T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAĞLIKLI ve EPİLEPSİ HASTASI BİREYLERİN BEYİN MR GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDE KARŞILAŞTIRMALI GEOMETRİK MORFOMETRİK ANALİZ

Meral DOĞANALP

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANATOMİ (VET) ANABİLİMDALI

Danışman
Prof. Dr. Hakan YALÇIN

KONYA-2014

ÖNSÖZ

Epilepsi, insanoğlu tarafından bilinen en eski ve halen en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi; tüm yaş gruplarında, ırk, sosyal sınıf ve ülke gözetmeksizin sıkça görülebilen bir hastalıktır. Epilepsinin dünyada yaklaşık 50 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Epilepsinin çoğu zaman belirsiz olan doğası, hastaların birçok psiko-sosyal sorunlar yaşamasına neden olmaktadır. Epilepsi ile ilişkili psiko-sosyal sorunlar; hastanın yaşına, hastalığın altında yatan etiyolojisine ve nöropatolojisine, epilepsinin süresine, nöbetlerin sıklığına, şiddetine ve tipine, EEG deşarjına, antiepileptik ilaçlara ve çeşitli psikolojik faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.

Epilepside, hastanın akademik başarısındaki düşme eğilimi, ailesel ve çevresel desteklerindeki yetersizlik, kronik hastalık durumu, epilepsiye yönelik toplumun negatif davranışları psiko-sosyal sorunlara neden olan diğer faktörler olarak kabul edilmektedir. Epilepsi, çocukluk ve ergenlik döneminde en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Çocukluk çağındaki nöbetler yaşamı olumsuz etkilemekte, mental-motor gelişme geriliğinin yanı sıra ölümlere de yol açabilmektedir. Doğru tanı konulup tedavi edildiğinde hayat kalitesi belirgin şekilde artmaktadır.

Epilepsi hastalığının teşhisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Çeşitli belirtiler ile şikâyeti olan kişiler nöroloji bölümüne geldiğinde ilk olarak hastanın öyküsü dinlenmektedir. Daha sonra beyindeki elektrik akımlarının ne durumda olduğunu ve kaç kere, ne şekilde başladığını anlamak için EEG çekilmekte ve EEG'nin ardından epilepsi tanısı kolayca konulmaktadır. Bundan sonraki aşamada ise MR çekilmektedir.

MR; Yüksek yumuşak doku kontrast çözümleme gücüne sahiptir. Bu durum MRG'ye vücuttaki yumuşak doku oluşumlarının görüntülenmesinde tartışılmaz bir üstünlük getirmiştir. Bu nedenle MR görüntüleri epilepsi hastalığının teşhisinde oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde beyin MR görüntüleri kullanılarak bazı nöroanatomik bozukluklar ve farklılıklar ortaya konulabilmektedir. Epilepsi

hastalığında ise manyetik rezonans görüntüleme (MRI, MRG), kişinin beyninde epilepsiye yol açan nedeni belirlemek için kullanılmaktadır. MRG, her hasta için gerekmemekle birlikte, beyinde yer alan bir hadisenin ortaya konmasında en etkili görüntüleme yöntemi olma özelliği taşımakta ve epilepsinin yanı sıra pek çok hastalığı araştırmak için de kullanılmaktadır.

İnsanda epilepsi kompleks ve fonksiyonel bir süreçtir. Diğer yandan ise anatomik temeli ise çok az aydınlatılabilmiştir. Epilepsiye yol açabilen fonksiyonel değişikliklerin bazılarına yapısal korelasyonların da eşlik edebilmesi, epilepsinin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasında MRG'nin rolünü arttırmaktadır.

Morfometri; şekil farklılıkları ve diğer değişkenlerle olan ilişkileri belirleyen bir çalışma şeklidir. Organizmanın anatomik niteliklerinin karşılaştırılması, biyolojinin temel inceleme alanlarından birini oluşturmaktadır. Geleneksel morfometri; kantitatif değişkenlerden ve (uzunluk, yükseklik, genişlik) çoklu varyans istatistik analiz uygulamalarından oluşmaktadır.

Geometrik Morfometri; son on yılda önemi gittikçe artan ve morfometride dönüşüm olarak değerlendirilen modern bir metottur. Nitekim geometrik morfometrik metodu; hem fiziksel hem de adli olaylarda ve antropolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Geometrik morfometrik metodunun çok sayıda işlevi olup; esnek ve katı olmayan yapılar analiz edilebilmektedir. Diğer taraftan geometrik morfometrik metot; şekil üzerinden karşılaştırmalı analiz yapma imkanı da sağlamaktadır. Referans noktası temelli geometrik morfometrik metot; tanımlanmış işaret noktalarının iki veya üç boyutlu koordinatlarının toplamı olarak ifade edilmektedir.

Geometrik Morfometrik analizle; epilepsi hastalarının beyin MR görüntüleri ile sağlıklı bireylerin MR görüntüleri arasındaki morfolojik farklılıklar ortaya konularak, epilepsi hastalarından elde edilen verilerin ya da bilgilerin, hastalığın tedavi ve prognozunda önemli yer tutabileceği düşünülmektedir. Özellikle ilaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarında, altta yatan patolojiye bağlı olarak cerrahi tedavi şansı doğabileceğinden, kranial MR'ın önemi daha da artmaktadır.

Günümüzde epilepsi hastalarının beyin MR görüntüleri üzerine şimdiye kadar herhangi bir geometrik morfometrik çalışma yapılmamıştır. Diğer yandan şizofreni hastalarında ise kısmen yapılmıştır. Bu projenin amacı; geometrik morfometrik metot ile ilk defa epilepsi hastalarına ait beyin MR görüntülerini imaj analizi açısından değerlendirmektir. Hasta olmayan sağlıklı bireyler ile epilepsi tanısı konulmuş bireylerin, sagittal beyin MR görüntüleri üzerindeki muhtemel morfolojik farklılıkların olup olmadığını ortaya koymak, çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın oluşumunda çok önemli katkıları olan ve desteğini bir an olsun esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Hakan YALÇIN'a, anatomi kürsüsündeki diğer hocalarıma ve tüm eğitim hayatım boyunca emeği bulunan hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Bu çalışmanın uygulama aşamasında kullandığım verileri temin etmeme imkan sağlayan Konya Numune Hastanesi yönetimine ve bana destek olan mesai arkadaşlarıma da bu vesileyle teşekkür ederim. Ayrıca manevi desteklerini esirgemeyen eşim Nihat DOĞANALP'e ve kıymetli oğlum İsmail Utku'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ ..... İİ
İÇİNDEKİLER V
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... Vİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Vİİ
1. GİRİŞ 1
2. GEREÇ VE YÖNTEM 11
3. BULGULAR 18
4. TARTIŞMA 32
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 35
6. ÖZET 36
7. SUMMARY 37
8. KAYNAKLAR 38
9. EKLER 42
10. ÖZGEÇMİŞ 43

SİMGELER ve KISALTMALAR

BT : Bilgisayarlı Tomografi

EEG : Elektroensefalografi

GM : Geometric Morphometrics

GPA : Generalized Procrustes Analysis

MÖ : Milattan Önce

MR : Manyetik Rezonans

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

PCA : Principal Component Analysis

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

RF : Radyo Frekansı

RWA : Relative Warps Analysis

SPECT : Single Photon Emission Computerized Tomography

TPS : Thin Plate Spline

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

♂ : Erkek

♀ : Bayan

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Tüm Deney ve Kontrol Gruplarının Sol Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüleri 12
Şekil 2.2. Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüsü (Kontrol Grubu-Bayan) 12
Şekil 2.3. Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüsü (Deney Grubu-Bayan) 13
Şekil 2.4. Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüleri Üzerindeki Kullanılan 13 Adet Landmark (Deney Grubu-Bayan) 14
Şekil 2.5. Tüm Örneklerde Kullanılan Homolog Landmarklar ve GPA (Vektörel) 15
Şekil 2.6. Tüm Örneklerde Kullanılan 13 adet Homolog Landmark ve GPA (Noktasal) 16
Şekil 2.7. Kontrol ve Deney Gruplarında GPA Öncesi Analiz ve Landmarkların Linkleri 16
Şekil 2.8. Tüm Örneklere ait Homolog Landmarkların Consensus Grafiği (TPS Analizi) 17
Şekil 3.1. Tüm Örneklere ait Homolog Landmarkların Consensus Grafiği 19
Şekil 3.2. Tüm Örneklere ait RWA Grafiği 20
Şekil 3.3. Tüm Örneklere ait PCA Analizi ile Kontrol ve Deney Gruplarının Koordinat Ekseninde Kümeleşmesi 21
Şekil 3.4. Kontrol Gruplarının TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Deformasyonları 22
Şekil 3.5. Deney Gruplarının TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Deformasyonları 22
Şekil 3.6. Kontrol Gruplarının TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri 23
Şekil 3.7. Deney Gruplarının TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri 24
Şekil 3.8. Deney Gruplarının PCA Analizi Grafiği ve Cinsiyet Farklılıkları 25
Şekil 3.9. Deney Bayan Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Deformasyonları 26
Şekil 3.10. Deney Erkek Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Deformasyonları 27

Şekil 3.11. Deney Bayan Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri 28
Şekil 3.12. Deney ve Erkek Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri 29
Şekil 3.13. Tüm Örneklere ait PCA Analiz Grafiği.....30

1. GİRİŞ

Beyin; etkileyici, girintili çıkıntılı yapısı ve farklı bölümleri arasındaki ilişkileri nedeniyle çok eski yıllardan beri araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Nörolojik bilimler anlayışı içinde beyin; genel bir sinir sistemi modelinin ayrılmaz bir bölümü olarak ele alınır. Her türlü anatomik, fizyolojik, klinik ve patolojik tartışmanın ana çatısı olarak ele alınan bu modelde iki ana bölüm olarak, santral ve periferik sinir sistemleri vardır. Klasik yaklaşım içinde beyin, özellikle motor ve duyu işlevleri açısından önemlidir. Bundan dolayı, anatomik ve işlevsel belirginliği bunların ortaya konulmasıyla ilgili olarak şekillenir. Bu şekillenme içinde beyindeki motor merkezden çıkan lifler extrapyramidal ve cerebellar yapılarla ilişki içinde, beyin sapından ve medulla spinalis'ten geçer ve periferik sinir sistemi içinde devam ederek kaslarda sonlanır ve hareketin güç, tonus ve koordinasyonu içeren temel anatomik ve fizyolojik örgüsü tamamlanır. Duyuyla ilgili olarak da bu yol tersine izlenir ve beyindeki duyu merkezinde sonlanır. Her iki temel organizasyon, aynı zamanda yüzeysel ve derin refleks mekanizmalarının da alt yapısını oluşturur (Foster-Deffenbaugh 1996).

Nörolojide kullanılan muayene şeması, büyük ölçüde yukarıda özetlenen işlevlerle ilgili ve şuur planında yaşanan bozuklukların ortaya koyulması için yapılandırılmıştır. Bu bozuklukların farklı gerçekleşme biçimleri temel nöroanatomi bilgileriyle birlikte yorumlanarak sonuçta, şuur bozukluklarıyla; motor, extrapyramidal, cerebellar ve duyu sistemleriyle ilgili hastalık ve sendromların ayırıcı tanı ve tanılarının yapılmasını mümkün hale gelir. Beyin, omurilik ve diğer sinirleri ilgilendiren hastalıklar umumiyetle aynı şeylerdir. Ancak bu yapıların görevine göre vücuttaki aksaklığın şekli ve genişliği değişir. Etraftaki sinirlerin rahatsızlıklarında görülen, o sinirin gittiği bölgede kuvvet ve his azalmasıdır. Yine sinirsel etkiyle bu bölgelerde terleme ve kanlanma da bozulur. Bunun sebebi sinir sistemi liflerinin de etraf sinirleri içinde taşınmış olmalarıdır. Omurilik, organlardan beyne hissi; beyinden etrafa motor (hareketle ilgili) uyarılar ulaştıran bir ana yoldur. Buranın rahatsızlığında; kuvvet kaybı, his kaybı gibi belirtiler ortaya çıkar. Ayrıca omuriliği zedelenen kişi, idrar ve dışkı kontrolünü de kaybeder. Beynin hastalıkları genel veya lokal olabilir. Bir tümör veya travma (zedeleme, yaralama) lokal etkiyle

çeşitli belirtiler ortaya çıkarırken; beyin iltihabı (ensefalit) veya zehirlenme bütün vücudu etkileyen belirtilere sebep olacaktır. Yakın zamana kadar sinir sistemiyle ilgili bir rahatsızlıkta nöroloğun yapacağı pek bir şey yoktu. Halen de ilerlemiş bir beyin tümörünün tedavi açısından pek de yüz güldürücü olduğu söylenememektedir. Belirtilerin iyi değerlendirilmesi ve teşhis metotlarının yerinde kullanılması erken teşhisi sağlar. Nöroşirürji (beyin ve sinir cerrahisi) alanındaki ilerlemeler, tedavisi imkansız olarak ele alınan birçok nörolojik hastalığı tedavi edilebilenler arasına sokmuştur. Nörolojinin ilgilendiği hastalıklara; epilepsi, multiple skleroz, sinir felçleri, konuşma bozuklukları, parkinson, alzheimer ve menenjit gibi örnekler verilebilir (Pearlson ve Marsh 1999).

Epilepsi; merkezi sinir sisteminde belirli bir işlevi olan nöron topluluğunun ani, anormal ve hipersenkron deşarjı olarak tanımlanır. Bu tanımlama daha geniş anlamda nöronların somatik, psişik, motor, duysal veya otonomik fenomenle birlikte olan, beyin fonksiyonlarındaki geçici ve yineleyici bozuklukları kapsar. Klinik olarak ise epilepsi; ani başlayan, spontan sonlanabilen, tekrarlama eğilimi olan paroksismal ve geçici beyin fonksiyonu bozukluğudur (Hauser ve ark 1991, Guberman ve Bruni 1999, Browne ve Holmes 2004).

Epilepsi, ilk çağlardan beri bilinmekle birlikte, ilk kez M.Ö. 460 yılında Hipokrat, epilepsiyi bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır. John Huglins Jackson, 19. yüzyılın sonlarında epilepsinin modern tanımını "sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjı" olarak yapmıştır (Jackson 1951, Wolf 2000). Son yüzyılda epilepsi kavramı; pek çok klinisyenin gözlemlerinin birikimi ile ve nörofizyoloji, görüntüleme, genetik ilerlemelerin de katkısıyla oluşturulmuştur (Bradley ve ark 2000).

Epilepsi, çocukluk ve ergenlik döneminde en sık karşılaşılan nörolojik hastalıktır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) özellikle gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin önlenmesini ve kontrolünü amaçlayan projeler oluşturmuştur (Schoenberg 1987, Bradley ve ark 2000).

Epilepsi insidansı; belli bir süre içinde, belli bir bölgede ilk tanı konulan vakaların o bölgede yaşayan yerleşik nüfusa bölünmesi ile hesaplanır. Etyolojik faktörlerin ve prognozun belirlenmesi için insidans çalışmaları uygundur. Genellikle bulunan vaka "100.000 kişi/yıl" olarak tanımlanır. İnsidans çalışmaları ileriye yönelik (prospektif) ve longitudinal çalışmalar olduğu için zor ve yüksek maliyetlidir. Bunun yanı sıra gelişmekte olan ülkelerde sağlık hizmetlerinden yararlanma düşük ve kayıt sistemi de yeterli olmadığından bu verilerden de insidans elde etmek güçtür (Özdamar 2003). Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde bu tip çalışmalara az rastlanmaktadır (Erikson ve Koivikko 1997, ILAE 1997, Burneo ve ark 2005, Forsgren ve ark 2005).

Erken çocukluk döneminde cinsler arasında insidans farkı bulunmamaktadır. Bunun yanında tüm çocukluk dönemini kapsayan çalışmalarda insidansın erkeklerde kızlara oranla daha sık olduğunu, eşit olduğunu veya daha az olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Forsgren ve ark 2005).

Epilepsi prevalansı belli bir bölgede, belli bir süre içinde belirlenen vakaların o bölgede yaşayan yerleşik nüfusa oranlanması ile hesaplanır. Epilepsi hastalarının sayısını, değişik bölgelerdeki sıklığını, hafif ve ciddi vaka sayısını, eşlik eden hastalıkları belirlemede prevalans çalışması verileri kullanılmaktadır. Son 5 yıl içinde antikonvülzan tedavi alsın veya almasın en az bir nöbet geçirmiş olan epilepsili bireylerde hesaplanan prevalans "Aktif Epilepsi Prevalansı" olarak isimlendirilmektedir. Yaşam boyunca iki kez ya da daha fazla epilepsi nöbeti öyküsü olan bireylerde hesaplanan prevalans; "Yaşam Boyu Epilepsi Prevalansı" olarak belirtilir (Henriksen ve Wallace 2004).

Prevalans çalışmalarında cinsler arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda erkeklerde kızlardan hafif miktarda fazla bulunmakla birlikte (ILAE 1997, Karaağaç ve ark 1999, Karabiber ve ark 2001, Önal ve ark 2002, Serdaroğlu ve ark 2004, Forsgren ve ark 2005) az sayıda çalışmada kızlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur (Aziz ve ark 1997, Aydın ve ark 2002, Saltık ve ark 2003).

Epilepsi etyolojisinde genetik, korteks malformasyonları, akut beyin travması, metabolik hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar, MSS hastalıkları ve febril konvülzyonlar yer almaktadır. Genetik yatkınlığın epilepsiler içinde; jeneralize olanlarda parsiyel olanlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tüm epilepsilerin % 40-60'ının etyolojisinde genetik faktörler vurgulanmaktadır. Özellikle idiopatik epilepsi sendromlarında aile öyküsünün oranı semptomatik epilepsilere oranla daha belirgindir. Genel olarak toplumdaki epilepsi prevalansı % 0.5 iken, idiyopatik absans nöbetleri olan anneler veya babaların çocuklarında epilepsi prevalansı % 9 oranında bildirilmektedir (Baykan ve ark 2004).

Epilepsilerin sınıflandırılması iki eksen üzerine oturtulmaktadır:

Birinci eksen temel ayrımı oluşturmaktadır. Başlangıçtaki klinik ve EEG değişikliklerinin her iki beyin hemisferini birden tuttuğu jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsilere "jeneralize epilepsiler" denmektedir. Nöbet semiyolojisinin veya inceleme bulgularının lokalize bir kaynağı gösterdiği parsiyel nöbetlerle seyreden epilepsilere ise "lokalizasyonla ilişkili (lokal, parsiyel, fokal) epilepsiler" denmektedir. Bunlar beynin belli alanlarından çıkan lokalize deşarjlardır. Hastanın bir arada veya ardı ardına hem fokal hem jeneralize nöbetlerinin izlendiği ve EEG bulgularının olduğu bir başka durum ise fokal mi jeneralize mi olduğu belirsiz epilepsiler olarak adlandırılmaktadır. İkinci eksen etyolojiyle ilişkilidir. Herediter yatkınlık dışında bir sebebi olmayan epilepsilere "idyopatik epilepsiler" sebebi bulunan epilepsilere "semptomatik epilepsiler" ve semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebep bulunamayan epilepsilere de "kriptojenik epilepsiler" denmektedir (ILAE 1989).

Nöbet tipleri ve başlangıç yaşları ile tedaviye yanıtı, klinik gidişleri ve ortak EEG bulguları mevcut, fakat etyolojileri farklı olabilen durumlarda "epilepsi sendromu" adını almaktadır. Epilepsi kliniği, epilepsinin tipine ve odağın yerine göre değişir. Motor semptomlarla gidebildiği gibi, otonomik belirtiler ve emosyonel bulgularda görülebilir (Henriksen ve Wallace 2004, Michael 2004,).

Parsiyel epilepsilerde odağın bulunduğu yere göre değişen klinik bulgularla karşılaşılır. Yüzün bir yanında, başparmak ya da parmaklarda tonik kasılmalar veya

sıçrayıcı hareketler olabilir. Baş ve gözler deşarjın başladığı hemisferin karşı tarafına dönebilir. Temporal lobdan kaynaklanan epilepsilerde; konuşma bozulabilir veya emosyonel değişiklikler gözlenebilir. Occipital lob kaynaklı epilepsilerde ise; görme alanında skotomlar, ışık çakmaları, değişik ilüzyonik ve halüsinasyonik objeler görülebilir. Parsiyel epilepsilerde; bazen kulakta çınlama, vızıltı, tıkırtı gibi sesler duyulabilir. Ayrıca baş dönmesi, sendeleme ve düşme gözlenebilir. Diğer yandan yalanma, yutkunma, çiğneme, gülme, koşma, kekeleme, giyinip soyunma ve eldeki bir eşya ile oynama gibi otomatik hareketler de görülebilir. Parsiyel nöbetlerde bilinç korunabildiği gibi bilinç kaybı da olabilir (Holmes ve Stafstrom 1998, Özmen ve ark 2002).

Jeneralize epilepsilerde nöbetin başlangıcı anidir. Hasta bilinç kaybı, tüm kaslarda kasılma veya tonus kaybı nedeniyle sıklıkla düşer. Çığlık atma, başda ve gözlerde bir yana dönme gözlenebilir. Dudaklarda ve ağız çevresinde morarma, ağız içinde sekresyon birikmesi gözlenebilir. Sfinkter disfonksiyonu nedeniyle dışkı ve idrar kaçırma durumu olabilir. Bütün bu konvülzif dönemi uyku ya da ajitasyon izleyebilir. West sendromunda (infantil spazm) ise hastada aniden spazmlar gözlenebilir. Bu spazmlar fleksör, ekstansör veya miks tip olabilir. Jeneralize epilepsiler içinde absans epilepsilerde durum farklıdır. Kas tonusunda değişiklik olmaz. Hasta aniden yaptığı işi ya da konuşmayı bırakır, donuk bir yüz görünümü oluşur veya göz kapaklarında kırpışma gözlenebilir. Absans epilepsilerden sonra genellikle nöbet sonrası uyku veya hırçınlık gözlenmez. Hasta nöbet öncesi yaptığı işe devam eder. Epilepsi nöbetleri bir semptomdur ve altta yatan çok sayıda sebepten hangisinin sorumlu olduğunu bulmak kimi zaman sadece iyi alınmış ayrıntılı bir anamnezle mümkündür (Holmes ve Stafstrom 1998, Özmen ve ark 2002).

Epilepsi tanısı ve değerlendirilmesinde anamnezde hastanın perinatal öyküsü, gelişme basamakları, kafa travması, MSS infeksiyonu, ailede epilepsi ve diğer sık görülen hastalıkların ayrıntılı bir şekilde sorgulanması çok önem taşımaktadır. Epilepsi nöbeti beynin hemen her hastalığının sonucu olabileceği gibi sistemik bir çok hastalıkta ve iatrojenik gibi çeşitli nedenlerle de epileptik nöbet oluşabileceği (zehirlenmeler, postoperatif metabolik anoksik nedenler, bazı ilaçların nöbet eşiğini düşürmesine bağlı olarak vb.) unutulmamalıdır. Ayrıntılı anamnezden sonra detaylı

bir fizik muayene yapılmalıdır (Engel 1995, ILAE 1997, Holmes ve Stafstrom 1998, Fenichel 2001, Özmen ve ark 2002, Michael 2004).

Giderek geliştirilen ve bilgisayarlarla bağlantılı hale getirilen klasik EEG cihazlarının yanı sıra, telemetrik incelemeler ve video-EEG bağlantıları ile epilepsinin elektrofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilmektedir. Epilepsi cerrahisindeki ilerlemelere paralel olarak invazif ve yarı-invazif yöntemlerle değişik derin intracranial elektrod yerleşimleri ortaya atılmış, epilepsi cerrahisi yapılan merkezlerde kullanıma girmiştir (Fowle ve Binnie 2000, Drury 2002).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) yönteminin nöroloji pratiğinde yerini alması özellikle semptomatik parsiyel epilepsiler açısından bir devrim niteliğinde olmuştur. Günümüzde ise beyin anatomisini daha detaylı bir şekilde gösteren Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemi BT'nin yerini almıştır. Bazı glial tümörler, damar bozuklukları, kavernoma, hamartoma, lokalize atrofi ve nöronal migrasyon bozukluklarını göstermede MRG'nin BT'den üstün olduğu saptanmıştır. Radyasyon içermemesi, kontrast madde verilmesine çoğu zaman gerek olmaması, BT'ye oranla kemik artefaktlarının olmaması nedeniyle; mezial temporal lobu ve arka çukur yapılarını daha iyi görüntülemesi ve rekonstrüksiyonla her planda görüntü elde edilebilmesi, MRG'nin BT'ye diğer üstün yanlarıdır. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde bu yapısal görüntüleme yöntemlerinin yardımı oldukça azdır. Önemli bir nokta da bazen geçici BT veya MRG anormalliklerine rastlanabilmesidir. Bu görüntülerin fokal nöbet aktivitesi sırasındaki; ödeme, aşırı kanlanmaya veya bölgesel kan beyin bariyeri yıkımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (Palmini 1997, Maytal ve ark 2000).

"Pozitron Emisyon Tomografisi" (PET) ve "Single Photon Emission Computerized Tomography" (SPECT) fonksiyonel görüntüleme amacı ile başvurulacak yöntemlerdir. Epileptojenik odağın lokalizasyonunu belirlemek açısından kullanılan hiçbir yöntem tek başına güvenilir değildir ve çeşitli yöntemlerin kombinasyonunu gerektirmektedir. SPECT ve PET bu multidisipliner yelpaze içinde epileptik odak belirlenmesinde invazif tanı yöntemlerine geçmeden

önce katkı sağlayabilecek ve diğer yöntemleri tamamlayacak incelemelerdir (Engel 1997, Kuzniecky 1997, Ceydeli 2000).

İnsandaki epilepsi, kompleks fonksiyonel bir süreçtir ve anatomik temeli çok az aydınlatılabilmiştir. Epilepsiye yol açabilen fonksiyonel değişikliklerin bazılarına yapısal korelasyonların da eşlik edebilmesi; MRG'nin, epilepsinin altında yatan mekanizmalarının anlaşılmasındaki rolünü arttırmaktadır (Ruben ve ark 2004, Engelhorn ve ark 2005).

MRG; X ışınlarına ihtiyaç duymadan, iç organ ve dokuların son derece ayrıntılı görüntülerinin, Radyo Frekans (RF) dalgalarının vücuttaki protonlar ile etkileşimine dayanan ve görüntü oluşturulması prensibine göre çalışan bir yöntemdir. Organ ve dokular üzerine bilinen veya gösterilmiş bir yan etkisi yoktur. İncelenen bölgenin her düzlemde kesit görüntüsü veya üç boyutlu görüntüleri elde edilebilir. MR incelemelerinin büyük çoğunluğu herhangi bir ön hazırlık gerektirmeden yapılır (Bahadır 2005).

İlk olarak 1930'larda üzerinde çalışılan MR tekniğini, 1970'te Raymond Damadian adlı bir doktor geliştirerek insanlığın hizmetine sunmuştur. Ameliyata gerek kalmadan insan vücudunun resmini çıkarmaya yarayan MR sistemi, manyetik alan ve radyo dalgaları yardımıyla, insan dokusunun farklı kademelerini farklı renklerde göstererek, kanserli dokuların tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. MR sisteminde X ışınları ve radyasyon kullanılmadığından dolayı, MR tekniği sağlık açısından bir tehdit unsuru oluşturmamaktadır (Konez 1995).

Lauterbur (1973) ve Mansfield (1973), fiziksel yapıların analiz edilmesinde NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) tekniğini kullanmışlardır. Bu çalışmaların hız kazanmasının ardından, MRG tekniği birçok biyomedikal, kimya ve mühendislik uygulamalarında kullanılır hale gelmiştir (Tuncel 1993).

MR (Magnetik Rezonans) Görüntüleme; X ışınlarına ihtiyaç duymadan, iç organ ve dokuların son derece ayrıntılı görüntülerinin, Radyo Frekans (RF) dalgalarının vücuttaki protonlar ile etkileşimine dayanan ve görüntü oluşturulması

prensibine göre çalışan bir yöntemdir. Organ ve dokular üzerine bilinen veya gösterilmiş bir yan etkisi yoktur. İncelenen bölgenin her düzlemde kesit görüntüsü veya üç boyutlu görüntüleri elde edilebilir. MR incelemelerinin büyük çoğunluğun herhangi bir ön hazırlık gerektirmeden yapılır. MR'ın uzaysal rezolüsyondaki başarısı diğer tekniklerden (özellikle BT'den) çok farklı değildir. MR, yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemidir. Bu teknik kullanılarak patolojik dokular çok kolaylıkla saptanabilir, yani yöntemin sensitivitesi çok yüksektir (Konez 1995).

Görüntüleme yöntemi olarak kullanılan diğer tekniklerden farklı olarak, hastanın pozisyonu değiştirilmeden kesit planı değiştirilebilmektedir; buna "Multiplinar Görüntüleme" denir. Yöntemin bu özelliği, görüntünün elde edilme tekniğinin, diğer inceleme yöntemlerine göre farklı olmasından kaynaklanır. Diğer inceleme yöntemlerinde (özellikle BT gibi) hastanın pozisyonunu değiştirmek zorunda olduğumuzdan dolayı, inceleme sagittal veya oblik gibi planlarda yapılamazken, bu yöntemle (MRG) hastanın pozisyonu hiç değiştirilmeden her planda kolaylıkla kesit alınabilmektedir. Bu özellik bize lezyonun üç boyutlu lokalizasyonu açısından değerli bilgiler verir ve hastanın inceleme sırasındaki rahatsızlığını önler. MR cihazı; adından kolayca anlaşılacağı üzere manyetizmaya dayanır. Cihaz manyetik alan altında atomların manyetik alan yönüne yönelmesi ve belirli bir frekansta salınım yapmalarına dayanır. Üzerlerine Radyo Dalgaları uygulanan bu atomlar, belirli bir frekansta bu radyo dalgalarını geri yansıtacaklardır. Bu yansıyan dalgaları alan MR cihazı ilgili görüntülerini oluşturur (Konez 1995).

MR görüntüleri de epilepsi hastalığının teşhisinde oldukça önem arz etmektedir. Günümüzde beyin MR görüntüleri kullanılarak bazı nörolojik-anatomik bozukluklar ve farklılıklar ortaya konulabilmektedir. Epilepsi hastalığında ise "Manyetik Rezonans Görüntüleme" (MRI, MRG); kişinin beyninde epilepsiye yol açan nedeni belirlemek için kullanılmaktadır. MRG, her hasta için gerekmemekle birlikte beyinde yer alan bir hadisenin ortaya konmasında en etkili görüntüleme yöntemi olma özelliği taşımakta ve epilepsinin yanı sıra pek çok hastalığı araştırmak için de kullanılmaktadır. MRG tekniği insan beyninin yapısal değerlendirilmesinde kullanılabilecek birçok farklı yöntemi de içermektedir. Bunlar arasında; volumetrik

analizler, şekil analizleri, voksel bazlı morfometri, kortikal kalınlık ölçümü ve doku analizi sayılabilir. Örneğin MRG volumetri, beyindeki seçilmiş anatomik yapıların hacimlerinin hesaplanması amacına yönelik olarak geliştirilmiştir. MRG volumetri, epilepside daha çok temporal lob epilepsilerinde ve yaygın olarak da hipokampal volumlerin ölçümünde kullanılmıştır (Çelik 2008).

Genellikle beyin MR'ları üzerinde yapılan çalışmalar, şizofren hastaları üzerinedir (DeQuardo ve ark 1996, Pearlson ve Marsh 1999, Downhill ve ark 2000, Gharaibeh ve ark 2000, Narr ve ark 2000). Ancak epilepsili insan beyninin MR görüntüleri üzerinde yapılan çalışmalar çok daha azdır (Woermann ve ark 1998, Woermann ve ark 1999, Engelhorn ve ark 2005).

Landmark temelli ve Thin Plate Spline (TPS) analizi rodentlerin beyin MR görüntüleri üzerinde yapılmıştır (Sengupta 2012). Epilepsi hastalarında; Cerebral Cortical yüzeydeki sulcusların yapısındaki değişmeler, MR görüntüleri üzerinde homolog anatomikal landmarklarla belirlenebilir (Maudgil ve ark 1998).

Epilepsi hastalarında da, tıpkı şizofren hastalarındaki gibi, beyin morfolojisinde bazı anormallikler gözlenir. Özellikle her iki hastalıkta da; temporal lopdaki bazı patolojik durumlar dikkat çekicidir. Özelliklede, (Epilepsi ve Şizofren) temporal lobun lateral ve medialinde anatomik araştırmalar yapılmıştır. Epilepsi hastalarında temporal ve frontoparietal bölgedeki gri madde daha az gözlenmiştir. Her iki hastalıkta da hippocampus'un hacminde bazı anormallikler gözlenmiştir. Hatta şizofren hastalarında; hippocampus'un hacmi, epilepsi hastalarına nazaran daha küçük bulunmuştur (Pearlson ve Marsh 1999).

Şizofren hastalığının görülmesinden 3-5 yıl sonra, orta beyin çizgisi boyunca beynin yapısında bazı sapmalar gözlenir (Gharaibeh ve ark 2000). Tibbo ve ark. (1998) yaptıkları bir çalışmada, şizofren hastalarının corpus callosum'unda bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Downhill ve ark. (2000) ise yaptıkları bir çalışmada; şizofren hastalarının corpus callosum'un genus'unun, kontrol grubuna nazaran daha büyük corpus callosum'un splenium'unun ise daha küçük olduğunu bulmuşlardır.

20 yıl önce, Rohlf ve Marcus (1993); Geometrik Morfometrik yönteminin (GM) morfometride bir devrim olduğunu ileri sürmüşlerdir. Linear mesafe ölçüm temeline dayalı klasik analizlerden farklı olarak, anatomikal landmarkların koordinatları kullanılarak geometrik bir yaklaşım benimsemişlerdir. Bu metot, şekil farklılıkları üzerine yapılan bir çalışmadır. Artık Geometrik Morfometri (GM) sayesinde; 21. yüzyılda landmark verileri üzerinden şekil farklılıkları ortaya çıkarılarak, analitik ve istatiksel birçok sonuçlar elde edilebilir. GM metot; başlıca 4 adımlı bir prosedürü içermektedir. Bu dört adım: Landmarkların sayılaştırılması, Generalize Procrustes Analiz (GPA-şekilden kaynaklanmayan farklılıkların uzaklaştırılması), istatiksel analiz ve sonuçların grafiksel sunumundan oluşmaktadır (Şahiner ve Yalçın 2007, Yalçın ve Arslan 2009, Yalçın ve Kaya 2009, Yalçın ve ark 2007, 2010, 2012). Bu güçlü metotla anatomik yapılardaki morfolojik ve anatomik farklılıklar açıkça gösterilebilir. Son 10 yılda Geometrik Morfometri tekniği; şekil analizine dayalı alternatif metotlar arasında çok popüler olmaya başlamıştır (Adams ve ark 2013, Cardini ve Loy 2013).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

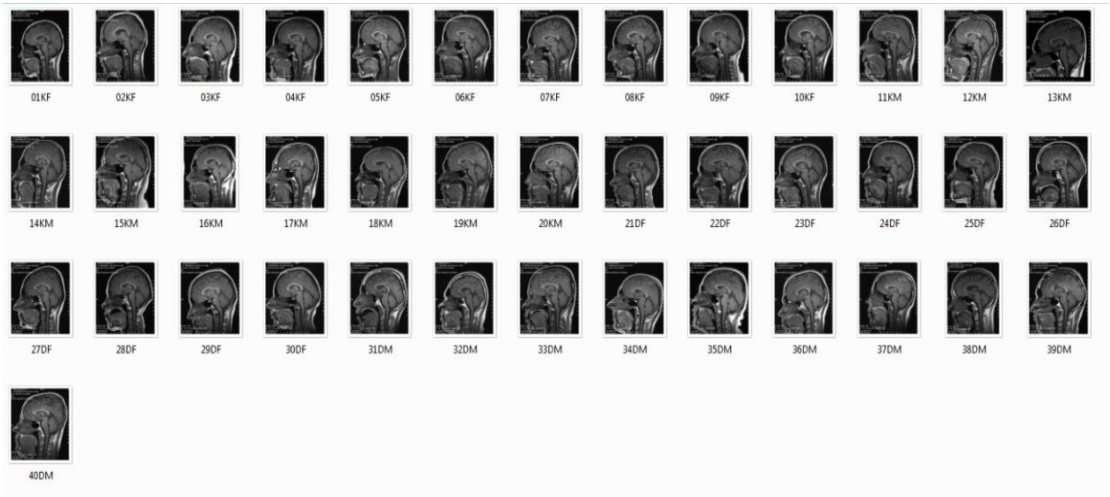
Bu çalışmada toplam 40 bireye ait beyin MR görüntüsü kullanıldı. Kontrol grubunu; 20-40 yaş arasında sağlıklı ve yetişkin 20 birey (10 bayan-10 erkek) oluşturdu. Sağlıklı bireylerin MR görüntüleri, herhangi bir nörolojik veya patolojik sorunu olmayan hastalardan temin edildi. Deney grubunu ise; 20-40 yaş arası epilepsi tanısı konmuş 20 yetişkin (10 bayan-10 erkek) hasta oluşturdu. Deney grubuna ait MR görüntüleri Konya Numune Hastanesi, Nöroloji-Beyin Cerrahi Polikliniği ve servisine başvuran epilepsi tanısı konan hastalardan sağlanmıştır. Bunun için de T.C. Sağlık Bakanlığı Konya Numune Hastanesi'nden 780.25658-6291 sayılı ve 01.08.2013 tarihli bir yazıyla gerekli kurul izni alınmıştır. Sagittal yönlü beyin MR görüntüleri ilgili hastanenin bünyesinde bulunan PHILIPS marka "INGENIA 1.5- TESLA" modelli MR cihazında çekilmiştir.



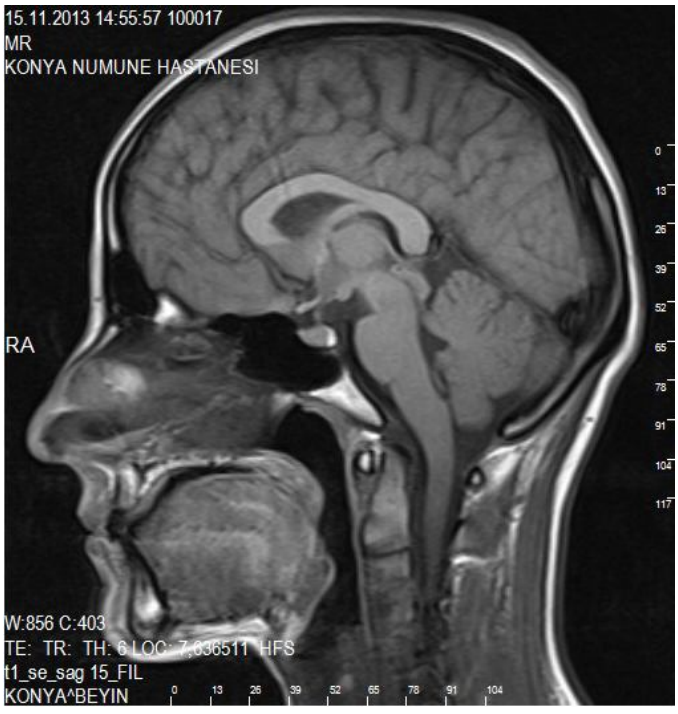
Resim 2.1. Projede Kullanılan MR Cihazı (PHILIPS)

Her bir gönüllü bireyden bu çalışma için imzalı "Onam Belgesi" alınmıştır. Ayrıca bu proje için, S.Ü. Selçuklu Tıp Fakültesi (S.Ü. Tıp Fak. ETİK Kurulu: 20.08.20013 tarihli ve 2013/11 sayılı toplantısında alınan 258 sayılı kararı uyarınca) etik kurulundan onay alındı. Araştırmada kullanılacak bireylere ait yaş ve cinsiyet

kriterleri kayıt edilerek, MR görüntüleri dijital ortama aktarıldı. Takiben bu görüntüler JPEG formatına dönüştürüldü (Şekil 2.1). Daha sonra sagittal yönlü bu MR görüntüleri üzerinde Geometrik Morfometrik analiz için başlıca 4 temel prosedür her bir MR imajı için ayrı ayrı uygulandı.



Şekil 2.1. Tüm Deney ve Kontrol Gruplarının Sol Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüleri



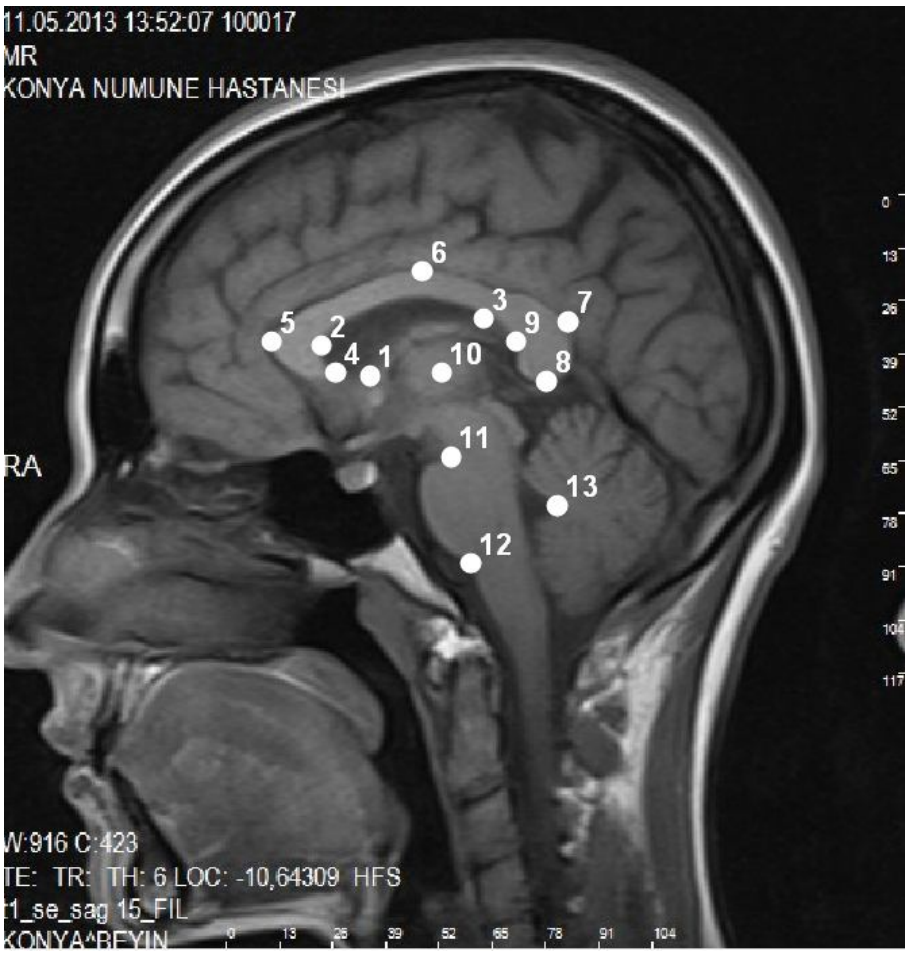
Şekil 2.2. Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüsü (Kontrol Grubu-Bayan)



Şekil 2.3. Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüsü (Deney Grubu-Bayan)

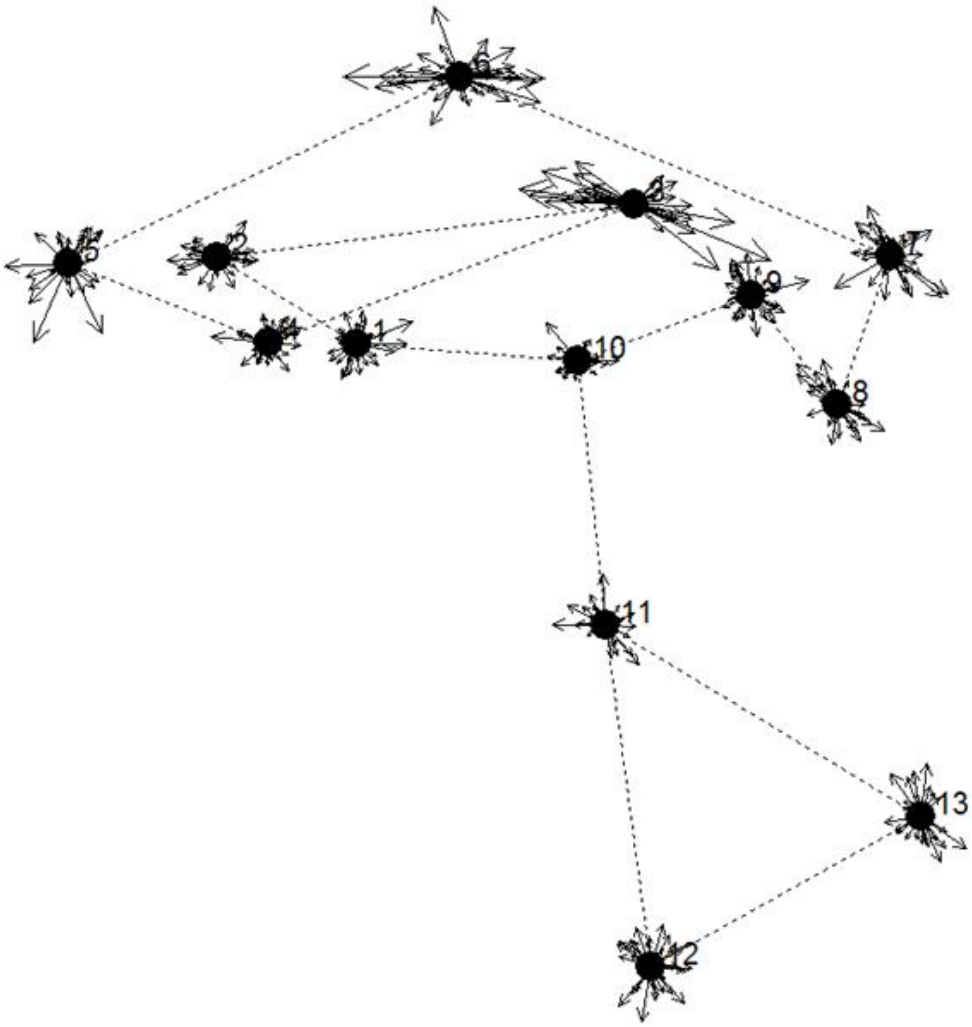
1. Landmark'ların belirlenmesi: Bu projede sagittal yönlü beyin MR görüntüleri üzerinde kullanılan toplam 13 adet homolog landmark Dijital TpsDig v.2.17 yazılımıyla Şekil 4'te belirlendi (Rohlf 2013).

Bu noktalar; 1.Septum Pellucidum'un Ventral Köşe Noktası (For. Interventriculare Düzeyi). 2.Septum Pellucidum'un Anterior Köşe Noktası (Corpus Collosum'un Genus'unun Posterior Açı Orta Noktası). 3.Septum Pellucidum'un Posterior Köşe Noktası (Corpus Callosum ve Fornix'in Birleşme Noktası). 4.Corpus Callosum'un Genus'unun Rostrum Düzeyi. 5.Corpus Callosum'un Genus'unun Anterior Köşe Noktası. 6.Corpus Callosum'un Üst Tepe Noktası, 7.Splenium'un Posterior Köşe Noktası, 8.Splenium'un Ventral Uç Noktası, 9.Splenium'un Anterior Köşe Noktası, 10.Thalamus'un Orta Noktası, 11.Pons'un Dorsal Köşe Noktası, 12.Pons'un Ventral Köşe Noktası, 13.Ventriculus Quartus'un Corpus Medullare düzeyindeki Tepe Kesişim Noktası.

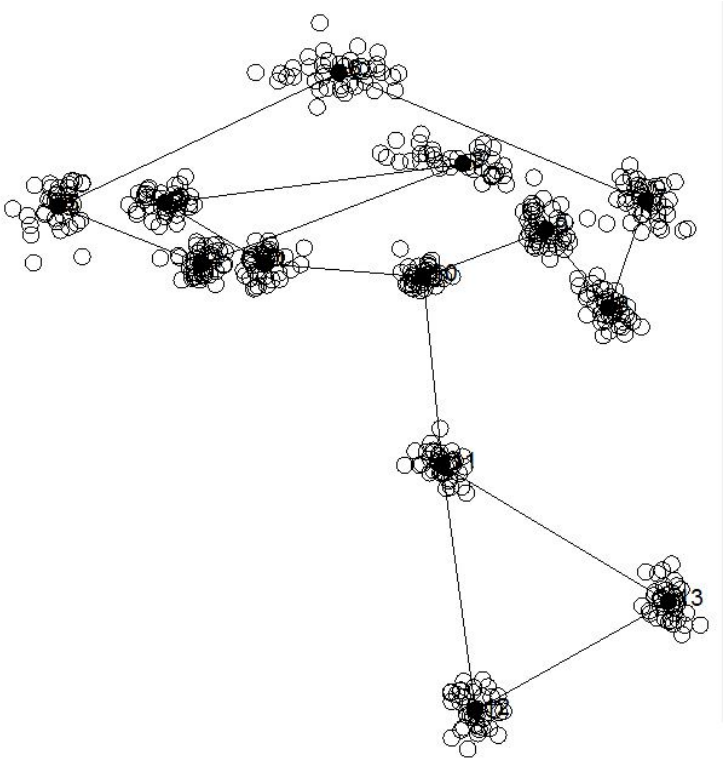


Şekil 2.4. Sagittal Yönlü Beyin MR Görüntüleri Üzerindeki Kullanılan 13 Adet Landmark (TPSDig 2013) (Deney Grubu-Bayan)

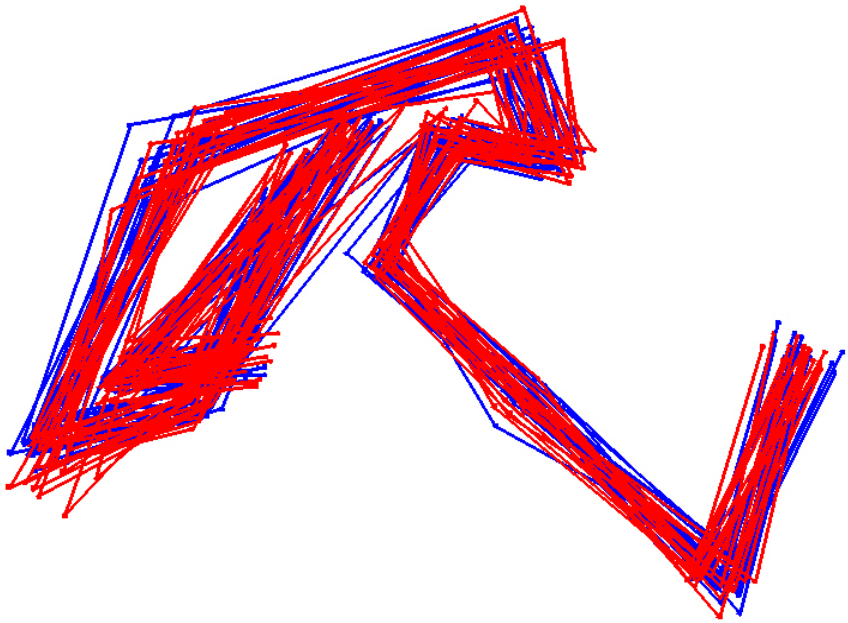
2. GPA (Generalized Procrustes Analysis): Bu analizle birlikte şekillere ait Translation, Rotation, Scala ve Reflection işlemleri uygulandı. Bu işlemde "GPA Superimposition" yöntemiyle her bir landmark'ın birbirlerine olan toplam uzaklık değerleri kararlı hale getirilerek, bir konsensus MR görüntü imajı oluşturuldu (Şekil 2.5, 2.6, 2.7, 2.8).



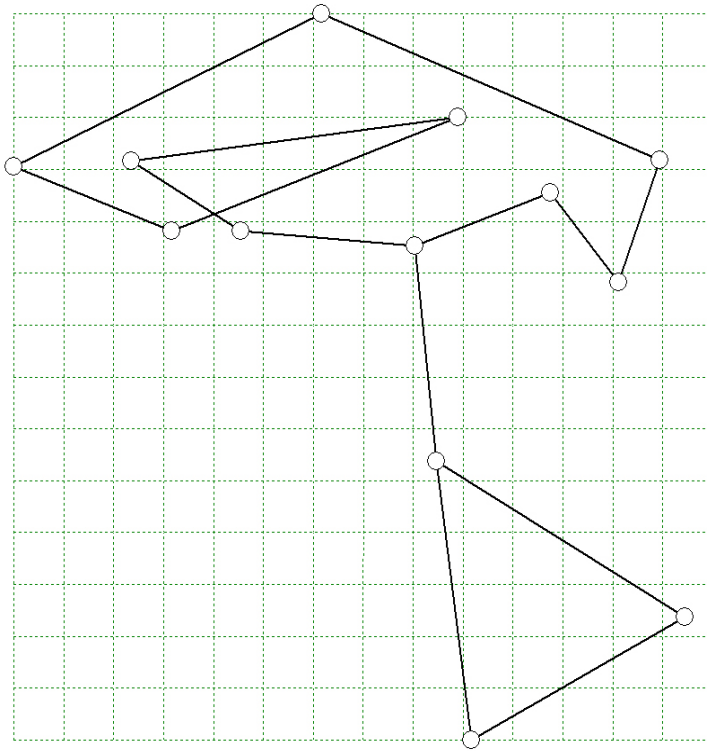
Şekil 2.5. Tüm Örneklerde Kullanılan Homolog Landmarklar ve GPA (Vektörel)



Şekil 2.6. Tüm Örneklerde Kullanılan 13 adet Homolog Landmark ve GPA (Noktasal)



Şekil 2.7. Kontrol (□, Mavi) ve Deney (+, Kırmızı) Gruplarında GPA Öncesi Analiz (Link)



Şekil 2.8. Tüm Örneklere ait Homolog Landmarkların Consensus Grafiği (TPS Analizi)

3. TPS (Thin-Plate Spline) Analiz: TPS model analizi ile kontrol ve deney grubuna ait MR görüntüleri üzerindeki 13 adet homolog noktaların yer değiştirmesi, eğimleri ve deformasyonları belirlenerek gruplar karşılaştırıldı (Şekil 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12).

4. İstatistiksel Analiz ve Grafik Sonuçları: Nihayetinde bu projede sağlıklı ve epilepsi hastalarına ait MR görüntülerine ait şekillerdeki sapmalar ortaya çıkarılarak, elde edilen veriler üzerinde; Temel Bileşenler Analizi (PCA-Principal Component veya RWA-Relative Warp Analysis) yapıldı. İstatistiksel analiz ve grafik sonuçları TpsRelw v.1.49 (Rohlf 2010) ve PAST v.2.17c (Hammer ve Harper 2013) yazılımlarıyla belirlenerek gösterildi (Şekil 3.2, 3.3, 3.8, 3.13).

Bu projede kullanılan anatomik terimlerin yazımında kılavuz olarak Feneis ve Dauber'in Nomenclature'i kullanıldı (PAHA, 2007).

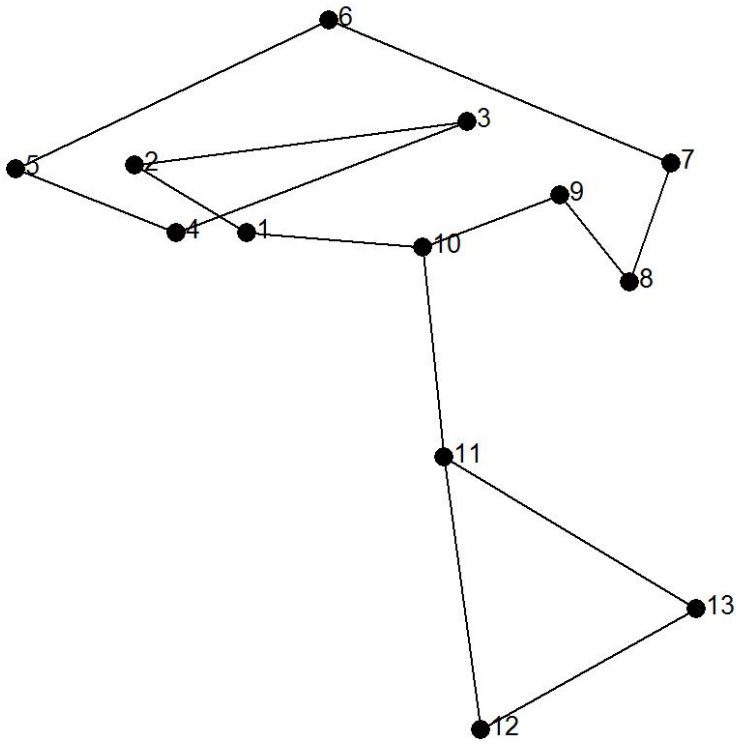
3. BULGULAR

Bu çalışmada kullanılan her iki cinsiyetten kontrol ve deney gruplarına ait sol sagittal yönlü beyin MR görüntülerinin tümü Şekil 2.1'de gösterildi. Şekil 2.2-2.3'te ise örnek iki tane beyin MR görüntüsü verildi.

Ayrıca bu çalışmada toplam 13 adet anatomik ve homolog landmark Şekil 2.4'te gösterildi. Bu landmarklar; sagittal yönlü beyin MR'ının corpus callosum'u, thalamus, pons ve ventriculus quartus düzeylerinde kullanıldı.

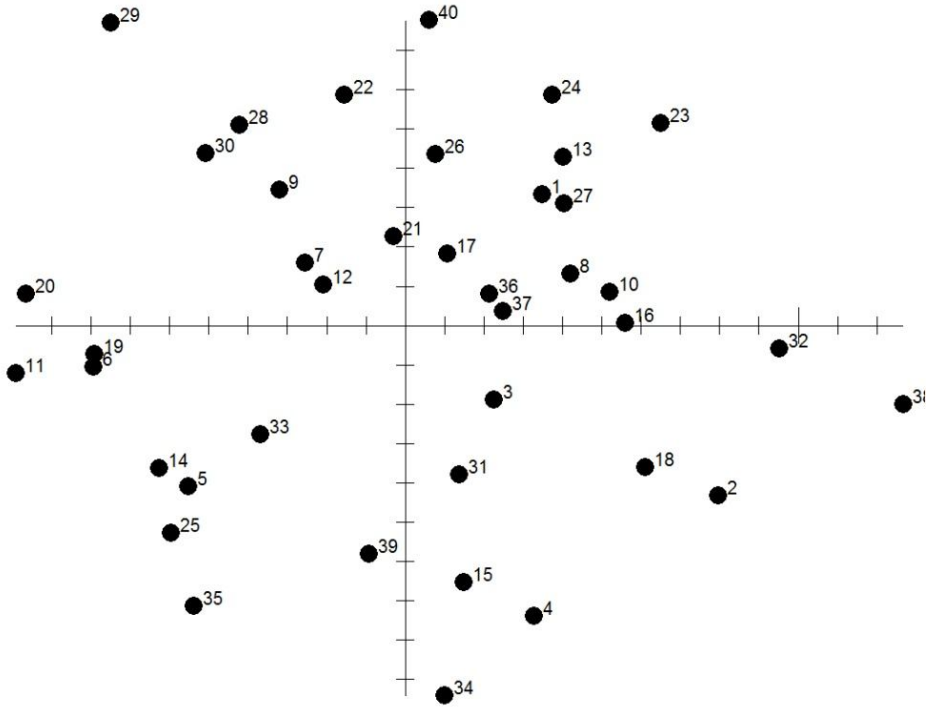
Diğer yandan kullanılan homolog 13 adet anatomik landmarka ait vektörel tabanlı GPA analizi ve kullanılan referansların orta noktaları Şekil 2.5'te gösterildi. Ayrıca yine aynı homolog landmarklara ait noktasal temelli GPA analizi de Şekil 2.6.'da ortaya çıkarıldı.

Bunun yanında aynı noktaların linkleri (bağlantıları) ve GPA öncesi analizi ise Şekil 2.7'de açıkça gösterildi. Tüm GPA (Generalized Procrustes Analysis**)** analizlerinde en büyük sapmalar özellikle 3,5,6,7 no'lu landmark noktalarında dikkat çekiciydi (Şekil 2.5, 2.6, 2.7). Yani genel olarak corpus callosum'un dış yayı ve ventriculus lateralis'in posterior düzeyiydi.



Şekil 3.1. Tüm Örneklere ait Homolog Landmarkların Consensus Grafiği

Tüm bu geometrik morfometrik prosedürler (Landmarkların tespiti ve GPA analizi) tamamlandıktan sonra ortaya çıkan Konsensüs grafik yapısı, TPS analizle belirlendi. Böylece tüm landmarklar ve örnekler için bir Konsensus koordinat yapısı ortaya çıkarıldı (Şekil 2.8, 3.1).

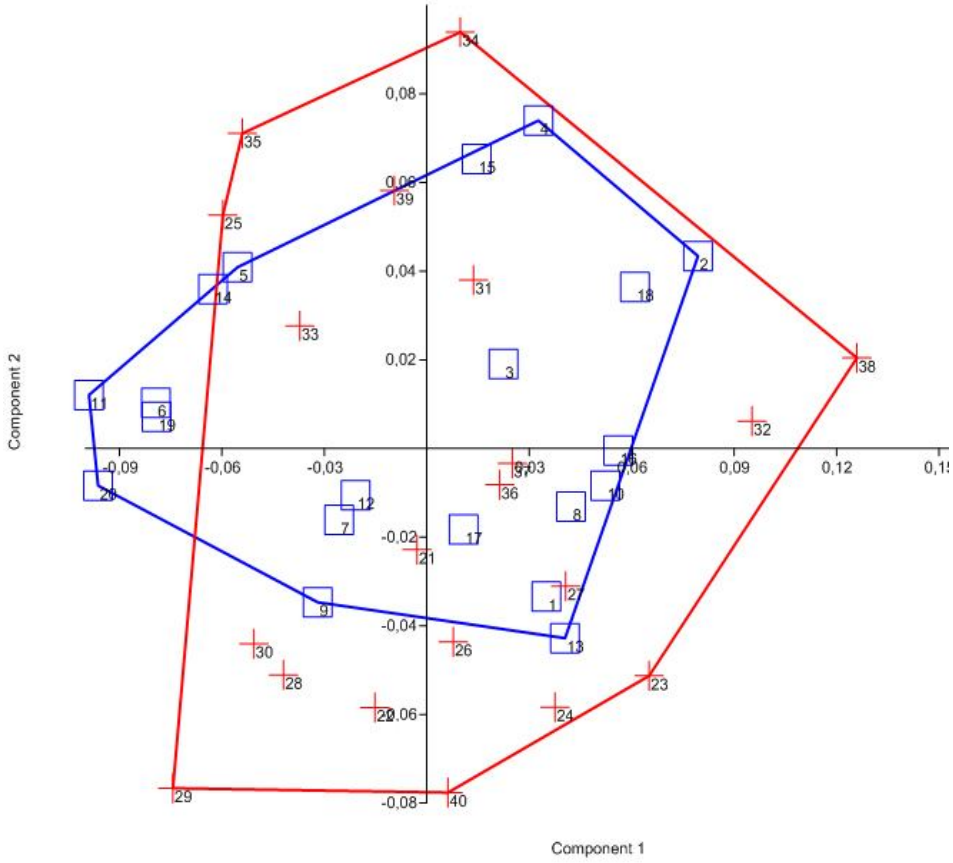


Şekil 3.2. Tüm Örneklere ait RWA ve Tüm Örneklerin Koordinat Ekseninde Dağılımı (RWA-1:30.38% RWA-2:19.49%)

(1-20: Kontrol Grubu, 21-40: Deney Grubu)

Nihayetinde, tüm gruplara ait (Deney-Kontrol) MR görüntülerine Relative Warp (RW) istatiksel analizi yapıldı (Şekil 3.2).

Şekil 3.2'de gösterildiği üzere gruplar arasındaki kutuplaşmalar kontrol edildi. Şekil 3.2'deki RW grafiğinde ilk iki bileşenin (PCA: 1-2; RW: 1-2) toplam yüzde değerleri gösterildi ve ilgili sol sagittal yönlü beyin MR görüntüleri üzerinde 13 adet homolog landmarkın oluşturduğu geometrik yapı için, ilgili morfometrik farklılıklar açıkça ortaya kondu.

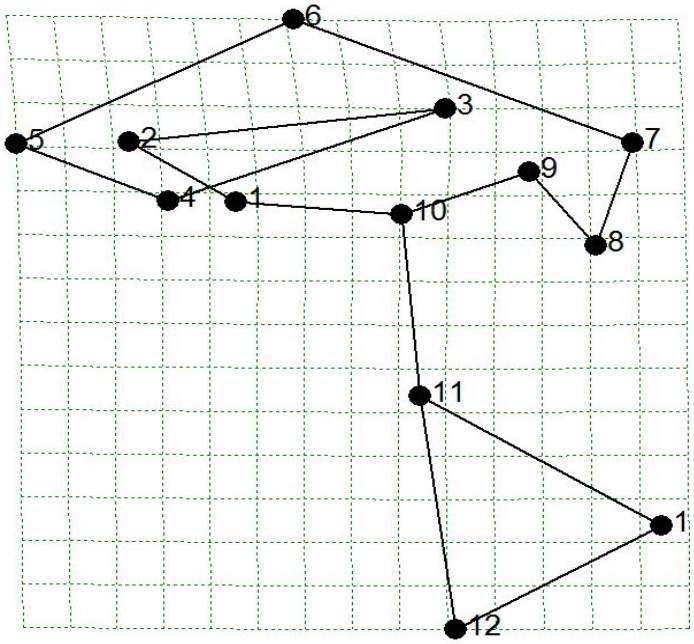


Şekil 3.3. PCA Analizi ile Tüm Örneklere ait Kontrol ve Deney Gruplarının Koordinat Ekseninde Kümeleşmesi (PCA-1 % 30.38 ; PCA-2 % 19.49)

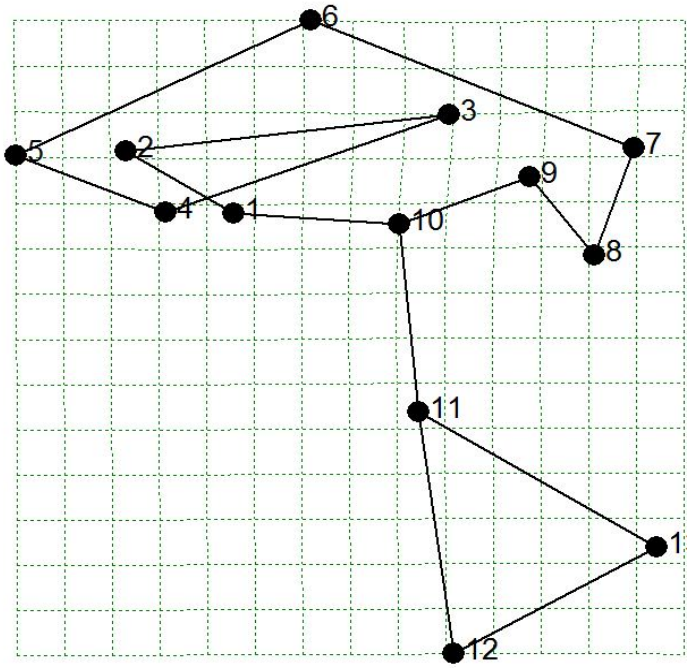
1-20: Kontrol Grubu (□, Mavi) 21-40: Deney Grubu (+, Kırmızı)

Benzer şekilde Şekil 3.3'te de aynı sonuçlar grup bazında gösterilmiştir. Bu sonuçlar PCA (Principal Component Analiz) analiziyle ortaya çıkarıldı. Bu projede; PCA-1; % 30.38 ve PCA-2; 19.49 olarak bulundu. İlk iki bileşen toplam varyansın % 49.87'sini açıkladı. Diğer yandan geri kalan PCA değerleri PCA-3; % 14.96 ve PCA-4; % 7.85 olarak bulundu.

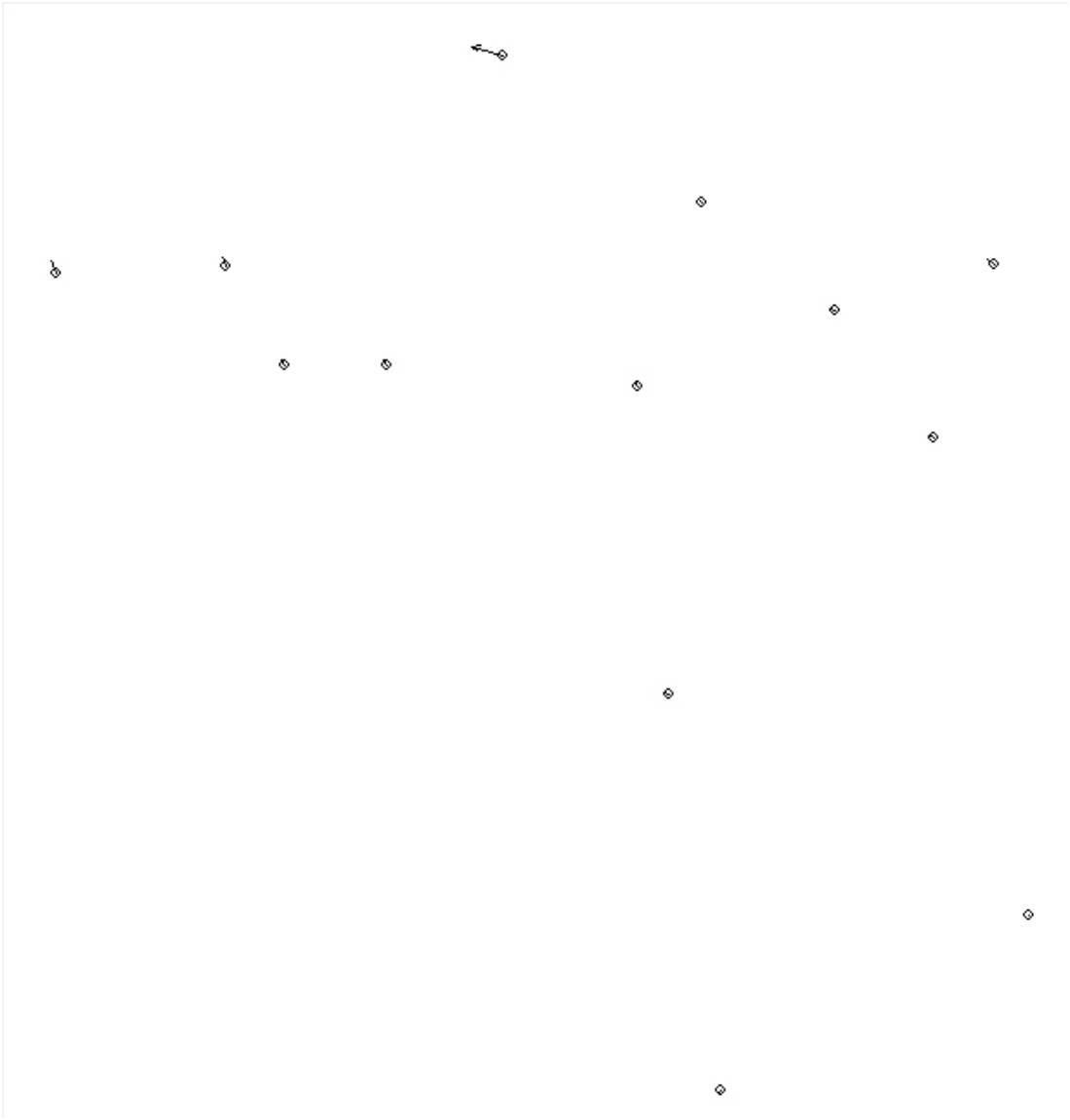
Şekil 3.3'te kare ile gösterilen kontrol grubu, xy koordinatında kutuplaşmalar açısından biraz daha merkeze yakındı. Diğer yandan + simgesiyle gösterilen epilepsi hastalarının yaklaşık 13'ü kontrol grubuna nazaran daha periferdeydi. Diğer 7 örnek ise kontrol grubunun içinde lokalizeydi.



Şekil 3.4. Kontrol Gruplarının TPS Analizi ve Kartezyen Koordinat Üzerindeki Homolog Landmarkların Deformasyon Eğrileri



Şekil 3.5. Deney Gruplarının TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Deformasyon Eğrileri



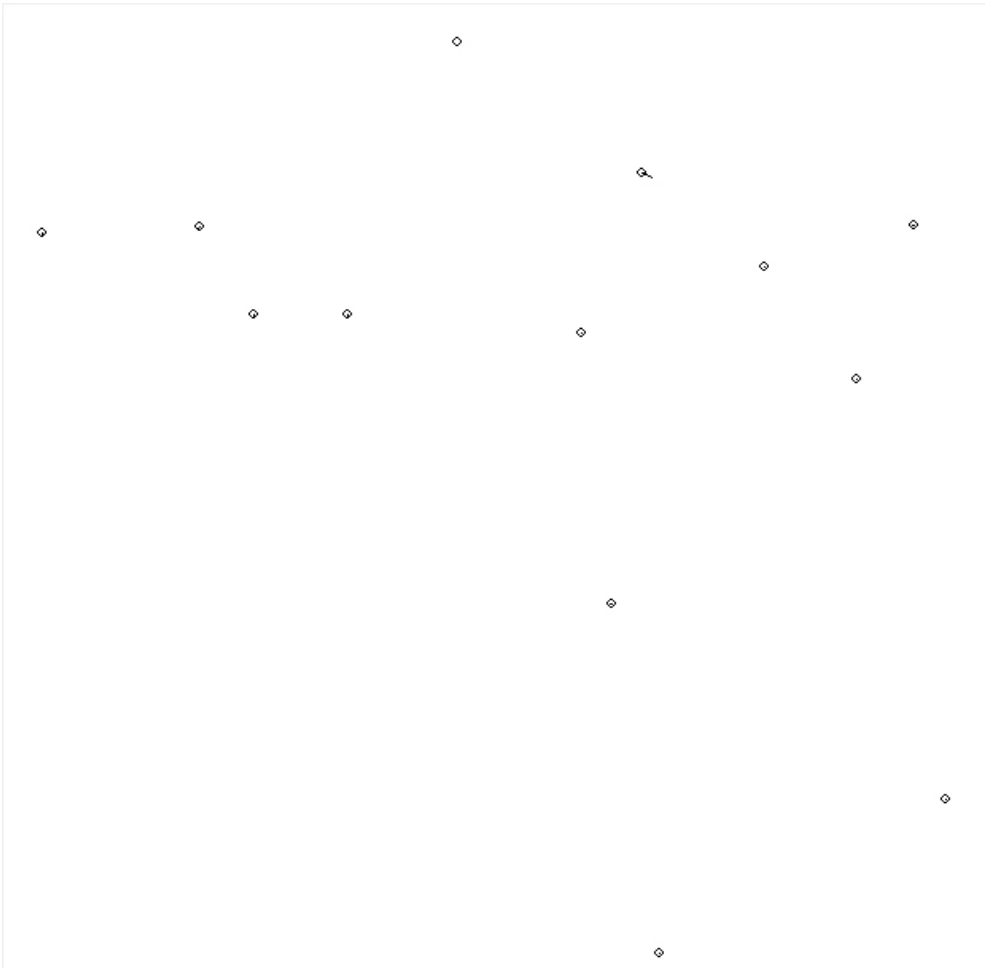
Şekil 3.6. Kontrol Gruplarının TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri

Projede sol sagittal yönlü tüm beyin MR görüntülerinin geometrik morfometrik analizi sonucunda; hem kontrol hem de deney gruplarına ait 13 homolog landmark için elde edilen TPS grafiği ve aralarındaki TPS deformasyon yapıları açıkça gösterildi (Şekil 3.4, 3.5).

Şekil 3.4'te kontrol gruplarının MR imajlarında, özellikle 2,5 ve 6 (2.Septum Pellucidum'un Anterior Köşe Noktası, 5.Corpus Callosum'un Genus'unun Anterior Köşe Noktası, 6. Corpus Callosum'un Üst Tepe Noktası) no'lu landmarklar düzeyindeki deformasyonlar dikkat çekiciydi. Benzer şekilde Şekil 3.6'da da aynı

sonuçlar gözlendi. Nitekim 2 ve 5 no'lu anatomik landmark noktaları, deney grubuna nazaran daha dorsal yönlüydü. Diğer yandan yine kontrol grubunda 6 no'lu nirengi noktası ise çok daha belirgin olarak anterio-dorsal yönlüydü.

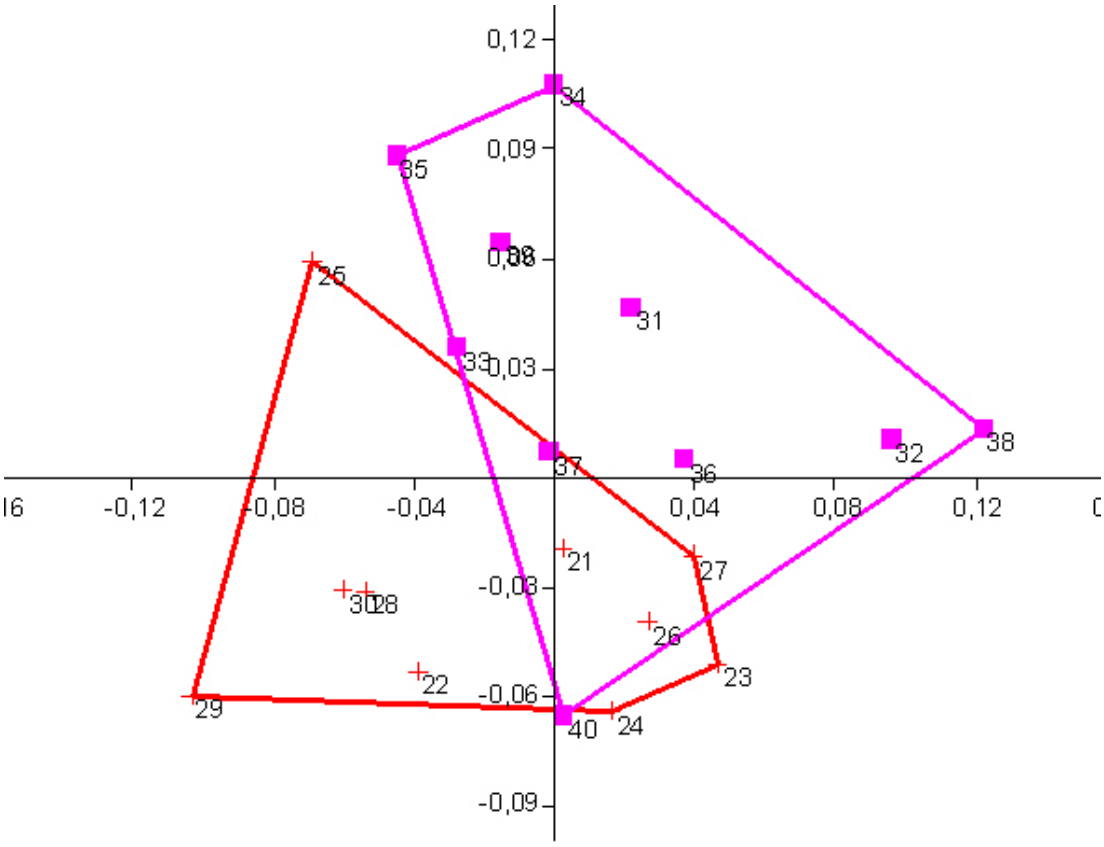
Bunun haricinde hem TPS hem de vektörel yönlü GM analizde; kontrol grubunun 7 no'lu landmarkı, (Splenium'un posterior köşe noktası) hafifçe anterio-dorsal pozisyondaydı. Bunların haricinde diğer homolog noktalar ortalama şekle daha yakındı.



Şekil 3.7. Deney Gruplarının TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri

Diğer yandan Şekil 3.5 ve 3.7. ise hem TPS grafik tabanlı, hemde vektörel tabanlı landmarkların GM analizinde bazı morfometrik farklılıklar gözlendi. Nitekim epilepsi hastalarının 3 no'lu (Septum Pellucidum'un Posterior Köşe Noktası) belirgin olarak daha posterio-ventral yönlüydü. Diğer noktalar ise ortalama şekle benzerdi.

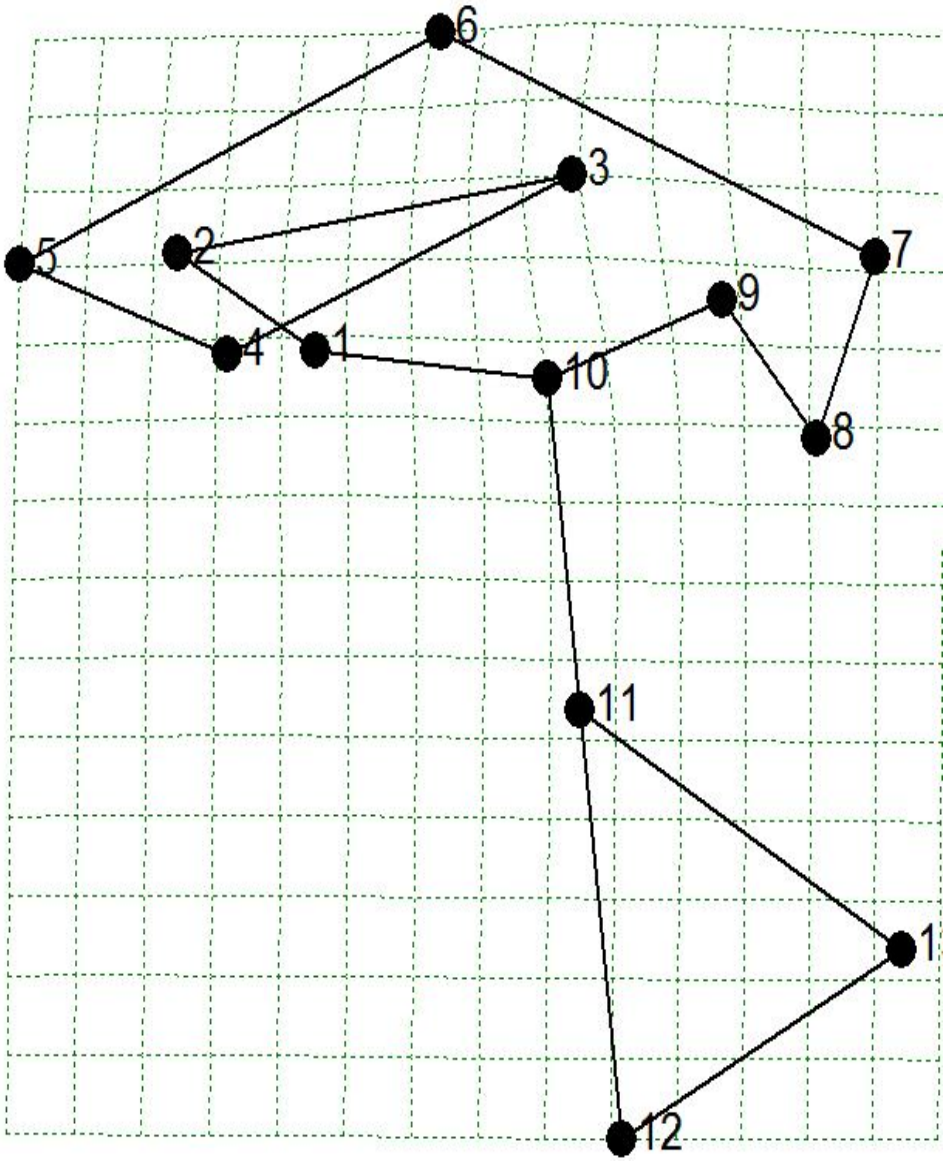
Bu sonuçlar hem TPS (Thin-Plate Spline) tabanlı Şekil 3.5'te hem de vektörel tabanlı Şekil 3.7'de açıkça gözlendi.



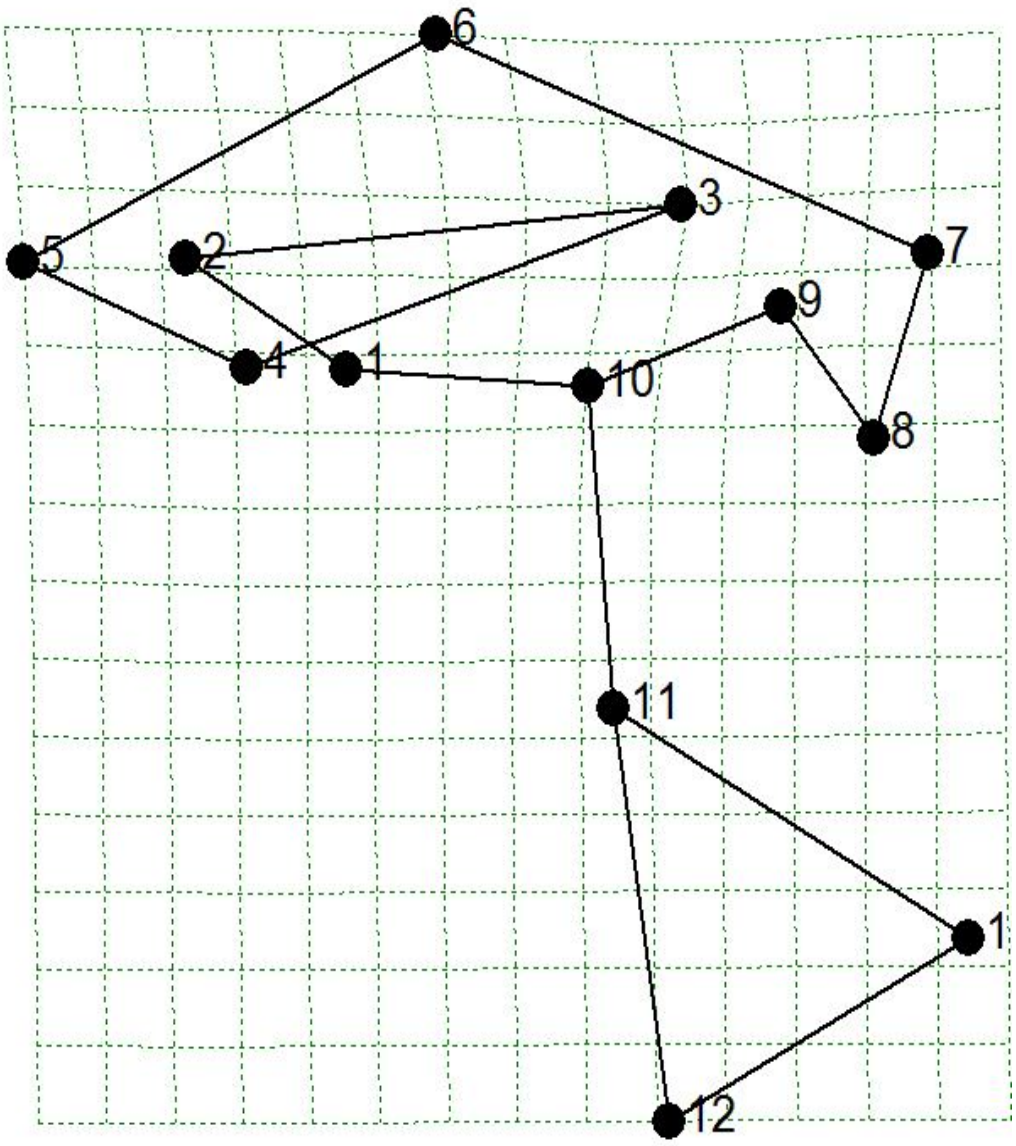
Şekil 3.8. Deney Gruplarının PCA Analizi ve Cinsiyet Farklılıkları (PCA-1 27.83%;PCA-2 25.63%) (□, Pembe, Erkek ♂; +, Kırmızı, Bayan ♀)

Tüm bunlar haricinde; epilepsi hastalarının beyin MR görüntüleri üzerinde ise Seksüel Dimorfizm (cinsiyet farklılığı) gözlendi.

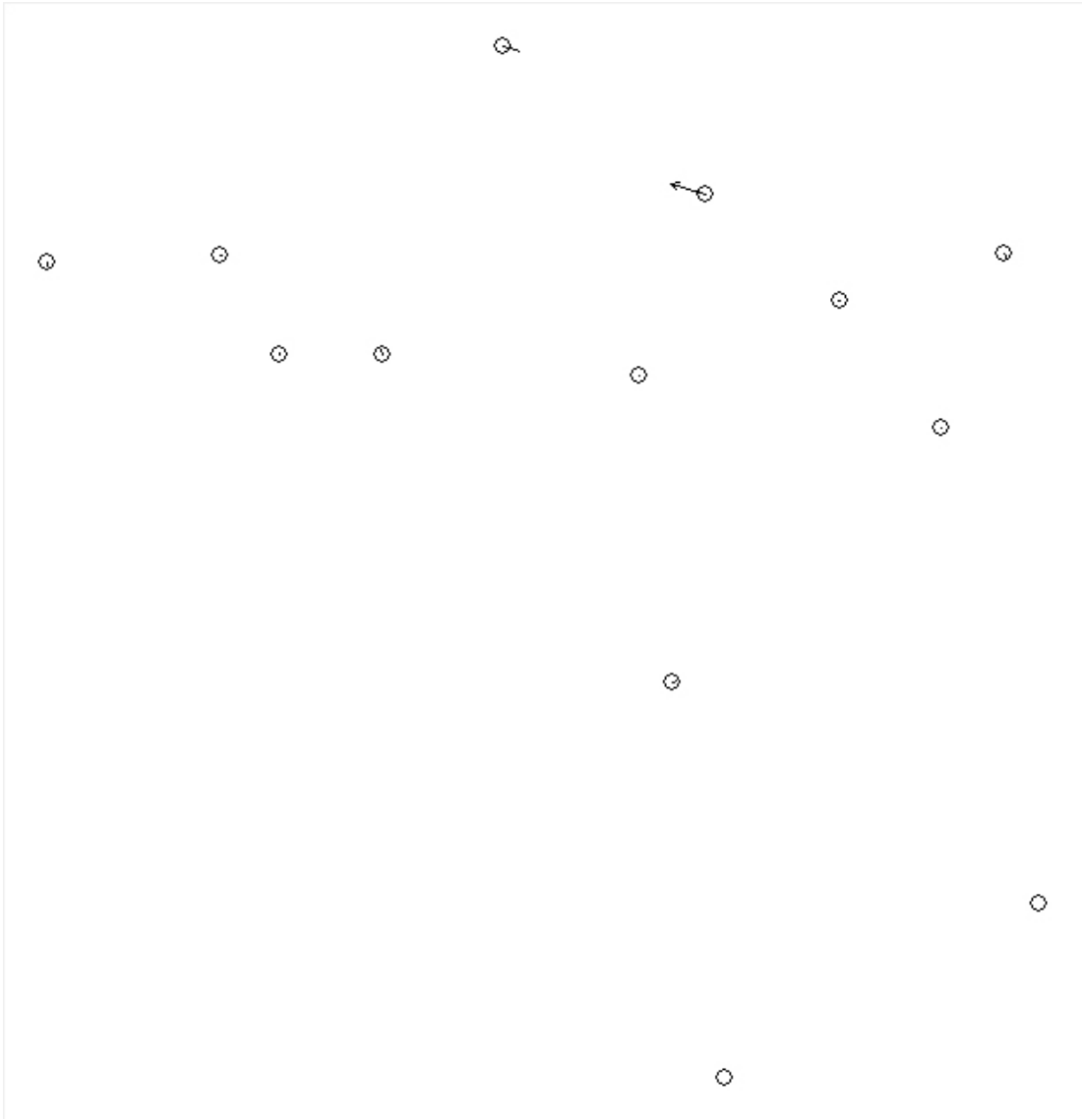
Nihayetinde epilepsi hastalarının GM analizinde cinsiyetler arasında farklılık ve kutuplaşmalar Şekil 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12 ve 3.13'te açıkça gösterildi. Nitekim epilepsi hastalarının MR'larının TPS analizinde cinsiyetler açısından farklılıklar gözlendi ve PCA-1: % 27.83; - PCA-2: % 25.63 olarak bulundu. Toplamda da % 53.46 oranında ilk iki bileşen toplam varyansı açıkladığı bulundu (Şekil 3.8).



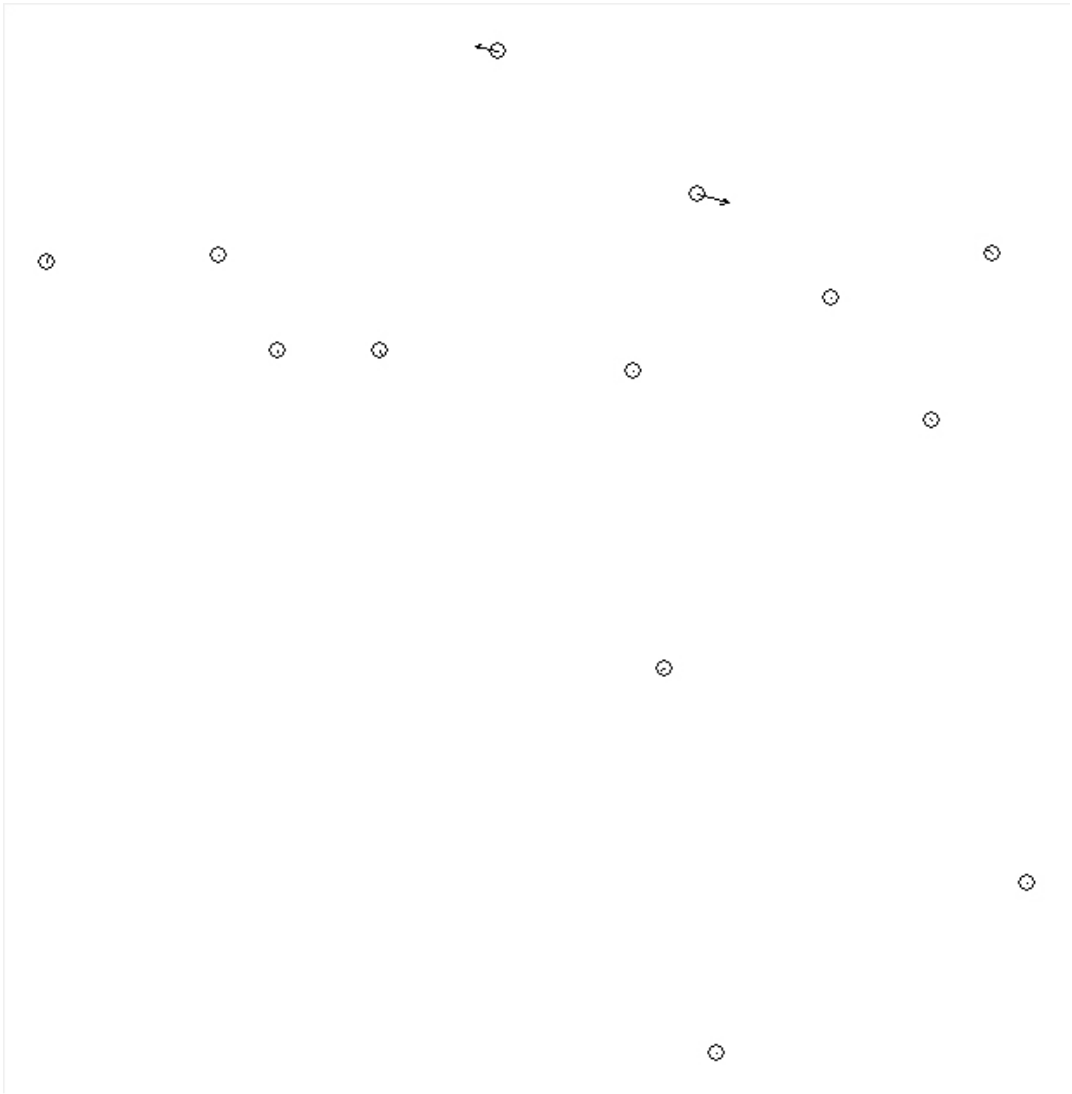
Şekil 3.9. Deney Bayan Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Deformasyon Eğrileri



Şekil 3.10. Deney Erkek Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Deformasyon Eğrileri



Şekil 3.11. Deney Bayan Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri



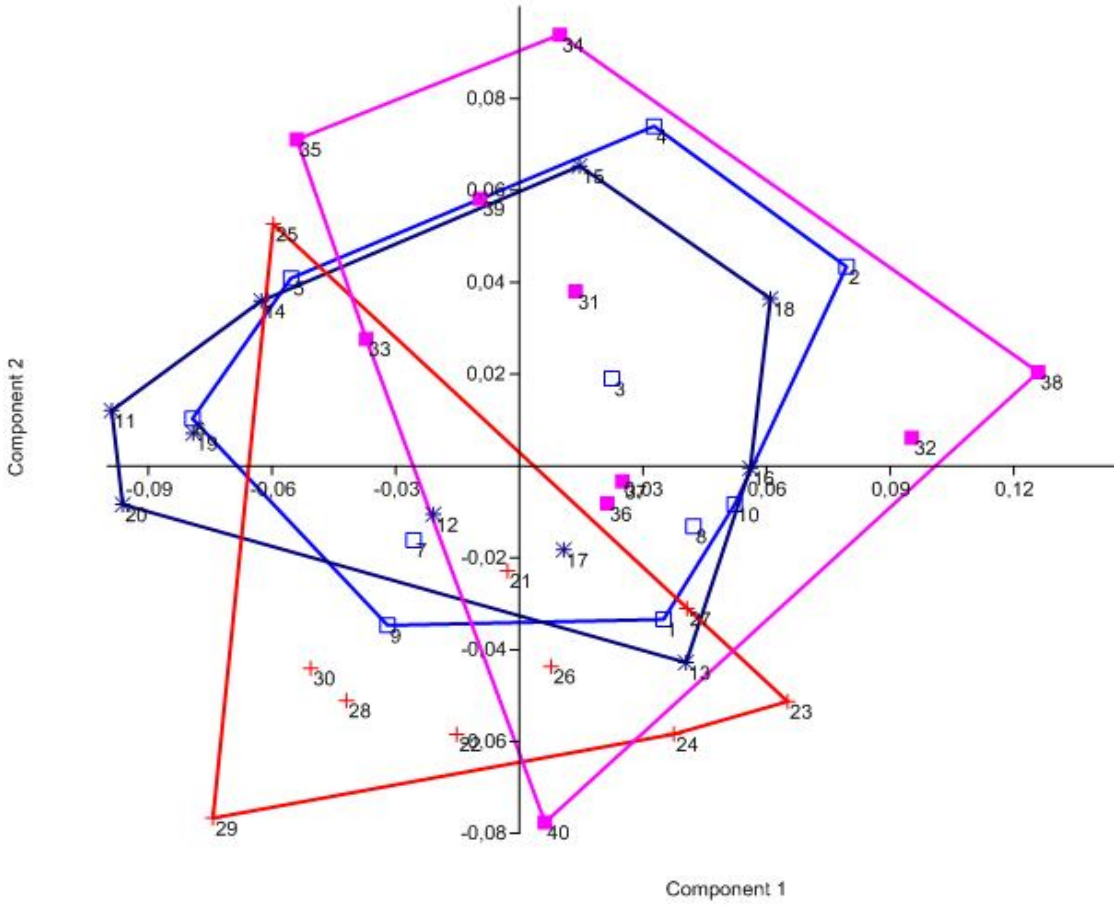
Şekil 3.12. Deney ve Erkek Gruplarında TPS Analizi ve Homolog Landmarkların Vektörel Yönelimleri

Cinsiyet farklılığı, bayanlara ait TPS analizlerini içeren Şekil 3.9 ve 3.11'de, erkeklere ait TPS analizini içeren Şekil 3.10 ve 3.12'de açıkça gözlendi.

Epilepsi hastası bayanların TPS grafik analizinde, farklılık olarak özellikle 3 ve 6 noktaları dikkat çekiciydi. Nitekim 6 no'lu (Corpus callosum'un üst tepe noktası) homolog landmark, biraz posterio-ventral yönlüydü. 3 no'lu (Septum pellucidum'un posterior köşe noktası (Corpus callosum ve Fornix'in birleşme noktası) ise çok daha anterio-dorsal yönlüydü (Şekil 3.9, 3.11).

Diğer yandan erkek epilepsi hastalarının beyin MR'larına ait landmark temelli TPS grafiğinde ise, aynı noktalar tam tersi yönlü olarak; 6 no'lu landmark anterio-dorsal yönlü, 3 no'lu landmark ise posterio-ventral yönlüydü (Şekil 3.10, 3.12).

Ayrıca; deney-bayan grubunda, 7 no'lu landmark hafifçe posterio-ventral, deney erkek grubunda ise aynı landmark hafifçe anterio-dorsal yönlüydü (Şekil 3.11, 3.12). Şekil 3.11'de bayan epilepsi hastalarının 11 no'lu landmarkı (Pons'un dorsal köşe noktası) hafifçe posterio-dorsal yönlü; Şekil 3.12'deki erkeklerde ise aynı nokta yine çok az anterio-ventral yönlüydü. Bunun haricinde, diğer noktalar tüm epilepsi hastalarında benzer pozisyondaydı.



Şekil 3.13. Tüm Örneklere ait PCA Analizi (PCA-1 % 30.38; PCA-2 % 19.49)

DENEY BAYAN ♀ (ARTI-KIRMIZI)
DENEY ERKEK ♂ (DOLU KARE-PEMBE)
KONTROL BAYAN ♀ (BOŞ KARE-MAVİ)
KONTROL ERKEK ♂ (YILDIZ-SİYAH)

Diğer yandan Şekil 3.13'te, tüm kontrol ve deney gruplarının PCA analizi ve dağılımı açıkça gösterildi. Bu grafikte de kontrol gruplarının kendi aralarında herhangi bir GM farklılık gözlenmedi. Benzer şekilde kontrol ve deney grupları arasında da herhangi bir seksüel dimorfizm gözlenmedi.

4. TARTIŞMA

Çelik (2008), idiopatik jeneralize epilepsili hasta grubunda nöroanotomik temelin thalamus olduğunu ve talamik disfonksiyonun ortaya konmasında talamik volumetri gibi uygulamaların kullanılmasının yardımcı olduğunu ileri sürmüştür. Aynı çalışmada; ortalama talamik volümler açısından, kontrol ve hasta grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Betting ve ark 2006). Bu sonuçlar çalışma bulgularımızla da uyumluydu. Nitekim deney ve kontrol grupları arasında, cinsiyetler açısından herhangi bir geometrik morfometrik farklılık gözlenmemiştir.

Sonat ve ark (2009), landmark temelli şekil analizi çalışmalarında, epilepsili ratların hippocampus (cornuammonis) düzeyinde ve beynin medialinde bazı önemli deformasyonlar gözlemişlerdir.

Barr ve ark (1997), MR görüntüleri kullanılarak yaptıkları şekil analizi çalışmalarında; FES (First Episode Schizoprenia) grubu hastalarda sadece sol yarım küreden kaynaklanan nöbetler olduğunu, TLE (Temporal Lobe Epilepsy) grubu hastalarda ise sol hipokampal hacminde göreli bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Lee ve ark (1995), temporal lob epilepsilerde, hacim ve morfoloji değişimlerini ölçmeye yönelik bir yöntem geliştirdikleri çalışmalarında, 10 adet nörolojik açıdan normal; 6 adet de iyi tanımlanmış sol taraflı mezyal temporal epilepsili örnek kullanmışlardır. Sonuçta; her iki gruba ilişkin eğrilik endekslerinde, gri ve beyaz cevher eksenli azalmalarda farklılıklar olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Taylor (2003) çalışmasında; şizofreni ve epilepsi arasındaki ilişki incelenmiş ve beyin yapısındaki boşlukları ölçmenin mümkün olduğu ve bunun spesifik serebral patolojiyle ilgili davranışsal sorunların anlaşılmasına yardımcı olduğunu ileri sürmüştür.

Bu çalışmada medikal olarak gerek kontrol ve deney gruplarında, gerekse de deney grubunun ise cinsiyetleri arasında, istatiksel şekil analizi kapsamında ve

geometrik morfometrik olarak, özellikle corpus callosum düzeylerindeki deformasyonlar dikkat çekiciydi.

Daley ve ark (2006) yaptıkları bir çalışmada; epilepsi hastası çocuklarda, toplam hippocampus'un hacminin özellikle de anterior kısmında, sağlıklı çocuklara nazaran daha küçük olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada ise, hippocampus'un hemen dorsalindeki corpus callosum'un düzeyinde geometrik morfometrik farklılıklar açıkça gözlendi. Özellikle septum pellucidum'un (septum telencephali) posterior köşe noktası, epilepsi hastalarında posterio-ventral yönlüydü.

Diğer yandan normal kontrol grubunda, epilepsi hastalarına nazaran corpus callosum'un üst tepe noktası daha fazla anterio-dorsal yönlüydü. Ayrıca septum pellucidum'un anterior köşe noktası daha dorsal yönlüydü. Ayrıca splenium'un posterior köşe noktası kontrol grubunda, deney grubuna nazaran biraz daha anterio-dorsal yönlüydü.

Diğer yandan epilepsi hastası deney gruplarının cinsiyetleri arasında da bazı farklılıklar gözlendi. Deney-bayan grubunda; septum pellucidum'un posterior köşe noktası anterio-dorsal yönlüyken; deney-erkek grubunda tam tersi posterio-ventral yönlüydü. Ayrıca deney bayan grubunda, corpus callosum'un tepe noktası posterio-ventral yönlüyken, erkek grupta tam tersi anterio-dorsal yönlüydü.

Free ve ark (2001), landmark temelli çalışmalarında, normal yetişkin beyin MR görüntüleri üzerinde, beynin sağ ve sol hemisferleri arasında önemli farklılıklar gözlemişlerdir. Ancak; yaş, cinsiyet ve beyin büyüklüğü ile ilgili herhangi bir farklılık gözlenmediğini de bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise, deney grubundaki cinsiyet farklılığı açıkça gözlenmiştir.

Woermann ve ark (1998, 1999), Seeck ve ark (2005); genç epilepsi hastalarında, beyinin cerebral yapılarında önemli anomalilerin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Özellikle frontal lopdaki kortikal gri madde, epilepsi hastalarında daha büyük bulunmuştur. Sonuçlar çalışma bulgularımızla uyumluydu.

Gharaibeh ve ark (2000), şizofren hastalarının sol sagittal yönlü beyin MR görüntüleri üzerinde yaptıkları geometrik morfometrik çalışmada; özellikle corpus callosum'un splenium bölgesinde, kontrol grubuna nazaran daha fazla bir deformasyon gözlemlemişlerdir. Corpus callosum'un genu bölgesinde ise daha az bir fark bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışma bulgularımızla da tamamen uyum içerisindeydi.

DeQuardo ve ark (1999), Tibbo ve ark (1998); kontrol ve deney (şizofren hastaları) gruplarının sol beyin MR görüntüleri üzerinde, landmark temelli geometrik morfometrik analiz yapmışlardır. Bu çalışmalarında; özellikle TPS temelli deformasyonların en çok corpus callosum, pons ve ventriculus quartus düzeyinde gözlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki epilepsi hastaları için elde edilen bulgularımız sadece corpus callosum için geçerliydi.

Downhill ve ark (2000), şizofren hastalarında corpus callosum'un genus'unun anterior köşesinin posterior yönlü olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum, bu çalışmada ki epilepsi hastalarında hafif ventral yönlüyken, kontrol grubunda ise daha dorsal yönlüydü.

Narr ve ark (2000), şizofren hastalarının corpus callosum'unda yaptıkları morfolojik çalışmada; kontrol grubuna nazaran, corpus callosum'un superior ve inferior eğimlerinde farklılıklar bulmuşlardır. Bu sonuçlar, çalışma bulgularımızla paraleldir. Diğer yandan aynı çalışmada, erkek hasta ve kontrol gruplarında (corpus callosum'un anterior ve posterior bölgelerinde) bazı farklılıklar bulmuşlardır. Ancak bu sonuçlar, çalışma sonuçlarımızla aynı değildi. Diğer yandan şizofren hastalarının corpus callosum'un üst tepe noktası düzeyindeki morfolojik farklılıklar, şizofren hastalarının erkek ve bayan hastalarında gözlendiğini ileri sürmüşlerdi. Benzer sonuçlar bu çalışma için de geçerliydi.

DeQuardo ve ark (1996, 1999), şizofren hastalarındaki landmark temelli çalışmalarında, corpus callosum'un özellikle posterior düzeyindeki neuroanatomik anormalliklerin olduğunu ileri sürmüşlerdi. Bu sonuçlar da çalışma bulgularımızla tamamen uyumluydu.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu projede epilepsi hastaları üzerinde elde edilen mevcut sonuçların; hastalığın teşhisi açısından önemli katkılar sağlayacağını düşünüyoruz. Bunun yanında; bu çalışmadan elde edilen veri sonuçları, ileride muhtemel yapılabilecek olan benzer çalışmalara da önemli katkılar sağlayabilir. Elbette ki bu çalışmanın sonuç verileri; farklı sayıdaki bireyler üzerinde veya farklı nörolojik temelli beyin MR görüntüleri üzerinde de benzer veya farklı metotlarla test edilebilir.

Sonuç olarak GM metodunun uygulandığı bu çalışmada; epilepsi hastalığının, özellikle beynin corpus callosum'u düzeyinde bazı deformasyonlara neden olduğu ileri sürülebilir. Ayrıca Geometrik Morfometrik metot; epilepsi veya bazı nörolojik hastalıklara sahip bireylerin beyin MR'larında kullanılabilir ve bu metodun epilepsi teşhisinde yardımcı olabileceği de ileri sürülebilir.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sağlıklı ve Epilepsi Hastası Bireylerin Beyin MR Görüntüleri Üzerinde Karşılaştırmalı Geometrik Morfometrik Analiz

Meral DOĞANALP

Anatomi (VET) Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi / KONYA-2014

Bu çalışma; epilepsi hastaları ile normal bireylerin sol sagittal yönlü beyin MR görüntüleri arasında geometrik morfometrik bir farklılık olup olmadığını araştırmak için yapılmıştır.

Bu amaçla; kontrol grubu olarak 20 adet (10 erkek 10 bayan) sağlıklı, ergin bireyin (20-40 yaş) sol sagittal yönlü beyin MR'ları alındı. Deney grubu olarak ise 20 adet (10 bayan-10 erkek) epilepsi tanısı konulmuş, ergin bireyin (20-40 yaş) sol sagittal yönlü beyin MR görüntüleri alındı.

Çalışmada geometrik morfometrik analiz için toplam 13 adet homolog landmark kullanıldı. Geometrik morfometrik analiz için 4 adımlık prosedür uygulandı. Kontrol ve deney gruplarının PCA analizinde; PCA-1 % 30.38 ve PCA-2 % 19.49 olarak bulundu. Her iki grup arasında corpus callosum'un anterior, dorsal ve posterior düzeyindeki geometrik morfometrik farklılıklar belirgindi.

Epilepsi hastalarının corpus callosum'unun özellikle posterior'u düzeyindeki geometrik morfometrik farklılıklar dikkat çekiciydi. Kontrol ve deney grupları arasında herhangi bir seksüel dimorfizm gözlenmedi. Ancak epilepsi hastalarının cinsiyetleri arasında geometrik morfometrik açıdan seksüel dimorfizm mevcuttu.

Anahtar Kelimeler: Anatomi; Beyin; Epilepsi; Geometrik Morfometri; MR.

7. SUMMARY

Comperative Geometric Morphometric Analysıs On Brain MR Images, Healthy And Individuals Suffering From Epilepsy

This study was carried out to seek whether there is geometric morphometrics difference on MR images of left sagittal brain in epilepsy patients.

For this purpose, sagittal brain MR images of control group of 20 healthy, mature persons (10 male, 10 female, 20-40 age) were obtained. As an experimental group, sagittal brain MR images of 20 mature persons (10 male, 10 female, 20-40 age) diagnosed with epilepsy were obtained.

In this study, total of 13 homologous landmarks were used for the geometric morphometrics analysis. A four-step procedure has been applied for the geometric morphometrics analysis. In PCA analysis of control and experimental groups, PCA-1 30.38%; PCA-2 19.49% were determined. Some geometric morphometric differences on anterior, dorsal and posterior levels of corpus callosum were observed between two groups.

Geometric morphometrics differences especially on the level of posterior of corpus callosum of epilepsy patients are noteworthy. Any sexual dimorphism was not observed between control and experimental groups. However, there is sexual dimorphism between the sexes of epilepsy patients in terms of geometric morphometrics.

Keywords: Anatomy; Brain; Epilepsy; Geometric Morphometrics; MRI.

8. KAYNAKLAR

1. Adams DC, Rohlf FJ, Slice DE. A field comes of age: Geometric morphometrics in the 21st century. Hystrix, 2013 (In Press).
2. Aydın A, Ergör A, Ergör G, Dirik E. The prevalence of epilepsy amongst children in İzmir, Turkey. Seizure. 2002; 11: 392-96.
3. Aziz H, Güvener A, Akhtar SW, Hasan KZ. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: Population based studies using identical protocols. Epilepsia. 1997; 38: 716-22.
4. Bahadır A., Manyetik Rezonans Görüntüleme Sistemleri.Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, (2005).
5. Barr WB, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lieberman JA. Brain morphometric comparison of first-episode schizophrenia and temporal lobe epilepsy. Br J Psychiatry. 1997; 170: 515-19.
6. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi. Öge AE (Ed.). Nöroloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004: 279-308.
7. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, Cendes F. MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures. Epilepsy Behav. 2006; 8(3): 575-80.
8. Bradley WG, Robert B. Daroff GM, Fenichel C, Marsden D. Neurology in clinical practice. The Epilepsies. 2000; 71: 1745.
9. Browne TR, Holmes GL. Handbook of Epilepsy. Epilepsy: Definitions and Background. Third ed, USA, 2004: 6-7.
10. Burneo JG, Tellez–Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systemic review of its prevalence and incidence. Epilepsy Res. 2005; 66: 63-74.
11. Cardini A, Loy A. On growth and form in the computer era: From geometric to biological morphometrics. Hystrix. 2013; 24: 1-5.
12. Ceydeli, N. Radyolojik Görüntüleme Tekniği, Ege Üniversitesi, 2000: 1-380.
13. Çelik S. İdiopatik jeneralize epilepsili hastalarda talamik volumetri ve MR spektroskopik incelemeler. Uzmanlık Tezi, 2008: 1-87.
14. Daley M, Ott D, Blanton R, Siddarth P, Levitt J, Mormino E, Hojatkashani C, Tenorio R, Gurbani S, Shields WD, Sankar R, Toga A, Caplan R. Hippocampal volume in childhood complex partial seizures. Epilepsy Res. 2006; 72(1): 57-66.
15. DeQuardo JR, Bookstein FL, Green WD, Brunberg JA, Tandon R. Spatial relationships of neuroanatomic landmarks in schizophrenia. Psychiatry Res. 1996; 67(1): 81-95.
16. DeQuardo JR, Keshavan MS, Bookstein FL, Bagwell WW, Green WD, Sweeney JA, Haas GL, Tandon R, Schooler NR, Pettegrew JW. Landmark-based morphometric analysis of first-episode schizophrenia. Biol Psychiatry, 1999; 45(10): 1321-28.
17. Downhill JR, Jack E, Buchsbaum MS, Wei T, Spiegel-Cohen J, Hazlett EA, Haznedar MM, Silverman J, Siever LJ. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Schizophrenia Research. 2000; 42(3): 193-208.
18. Drury I. EEG in benign and malignant epileptic syndromes of childhood. Epilepsia. 2002; 43(3): 17-26.
19. Engel J. Concepts of epilepsy. Epilepsia. 1995; 36(1): 23-29.
20. Engel J. Positron emission tomography scanning in epilepsy. Epilepsia. 1997; 38(7): 2.
21. Engelhorn T, Doerfler A, Weise J, Baehr M, Forsting M, Hufnagel A. Cerebral perfusion alterations during the acute phase of experimental generalized status epilepticus: Prediction of survival by using perfusion-weighted MR imaging and histopathology. Am J Neuroradiol. 2005; 26(6): 1563-70.

22. Erikson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification and severity of epileptic syndromes in children. Epilepsia. 1997; 38: 1275-82.

23. Feneis H, Dauber W. Pocket Atlas of Human Anatomy. 5th ed. NY, USA, 2007.

24. Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology 4th ed. WB Saunders Co, Philadelphia: 2001; 1-46.

25. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - A systematic review. Eur J Neurol. 2005; 12: 245-53.

26. Foster-Deffenbaugh, LA. Brain Research and its Implications for Educational Practice. A Dissertation, Brigham Young University, Hawaii, 1996.

27. Fowle AJ, Binnie CD. Uses and abuses of the EEG in epilepsy. Epilepsia. 2000; 41(3): 10-18.

28. Free SL, O'Higgins P, Maudgil DD, Dryden IL, Lemieux L, Fish DR, Shorvon SD. Landmark-based morphometrics of the normal adult brain using MRI. Neuroimage. 2001; 13(5): 801-13.

29. Gharaibeh W, Rohlf FJ, Slice DE, De Lisi, LE. A geometric morphometric assessment of change in midline brain structural shape following a first episode of schizophrenia. Biological Psychiatry. 2000; 48: 398-405.

30. Guberman A, Bruni J. Essentials of Clinical Epilepsy Epidemiology. (2th) ed. USA, 1999; 3.

31. Hammer Q. Harper DAT. Past v.2.17. Paleontological Statistics, Oslo, Norway, 2013.

32. Hauser WA, Annagers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. Epilepsia. 1991; 32: 429-45.

33. Henriksen O, Wallace SJ. Definitions and Classification of Epileptic Seizures and Epilepsies. In: Wallace SJ and Farrell K (Eds.). Epilepsy In Children 2th ed. London; Arnold, 2004; 1-470.

34. Holmes GL, Stafstrom CE. The epilepsies. In: David RB (Eds.). Child and Adolescent Neurology, Mosby; Missouri: 1998; 183-234.

35. ILAE (International League Against Epilepsy) Comission on Classification and Terminolology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30: 389-99.

36. ILAE (International League Against Epilepsy). Epilepsy in developing countries. Epilepsia.1997; 38 (10): 1143-51.

37. Jackson JH. Lectures of the diagnosis of epilepsy in: Taylor J, ed. Selected writings of John H. Jackson, Basic Books, NY: 1951: 276-307.

38. Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolçay M, Karaali Savrun F, Özdemir H. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. Epilepsia. 1999; 40: 637-42.

39. Karabiber H, Yakıncı C, Durmaz Y, Kutlu O, Soylu H. Prevalence of epilepsy in 3637 children of primary school age in the province of Malatya, Turkey. J Trop Ped. 2001; 47: 188-89.

40. Konez, O. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler, 1995.

41. Kuzniecky R. SPECT in epilepsy. Epilepsia. 1997; 38(7): 1-2.

42. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples of employing nuclear magnetic resonance. Nature. 1973; 242: 190-91.

43. Lee JW, Reutens DC, Dubeau F, Evans A, Andermann F. Morphometry in temporal lobe epilepsy. Magn Reson Imaging. 1995; 13(8): 1073-80.

44. Mansfield P, Grannell PK. NMR “diffraction” in solids? J Phys C: Solid State Phys. 1973; 6: 422–6.

45. Maudgil DD, Free SL, Sisodiya SM, Lemieux L, Woermann FG, Fish DR, Shorvon SD. Identifying homologous anatomical landmarks on reconstructed magnetic resonance images of the human cerebral cortical surface. J Anat. 1998; 193 (4): 559-71.

46. Maytal J, Krauss JM, Novak G, Nagelberg J, Patel M. The role of brain computed tomography in evaluating children with new onset of seizures in the emergency department. Epilepsia. 2000; 41: 950-54.

47. Michael VJ. Seizures in childhood. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson Texbook of Pediatrics 17th ed. WB Saunders Co, Philadelphia: 2004; 1993-2009.

48. Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Cannestra AF, Toga AW. Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. Cereb Cortex, 2000; 10(1): 40-49.

49. Önal AE, Tümerdem Y, Özturk MK, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A, Ozel S. Epilepsy prevalence in a rural area in İstanbul. Seizure. 2002; 11: 397-401.

50. Özdamar K. SPSS İle Biyoistatistik. Kaan Kitap Evi, Eskişehir: 2003; 449-50.

51. Özmen M, Apak S, Aydınlı N, Çalışkan M. Sinir ve kas sistemi hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Ed). 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul: 2002; 1331-403.

52. Palmini A. Magnetic resonance imaging in developmental lesions. Epilepsia. 1997; 38(7): 1.

53. Pearlson GD, Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: Aselective review. Biol Psychiatry. 1999; 46(5): 627-49.

54. Rohlf FJ, Marcus LF. A revolution in morphometrics. Trends in Ecology and Evolution 1993; 8:129-132.

55. Rohlf FJ. TpsRelw v.1.49 by F. James Rohlf, Department of Ecology and evolution, State University of New York, Stony Brook, NY, USA, 11794-5245, 2010.

56. Rohlf FJ. TpsDig v.2.17 by F. James Rohlf, Department of Ecology and evolution, State University of New York, Stony Brook, NY, USA, 11794-5245, 2013.

57. Ruben I, Kuzniecky G, Jackson D. Magnetic Rezonance in epilepsy 2nd. ed. Elsevier, London: 2004.

58. Saltık S, Angay A, Özkara Ç, Demirbilek V, Dervent A. A retrospective analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. Seizure. 2003; 12: 211-16.

59. Schoenberg BS. Recent studies of the epidemiology of epilepsy in developing countries: A coordinated program for prevention and control. Epilepsia. 1987; 28: 721-2.

60. Seeck M, Dreifuss S, Lantz G, Jallon P, Foletti G, Despland PA, Delavelle J, Lazeyras F. Subcortical nuclei volumetry in idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia. 2005; 46(10): 1642-45.

61. Serdaroğlu A, Özkan S, Aydın K, Gücüyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. J Child Neurol. 2004; 19: 271-74.

62. Sengupta A. Automation of landmark selection for rodent brain MRI-histology registration using thin-plate splines. Computer Science and Engineering: Theses, Dissertations, and Student Research, 2012; 45: 1-114.

63. Sonat F, Ercan I, Özdemir ST, Özkaya G, Noyan B. Statistical shape analysis of the rat hippocampus in epilepsy. Anat Sci Int. 2009; 84(4): 298-304.

64. Şahiner Y, Yalçın H. Erkek ve Bayanlarda Kafatası Kemiğinden Geometrik Morfometri Metoduyla Cinsiyet Tayini ve Ramus Flexure. Atatürk Üniv Vet Bil Derg. 2007; 2(4):132-140.

65. Taylor DC, Schizophrenias and epilepsies: why? when? how? Epilepsy&Behavior. 2003; 4: 474-82.

66. Tibbo P, Nopoulos P, Arndt S, Andreasen NC. Corpus callosum shape and size in male patients with schizophrenia. Biological Psychiatry. 1998; 44(6): 405-412.

67. Tuncel E. Diagnostik Radyoloji Ders Kitabı, Uludağ Üniversitesi Basım Evi, Bursa, 1993.

68. Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. Brain. 1998; 121: 1661-67.

69. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. Brain. 1999; 122(11): 2101-108.

70. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins. J Hist Neurosci. 2000; 9(3): 286-293.

71. Yalçın H, Baykan ÖK, Gündüz M, Kayış SA, Çetin O, Yıldız D, Polat ES, Dayan MO, Lök S. Türkiye'deki Bazı Sığır Irklarının Planum Nasolabiale'sinden Biyometrik Kimlik Tanımlaması. TÜBİTAK PROJESİ, TOVAG, No:109O331, 2012.

72. Yalçın H, Kaya MA. Anadolu yaban koyunu ve Akkaraman koyununun kafa kemikleri üzerinde karşılaştırmalı geometrik morfometri. Erzurum Üniv Vet Bil Derg. 2009; 4(2): 105-116.

73. Yalçın H, Arslan A. Ağaç (*Sciurus anomalus*) ve yer sincaplarının (*Spermophilus xanthoprymnus*) kafa kemikleri üzerinde karşılaştırmalı geometrik morfometrik çalışma. Selçuk Üniv Fen Ed Fak Fen Derg. 2009; 34: 113-122.

74. Yalçın H, Kayış SA, Arslan A. Ağaç, Yer sincabı ve ratın mandibula'sı üzerinde karşılaştırmalı makro-anatomik, mekanik ve geometrik morfometrik çalışma. Vet Bil Derg. 2007; 23(1): 83-95.

75. Yalçın H, Kaya MA, Arslan A. Comparative geometrical morphometries on the mandibles of anatolian wild sheep (*Ovis gmelini anatolica*) and akkaraman sheep (*Ovis aries*). Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2010; 16(1): 55 61.

10. ÖZGEÇMİŞ

Meral Doğanalp, 1983 yılında Kayseri'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kayseri'de tamamladı. 2006 yılında Erciyes Üniversitesi Atatürk Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik bölümünü bitirdi. 2007 yılında Konya Numune Hastanesi'nde hemşire olarak göreve başladı. Halen Konya Numune Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği'nde sorumlu hemşire olarak görev yapan Doğanalp, evli ve bir çocuk annesidir.