., & Waheed, G. (1989). Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. A video EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain*, 112, 1039-1056. <https://doi.org/10.1093/brain/112.4.1039>.
- Patterson, K.P., Baram, T.Z., & Shinnar, S. (2014). Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus. *Neurotherapeutics*, 11 (2), 242–250. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0263-4>.
- Pavlidou, E., & Panteliadis, C. (2013). Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*, 54(12), 2101-7. <https://doi.org/10.1111/epi.12429>.

- Paz, J.T. (2005). Rhythmic Bursting in the Cortico-Subthalamo-Pallidal Network during Spontaneous Genetically Determined Spike and Wave Discharges. *Journal of Neuroscience*, 25(8), 2092-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4689-04.2005.
- Postuma, R.B., & Dagher, A. (2006). Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex*, 16(10), 1508-21. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj088>.
- Pujar, S.S., Seunarine, K.K., Martinos, M.M., Neville B.G.R., Scott, R.C., Chin, R.F.M., ... & Clark, C.A. (2017). Long-term white matter tract reorganization following prolonged febrile seizures. *Epilepsia*, 58(5), 772-780. <https://doi.org/10.1111/epi.13724>.
- Rektor, I., Kuba, R., & Brazdil, M. (2002). Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia: an SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 43(3), 253-62. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.28001.x>.
- Robertson, G.S., & Jian, M. (1995). D1 and D2 dopamine receptors differentially increase Fos-like immunoreactivity in accumbal projections to the ventral pallidum and midbrain. *Neuroscience*, 64(4), 1019-34. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00426-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00426-6).
- Roshan Milani, S., Ferrigan, L., Khoshnood, M.J., Davies, C.H., & Cobb, S.R. (2003). Regulation of epileptic form activity in hippocampus by nicotinic acetyl choline receptor activation. *Epilepsy Res.*, 56(1), 51-65. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2003.08.005>.
- Rowhani-Rahbar, A., Fireman, B., Lewis, E., Nordin, J., Naleway, A., Jacobsen, S.J., ... & Klein, N.P. (2013). Effect of age on the risk of fever and seizures following immunization with measles-containing vaccines in children. *JAMA Pediatr.*, 167(12), 1111-1117. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2745>.
- Salgado, S., & Kaplitt, M.G. (2015). The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review Stereotact, *Funct Neurosurg.*, 93(2), 75-93. <https://doi.org/10.1159/000368279>.
- Sampaio, R.C., & Truwit, C.L. (2001) Myelination in the developing human brain. In Monica Luciana Collins and Charles A. Nelson (Eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (1rd Ed) in (pp.35-44). The MIT Press.
- Sanchez-Carpintero Abad, R., Sanmarti Vilaplana, F.X., & Serratos Fernandez, J.M. (2007). Genetic causes of epilepsy. *Neurologist*, 13(1), 47-51. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815bb07d>.
- Sankara, N.S. & Ramakrishnan, M. (2017). SoftwareAsAService:MRICloud Automated Brain MRI Segmentation And Quantification Web Services. *International Journal of Computer Engineering & Technology*, 8, 38- 48. <http://iaeme.com/Home/issue/IJCET?Volume=8&Issue=2>
- Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Conolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S.M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(04), 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- Schuenke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2010) Thieme atlas of anatomy. Head and neuroanatomy (pp. 368-800). New York: Thieme Stuttgart. New York.
- Scott, R.C. (2014). Consequences of febrile seizures in childhood. *Curr Opin Pediatr.*, 26(6), 662-667. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000153>.

- Scott, R.C., King, MD, Gadian, D.G., Neville, B.G., & Connelly, A. (2003). Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain*, 126 (11), 2551-7. <https://doi.org/10.1093/brain/awg262>.
- Sherman, S.M. (2016). Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci.*, 19 (4), 533-41. <https://doi.org/10.1038/nn.4269>.
- Shi, L.H., Luo, F., Woodward, D.J., McIntyre, D.C. & Chang, J.Y. (2007). Temporal sequence of ictal discharges propagation in the corticolimbic basal ganglia system during amygdala kindled seizures in freely moving rats. *Epilepsy Research*, 73(1), 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.08.008>.
- Singh, R., Scheffer, I.E., Crossland, K., & Berkovic, S.F. (1999). Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol.*, 45, 75–81. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199901\)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199901)45:1<75::aid-art13>3.0.co;2-w).
- Snell, S.R. (2011). *Klinik Nöroanatomi* (Yıldırım, M Çev.). (8. Baskı) içinde (s:317-322).
- Spencer, S.S. (2002). Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 43, 219–227. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>
- Sperling, M.R., Gur, R.C., Alavi, A., Gur, R.E., Resnick, S., O'Connor, M.J. & Reivich, M. (1990). Subcortical metabolic alterations in partial epilepsy. *Epilepsia*, 31(2):145-55. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.1990.tb06299.x>.
- Stafstrom, C.E., Carmant, L. (2015). Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 5(6), a022426. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>
- Steriade, M., & Llinas, R.R. (1988). The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev.*, 68 (3), 649-742. <https://doi.org/10.1152/physrev.1988.68.3.649>.
- Subcommittee on Febrile Seizures, American Academy of Pediatrics (APP). (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, 127(2), 389-94. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3318>.
- Taner, D. (2004). *Fonksiyonel Nöroanatomi*. (4. Baskı) içinde (s:170-185). Ankara. Odtü Yayıncılık.
- Thébault-Dagher, F., Herba, C.M., Séguin, J.R., Muckle, G., Lupien, S.J., Carmant, L., ... & Lippe S. (2017). Age at first febrile seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Res.*, 135, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.06.001>.
- Theodore, W.H., Bhatia, S., Hatta, J., Fazilat, S., De Carli, C., Bookheimer, S.Y., ... & Gaillard, W.D. (1999). Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology*, 52(1), 132-136. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.1.132>.
- Thomas, P., Genton, P., Gelisse, P., & Wolf, P. (2002). Juvenile Myoclonic Epilepsy In J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, P. Wolf (Eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3rd edition) in (pp.335-355) John Libbey Co Ltd.
- Thurman, D.J., Beghi, E., Begley, C.E., Berg, A.T., Buchhalter, J.R., Ding, D., ... & Wiebe, S. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of



- epilepsy. *Epilepsia*, 52(7), 2–26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x>.
- Thurman, D.J., Logroscino, G., Beghi, E., Hauser, W.A., Hesdorffer, D.C., Newton, C.R., ... & Tomson, T. (2017). Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 17–26. <https://doi.org/10.1111/epi.13604>
- Timofeev, I., & Steriade, M. (2004). Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience*, 123 (2), 299–336. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.051>.
- Toga A.W. & Mazziotta J. (2002). Brain mapping: the methods, Elsevier. Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon C.S., Dykeman, J., ... & Jette, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 88(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>.
- Toth, Z., Yan, X.X., Haftoglou, S., Ribak, C.E., & Baram, T.Z. (1998). Seizure-induced neuronal injury: vulnerability to febrile seizures in an immature rat model. *J Neurosci*, 18, 4285–4294. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-11-04285.1998>.
- Trinka, E., Unterrainer, J., Haberlandt, U.E., Luef, G., Unterberger, I., Niedermüller, U., ... & Bauer, G. (2002). Childhood febrile convulsions—which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res.*, 50, 283–289. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00083-9](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00083-9).
- Turski, L., Cavalheiro, E.A., Bortolotto, Z.A., Ikonomidou-Turski, C., Kleinrok, Z., & Turski, W.A. (1988). Dopamine-sensitive anticonvulsant site in the rat striatum. *J Neurosci.*, 8(11):4027-37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-11-04027.1988>.
- Van Kuyck, K., Gabriëls, L., Cosyns, P., Arckens, L., Sturm, V., Rasmussen, S., & Nuttin, B. (2007). Behavioural and physiological effects of electrical stimulation in the nucleus accumbens: a review. *Acta Neurochir Suppl.*, 97(2), 375–391. doi: 10.1007/978-3-211-33081-4\_43.
- Vercueil, L., Benazzouz, A., Deransart, C., Bressand, K., Marescaux, C., Depaulis, A. & Benabid, A.L. (1998). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Research*, 31(1), 39-46. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(98\)00011-4](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(98)00011-4).
- Verellen, R.M., & Cavazos, J.E. (2011). Pathophysiological considerations of seizures, epilepsy, and status epilepticus in the elderly. *Aging Dis.*, 2(4), 278-285.
- Verity, C.M., & Golding J. (1991). Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ.*, 303(6814), 1373–1376. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6814.1373>.
- Vestergaard, M., Pedersen, C.B., Sidenius, P., Olsen, J., & Christensen, J. (2007). The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol.*, 165(8):911-8. doi: 10.1093/aje/kwk086.
- Voorn, P., Brady, L.S., Schotte, A., Berendse, H.W., & Richfield, E.K. (1994). Evidence for two neurochemical divisions in the human nucleus accumbens. *Eur J Neurosci*, 6 (12), 1913–1916. doi: 10.1111/j.1460-9568.1994.tb00582.x.

- Vytvarova, E., Marecek, R., Fousek, J., Strycek, O., & Rektor, I. (2017). Large-scale cortico-subcortical functional networks in focal epilepsies: The role of the basal ganglia. *Neuroimage Clin.*, 14, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.014>.
- Whelan, C.D., Altmann, A., Botia, J.A., Jahanshad, N., Hibar, D.P., Absil, J. ... Sisodiya, S.M. (2018) Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, 141(2), 391-408. doi: 10.1093/brain/awx341.
- Wirrell, E.C., Camfield, C.S., Camfield, P.R. Gordon, K.E., & Dooley, J.M. (1996). Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 47, 912-918. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.4.912>.
- Wolf, P., & Inoue, Y. (1984). Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults. *J Neurol.*, 231, 225-229. <https://doi.org/10.1007/BF00313944>.
- Wolf, P., & Inoue, Y. (2002). Juvenile absence epilepsy in: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. In M. Roger, M. Bureau, C.H. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, & P. Wolf (Eds), (3rd Ed.) in (pp 331-334), London: John-Libbey.
- Woźniak, M.M., Zbroja, M., Matuszek, M., Pustelniak, O., Cyranka, W., Drelich, K., ... Brodzisz A. (2022). Epilepsy in Pediatric Patients-Evaluation of Brain Structures' Volume Using VolBrain Software. *J Clin Med.*, 11(16), 4657. <https://doi.org/10.3390/jcm11164657>.
- Yalaz, K. (1994). Çocukluk çağında epilepside prevalans. *Katkı Pediatri Dergisi*, 6, 447-445.

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

DICOM	Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (Digital Imaging and Communications in Medicine)
GABA	$\gamma$ -aminobütirik asit
E	Epilepsi
EEG	Elektroensefalogram
FK	Febril konvulsiyon
ILAE	International League Against Epilepsy
K	Kontrol
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NifTI	Nörogörüntüleme bilişim teknolojisi girişimi dosyası (Neuroimaging informatics technology initiative)
PACS	Radyoloji dijital görüntü arşiv ve iletişim sistemi (Picture Archiving and Communication System)
ROI	Region of interest
T	Tesla
VBM	Voksel bazlı morfometri
2B	2 Boyutlu
3B	3 Boyutlu

## 8. EKLER

EK 1.

### 8.1. Etik Kurul Onayı.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU							
ARAŞTIRMANIN ADI	Epilepsi Tanısı Konmuş Çocuklarda Bazı Beyin Yapılarındaki Hacimsel ve Morfometrik Değişikliklerin Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi ile İncelenmesi ve Febril Konvülsiyon ile Olası İlişkisi: Retrospektif Bir Çalışma						
Karar No: 2021-4/17	Tarih: 24 Şubat 2021						
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. 1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna, 2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kuruluza iletilmesine, 3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI/AD SOYADI	Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU						
ÜYELER	Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
	Prof.Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Prof.Dr. Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek.	Anesteziyoloji	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Prof.Dr. M. Sertac YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Prof.Dr. Hial ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Prof.Dr. Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Doç. Dr. Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Doç. Dr. Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıklar Endokr ve Metab.	BÜÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Doktor Öğretim Üyesi Çiğdem Mavi YILMAZ Üye	Hukuk	Bursa UÜ Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDÜZÜK Üye	Biyofizik	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER KAFALI Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa UÜ Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
	Selen MİĞAL Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* Toplantıda Bulunma

Sayfa 2

## 9. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi, deneyim ve samimiyetini hiç esirgemeyen; bana göstermiş olduğu büyük sabırdan, vermiş olduğu büyük destekten ve deneyimlerinden bunun yanında tezi hazırlamam sırasındaki yardımlarından dolayı tez danışman hocam Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR'e, teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, görüş ve önerileriyle her zaman destek olan, bilgi birikimleriyle her zaman yol gösterici olan değerli hocalarım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Prof.Dr. İhsaniye COŞKUN'a, Prof.Dr.İlknur ARI'ya, Prof.Dr.Senem ÖZDEMİR ve Doç.Dr.M. İlker KAFA'ya ve beraber bilgi paylaşımında bulunmuş olduğum asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalı çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca zaman ayıran, tezimin planlama ve uygulama aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Zeynep YAZICI ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı doktora öğrencisi Dr. Cem BİLGİN'e teşekkür ederim.

Tüm doktora eğitim hayatım boyunca yanımda olan eşim Şerif Muammer Sak'a ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Biyoloji bölümünden mezun olmuştur. 2014 yılında Tıp fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başlayıp 2017 yılında mezun olmuştur. Ardından aynı bölümde doktora eğitimine başlamıştır. Eylül 2017 – Eylül 2018 tarihleri arasında Moleküler Patoloji alanında YÖK 100/2000 programında bulunmuştur. Eylül 2018 – Eylül 2019 tarihleri arasında Ankara Lokman Hekim Üniversitesi'nde araştırma görevlisi olarak çalışmıştır. Eylül 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında Ankara Lokman Hekim Üniversitesi'nde öğretim görevlisi olarak bulunmuştur. Ocak 2020 – Haziran 2020 arasında İrlanda'da University College Cork'u doktora öğrencisi olarak ziyaret etmiştir. Ocak 2022 – Aralık 2022 tarihleri arasında İngiltere'de Queen Mary University of London'da postgraduate research associate olarak bulunmuştur.