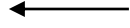


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**TETA BURST MANYETİK UYARININ NÖBETLER
ÜZERİNE KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİSİ**

LALE GÜNDOĞDU ÇELEBİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. NERSES BEBEK**

**SİNİRBİLİM ANA BİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Lale GÜNDOĞDU ÇELEBİ tarafından Prof. Dr. Nerses BEBEK'in danışmanlığında hazırlanan "Teta Burst Manyetik Uyarının Nöbetler Üzerine Klinik ve Elektrofizyolojik Etkisi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 04/02/2020 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

Prof. Dr. Nerses BEBEK
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Ali Emre ÖGE
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. F. Münevver GÖKYİĞİT
Gaziosmanpaşa Taksim
İlk Yardım Eğitim ve
Araştırma Hastanesi



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Lale GÜNDOĞDU ÇELEBİ



İTHAF

Rahmetli Anneme ve Rahmetli Babama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans eğitimim sürecince desteğini, ilgisini ve sabrını benden esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Nerses Bebek'e ve Prof. Dr. A.Emre Öge'ye,

Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans eğitimini veren tüm Değerli Öğretim Üyelerine ve Prof. Dr. Candan Gürses'e

TMS Laboratuvarında birlikte çalıştığım yardımını ve özverisini esirgemeyen arkadaşlarım Uzm. Dr. A.Deniz Elmalı Yazıcı'ya ve Dr.Öğr. Üyesi Gökem Şirin'e

EEG ve EMG laboratuvarında birlikte çalıştığım, bana her türlü yardımı yapan teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma, epilepsi poliklinik sekreterine,

Elektronörofizyoloji Yüksek Lisansına beraber başladığım sevgili arkadaşım Zahide Mail'e ve Emel Ur'a ve diğer arkadaşlarıma,

Desteğini esirgemeyen aileme, bugünlere gelmemdeki emeği ve inancı için hakkını ödeyemeceğim rahmetli anneme ve babama,

Hep yanımda olan desteğini esirgemeyen sevgili eşim Aslan Çelebi'ye ve biricik kızım A.Ezgi'me teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
BEYAN.....	iv
İTHAF.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
ÖZET	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Epilepsi Nöbetleri ve Sınıflaması	5
2.2. TEDAVİYE DİRENÇLİ EPİLEPSİLER;.....	19
2.2.1. Tedaviye Dirençli Epilepsi Hastalarının Değerlendirilmesi.....	21
2.2.2. Dirençli Epilepsi Hastalarında Cerrahi Tedavi	22
2.2.2.1. Epilepsi Cerrahisi Öncesi Hastaların Değerlendirilmesi.....	23
2.2.2.2. Cerrahi Yöntemler;.....	25
2.2.3. Dirençli Epilepsi Hastalarında Stimülasyon Yöntemleri	27
2.2.4. Dirençli Epilepsi Hastalarında Ketojenik Diyet;	29
2.3. TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON	30
2.3.1. Kortikal Stimülasyon ve Tarihçe.....	30
2.3.2. Transkraniyal Manyetik Stimülasyon'da Nörofizyolojik Temeller;.....	34
Manyetik Stimulatörler;	38
2.3.3. TMS'de Kullanılan Stimülasyon Parametreleri;	40
2.3.4. TMS'nin Uygulama Yöntemleri;	41
2.3.4.1. TEK STİMULUS TMS;	41
2.3.4.2. ÇİFT STİMULUS TMS;	41
2.3.4.3. Repetitif TMS;	43
2.3.5. Transkraniyal Manyetik Stimülasyonun (TMS) Epilepside Kullanımı;	44
2.3.6. Tetra Burst Stimülasyon;	45

2.4. EPİLEPSİDE YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (QUALITY OF LIFE IN EPİLEPSY-89/QOLIE 89):.....	49
2.5. Ruhsal Belirti Tarama Listesi (Symptom Distress Check List SCL-90-R)	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	97
KAYNAKLAR	119
FORMLAR	131
ETİK KURUL KARARI	150
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	151
ÖZGEÇMİŞ	152

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)’nin Epileptik Nöbet Sınıflaması-1981	7
Tablo 2-2: ‘‘ILAE’nin Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması-1989’’-Bradley (2008)’den’’	9
Tablo 2-3:ILAE 2001 Sınıflama Önerisi (Tanı Şeması).....	12
Tablo 2-4: Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (Lüders ve ark. 1998).....	14
Tablo 2-5: ILAE 2010 Nöbet Sınıflaması.....	15
Tablo 2-6: ILAE 2010 Fokal Nöbet Tanımlaması- <i>Nöroloji Temel Kitabı (2013)</i>’den	16
Tablo 2-7: Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler (ILAE-2010)’’- Nöroloji Temel Kitabı (2013)’den.....	17
Tablo 4-1: Hastaların Demografik Özellikleri.....	55
Tablo 4-2:Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	56
Tablo 4-3: Hastaların Klinik Özellikleri	56
Table 4-4: Hastaların Nöbet tipi, Sendrom tanısı, Görüntüleme bulguları (MRG/PET), Etiyolojisi	58
Tablo 4-5: Hastaların Kullandığı Antiepileptik İlaçlar	59
Tablo 4-6: Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılımlar	59
Tablo 4-7: Hastaların aldıkları tedaviler	60
Tablo 4-8: Hastaların Tedavi Alış Sıraları	60
Tablo 4-9: Aktif Uyarı Tedavi Grubunda Haftalara Göre Nöbet Sayıları ve Dağılımları. 71	
Tablo 4-10: Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastalarda Haftalara Göre Toplam nöbet sayıları ve Nöbet Tiplerine Göre Dağılımları	72
Tablo 4-11: Hastaların Aldıkları Tedavi Şekilleri ve Tedavi Süreleri	73
Tablo 4-12: Aktif Uyarı Alan 10 Hastanın Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet Sayılarının Karşılaştırılması.....	73
Tablo 4-13: Plasebo Uyarı Alan 10 Hastanın Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet Sayılarının Karşılaştırılması.....	73
Tablo 4-14: 8 Hafta Takip Edilen Aktif Uyarı Ve Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastalar. 74	
Tablo 4-15: 12 Hafta Takip Edilen Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması.....	74
Tablo 4-16: 8 Hafta Takip Edilen Aktif ve Plasebo Uyarı Tedavisini Birlikte Alan 8 Hasta	75

Tablo 4-17: 12 Hafta takip edilen Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Tedavisini Birlikte Alan 6 Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde Toplam Nöbet Sayıları	76
Tablo 4-18: Aktif uyarı tedavisi alan 10 hastanın tedavi öncesine göre tedavi sonrası haftalık toplam nöbet sayılarının göre dağılımı	76
Tablo 4-19: Plasebo Uyarı Tedavisi Alan 10 Hastanın Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Haftalık Toplam Nöbet Sayılarının Dağılımı.....	78
Tablo 4-20: Aktif uyarım tedavisi alanlarda tedavi öncesi ve sonrası haftalık nöbet sayıları dağılımı.....	83
Tablo 4-21: Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Öncesine ve Sonrası Haftalık Nöbet Sayıları Dağılımı	83
Tablo 4-22: Aktif Uyarı alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde nöbet azalma oranları	86
Tablo 4-23: Plasebo Tedavi Alan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Nöbet Değişimleri.....	87
Tablo 4-24: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Gruplarında Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Tedavi Haftasında Geçirdikleri Toplam Nöbet Sayıları ve Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı	88
Tablo 4-25:Nöbet Tipine göre Aktif ve Plasebo Uyarı Alan Hastaların Nöbet Sayıları.....	89
Tablo 4-26: Aktif ve plasebo uyarı alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası toplam nöbet sayıları.....	90
Tablo 4-27: Verilen Tedavi sırasında uyarı yeri ve kullanılan koil tipleri.....	91
Tablo 4-28: Tedavi gruplarında tüm takip boyunca olan nöbet sayı değişimleri ile koil tiplerinin karşılaştırılması.....	91
Tablo 4-29: Hastalarda aktif yada placebo tedavisi sırasında veya sonrasında görülen yan etkiler	92
Tablo 4-30: Bazal EEG Özellikleri	93
Tablo 4-31: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Alan Hastaların TÖ 1. gün ve TS 5. gün Yapılan	93
Tablo 4-32: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası dönemde Epilepside Yaşam Kalitesi Formu	94
Tablo 4-33: Aktif Uyarı Alan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde	96

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Michael Faraday (65)	31
Şekil 2-2: Faraday Deneyi (66).....	31
Şekil 2-3: Arsanne D’arsonval, 1896 (64)	32
Şekil 2-4: Sylvanus Thompson, 1910 (65)	32
Şekil 2-5: R. Jalinous, IL Freeston, Anthony Barker, 1985 (70).....	34
Şekil 2-6: Depo Kapasitör (A.Emre Öge).....	34
Şekil 2-7: Manyetik akımla dokuda indüklenen elektrik akımı paralel ama ters yöndedir (74).....	35
Şekil 2-8: Korteksin TES ve TMS ile uyarılması (A.Emre Öge)	36
Şekil 2-9: Kontrlatelastan yanıt elde edilmesi (A.Emre Öge)	36
Şekil 2-10: Kortikal uyarım ile ortaya çıkan D ve I dalgaları (A.Emre Öge).....	37
Şekil 2-11:Manyetik stimulator uyarı tipleri (A.Emre Öge).....	38
Şekil 2-12: Koil tipleri (79)	39
Şekil 4-1: Aktif uyarım tedavisi alan hastalarda haftalık nöbet sıklıklarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası durumların dağılımı(Median Değerler)	78
Şekil 4-2: Plasebo uyarı tedavisi alanlarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası nöbet sayılarının dağılımı	80
Şekil 4-3: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Alan 10 Hastanın Haftalık Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Toplam Nöbet Sayılarının Dağılımı (Median)	80
Şekil 4-4: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Alan 10 Hastanın Haftalık Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Toplam Nöbet Sayılarının Dağılımı (Mean).....	81
Şekil 4-5: Aktif Uyarı Alan Hastaların Haftalık Toplam Nöbet Sayılarının Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Karşılaştırılması.....	81
Şekil 4-6: Plasebo Uyarı Alan Hastalarda TÖ ve TS dönemlerde haftalık nöbet sayılarının karşılaştırılması	82
Şekil 4-7: Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisini birlikte alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık toplam nöbet sayıları (median değerler).....	84
Şekil 4-8:Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisini birlikte alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık toplam nöbet sayıları (mean değerler)	84
Şekil 4-9: Aktif Uyarı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöbet sayıları	85

Şekil 4-10: Plasebo uyarı alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayıları.....	85
Şekil 4-11: Aktif Uyarı Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet tipi sayıları	88
Şekil 4-12: Plasebo Uyarı Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet tipi sayıları	89
Şekil 4-13: Koil tiplerinin dağılımı.....	90
Şekil 4-14: İnteriktal Epileptiform Deşarj Sayısı ve Fokal Odak Sayıları Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası dönemde 5. gün karşılaştırma	94
Şekil 4-15: QOLIE 89 Epilepside Yaşam Kalitesi Puanlarının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı	95
Şekil 5-1: Teta Burst Stimülasyonunun (TBS) farklı yöntemleri;Brain Topogr (2010) 22: 294-306/ a: i TBS, b; c TBS (16).....	99
Şekil 5-2: 50 Hz ve 30 Hz TBS Uyarı şekilleri (Clinical Neurophysiology 123 (2012) 2256-2263.)(101)	102

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADNFLE : Otozomal dominant noktumsal frontal lob epilepsisi

AEİ : Antiepileptik İlaç

ALS : Amyotrofik Lateral Skleroz

AMT : Aktif motor eşik

ATL : Anterior temporal lobektomi

BBT : Bilgisayarlı beyin tomografisi

BCECTS : Çocukluk çağının iyi huylu santrotemporal dikenli epilepsisi

BFNE : İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BT : Beyin tomografi

CSWS : Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati

c-TBS : Sürekli teta burst stimülasyon

DBS : Derin Beyin Stimülasyonu

EEG : Elektroensefalografi

EMG :Elektromiyografi

EPSP : Eksitator postsinaptik potansiyel

FKD : Fokal kortikal displazi

fMRG : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

GABA : Gama amino butirik asit

ICF : İntrakortikal Fasilitasyon (IKF)

IJE : İdyopatik Jeneralize Epilepsi

IKI : İntrakortikal İnhibisyon

ILAE : Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

ISI : İnterstimulus intervaller
i-TBS : Aralıklı teta burst stimulasyon
JAE : Juvenil absans epilepsi
JME : Juvenil miyoklonik epilepsi
JTKN : Jeneralize tonik klonik nöbet
KSP : Kortikal Sessiz Periyod
LAI : Uzun latanslı afferent inhibisyon
LGS : Lennox – Gestaut Sendromu
MDR1 : Multidrug rezistans 1
MEG : Magnetoensefalografi
MEI : Süt çocukluğunun miyoklonik epilepsisi
MEP : Motor uyandırılmış potansiyel
MRG : Manyetik rezonans görüntülemesi
MRS : Manyetik rezonans spektroskopisi
MS : Multipl Skleroz
MTS : Meziyal temporal skleroz
MUP : Motor uyarılmış potansiyel
NMDA : N-metil-d-aspartat
PET : Positron Emisyon Tomografisi
P-gp :P-glikoprotein
PME : Progresif miyoklonik epilepsi
QOLIE : Epilepside yaşam kalitesi ölçeği
RMT : İstirahat motor eşik
rTMS : Ardışık transkraniyal manyetik stimülasyon
SAI : Kısa latanslı afferent inhibisyon
SCL-90 : Symptom Checklist -90

SICI : Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon

SMİZ : Santral motor ileti zamanı

SML : Suplemler motor alan

SPECT : Single Foton Emisyon Tomografisi

SUDEP : (Sudden unexpected death in epilepsy) Epilepside ani beklenmeyen ölüm riski

TASS : Transcranial manyetik stimulation adult safety

TBS : Teta burst stimulasyon

TES : Transkranyel Elektriksel Stimölasyon

TIRDA : Temporal intermittan ritmik delta aktivitesi

TMS : Transkraniyal manyetik stimölasyon

USD : Uzun süreli depresyon

USP : Uzun süreli potensiyalizasyon

VNS : Vagal Sinir Stimulasyonu

WADA : İntrakarotid Amobarbital testi



ÖZET

Gündoğdu Çelebi L. Teta Burst Manyetik Uyarının Epileptik Nöbetler Üzerine Klinik ve Elektrofizyolojik Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2020.

Amaç: Bu çalışmada tedaviye dirençli jeneralize ve fokal epilepsilerde 30 Hz cTBS'un nöbet sıklığı ve EEG üzerine olan etkisini değerlendirmek amaçlandı. Sekonder etkinlik ölçütleri TBS'un potansiyel yan etkilerinin gözden geçirilmesi, psikososyal ve davranışsal sorunların Symptom Checklist -90 (SCL-90) ile, yaşam kalitesi üzerindeki etkilerin QOLIE 89 ile değerlendirilmesiydi.

Yöntem: Çalışmaya jeneralize ve fokal nöbetleri olan ve ILAE 2010 önerisine göre dirençli epilepsi kabul edilen 12 hasta alındı. TMS uygulamaları grup 1=aktif, grup 2=plasebo uyarım olarak randomize edildi. Aktif uyarım olarak istirahat motor eşik (RMT)'in %80'i şiddetinde, 30 Hz, total 600 atım TBS 5 gün süre ile uygulandı. Plasebo olarak aynı özelliklerdeki uyarım, koil başa 90 derece dik tutularak verildi. Hastalar uyarım öncesi ve sonrası dönemlerde 8-12 hafta süre ile takip edildi. EEG kaydı TBS tedavisinden önce, tedavi sonrası 5. gün, 1. ay ve 2. ayda yapıldı. Bir uyarım grubunda takip süresini bitiren hastalardan onam verenler diğer gruba alındı.

Bulgular: Hastaların %50'si (n=6) kadın, yaş ortalamaları $34,50 \pm 8,78$ yılı. Nöbet başlangıç yaşı 4-26, hastalık süreleri 15-36 yıl ($23,83 \pm 7,15$) idi. Aktif uyarım alanlarda tedavi sonrası dönemde nöbet sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulundu ($p < 0,05$). Plasebo uyarımında uygulama öncesi ve sonrası toplam nöbet sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Aktif ve plasebo uyarımlar karşılaştırıldığında uygulama öncesi ve sonrası nöbet sayısı değişimleri arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). EEG'de uygulama öncesi ve sonrası dönemde jeneralize deşarj ve fokal odak sayılarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. QOLIE 89 ölçeğinde aktif uyarım alanlarda tedavi sonrası puanlardaki yükselme anlamlı bulundu ($p < 0,01$), SCL-90 skorunda, aktif uyarı öncesi ile sonrası arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında, 30 Hz TBS'un nöbet sıklığı üzerine olumlu etkisi gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Dirençli epilepsi, Teta burst stimülasyon, Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon

ABSTRACT

Gundoğdu Çelebi L. Clinical and Electrophysiological Effects of Theta Burst Magnetic Stimulation on Seizures. İstanbul University, Institute of Health Science, DETAE Department of Neuroscience. Electroneurophysiology Master Thesis. İstanbul. 2020

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of 30 Hz cTBS on seizure frequency and EEG in treatment-refractory generalized and focal epilepsies. Secondary efficacy measures were to review potential side effects of TBS, to evaluate psychosocial and behavioral problems with Symptom Checklist -90 (SCL-90), and to evaluate effects on quality of life with QOLIE 89.

Methods: Twelve patients with generalized and focal seizures and refractory epilepsy according to ILAE 2010 recommendation were included in the study. TMS applications were randomized as group 1 = active, group 2 = placebo stimulation. As active stimulation, 80% of Resting motor threshold (RMT), 30 Hz, total 600 pulses of TBS were applied for 5 days. For placebo stimulation, the same stimulation was administered by placing the coil 90 degrees perpendicular to the head. The patients were followed up for 8-12 weeks before and after stimulation. EEG recordings were performed before TBS treatment, at the 5th day after the treatment and at 1 month and 2 months during the follow-up period. The patients who completed the follow-up period in one stimulation group and those who informed consent were included in the other group.

Results: Fifty percent of the patients ($n = 6$) were female and the mean age was $34,50 \pm 8,78$ years. The age of seizure onset was 4-26 years, and the duration of the disease was 15-36 years ($23,83 \pm 7,15$). There was a statistically significant decrease in the number of seizures in patients who received active stimulation ($p < 0,05$). There was no statistically significant difference between the total number of seizures before and after administration of placebo stimulation. In EEG, there was no significant difference in generalized discharge and focal focus numbers between the two groups before and after the application. In QOLIE 89 scale, the increase in scores after active stimulation was significant ($p < 0,01$). There was no significant difference in SCL-90 score between before and after active stimulation ($p > 0,05$).

Conclusion: In patients with refractory epilepsy, a positive effect of 30 Hz TBS on seizure frequency was observed.

Key Words: Refractory epilepsy, Theta burst stimulation, Repetitive transcranial magnetic stimulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyen, psikolojik, davranışsal, sosyal, finansal ve yasal konularda sınırlanmalara neden olan en sık görülen nörolojik hastalıkların başında gelmektedir (1). Epilepsinin patofizyolojisi kortikal inhibitör ve eksitator devreler arasındaki dengesizlik üzerine kuruludur (2, 3). Epilepsi tanısı ile izlenen, ilaç tedavisi uygulanan hastaların çoğunda antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine yanıt yüz güldürücü olmakla birlikte hastaların yaklaşık %30'unda AEİ tedavisi altında nöbetler devam etmektedir (3, 4). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE)'nin tedavi komisyonu, 2010 yılında hastaların tedavi yaklaşımını geliştirmek ve klinik çalışmaları desteklemek amacıyla ilaca dirençli epilepsi tanımı ile ilgili öneri getirmiştir. Buna göre; Monoterapi ve kombinasyon halinde iki, uygun seçilmiş, tolere edilebilen dozda antiepileptik ilaç tedavisinin başarısız olması ilaca dirençlilik olarak kabul edilmiştir (5). Epilepsi cerrahisi, dirençli epilepsi hastalarında yaşam kalitesini yükseltmek için sık uygulanan bir tedavi yöntemidir. Ancak idiopatik jeneralize epilepsilerde, ilerleyici nörolojik veya sistemik hastalığı ve ciddi medikal problemi olan olgularda uygulanamamaktadır (1).

Dirençli epilepsisi olan hastalarda etkili alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir. Böylece hastaların nöbetsiz kalma şansı artacak, epilepsinin psikososyal sonuçlarının ve interiktal dönemde kognitif etkilenmenin gelişmesi engellenebilecektir. Günümüzde Vagal sinir stimülasyonu (VNS), dirençli epilepsisi olan ancak cerrahiye uygun olmayan hastalarda tercih edilebilecek tedavi yöntemlerinden biridir. VNS tedavisi uygulanan hastalarda çeşitli çalışmalarda % 30 ile % 70 oranında değişen nöbet azalma oranı bildirilmiştir (1, 6-8). Derin beyin stimülasyonu da kullanılmaya başlandığı yıllardan itibaren epilepsi tedavisi için alternatif bir yöntem olarak yer almıştır (9).

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), invaziv olma derecesi düşük olan ve genellikle iyi tolere edilen bir kortikal stimülasyon metodudur. Ekstrakraniyal manyetik alanda güçlü fluktuasyonlarla, küçük intrakraniyal elektrik akımlarının oluşturulduğu elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanır (10, 11). Transkraniyal elektriksel stimülasyon 1980, TMS ise 1985 yılında bulunmuş ve hızlıca motor yollarla ilgili çalışmaların yapıldığı basit bir teknikten gelişerek, sinir bilim alanında

araştırma, tanı ve tedavi amaçlı çok farklı uygulamaları içeren kullanımlarıyla modern bir teknoloji haline gelmiştir (10, 11). TMS epilepsi alanında başlıca, kortikal eksitabilitenin araştırılması, antiepileptik ilaçların (AEİ) etkilerinin değerlendirilmesi, epileptojenik odağın tespiti ve ilaca dirençli epilepside tedavide kullanılabilirliğini içeren araştırma ve tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır (12).

Ardışık transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) kortikal eksitabiliteyi modüle etmek için kullanılan bir yöntemdir. rTMS nöral aktivitede, uyarımın yapıldığı zamanı farklı sürelerle aşan kalıcı değişiklikler sağlayabilir. Bu kalıcı etki için varsayılan mekanizma, düşük ve yüksek frekanslı elektriksel beyin uyarımı ile sinaptik dirençte sağlanan uzun süreli depresyon (USD) ve uzun süreli potensiyalizasyona (USP) benzerdir (11, 13). Yüksek frekanslı rTMS (yaklaşık >5 Hz), genellikle kortikal eksitabiliteyi artırmaktadır ve nöbete sebep olma potansiyeli taşıyabilir. Düşük frekanslı rTMS kortikal eksitabiliteyi azaltmaktadır ve medikal tedaviye dirençli epilepsiler için muhtemel tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür. Epilepsi tedavisi için rTMS'un tedavi edici rolünün gerekçesi, rTMS'un kortikal eksitabiliteyi baskılayıcı etkisi üzerine temellendirilmiştir (3, 11). rTMS kortikal eksitabilitede kalıcı değişikliklere neden olma kapasitesi nedeniyle son yıllarda farklı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda, özellikle duygudurum bozuklukları, parkinsonizm, kronik ağrı ve epilepsinin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Epilepsi hastalarında düşük frekanslı rTMS'nun epileptik odadaki veya odağın yakınındaki kortikal eksitabiliteyi azaltabilmesi terapötik olarak umut vaat etmektedir (11). rTMS dirençli epilepsilerde denenmekte olan güvenilir, tolere edilebilen bir yöntemdir. Bugüne kadar yapılmış olan geniş hasta serileri içeren, randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar oldukça az sayıdadır. Aynı zamanda çalışmaların büyük çoğunluğunda metodolojik farklılıklar vardır ve halen optimum terapötik etki için etkili parametreler bilinmemektedir. Ancak fokal kortikal displazisi (FKD) veya neokortikal odağı olan ve cerrahi için uygun olmayan dirençli epilepsi hastalarında alternatif tedavi olarak (düzey C) önerilmektedir (14).

Teta burst stimülasyon (TBS), rTMS'un daha yeni bir formudur. Kortikal eksitabilite değişikliklerini indüklemek için ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından 2005 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Konvansiyonel rTMS protokolleri ile karşılaştırıldığında, bu stimülasyon paradigmasının avantajı, düşük stimülasyon yoğunluğu kullanılarak uzun süreli ve daha güçlü etki elde edilebilmesi ve

stimulasyonun daha kısa zamanda olmasıdır. Dezavantajları ise diğer rTMS protokollerine benzer. TBS son yıllarda temel ve klinik araştırmalar için kullanılmaya başlanmıştır. Sinaptik plastisiteyi indüklemeye kapasitesi nedeniyle, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde etkili olabilir. TBS'un nörobiyolojik mekanizması şu anda tamamiyle anlaşılamamış olmasına rağmen, Gabaerjik aktivite ile inhibitör mekanizmaları module etmesinin yanı sıra USP ve USD benzeri süreçleri içerdiği düşünülmektedir. Seçilen stimulasyon parametrelerine bağlı olarak bu değişiklikler birkaç dakikadan saatlere kadar sürebilir (15, 16). TBS'un yaygın olarak kullanılan 2 patterni vardır. Sürekli TBS (c-TBS) ve aralıklı/intermittan TBS (i-TBS). Her iki durumda da motor korteksin TBS uyarımını izleyerek genellikle c-TBS'da motor uyarılmış potansiyel (MUP) amplitüdü azalarak inhibitör etki, i- TBS'da MUP amplitüdü artarak, eksitator etki ortaya çıkar (15, 17).

TBS' un çoklu seanslarını içeren birçok çalışmada yaklaşık olarak TBS'a bağlı kişi başı nöbet riski % 0,02 (4500'ün üzerinde seans) ve hafif yan etkiler % 1,1 oranında hesaplanmıştır. Diğer yüksek frekanslı rTMS protokolleri ile karşılaştırıldığında hastaların % 0,1'inden daha azında nöbet görülmektedir. TBS sırasında en sık bildirilen istenmeyen olay aynı zamanda diğer rTMS protokollerinde de en yaygın olarak görülebilen baş ve boyun ağrısıdır. Bu istenmeyen olaylar rTMS uygulanan hastaların % 40'ında rapor edilmiş ve TBS alan hastaların ise % 3'ünden azında görülmüştür. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde TBS sonrası takip yapılmamış sadece o anda olan yan etkiler değerlendirilmiştir. Bu nedenle bu oranların daha yüksek olma ihtimali de göz ardı edilmemelidir (17, 18). İnhibitör etkili rTMS'un yeni bir formu olan cTBS, daha düşük stimulasyon yoğunluğu ve daha kısa stimulasyon süresi ile standart düşük frekanslı rTMS protokollerine göre daha kolay uygulanabilir görünmektedir. Bugüne kadar TBS'un terapatik etkisi Amyotrofik Lateral skleroz (ALS), Multiple Skleroz (MS), Stroke, Parkinson, tinnitus, depresyon gibi birçok hastalıkta araştırılmış, ancak epilepsi hastalarındaki terapötik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı; Tedaviye dirençli epilepsisi olan idiyopatik jeneralize / fokal ve nonlezyonel fokal epilepsi hastalarında 30 Hz cTBS'un klinik olarak nöbet sıklığı üzerindeki etkisi ve EEG üzerine olan etkilerini değerlendirmektir. Sekonder etkinlik ölçütü olarak ise potansiyel erken ve geç dönem yan etkilerini gözden geçirmeyi ve epilepsi hastalarında psikososyal ve davranışsal sorunlar açısından

Symptom Checklist -90 (SCL-90) ile ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin (QOLIE) ile değerlendirilmesi planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Epilepsi, antik çağlardan beri bilinen, Yunanca ‘‘Kavramak, ele geçirmek, yakalamak’’ anlamlarına gelen ‘‘epilambanein’’ kelimesinden türetilmiştir. Ülkemizde epilepsi hastalığı için sık kullanılan ‘‘Sar’’a ‘‘ kelimesi de Arapça kökenli olup’’yere sermek, yere vurmak’’ anlamına gelmektedir (19). Kortikal nöronlardaki aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, provake olmamış nöbetlerin olduğu, tekrarlama eğilimi olan, uzun süreli ya da yaşam boyu tedavi gerektirebilen kronik medikal bir sorundur (20). İnsidansı yılda 20-50/ 100000, prevalansı 4-10/1000 olarak, yaşam boyu birikmiş insidans ise %3 olarak verilmektedir. İnsidansının en yüksek olduğu iki dönem, yaşamın ilk yılı ve 60 yaş sonrası olup, çocukluk ve ergenlik döneminde en sık, erişkilerde ise beyin damar hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalıklarından biridir (21).

2.1. Epilepsi Nöbetleri ve Sınıflaması

Nöbetler hakkında var olan bilgilerin artması ile sınıflama çalışmaları paralel gitmiştir. İlk nöbet sınıflaması İ.Ö. 175’de Galen tarafından yapılmış olup, beyinden kaynaklanan idiyopatik nöbetlerden ve kalp hastalıkları veya vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan semptomatik nöbetlerden bahsetmiştir. Daha sonraki yıllarda sınıflama organik bir temele bağlı olan nöbetler veya histerik nöbetler olarak ayrılmıştır. Gowers, grand mal, petit mal ve histerik nöbetler olarak, Jackson ise, nöbetleri fonksiyon bozukluğu ile birlikte anatomik, patolojik temele göre sınıflamanın uygun olacağını düşünerek jeneralize ataklar ve fokal ataklar olarak ayırmıştır (21).

18.yy da araştırmacılar epilepsi hastalarında farklı tiplerde nöbetlerin olabileceğini vurgulamışlardır. O zamana kadar epileptik sendromlar, nöbetlerin klinik karakteristikleri ile tanındığı için epileptik nöbetler ile epileptik sendromların sınıflandırılması arasında bir fark belirtilmemiştir. 19.yy sonu, 20.yy başlarında sendrom yaklaşımı, yaş, cins ve nöbetlerin klinik özellikleri ile sınırlıyken, tanımlanan epileptik sendromlarda nöbet tipinin karakteristik özelliklerden sadece biri olduğu ve özellikle bazı nöbet tiplerinin birçok farklı epilepsi sendromunda görülebileceği anlaşıldı. 1930’da Hens Berger öncülüğünde elektroensefalografi (EEG) epileptik sendromların tanısında güvenilir bir araç olarak kullanılmaya başlandı. Son olarak modern görüntüleme teknikleri, moleküler biyoloji ve genetik alanındaki gelişmeler

21.yy'da bilgilerimize yeni bakış açıları kazandırdı. Tüm bu gelişmeler, epileptik nöbetlerin ve sendromların sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesi gereğini gündeme getirdi (21, 22).

Modern sınıflama çalışmaları, ortak bir terminoloji oluşturmak, hekimler arası iletişimi kolaylaştırmak, eldeki tüm verileri ortak bir havuzda toplayarak tedavi seçiminde bu verileri en doğru şekilde kullanabilmek açısından önemlidir. Ayrıca epilepsinin farklı ve benzer özellikleri olan birçok hastalık grubunu içermesi nedeniyle sistemik bir yaklaşım sağlanmasına da yardımcı olmaktadır.

Epilepsi sınıflamaları;

*Kavrama, eğitim ve öğretim,

*Hekimler arasındaki iletişimi sağlama ve aynı ortak dili kullanma,

*Patofizyolojik olarak ortak ve ayrı yönleri saptama,

*Etyolojik yaklaşıma katkı sağlama,

*Klinik, farmakolojik ve epidemiyolojik ortak bilimsel çalışmalar için gereklilik,

*Prognoz ve tedavi hakkında yol gösterme ve,

*Cerrahi öncesi değerlendirme açısından önemlidir (21).

İlk kez 1960 yılında uluslararası epilepsi uzmanlarının toplanması ile epileptik nöbetlerin sınıflandırılması başlamış ve International League Against Epilepsy (ILAE) tarafından Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu kurulmuştur. Uzun yıllar süren çalışmalar sonucunda hazırlanan ve bugün halen kullanılmakta olan 1981 yılında yayınlanan Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması Bradley (2008) (Tablo 2-1)'de ve 1989 yılında yayınlanan Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları sınıflaması Bradley (2008) (Tablo 2-2)'de gösterilmiş, bu sınıflamalar tüm dünyada kabul görmüş olup, nöbetlerin ve epileptik sendromların tanımlanmasında ortak bir dil oluşturmuştur (23).

Tablo 2-1: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)’nin Epileptik Nöbet Sınıflaması-1981

“Tablo 2-1: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)’nin Epileptik Nöbet Sınıflaması-1981”-Bradley (2008)’den”

I.Parsiyel (Fokal, lokal) Nöbetler

A.Basit parsiyel nöbetler (bilinç korunmuştur)

- | | |
|--|------------------------|
| 1.Motor semptomlarla | 3.Otonom Semptomlarla |
| 2.Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlarla | 4. Psişik Semptomlarla |

B.Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozulmuştur)

- 1.Basit parsiyel nöbet olarak başlayıp bilincin sonradan bozulması
- 2.Eşlik eden başka özellikler yoktur
- 3.Basit parsiyel nöbetlerdekine benzeyen özelliklerle
- 4.Otomatizmalarla

C.Bilinç nöbetin başında bozulmuştur

- 1.Eşlik eden başka özellikler yoktur
- 2.Basit parsiyel nöbetlerdekine benzeyen özelliklerle
- 3.Otomatizmalarla

D.Sekonder jeneralize nöbetlere ilerleyen parsiyel nöbetler

- 1.Jeneralize nöbetlere ilerleyen basit parsiyel nöbetler
- 2.Jeneralize nöbetlere ilerleyen kompleks parsiyel nöbetler
- 3.Önce kompleks, sonra jeneralize nöbetlere ilerleyen basit parsiyel nöbetler

II.Jeneralize Nöbetler (konvülsif veya nonkonvülsif)

A.Absans nöbetleri

- 1.Absans nöbetleri
- 2.Atipik absans nöbetleri

B.Miyoklonik nöbetler

C.Klonik nöbetler

D.Tonik nöbetler

E.Tonik-klonik nöbetler

F.Atonik nöbetler (astatik nöbetler)

III.Sınıflandırılmayan Epileptik nöbetler (Yetersiz bilgi)

1981 sınıflaması nöbetleri, nöbet tipi ve iktal-interiktal EEG bulguları ile birlikte değerlendirerek parsiyel ve jeneralize olarak ayırmış, aynı zamanda parsiyel nöbetlerde bilincin etkilenme durumuna göre, basit parsiyel ve kompleks parsiyel olarak ikiye ayırmıştır. Ancak günlük pratik uygulama ve araştırmalarda çeşitli sorunların ortaya çıktığı görülmüş, zaman içinde anatomik lokalizasyon konusunda fikir vermiyor olması, bilinç kaybı veya değişikliğinin net saptanamaması ve bilinç etkilenmesinin çeşitli durumlarda olabileceği ve bilincin bu şekilde belirlenerek nöbet ayırımının yapılmasının klinik açıdan belirgin önem taşınamaması nedeniyle eleştirilere maruz kalmıştır. Bu sınıflama ile temporal lob epilepsisi ile kompleks parsiyel nöbetlerin giderek aynı anlamda kullanılmaya başlandığı dikkati çekmiştir (21).

En başta nöbet tanımlamasının iyi yapılması gerektiğinin önemi vurgulanmıştır. Nöbet tipi sınıflaması dışında yeni belirlenen epilepsilerin ve epilepsi sendromlarının sınıflanması yönünde yoğunlaşmıştır.

1989 Epilepsi ve epileptik sendromların sınıflaması yapılmış ve bu sınıflamada iki ana ayırım vurgulanmıştır.

1-Fokal kortikal bir lezyondan kaynaklanan parsiyel epilepsiler ile jeneralize olanların ayrımı,

2-İdyopatik ya da primer olanlarla semptomatik ya da sekonder olanların ayrımı

Epilepsi Sendrom sınıflamasında; nöbet tipleri, başlangıç yaşları, EEG bozukluğunun tipi ve eşlik eden nörolojik bulguların olup olmaması temel alınan özelliklerdir. Sendromların belirlenmesi, prognoz, etkin tedavi seçimi ve etyolojik kökenin belirlenmesi açısından yarar sağlamıştır (21) (tablo2-2) (Bradley 2008) (23).

Tablo 2-2: “ILAE’nin Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması-1989”-Bradley (2008)’den”

I.Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
A.İdiyopatik (başlangıç yaşla ilişkili)-günümüzde tanımlanmış iki sendrom bulunmaktadır. 1.Sentrotemporal dikenli bening çocukluk çağı epilepsisi 2.Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi B.Semptomatik-bu kategori önemli derecede değişkenlik gösteren sendromları içermektedir
II.Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
A.İdiyopatik (başlangıç yaşla ilişkili, ortaya çıktığı yaşa göre sıralanmış) 1.Bening neonatal familyal konvülsiyonlar 2.Bening neonatal konvülsiyonlar 3.Bebeklik döneminin bening miyoklonik epilepsisi 4.Çocukluk çağı absans epilepsisi 5.Juvenil absans epilepsi 6.Juvenil miyoklonik epilepsi 7.Uyanmayla ortaya çıkan grand mal nöbetlerle giden epilepsi B.İdiyopatik, semptomatik veya her ikisi (yaşa göre sıralanmış) 1.West sendromu (infantil spazmlar) 2.Lennox-Gestaut Sendromu 3.Miyoklonik-astatik nöbetli epilepsi 4.Miyoklonik absanslı epilepsi C.Semptomatik 1.Nonspesifik nedenli-erken miyoklonik ensefalopati 2.Spesifik sendromlar-epileptik nöbetler pek çok hastalıkta ortaya çıkabilir; bu başlık altında, ilk belirtinin veya baskın özelliğin nöbetler olduğu hastalıklar bulunmaktadır.
“Tablo 2 2: ILAE’nin Epilepsi ve Epileptik Sendrom Sınıflaması-1989”-Bradley

(2008)'den (devam)**III.Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsiler**

A.Hem jeneralize hem fokal nöbetlerle giden

- 1.Neonatal nöbetler
- 2.Bebeklik döneminin ağır miyoklonik epilepsisi
- 3.Yavaş uyku sırasında sürekli diken dalgalarla giden epilepsi
- 4.Edinilmiş epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)

B.Jeneralize veya fokal özellikleri ayırt edilemeyenler

Uykuda gelen grand mal epilepsi

IV.Özel sendromlar

A.Durumla ilişkili nöbetler

- 1.Febril konvülsiyonlar
- 2.Stres, hormonlar, ilaçlar, alkol ve uyku deprivasyonu gibi

B.İzole, muhtemelen tetiklenmemiş epileptik olaylar

C.Spesifik nöbet tipleriyle karakterize epilepsiler

D.Çocukluk çağının kronik ilerleyici epilepsia parsialis continua'sı

Her iki sınıflamada da nöbetler ve epilepsi sendromları için parsiyel ve jeneralize kavramları ortaktır. Ancak 1989 sınıflaması ayrıca idyopatik ve semptomatik kavramlarını kullanarak etyolojik eksen hakkında da bilgi sağlamaktadır.

1981 ve 1989 sınıflamalarında ortak kavram olarak kullanılan parsiyel/ fokal ve jeneralize terimlerinin de zaman içinde eksiklikleri gözlenmiştir. Bunlar yanlış olarak bir hemisferdeki lokalize bir bozukluğa ya da tüm beyni etkileyen bir olaya bağlı olabileceği izlenimi veriyordu. Multifokal odaklar, bilateral simetrik odaklar, yaygın hemisferik anomaliler gibi bu iki durumdan birine tam uymayan tabloların gösterilmesi ile parsiyel ve jeneralize terimlerinin hala önemli olduğu, ancak bunların daha çok iktal

fenomenle ilgili olduğu, tüm nöbetlerin sadece bu iki gruba sokulmasının doğru olmadığı görüşü ortaya çıkmıştır (24).

1989 sınıflamasının yeterliliği ile ilgili ilk eleştiriler sınıflama bildirisinin kendi içinde dile getirilmiştir. Her sendromun tek bir etyoloji ve prognoza sahip bir hastalık olmayabileceği, birbirinden farklı tanımlanmış bazı sendromlar içinse ortak bir etyoloji saptanabileceği belirtilmiş, ayrıca epilepsinin seyri sırasında hastaların bir sendromdan diğerine (Örneğin West sendromundan Lennox Gestaut sendromuna) geçebileceğine de dikkat çekilmiştir. Daha sonra yapılan birçok araştırma ise bu kaygıları haklı çıkarmıştır (21). 1989 sınıflamasında lokalizasyonla ilişkili epilepsiler, önce tutulan beyin lobuna göre sınıflanmış, ardından temporal ve frontal lob epilepsileri daha sınırlı anatomik bölgeleri tutan alt sınıflamalara bölünmüştür. Ancak bu alt sınıflamanın başlıca invaziv EEG teknikleriyle yapılan incelemelere dayanması klinik kullanılabilirliğini sınırlandırmıştır (25, 26). Aynı zamanda bu sınıflamada etyolojik eksen üzerinde durulmuş olsada bütün beyin lezyonlarının ‘‘semptomatik’’ adı altında toplanmış olması önemli bir yetersizlik olarak görülmüştür. Travma, infeksiyon, damar hastalığı, kortikal yaklaşımları ve prognozları çok farklı olmasına rağmen nöbet başlangıç noktalarının aynı olması nedeniyle tek bir epileptik sendrom altında birleştirilmişlerdir.

Bu sınırlamalar dikkate alınarak epilepsilerin elektroklinik özellikleri veya nöbet başlangıcının varsayılan lokalizasyonuna göre değil, etyoloji ve patofizyolojiye göre sınıflanmasının daha uygun olabileceği önerilmiştir (27). Sonuç olarak, son yıllarda genetik, moleküler biyoloji, video-EEG ve nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgi birikimi ile bu sınıflamalar yetersiz kalmış, revizyona gidilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır (24, 28, 29). ILAE tarafından 2001 yılında epileptik nöbetleri ve epilepsileri içeren sınıflama önerisi ve iktal bulguları tanımlayıcı nöbet semiyolojisi sözlüğü yayınlanmıştır. Buna göre 5 eksenli yeni bir tanı şeması önerilmiştir (Tablo 2-3) (24).

Tablo 2-3:ILAE 2001 Sınıflama Önerisi (Tanı Şeması)**Eksen 1: İktal fenomenoloji**

Tanımlayıcı iktal terminoloji sözlüğünü kullanarak istenildiği kadar ayrıntılı tanımlanabilir.

Eksen 2: Nöbet tipi veya tipleri

Kabu edilmiş olan epilepsi nöbetleri listesinden bulunur. Uygun olduğu durumlarda beyindekilokalizasyon belirlenir ve refleks nöbetleri uyaran faktörler de burada belirtilmelidir.

Eksen 3: Sendrom

Her zaman mümkün olmayabileceğini bilerek, kabul edilmiş epilepsi sendromları listesinden sendromik tanı konulmasıdır. Bu liste halen gelişmekte olan bir listedir ve yeni bilgiler, üyelerden gelen öneriler doğrultusunda her zaman güncelleştirilecektir.

Eksen 4: Etiyoloji

Biliniyorsa spesifik etyolojinin belirtilmesidir. Epilepsi nöbetleri ve sendromları ile sıklıkla birlikte olan hastalıklar sınıflamasından yararlanılarak, mümkün olduğunca genetik defektlerin, semptomatik fokla epilepsilerde spesifik patolojilerin tanımlanmasına yöneliktir.

Eksen 5: Sakatlık

Gerektiğinde kullanılacak olan epileptik tablo nedeniyle ortaya çıkan sakatlık dercesidir.WHO ICIDH-2'den uyarlanan sakatlık sınıflamasından elde J.Engel edilebilir.

Epilepsia 2001 ;42(6): 796-803

Ancak bu sınıflama genel kabul görmemiş ve pratiğe geçirilememiştir. 2001 sınıflamasında kabul gören başlıca yenilikler kompleks parsiyel nöbet kavramı ile ilgilidir. Ayrıca parsiyel yerine fokal teriminin kullanılması, febril konvülsiyon yerine febril nöbet denmesi ve kriptojenik sözcüğü yerine olası semptomatik epilepsi tanımlaması getirilmiştir. Genetik bilgiler ışığında, önceki sınıflamalarda yer almayan Febril nöbet+jeneralize epilepsi (GEFS+;Generalised Epilepsy with Febrile seizure plus) gibi yeni sendromların eklendiği dikkati çekmiştir (21).

ILAE'nin Sınıflama Komisyonu'ndan ayrı olarak Lüders ve arkadaşları ILAE sınıflamasının, interiktal ve iktal EEG özelliklerinin katkısı olmadan kullanılmadığı, klinik-iktal semiyoloji ile interiktal ve/veya iktal EEG bulgularının da her zaman birebir karşılıklı olması gerektiği görüşünden yola çıkarak 1998 yılında Semiyolojik Nöbet Sınıflaması, 2005 ve 2008 yılında epilepsinin bir bütün olarak ele alındığı beş eksenli bir Epilepsi Sınıflama Şeması Önerisi yayınlamıştır. Bu sınıflamada tüm nöbetler beş grupta toplanmıştır. Semiyolojik sınıflama özellikle iktal nöbet semiyolojisine dayanmaktadır. Nöbet hasta ya da gözlemciler tarafından anlatılmış veya doğrudan video-monitörizasyon kayıtlarından incelenmiş olabilir. Hiçbir EEG bulgusu ya da test sonucu sınıflamayı etkilememektedir. Böylelikle semiyolojik nöbet sınıflaması nöbetlerin tanımlanması ile ilgili karışıklıkları en az düzeye indirmiş, aynı zamanda nöbetleri sistematik olarak tanımlama olanağı sağlamıştır. Dialeptik nöbet kavramıda bu grupça kullanıma sunulmuş ve izole bilinç kaybı ataklarını tanımladığı belirtilmiştir. Ancak tüm sınıflamalar halen tartışma ortamı yaratmaya devam etmektedir (Tablo 2-4) (20, 21, 30-33).

Tablo 2-4: Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (Lüders ve ark. 1998)

Tablo 2-4: Semiyolojik Nöbet Sınıflaması (Lüders ve ark. 1998)		
Aura -Somatosensoryel aura -İşitsel aura -Koku aurası -Görsel aura -Gustatuvar aura -Otonomik aura -Abdominal aura -Psşik aura		
*Otonom bulgulu nöbet		
*Dialeptik nöbet / Tipik dialeptik nöbet		
*Motor nöbet -Basit motor nöbet -Miyoklonik nöbet -Epileptik spazm -Tonik-klonik nöbet -Tonik nöbet -Klonik nöbet -Versif nöbet -Kompleks motor nöbet -Hiperomotor nöbet -Otomotor nöbet -Jelastik nöbet		
*Özel nöbetler -Atonik nöbet -Hipomotor nöbet -Negatif miyoklonik nöbet -Astatik nöbet -Akinetik nöbet -Afazik nöbet		
*Non-epileptik paroksizmal olaylar		

2006 ve 2010 yıllarında sınıflamalar yeniden güncellenmiştir. 2010 yılında yayınlanan son sınıflamada daha önce yayınlanmış sınıflamalardaki terim ve kavramlarda radikal değişiklikler yapılmış ve epileptik nöbetler, epilepsiler ve elektroklinik sendromlar yeniden sınıflandırılmıştır (Tablo 2-5) (20, 34).

Tablo 2-5: ILAE 2010 Nöbet Sınıflaması

‘Tablo 2-5: ILAE 2010 Nöbet Sınıflaması’-Nöroloji Temel Kitabı (2013)’den ’	
I.Jeneralize Nöbetler	
*Tonik klonik (herhangi bir kombinasyonda)	
*Absans	
Tipik	
Atipik	
Özel belirtili absans	
-Miyoklonik absans	
-Gözkapağı miyoklonisi	
*Miyoklonik	
Miyoklonik	
Miyoklonik atonik	
Miyoklonik tonik	
*Klonik	
*Tonik	
*Atonik	
II.Fokal nöbetler	
III.Bilinmeyen nöbetler	
*Epileptik spazmlar	

ILAE sınıflama komisyonu tarafından 2010 yılında tanımlanmış olan bu sınıflamada fokal nöbetleri sınıflaması basitleştirilmiş ve sadece bilinçteki bozulmanın derecesine göre tanımlama yapılmıştır (Tablo 2-6)(20).

Tablo 2-6: ILAE 2010 Fokal Nöbet Tanımlaması- *Nöroloji Temel Kitabı (2013)*'den

Tablo 2-6: Fokal Nöbetlerin Nöbet Sırasında Bilinçteki Bozulmanın Dercesine Göre Tanımlanması

Bilinç veya uyanıklıkta bozulma olmaksızın

*Gözlemlenebilir motot veya otonomik bileşenlerle birlikte. Bu tanım kabaca "basit parsiyel nöbet" kavramının karşılığıdır (fokal motor ve otonomik terimleri nöbet sırasındaki belirtilere göre kullanılır).

*Sadece subjektif duyusal veya psişik fenomenleri (duyumsamaları) içeren. Aura kavramının karşılığıdır; bu terim 2001 ILAE'nin iktal semiyoloji için betimleyici terminoloji sözlüğünde açıklanmıştır.

Bilinç veya uyanıklıkta bozulma ile birlikte. Bu tanım kabaca "kompleks parsiyel nöbet" teriminin karşılığıdır.

*Bilişimde bozulma (diskognitif) terimi 2001 betimleyici terminoloji sözlüğünde açıklanan kavram için önerilmiştir.

*Bilateral konvülsif nöbete dönüşen. (Tonik, klonik veya tonik ve klonik bileşenlerini içeren). Bu ifade sekonder jeneralize nöbet teriminin yerini almıştır).

Tablo 2-7: Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler (ILAE-2010)’- Nöroloji Temel Kitabı (2013)’den

Başlangıç yaşına göre sıralanmış Elketroklinik sendromlar	
Yenidoğan dönemi	
*İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi (BFNE) *Erken miyoklonik ensefalopati(EME) *Ohtahara sendromu	
Süt çocukluğu	
*Süt çocukluğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi *West sendromu *Süt çocukluğunun miyoklonik epilepsisi (MEI) *İyi huylu süt çocukluğu epilepsisi *Dravet sendromu *İlerleyici olmayan hastalıklardaki miyoklonik ensefalopati	
Çocukluk çağı	
*Febril nöbet artı (FS+) *Panayiotopoulus sendromu *Miyoklonik atonik (astatik) nöbetli epilepsi *Çocukluk çağının iyi huylu santrotemporal dikenli epilepsisi(BCECTS) *Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi(ADNFLE) *Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gestaut tipi) *Miyoklonik absanslı epilepsi *Lennox-Gestaut sendromu(LGS) *Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati (CSWS) *Landau-Kleffner sendromu *Çocukluk çağı absans epilepsisi	
Ergenlik çağı- Erişkinlik	
*Juvenil absanas epilepsi (JAE)	*İşitsel özellikleri olan otozomal dominant epilepsi
*Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)	*Diğer ailevi temporal lob epilepsileri
*Sadece jeneralize tonik klonik nöbetler olan epilepsi	
*Progresif miyoklonik epilepsi (PME)	
Yaşla ilişkisi daha az olan	
*Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler	*Refleks Epilepsiler
‘Tablo 2-7: Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsiler (ILAE-2010)’- Nöroloji	

Temel Kitabı (2013) 'den'' (Devam)

Karakteristik özellik kümeleri

- *Hipokampal sklerozlu mezyal temporal lob epilepsisi
- *Rasmussen sendromu
- *Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler
- *Hemikonvülziyon-hemipleji-epilepsi

Yukarıdaki tanısal kategorilerden herhangi birinen epilepsiler öncelikle bilinen yapısal ezyon veya metabolik bozukluğun olup olmamasına ve sonrasında nöbetin primer başlangıcına göre (fokal ve jeneralize)

Yapısal metabolik nedenlere bağlı epilepsiler

- *Kortikal gelişim anomalileri (hemimegalensefali-hetereotopiler)
- *Nörokütanöz sendromlar (Tuberoz skleroz, Sturge-Weber)
- *Tümör
- *İnfeksiyon
- *Travma
- *Anjioma
- *Perinatal hasarlanma
- *İnme ve diğerleri

Nedeni Bilinmeyen epilepsiler

Geleneksel olarak epilepsinin diğer formu olarak kabul edilmeyen epileptik nöbet durumları

- *Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri
- *Febril nöbetler

Tüm bu sınıflama çalışmaları, hastalık tanısının doğru olarak konmasının önemi ve klinisyenler arasındaki iletişim, epilepsi araştırmaları, antiepileptik tedavilerin gelişimi konusunda tüm dünyada ortak dil oluşturulması açısından kolaylık sağlamak amacıyla kaynaklanmaktadır. Yeni sınıflandırma, 2013 yılında halka açık yorumlar için sunulan taslak bir dökümandan kaynaklanmaktadır. Uluslararası epilepsi komisyonu tarafından çok sayıda olan geri bildirimler değerlendirilip revize edilerek, Yeni 2017 ILAE nöbet sınıflaması tanımlanmıştır.

2017 sınıflaması 3 önemli amaç üzerinde durmaktadır.

Primer amaç; Nöbet geçirdiği doğrulanmış,epilepsi tanısı konulmuş hastalarda nöbet tipini belirlemektir. Nöbet tipinin belirlenmesinden sonraki aşama fokal epilepsi, jeneralize epilepsi, jeneralize ve fokal epilepsileri birlikte içeren kombine epilepsi ve nedeni bilinmeyen epilepsiler olmak üzere epilepsi tipini belirlemektir.

Üçüncü aşama ise spesifik bir sendromun tanımlanabileceği hastalarda epilepsi sendrom tanısının yapılmasıdır.

Yeni sınıflandırma, tedavinin yönlendirilmesi düzenlenmesi açısından önemli olması nedeniyle her 3 aşamada etyolojik nedenin gözden geçirilmesi gerekliliğinin önemini vurgulamaktadır. Etiyoloji potansiyel terapötik sonuçları nedeniyle seçilen, yapısal etyolojiler, genetik etyolojiler, enfeksiyöz etyolojiler, metabolik etyolojiler, immün etyolojiler ve etyolojisi bilinmeyenler olmak üzere altı alt gruba ayrılmıştır.

Aynı zamanda gelişimsel ve epileptik ensefalopati gibi yeni terimler tanıtılmış, bening terimi, uygun olduğunda kullanılabilecek ilaca duyarlı, kendini sınırlayan terimleri ile yerdeğiştirmiştir (35).

2.2. TEDAVİYE DİRENÇLİ EPİLEPSİLER;

Epilepsi, hastaların yaşam kalitesini etkilemesi yanısıra, davranışsal, psikolojik, sosyal, finansal ve yasal konularda da kişilerin sınırlandırılmasına yol açması nedeniyle önemlidir. Bu nedenle antiepileptiklere bağlı oluşacak olan yan etkiyi minimal düzeyde tutmak, nöbetlerin tam kontrolünü sağlamak ve hastanın yaşam kalitesini arttırmayı hedeflemek tedavide önemlidir. Yeni tanı alan epilepsili hastaların büyük çoğunluğunda ilk AEİ ile nöbet kontrolü sağlanabilir (36, 37). Uygun doz ve sürede iki monoterapi ile nöbet kontrolü sağlanamaz ise kombine tedaviler denebilir. Nöbet tipi ve epilepsi sendromuna uygun olarak kullanılan ilk iki ilaçtan sonra kullanılan üçüncü bir ilacın nöbet kontrolüne katkısı ancak % 5-10 civarındadır (38, 39). Epilepsi tanısı ile izlenen, ilaç tedavisi uygulanan hastaların çoğunda antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine yanıt yüz güldürücü olmakla birlikte hastaların yaklaşık %30-40'ında AEİ tedavisi altında nöbetler devam etmektedir (3, 4).

Bugüne kadar dirençli epilepsi için farklı araştırmacı ve klinisyenler tarafından birçok tanımlama yapılmış ve çalışmalar arasındaki verileri karşılaştırma ve pratik

önerilerde bulunmayı kolaylaştırmak ve klinik kılavuzların geliştirilmesine yönelik rehberlik sağlamak adına ortak bir dil kullanma ihtiyacı meydana gelmiştir (40, 41).

Uluslararası Epilepsi Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE)'nin tedavi komisyonu, 2010 yılında hastalara yaklaşımı geliştirmek ve klinik çalışmaları desteklemek amacıyla ilaca dirençli epilepsi tanımı ile ilgili öneri getirmiştir. Bu gruba göre, ilaca yanıtli epilepsi, antiepileptik tedavi alırken tedavi öncesi en uzun nöbetsiz sürenin 3 katı kadar bir süreyle veya 12 ay süreyle nöbetsiz olması şeklinde tanımlanmış, nöbet tipine uygun seçilmiş olan ve tolere edilebilen en az iki antiepileptik ilacın monoterapi veya kombinasyon halinde uygun doz ve sürede kullanılmasına rağmen nöbetlerin devam ediyor olması ise ilaca dirençlilik olarak kabul edilmiştir (5).

İlaca dirençli epilepsi hastaları, eşlik eden önemli hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, sosyal damgalanma, azalmış yaşam kalitesi, epilepside ani beklenmeyen ölüm (SUDEP) dahil artmış mortalite riski ve son olarak azalmış yaşam beklentisi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (42). Bu nedenle yapılmış olan bu tanımlama, hızla gelişmekte olan tedavi seçeneklerine karşı, klinisyen ve araştırmacıların ortak bir dil oluşturması açısından yol gösterici olduğu gibi hastaların zaman kaybetmeden kapsamlı değerlendirilmek üzere epilepsi merkezlerine yönlendirilmesi ve alternatif tedavi yöntemlerinden yararlanabilmesi açısından imkan sağlamaktadır (4).

Epilepside medikal dirençliliğin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da, günümüzde başlıca multidrug transporter hipotezi ve ilaç-hedef hipotezi olmak üzere iki hipotez üzerinde durulmaktadır (1, 4, 43). Multidrug transporter hipotezine göre, tedaviye direnci olan hastaların kan beyin bariyerindeki endotel hücrelerinde multidrug rezistans 1 (MDR 1) geni ve p-glikoproteinlerinde (P-gp) saptanan artış medikal direnç gelişiminden sorumludur. Bu direnç genlerinin aşırı salınımı astroglialarda da görülmüş olup, ikinci bir bariyer yaratarak antiepileptiklerin beyne geçişinin engellendiği ifade edilmektedir. İlaç-hedef hipotezi ise, karbamazepinin hipokampal nöronlardaki voltaj bağımlı Na⁺ kanallarına etkisi ile ilgili çalışmalara dayandırılmıştır. Bu hipoteze göre, intrinsik veya kazanılmış beyin-hedef duyarlılığı söz konusudur. İlaç hedeflerindeki genetik veya edinsel değişiklikler onları AEİ'lara karşı daha az duyarlı hale getirir. Yapılan çalışmalarda, klinik olarak karbamazepine

yanıt vermeyen rezektif cerrahi geçiren hastalarda beyin dokusunda karbamazepine duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir (44-46).

2.2.1. Tedaviye Dirençli Epilepsi Hastalarının Değerlendirilmesi

Tedaviye dirençli epilepsilerin değerlendirilmesinde ilk aşama hastalığın doğrulanmasıdır. Dirençli epilepsi tanısı ile ileri merkezlere yönlendirilen hastaların % 30'unda epilepsi olmadığı gösterilmiştir. Antiepileptik tedavinin yetersizliğine karar verirken ilk olarak psödodirenci dışlamak tanı ve tedavinin doğruluğunu gözden geçirmek önemlidir. Epilepsi ile karışabilecek hareket bozuklukları, migren, senkop, parasomni, geçici iskemik atak, psikojen nöbetler gibi paroksizmal semptomlarla yada bilinç değişiklikleri ile seyreden diğer durumlar mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nöbet tipine uygun olmayan ilaç kullanımı, ilaç kullanımının yetersiz doz ve sürede olması, hastanın tedaviye yan etkiler başta olmak üzere birçok nedenle uyum göstermiyor olması ve düzensiz yaşam koşulları da tedaviye dirençli hastalarda dikkatlice incelenmesi gereken konulardır (1, 4, 36).

Nöbet kontrolünde başarısızlıkla ilgili başlıca faktörler; Nöbetlerin erken yaşlarda yaşamın ilk yıllarında başlaması, tedavi öncesi nöbet sayısının fazla olması, nöbet sıklığının fazla olması, febril konvulziyon ya da status öyküsü, birden çok nöbet tipinin bir arada görülmesi, epilepsi sendromunun tipi, yapısal ve gelişimsel beyin lezyonlarının saptanması, önemli elektroensefalografi (EEG) bulgularının ve multifokal odakların saptanması, eşlik eden nörolojik ve kognitif değişikliklerin varlığıdır (46). Ayrıca nöbet kontrolündeki başarısızlığın diğer önemli nedeni ise nöbet tipi olup, fokal nöbetleri olan hastalarda tedaviye direnç oranı daha yüksektir. Bu nedenle dirençli epilepsi hastalarının değerlendirilmesi ve takibinde uygun ilaç kullanımı için nöbet tipi ve sendrom sınıflaması önemlidir. Epilepsi sendromlarının veya nöbet tipi sınıflamalarının doğru yapılması tanı ve tedavide ortaya çıkabilecek hataları önleyebilir.

Dikkatli alınan bir anamnez ve nörolojik muayene nöbet başlangıcının lokalizasyonu için gereklidir. Ayrıca EEG ve uzun süreli yapılan video-EEG görüntülemesinde klinik nöbet özellikleri, nöbetin başladığı bölgenin lokalizasyonu ve lateralizasyonu, nöbet tipinin ve epileptik sendromların sınıflandırılması ve ayırıcı tanı açısından çok önemli katkı sağlar.

Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında var olan yapısal lezyonların ortaya konmasında kraniyal Manyetik Rezonans (MR), bilgisayarlı beyin tomografi (BT), saptanan yada saptanmayan epileptik odağın fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olmak için Positron Emisyon Tomografisi (PET), Single Foton Emisyon Tomografisi (SPECT) ve Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS)'yi içeren nörogörüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır.

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, fonksiyonel hasar alanını ve yapılan tekniğe göre, iktal başlangıç bölgesini belirlemede yardımcıdır. İnteriktal PET ile saptanan hipometabolizma, temporal lob epilepsilerinde bölgeseldir. Hipometabolizma dağılımının, son nöbetin yayılımının genişliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Meziyal temporal skleroz (MTS) için interiktal SPECT'nin PET'e göre duyarlılığı daha azdır. İktal SPECT'in ise lokalizasyon değeri yüksektir. Fonksiyonel MRG (fMRI), fokal epilepsilerde lokalize perfüzyon bozukluklarını gösterebilir. Dil fonksiyonlarının lokalize ve lateralize edilmesinde, ameliyat öncesi motor ve duysal alanların saptanmasında kullanılır. MR Spektroskopide ise MTS'u olan hastaların yaklaşık %90'ında NAA/Cr oranında ipsilateral azalma görülür ve EEG'deki nöbet başlangıcının tarafı ve bellek bozukluğu ile ilişkilidir (4, 47-50).

Serebral arteriografi fokal epilepsili hastalarda vasküler malformasyonlar veya intrakranyal anevrizmadan şüphelenildiğine yapılır ve epilepsi cerrahisi öncesi dil ve hafızanın değerlendirilmesi için kullanılan intrakarotis amobarbital (WADA) testi ile kombine kullanılır (1).

2.2.2. Dirençli Epilepsi Hastalarında Cerrahi Tedavi

Bilişsel ve psikiyatrik komorbiditeler ve ani ölüm gibi epilepsinin risklerini ve sonuçlarını azaltmak için nöbet kontrolünü sağlamak çok önemlidir. Epilepsi cerrahisi, dirençli epilepsi hastalarında yaşam kalitesini yükseltmek için sık uygulanan bir tedavi yöntemidir. Epilepsi cerrahisinde amaç, nöbetleri ortadan kaldırmak veya sıklığını azaltmak, nörolojik morbiditeyi engellemek, antiepileptik ilaçların toksik yan etkilerini önlemek ve böylece yaşam kalitesini yükseltmektir. Dirençli epilepsi tanısının konulması, hastalara erken dönemde epilepsi cerrahisi açısından değerlendirilme fırsatı sunacaktır. Prognoz ise epilepsi sendromu, etyoloji ve altta yatan hastalıklara ve müdahalenin küratif yada palyatif olmasına bağlı olarak değişmektedir (46, 51).

2.2.2.1. Epilepsi Cerrahisi Öncesi Hastaların Değerlendirilmesi

Bir hastanın cerrahi öncesi değerlendirilmesi basamaklı bir yaklaşım gerektirir. Amaç, kortikal nöbet başlangıç bölgesini tespit etmektir ve cerrahi rezeksiyondan etkilenebilecek olan beyin bölgesinin fonksiyonel haritalamasını belirlemektir. Bu nedenle hedef, epileptik nöbetlerin oluşumu için gereken serebral kortikal alanı yani epileptojenik alanı tespit etmektir (23). Bunun için altı ayrı bölgenin tanımlanması önemlidir.

1. Semptomatik alan; Epileptiform deşarjlarla uyarıldığında iktal semptomları ortaya çıkaran kortikal bölgedir. Semptomlar nöbetlerin lateralizasyon ve lokalizasyonuna yardımcı olur ve iktal semptomlar nöbet yayılım bölgelerini yansıtabilir.

2. İrritatif alan; İnteriktal elektrografik deşarjları oluşturan bölgedir. EEG, Magnetensefalografi (MEG) veya fonksiyonel MRG ile tespit edilebilir.

3. Nöbet başlangıç alanı; Nöbetlerin başladığı kortikal alandır. Skalp EEG ve iktal SPECT yardımcıdır. Eğer nöbet başlangıç alanı ile epileptojenik lezyon alanı çakışırsa cerrahi rezeksiyon ile elde edilen nöbet kontrol başarısı yüksektir.

4. Epileptojenik lezyon alanı; Nöbete neden olan yapısal anormalliktir. Yüksek rezolüsyonlu MRG ile saptanır. Var olan lezyonun nöbetleri tetikleyip tetiklemediğini ortaya koymak için sıklıkla invazif monitörizasyona ihtiyaç vardır.

5. Fonksiyonel defisit alanı; İnteriktal dönemde fonksiyonel açıdan anormal olan serebral kortikal bölgedir. Klinik olarak, bu bölge nörolojik ve nöropsikolojik muayenede semptomatik etkilenme ile saptanır. EEG, interiktal PET ve SPECT de yardımcıdır.

6. Elegan korteks; Dil, hafıza, görme ve somatosensöryel alanlar gibi kritik fonksiyonları olan serebral korteks alanlarıdır. Nöbet başlangıç bölgesinin böyle bir alan içerisinde olması ve cerrahi sırasında çıkartılması kabul edilemeyecek hasara neden olur. Bu nedenle saptanması önemlidir ve saptanmasında kortikal elektrotlarla elektriksel uyarı, uyarılmış potansiyeller, MEG ve f MRG ve ek olarak WADA testi yardımcıdır (52).

Cerrahi öncesi değerlendirilmede kullanılacak olan testler hastaya özel seçilmelidir. Preoperatif incelemeler invazif olmayan ve invazif olmak üzere iki

aşamalıdır. İnvazif olmayan metodlardan video EEG monitörizasyon, MRG ve nöropsikolojik değerlendirme her hastaya uygulanmaktadır. Bunun yanı sıra PET, SPECT, fonksiyonel MRG, MR spektroskopisi, magnetoensefalografi ve Wada testi (ne dediğinizi anlamadım?)diğer invazif olmayan metodlardan olup gerek görülürse yapılan incelemelerdendir. Değerlendirmeye non invazif yöntemlerle başlanır. Rezektif cerrahi planlanan hastalarda eğer noninvasif yöntemlerle epileptojenik alanın lateralizasyon ve lokalizasyonu hakkında yeterli bilgi sağlanamamışsa subdural strip ve grid elektrotlar, derin elektrotlar, kortikal stimülasyon ve haritalama gibi invazif kortikal kayıtlamalar planlanır (23).

Epilepsi cerrahisinden en çok yararlanacağı düşünülen hasta grubu, meziyal temporal lob epilepsisi ve manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) iyi sınırlı, potansiyel olarak epileptojenik lezyon saptanan hastalardır. Epilepsi cerrahisinin mutlak ve görece kontrendikasyonları vardır İdiyopatik jeneralize epilepsisi olan ve yaşam kalitesini bozmayan minor nöbeti olan hastalarda epilepsi cerrahisi uygulanmaz.

Göreceli kontrendikasyonlar ise çok katı kurallar olmayıp hastaya göre değerlendirilir.

-İlerleyici sistemik hastalığı veya ciddi medikal problemi olan hastalarda,

-Kooperasyonu kısıtlı olan, mental retardasyonu olan veya aktif psikiyatrik hastalığı olan kişilerde,

-Temporal lobektomi yapılacak kişilerde WADA (Intrakarotid amobarbital) testinde karşı taraf temporal lobda bellek fonksiyonunun bozuk olan kişilerde, cerrahi sonrası amnestik sendromn ortaya çıkabileceğinden göreceli olarak kontrendike kabul edilmiştir. Deneyimler, cerrahinin her yaşta düşünülebileceğini göstermektedir (1).

Cerrahi öncesi hastaların incelenmesi, her hasta için uygun cerrahi yaklaşımın belirlenmesi, kontrendikasyon varsa ortaya çıkarılması bir ekip işidir ve multidisipliner bir yaklaşım ile sistematik olarak ele alınmasını gerektirir ve özelleşmiş merkezler tarafından uygulanması gereklidir.

Epilepsi cerrahisi endikasyonları arasında;

-Tekrarlayan nöbetlere bağlı travma,

-Aura olmaması, nöbetlerin uzun ve sık olması, postiktal dönemin uzun sürmesi,

- Yüksek doz politerapi kullanımı ve buna bağlı yan etkilerin olması,
- Epilepsi hastalarında ani beklenmeyen ölüm riskinin (''sudden unexpected death in epilepsy''-SUDEP) artmış olması,
- Psikiyatrik olarak depresyon riskinin artması, progresif anatomik ve fonksiyonel değişiklikler,
- Yaşam kalitesinin belirgin azalması ve buna bağlı sosyal kayıplar (iş kaybı, boşanma vb.) sayılabilir (53).

2.2.2.2. Cerrahi Yöntemler;

Fokal veya multifokal epilepsili hastalarda yaygın olarak kullanılan fokal rezeksiyon, korpus kallozotomi ve hemisferektomi olmak üzere 3 tip cerrahi yöntem vardır. Bu yöntemler İdiopatik jeneralize epilepsilerde uygulanmamaktadır.

Fokal Rezektif Cerrahi; Kalıcı bir nörolojik defisite neden olmadan epileptojenik odağı içeren beyin bölgelerinin rezeksiyonudur.

-Temporal Lobektomi;

Anterior temporal lobektomi (ATL) en sık yapılan ve en başarılı sonuçlar alınan epilepsi cerrahisi yöntemi olup nöbet kontrolü hastaların %70'inde tamamen sağlanır. % 20-25 hastada nöbetlerde önemli bir iyileşme sağlanır, %10-15 hastada ise auralar devam edebilir, % 10-15 hastada ise önemli bir değişiklik olmaz. Sonuç olarak hastaların % 85'inde nöbet kontrolünde önemli bir düzelme gözlenir. Aynı zamanda cerrahi sonrası dönemde hastaların kullandıkları ilaç sayısı azaldığı gibi % 10-20 hastanın ilaçları tam olarak kesilebilmektedir. Bazı merkezler mezial temporal başlangıçlı olduğu kesinleştirilmiş hastalarda selektif amigdalahipokampektomiye tercih eder. ATL ile %2 civarında afazi, hemiparezi veya hemianopsi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Posterior temporal rezeksiyonlardan sonra da superior kuadrantanopsi sık görülür ancak etkilenen hastalar genellikle defisitlerinin farkında değildir ve okuma gibi işlevlerini sürdürebildikleri gibi günlük yaşam aktivitelerinde de etkilenmeye yol açmaz (1, 54).

-Frontal Lobektomi;

İkinci sıklıkla tercih edilen frontal lobektominin başarısı temporal lobektomiye göre daha düşüktür. Hastaların %30-50'sinde nöbet kontrolü tam olarak sağlanabilir, %

20-40 hastada belirgin iyileşme gözlenirken % 25-35'inde ise önemli bir değişiklik olmaz. Yapısal lezyonlara bağlı olan nöbetlerde başarı şansı daha yüksek olup, majör komplikasyon oranı ise % 2-4 olarak bildirilmiştir. Frontal lobun çok geniş olması, bir bölgeden kalkan deşarjların hızlıca komşu alanlara yayılıyor olması ve daha çok derin yapılardan kaynaklanması nedeniyle elektriksek aktivite kaydının zor yapılması bakımından lokalizasyon ve lateralizasyonun yapılmasında güçlükler yaşanır. Değişik frontal lob alanlarına ait farklı iktal davranış örneklerinin belirtilmesine rağmen sadece primer motor ve suplementar motor alan (SMA) nöbetlerine ait belirtiler net olarak tanımlanabilmektedir. Prefrontal alanda geniş rezeksiyon yapılabilmesine rağmen, SMA rezeksiyonları oldukça sınırlı bir alan için uygulanmaktadır (53, 55).

Parietal ve Oksipital Lobektomiler;

Parietal ve oksipital lobektomiler, genellikle yapısal lezyonu olan hastalara uygulanır ve cerrahi sonuçlardaki başarı oranı düşüktür.

Korpus Kallozotomi;

Tedaviye dirençli, birbirinden bağımsız ve multifokal ya da bilateral odakları olan hastalarda yada cerrahi girişim yapılamayan hastalarda tercih edilir. Korpus kallozotomi ile iki hemisfer birbirinden ayrılır. Vakaların çoğunda korpus kallozumun 2/3 anterior kısmının kesilmesiyle nöbet sıklığında önemli derecede azalma görülmektedir. Özellikle atonik, tonik, tonik-klonik nöbetlerde tercih edilir. Kortikal rezeksiyonlara göre daha fazla komplikasyon meydana gelmekte olup, Dikkat azalması, saldırganlığın artması, lisan bozuklukları, non dominant bacakta ortaya çıkan zaaf ve apraksiye neden olarak günlük yaşam kalitesinde etkilemektedir (1).

Hemisferektomi;

Epileptik atakların ağır seyrettiği vakalarda, deşarjların hemisfer boyunca yayıldığı ve karşı hemisferi etkilediği durumlarda endikasyon koyulur. Konjenital hemipleji, kronik ensefalit ve Sturge Weber sendromunun bazı formlarında yani genellikle cerrahi öncesi ağır defisiti olan hastalarda uygulanmaktadır. İşlem sonrası mutlaka fizik tedaviye gerek duyulur. Tam ve fonksiyonel hemisferektomi olarak iki şekilde uygulanmaktadır. Tam rezeksiyonda süperfisyel hemosdiderozis nedeniyle ölümcül komplikasyonlar oluşmakta, bu nedenle günümüzde fonksiyonel hemisferektomi tercih edilmektedir. Bu işlem anatomik olarak subtotal bir

rezeksiyondur ve frontal ve temporal lobların çıkarılması ve kalan kortikal dokunun fonksiyonel diskonneksiyonunu içerir. Hastaların % 75'inden fazlasında tam veya tama yakın nöbet kontrolü sağlanmaktadır (56).

Multipl Subpial Transeksiyon ve Parsiyel Hemisferektomi;

Subpial transeksiyon ilk kez 1989'da Morrel vae arkadaşları tarafından tanımlanmış, fonksiyonel kolonların bütünlüğünü sağlamak amacıyla, 5 mm aralıklarla vertikal liflerin korunarak horizontal liflerin kesilmesi esasına dayanır. Bu sayede duysal, motor ve lisan gibi önemli fonksiyonu olan kortikal alanlardan başlayan nöbetlerin sıklığı önlenerek nöbet kontrolünün sağlanması amaçlanır. Cerrahi sonrası ciddi bir sekele yol açmadığı bildirilmektedir. Prosedür henüz standardize olmamıştır ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

2.2.3. Dirençli Epilepsi Hastalarında Stimülasyon Yöntemleri

Vagal Sinir Stimulasyonu (VNS);

Günümüzde VNS, dirençli epilepsisi olan ancak cerrahiye uygun olmayan hastalarda tercih edilebilecek tedavi yöntemlerinden biridir. Bu teknikte amaç, boyunda sol vagal sinire verilen aralıklı elektrik stimülasyonu ile nöbet sıklığı ve şiddetini azaltmaktır. 1997 yılında klinik onay alarak kullanıma giren bu yöntemde kullanılan alet kardiyak "pacemaker" a benzer yapıda, 2 inç çapında, yarım inç kalınlığında küçük bir disk şeklinde olup, elektrik güç sağlayan, göğsün sol tarafına yerleştirilen ve pille çalışan bir jeneratördür (6, 57).

Nervus Vagus aferent lifleri ile nükleus solitarius'ta sinaps yaparak hipotalamus, talamus, insular bölgelerde, kortikal ve subkortikal dağılım göstermektedir. Bu anatomik dağılım nedeniyle de VNS'nin kortikal aktivitede değişikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir. Etki mekanizması açık olmamakla birlikte birçok hipotez mevcuttur. Yapılan EEG çalışmalarında VNS ile EEG'de desenkronizasyon oluşturulabilmiş, ve senkronize epileptik dalgaları baskılayabileceği ve antiepileptik etki oluşturabileceği düşünülmüştür. Fokal ve jeneralize nöbetlerde hipersenkronizasyonu önlediği, beyin omurilik sıvısında (BOS) inhibitör nörotransmitter olan Gama amino butirik asit (GABA)'in salınımını arttırdığı

bildirilmiştir. Ayrıca serebellum, talamus, insula, frontal lobların bölgesel kan akımını artırırken, amigdala, hipokampus ve singulat girustaki akımı azaltmaktadır (53, 58, 59).

Etkinin başlaması için gereken ortalama süre 3 aydır. Dezavantajlarından biri hastaların her 5 dakikada bir 30 sn süren uyarıları yani ‘‘on ‘‘ dönemini hissetmesidir. Bu durumda jeneratör programlanarak doz azaltılması yapılır. Nadiren jeneratör ilk çalıştırıldığında 10-20 saniye süreli kalp durması izlenebilir.

Yan etkileri; Lokal enfeksiyon, seste kalınlaşma, stimülasyon dönemlerinde uyarıyı hissetme, öksürme, boğaz ağrısı, boğazda parestezi ve vokal kord parezsidir. Mobil telefon, havaalanı metal dedektörleri, mikrodalgalarından etkilenmez. Kardiyak pili olan hastalarda da güvenle kullanılabilir. Yan etkileri tolere edilebilir olmasına rağmen yüksek maliyet ve cerrahi uygulama gerektirmesi dezavantaj oluşturmaktadır.

VNS uygulanacak hastalar en az 3 AEİ ile nöbetleri kontrol altına alınamayan, fokal bazen de jeneralize nöbetleri olan ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda tercih edilmektedir, hastalar bu tedavi ile birlikte AEİ tedavisini alacaklarını, tam nöbetsizlik sağlayamayabileceğini ve doktor takiplerinin devam edeceğini bilmelidirler. Yapılan çalışmalara göre, VNS uygulanan hastalarda azalma %30 ile %70 oranında değişen sıklıklarda bildirilmiş, yüksek stimülasyon uygulanan hastalarda ve takip süresinin uzun olduğu hastalarda nöbet azalma oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (7, 8)

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS);

DBS’nun kullanımını başlatan endikasyonlardan biri de epilepsidir. Epileptik odakların araştırılmasında ve tanınmasında stereotaktik elektrot implantasyonları kayıt ve aralıklı stimülasyon için kullanılmıştır. Aslında ilk insan stereotaktik aparatı 1947’de Jean Talairach tarafından dizayn edilmiştir. Medial temporal yapılara elektrot implantasyonuna tam olarak izin veren double grid sistemiyle epilepsi hastalarında kayıtlamaya ve stimülasyona yardımcı olmuştur. Epilepside kronik stimülasyon tedavisi serebellar olduğu kadar talamik ve diğer beyin yapılarında da tanımlanmıştır. İlk DBS hedeflerinden birisi talamusun anterior çekirdeğidir (60, 61). Son yıllarda bu hedef yeniden ortaya çıkmış ve DBS’in epilepside kullanımının yararları çok merkezli, randomize kontrollü kör çalışmalar ile gösterilmiştir. Rosenow ve ark. Cooper’ın 1979’da dirençli kompleks parsiyel nöbetleri olan hastalarda DBS elektrotlarını talamusun anterior çekirdeğine implante ettiğini söylemişlerdir (61, 62). Başlangıçtaki 6 hastanın 5’inde 3,5 volt ve 60-70 Hz ile stimülasyonu sonucu nöbet frekansında % 60

azalma gösterilmiştir. Velasco ve ark. 1987’de epilepside median talamik nükleus çekirdek DBS sonuçlarını yayınlamışlardır (63). Bu tarihi yazılı gerçekler DBS’nun bugünün epilepsi tedavisinde yeni bir yaklaşım olduğu söylemleriyle çelişmektedir. Çünkü DBS kullanılmaya başladığı yıllardan beri epilepside tedavi hedefleri arasında yer almıştır (64).

2.2.4. Dirençli Epilepsi Hastalarında Ketojenik Diyet;

Ketojenik Diyet;

Ketojenik diyet 15 yaş altında tedaviye dirençli epilepsi hastalarında oldukça başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Düşük karbonhidrat, yüksek yağ alımı ile oluşturulan ketozis ve asidoz antikonvülzan etki sağlamaktadır. Günlük 1g/kg protein alımı kalori gereksinimi için yeterlidir. Yapılan çalışmalarda bu diyetle ilaca direnci olan çocukların % 38’inde bu diyetle nöbetlerde % 50 azalma ve % 29’unda ise tam nöbet kontrolü sağlanmıştır (1).

Sonuç olarak; epilepsi hastaların günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan, davranışsal, fizyolojik, yasal ve ekonomik yönden bağımlılığa neden olan bir hastalıktır. Tedaviye direnç gelişimi ile var olan bu bağımlılık artmaktadır. Erken dönemde tanınıp tedavi edilmesi ile uzun süren dirençli nöbetler sonucu meydana gelen psikososyal uyum bozukluğu, artmış SUDEP riskini, gelişim geriliği ve sekonder epileptogenez gelişme riskini azaltacak hastaların yaşam kalitelerini düzeltecektir. Bu hastalarda varolan tedavi yöntemlerinin erken uygulanmaya çalışılması dışında alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi de önemlidir.

2.3. TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON

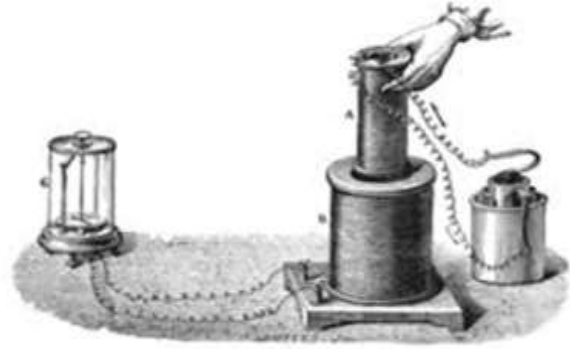
Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS); invaziv olma derecesi düşük olan ve genellikle iyi tolere edilen bir kortikal stimülasyon metodudur. Ekstrakraniyal manyetik alanda güçlü fluktuasyonlarla küçük intrakraniyal elektrik akımlarının oluşturulduğu elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanır (10, 11).

Transkranyal Elektriksel Stimülasyon (TES) 1980 yılında yayınlanmış ve hızlıca motor yollarla ilgili çalışmaların yapıldığı basit bir teknikten gelişerek, sinir bilim alanında araştırma, tanı ve tedavi amaçlı çok farklı uygulamaları içeren kullanımlarıyla modern bir teknoloji haline gelmiştir (13, 14).

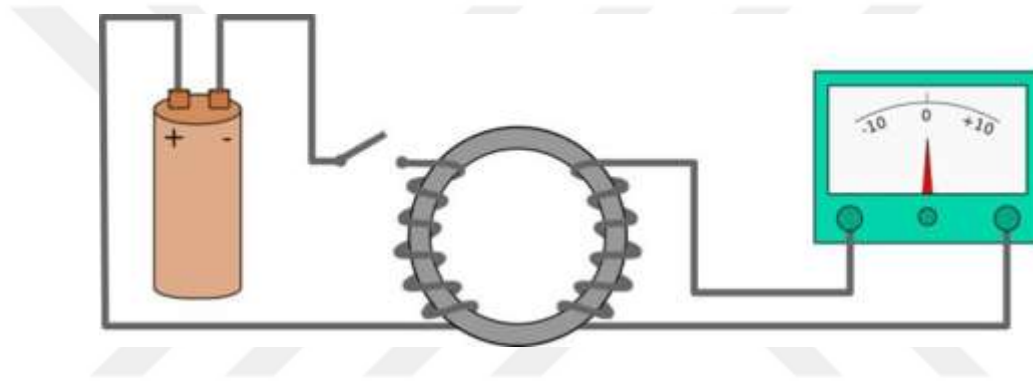
TES'un aksine insan motor korteksinin aktivasyonu ve santral motor yolların bütünlüğünün değerlendirilmesinde ağrısız, güvenli ve invaziv olma özelliği düşük olan günümüzde kullanılan TMS metodu ise ilk kez 1985 yılında Anthony Barker (Sheffield Üniversitesi) tarafından tanıtılmıştır (10).

2.3.1. Kortikal Stimülasyon ve Tarihçe

Transkraniyal manyetik stimülasyon, 1838 yılında Michael Faraday tarafından keşfedilmiş olan elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanmaktadır. Elektromanyetik indüksiyon değişen bir manyetik alana yerleştirilen bir iletkenin, iletken boyunca bir elektrik akım üretmesi esasına dayanır. Faraday hareket eden ya da zaman içinde değişen manyetik alanlar kullanarak iletken bir cisim içinde akım oluşturmuş, aynı zamanda yaptığı deneylerle akımların yalnızca değişen manyetik alanlarla indüklendiğini, statik alanların etkisinin olmadığını göstermiştir (10) (Şekil 2.1), (Şekil 2.2) (65, 66).



Şekil 2-1: Michael Faraday (65)



Şekil 2-2: Faraday Deneyi (66)

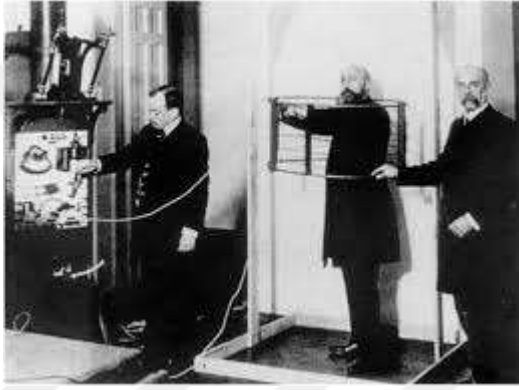
Motor korteksin kontrlateral beden yarısı ile ilişkisi ilk kez 1851 yılında Turck tarafından hemiplejik bir hastada yaptığı çalışma ile belirtilmiştir. 1870’de Fritsch ve Hitzig köpeklerde, 1875’te Ferrier maymunlarda motor korteksi anodal elektrik akımlarla uyatarak kontrlateral motor korteksi ile ilişkiyi ve somatotopik lokalizasyonu göstermiştir. Daha sonraki yıllarda Horsley, Grünbaum ve Sherrington presantral motor kortekste somatotopik düzeni maymun korteksi üzerindeki çalışmalar ile daha ayrıntılı bir şekilde açıklamışlardır.

1874’de Dr. Bartholow kansere bağlı kafa derisi ve kraniumu erozyona uğramış, serebral korteksi açıkta kalmış bir hastanın beynini faradik stimülasyon ile uyarmış kontrlateral kol ve bacakta hareket ve başın o tarafa döndüğünü rapor etmiştir. Bu insandaki ilk kortikal stimülasyon gözlemidir.

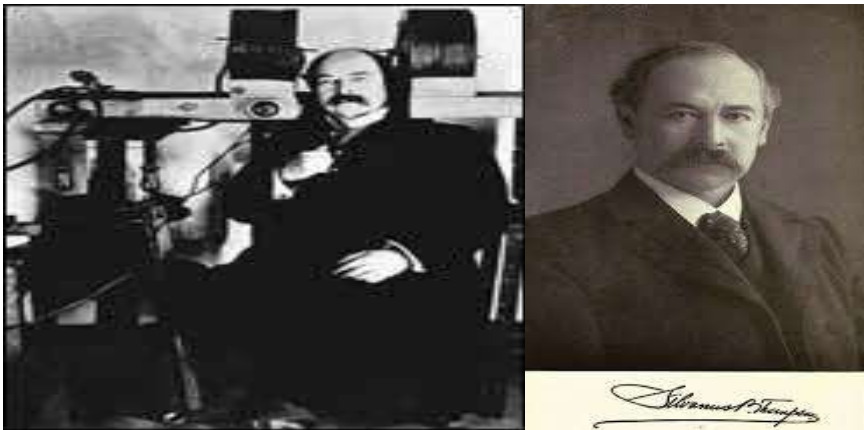
Hughling Jackson 1875 yılında epileptik hastalardaki gözlemlerine dayanarak beyinde motor kortekste somatotopik kortikal lokalizasyonun varlığını bildirmiş ve

intrensek nöronal boşalımilar ile tüm vücut yarısında topografik sıralı epileptik kasılmaların oluştuğunu gözlemlemiştir. Klasik nöroloji literatüründe ‘Jacksonian March’ olarak bilinmektedir.

1896’da d’Arsonval, daha sonra Thompson (1910), Dunlop (1911), Magnusson ve Stevens (1914) insan kafatasında manyetik alan yaratılması ile Phosphen (Fosfen) denilen ışık patlamaları şeklinde vizüel algılama yaratmış, bunların retinanın uyarılması ile ortaya çıktığını belirtmiş, ve ‘‘magnetofosfen’’ olarak adlandırmışlardır (Şekil 2-3), Şekil 2-4) (67, 68).



Şekil 2-3: Arsanne D’arsonval, 1896 (64)



Şekil 2-4: Sylvanus Thompson, 1910 (65)

1937'den itibaren Penfield ve arkadaşları beyin operasyonları sırasında açık korteksi uyarmış ve sensorimotor kortikal uyarımlarla elde edilen gözlemlerini bildirerek, motor homonkulus da denilen somatotopik organizasyonu net olarak tanımlamışlardır. 1975'te Miller-Brown ve arkadaşları tarafından yapılan beyin operasyonları sırasında, motor korteksin elektriksel uyarımıyla kontrlateral el kasından kas aksiyon potansiyeli yazdırılarak, ilk motor uyarılmış potansiyel (MUP) kaydı yapılmıştır (69).

Klinik kullanımda ve bugünkü gerçek anlamda ilk transkraniyal kortikal stimülasyon ve MEP kayıtlarını, 1980 yılında Merton ve Morton uygulamıştır. Anodal stimülasyon ile saçlı deriden yüksek voltajlı elektrik uyarım sonucu, uyarımın yapıldığı hemisferin kontrlateralinde kol ve el kaslarından EMG ve MEP elde etmiş, istemli kası ile bu MEP'lerin daha düşük uyarım şiddetinde ve maksimal boyutlarda olabileceğini göstermişlerdir (70). Korteksin saçlı deriden elektriksel stimülasyonu klinik nörofizyolojide motor korteks, piramidal yollar, inen traktusların fizyolojisi ile ilgili yeni bir alan açmış, ancak saçlı deride eş zamanlı ağrı liflerini de uyarması ve buna bağlı olarak ağrılı bir işlem olması nedeniyle kullanımı giderek sınırlanmıştır. TES'un başlıca kullanıldığı alan spinal kord monitörizasyonudur.

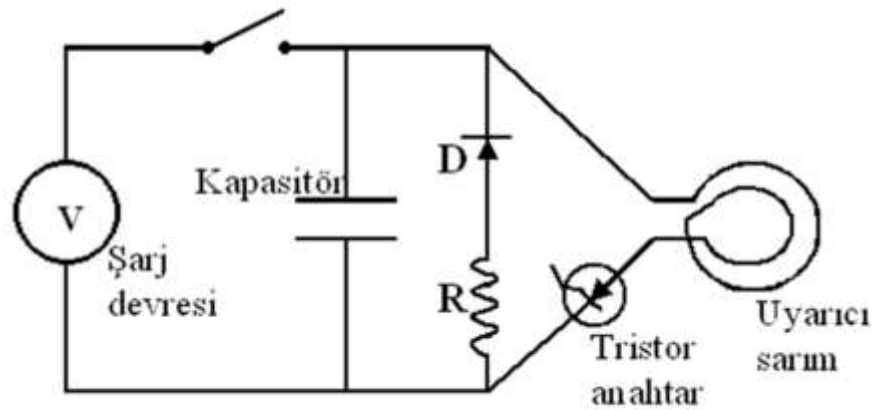
1985 yılında Barker ve arkadaşları beyinde akımı odaklamak ve motor korteks fonksiyonlarını module etmek amacıyla elektromanyetik indüksiyon prensiplerini kullanarak transkraniyal manyetik stimülasyon tekniğini geliştirmişlerdir (71). Tek bir pulse haline getirilmiş manyetik alan uyarısını coil (halka) şeklinde bir elektrot aracılığı ile saçlı deriye vermiş ve ekstremitelerden kaslarından motor uyandırılmış potansiyeller (MEP) elde etmişlerdir. Böylece TMS kortikal fizyolojinin araştırılması için bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Manyetik stimülasyonla ilgili ilk ayrıntılı çalışma 1987 yılında Barker ve arkadaşları tarafından multipl skleroz ve motor nöron hastalığı olanlarda yapılmıştır (72) (Şekil 2-5)(73).



Şekil 2-5: R. Jalinous, IL Freeston, Anthony Barker, 1985 (70)

2.3.2. Transkraniyal Manyetik Stimulasyon'da Nörofizyolojik Temeller;

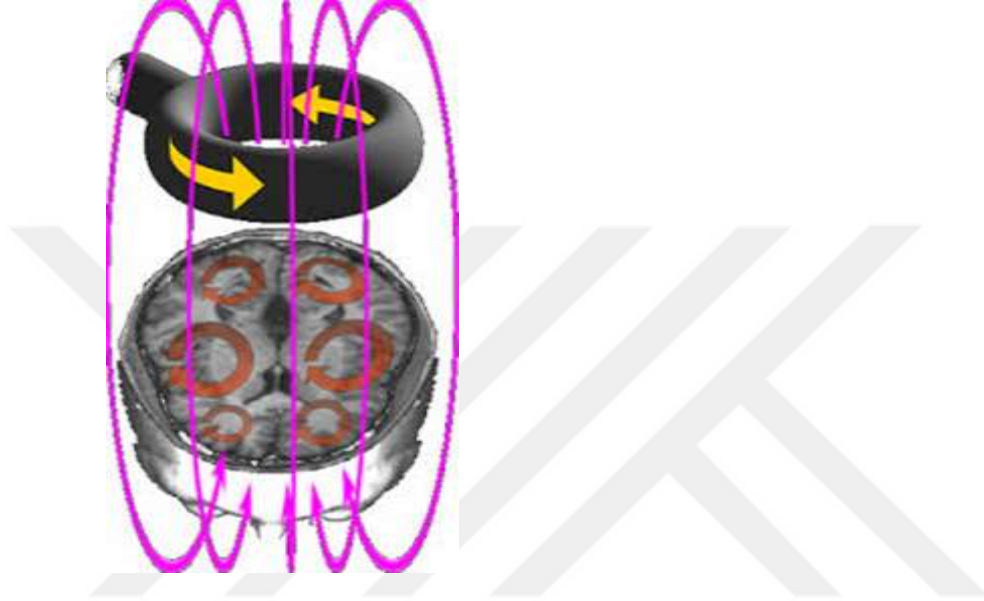
Manyetik stimülasyonda, manyetik uyarımın kendisi nöral dokuyu direk olarak uyarmaz. Manyetik stimülatör iki ana yapıdan oluşur. Birincisi koil (halka şeklinde tel bobin), diğeri ise enerji jeneratörüdür. Stimülatör halkanın uyarı verebilmesi için enerjinin depolanması ve gerektiği zaman koile ulaşması gerekir. Bu enerjinin depolanabilmesi için manyetik stimülatörün yüksek enerjili bir depo kapasitörü vardır (Maksimum 2800 volt enerjiyi depolayan). Cihaz tetiklendiğinde depolanan enerji kapasitörden koile doğru aktarılır (Şekil 2-6).



Şekil 2-6: Depo Kapasitör (A.Emre Öge)

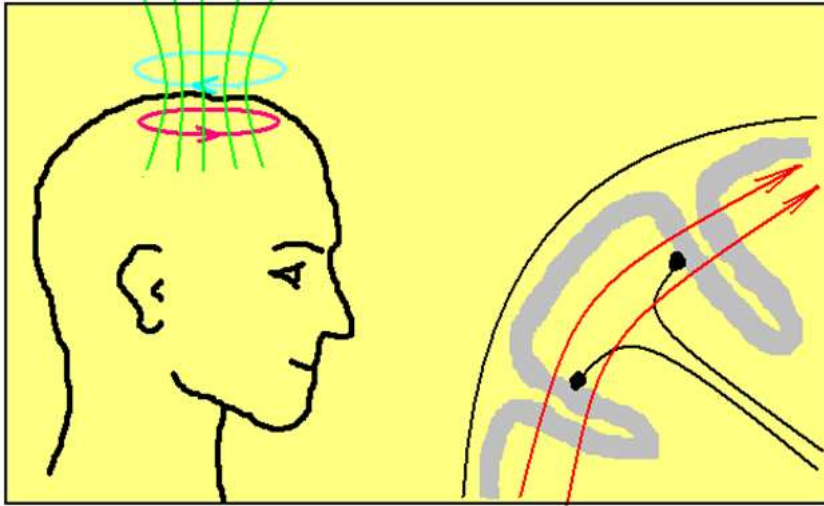
Kapasitör deşarjı koili (tel bobin) uyarır ve tel bobinden oluşan koilde çok hızlı bir şekilde zirveye ulaşan (150 mikrosaniye), 2 Tesla civarında bir manyetik alan oluşur. Manyetik uyarım verildiğinde bobin yolu ile oluşan manyetik alan küçük bir elektrik akım yaratarak nöral dokuyu uyarır. 1990'da Tofts'un önermiş olduğu santral

sinir sisteminde TMS kaynaklı akımların dağılım modeline göre; manyetik alan hızla değiştikçe, dairesel elektrik akımlarını indükler ve bu akımlar manyetik alana dikey bir düzlemdedir. Dolayısıyla, TMS tarafından indüklenen akım koilin altında bir halka şeklindedir. Dairesel koil kafatası üzerine düz olarak yerleştirildiğinde, dokuda indüklenen elektrik akımının yönü, koildeki akıma paralel fakat ters yöndedir (Şekil 2-7) (74).

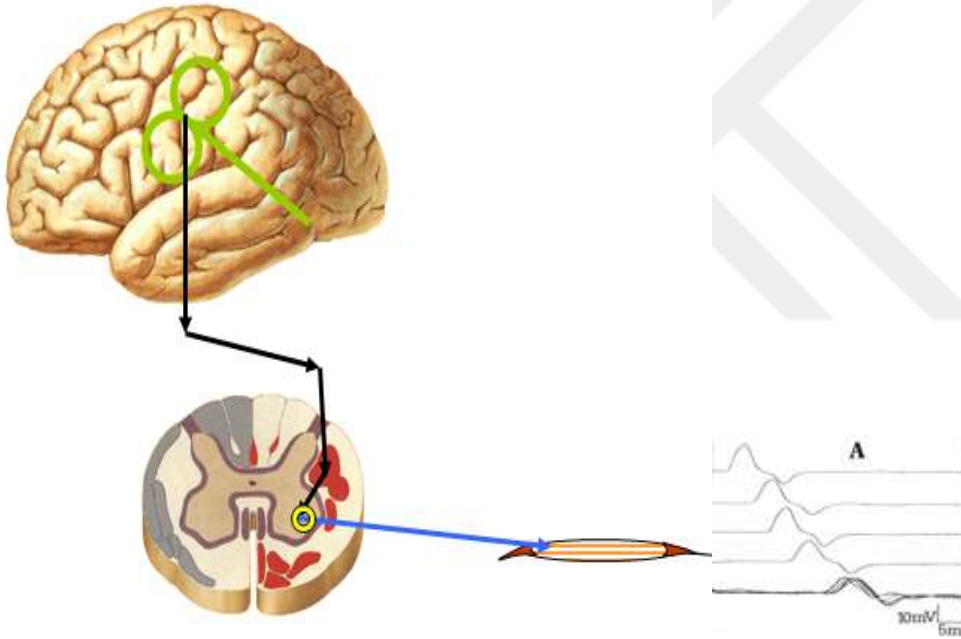


Şekil 2-7: Manyetik akımla dokuda indüklenen elektrik akımı paralel ama ters yöndedir (74)

Nöral dokuda indüklenen elektrik akımı, sinir membranında iyonik akım oluşturularak depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli doğmasına neden olur. TMS tarafından indüklenen manyetik alanın gücü, ekstraserebral dokular (kafa derisi, kemik, meninksiler) tarafından kısmen azaltılabilir, ancak yine de yüzeysel aksonları depolarize etmek ve korteks içindeki nöronal ağları aktive etmek için yeterli bir elektrik alanı indükleyebilir. Ancak manyetik alanın gücü bobinden uzaklaştıkça uzaklığın karesi ile orantılı olarak azalır. Yani derin yapılarda stimülasyonun etkisinde belirgin azalma ortaya çıktığı için pratikte ancak kortikal uyarım amacıyla kullanılır. Korteksin özellikle yüzeysel bölgeleri TMS ile uyarılabilir ve belli korteks bölgelerinin uyarılması sonucunda çeşitli kortikal fonksiyonlarda ortaya çıkan değişiklikler ölçülmeye çalışılır (10, 69, 75-78) (Şekil 2-8)(Şekil 2-9).



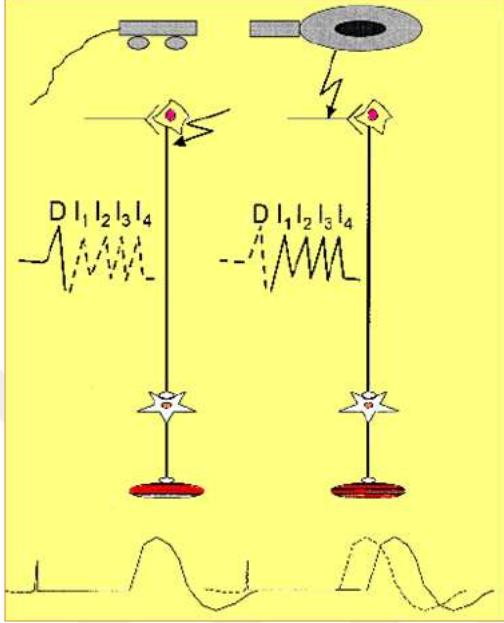
Şekil 2-8: Korteksin TES ve TMS ile uyarılması (A.Emre Öge)



Şekil 2-9: Kontrateral kastan yanıt elde edilmesi (A.Emre Öge)

Motor korteks manyetik stimölasyon ile uyarılarak, ipsilateral bulber piramid veya kontrateral kortikospinal traktustan kayıtlama yapıldığında tek bir uyarı ile birden fazla ardışık dalganın ortaya çıktığı görölmüşür. Bu ardışık dalga dizisinin süresi yaklaşık olarak 5-20 milisaniyedir. İlk dalga D dalgasıdır (direkt dalga). D dalgasının latansı herhangi bir sinapsa izin vermeyecek kadar kısadır ve korteks ablasyonu

yapıldıktan sonra aynı elektrik uyarım verilirse yine elde edilebilir. Hücre içinden yapılan kayıtlar D dalgasının direkt olarak piramidal hücre aksonunun başlangıç segmentinde veya birinci ranvier düğümü ya da daha derin ranvier düğümlerinin uyarılması ile oluştuğunu düşündürmektedir (69) (Şekil 2-10).



Şekil 2-10: Kortikal uyarım ile ortaya çıkan D ve I dalgaları (A.Emre Öge)

D dalgasından ortalama 1.5-2 milisaniye sonra oluşan dalgalara I dalgaları (indirekt dalga) adı verilir. I dalgaları korteks ablasyonundan sonra kaybolur, I dalgaları için sağlam korteks gerekliliği, bu dalgaların transsinaptik olarak ortaya çıktığını ve eksitator internöronların uyarılmasıyla oluştuğunu düşündürmektedir. I dalgalarının başlıca kaynağını oluşturan projeksiyon sistemleri; özellikle presentral ve premotor korteksten yayılan vertikal seyirli kortikospinal projeksiyonlar ve V. tabakada lokalize tanjansiyel (paralel) seyirli intrensek presinaptik liflerdir.

Kortikal eksitator internöron zincir sisteminin uyarımı sonucu piramidal nöronlarda eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP)'ler oluşur ve bunların ardışık sinaptik eksitasyonu ile D dalgalarının hemen ardından I dalgaları ortaya çıkar. Kortikospinal hızlı geniş nöronal liflerde, ardışık depolarizasyon dalgaları dizisi halinde spinal motor nöronlara uzanır .

Anodal elektrik uyarım, D ve I dalgalarının oluşturulmasında katodal uyarıma göre daha etkilidir. Çünkü anodal uyarım ile kortekste en yüzeyel dentritler giren

akım ile hiperpolarize olur ve piramidal hücrelerin başlangıç segmentleri veya birinci ranvier boğumları depolarize olur. Bu durum önce D dalgasını sonra I dalgasını oluşturur. Vertikal yönelimli kortikospinal projeksiyonların aktivasyonu ile transsinaptik olarak kortikal motor nöronların boşalır. Katodal uyarım ile ise sadece kortikal motor nöronlar transsinaptik olarak uyartılabilir ve sadece I dalgası ortaya çıkar.

Manyetik uyarım ile elektrodun eksenine serebral kortekse göre radyal yönelimlidir ve manyetik alan internöronları aktive eder ve I dalgalarını uyartır, Ancak uyarımın şiddeti artırılırsa D dalgaları da uyartılabilir.

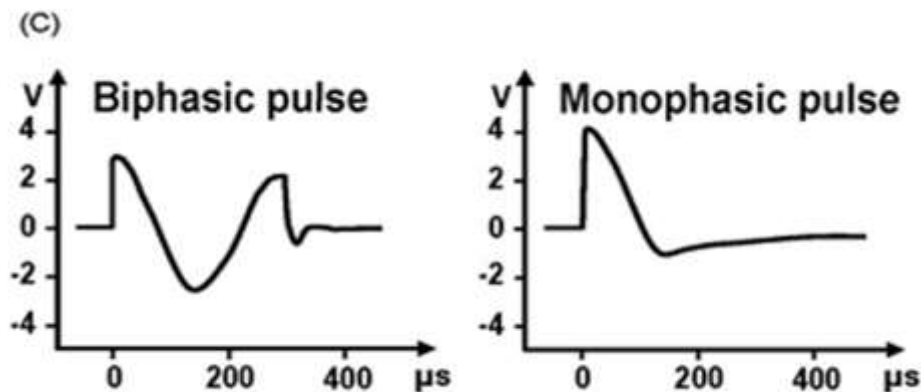
Manyetik Stimulatörler;

Manyetik stimulatörler insan vücudunda, uyarılan vücut alanına yakın olarak tutulan uyarıcı bir koil aracılığıyla yaratılan çok güçlü bir manyetik alandan kaynaklanan, küçük geçici bir elektrik alan oluştururlar.

Manyetik stimulatörler monofazik ve bifazik olarak iki tip uyarı verirler.

1. Monofazik Stimulatörler : 1985'te Barker ve ark. Tarafından geliştirilerek tek stimulus veren bu stimulatörler dejeneratif sinir hastalıklarının tanısında sinir iletimi, sinir hızı ölçümleri ile daha erken tanı ve prognoz amacıyla kullanılmaktadır.

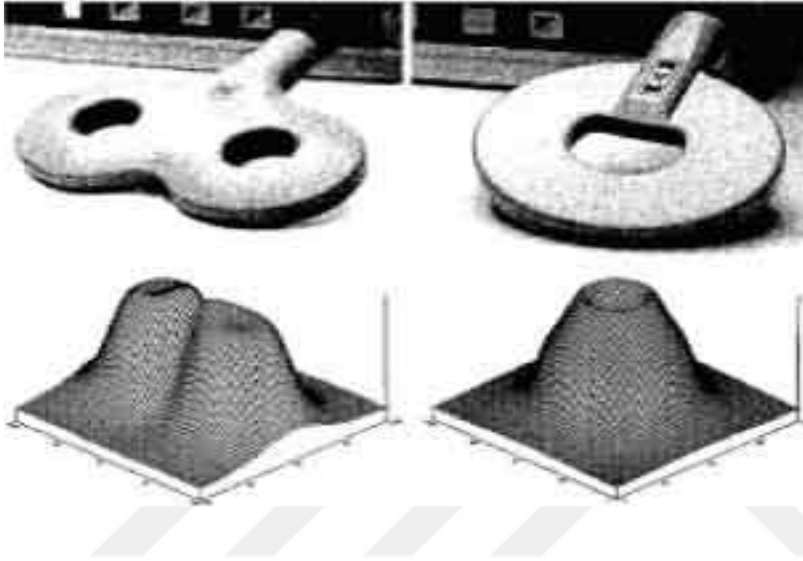
2. Bifazik Stimulatörler ise, ardışık transkraniyal manyetik stimülasyon çalışmalarına olanak veren bifazik dalga formu oluştururlar (Şekil 2-11).



Şekil 2-11:Manyetik stimulator uyarı tipleri (A.Emre Öge)

Koil Tipleri;

Çok farklı geometrik şekil ve boyutlara sahip çeşitli koiller tasarlanmış ve geliştirilmiş olmakla beraber en sık kullanılan koil tipleri dairesel ve sekiz şeklinde olan koildir (Şekil 2-12)(79).



Şekil 2-12: Koil tipleri (79)

Dairesel Koiller; İndüklediği akımlar, koilin altına yayılır ve en kuvvetli manyetik alanı oluşturan koil tiplerindendir. Dairesel koilden çıkan manyetik alan daha derin ve geniş alana yayılarak, fokal olmayan bir kortikal uyarım meydana getirir. Üst ekstremité motor alanları gibi geniş ve yüzeyel motor alanları uyarmak için tasarlanmıştır. Maksimum manyetik alan meydana getiren bölge yuvarlak kısmın iç kısmındadır. Sol korteks uyarılacağı zaman koilin ‘‘A’’ yüzü, sağ korteks uyarılacağı zaman ‘‘B’’ yüzü kullanılır.

Sekiz (Kelebek) şekilli koiller; Odaklanmış bir stimülasyon sağlar, elektrik alanı, daha net bir şekilde tanımlanmış alanlar için, iki halkanın birleştiği merkezi (sıcak nokta) altında maksimumdur. Fokal kortikal uyarım ve kortikal haritalama çalışmalarında kullanılmaktadır. Son zamanlarda TMS kullanımını kolaylaştırmak için navigasyonlu kraniyal stimülasyon yöntemleri de geliştirilmiştir (75, 77).

2.3.3. TMS’de Kullanılan Stimülasyon Parametreleri;

Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP);

MUP merkezi sinir sisteminde motor korteksin veya motor yolların uyarılmasına verilen yanıtın kastan, periferik sinirlerden veya spinal köklerden elektriksel potansiyel olarak kaydedilmesidir. MUP amplitüdü kortikal uyarılabilirlikte kullanılan bir ölçümdür ve kullanılan koilin çapı, uyarı sırasındaki istemli kas kontraksiyonu, uyarının gücü gibi birçok parametreden etkilenmektedir. MUP’ların elde edilmesi ile ortaya çıkan amplitüd ve latans kortikospinal uyarılabilirliği yansıtan ölçümlerdir. Elde edilen dalganın amplitüdünün büyüklüğü ve latansının kısalığı kortikal uyarılabilirlikteki artışı göstermektedir (80).

Motor Eşik;

Hedef kasta Motor uyarılmış potansiyel (MEP) oluşturmak için gerekli en düşük uyarım şiddetidir. Ölçüm için optimal bölge, hedef kasta maksimum amplitüdde MUP’ları indükleyen koilin saçlı deri üzerindeki pozisyonudur. Ölçüm için kullanılan tipik kaslar ise en düşük şiddet gerektiren intresek el kaslarıdır. Kaslarda, istemli kasıda ya da istirahat sırasında motor eşik saptanabilir.

İstirahat motor eşik (RMT); Belirlenmiş optimal bölgeye, hedef kas istirahat halindeyken verilen 10 uyarının 5’inde tepeden tepeye 50 mikrovolttan büyük yanıt oluşturan en düşük uyarım seviyesidir.

Aktif motor eşik (AMT); Kas hafif kasılıyken (maksimal kasının %5-10’u kadar kasılıyken), ardarda kayıt edilen 10 uyarının 5’inde 100 mikrovolttan büyük MEP yanıtı elde edilen en düşük uyarım seviyesidir. Motor eşik, motor yolların genel eksitabilitesini yansıtır. Sodyum ve kalsiyum kanallarını etkileyen ilaçlar membran uyarılabilirliğini ve motor uyandırılmış potansiyel eşiğini etkiler (75, 76).

Santral Motor İleti Zamanı;

Santral motor ileti zamanı (SMİZ) kortikal uyarı ile elde edilen MUP latansından, ön kök uyarımı ile elde edilen MUP latansının çıkarılması ile elde edilir. Santral motor ileti zamanı korteksteeki gecikme zamanı, kortikospinal yolaktaki iletim zamanı ve intraspinal gecikmenin toplamını gösterir. Bunun nedenleri arasında santral motor

yollarda demiyelinizasyon, büyük liflerin kaybı, kortikospinal yolaktaki inen uyarıcı potansiyellerin yavaş toplandığını göstermektedir (76).

Kortikal Sessiz Periyod;

Kortikal sessiz periyod (KSP), orta dereceli sürekli kası halinde motor korteksin TMS ile uyarımı sonrası EMG aktivitesinin geçici olarak kısmi veya tam baskılandığı süredir. Genellikle kasların hafif kasısı sırasında eşik üstü uyarı verilerek kayıt edilmektedir. MEP yanıtının bitiminden istemli kas aktivasyonu başlayana kadar geçen süredir. Korteksin inhibitör fonksiyonunu yansıtır. Spinal ve kortikal inhibitör etkilerin bir sonucudur. Sessiz sürenin ilk bölümü spinal mekanizmalara, ikinci yarısı ise GABA B ile ilişkili kortikal mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkar. Motor korteksin uyarımı ile elde edilen KSP yaklaşık olarak 100-300 milisaniye (msn) kadardır. Yaşla birlikte de KSP kısalmaktadır. KSP ölçümüm için kayıt yapılacak kasın maksimal gücünün yaklaşık yarısı güçle kasılması hastadan istenir ve genellikle eşik üstü uyarım şiddetleri kullanılır (71).

2.3.4. TMS'nin Uygulama Yöntemleri;

TMS, tek stimulus, çift stimulus, tekrarlayan uyarılar olarak uygulanabilir.

2.3.4.1. TEK STİMULUS TMS;

Motor sistemin farklı seviyelerine iletilen TMS, motor korteksin eksitabilitesini, intrakortikal yapıların fonksiyonel bütünlüğü, kortikospinal, kortikonükleer ve kallosal lifler boyunca iletim, sinir köklerinin fonksiyonu ve periferik sinirlerden kaslara giden yollar hakkında bilgi verir.

2.3.4.2. ÇİFT STİMULUS TMS;

20. yy'ın sonlarından bu yana geliştirilmiştir. Manyetik stimülatörler kullanılarak tek bir bobin elektrottan çift stimulus verilebilir. Burada ilk uyarım eşik altı veya eşik üstü bir şartlandırıcı uyarıdır. Bunu değişik zaman aralıkları ile verilen ikinci eşik üstü bir uyarım izler (test uyarı). Burada farklı interstimulus aralıkları ile verilen çift uyarımınla elde edilen motor yanıtın boyutu, şartlandırıcı uyaran olmaksızın verilen

test uyarımı ile elde edilen motor yanıt oranlanır. Çift stimulus TMS, kullanılan ISI'ya ve yoğunluğa bağlı olarak insan motor korteksindeki inhibitör ve eksitator intrakortikal devreleri test etmede ve motor kortikal outputun modülasyonundaki rollerinin saptanmasında altın standart olarak kabul edilir (76).

Kısa İnterval Çift Stimulus TMS;

Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon ve İntrakortikal Fasilitasyon

Kısa interstimulus intervallerle (ISI) şartlayıcı eşik altı bir manyetik uyarıyı takiben verilen eşik üstü bir test uyaran kortikospinal nöronlar üzerinde gabaerjik inhibitör internöron aktivasyonunu yansıtırken, daha uzun ISI'larda görülen IKF kortikal output şebekesinde ekstitatuar etkileri olan glutamaterjik internöronların etkisini yansıtır. İnternöronları uyaran eşik üstü stimulus düzeyinde, test atımı ardından MEP'ler 1 -5 msn interstimulus intervaller (ISI) ile baskılanırken (kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon-SICI), 8-20 msn'de ISI fasilitasyona uğrar (İntrakortikal fasilitasyon -ICF). SICI ve ICF, istirahat halindeki kasta üst eşik test stimulus düzeyi (yaklaşık 1 milivolt tepe-tepe amplitüdünde MEP yanıtı oluşturan) ardından oluşan eşik üstü stimülasyon (genellikle %70-80 İME ve % 90 AME) koşulları kullanılarak elde edilir.

Uzun İnterval Çift Stimulus TMS;

Farklı bir çift stimulus uygulaması da tek bir cihazdan 20-100 msn gibi daha uzun interstimulus aralıklarında, eşik üstü %140- 160) ikiz uyarım ile yapılır. Daha önce yapılan uzun –interval çift stimulus çalışmalarında normal deneklerde şartlayıcı ve test uyaranları arasındaki ISI 25-50 msn olduğunda eksitator etkileri olan glutamaterjik internöronların aktivasyonu ile MEP fasilitasyonu yani intrakortikal fasilitasyon (IKF), ISI 50-100 ms olduğunda kortikospinal nöronlara intrakortikal inhibisyon (IKI) uygulayan GABAerjik (GABAb) internöronların aktivasyonu ile MEP inhibisyonu meydana geldiği ortaya konulmuştur (66, 67).

Kısa latanslı ve Uzun Latanslı Afferent İnhibisyon;

Afferent inhibisyon, bir periferik sinir uyarımını izleyen dönemde kontralateral motor korteks üzerinde bir manyetik test stimulusu uygulanması ile çalışılır. Periferik uyarımla manyetik uyarım arasındaki interstimulus interval 20-30 ms ve 80-200ms arasında olduğunda TMS ile elde edilen motor yanıtlarda inhibisyon [sırasıyla kısa latanslı afferent inhibisyon (SAI) ve uzun latanslı aferent inhibisyon (LAI)] oluşur. Bu iki inhibisyon dönemi arasında bir küçük fasilitasyon dönemi vardır. SAI ve LAI'nin klolinerjik ve GABAerjik mekanizmalarla ilgili olduğu gösterilmiştir (67).

2.3.4.3. Repetitif TMS;

Ardışık transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS), beyin belirli bir bölgesine frekansı saniyede 1 ile 20 arasında olarak uygulanabilen, TMS dizileridir. rTMS kortikal devrelerin eksitabilitesini module eden bir tekniktir. rTMS'un modulator etkisi; uyarının intensitesi, frekansı, uyarı süresine, uyarı aralıklarına, toplam uyarı sayısı, koilin şekline, pozisyonuna ve akım yönü gibi stimülasyon değişkenlerine bağlı olarak değişir ve etki, inhibisyon ya da fasilitasyon ortaya çıkarabilir.

1 Hz aralığında verilen düşük rTMS frekansları motor korteksin eksitabilitesinin inhibe ederken, >5 Hz aralığında verilen yüksek rTMS frekansları kortikal eksitabiliteyi fasile eder. Bu etkinin süresi bireyler arası değişkenlik göstermekle beraber stimülasyon periyodunun ötesine geçebilir ve uzun süreli (10). İnsan bellek, dikkat, dil, öğrenme ve motor fonksiyonlar gibi beyin fonksiyonları ve davranış arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir araç olarak kullanılabildiği gibi terapötik amaçlı da kullanılmaktadır.

rTMS'un etkisinin uzun süre devam etmesinin mekanizmaları hala net değildir. Ancak, etkisinde rol oynayan mekanizmaların düşük ve yüksek frekanslı elektriksel beyin uyarımı ile sinaptik dirençte sağlanan uzun süreli depresyon (USD) ve uzun süreli potansiyalizasyon (USP) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11, 13). USP, sinaptik kuvvette bir artış olarak tanımlanırken, USD, sinaptik kuvvette bir düşüşü yansıtmaktadır. Bu kavramlar 1973 yılında, tavşanlarda hipokampustaki piramidal hücre aksonlarına iletilen yüksek frekanslı uyarıların, postsinaptik potansiyellerin

genliğinde uzun süreli bir artışa yol açtığını gösteren Bliss ve Gardner-Medwin tarafından ortaya atılmıştır. Çeşitli argümanlar, USP'un NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile indüklenebileceğini öne sürmektedir.

USD ve USP 'den kaynaklanan sinaptik kuvvetteki değişiklikler, sadece 30-60 dk sürdüğünde kısa bir faz (erken USD veya USP), protein sentezi modifikasyonları gerçekleştiğinde uzun faz (geç USD veya USP) olarak 2 'ye ayrılmaktadır (77) .

Kortikal aktivitenin rTMS ile kalıcı modülasyonu motor kortikal bölgelerle sınırlı değildir. Ayrıca, rTMS'un bu uzun süreli etkilerinin motor korteks dışındaki bölgeleride indükleyebileceğine ve görsel, prefrontal, parietal korteksin yanı sıra serebellum da dahil olmak üzere ölçülebilir davranışsal etkilerle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar vardır.

rTMS birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalıkta tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Medikal tedaviye dirençli depresyonda yoğun olarak kullanılmış ve günümüzde elektrokonvülsiv tedaviye alternatif bir tedavi yöntemi halini almıştır. Sol dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan yüksek ve sağ dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan düşük frekanslı rTMS ile hastaların % 40'ında iyileşme sağlanmıştır.

Distoni, yazıcı krampı, spastisite, kortikal miyoklonus, parkinson hastalığı ve dirençli nöropatik ağrılarda rTMS kullanılmıştır. Tedaviye dirençli epilepsilerde ve şizofrenide anormal olarak artmış eksitabilitayı azaltmak için kullanılmaktadır (10, 12).

2.3.5. Transkranyal Manyetik Stimülasyonun (TMS) Epilepside Kullanımı;

TMS'un epilepside kullanım alanı kortikal eksitabilitenin araştırılması, antiepileptik ilaçların (AEİ) etkilerinin değerlendirilmesi, epileptojenik odağın tespiti, ve ilaca dirençli epilepside terapötik kontrolü içermektedir.

Aynı zamanda rTMS'un, antiepileptik etkisi, nöbet sıklığında azalma ve epileptiform boşalımlarda azalma olabildiği olgu sunumlarında, açık uçlu çalışmalar ve randomize kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir (12).

2.3.6. Teta Burst Stimülasyon;

Teta Burst Stimülasyon, rTMS'un yeni bir formudur. Motor korteks üzerine uygulanan, kortikal eksitabilite değişikliklerini indüklemek için ilk olarak Huang ve ark. Tarafından 2005 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Konvansiyonel rTMS protokolleri ile karşılaştırıldığında, bu stimülasyon paradigmasının avantajı, düşük stimülasyon yoğunluğu kullanılarak uzun süreli ve güçlü etki elde edilebilmesi ve stimülasyon süresinin daha kısa olmasıdır.

İlk tanımlanmasından bu yana, TBS son yıllarda temel ve klinik araştırmalar için kullanılmaya başlanmıştır. Sinaptik plastisteyi indükleme kapasitesi nedeniyle, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. TBS'un nörobiyolojik mekanizması, şu anda tamamiyle anlaşılamamış olmasına rağmen Gabaerjik aktivite ile inhibitör mekanizmaları module etmesi yanı sıra USP ve USD benzeri prosesleri içerebileceği öngörülmektedir (16).

TBS motor korteks üzerine uygulandığında kortikal eksitabiliteyi değiştirebilme potansiyeline sahiptir. Seçilen stimülasyon parametrelerine bağlı olarak bu değişikliklerin birkaç dakikadan saate kadar sürebildiği gösterilmiştir. Teta burst stimülasyon olarak bilinen yeni bir rTMS protokolü, daha kısa süreli stimülasyon ve daha düşük yoğunlukla insan serebral korteksinde diğer bilinen r TMS protokollerinden uzun süreli etki sağlar (81). TBS sağlıklı kişilerde motor korteksin fizyoloji ve davranışlarını module eden bir araç gibi görünmektedir ve bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda tedavi aracı olarak kullanılabilir (82-84).

TBS paterni, hipokampusta meydana gelen beynin doğal teta ritmine dayanır .

Teta Burst Stimülasyon Protokolleri:

Motor kortekse uygulanan TBS ilk olarak 2005'te Huang ve arkadaşları tarafından John Rothwell laboratuvarında Motor Nörobilim ve Hareket Bozuklukları Sobell Bölümü'nde kullanılmaya başlandı. rTMS protokolü ve TBS paradigması arasındaki temel fark, kortikal değişikliklere neden olan stimülasyon periodunun kısa olması ve en az 20-30 dk. devam etmesidir.

Bu protokol hayvan çalışmalarına dayanmaktadır ve hipokampus ya da motor kortekse uygulandığında 3-5 pulse, 50-100 Hz, tekrarlanan 5 Hz burstlerin USP'yi induklediği gösterildi.

TBS'nin kullanımı hem hayvanlarda hemde insanlarda lokomasyon ve istemli motor davranış sırasında kortikal alanlarda gözlenen teta ossilasyonlara dayanmaktadır. İnsan neokorteksinde bu teta frekansında ossilasyonların yüksek frekanslı gama ossilasyonları module ettiği öne sürülmüştür. Teta ve gama ritimleri arasındaki bağlantı, kortikal bölgelerdeki aktiviteyi koordine eder ve insanlarda kognitif prosesler sırasında etkili bir mekanizma sağlar (16).

TBS'un yaygın olarak kullanılan 2 patterni vardır. Sürekli TBS (c-TBS) ve aralıklı/intermittan TBS (i-TBS). Motor korteksin TBS uyarımını izleyerek genellikle c-TBS'da MUP amplitüdü azalarak inhibitör etki, i-TBS'da MUP amplitüdü artarak, eksitator etki ortaya çıkar (17, 81).

TBS'un etki mekanizmaları halen açık değildir. Bazı çalışmalarda eksitabilite değişikliklerinde bir mediatör olarak, NMDA reseptörlerinin rolu olduğu, bazılarında da GABA_A-module ettiği vurgulanmaktadır. Bir alternatifte erken gen proteinlerinin ekspresyonunda değişiklikler olabileceği ile ilgilidir.

Aynı zamanda TBS sonrası USP ve USD'de görülen değişikliklere benzer, kortikal nöronlarda AMPA-r, NMDA-r, Glutamat-r aktivasyonlarının da nöronal devrelerde modulasyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Böylece iTBS, USP benzeri, cTBS ise USD benzeri etki meydana getirebilir.

TBS'un çoklu seanslarını içeren birçok çalışmada yaklaşık olarak TBS'a bağlı kişi başı nöbet riski % 0,02 (4500'ün üzerinde seans) ve hafif yan etkiler %1,1 oranında hesaplanmıştır. Diğer yüksek frekanslı rTMS protokolleri ile karşılaştırıldığında hastaların % 0,1'inden daha azında nöbet görülmektedir. TBS sırasında en sık bildirilen istenmeyen olay aynı zamanda diğer rTMS protokollerinde de en yaygın olan baş ve boyun ağrısıdır. Bu istenmeyen olaylar rTMS uygulanan hastaların % 40'ında rapor edilmiş ve TBS alan hastaların ise %3'ünden azında görülmüştür. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde TBS sonrası takip yapılamamış sadece o anda olan yan etkiler değerlendirilmiş olduğu için bu değerlerin daha yüksek olup olmadığı belirgin değildir (17, 18).

TBS ile İlgili Çalışmalar;

TBS ile ilgili ön veriler bazı nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimizi arttırmak için bir araç olabilecektir.

Nörolojik hareket bozukluklarında terapötik değeri ile ilgili araştırmalar hemen başlamıştır.

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) :

ALS'de Glutamat aracılı eksitotoksitenin hücre ölümünde temel rol oynadığı düşünülmektedir. TBS'un kortikospinal hücrelerde glutamerjik inputlarda cevabı azaltarak bu süreci antagonize edebileceği önerilmiştir.

Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada cTBS, ALS'li 6 hastada 6 aylık bir period ile günlük 5 ardışık gün primer motor korteks üzerine uygulanmış, tedavi sırasında tüm hastalarda bozulma görülmüştür. Ancak plasebo alanlarla karşılaştırıldığında aktif TBS alanlarda bozulmanın anlamlı derecede yavaş olduğu görülmüştür.

Multipl Skleroz (MS):

MS'te spastisite, kortikospinal traktaki lezyonlara sekonder olarak refleks arkında hiperekzitabiliteye bağlı olabilmektedir. Centonze ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 5 Hz rTMS'un artmış kortikospinal eksitabiliteyi ve soleus H refleksi amplitüd oranının azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak Codeco ve arkadaşları spastisiteli MS hastalarında 2 hafta süresince M1 üzerine iTBS uygulamışlardır.

Tedavi sonlandıktan 2 hafta sonra alt ekstremitte spastistesinde klinik ve elektrofizyolojik olarak anlamlı düzelme görülmüştür (16).

İnme:

İnme sonrası, etkilenmemiş hemisferdeki motor bölgeler, etkilenmiş hemisferden transkallosal inhibisyon yolu ile aşırı aktif hale gelir. Etkilenmemiş hemisferdeki bu aşırı aktif motor bölgeler, inhibitör transkallosal yolların artışıyla, etkilenen hemisferde homolog motor bölgelerin kortikal eksitabilitesini azaltır. Bu işlem, alt ekstremiteleri etkileyen motor defisiti etkileyebilir.

Son zamanlarda kronik inme hastalarına sağlam hemisfer primer motor korteks üzerine cTBS ve etkilenen hemisfere primer motor korteks üzerine iTBS uygulanmış, plasebo uyarı ile karşılaştırılarak test edilmiştir. iTBS sonrası, etkilenen hemisferde primer

motor kortekste MUP amplitüdünde geçici artış görülmüştür. Etkilenen elde basit bir kavrama görevi ile reaksiyon zamanında azalma bulunmuştur.

Aynı zamanda Di Lazzaro ve arkadaşları da etkilenen hemisfer primer motor korteksi üzerine uygulanan iTBS'un ya da sağlam hemisfer M1 üzerine uygulanan cTBS ile fasilitatör etki ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (85).

Bir diğer çalışmada, inme sonrası hemikoreli bir hastada AMT'nin % 80'i ile 2 seans cTBS ve 1 seans plasebo seans, etkilenmiş olan hemisfer M1 uzerine uygulanmış ve stimulasyon sonrası 24 saat günlük yaşam aktivitelerinin bazılarında ve diskinetik semptomlarda aktif stimulasyon alanlarda plasebo ile karşılaştırıldığında düzelme görülmüştür (86).

Distoni:

TBS primer distoni patogenesinin mekanizmalarını anlamak için yararlı olabilir. Bu hastalarda dış uyaranlarla görülen plastik değişiklikler ile kortikal motor sistemde hassasiyet olabileceği görülmüştür. Bu nedenle TBS'un etkisi distonide, sağlıklı bireylerde gözlenenlerden farklı olabilir. Bu hipotezden yola çıkarak Edward ve arkadaşları distonili hastalarda, distoni taşıyıcılarında ve sağlıklı kontrollerde AMT'nin %80'i ile 300 pulse cTBS tedavisi uygulamış, sonrası etkileri analiz etmişlerdir. DYT1 positif hastalarda, asemptomatik distoni taşıyıcıları ve sağlıklı kotrollerle karşılaştırıldığında cTBS'un inhibitör etkisinin uzadığını bildirmişlerdir. Bu bilgi distonili hastalarda daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumludur (87).

Ağrı:

Poreizs ve ark. ları sağlıklı kişilerde sol primer motor korteks üzerine AMT'nin % 80'i yoğunlukta, 600 pulse cTBS uygulamış, stimülasyon yanının kontrlateralindeki elde daha belirgin olmak üzere her iki elde ağrı algısının azaldığını bumuşlardır (88).

Bu bulgular kronik ağrı sendromlu hastalarda, cTBS'un etkisi için klinik uygulama olarak genişletilebilir.

Yukarıdaki tanımlanan ve bugüne kadar TBS ile yapılmış olan klinik çalışmalarda, ciddi yan etki olmaksızın TBS'un iyi tolere edildiği görülmüştür.

TBS'un terapötik etkisi, tinnitus, işitsel halusinasyon ve depresyon gibi hastalıklarda da araştırılmaktadır (16).

Aynı zamanda bütün bu çalışmalar dışında, farklı TBS protokollerinin birbirleriyle ve TBS protokollerinin rTMS protokolleri ile karşılaştırılmasının yapıldığı birçok çalışma bulunmaktadır.

Jacob ve arkadaşları 30 Hz ve 50 Hz TBS'un etkisini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, 30 Hz cTBS 'un bireyler arası değişiklikte daha tutarlı olduğunu, kortikal eksitabilitiyi suprese etmede daha etkili olduğunu ve etkinin daha kısa sürede başlayıp, daha uzun sürdüğünü göstermişlerdir (89).

Zafar ve arkadaşları; 8 farklı cTBS ve 2 farklı rTMS protokolünü karşılaştırdıkları çalışmada cTBS yada i TBS 'un konvansiyonel rTMS protokollarına herhangi bir üstünlüğü olmadığını, cTBS ile inhibisyon, intermitant TBS ile MUP amplitüdlerinde fasilitasyon elde edildiğini ancak bu etkilerin dalga formu ile akım yönü açısından anlamlı fark yaratmadığını ifade etmişlerdir (90).

Ernest ve arkadaşları on dört sağlıklı çocukta total 300 pulse iTBS'u RMT'nin %70 yoğunluğunda stimülasyon ile 30 Hz iTBS olarak uygulamışlar, iTBS 300'ün neden olduğu değişikliklerin, sağlıklı çocuklarda ve nörojenetik, nöropsikiyatrik bozuklukları olanlarda potensiyel bir nöroplastik biomarkerı olarak gösterebileceğini belirtmişlerdir. Bu sağlıklı çocuklarda iTBS'ye bağlı M1 nöroplastisite değişikliklerini gösteren ilk rapordur. Aynı zamanda bu sonuçların, %90 RMT 600 pulse, 30 Hz iTBS kullanılarak yapılan yetişkinlerdeki çalışma sonuçları ile benzer olduğunu vurgulamışlardır (91).

2.4. EPİLEPSİDE YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (QUALITY OF LIFE IN EPİLEPSY-89/QOLIE 89:

Epilepsili hastaların yaşam kaliteleri, geçirilen epileptik nöbetler, kullanılan antiepileptik ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler, toplumsal ön yargılar ve bunlara bağlı ortaya çıkan kısıtlamalar nedeniyle etkilenmektedir.

QOLIE-89 ölçeği sağlığa ilişkin yaşam kalitesini her yönüyle irdeleyen alt skalalardan oluşmuş kapsamlı bir araçtır. Ölçekte kullanılan sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ile ilgili alt grup puanları ve toplam puanlarının değerlendirmeye uygun olması ve birçok ülkeye uyarlanabilirliği, kullanımını yaygınlaştırmaktadır. Ülkemizde de epilepsili hastaların yaşam kalitesini belirlemede sık kullanılan 17 skala ve 89 sorudan oluşan güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçektir (92).

2.5. Ruhsal Belirti Tarama Listesi (Symptom Distress Check List SCL-90-R)

Ruhsal Belirti Tarama Listesi, Johns Hopkins Üniversitesi Psikometri Araştırma Ünitesinde; Leonard R. Derogatis ve arkadaşları tarafından Hopkins Symptom Check List (HSCL) olarak bilinen envanterden yararlanılarak geliştirilmiştir. Ruhsal Belirti Tarama Listesi SCL-90-R: Bireylerdeki psikolojik semptomların ne düzeyde olduğunu ve hangi alanlara yayıldığını belirleyen bir ölçü aracıdır. Somatizasyon (SOM), Obsesif Kompulsif bozukluk (O-C), Kişilerarası Duyarlılık (INT), Depresyon (DEP), Kaygı (ANK), Öfke - Düşmanlık (HOS), Fobik Reaksiyon (PHOB), Paranoid Düşünce (PAR), Psikotizim (PSY) olmak üzere 9 alt skala ve bir de ek skala olmak üzere 10 semptom grubundan oluşan bir envanterdir. Onuncu semptom grubunu oluşturan maddeler yemek yeme ve uyku bozuklukları ile suçluluk duyguları gibi belirtileri içermektedir.

Belirti Tarama Listesi bireylerin kendilerinin tanımladığı (self-report türünden) çeşitli ruhsal belirtileri tanıyıp ölçmeye yönelik 90 sorudan oluşan bir ölçektir. Ölçeği cevaplayan birey her soru için; (0) «Hiç», (1) «Çok az», (2) «Orta derecede», (3) «Oldukça Fazla», (4) «İleri derecede» şeklinde işaretlemelerde bulunarak beş dereceli bir ölçme ifadesi vermektedir.

Envanterde belirtilmiş olan alt ölçeklere ilişkin maddeler için düzenlenmiş bir cevap anahtarı ile değerlendirme yapılmaktadır. Bireyin alt ölçeklerle ilgili puanı o ölçeğe ait sorulara verdiği puanlar toplanıp, o alt ölçekteki soru sayısına bölünerek bulunmaktadır. Bu işlem tüm alt ölçekler için ayrı ayrı uygulanmaktadır. Envanterin her bir alt ölçeğine ait elde edilen toplam belirti puanının toplam soru sayısına (90'a) bölünmesiyle de «Genel Semptom Ortalaması» (General Symptomatic Index) elde edilmektedir.

SCL-90-R sayısal açıdan karşılaştırılabilir olması, soruların net ve açık oluşu, istatistiksel yöntemlere uygunluğu nedeniyle hem klinik uygulamalarda yararlı bir ölçek olarak hem de ruh sağlığı riskli grupları tesbitte geçerli ve güvenilir bir ölçü aracı olarak kullanılabilir (93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi:

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Epilepsi polikliniğinden takip edilen, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE,2017) sınıflamasına göre jeneralize ve fokal nöbetleri olan, nonlezyonel, ilerleyici bir nörolojik hastalığı olmayan, jeneralize ve fokal epilepsi tanısı alan, ILAE 2010 önerisine göre dirençli epilepsi kabul edilen 20 yaş üzeri yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilerek onamları alınmış hastalar dahil edildi.

Çalışma Tasarımı:

Bu çalışma randomize plasebo kontrollü grup çalışması olarak tasarlandı.

Hastalar grup 1=aktif uyarım ve grup 2= plasebo uyarım alanlar olarak randomize edildi. Başlangıçta her bir gruba 12 hasta alındı. 21 haftalık takip süresini bitiren hastalarda onay verenlerin diğer gruba alınması planlandı.

Çalışmaya katılan hastalara, 30 Hz, total 600 pulse TBS'un 5 gün süre ile uygulandı.

Çalışma süresi her hasta için ilk 2-3 ay çalışma öncesi değerlendirme ve gözlem dönemi (nöbet sıklığı, elektrofizyolojik değerlendirme), bunu takip eden (5 gün) 1 hafta 30 Hz TBS tedavi dönemi ve sonraki 2-3 ay klinik ve elektrofizyolojik takip dönemi olmak üzere her hasta için toplam 17 ile 21 hafta olarak planlandı.

Hastalar bilgilendirilmiş onam formu ile TBS araştırmasına katılacakları ve nöbet riski olabileceği ve çalışma süresince aktif ve plasebo uyarım alacakları hakkında bilgilendirildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların cinsiyet, yaş, nöbet başlangıç yaşı, süresi, nöbet tipi, kullandıkları ilaçlar, sistemik hastalık öyküsü, mental ve psikiyatrik özellikleri, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri poliklinik dosyaları üzerinden ve yeniden değerlendirildi. Mental durum muayenesi kaydedildi. Bu dosyada ayrıca hastaların nöbet sıklığını arttırabilecek enfeksiyon, ateş, ilaç düzensiz kullanımı gibi nedenler gözden geçirildi, ve gerekli görüldüğünde rutin biyokimya, hemogram, tam idrar tetkiki, ateş, gereğinde kan ilaç düzeyi tetkik edildi. Bu veriler içerisinde nöbet sıklığını

arttırdığı bilinen ateş, infeksiyon, ani ilaç kesimi gibi bir duruma işaret eden nedenler söz konusu ise hastanın tıbbi durumu stabilize olana kadar çalışma ertelendi.

Hastaların dosyalarında kayıtlı olan kranyal görüntüleme incelemeleri değerlendirildi (Kranial Manyetik Rezonans görüntülemesi /MRG, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi BBT ve Positron Emisyon Tomografisi) ve dosyalarında son 1 yıla ait görüntüleme bilgisi olan hastalar değerlendirmeye alındı.

Tüm hastaların psikolojik durumları somatizasyon, obsesif-kompulsif bozukluk, depresyon, anksiyete, paranoid düşünce ve psikotizm dahil olmak üzere Symptom Checklist -90 (SCL-90) ile psikolojik değerlendirme TBS'den önce ve tedavi sonrası takip periyodunun sonunda yapıldı.

Ayrıca tüm hastalara yaşam kalitesini değerlendirmek üzere Türkçe QOLIE 89 (Epilepside yaşam kalitesi ölçeği) formu uygulanarak, tedavi öncesi ve sonrası dönemde değerlendirildi. Hastalar ve aileleri güvenilir bir nöbet günlüğü tutmak konusunda bilgilendirilerek ve düzenli aralıklarla görülerek, nöbet sıklığı açısından tedavi öncesi ve sonrası takip döneminde haftalık ortalama nöbet sayısı değerlendirildi.

TBS tedavisi öncesinde tüm hastalara TBS tedavi açısından olabilecek kontrendikasyonları gözden geçirmek amacıyla TASS güvenlik anketi uygulandı. TBS'a bağlı olabilecek yan etkilerin değerlendirilmesi açısından tüm hastalar tedavi sonrası dönemde,

-Nöbet,

-Baş ağrısı, baş derisi ve ekstremiteler ağrısı, diğer ağrılar

-Uyuşma, karıncalanma ve diğer duysal şikayetler,

-Güçsüzlük, el becerisi kaybı, görsel ve işitsel değişiklikler, tinnitus,

-Bulantı, kusma, iştah kaybı, deri değişiklikleri yada diğer olası semptomlar açısından sorgulanarak bulgular yan etki değerlendirme formu olarak kaydedildi. Ayrıca TBS uygulaması sırasındaki olası nöbet riskine karşı hastalara damar yolu açıldı ve olası riske karşı gerekli acil tıbbi müdahale için önlemler alındı.

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 21.09.2016 tarih ve 2011-KAEK-57-1083 sayı ile onay alınmış,

hastalar yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilerek onamları alınmış ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS):

Hastalar EMG laboratuvarında rahat bir koltuğa oturtuldu, Uyarımlar Magstim Rapid 2 rTMS (Magstim Company, UK) cihazı ile jeneralize epilepsiler için dairesel, neokortikal odak saptananlar için kelebek sarmal koil kullanılarak yapıldı. EMG kayıtları TMS cihazının bağlı olduğu Nicolet Viking Select (v 11.1, Cardinal Healthcare, Madison, WI, USA) EMG cihazı ile yapıldı. Gerçek uyarımlar jeneralize epilepsiler için verteks üzerine tanjansiyel durumda yerleştirilen dış çapı 12 cm olan dairesel koil ile, fokal epilepsiler için EEG ile daha önce belirlenmiş olan neokortikal odak üzerine yerleştirilen kelebek koil ile verildi. Kelebek koil bu odak üzerine koil sapı kalvariumun posterolateralini gösterecek şekilde tanjansiyel olarak yerleştirildi. Sahte uyarım için aynı hastada gerçek uyarım için kullanılan koil kalvarium üzerine aynı noktada tam dik (900) yerleştirildi.

Uyarım eşiklerini belirlemek için yüzeyel EMG kayıt elektrotları, jeneralize epilepsisi olan hastalarda dominant tarafta, fokal epilepsisi olanlarda neokortikal odağın karşı tarafındaki el kası (1.dorsal interosseus) üzerine yerleştirildi. En düşük şiddette uyarım ile en yüksek amplitüdlü motor yanıtın elde edildiği sıcak nokta belirlendikten sonra, istirahat motor eşiği (RMT), EMG monitöründen izlenen hedef kas istirahatte iken 10 uyarının 5'inde ≥ 50 mikroV yanıt alınan en düşük uyarım şiddeti olarak belirlendi.

Teta Burst Stimülasyon (TBS) tedavisi :

30 Hz Teta Burst stimülasyon protokolü total 600 adet uyarımdan oluşmaktaydı. Burada 6 Hz frekansında ve 167 msn intervallerle tekrarlanan 33.3 msn intervallerle bölünmüş 3'lü uyarımlar total 33.3 sn'de verildi. Uyarım şiddeti RMT'nin %80'i olarak ayarlandı. Manyetik stimulatörün bu uyarım protokolü için verebildiği en yüksek şiddet olan %64 çıkış gücünü aşan şiddetlerin hesaplandığı oldularda %64 uyarım şiddeti kullanıldı. Plasebo uyarım, aynı özelliklerdeki uyarım, koil başa 90 derece dik tutularak yerleştirilmesiyle verildi.

Her bir hastaya 5 gün süre ile günde 1 seans teta burst stimülasyon protokolü uygulandı. Uygulama saatleri tüm hastalara öğleden sonra ve günün aynı saatlerindeydi (Saat 12-13.30 arası).

Elektroensefalografi (EEG) Kaydı:

Uluslararası 10-20 sistemine göre unipolar ve bipolar montajlar kullanılarak yapılacak standart EEG incelemelerinde hasta sakin, uyanık durumda, oturur pozisyonda iken Micromed cihazı ile kayıt alındı. Aktivasyon yöntemi olarak göz açma-göz kapama (GA-GK), 5 dk hiperventilasyon, ve 2-30 Hz arasında fotik stimülasyon uygulandı. EEG incelemesinde frekans filtreleri 0,5-70 Hz, notch filtre 50 Hz ve duyarlılık 10-15 mikroV olarak değerlendirilerek, EEG kaydı ortalama 30 dk süre ile yapıldı.

EEG kaydı TBS tedavisinden önce, tedavi sonrası 5.gün ve takip dönemi süresince 1. ay ve 2. ayda ve ortalama 30 dk süre ile yapıldı.

EEG bulguları iki uzman tarafından interiktal epileptiform deşarjların sayısı ve süresi, fokal odaklar ve paroksizmal yavaş dalgalar açısından değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) ve SPSS 22 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin takiplere göre değerlendirmelerinde Wilcoxon Signed Rank test; iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney U test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Mayıs 2017-Nisan 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinden takip edilen, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE,2017) sınıflamasına göre jeneralize ve fokal nöbetleri olan, nonlezyonel, ilerleyici bir nörolojik hastalığı olmayan, jeneralize ve fokal epilepsi tanısı alan, ILAE 2010 önerisine göre dirençli epilepsi kabul edilen 12 hasta alındı. Hastaların %50'si (n=6) kadın, %50'i (n=6) erkek idi. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $34,50 \pm 8,78$ yıl, yaş aralıkları 25 ile 47 arasında değişmekteydi. Hastaların demografik özellikleri (Tablo 4-1)'de görülmektedir.

Tablo 4-1: Hastaların Demografik Özellikleri

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Medeni hal	Öğrenim durumu	Meslek
1	32	E	Bekar	Yüksek	Teknik ressam
2	40	E	Bekar	Yüksek	Çalışmıyor
3	25	E	Bekar	Düşük	Çalışmıyor
4	44	E	Evli	Yüksek	Çalışıyor
5	26	E	Bekar	Yüksek	Çalışmıyor
6	26	K	Bekar	Düşük	Çalışmıyor
7	47	K	Evli	Düşük	Ev hanımı
8	45	K	Evli	Düşük	Çalışıyor
9	30	E	Bekar	Yüksek	Çalışıyor
10	30	K	Bekar	Yüksek	Stajyer
11	25	K	Bekar	Yüksek	Çalışmıyor
12	44	K	Evli	Düşük	Ev hanımı

E:Erkek, K: Kadın

Çalışmaya katılanların % 33,3'ü (n=4) evli, % 66,7'i (n=8) bekar idi. Hastaların eğitim durumu incelendiğinde % 25'inin (n=3) ilkokul, % 8,3'ünün (n=1) ortaokul, %16,7'sinin (n=2) lise ve % 50'sinin (n=6) ise üniversite mezunu olduğu gözlenmiştir. Çalışan hasta oranı ise % 41,7 (n=5) idi. Demografik özelliklerinin dağılımı (Tablo 4-2)'te gösterilmiştir.

Tablo 4-2:Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Yaş	Min-Max	25-47
	Ort±SD	34,50±8,78
n / (%)		
Cinsiyet	Kadın	6 (50)
	Erkek	6 (50)
Medeni Durum	Evli	4 (33,3)
	Bekar	8 (66,7)
Eğitim Durumu	İlkokul	3 (25,0)
	Ortaokul	1 (8,3)
	Lise	2 (16,7)
	Üniversite	6 (50,0)
Çalışma durumu	Çalışıyor	5 (41,7)
	Çalışmıyor	7 (58,3)

Min:minimum, Max:maksimu, Ort: ortalama, SD:standart sapma, n=hasta sayısı

Hastaların nöbet başlangıç yaş aralığı 4 ile 26 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 10,70±6,70 yıl, hastalık süreleri 15 ile 36 arasında değişmekte, ortalaması ise 23,83±7,15 yıl idi. Çalışmaya katılan hastaların %25’inde (n=3) ailede epilepsi öyküsü, %25’inde (n=3) febril nöbet öyküsü vardı. Hastaların klinik özellikleri (Tablo 4-3)’te gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta No	Yaş	Nöbet başlangıç yaşı	Hastalık Süresi	Aile öyküsü	Febril Nöbet
1	32	5 y	27 yıl	Yok	Yok
2	40	4 y	36 yıl	Var	Var
3	25	4 y	21 yıl	Yok	Yok
4	44	15 y	29 yıl	Var	Var
5	26	4 y	22 yıl	Var	Var
6	26	5.5 y	21 yıl	Yok	Yok
7	47	16 y	31 yıl	Yok	Yok
8	45	26 y	19 yıl	Yok	Yok
9	30	14 y	16 yıl	Yok	Yok
10	30	14 y	16 yıl	Yok	Yok
11	25	10 y	15 yıl	Yok	Yok
12	44	11 y	33 yıl	Yok	Yok

y=yaş

Hastalar nöbet tipi ve sendrom sınıflamasına göre incelendiğinde, 12 hastanın % 8,3'ü (n=1) sadece absans, % 8,3'ü (n=1) sadece miyokloni, %8,3'ü (n=1) sadece jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN), 25'i (n=3) sadece fokal motor nöbet, %50'si (n=6) birden fazla nöbet tipini birarada geçirmekteydi.

Tüm hastaların yapılmış olan nörolojik muayenesi normal idi. Kranyal görüntüleme bulguları incelendiğinde, 12 hastanın tümünün kranyal MR görüntülemesi vardı. Buna ek olarak 5 hastada PET görüntülemesi mevcut idi. Kranyal MRG sonuçlarında 1 hastada bilateral frontal atrofi, 1'inde sol hipokampal skleroz görülmekte olup, diğer 10 hastanın kranyal MR görüntülemesi normal idi.

Sendrom tanıları %41,6'sı (n=5) İdiyopatik jeneralize epilepsi (2'si JAE, 2'si JME, 1 JE), 43'ü non lezyonel, 1'i mezial temporal skleroz olmak üzere %33,3'ü (n=4) temporal lob epilepsisi, %8,3'ü (n=1) nonlezyonel frontal, %8,3'ü (n=1) ise nonlezyonel fokal epilepsi idi. Etyolojik nedenler arasında %41,6 (n=5) idyopatik/ Genetik, %8,3'ün (n=1) hipokampal skleroz, %50 (n=6) hastamızda ise neden belirlenememişti.

Hastaların nöbet tipi, sendrom tanıları, kranyal görüntüleme bulguları (MRG/PET) ve etyolojileri ile ilgili bilgiler Tablo 4-4'te gösterilmiştir.

Table 4-4: Hastaların Nöbet tipi, Sendrom tanısı, Görüntüleme bulguları (MRG/PET), Etiyolojisi

Hasta no	Nöbet Tipi	Sendrom Tipi	Kranyal MRG	PET	Etiyoloji
1	Absans/JTKN	İdyopatik Jeneralize Epilepsi (İJE)- Juvenil Absans Epilepsisi(JAE)	Normal	Yok	İdyopatik/Genetik
2	FN/JTKN	Nonlezyonel Mezial Temporal Lob Epilepsisi	Bilateral Frontal Atrofi	Sağ mezial temporal ve sol temporal lobda hipometabolizma	Nedeni belirlenemeyen
3	FN/JTKN	Nonlezyonel Temporal lob epilepsisi (Geçirilmiş Epileptik Ensefalopati?)	Normal	Sol parietal sağ temporal lob anteriorunda mezial ve lateralde bilateral serebellumda hipometabolizma	Nedeni belirlenemeyen
4	Miyokloni	İdyopatik Jeneralize Epilepsi (İJE)-Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)	Normal	Yok	İdyopatik/Genetik
5	JTKN	İdyopatik Jeneralize Epilepsi (İJE)	Normal	Yok	İdyopatik/Genetik
6	FN	Nonlezyonel Frontal lob epilepsisi	Normal	Yok	Nedeni belirlenemeyen
7	FN	Nonlezyonel Mezial Temporal lob epilepsisi	Normal	Sağda belirgin bilateral mezial temporal hipometabolizma	Nedeni belirlenemeyen
8	FN/JTKN	Nonlezyonel Temporal lob epilepsisi	Normal	Sağ temporal hipometabolizma	Nedeni belirlenemeyen
9	FN	Nedeni bilinmeyen fokal epilepsi	Normal	Yok	Nedeni belirlenemeyen
10	Absans	İdyopatik Jeneralize Epilepsi (İJE)-Juvenil Absans Epilepsi (JAE)	Normal	Yok	İdyopatik/Genetik
11	Absans/Miyokloni/JTKN	İdyopatik Jeneralize Epilepsi (İJE)/Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)	Normal	Yok	İdyopatik/Genetik
12	FN/JTKN	Semptomatik Mezial temporal lob epilepsisi	Sol hipokampal skleroz	Sol lateral temporal alanda hipometabolizma	Sol hipokampal skleroz

FN:Fokal Nöbet, JTKN:Jeneralize Tonik Klonik Nöbet,

Hastaların AEİ kullanımları incelendiğinde tek ilaç alan sadece bir hasta varken, ikili kombinasyon ilaç kullanan % 33,3'i (n=4), üçlü ilaç kullanan % 41,6 (n=5), dördü ilaç kullanan %16,6 (n=2) hasta vardı. Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçlar (Tablo 4-5)'de gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Hastaların Kullandığı Antiepileptik İlaçlar

Hasta No	Kullandığı ilaçlar
1	Lamotrijin/Lakozamid/Zonisamid
2	Lakozamid/Pregabalin/Karbamazepin/Levetirasetam
3	Lamotrijin/Valproik asit/Karbamazepin/Zonisamid
4	Levetirasetam
5	Fenitoin/ Valproik asit
6	Karbamazepin/Topiramet/Lamotrijin
7	Levetirasetam/Lakozamid/Zonisamid
8	Karbamazepin/Levetirasetam
9	Karbamazepin/Levetirasetam
10	Lamotrijin/Okskarbazepin/Lakozamid
11	Levetirasetam / Lakozamid
12	Levetirasetam/Lakozamid/Valproik asit

En yüksek oranda kullanılan ilaç %58,3 (n= 7) ile levetirasetam iken bunu %50 (n=6) ile lakozamid, ve %41,6 (n=5) ile karbamazepin takip etmekteydi. Kullanılan ilaçlara ait dağılımlar (Tablo 4-6)'da gösterilmektedir.

Tablo 4-6: Kullanılan İlaçlara İlişkin Dağılımlar

Kullanılan İlaçlar	N	%
Levetirasetam	7	58,3
Lakozamid	6	50
Karbamazepin	5	41,6
Lamotrijin	4	33,3
Valproik asit	3	25
Zonisamid	3	25,0
Fenitoin	1	8,3
Pregabalin	1	8,3
Topiramet	1	8,3
Okskarbazepin	1	8,3

Çalışmaya katılan 12 hastanın 8'i hem aktif uyarı hem de plasebo uyarı ile yapılmış olan tedavi protokollarını tamamladılar. Diğer 4 kişiden 2'si yalnızca aktif uyarı tedavisi, 2'si yalnızca plasebo uyarı tedavisi aldı. Yalnız plasebo tedavisi alan hastalardan biri aktif uyarı tedavisine katılmış, ancak 1. gün tedavi sonrası çok sık tekrarlayan miyokloniler nedeni ile tedaviye devam etmek istemeyerek çalışmadan ayrılmıştır (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Hastaların aldıkları tedaviler

Her iki tedaviyi alan (aktif+plasebo)	8
Yalnız Aktif uyarı	2
Yalnız plasebo	2
Toplam hasta sayısı	12

Bu 12 hastanın 7'si 1.TMS tedavisini aktif uyarı, 5'i ise plasebo uyarı olarak almış olup tedavilerini alış sıraları Tablo 4-8'de görülmektedir.

Tablo 4-8: Hastaların Tedavi Alış Sıraları

Hasta No	1.TMS	2.TMS
1	Aktif uyarı	Plasebo
2	Aktif uyarı	Plasebo
3	Aktif uyarı	Plasebo
4	Aktif uyarı	Yapılmadı
5	Aktif uyarı	Yapılmadı
6	Aktif uyarı	Plasebo
7	Plasebo	Aktif uyarı
8	Plasebo	Aktif uyarı
9	Plasebo	Aktif uyarı
10	Aktif uyarı	Plasebo
11	Plasebo	Aktif uyarı (1. Gün sonrası çalışmayı bıraktı/ tamamlanamadı)
12	Plasebo	Yapılmadı

Hastalarımızın genel klinik tablo özetleri, her iki tedavi dönemi öncesi, tedavi haftaları ve tedavi sonrası takip dönemleri genel hatları ile özetlenmiştir.

Hasta No:1

32 yaşında, sağ elli, Erkek hasta

Klinik Tablo Özeti; 4-5 yaşlarında başlayan televizyon seyredirken ortaya çıkan dalma atakları olan ilk JTKN'i 14 yaşında geçiren 3'lü antiepileptik ilaç tedavisine rağmen ayda 1-2 kez JTKN ve genelde jeneralize nöbet öncesi günlerde kümelenme gösteren sayıları aynı gün içinde en az 4-5 kez olmak üzere bazen 20-30 kez olabilen absans nöbetleri ile takibe alındı.

Nörolojik muayene bulguları ve Kranyal MR görüntülemesi normal idi.

İnterikal dönem EEG bulguları; Göz kapamaya ve ışığa duyarlı, solda belirgin asimetrik, jeneralize tipte epileptiform anomali

Nöbet tipi; Absans ve JTKN

Sendrom Tanısı; İdiyopatik Jeneralize epilepsi (İJE)- Juvenil Absans Epilepsisi (JAE)

Klinik Takip ; Hasta aktif uyarım öncesi dönemde 20 hafta boyunca takip edilmiş, bu süre zarfında toplam 7 JTKN ve 86 absans nöbet kaydı alınmıştır. Tedavi öncesi (TÖ) 12 haftalık takip döneminde ise 4 JTKN ve 56 absans kaydı mevcut idi. TÖ dönemde iki nöbet arası en uzun süre 3 hafta olarak kaydedilmiştir. Hastanın Aktif uyarı sonrası 12 haftalık nöbet takibinde JTKN'i hiç olmamış, absans nöbetlerinde ise azalma gözlenmiştir (38 absans kaydı). İkinci dönemde plasebo uyarı alan hastada tedavi sonrası 12 haftalık takibinde absans nöbetleri azalmaya devam etmiş ve bu dönemde toplam 25 absans kaydı alınmıştır. Hastanın tüm takip süresi gözden geçirildiğinde aktif uyarı sonrası ilk JTKN'i ise tedavi sonrası 16. haftada gözlenmiştir. Çalışma boyunca takibe düzenli gelen hastanın aktif uyarı sonrası toplam takip süresi (3 ayı plasebo sonrası takip olmak üzere) 9 ay olup, bu süre zarfında sadece 2 kez JTKN ve 71 absans kaydı vardır.

Tedavi öncesi JTKN sıklığı ortalama 15 günde 1 iken tedavi sonrası takipte 4,5 ay ara ile olduğu tam nöbet kontrolü sağlanmamış olsa da, sıklığında belirgin azalma olduğu dikkati çekmiştir.

Yan etki açısından değerlendirildiğinde ise aktif uyarı sırasında tedavinin 2. günü tedavinin hemen sonrasında 1-2 sn süren sersemlik hissi olmuş, 3. günden sonra

ise subjektif olarak kendisini çok iyi hissettiğini ifade etmiştir. Plasebo tedavi süresince herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Hasta No: 2

40 yaşında sağ eli, Erkek hasta

Klinik Tablo Özeti; İlk 6 aylıkken başlayan ve 4 yaşına kadar 3-4 ayda bir tekrarlayan febril nöbet öyküsü olan hastanın 4 yaşından sonra uykudan uyanırken olan ve 15-20 sn süren bilinç kaybıyla beraber, tüm vücutta kasılmalarının olduğu, 10-11 yaşlarında öncesinde epigastrik his, bazen korku ve çılgınlığın eşlik ettiği, gözlerde sağa kayma, donuk bakma, sağ elde kasılma sol elde arınma hareketlerinin olduğu nöbetlerin eklendiği ve bu nöbetlerin haftada 1-2 kez tekrarladığı, zor doğum ve ailede epilepsi öyküsü olan hastanın, 4'lü antiepileptik ilaç tedavisine rağmen nöbet sıklığı haftada 2-3 kez devam etmekteydi.

Nörolojik muayenesi normal, Kraniyal MR görüntülemesinde bilateral frontal loblarda kortikal atrofi, PET incelemesinde sağ mezial ve sol temporal lobda hipometabolizma mevcut idi.

VEM incelemesinde, interiktal sol frontosantral bölgede epileptojenik odak saptanmış ve iktal bulgular net bir lateralizasyon ve lokalizasyon yapılamamış, epilepsi cerrahisi düşünülmemişti.

Nöbet tipi; Farkındalığın etkilendiği fokal motor nöbet ve bilateral konvulzif nöbete dönüşen nöbetler

Sendrom tanısı ; Nonlezyonel Meziyal Temporal Lob Epilepsisi

Klinik Takip; Hasta aktif uyarım öncesi dönemde 12 hafta boyunca takip edilmiş, bu süre zarfında toplam 28 JTKN kaydı alınmıştır. Tedavi öncesi dönemde iki nöbet arası en uzun süre 1 hafta olarak kaydedilmiştir. Hastanın aktif uyarı sonrası 12 haftalık nöbet takibinde toplam 17 JTKN kaydı mevcut. İkinci dönemde plasebo uyarı alan hastada uyarı sonrası 12 haftalık takibinde kaydedilen nöbet sayısı 23 idi.

Hastanın tüm takip süresi gözden geçirildiğinde aktif uyarı sonrası takiplerinde iki nöbet arası sürede değişiklik olmamasına rağmen nöbet sürelerinde ilk 2 hafta kısalma gözlemlendi ama sonrasında tekrar eski şiddetinde devam etti. Çalışma boyunca

takibe düzenli gelen hastanın aktif uyarı sonrası toplam takip süresi (3 ayı plasebo sonrası takip olmak üzere) 12 ay olup, bu süre zarfında toplam nöbet sayısı 85 idi (aylık ortalama 7 nöbet olup belirgin değişiklik gözlemedi).

Yan etki açısından değerlendirildiğinde ise her iki uyarı sırasında da herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Hasta No 3:

25 yaş sağ elli erkek hasta

Klinik Tablo Özeti; 4 Yaşına kadar motor mental gelişimi normal olan hastanın 4 yaşında ilk JTKN sonrası 1 hafta boyunca gün içinde 7-8 kez tekrarlayan nöbetler sonrası lamotrijin ve valproik asit tedavisi başlanmış, sonrasında kısmen nöbet sıklığı azalmış olduğu öğrenildi. Nöbet öncesinde sağ kolda uyuşma hissi, şaşkınlık hali ve kol ve bacaklarda tonik kasılmanın ve bilinç kaybının eşlik ettiği nöbetleri mevcut. 4'lü antiepileptik tedavi altında aynı gün içinde kümelenme gösteren çok sık kısa süreli nöbetler sonrası jeneralize tonik, tonik-klonik nöbet geçiren, nöbet sıklığı haftada 1-2 kez olabilen hasta takibe alındı.

Nörolojik muayenesinde hafif mental retarde (IQ=80), sorulara geç ve kısa cevaplar veriyor, reaksiyon zamanı uzun, apatik, Kraniyal MR görüntülemesi normal idi.

PET; Sol parietal ve sağ temporal lob nteriorunda mezial ve lateralde, bilateral serebellumda hipometabolizma.

İnterikal dönem EEG bulguları; Solda ve frontotemporal bölgelerde çok daha belirgin hafif yaygın organizasyon bozukluğu ve sol frontotemporal temporal intermittan ritmik delta aktivitesi (TIRDA).

Nöbet tipi; Farkındalığın etkilendiği fokal nöbetler bilateral konvülfik nöbete dönüşen nöbetler.

Sendrom Tanısı; Nonlezyonel Temporal Lob Epilepsisi (Geçirilmiş Epileptik ensefalopati?)

Klinik Takip; Hasta aktif uyarım öncesi dönemde 16 hafta boyunca takip edilmiş, bu süre zarfında toplam 23 JTKN ve 38 fokal nöbet kaydı alınmıştır (Tedavi öncesi 12 haftalık takip döneminde 16 JTKN ve 26 fokal nöbet kaydı mevcut). Tedavi

öncesi dönemde iki nöbet arası en uzun süre 4 gün olarak kaydedilmiştir. Hastanın Aktif uyarı sonrası 12 haftalık nöbet takibinde JTKN'leri 6'ya, fokal nöbetleri 14'e düştü. Aktif uyarı tedavi öncesi dönemde hastanın her hafta 1 veya 2 kez JTKN kaydı varken, aktif uyarı sonrası ilk jeneralize nöbet tedavi sonrası 6. haftada görüldü. Hastanın aktif uyarı sonrası, aynı zamanda hasta ve hasta yakınının da ifade ettiği daha önce sık nöbetlere bağlı devamlı uyuyan etrafa ilgisi azalmış, az konuşan hasta, gün içinde daha canlı ve daha iyi iletişim kurmaya başladı. Ayrıca öncesinde yürümede dengesizlik olduğu tedavi sonrasında düzeldiği ifade edildi. İkinci dönemde plasebo uyarı alan hastada uyarı sonrası 12 haftalık takibinde 12 JTKN ve 6 fokal nöbet kaydı alındı. Çalışma boyunca takibe düzenli gelen hastanın plasebo uyarı sonrası 8 ay takibi yapıldı ve bu süre içinde 22 JTKN ve 39 fokal nöbet kaydı mevcut.

Tüm takip süresi gözden geçirildiğinde tedavi öncesi aylık 5-6 kez JTKN, 8-9 fokal nöbeti olan hastanın nöbet sıklığı ayda 2 kez JTKN ve 4-5 kez fokal olmak üzere azalarak devam etti.

Yan etki açısından değerlendirildiğinde ise tedavi sırasında herhangi bir etki görülmüdü.

Hasta No: 4

44 yaş, sağ elli erkek hasta,

Klinik Tablo özeti; 15 yaşından itibaren miyoklonileri olan, ilk JTKN'ini 16 yaşında geçiren tekli antiepileptik ilaç ile son 10 yıldır jeneralize nöbeti olmayan ancak hemen hergün ve aynı gün içinde sayıları 4-8 arasında tekrarlayan bazen çok daha fazla olabilen miyoklonileri nedeni ile takibe alındı.

Nörolojik muayenesi ve kranial MR görüntülemesi normal idi.

İnteriktal EEG; 4-5 Hz frekansında jeneralize epileptiform anomali

Nöbet tipi; Miyokloni (10 yıldır JTKN yok)

Sendrom Tanısı; İdyopatik Jeneralize Epilepsi (İJE)-Jüvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

Klinik Takip; Hastanın aktif uyarı tedavi öncesi 8 haftalık takibi süresince toplam 405 miyokloni kaydı tedavi sonrası 222'e düşerek % 45 oranında bir azalma

gözlendi. Hasta iş nedeniyle yurt dışına gittiği için takipten çıktı, plasebo tedavi alamadı.

Tedavi sırasında yan etki gözlenmedi.

Hasta No: 5

26 yaş sağ elli, Erkek hasta

Klinik Tablo özeti; 11 aylıkken kafa travması, 1,5 yaş febril nöbet öyküsü olan, 4 yaşından beri JTKN'leri olan, 2'li antiepileptik tedaviye rağmen nöbet sıklığı haftada 2-3 kez olan hasta takibe alındı.

Nörolojik muayene ve Kraniyal Mr görüntülemesi normal.

İnteriktal EEG; Hafif yaygın organizasyon bozukluğu

Nöbet tipi; JTKN

Sendrom Tanısı; İdyopatik Jeneralize Epilepsi (IJE)

Klinik takip; Hastanın aktif uyarı öncesinde 12 hafta boyunca 18 nöbet kaydı olan hastanın tedavi sonrası 9'a düşerek %50 oranında nöbet azalması saptandı. Hasta şehir dışında yaşadığı için bir sonraki tedaviye gelemedi.

Tedavi sırasında yan etki gözlenmedi.

Hasta No: 6

26 yaşında. sağ elli, kadın hasta

Klinik Tablo Özeti; İlk 5,5 yaşında 15 gün ara ile gece uyurken ellerde kasılma ve atmalar şeklinde 25-30 sn süren nöbetleri boş, bakma, şaşkınlık hali, ellerde kasılma şeklinde uykuda yada uyanık olduğu dönemlerde devam etmiş. Nadir JTKN öyküsü olan hasta nöbet öncesinde boğazında uyuşma gibi tuhaf bir his ile nöbet geçireceğini fark ediyor, şaşkın bakıyor, o sırada etrafını duyuyor, ancak anlamlı cevap veremiyor, nöbet sırasında bir şeylere uzanır gibi hareketler yapıyor, 30 sn ile 1 dk arasında değişen bu nöbetleri 3'lü antiepileptik tedaviye rağmen devam eden hasta takibe alındı.

Nörolojik muayene ve Kraniyal MR görüntülemesi normal idi.

İnteriktal EEG'de; Her iki hemisferde hafif yaygın organizasyon bozukluğu ve sağ frontalden başlayıp, hızla jeneralize olan deşarjları bilateral sekonder senkroni olarak değerlendirildi.

Nöbet tipi; Fokal nöbet

Sendrom Tanısı; Nonlezyonel Frontal Lob Epilepsisi

Klinik Takip; Hastanın aktif uyarı öncesinde 12 haftalık takip periodunda toplam 18 nöbet kaydı tedavi sonrası 11'e düşmüş, bu dönemde toplam 24 hafta takibi devam eden hastanın, bu süre zarfında toplam 18 nöbet kaydı gözlenmiştir. Tedavi öncesi aylık ortalama 6 nöbeti olan hastanın takiplerinde nöbet sayısı ayda 3'e düşmüştür. Plasebo uyarı öncesinde 12 haftalık takibinde 7 nöbeti olan hastanın tedavi sonrası takibinde nöbet kaydı 14'e yükselmiştir.

Yan etki takibinde hastanın aktif uyarı tedavisinde 2. gün tedavi sonrası dönemde hafif baş ağrısı olmuş ek başka sorun yaşanmamıştır. Her iki tedavi haftasında da nöbet gözlenmemiştir.

Hasta No: 7

47 yaşında sağ eli, Kadın hasta,

Klinik Tablo özeti; 16 yaşından beri, öncesinde tuhaf bir his, alnında uyuşma, şaşkın bakma sonrasında kollarda anlamsız hareketler eşlik eden ve sonrasında kendine geldiği 1-2 dk süren nöbetleri olan 3'lü antiepileptik tedaviye rağmen nöbetleri devam eden hasta takibe alındı.

Nörolojik muayenesi ve kranial MR görüntülemesi normal,

PET; Bilateral mezial temporal lobda sağda belirgin hipometabolizma

Video EEG kaydında uyku sırasında kümelenme gösteren 30-35 sn süreli vokalizasyon, kalça hareketi, solda belirgin ekstremitelerde ani, şiddetli hareketlerle şekillenen çok sayıda nöbet kaydı saptanmıştır.

İnter iktal EEG; normal

Nöbet tipi; Fokal nöbet/Hiper motor nöbet

Sendrom Tanısı; Nonlezyonel Mezial Temporal Lob Epilepsisi

Klinik Takip; Hasta plasebo uyarı öncesinde 12 haftalık takibi boyunca toplam 13 nöbet geçirmiş, 2 nöbet arası en uzun süre 3 hafta olarak saptanmıştır. Plasebo uyarı tedavi sonrası takibinde bu nöbetleri 45 olarak kaydedilmiş, nöbet sayısı ve sıklığında artış gözlenmiştir. Bu dönemde toplam 6 ay takibi olan hastanın bu süre içindeki toplam

nöbet sayısı 63 idi. İkinci tedavisinde aktif uyarı alan hastanın tedavi öncesinde 12 haftada saptanan nöbet sayısı 18 olup tedavi sonrası nöbet sayısında belirgin değişiklik olmamış, toplam 16 nöbet kaydı gözlenmiştir.

Tedavi sırasında yan etki gözlenmemiştir.

Hasta No: 8

45 yaşında, sağ elli, Kadın hasta

Klinik Tablo Özeti; İlk JTKN'ini 25 yaşında ilk gebeliğinin 6. ayında geçiren daha sonra doğum sonrası da tekrarlayan nöbetleri olan, nöbet öncesinde epigastrik his, vücudunda sıcaklık hissi ile nöbet geçireceğini fark eden, anlamsız, şaşkın bakışlar ve otomatizmaları olan sonrasında jeneralize tonik klonik kasılmalar gözlenen nöbetleri 2'li antiepileptik tedaviye rağmen devam eden hasta takibe alındı.

Nörolojik muayene ve Kranial MR görüntülemesi normal.

PET; Sağ temporal hipometabolizma

EEG; Sağ frontotemporal bölgede organizasyon bozukluğu

Nöbet Tipi ; Farkındalığın etkilendiği fokal nöbetler bilateral konvülfif nöbete dönüşen nöbetler

Sendrom Tanısı; Nonlezyonel Temporal Lob Epilepsisi

Klinik Takip; İlk tedavisini plasebo uyarı olarak alan hastanın uyarı öncesi 8 haftalık takibi boyunca 11 nöbet kaydı gözlenmiş, plasebo uyarı sonrası 12 haftalık takibinde bu sayı değişmemiştir, hasta plasebo sonrası toplam 9 ay takip edilmiş ve 50 nöbet kaydı tutulmuş, ortalama aylık 5,5 nöbet kaydı saptanmıştır.

Aktif uyarı öncesi 12 haftalık takipte 18 nöbet, tedavi sonrası takipte 10' a düşmüş, aylık nöbet sayısı 3,3 olarak kayıt edilmiştir.

Plasebo tedavi sonrasında baş ağrısı tariflemiş, tedavi haftası nöbet gözlenmemiş, aktif uyarı sırasında hastada sol elde miyoklonik atımlar gözlenmiştir.

Hasta No:9

30 yaş sağ elli, Erkek hasta

Klinik Tablo Özeti; 14 yaşında başlayan uykuda jeneraliz tonik nöbet ve 17 yaşından beri hemen her gün olabilen, ağız şapırdatma, alkışlama gibi hareketlerin eşlik ettiği dalma nöbetleri olan hasta 2'li antiepileptik tedavi altında devam eden sk nöbetler ile takibe alındı.

Nörolojik muayene ve Kraniyal MR'ı normal idi.

İnteriktal EEG'de Sol frontotemporal bölgede belirgin organizasyon bozukluğu ve sol frontotemporal epileptiform anomalinin varlığı gözlenmiş.

Nöbet tipi: Fokal nöbet

Sendrom Tanısı: Nonlezyonel Fokal Epilepsi

Klinik Takip; İlk tedavisini Plasebo olarak alan hastanın uyarı öncesi 8 haftalık takibinde 30 olarak kaydedilen nöbet sayısı tedavi sonrası 8 haftalık takipte 28 olarak saptanmış, belirgin değişiklik olmamıştır. Aktif uyarı öncesinde 12 hafta boyunca 25 nöbet kaydı olan hastanın tedavi sonrası takibinde nöbet sayısı 15'e düşmüştür. Aktif tedavi öncesi dönemde ortalama aylık nöbet sayısı 8,3 iken tedavi sonrası dönemde 5'e düşmüştür.

Hastanın aktif uyarı sırasında 2. gün tedavisinde çenede ve kaşında olan kasılma gözlenmiştir.

Hasta No: 10

25 yaşında, sağ elli, Kadın hasta;

Klinik Tablo Özeti; İlk 14 yaşında başlayan dalma ve 2 ay sonra gelişen jeneralize tonik klonik nöbetlerin görüldüğü, tedavi ile jeneralize nöbetlerinin azaldığı, en son 2017 Haziran'da görüldüğü saptandı. Dalma nöbetleri 3'lü antiepileptik tedaviye rağmen, aynı gün içinde tekrarlama eğilimi ve haftada 2-3 kez olması nedeni ile takibe alındı.

Nörolojik Muayene ve Kraniyal MR görüntülemesi normal.

İnter iktal EEG'sinde her iki hemisferde frontallerde belirgin Jeneralize tipte epileptiform deşarjları mevcut.

Nöbet Tipi; Absans

Sendrom tanısı; İdyopatik Jeneralize Epilepsi (IJE)-Jüvenil Absans Epilepsisi (JAE)

Klinik Takip; Aktif uyarı öncesinde 12 haftalık takipte toplam 50 nöbet kaydı tedavi sonrası takipte 20'ye düşmüş, yaklaşık %60 nöbet azalması gözlenmiştir. Plasebo tedavi öncesi 20 olan nöbet sayısı sonrasında değişmemiş, 19 olarak devam etmiştir. Yani hastanın aktif tedavi sonrası nöbet sıklığı azalmış ve plasebo takip sonrası da olmak üzere yaklaşık 6 ay devam eden nöbet azalması saptanmıştır.

Yan etki her iki tedavi sırasında da saptanmamıştır.

Hasta No: 11

25 yaşında sağ eli, Kadın hasta,

Klinik Tablo Özeti; İlk 10 yaşında olan ve toplam 5-6 kez gözlerde kayma, dişlerde kenetlenme tüm vücutta kasılmaların eşlik ettiği bilinç kaybı olan 2-3 dk süren 5-10 dk'da kendine geldiği jeneralize nöbetler ve aynı zamanda konuşurken takılma olarak ifade ettiği, duraklama sonrasında söyleyeceği şeylere kaldığı yerden devam etme şeklinde dalma atakları ve gün içinde çok sık tekrarlayabilen menstrüel dönemde artış gösteren kollarda ve bacaklarda atma şeklinde nöbetleri olan hasta. En son JTKN'ini 2018 Ocak ayında geçiren, 2'li antiepileptik tedaviye rağmen nöbetleri devam eden hasta takibe alındı.

Nörolojik muayene ve Kraniyal MR görüntülemesi normal idi.

İnteriktal EEG'si Işığa duyarlı asimetric jeneralize epileptiform anomali ve sağ temporal bölgede hipersenkroni eğilimi

Nöbet tipi; Miyokloni, JTKN ve absans

Sendrom tanısı; İdyopatik Jeneralize Epilepsi (IJE)-Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME).

Klinik takip; Birinci tedavisini plasebo olarak alan hastanın tedavi öncesi dönemde 12 haftalık nöbet takibinde toplam 12 nöbet kaydı mevcut olup (bazı günler aynı gün 2-3 kez tekrarlayan), uyarı sonrası takip döneminde toplam 35 (miyokloni +absans) ve 1 JTKN'i kaydedildi. Hastada aktif uyarının 1. gününde tedavi sırasında her iki kolda miyoklonik atımlar gözlemlendi. Aynı gün akşam miyoklonilerin tüm gece

boyunca sık devam etmesi üzerine tedaviye devam etmeyi kabul etmediği için çalışmadan ayrıldı.

Hasta no: 12

44 yaşında sağ eli, Kadın hasta,

Klinik Tablo Özeti; 6 aylıkken febril konvülziyon geçiren, 4 yaşına kadar 3- 4 ayda bir ateşli dönemerde nöbetleri tekrarlayan, 4 yaşından sonra uykudan uyanırken olan 15-20 sn süren bilinç kaybı ile birlikte tüm vücutta kasılmaların olduğu nöbetleri başlayan, 10-11 yaşlarından itibaren nöbetlerini yükselen epigastrik bir his şeklinde hissetmeye başlayın, yüksek sesle bağırdığı, gözleriyle sağa doğru donuk baktığı, sağ elinde kasılma, sol kolunda arnma hareketleri gözlenen, ağzından köpük geldiği, 2-3 dk süren tonik klonik kasılmalar ve postiktal konfüzyonun görüldüğü, haftada 1-2 kez olabilen 3'lü antiepileptik tedaviye rağmen nöbetleri devam eden hasta takibe alındı. Hastanın geçirmiş olduğu nöbetlere bağlı vücudunun birçok yerinde olmak üzere her iki üst ekstremitesinde çok sayıda yanık skarı mevcuttu.

Ailede epilepsi öyküsü pozitif olan ve nörolojik muayenesi normal, yapılmış olan kraniyal MR görüntülemesinde sol hipokampal sklerozu saptanan hastanın, PET'inde sol lateral temporal alanda azalmış hipometabolizma mevcuttu.

Nöbet tipi; Farkındalığın etkilendiği fokal ve bilateral konvülzif nöbete dönüşen nöbetleri mevcut.

Sendrom Tanısı; Mezial Temporal Lob Epilepsisi-(Hipokampal Skleroz)

Klinik takip; Birinci tedavisini plasebo olarak alan hastanın tedavi öncesi 12 haftalık takibinde 9 JTKN kaydı olup, tedavi sonrası takibinde nöbet sayısı 6 olarak gözlemlendi, başka şehirde yaşadığı için 2. tedaviye gelemeyen hastanın takibi sonlandırıldı. Plasebo tedavi öncesi ve sonrası takipleri arasında % 30 nöbet azalma oranı gözlenmiştir.

Yan etki açısından değerlendirildiğinde tedavi sırasında herhangi bir etki gözlenmemiş, tedavi haftasında nöbeti olmamıştır.

Aktif uyarı alan her hastada yapılan tedavi öncesi, tedavi haftası ve tedavi sonrası dönemlerdeki haftalık toplam nöbet sayıları ve bunların nöbet tiplerine göre dağılımları tablo 4-9’da görülmektedir.

Tablo 4-9: Aktif Uyarı Tedavi Grubunda Haftalara Göre Nöbet Sayıları ve Dağılımları

Aktif uyarım tedavisi	Toplam nöbet sayısı	JTKN	ABSANS	FN	MİYOKLONİ
TÖ.12.hf	19	12	4	3	0
TÖ.11.hf	17	5	4	8	0
TÖ.10.hf	23	6	4	13	0
TÖ.9.hf	43	10	23	10	0
TÖ.8.hf	53	7	3	3	40
TÖ.7.hf	64	6	5	6	47
TÖ.6.hf	120	7	5	5	103
TÖ.5.hf	110	7	35	15	53
TÖ.4.hf	46	4	3	7	32
TÖ.3.hf	65	6	3	6	50
TÖ.2.hf	55	8	6	3	38
TÖ.1.hf	68	7	11	8	42
Ted.Haftası	45	7	3	11	24
TS.1.hf	32	1	1	10	20
TS.2.hf	24	4	0	4	16
TS.3.hf	47	1	3	1	42
TS.4.hf	44	4	3	4	33
TS.5.hf	44	3	1	2	38
TS.6.hf	50	5	20	10	15
TS.7.hf	34	3	3	5	23
TS.8.hf	38	5	0	6	27
TS.9.hf	17	6	8	3	0
TS.10.hf	7	4	0	3	0
TS.11.hf	19	3	14	2	0
TS.12 hf	14	3	5	6	0

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, JTKN:Jeneralize tonik klonik nöbet, FN; Fokal nöbet

Plasebo uyarı alan hastalarda yapılan takiplerde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde haftalık toplam nöbet sayıları ve tiplerine göre dağılımları tablo 4-10'da görülmektedir.

Tablo 4-10: Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastalarda Haftalara Göre Toplam nöbet sayıları ve Nöbet Tiplerine Göre Dağılımları

Plasebo uyarım tedavisi	Toplam nöbet sayısı	JTKN	ABSANS	FN	MİYOKLONİ
TÖ.12.hf	19	4	5	4	6
TÖ.11.hf	24	2	14	0	8
TÖ.10.hf	7	3	0	2	2
TÖ.9.hf	15	3	8	0	4
TÖ.8.hf	12	6	0	6	0
TÖ.7.hf	15	6	3	2	4
TÖ.6.hf	32	4	21	7	0
TÖ.5.hf	14	4	1	7	2
TÖ.4.hf	26	3	3	10	10
TÖ.3 .hf	13	2	3	8	0
TÖ. 2.hf	13	3	0	10	0
TÖ.1. hf	13	2	3	8	0
Ted.hf	20	2	13	5	0
TS.1.hf	10	3	2	5	0
TS.2.hf	41	4	23	10	4
TS.3.hf	12	4	0	8	0
TS.4.hf	23	6	6	11	0
TS.5.hf	15	4	2	9	0
TS.6.hf	26	4	2	10	10
TS.7.hf	13	4	1	8	0
TS.8.hf	15	5	3	7	0
TS.9.hf	11	3	0	8	0
TS.10.hf	45	8	2	5	30
TS.11.hf	18	5	2	5	6
TS.12 hf	16	4	2	6	4

TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, JTKN:Jeneralize tonik klonik nöbet, FN; Fokal nöbet

Çalışmaya katılan olguların bazıları tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip döneminde 8 hafta bazıları ise 12 hafta takip edilmişlerdi. Hastaların aldıkları tedavi şekilleri ve tedavi süreleri tablo 4-11’de gösterilmiştir.

Tablo 4-11: Hastaların Aldıkları Tedavi Şekilleri ve Tedavi Süreleri

Hasta no	AKTİF UYARI	PLASEBO UYARI	TÖTS AKTİF UYARI		TÖTS PLASEBO UYARI		TÖTS AKTİF+PLASEBO	
			8 Hafta	12 Hafta	8 Hafta	12 Hafta	8 Hafta	12 Hafta
1	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	-	+	-	-	-	-	-
5	+	-	+	+	-	-	-	-
6	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	-	+	-
9	+	+	+	+	+	-	+	-
10	+	+	+	+	+	+	+	+
11	-	+	-	-	+	+	-	-
12	-	+	-	-	+	+	-	-
TOPLAM	10	10	10	9	10	8	8	6

TÖTS: Tedavi Öncesi Tedavi Sonrası

Aktif uyarı alan 10 hastanın (1’i 8 hafta, 9’u 12 hafta takip edilen) tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip dönemlerindeki toplam nöbet sayıları incelendiğinde, tedavi sonrası toplam nöbet sayısı tedavi öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,05/ p=0,005$) (Tablo 4-12).

Tablo 4-12: Aktif Uyarı Alan 10 Hastanın Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet Sayılarının Karşılaştırılması

TÖ toplam nöbet sayısı	TS toplam nöbet sayısı	p
68,2±119,3	37,8±65,2	0,005

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Plasebo uyarı alan 10 hastanın (2’si 8 hafta, 8’i 12 hafta takip edilen) tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayıları incelendiğinde ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05/ p=0,514$) (Tablo 4-13).

Tablo 4-13: Plasebo Uyarı Alan 10 Hastanın Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet Sayılarının Karşılaştırılması

TÖ toplam nöbet sayısı	TS toplam nöbet sayısı	p
------------------------	------------------------	---

20,4±11,6	24,6±15,4	0,514
-----------	-----------	-------

TÖ, tedavi öncesi; TS, tedavi sonrası

Takip süreleri gözden geçirildiğinde hem aktif uyarı, hem de plasebo uyarı tedavisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde sekiz hafta takip edilen 10 hasta vardı. 8 hafta takip edilmiş olan bu 10 hasta incelendiğinde, aktif uyarı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayılarındaki azalma açısından aralarında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$; $p=0,007$).

Plasebo uyarı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayılarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$; $p=0,723$) (Tablo 4-14).

Tablo 4-14: 8 Hafta Takip Edilen Aktif Uyarı Ve Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastalar

	TÖ toplam nöbet sayısı	TS toplam nöbet sayısı	p
Aktif uyarı	61,1±121,6	32,0±66,9	0,007
Plasebo uyarı	16,1±11,4	15,6±8,2	0,723

TÖ, tedavi öncesi; TS, tedavi sonrası

Aktif uyarı tedavisi alan 10 hastanın 9'u, plasebo uyarı tedavisi alan 10 hastanın 8'i tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde 12 hafta takip edilmişlerdi.

12 hafta takip edilen hastalarda aktif uyarı tedavisi alan 9 hastanın tedavi öncesi ve sonrası toplam nöbet sayıları arasında anlamlı fark saptanmışken ($p<0,05$, $p=0,008$), plasebo uyarı tedavisi alan 8 hastanın tedavi öncesi ve sonrası toplam nöbet sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$, $p=0,401$) (Tablo 4-15).

Tablo 4-15: 12 Hafta Takip Edilen Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastaların Karşılaştırılması

	TÖ toplam nöbet sayısı	TS toplam nöbet sayısı	p
Aktif uyarı	30,8±16,0	17,3±8,7	0,008
Plasebo uyarı	20,4±12,1	25,9±16,6	0,401

TÖ, tedavi öncesi; TS, tedavi sonrası

Çalışmaya katılan 12 hastadan 8'i hem aktif, hem plasebo uyarı tedavisini birlikte almışlardı. Bu hastalar gözden geçirildiğinde takip süresi 8 hafta olan 8 hasta, takip süresi 12 hafta olan 6 hasta mevcuttu.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayıları arasında fark olup olmadığı incelendiğinde, aktif uyarı tedavisi alanlarda hem 8 haftalık hemde 12 haftalık takiplerde tedavi öncesine göre tedavi sonrası toplam nöbet sayıları arasında ve toplam nöbet sayılarındaki azalma oranları arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,017$, $p=0,027$; $p=0,012$, $p=0,028$).

Plasebo uyarı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde toplam nöbet sayıları ve aktif uyarı tedavi haftası ile plasebo uyarı tedavi haftasında geçirdikleri toplam nöbet sayıları arasında ise hem 8 hafta hem de 12 haftalık takip sürelerinde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4-16, 4-17).

Tablo 4-16: 8 Hafta Takip Edilen Aktif ve Plasebo Uyarı Tedavisini Birlikte Alan 8 Hasta

	TÖ toplam nöbet sayısı	TS toplam nöbet sayısı	P
Aktif uyarı	24,5±14,2	12,0±4,1	0,017
Plasebo uyarı	16,0±11,6	17,1±8,0	0,750
	TÖ-TS toplam nöbet sayısı farkı		P
Aktif uyarı	12.5±10.4		0,012
Plasebo uyarı	-1.1±8.4		

TÖ, tedavi öncesi; TS, tedavi sonrası

Tablo 4-17: 12 Hafta takip edilen Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Tedavisini Birlikte Alan 6 Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde Toplam Nöbet Sayıları

	TÖ toplam nöbet sayısı	TS toplam nöbet sayısı	P
Aktif uyarı	36,0±17,4	20,3±9,3	0,027
Plasebo uyarı	19,2±10,5	24,2±11,1	0,600
	TÖ-TS toplam nöbet sayısı farkı		P
Aktif uyarı	15,7±10,7		0,028
Plasebo uyarı	-5,0±14,9		

TÖ, tedavi öncesi; TS, tedavi sonrası

Aktif uyarı tedavisi alan 10 hastanın haftalara göre toplam nöbet sayılarını karşılaştırdığımızda tüm haftalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki toplam nöbet sayılarında düşüş gözlenmiş, ancak takiplerin 1., 3., 5. ve 9. haftalarındaki haftalık toplam nöbet sayılarındaki azalma anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4-18).

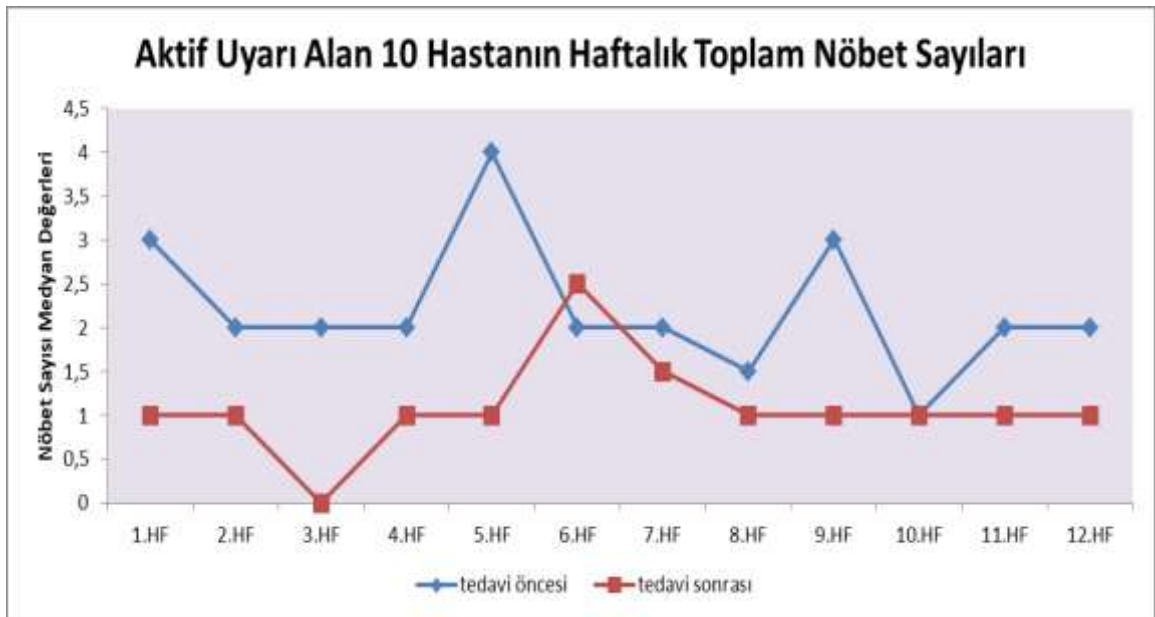
Tablo 4-18: Aktif uyarı tedavisi alan 10 hastanın tedavi öncesine göre tedavi sonrası haftalık toplam nöbet sayılarının göre dağılımı

	Aktif uyarım tedavisi	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
1.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	6,80±12,57 3(0-42)	3,2±6,05 1(0-20)	0,058*
2.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	5,40±11,57 2(0-38)	2,4±4,88 1(0-16)	0,121
3.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	6,50±15,31 2(0-50)	4,7±13,14 0(0-42)	0,017*
4.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	4,60±9,68 2(0-32)	4,4±10,11 1(0-33)	0,458
5.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	11±17,21 4(0-53)	4,4±11,82 1(0-38)	0,012*
6.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	12,00±32,01 2(0-103)	5±6,76 2,5(0-20)	0,918
7.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	6,40±14,34 2(0-47)	3,4±6,99 1,5(0-23)	0,159
8.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	5,30±12,23 1,5(0-40)	3,8±8,23 1(0-27)	0,368
9.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	4,77±6,64 3(0-22)	1,88±2,36 1(0-8)	0,028*
10.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,55±3,90 1(0-12)	0,77±0,83 1(0-2)	0,173
11.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,88±1,36 2(0-4)	2,11±3,25 1(0-10)	0,527
12.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,11±2,31 2(0-7)	1,55±1,74 1(0-5)	0,606

A

aktif
Uya
rım
Ted
avis
i
alan
10
hast
anın
teda
vi
önc

esi ve tedavi sonrası dönemde haftalara göre haftalık toplam nöbet sayılarının dağılımı Şekil 4-1’de gösterilmiştir.



Şekil 4-1: Aktif uyarım tedavisi alan hastalarda haftalık nöbet sıklıklarının tedavi öncesine göre tedavi sonrası durumların dağılımı (Median Değerler)

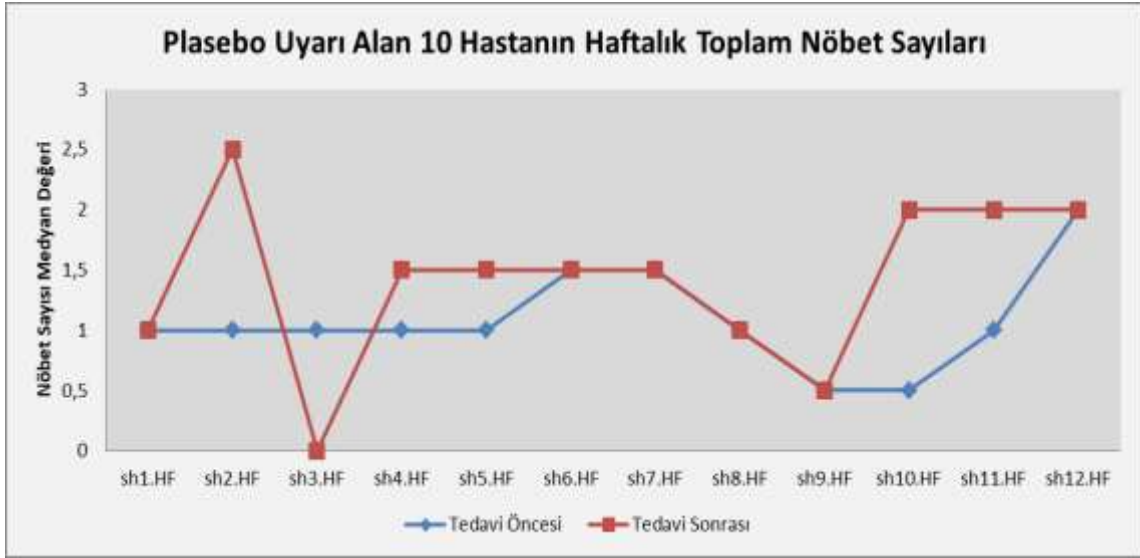
Plasebo uyarı tedavisi alan 10 hastanın haftalara göre toplam nöbet sayılarını karşılaştırdığımızda ise, 1.haftadan 12.haftaya kadar tüm takiplerde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında nöbet sayıları ya belirgin olarak değişmemiş, ya da kısmi bir artış saptanmış ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$), ancak 10. haftada ise tedavi sonrasında görülen nöbet sayısındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4-19).



Tablo 4-19: Plasebo Uyarı Tedavisi Alan 10 Hastanın Tedavi Öncesine Göre Tedavi Sonrası Haftalık Toplam Nöbet Sayılarının Dağılımı

	Plasebo uyarım tedavisi	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
1.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,4±1,34 1(0-4)	1±1,15 1(0-4)	0,257
2.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,3±1,63 1(0-5)	4,1±6,13 2,5(0-21)	0,137
3.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,3±1,63 1(0-5)	1,2±1,75 0(0-4)	1,000
4.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,6±3,16 1(0-10)	2,4±2,01 1,5(0-6)	0,786
5.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,4±1,07 1(0-4)	1,5±1,50 1,5(0-5)	0,739
6.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	3,2±5,97 1,5(0-20)	2,6±2,95 1,5(0-10)	0,396
7.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,5±1,50 1,5(0-4)	1,3±1,05 1,5(0-3)	0,952
8.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,2±1,39 1(0-4)	1,5±1,58 1(0-5)	0,673
9.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,87±2,85 0,5(0-8)	1,37±2,38 0,5(0-7)	0,715
10.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	0,87±0,99 0,5(0-2)	5,62±10,36 2(0-31)	0,058*
11.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	3,0±4,0 1(0-10)	2,25±2,05 2(0-6)	0,865
12.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,37±2,26 2(0-6)	2±1,77 2(0-5)	0,457

Plasebo uyarı tedavisi alan 10 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde haftalık toplam nöbet sayılarının dağılımı Şekil 4-2’de gösterilmiştir.



Şekil 4-2: Plasebo uyarı tedavisi alanlarda tedavi öncesine göre tedavi sonrası nöbet sayılarının dağılımı

Aktif uyarı ve Plasebo uyarı alan 10 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde tüm takipleri boyunca haftalık toplam nöbet sayılarının dağılımı Şekil 4-3ve Şekil 4-4'te gösterilmiştir.

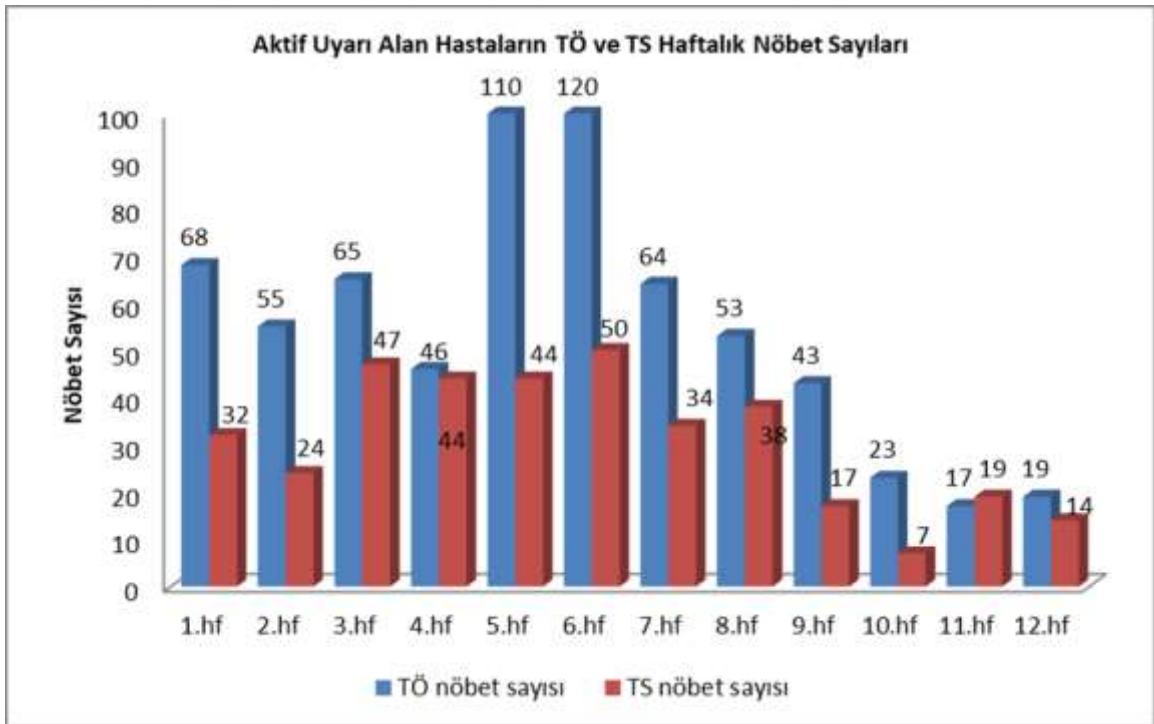


Şekil 4-3: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Alan 10 Hastanın Haftalık Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Toplam Nöbet Sayılarının Dağılımı (Median)

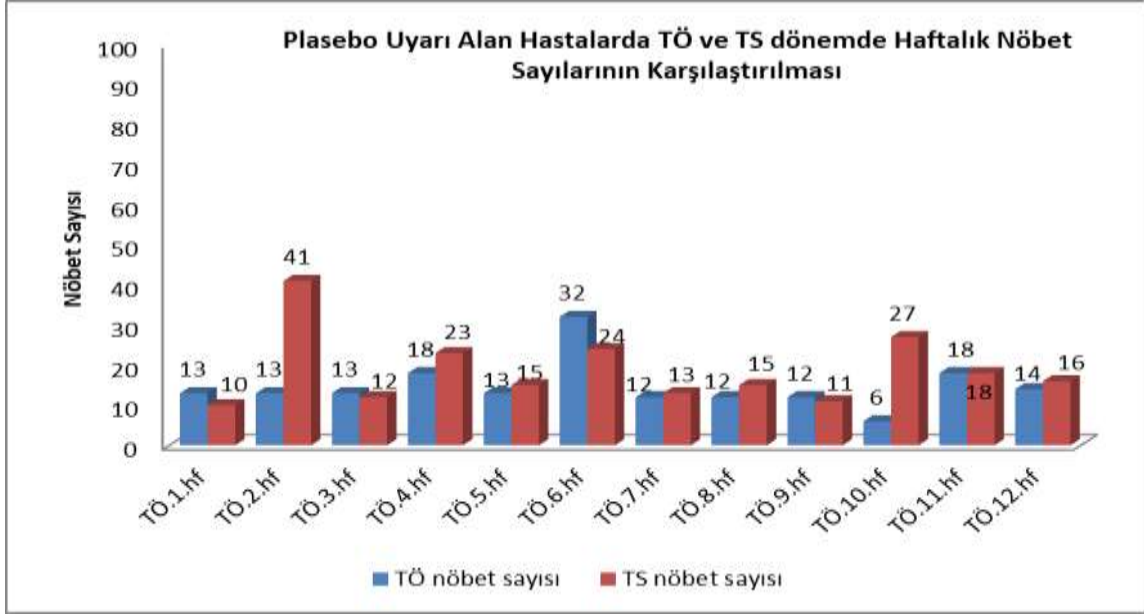


Şekil 4-4: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Alan 10 Hastanın Haftalık Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Toplam Nöbet Sayılarının Dağılımı (Mean)

Aktif uyarı ve plasebo uyarı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayılarının haftalara göre karşılaştırılması Şekil 4-5 ve 4-6'da gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Aktif Uyarı Alan Hastaların Haftalık Toplam Nöbet Sayılarının Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Karşılaştırılması



Şekil 4-6: Plasebo Uyarı Alan Hastalarda TÖ ve TS dönemlerde haftalık nöbet sayılarının karşılaştırılması

Aktif uyarı ve placebo uyarı tedavisini birlikte alan 8 hastanın haftalık nöbet sayılarının dağılımı Tablo 4-20 ve Tablo 4-21’de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde nöbet sayılarının haftalara göre karşılaştırıldığında aktif uyarım tedavisi alan hastaların 1., 2., 3. ve 5. haftalarda haftalık nöbet sayılarındaki düşüş anlamlı iken ($p < 0,05$), placebo uyarım alan hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında nöbet sayılarındaki haftalara göre değişim anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

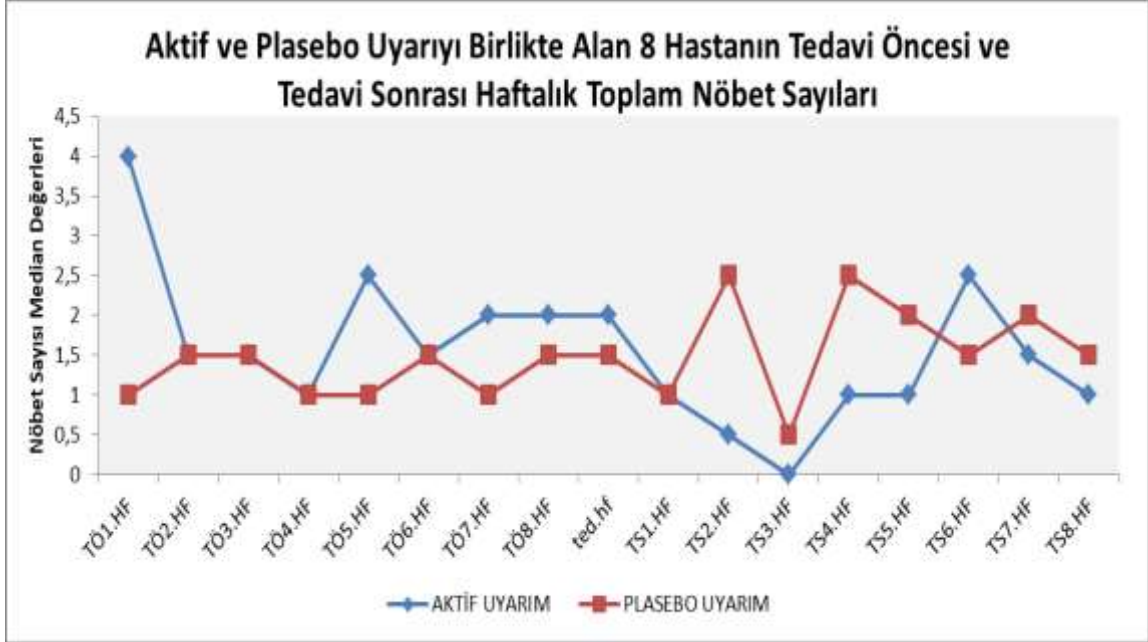
Tablo 4-20: Aktif uyarım tedavisi alanlarda tedavi öncesi ve sonrası haftalık nöbet sayıları dağılımı

	Aktif uyarım tedavisi	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
1.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	7,12±9,71 4(2-31)	1,5±1,41 1(0-4)	0,017*
2.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,87±1,72 1,5(0-5)	0,87±1,12 0,5(0-3)	0,059*
3.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,87±1,72 1,5(0-5)	0,62±1,06 1,5(0-3)	0,039*
4.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,37±1,18 1(0-3)	1,12±1,24 1(0-3)	0,577
5.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	5,0±7,07 2,5(0-22)	0,75±0,70 2,5(0-2)	0,026*
6.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,87±4,05 1,5(0-12)	4,25±6,45 1,5(0-20)	0,944
7.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,0±1,41 2(0-4)	1,37±1,30 2,0(0-3)	0,276
8.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,37±2,32 2(0-7)	1,37±1,18 2(0-3)	0,491

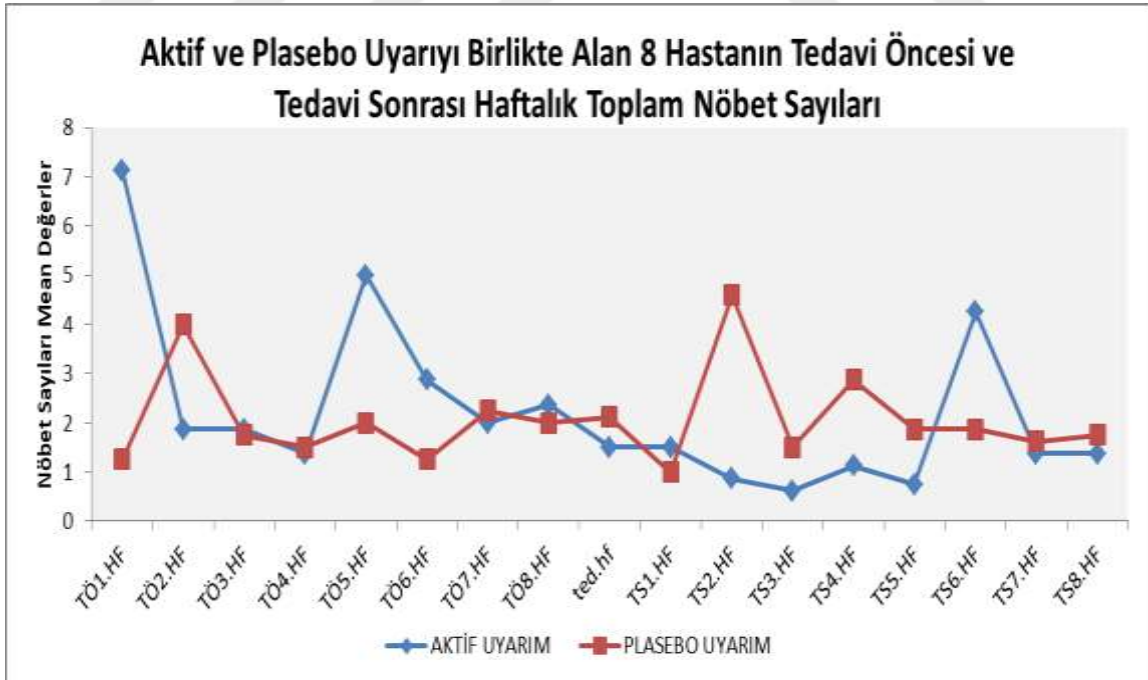
Tablo 4-21: Plasebo Uyarı Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Öncesine ve Sonrası Haftalık Nöbet Sayıları Dağılımı

	Plasebo uyarım tedavisi	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
1.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,25±0,88 1(0 -3)	1,5±1,30 1(0-4)	0,414
2.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	4,0±6,63 1,5(0-20)	4,62±6,75 2,5(0-21)	0,288
3.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,75±1,83 1,5(0-5)	1,5±1,85 0,5(0-4)	0,734
4.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,50±2,07 1(0-3)	2,87±1,95 2,5(1-6)	0,068
5.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,0±2,77 1,0(0-8)	1,87±1,45 2,0(0-5)	0,492
6.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	1,25±1,16 1,5(0-3)	1,87±1,55 1,5(0-5)	0,221
7.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,25±3,45 1(0-10)	1,62±0,91 2,0(0-3)	0,932
8.hf	ort+SD Medyan(min-mak)	2,00±1,85 1,5(0-5)	1,75±1,66 1,5(0-5)	0,581

Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisini birlikte alan 8 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde 8 haftalık toplam nöbet sayılarının dağılımı Şekil 4-7 ve Şekil 4-8'de gösterilmiştir.

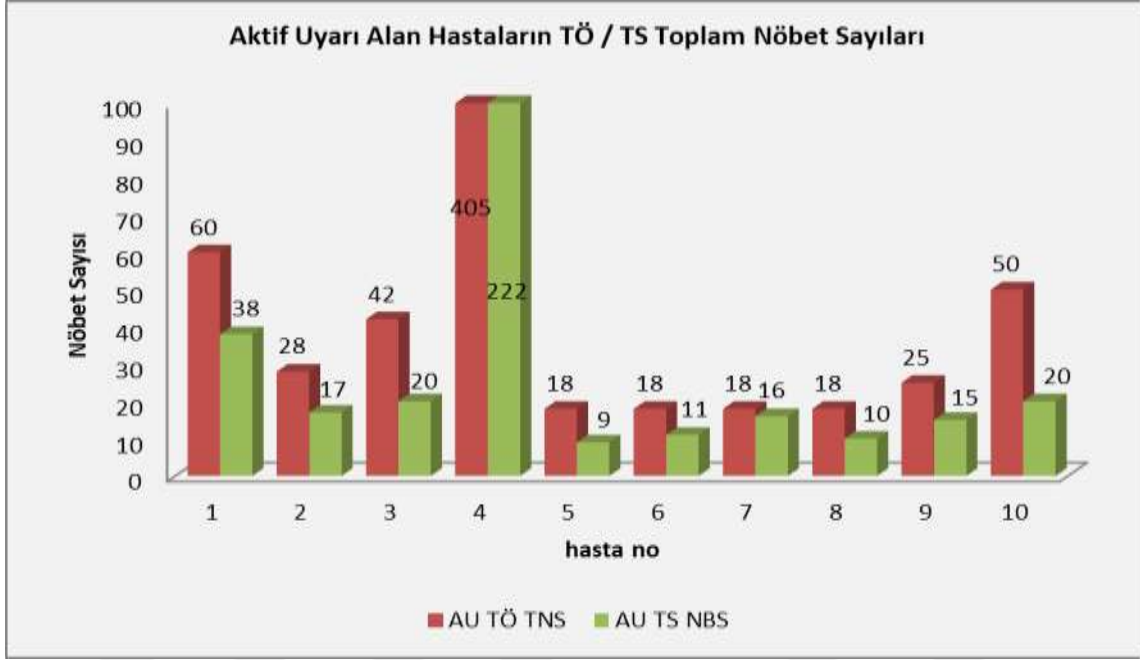


Şekil 4-7: Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisini birlikte alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık toplam nöbet sayıları (median değerler)

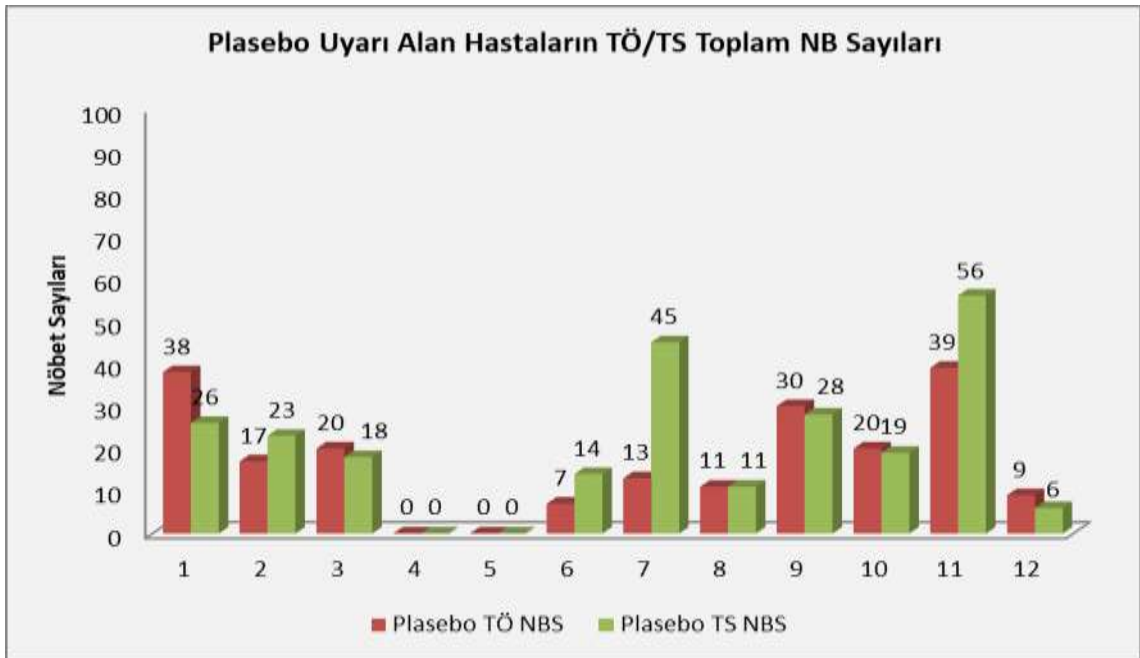


Şekil 4-8: Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisini birlikte alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık toplam nöbet sayıları (mean değerler)

Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisi alan her hastanın takip süreleri boyunca tedavi öncesi ve sonrası dönemde görülen toplam nöbet sayılarındaki değişiklik Şekil 4-9 ve Şekil 4-10'da gösterilmiştir.



Şekil 4-9: Aktif Uyarı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöbet sayıları



Şekil 4-10: Plasebo uyarı alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayıları

Aktif uyarı alan 10 hastanın 9’unda tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerinde nöbetlerde azalma görülürken 1’inde nöbet sayısında belirgin değişiklik olmadı. Ancak hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık toplam nöbet sayıları incelendiğinde 4, 5, 8 ve 10 numaralı hastalarımızın toplam nöbet sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tablo 4-22’de nöbet azalma oranları verilmiştir.

Tablo 4-22: Aktif Uyarı alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde nöbet azalma oranları

Hasta No	AU TÖ TNS	AU TS TNS	AU TÖ/TS NBS FARKI	TÖ/TS Nöbet Değişim	P değeri
1	60	38	12	%37 Azaldı	$P=0,686$
2	28	17	11	%40 Azaldı	$P=0,147$
3	42	17	22	%52 Azaldı	$P=0,087$
4	405	222	183	%45 Azaldı	$P=0,017^*$
5	18	9	9	%50 Azaldı	$P=0,058^*$
6	18	11	7	%39 Azaldı	$P=0,251$
7	18	16	2	Değişmedi	$P=0,716$
8	18	10	8	%45 Azaldı	$P=0,033^*$
9	25	15	10	%40 Azaldı	$P=0,258$
10	50	20	30	%60 Azaldı	$P=0,011^*$

AU;Aktif Uyarı, TÖ TNS; Tedavi Öncesi Toplam Nöbet Sayısı, NBS;Nöbet Sayısı, TS TNS; Tedavi Sonrası Toplam Nöbet Sayısı,

Plasebo tedavisi alan toplam 10 hastanın 4’ünde nöbetler artmış, 1’inde azalmış, 3’ünde değişmemişti. Birden fazla nöbet tipi olan 2 hastadan 1’inde JTKN’ler artmış, absans nöbetleri azalmıştı, diğer hastada JTKN’ler artmış, fokal nöbetleri azalmıştı. 4 ve 5 no’lu hastalarımız plasebo tedavi almamıştı . Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöbet sayıları karşılaştırıldığında 7 no’lu hastanın tedavi öncesine göre nöbet sayısındaki artış anlamlı bulundu ($P<0,05$, $P=0,003$) (Tablo 4-23).

Tablo 4-23: Plasebo Tedavi Alan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Nöbet Değişimleri

Hasta No	Plasebo TÖ TNS	PlaseboTS TNS	Plasebo TÖ/TS NBS FARKI	TÖ/TS Nöbet Değişim	P değeri
1	38	26	12	JTKN Arttı/Absans Azaldı	$P=0,686$
2	17	23	6	Arttı	$P=0,206$
3	20	18	2	JTKN Arttı/KPN Azaldı	$P=0,762$
6	7	14	7	Arttı	$P=0,107$
7	13	45	22	Arttı	$P=0,003^*$
8	11	11	0	Değişmedi	$P=1,000$
9	30	28	2	Değişmedi	$P=1,000$
10	20	19	1	Değişmedi	$P=0,836$
11	12	36	24	Arttı	$P=0,720$
12	9	6	3	Azaldı	$P=0,317$

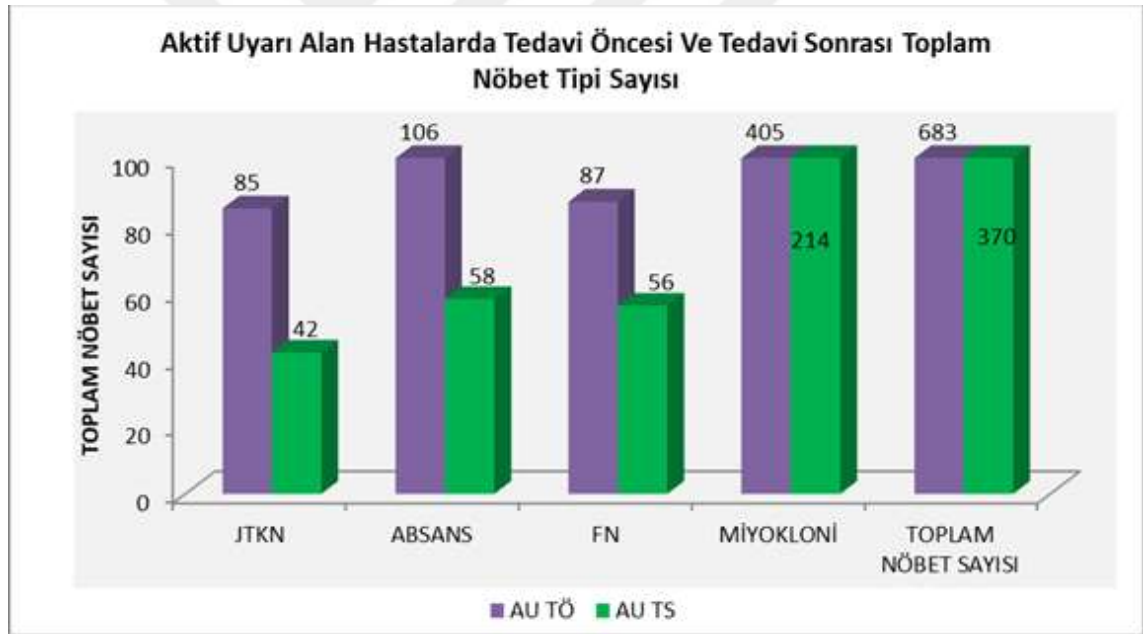
TÖ TNS; Tedavi Öncesi Toplam Nöbet Sayısı, NBS; Nöbet Sayısı, TS TNS; Tedavi Sonrası Toplam Nöbet Sayısı,

Çalışmaya katılan, aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisi alan 12 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip dönemlerinde ve tedavi haftası sırasında geçirdikleri toplam nöbet sayıları, nöbet tiplerine göre gruplandırılmış olarak Tablo 4-24'te ve Şekil 4-11 ve Şekil 4-12'de gösterilmiştir.

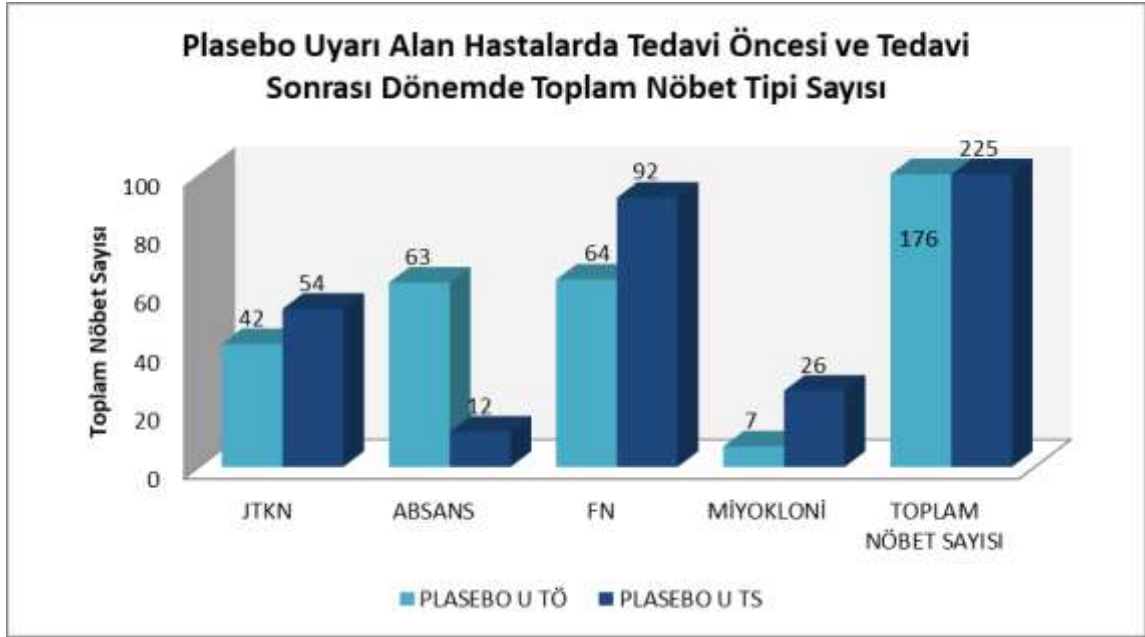
Tablo 4-24: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Gruplarında Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve Tedavi Haftasında Geçirdikleri Toplam Nöbet Sayıları ve Nöbet Tiplerine Göre Dağılımı

	JTKN	ABSANS	FN	MİYOKLONİ	Toplam sayı=n
Aktif uyarım tedavisi					
Tedavi öncesi	85	106	87	405	683
Tedavi sonrası	42	58	56	214	370
Tedavi haftası	7	3	11	24	45
Plasebo uyarım tedavisi					
Tedavi öncesi	42	63	64	7	176
Tedavi sonrası	54	103	92	26	225
Tedavi haftası	2	13	5	0	20

JTKN: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet, FN: Fokal Nöbet, n=nöbet sayısı



Şekil 4-11: Aktif Uyarı Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet tipi sayıları



Şekil 4-12: Plasebo Uyarı Alan Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Toplam Nöbet tipi sayıları

Aktif uyarım ve plasebo uyarım tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemdeki nöbet tiplerine göre değişiklik olup olmadığı incelendiğinde aktif uyarı alan hastalarda jeneralize tonik klonik nöbet ve miyoklonilerin azalma sayısı anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,035$). Plasebo uyarı alan hastalarda ise fokal nöbetlerin sayısındaki artma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0,028$) (Tablo 4-25).

Tablo 4-25:Nöbet Tipine göre Aktif ve Plasebo Uyarı Alan Hastaların Nöbet Sayıları

	AKTİF UYARI			PLASEBO UYARI		
NÖBET TİPİ	TEDAVİ ÖNCESİ (MEAN±SD)	TEDAVİ SONRASI (MEAN±SD)	P	TEDAVİ ÖNCESİ (MEAN±SD)	TEDAVİ SONRASI (MEAN±SD)	P
JTKN	7,08±2,155	3,5±1,50	P=0,003	3,5±1,38	4,5±1,38	P=0,105
ABSANS	8,83±9,99	4,83±6,27	P=0,241	5,08±6,41	3,75±6,25	P=0,478
FN	7,25±3,86	4,66±2,93	P=0,181	5,33±3,62	7,66±2,10	P=0,028
MİYOKLONİ	30,83±14,35	20,33±18,47	P=0,035	3,00±3,46	4,5±8,66	P=0,905

FN; Fokal Nöbet

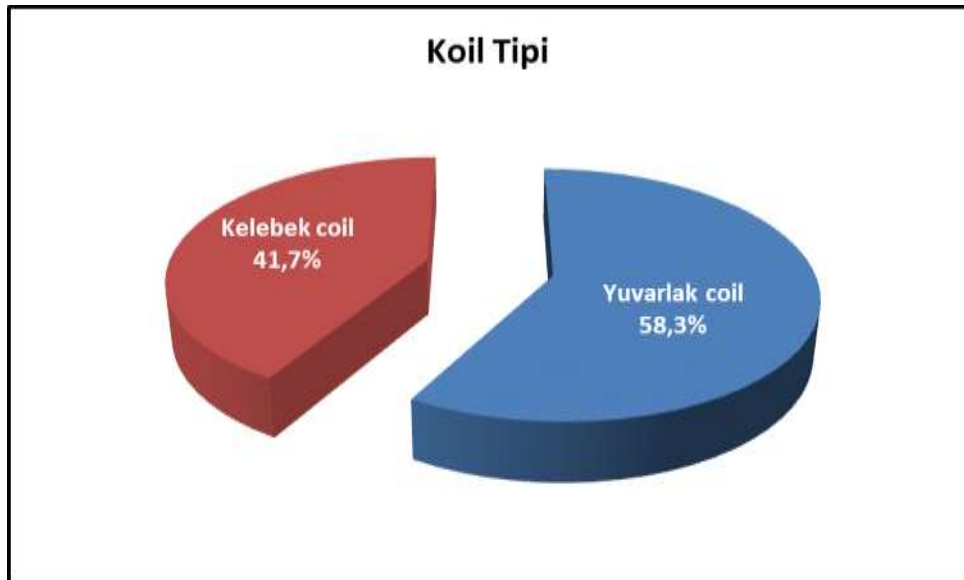
Aktif uyarı alan hastaların tedavi öncesi toplam nöbet sayısı ile plasebo uyarı alan hastaların tedavi öncesi toplam nöbet sayıları arasında anlamlı fark bulundu ($P<0.05$), aktif uyarı alan hastaların tedavi sonrası nöbet sayıları ile plasebo uyarı alan hastaların tedavi sonrası toplam nöbet sayıları karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4-26).

Tablo 4-26: Aktif ve plasebo uyarı alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası toplam nöbet sayıları

	Aktif Uyarı	Placebo Uyarı	p
TÖ toplamnöbet sayısı	56,9±32,4	16,6±7.1	0,004
Tedavi sonrası toplam nöbet sayısı	30,8±14,4	20,4±11.6	0,099

TÖ, tedavi öncesi ; TS, tedavi sonrası

Hastalara verilen TBS tedavisi sırasında kullanılan koil tipleri değerlendirildiğinde 12 hastanın %58,3'ünde (n=7) yuvarlak koil, %41,7'sinde (n= 5) Kelebek koil kullanıldığı görüldü (Şekil 4-13).



Şekil 4-13: Koil tiplerinin dağılımı

Hastalara verilen tedavilerde uyarı yerleri ve koil tipleri tablo 4-27’de gösterilmiştir.

Tablo 4-27: Verilen Tedavi sırasında uyarı yeri ve kullanılan koil tipleri

Hasta No	UYARI YERİ	KOİL TİPİ
1	Vertex	yuvarlak koil
2	Vertex	yuvarlak koil
3	F7 Odak	kelebek koil
4	Vertex	yuvarlak koil
5	Vertex	yuvarlak koil
6	F4 Odak	kelebek koil
7	Vertex	yuvarlak koil
8	Vertex	yuvarlak koil
9	F7 Odak	kelebek koil
10	F7 Odak	kelebek koil
11	Vertex	yuvarlak koil
12	F7 Odak	kelebek koil

Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavi gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerinde görülen nöbet sayılarındaki değişim oranları ile kullanılan koil tipi arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında, her iki grupta sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 4-28).

Tablo 4-28: Tedavi gruplarında tüm takip boyunca olan nöbet sayı değişimleri ile koil tiplerinin karşılaştırılması

		Yuvarlak Koil	Kelebek Koil	<i>p</i>
Aktif uyarım tedavisi nöbet değişimleri (TÖ-TS)	ort+SD	39,16±70,76	17,25±10,68	0,748
	Medyan (min-mak)	10 (2-183)	16 (7-30)	
Plasebo uyarım tedavisi nöbet değişimleri (TÖ-TS)	ort+SD	-10,0±17,88	0,20±4,08	0,249
	Medyan (min-mak)	-6 (-32-12)	2 (-7-3)	

Mann Whitney U testi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası, min:minimum, mak:maksimum, ort: ortalama, SD:Standart sapma

Aktif uyarı ve plasebo uyarı sırasında hastalarda gözlenen yan etkiler Tablo 4-29'da gösterilmiştir.

Tablo 4-29: Hastalarda aktif yada plasebo tedavisi sırasında veya sonrasında görülen yan etkiler

Hasta No	Aktif Uyarı Yan etki	Plasebo Uyarı Yan etki
1	2.gün 1-2 sn süren sersemlik hissi	Yok
2	Yok	Yok
3	Yok	Yok
4	Yok	Yok
5	Yok	Yok
6	2.gün baş ağrısı	Yok
7	Yok	huzursuzluk hissi
8	3.gün sol elde miyokloni	baş ağrısı
9	çenede kasılma	Yok
10	Yok	Yok
11	her iki elde miyokloni	Yok
12	Yok	Yok

Hastalar yan etki açısından değerlendirildiğinde, 12 hastadan 11'i aktif uyarı tedavisi aldı. Bu hastaların 1'inde işlem sonrası hafif baş ağrısı, 1'inde tedavinin hemen bitiminde 1-2 sn süren sersemlik hissi, birinde işlem sırasında çenede kasılma, 2 hastada ise miyoklonik atımlar olmak üzere hastaların % 45'inde (n=5) hafif yan etkiler gözlemlendi. İşlem sırasında miyokloni görülen hastalardan biri takibinde gece boyunca aralıklı tekrarlayan miyokloniler nedeniyle 1. gün sonrası tedaviye devam etmedi.

Plasebo uyarı alan 10 hastanın % 20'si (n=2), biri baş ağrısı, diğeri huzursuzluk hissi olmak üzere yan etki tarifledi.

Tedavi gruplarının hiçbirinde işlem sırasında JTKN gözlenmedi. Ancak tedavi haftaları sırasında aktif uyarı alan hastaların % 64'ünde (n=7), plasebo uyarı alanların % 60'ında (n=6) nöbet gözlemlendi. Hastaların tedavi haftalarında geçirmiş oldukları nöbet tipleri ve sayıları Tablo 4-9 ve Tablo 4-10'da gösterilmiştir. Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavi haftasında, hastalarda görülen nöbet sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya katılan hastalara her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi 1. gün bazal olmak üzere, 5. gün tedavi sonrasında, takip dönemleri süresince ise 1. ay ve 2. ayda

yapılmış olan EEG tetkikleri incelendiğinde bazal EEG bulguları için genel özellikler Tablo 4-30’da gösterilmiştir.

Tablo 4-30: Bazal EEG Özellikleri

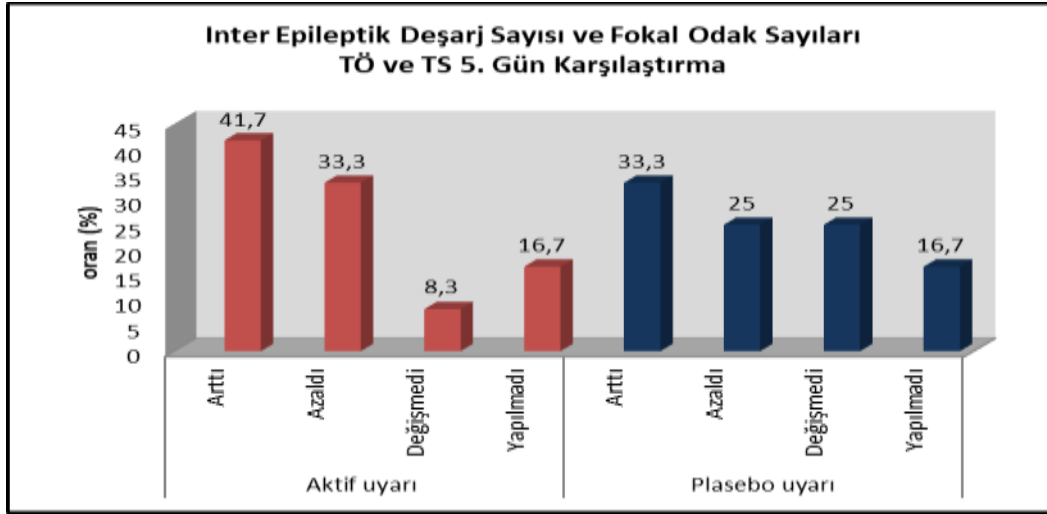
		n	%
Temel Aktivite	Yeterli	9	75,0
	Yetersiz	3	25,0
Jeneralize ED	Var	4	33,3
	Yok	8	66,7
Fokal Aktivite	Var	7	58,3
	Yok	5	41,7
Yavaşlama (fokal/jeneralize)	Var	9	75,0
	Yok	3	25,0
	Yok	3	25,0

n=Hasta Sayısı

Çalışmaya katılan hastalarda EEG’de tedavi öncesi ve tedavi sonrası olan dönemde jeneralize deşarj ve fokal odak sayılarındaki değişim ile ilgili karşılaştırma Tablo 4-31’de ve Şekil 4-14’te gösterilmiştir.

Tablo 4-31: Aktif Uyarı ve Plasebo Uyarı Alan Hastaların TÖ 1. gün ve TS 5. gün Yapılan EEG’lerinde Jeneralize Deşarj ve Fokal Odak Sayılarının Karşılaştırılması

		n	%
Aktif uyarı TÖ 1. gün ve TS 5 gün	Arttı	5	41,7
	Azaldı	4	33,3
	Değişmedi	1	8,3
	Yapılmadı	2	16,7
Plasebo uyarım TÖ 1. gün ve TS 5 gün	Arttı	4	33,3
	Azaldı	3	25,0
	Değişmedi	3	25,0
	Yapılmadı	2	16,7



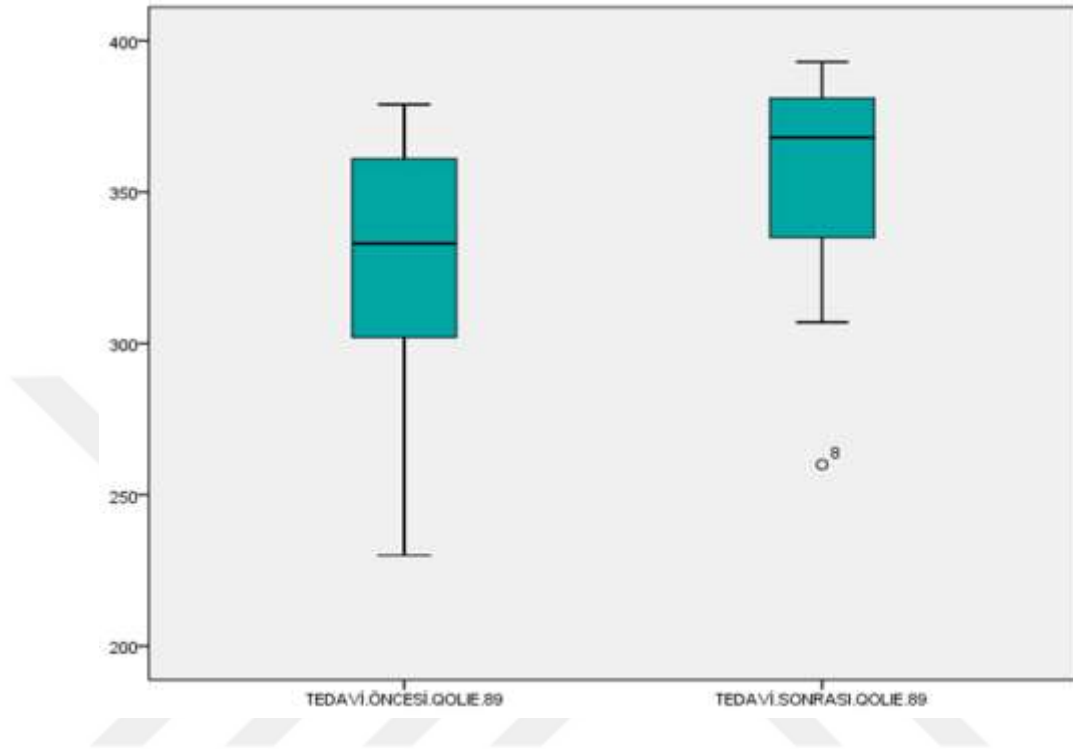
Şekil 4-14: İnteriktal Epileptiform Deşarj Sayısı ve Fokal Odak Sayıları Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası dönemde 5. gün karşılaştırma

Çalışmaya katılan 12 hastanın 9'unda aktif uyarı tedavisinin öncesinde ve tedavi sonrası 12 haftalık takip süresinin bitiminde QOLIE 89 Yaşam kalitesi formu ile değerlendirme yapılmış, tedavi öncesine göre tedavi sonrası görülen ortalama 30 birimlik yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0,01$), Tablo 4-32'de gösterilmiştir.

Tablo 4-32: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası dönemde Epilepside Yaşam Kalitesi Formu değerlendirmesi

	Tedavi Öncesi QOLIE.89	Tedavi Sonrası QOLIE.89	P
N	9	9	
Ortalama	319,22	350,11	0,008**
SD	53,63	43,11	
Median	320	368	
Minimum	230	260	
Maximum	379	393	

QOLIE 89 Epilepside yaşam kalitesi formunda tedavi öncesi ve sonrası dönemde hastaların aldıkları puanların dağılımı Şekil 4-15'te gösterilmiştir.



Şekil 4-15: QOLIE 89 Epilepside Yaşam Kalitesi Puanlarının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

Hastaların tümünde psikolojik durumlarını değerlendirmek için aktif uyarı tedavisinin öncesi ve tedavi sonrası 12 haftalık takip döneminin sonunda Symptom Checklist -90 (SCL-90) testi uygulanmıştır. Psikolojik durumları somatizasyon, obsesif-kompulsif bozukluk, kişiler arası duyarlılık, depresyon, anksiyete, öfke, fobik anksiyete, paranoid düşünce, psikotizm, uyku ve genel belirti toplam puanları incelenmiş, aktif uyarı tedavi öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-33).

Tablo 4-33: Aktif Uyarı Alan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dönemde Yapılmış Olan SCL 90 (Symptom Checklist -90)

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Somatizasyon	ort+SD	0,99±0,68	0,98±0,66	0,812
	Medyan(min-mak)	0,9(0,3-2,3)	1(0,1-2)	
Obsessif Kompulsif Bozukluk	ort+SD	1,62±0,55	1,26±0,75	0,171
	Medyan(min-mak)	1,7(0,5-2,1)	1,2(0,3-2,5)	
Kişiler Arası Duyarlılık	ort+SD	1,05±0,72	0,94±0,62	0,779
	Medyan(min-mak)	0,9(0,2-2,6)	0,8(0,2-1,8)	
Depresyon	ort+SD	1,08±0,85	0,83±0,41	0,208
	Medyan(min-mak)	0,8(0,2-2,4)	0,8(0,2-1,3)	
Anksiyete/ Kaygı	ort+SD	0,94±0,55	0,83±0,33	0,500
	Medyan(min-mak)	0,8(0,4-1,9)	1(0,4-1,2)	
Öfke / Düşmanlık	ort+SD	0,96±0,93	1,35±1,04	0,483
	Medyan(min-mak)	0,5(0,2-3)	1(0,3-3,2)	
Fobik Anksiyete	ort+SD	0,74±0,7	0,55±0,47	0,352
	Medyan(min-mak)	0,6(0-2,4)	0,4(0-1,1)	
Paranoid Düşünce	ort+SD	1,35±0,77	1,07±0,73	0,292
	Medyan(min-mak)	1,5(0,3-2,8)	1,2(0,2-2,2)	
Psikotizm	ort+SD	0,88±0,7	0,83±0,66	0,779
	Medyan(min-mak)	0,8(0,1-2)	0,5(0,1-1,9)	
Uyku/İştah /Suçluluk	ort+SD	1,03±0,61	0,94±0,71	0,735
	Medyan(min-mak)	0,7(0,4-2,1)	0,6(0,3-2)	
Genel Belirti Toplamı	ort+SD	1,08±0,58	0,96±0,46	0,594
	Medyan(min-mak)	0,8(0,5-2,1)	0,8(0,4-1,7)	

5. TARTIŞMA

Epilepsi, tekrarlanan provoke olmamış nöbetlerle karakterize, çocukluk ve ergenlik döneminde en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalıklardandır (94). İnsidansı toplumdan topluma değişmekle birlikte yılda 20-50/100.000 olarak bildirilmektedir. Patogenezinde, kortikal nöronlardaki inhibitör ve eksitatör devreler arasındaki dengelerde olan bozulma önemlidir (1, 42).

Epilepsili hastalarda uygun antiepileptik tedaviye rağmen hastaların %30 ile % 40'ında direnç gelişebilmektedir (3, 4). Dirençli epilepsi hastalarında cerrahi tedavi, vagal sinir stimülasyonu (VNS), derin beyin stimülasyonu ve ketojenik diyet tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Dirençli epilepsi hastalarında sık kullanılan etkin bir yöntem olan cerrahi tedavi idyopatik jeneralize epilepsisi olanlarda, epileptik odağın belirlenemediği veya birden fazla olduğu olgularda, ilerleyici nörolojik veya sistemik hastalığı olanlarda veya ciddi medikal problemi olan hastalarda uygulanamamaktadır (3,4).

Epilepsinin, hastaların psikolojik, sosyal, finansal ve yasal konularda bağımlılığa yol açması, yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri, SUDEP riski nedeniyle mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri bazı hastalarda görülebilen ilerleyici kognitif bozulma, dirençli epilepsi hastalarında alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin önemini arttırmaktadır (42,46).

TMS, ilk olarak 1831'de Faraday tarafından tanımlanan elektromanyetik indüksiyon prensiplerine dayanmaktadır. 1985'te Barker ve arkadaşları tarafından yayınlanan TMS yöntemi, Transkraniyal Elektriksel Stimülasyon (TES)'un aksine iyi tolere edilebilen bir kortikal stimülasyon metodudur. Saçlı deri üzerine yerleştirilen bir bobin vasıtasıyla, nöral dokuda indüklenen elektrik akımı, nöron membranında iyonik akım oluşturarak, depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşumuna yol açar. TMS'un kullanımı, subklinik üst motor nöron tutulumunun tespiti, bazı lezyonların anatomik bölgesinin lokalizasyonu, hastalıkların seyri sırasında motor anormalliklerin izlenmesi ve ayırıcı tanıda katkı sağlar. Tek uyarılar nöronal depolarizasyona yol açar ve ölçülebilir etkiler yaratır. Tekrarlayan uyarılar ise uyarılan bölgede ve fonksiyonel anatomik bağlantılar boyunca uzak bölgelerde beyin korteksinin uyarılabilirliğini

modüle edebilir (10). TMS'un ardışık uyarımı ile nöronal aktivitede eksitasyon ve inhibisyona yol açabildiğinin anlaşılması ile birlikte nöral devrelerin işlevsel bütünlüğünü değerlendirmenin yanısıra, nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların altında yatan nöral devrelerin patofizyolojisi hakkında bilgiler sağlayabileceği düşünülmüştür. İnme, amiotrofik lateral skleroz, multipl skleroz ve depresyon, başta olmak üzere birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalık üzerine araştırma, tanı ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaya başlamıştır. TMS epilepsi alanında ise; kortikal eksitabilitenin araştırılması, antiepileptik ilaçların (AEİ) etkilerinin değerlendirilmesi, epileptojenik odağın belirlenmesi, korteksin fonksiyonel haritalaması ve ilaca dirençli epilepsilerde tedaviye olan etkisinin incelenmesi amacıyla kullanılmıştır (6) (95).

Dirençli epilepsi hastalarında, kortikal uyarılabilirliği modüle edebilen TMS'un alternatif bir tedavi olarak faydalı olabileceği düşünülmüştür. Özellikle düşük frekanslı rTMS'un kortikal eksitabilitedeki inhibitör etkisi temeline dayanarak epilepsi tedavisi üzerine etkili olabileceği, oluşturduğu uzun süreli depresyon (USD) ve GABAerjik inhibisyonu arttırması ile antiepileptik etkiye yol açabileceği düşüncesiyle bu hasta popülasyonunda birçok çalışma yapılmıştır (96).

TMS'un terapötik bir araç olarak kullanılabileceği, ardışık TMS'un uygulanmasından sonra dakikalar ve saatler sürebilen etkiler üretebileceği gerekçesine dayanmaktadır. Bu etkilerin ise hedeflenen disfonksiyonel kortekste nöronal aktiviteyi modüle etmek için kullanılabileceği varsayılmaktadır.

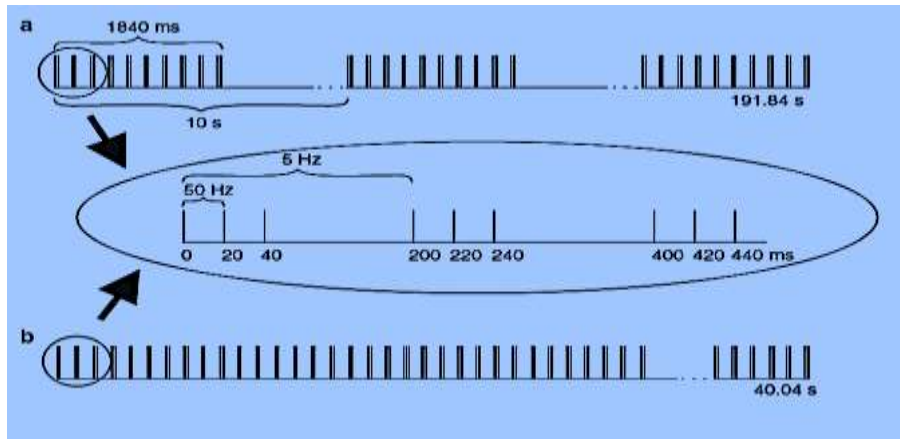
rTMS'un kortikal eksitabilite üzerine modülatuar etkisinin, verilen uyarının şiddeti, süresi, frekansı ve kullanılan koil tipine, akım yönüne ve dalga biçimine bağlı olmak üzere stimülasyon parametrelerine göre değişebildiği gibi bireyler arası değişkenliğin de önemli olabileceği belirtilmiş olmakla birlikte etkinin süresi ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır (97).

Ancak geniş hasta serilerini içeren randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmalar oldukça az sayıdadır ve çalışmalar arasında büyük metodolojik farklılıklar bulunmaktadır. Halen optimum terapötik etki için etkili parametreler bilinmemekle birlikte, özellikle fokal kortikal displazisi (FKD) ya da neokortikal odağı olan ve cerrahi için uygun olmayan dirençli epilepsi hastalarında alternatif tedavi olarak önerilmektedir (11, 13).

Basit rTMS protokollerinin yanı sıra yeni rTMS protokolleri geliştirilmiştir. En çok kullanılan kortikal eksitabilite değişikliklerini indüklemek amacıyla ilk olarak Huang ve arkadaşları tarafından 2005 yılında tanıtılan Teta burst stimülasyon (TBS)'dur. Bu protokol hipokampus ya da motor kortekse uygulandığında USP'u indüklediği gösterilen hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. TBS kullanımı, hem hayvanlarda (kemirgenler) hem de insanlarda hareket ve diğer istemli motor davranışlar sırasında kortikal alanlarda teta salınımlarının olduğu gözlemine dayanır. Teta frekans salınımlarının insan neokorteksinde yüksek frekanslı gama salınımlarını modüle ettiği ileri sürülmüştür (98). Teta ve gama ritimleri arasındaki bağlantı kortikal bölgelerdeki aktiviteyi koordine eder ve insanlarda kognitif prosesler sırasında etkili bir mekanizma sağlar (77).

Huang, 5 Hz frekansında 200 msn intervallerle tekrarlanan 20 msn intervallerle bölünmüş 50 Hz'lik 3'lü uyarıların total 40 sn'de verildiği bir TBS protokolü önermiş ve bu protokol ile teta ve gama ritimlerinin birleşmesini taklit etmiştir. Bu protokolda kullanılan stimülasyon yoğunluğu, aktif motor eşiğinin (AMT)% 80'i kadardır.

Teta Burst Stimülasyonunun (TBS) farklı yöntemleri Şekil 5-1'de gösterilmiştir. a. Aralıklı TBS (i TBS), b sürekli TBS (c TBS). Patern, 5Hz frekansında her 200 ms'de bir tekrarlanan 50 Hz ile verilen ve teta benzerliğini taklit eden 3'lü uyarılardan oluşur. iTBS'da, 10'lu uyarılar her 10 saniyede bir gruplandırılır ve 600 adet uyarı 20 dizi olacak şekilde toplam 191.84 s sürer. c TBS toplam 40.04 s boyunca kesintisiz olarak 600 adet uyarıdan oluşur. (Şekil 5-1 Huang ve ark.2005).



Şekil 5-1: Teta Burst Stimülasyonunun (TBS) farklı yöntemleri; Brain Topogr (2010) 22: 294-306/ a: i TBS, b; c TBS (16)

TBS'un yaygın olarak kullanılan 2 patterni vardır.

Aralıklı TBS (iTBS); uygulanan 600 adet uyarı 20 dizi olacak şekilde 10 sn'de bir tekrarlanan ve 1.840 msn süren 10'lu uyarılar halinde total 191.84 sn'de verilen stimülasyondan oluşur.

Sürekli TBS (cTBS) olarak adlandırılan ikinci yöntem de ise 5 Hz frekansında ve 200 msn intervallerle tekrarlayan 50 Hz frekansındaki 3'lü uyarılar toplam 300 veya 600 uyarımdan oluşacak şekilde total 20 veya 40 sn süre boyunca devamlı olarak verilir.

Aralıklı TBS (iTBS), motor korteksin TBS ile uyarımı sonrası MEP amplitüdünü arttırarak yaklaşık 15 dk süren eksitator etki, sürekli TBS (cTBS) olarak adlandırılan diğer uyarım şekli ise MEP amplitüdü, SICI VE ICF'u azaltarak 20 ile 60 dk boyunca devam eden inhibitör etki ortaya çıkmaktadır (11,12). Her iki TBS yöntemi de bilinen diğer konvansiyonel rTMS protokollerine göre daha uzun süren etkilere neden olur.

TBS'un avantajı, düşük stimülasyon yoğunluğu kullanılarak daha uzun süreli ve daha güçlü etki elde edilmesi ve stimülasyon süresinin daha kısa olmasıdır. Aynı zamanda yan etki profili ve nöbet riskinin de rTMS protokolleri ile karşılaştırıldığında daha az olduğu bilinmektedir (9, 10).

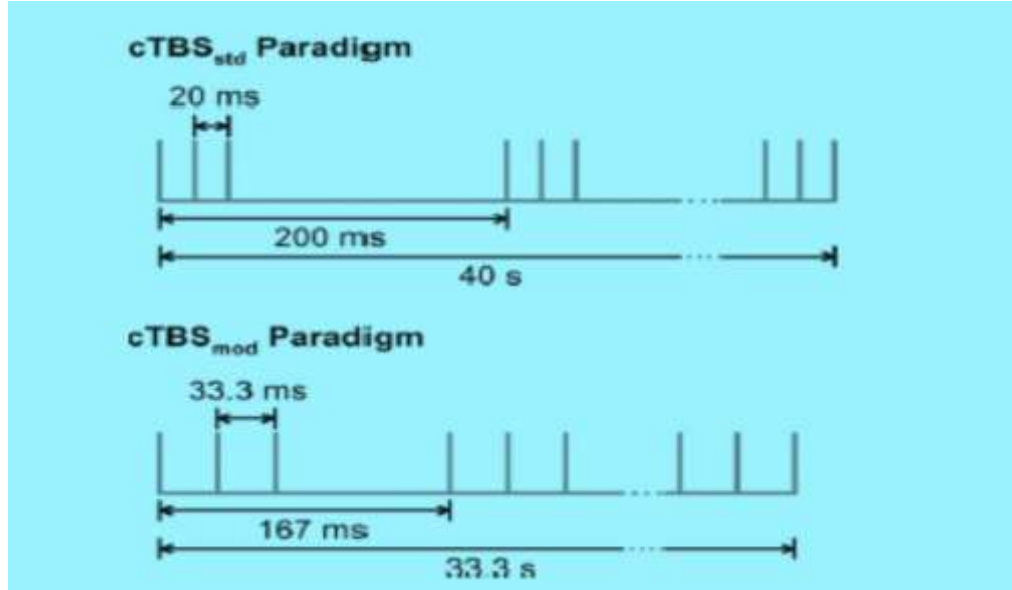
TBS kullanılan protokole bağlı olarak kortikal devreleri farklı şekilde etkiler. Ancak günümüzde, TBS'un etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalar, uyarılabilirlik değişikliklerinin bir aracısı olarak Nmetil-D-aspartat reseptörlerinin (NMDA-r) rolünü vurgulamaktadır (81, 99). Diğer araştırmacılar bir c-aminobutirik asit reseptörü (GABA-r) modülasyonuna işaret etmektedir. Aynı zamanda AMPA r aktivitesinin modülasyonu ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (100).

Alternatif bir yorum, erken erken gen (IEG) proteinlerinin ekspresyonunda bir değişiklik olabilir. TBS'un gen ekspresyonu ve protein seviyeleri üzerine etkileri ile ilgili olası mekanizma beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) veya c-fos gen proteinlerinin modülasyonudur. BDNF, nörotrofin gen ailesinin en bol bulunan proteinidir ve kortikal nöronların sinaptik plastisitesinde, nöroenezde, motor nöronların hayatta kalmasında, motor beceri ve öğrenim ile ilgili plastisite yanıtlarında, ve bazı nöropsikiyatrik bozuklukların patogeneğinde rol oynar. Bazı çalışmalar, düşük

ve yüksek frekanslı rTMS'un uzun süreli BDNF ekspresyonu üzerinde bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur. Buna karşılık, sağlıklı kişilerde 20 Hz rTMS'den hemen sonra BDNF serum konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik bulunamamıştır, bu da BDNF seviyelerinin yükselmesinin, akut salımdan ziyade rTMS tarafından indüklenen protein ekspresyonundaki değişikliklerden kaynaklandığını düşündürmektedir (16).

TBS son yıllarda temel ve klinik araştırmalar için kullanılmaya başlanmıştır. Sinaptik plastisiteyi indükleme kapasitesi nedeniyle, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. TBS'un nörobiyolojik mekanizması şu anda tamamiyle anlaşılamamış olmasına rağmen, gabaerjik aktivite ile inhibitör mekanizmaları module etmesinin yanı sıra USP ve USD benzeri prosesleri içerdiği düşünülmektedir. TBS motor korteks üzerine uygulandığında kortikal eksitabiliteyi değiştirme potansiyeline sahiptir. Seçilen stimülasyon parametrelerine bağlı olarak bu değişikliklerin süresi birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilmektedir. Optimal stimülasyon parametreleri açısından şu anda bir fikir birliği bulunmamaktadır (10,11).

TBS için kullanılan birçok farklı stimülasyon parametreleri ve protokollar vardır. İlk tanımlanmış olan 50 Hz TBS protokolünün varyasyonu olarak önerilen 30 Hz TBS protokolünün da kortikal değişiklikleri indüklediği gösterilmiş ve TMS cihazının mekanik özellikleri nedeniyle, 30 Hz TBS'un daha yüksek stimülasyon yoğunluklarında verilebilmesi için 50 Hz TBS'a oranla daha avantajlı olabileceği belirtilmiştir. 30 Hz TBS protokolü ile toplam 600 adet uyarım 6 Hz frekansında 167 msn intervallerle tekrarlanan 33,3 msn intervallerle bölünmüş 3'lü uyarımlar şeklinde total 33.3 sn'de verilerek uygulanmaktadır (Şekil 5-2).



Şekil 5-2: 50 Hz ve 30 Hz TBS Uyarı şekilleri (Clinical Neurophysiology 123 (2012) 2256-2263.)(101)

İki protokolün karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmış, 30 Hz TBS protokolünün 50 Hz TBS ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, 30 Hz'in MEP'i suprese edici etkisinin daha kısa sürede başladığı ve daha uzun süreli olduğu ve bireyler arası ortaya çıkan değişkenlikte 50 Hz'e göre daha tutarlı olduğu gösterilmiştir. 30 Hz'in sadece süpresyon yaptığı, 50 Hz cTBS'un ise M1 üzerine uygulandığında, kortikal eksitabilitayı bazen suprese ettiği, bazen de fasilite ettiği gösterilmiştir (11, 101, 102).

Inhibitör etkili rTMS'un yeni bir formu olan cTBS, daha düşük stimülasyon yoğunluğu ve daha kısa stimülasyon süresi ile ve yan etki profilinin de daha az olması ile standart düşük frekanslı rTMS protokollerine göre daha kolay uygulanabilir görünmektedir. Aynı zamanda 30 Hz cTBS'un etkisi diğer cTBS protokolleri ile karşılaştırıldığında daha erken başlayıp daha uzun sürmektedir. Biz de tüm bu bilgiler üzerinden yola çıkarak dirençli epilepsi hastalarında inhibitör etkili 30 Hz c TBS'un etkili olabileceğini düşündük.

Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında öncelikle tanının ve tedavinin gözden geçirilmesi, nöbet sınıflamasının doğru yapılması, nöbet tipine uygun olan AEİ'nin yeterli süre ve dozda verilmiş olması gerekir. Çalışmaya katılan hastalarımızın hepsi Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin (ILAE) 2010 önerisine göre dirençli epilepsi tanımına uygun olarak seçilmiş hastalardı.

Tüm hastalarımız verdiğimiz tedavinin etkisini net olarak değerlendirebilmemiz açısından psödodirenç olarak adlandırılan, yetersiz veya uygun olmayan tedaviler

nedeni ile nöbetlerin devam ettiği durumlar açısından gözden geçirilmiş, var olan sistemik hastalıklar veya ek olarak kullanılan ilaçların etkisiyle oluşabilecek önemli farmakokinetik değişiklikler nedeniyle AEİ etkisinin azalabileceği ya da enfeksiyonlara bağlı nöbet sıklığının artabileceği durumlar açısından dikkatlice incelenmişlerdi. Ve kullandıkları antiepileptik ilaçların dozları tüm takip periodu boyunca değiştirilmedi ve yeni bir ilaç eklenmedi.

Dirençli epilepsi hastalarının erken tanınması ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle dirençli epilepsi gelişiminin prediktif faktörler belirlenmiştir. Epilepsi başlangıç yaşının erken olması, tedavi öncesi dönemde nöbet sayısının fazla oluşu, kompleks febril nöbet öyküsü veya febril status epileptikus öyküsü, birden çok nöbet tipi varlığı, ilk 1 veya 2 AEİ 'a olan yetersiz cevap ve kontrol altına alınamamış epilepsinin süresi, altta yatan yapısal serebral anormalliklere sahip olma, direnç gelişimi açısından çoğu hastada belirleyici faktörlerdir. Epileptojenik bölgenin lokalizasyonunda refrakterlik için önemli görünmektedir. Temporal lob, fokal epilepsi sendromlarının en fazla olduğu ve en fazla epileptojenik olan alandır. Striat korteks (4. tabaka), motor (el ve yüz alanı) ve sensorimotor korteksin de düşük nöbet eşiği olan diğer alanlar olduğu bildirilmiştir (5).

Epilepsi nöbet tipi ve sendrom tipi, yapısal ve gelişimsel beyin lezyonları, önemli EEG (interiktal spike sayısı ve multifokal odak) bozukluklarının varlığı, eşlik eden nörolojik ve kognitif değişikliklerin varlığı da nöbet kontrolünde başarısızlık ve tedaviye direnç ile ilişkili olabilecek risk faktörleridir. Epilepsi de eşlik eden komorbid gelişiminde etkili bulunmuştur (5, 39, 42, 46).

Teta burst stimülasyonunun güvenli, etkili ve yan etki profilinin düşük olmasına rağmen TBS ile ilgili var olan çalışmaların az olması (17), daha önce TBS protokolü ile epilepsi hastalarında yapılmış bir çalışma olmaması nedeni ile güvenlik kuralları dahilinde ve oluşabilecek nöbet dahil olumsuz yan etkiler için gerekli tedbirleri alarak, çalışmaya aldığımız hastalarda dahil edilme kriterlerini oldukça sıkı tuttuk.

Bu nedenle çalışmamıza alınan hastalarda dirençli epilepsi risk faktörleri açısından incelediğimizde ciddi yapısal ve gelişimsel beyin lezyonları, eşlik eden nörolojik bulgu veya kognitif değişikliği olan hastalar dışlama kriteri olarak alındığından hastalarımızın hepsinin nörolojik muayenesi normal idi ve görüntülemelerinde ise ciddi yapısal lezyon yoktu. Az sayıda olan hastalarımızda, nöbet

başlangıç yaşı en erken 4 olarak tespit edilmişti, hastaların başvuru sırasında yaş ortalaması $10,70 \pm 6,70$ yıl ve hastalık süresi $23,83 \pm 7,15$ yıl idi. Hastalarımızın %25'inde febril nöbet öyküsü bulunmakta, %50'sinde ise birden fazla nöbet tipi bir arada görülmekteydi. 11'i politerapi alıyor, sadece 1'i tek AEİ kullanıyordu.

Dirençli epilepsi nedeni olarak çocukluk çağında en sık jeneralize nöbetler gözlenirken, erişkinlerde ise en sık fokal nöbetler gözlenmektedir. 20 yaş üzeri olan hastaların alındığı 12 hastamızın 7'si (%58,3) fokal nöbet geçiriyordu. Fokal başlangıçlı epilepsiler arasında en sık direnç temporal lob epilepsisinde görülmektedir (41, 46). Bizim hastalarımızın sendrom tanıları %41,6 (n=5) ile İdiyopatik jeneralize epilepsi (2'si JAE, 2'si JME, 1 JE), 3'ü nonlezyonel, 1'i mezial temporal skleroz olmak üzere %33,3'ü (n=4) temporal lob epilepsisi, %8,3'ü (n=1) nonlezyonel frontal, %8,3'ü (n=1) ise nonlezyonel fokal epilepsi idi. Etyolojik nedenler arasında %41,6 (n=5) idiyopatik / Genetik, %8,3'ün (n=1) hipokampal skleroz, %50 (n=6) hastamızda ise neden belirlenememişti.

Bugüne kadar TBS'un teropatik etkisi Amyotrofik Lateral skleroz (ALS), Multipl Skleroz (MS), Stroke, Parkinson, tinnitus, depresyon gibi birçok hastalıkta araştırılmış, ancak epilepsi hastalarındaki terapötik potansiyeli değerlendirilmemiştir. TBS protokolü ile dirençli epilepsi hastalarında yapılmış olan çalışma yoktur. Bu dirençli epilepsi hastalarında TBS protokolü ile yapılmış olan ve tedavide etkinliğin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

TMS' un epilepside ilk kullanımlarından biri, fokal epilepsi hastalarının cerrahi değerlendirmesine yardımcı olmak ve hızlandırmak için tek uyarı veya tekrarlayan TMS'un epileptik odakları aktive edip edemeyeceğini araştırmak amacıyla Hufnagel ve arkadaşları tarafından yapılmış (103) ancak sonuçların tekrarlanabilir olmadığı bildirilmiştir (104).

Daha sonra Jennum ve Winkel tarafından TMS'nin fokal epilepsili hastalarda aktive edici bir prosedür olarak yeterince duyarlı veya spesifik olmadığı belirtilmiştir. Epilepside TMS'un çeşitli parametrelerini kullanan ve birçok farklı nöbet tipi ve sendromunu araştıran çalışmalar vardır (104).

Tergau ve arkadaşları (1999) yaşları 21-48 arasında, 2 temporal, 7 ekstraparotal nöbeti olan 5'i kadın, 9 hastayı içeren çalışmalarında düşük frekanslı r TMS'un epilepsili hastalardaki etkisini değerlendirmişlerdir. En az 6 aydır 1.basamak

ve 2. basamak antiepileptik ilaç almasına rağmen haftada 7'den fazla nöbeti olan hastalara 5 gün rTMS'u vertex üzerine 9 cm çaplı yuvarlak koil ile günde 2 kez 500 pulse 0.33 Hz uygulamışlardır. Tedavi öncesi ve sonrası 4 hafta boyunca haftalık nöbet takibi yapılmış ve hastaların kullanmış oldukları ilaçlara devam edildiği belirtilmiş, tüm hastaların r TMS'u iyi tolere ettiği ve yan etki gözlenmediği, 8 hastada nöbetlerin sayısı ve şiddetinin azaldığı vurgulanmıştır. Nöbet sıklığının TMS'den sonraki 4 hafta boyunca %38, 6 azaldığı ancak bu etkinin 6-8 hafta sonra eski düzeyine ulaştığını ifade etmişlerdir, (ortalama haftalık nöbet sıklığında bir hastada %20, 3 hastada %20-50, diğer 3 hastada %50 üzerinde azalma). Düşük frekanslı r TMS'un kortikal eksitabilitayı azaltabileceği, etkinin Uzun Süreli Depresyon (USD) benzeri inhibisyonun indüklenmesine bağlı olabileceği, plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi ve rTMS'un optimum parametrelerinin belirlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (105).

Menkes ve Gruenthal 2000 yılında fokal kortikal displazili bir hastayı 2 haftada bir 0,5 Hz r TMS seansları ile 1 ay süreyle tedavi etmişler, tedaviden önce ve sonra 1 ay günlük nöbet sıklığını kaydetmiş, nöbet sayısında %70 lik bir düşüş gözlemişlerdir (106).

Theodore ve arkadaşları 2002'de lokalizasyonla ilişkili epilepsisi olan randomize, kör, aktif plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada haftada en az 1 kompleks parsiyel/ sekonder jeneralize nöbeti olan 24 hastayı (Mezial temporal/ lateral temporal neokorteks, ekstratemporal) değerlendirmişler, 7 cm çaplı 8 şekilli koil ile günde 2 kez 15 dk 1 Hz, 1 hafta süre ile günde 2 kez 15 dk uygulamışlar (RMT %120, kayıt kası 1. FDI), tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık nöbet sıklığını karşılaştırmışlardır, (randomize edilen 24 hastanın 12'si aktif, / 12'si plasebo). Arada anlamlı fark olmasa da TMS sonrası ilk 2 hafta boyunca aktif uyarı alan hastalarda nöbetler azalma eğilimi görüldüğü, ayrıca mezial temporal odağı olan hastalara göre neokortikal odağı olan hastalarda nöbet kontrolünün daha iyi sağlandığı ifade edilmiştir (107).

Mevcut olan çalışmalar değerlendirildiğinde, mesial temporal odaklardan ziyade neokortikal odağı olan hastalarda alınan yanıtın daha iyi olması, TMS ile indüklenen elektrik alanın yoğunluğunun uyarıcı koil ile hedeflenen doku arasındaki uzaklığa bağlı olarak azalması şu an mevcut olan TMS tekniklerinin derin odağı olan hastalar için uygun olmadığı, yüzeysel stimülasyonu mümkün kılabilceği, derin beyin bölgelerinde

odağı olan hastalar için H-koil gibi saçlı deride yaklaşık 5 cm'ye kadar etki edebilen yeni koil tasarımlarının denenmesinin faydalı olabileceği önerilmiştir (107).

2003 yılında Tergau ve arkadaşları, 2'si temporal, 11'i ekstrapetoral, 4'ü multifokal ve jeneralize epilepsi olan 17 hastaya beş gün boyunca verteksten, RMT'nin %100 yoğunluğunda 1000 uyarıyı 0,33 ve 1 Hz'lik frekanslarla uygulamış, r TMS'un plaseboya üstün olduğunu vurgulamışlardır (108).

Joaquim ve arkadaşları 2004 yılında düşük frekanslı r TMS'un dirençli epilepsi hastalarında etkisini araştırmak amacıyla, yaşları 6 ila 50 yaş arasında değişen 4'ü erkek 5 hastaya 5 hastaya 3 ay süre boyunca haftada 2 kez motor eşik % 5 altında bir yoğunlukta, yuvarlak koil ile 0,3 Hz frekansında 100 uyarıyı 1 dk aralıklarla 5 kez vermiş, tedavi öncesi, sonrası ve sırasında nöbet sıklığını değerlendirmişlerdir. Ortalama günlük nöbet sıklığının 3 hastada azaldığını, ikisinde arttığını (istatistiksel olarak anlamlı değil) ancak bunlardan birinin sadece 1 ay tedavi edildiğini, aynı zamanda en iyi klinik sonucun %43 nöbet azalması ile fokal kortikal displazisi olan hastada alındığını belirtmişlerdir. Tedavi süresini önceki protokollere oranla uzun tutmalarına rağmen rTMS'un etkisini arttıramadıklarını, istenmeyen yan etkiye rastlamadıklarını, bireysel olarak hastalarda olan yanıtta değişkenlik olduğunu, daha önceki çalışmalara uygun olarak fokal kortikal displazisi olan hastada daha iyi sonuç aldıklarını ve patolojik alana fokal rTMS uygulamalarının sonuçlarının daha iyi olabileceği için artırılması gerektiğini belirtmişlerdir (109).

Misawa ve arkadaşları 2005'te 15 yıldır kortikal displaziye bağlı epilepsi parsiyalis continua (EPC) ile takipli 31 yaşında kadın hastaya 8 şekilli bobin ile 0,5 Hz frekansında motor eşik (MT) %90'ı ile 100 uyarı sonrası yaklaşık 2 ay süren bir iyileşme gözlendiğini, bütün hasta grubunu değerlendirdiklerinde ise ortalama günlük nöbet sayısında %22,8'lik anlamlı bir düşüş olduğunu belirtmişlerdir. Uzun süreli rTMS tedavisinin güvenli olduğunu bir grup hastada nöbet sıklığını azaltsa da bireysel hasta yanıtlarının değişik, yöntemin klinik öneminin düşük olduğunu, bununla birlikte fokal kortikal lezyonları olan hastalarda fayda sağlayabileceğini daha ileri çalışmaların bu hasta alt gruplarına odaklanması gerektiğini vurgulamışlardır (110)

Fregni ve arkadaşları 2006 yılında, dört haftalık bir başlangıç süresi, beş günlük aktif tedavi ve tedavi sonrası sekiz haftalık değerlendirme süresi ile randomize, çift kör, sahte kontrollü bir çalışma yayınladı. Yirmibir hasta aktif (n=12) ve plasebo (n=9)

tedavi kollarına randomize edildi. Tedavi grubu için, katılımcılar elektroensefalografi (EEG) üzerindeki bilinen anormalliklere bağlı olarak fokal rTMS veya jeneralize EEG anormallikleri varsa verteksten uyarı (CZ), RMT yoğunluğunun % 70'inde 1 Hz, 1200 uyarandan oluşan 1 Hz frekansında beş gün boyunca günde 20 dakika uygulandı. rTMS, plasebo ile karşılaştırıldığında nöbet sayısında anlamlı azalma olduğu, ve etkinin süresinin en az 2 ay devam ettiği, ek olarak EEG'de epileptik deşarjların sayısında anlamlı bir azalma olduğu ifade edildi. Bu sonucun epileptik odağa uygulanması ve sabit ve nispeten yüksek bir uyarıcı yoğunluğunun kullanılmasına bağladılar (111).

Joo ve arkadaşları 2007 yılında, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile sekiz haftalık bir başlangıç takip süresi, beş günlük aktif tedavi ve sekiz haftalık tedavi sonrası değerlendirme ile fokal, fokal olmayan veya multifokal epilepsisi olan otuzbeş hastayı beş gün boyunca rTMS tedavisi için dört alt gruptan birine (F-1500, F-3000, NF-1500, NF-3000) randomize etmişler, RMT'in %100'ünde, 0.5 Hz frekansında günde toplam 1500 (50 dakika) veya 3000 pulse (100 dakika) uyarıyı uygulamış, tedavi döneminden önce ve stimülasyondan sekiz hafta sonra günlük semptom günlükleri ile değerlendirmişlerdir. Nöbet sıklığında TMS'den sonra anlamlı bir azalma olmasa da daha uzun stimülasyon süresi alan hastalarda diğerlerine göre nöbet geçirme eğiliminde azalma olduğunu vurgulamışlardır. Ek olarak interiktal dikenlerde %54,9 oranında azalma olduğu ve 6 kişide tamamen kaybolduğunu bildirmişlerdir. Düşük frekanslı rTMS'un dirençli epilepsi tedavisi ve interiktal epileptiform deşarjların azalmasında faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (112).

Cantello ve arkadaşları 2007'de düşük frekanslı rTMS'un klinik ve EEG üzerine olan etkisini randomize, çift kör, plasebo kontrollü 8 merkezin katıldığı bir çalışma ile 19 kriptojenik, 22 semptomatik fokal epilepsi, 2 jeneralize epilepsisi olan 26'sı erkek 43 ilaca dirençli epilepsili hastayı değerlendirmişler. %100 MT, 0,3 Hz, günde 1000 stimulus, 5 ardışık gün, yuvarlak koil ile verteks üzerine rTMS'u uygulamışlardır. Nöbet sıklığını belirlemek üzere ilk 12 hafta tedavi öncesi değerlendirme olmak üzere, hastaları 26 hafta boyunca takip etmişlerdir. Nöbet sıklığında değişiklik olmadığını ancak epileptiform anomalilerin hastaların 1/3'ünde azaldığını, aktif r TMS'nin maksimum antiepileptik etkisinin stimülasyon sonrası 3. haftada görüldüğünü ifade etmişler, spike aktivitesinde azalma ile nöbet azalması arasında doğrudan ilişki olmadığını, rTMS'un güvenli olduğunu, r TMS'a olan zayıf

terapötik yanıtların altında yatan nedenin moleküler ve sinaptik değişikliklere müdahale edebilecek ağır politerapi alan (2-4) ve şiddetli epilepsileri olan hastaların dahil edilmiş olması gibi faktörlere bağlı olabileceği, epileptik özellikleri daha homojen olan hasta gruplarında ileri çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (113).

Bae ve arkadaşları 2007'de epilepsisi olan hastalarda rTMS ile oluşan nöbet riski ve diğer istenmeyen etkileri değerlendirmeye yönelik olarak literatür incelemesi yapmış, Haziran 1990 ile Şubat 2007 yılları arasında rTMS ile tedavi edilmiş hastalarla ilgili tüm çalışmaları tarayıp, sonuçları değerlendirmişlerdir. Tek veya çift uyarımlı TMS'ye bağlı kişi başı kaba nöbet riski epilepsi hastaları için sırasıyla %1.7 ve %1.8'dir ve uzun dönemde herhangi bir yan etkiyle ilişkisi bulunmadığını belirtmişlerdir. Ancak rTMS uygulanan epilepsi hastalarındaki nöbet insidansı araştırılmamıştır. Epilepsi hastalarına rTMS uygulanmış olan 30 yayın tespit etmişler. Toplam hasta sayısı, ilaç kullanımı, istenmeyen yan etki sıklığı gibi parametrelerle, rTMS'ye dair uyarı frekansı, uyarı süresi, uyarı intervali, sarmal (bobin) tipi ve uyarı bölgelerini içeren parametreleri kayıt ederek, verileri rTMS'ye bağlı istenmeyen etkiler açısından analiz etmişler, 26 çalışmada istenmeyen etkilerin varlığı veya yokluğu bildirilmiş (n=280 olgu), rTMS'ye atfedilen istenmeyen etkiler genellikle hafifti ve olguların %17.1'inde görülmüştür. En sık görülen istenmeyen etki % 9.6 sıklıkla baş ağrısıdır. En ciddi yan etkisi ise tedavi esnasında 4 hastada oluşan nöbettir (kişi başı kaba risk %1.4). Biri hariç hepsinde görülen süresi ve özellikleri açısından hastanın tipik nöbeti olduğu belirtilmiş ve düşük frekans rTMS ile ilişkili bulunmuştur. Bir vakada ise yüksek frekanslı rTMS esnasında uyarım bölgesine uyan alandan çıkmış gibi görünen atipik bir nöbet bildirilmiştir. rTMS'ye bağlı status epileptikus epizodu veya yaşamsal tehlikeye neden olan nöbetler bildirilmemiştir (11).

Rotenberg ve arkadaşları (2009), epilepsi parsiyalis continua (EPC) vakalarında nöbetlerin tedavisinde rTMS uygulamasının etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek için planladıkları çalışmada farklı etyolojiden kaynaklanan EPK'sı olan 7 hastaya nöbet sırasında yüksek frekanslı (20-100 Hz) burstler halinde ya da düşük frekanslı (1 Hz) daha uzun süre rTMS uygulamış, 7 hastanın 3'ünde EEG kaydı yapılmış, 7 hastanın 3'ünde nöbetlerde kısa süreli (20-30 dk) durma, 2'sinde ise kalıcı (1 gün ya da daha uzun) durma sağlandığını belirtmişlerdir. Literatür taramasında bulunan rTMS ile tedavi edilen 6 EPK hastasının 3'ünde nöbetler baskılanabilmiştir. Hiçbir vakada rTMS

uygulaması, nöbetin alevlenmesine sebep olmamıştır. Genellikle geçici baş ve ekstremita ağrısı ve yüksek frekanslı rTMS uygulaması sırasında ekstremita katılığı gibi hafif yan etkiler görülmüştür. EPK hastalarında devam eden nöbetlerin baskılanmasında rTMS uygulamasının güvenli ve etkin olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, EPK tedavisinde rTMS'un güvenliğini ve antikonvülzan etkisini değerlendirmek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (114).

Rotenberg ve arkadaşları (2009); dirençli epilepsisi olan ortalama nöbet sıklığı günde 1'den fazla olan yaşları 5-22 arasında olan 5 hastaya 1 Hz rTMS, istirahat motor eşiği, %70 ya da %100'üne makine çıkışı ayarlanarak nöbet baskılaması için nöbet odağı üzerine 30 dk boyunca gün aşırı uygulamış, tekrarlanan 10-15 seans rTMS ile nöbetlerin bloke olduğunu gözlemiş, genel nöbet sıklığı 5 hastanın hiç birinde artmamış, 3 hastada azalmış, 2 hastada değişmemiştir (115).

Brodbeck ve arkadaşları 2010 yılında fokal epilepsili yaş ortalaması 26,5 olan 2'si kadın, 5 hastaya 6 Hz /1 Hz plasebo ve aktif rTMS uygulamış, stimulyasyon boyunca devamlı EEG kaydı alarak epileptik dikenleri uygulamanın hemen öncesinde ve sonrasında analiz etmişler, diken sayısı, direnci, dayanıklılığı, devamlılığı ve topografisini değerlendirmişlerdir. 5 hastanın 2'sinde aktif TMS baseline ve plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı değişikliklere yol açmıştır. Bir hastada diken sayısı azalmış, diğerinde topografisi değişmiş, diğerlerinde ise diken sayısı ve topografisi değişmeden devam etmiştir (116).

Yu-Hsu ve arkadaşları 2011'de yaptıkları çalışmada medikal tedaviye dirençli epilepsilerde düşük frekanslı rTMS'un antiepileptik etkisini, bu tedaviden en çok yararlanacak hasta tipini ve düşük frekans r TMS'un etki süresini belirlemek amacıyla 1990'dan 2010'a Medline, Pubmed, CINAHLi ve Cochrane'de yayınlanmış makalelerde literatür araştırması yaparak, nöbet sıklığı, diken sayısı, epileptiform anomalilerin (EAs) devamlılığı ve istirahat motor eşiği (RMT) değerlendirmesi yapmışlar, toplamda 164 katılımcı ile 11 makale incelemiş, neokortikal epilepsi veya kortikal displazisi olan hastalarda düşük frekanslı rTMS'un nöbet azaltmakta olumlu bir etkisi olduğunu ve özellikle altta yatan etiolojinin tedavi etkinliği için önemli olduğunu vurgulamışlardır (3).

Sun ve arkadaşlarının 2012'de yaptıkları randomize, tek kör, plasebo olmayan kontrollü bir çalışma çalışmada, fokal epilepsisi olan 60 hasta RMT 'un % 90'ın da

yüksek yoğunluklu rTMS (n = 31) ve % 20 RMT'de (n = 29) düşük yoğunluklu rTMS olmak üzere iki tedavi koluna randomize edilmiş, dört haftalık temel değerlendirme süresi, iki haftalık aktif tedavi ve sekiz haftalık klinik takip planlanmış, rTMS iki hafta boyunca günde üç kez, 600 saniyelik aralıklarla ayrılmış, 0.5 Hz'de 500 uyararla EEG ile saptanan epileptik odağa uygulanmış, nöbet sıklığının ve epileptiform deşarjların azaldığı aynı zamanda psikolojik durumlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (13).

Badawy ve arkadaşları IJE ve fokal epilepsisi olan 77 hasta ile 3 yıllık bir izlem süresi ile yaptıkları çalışmada başlangıçta her iki grup hastada artmış kortikal eksitabilitenin olduğunu, etkili AEİ kullanımı sonrası kortikal eksitabilitenin tersine çevrildiğini, hastalarda bu tedaviyi takiben nöbet görülmediğini belirtmişler, aksine ilaca dirençli epilepsisi olan hastalarda bu hipereksitabilitenin değişmediğini hatta fokal epilepsili hastalarda etkilenmemiş hemisferde de görülmeye başlayarak, progrese olduğunu ifade etmişler ve TMS'un ilaca dirençli epilepsilerde biomarker olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır. AEİ ile tedaviye yanıtı predikte edecek TMS biomarkerının optimize edilmesine ihtiyaç olduğunu ve bu biomarkerın hem AEİ tedavisinin yeterliliğini yansıtabileceğini hem de herhangi bir klinik olay yaşanmadan ilaç rejiminde değişiklik yapılması gerektiğinin anlaşılması gibi iki önemli konuda değerli bilgi sağlayabileceğini belirtmişlerdir (117).

Terapötik TMS çalışmalarının çoğunluğu interiktal duruma odaklanmıştır. Ancak TMS'un klinik ve elektrografik nöbetleri baskılamak amacı ile iktal dönemde de kullanılabileceği ifade edilmiştir. Liu ve arkadaşları birçok AEİ ve anestezi maddeye dirençli fokal status epileptikus olan iki hastada düşük frekanslı rTMS'un nöbet sıklığında azalma sağladığını belirtmişlerdir (118).

Thordstein ve arkadaşlarının dirençli status epileptikus olan bir hastada düşük frekanslı rTMS kullanımının olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir. 1 hafta boyunca her gün epileptojenik bölgeden TMS uygulanan seanslarda EEG'de ve hastalığın kliniğinde iyileşme sağladığı belirtilmiştir (119).

Chen ve arkadaşları tarafından bildirilen mevcut tedavilere kıyasla ilaca dirençli epilepsili bireylerde nöbet sıklığını azaltma, yaşam kalitesini artırma, epileptiform deşarjları azaltma, antiepileptik ilaç kullanımı ve yan etkileri azaltmada olan TMS kullanımına ilişkin etkileri değerlendirmek amacıyla 2016 Mart'a kadar olan ve rTMS'yi kontrol tedavileri, AEİ'lar ve diğer rTMS protokolleri ile karşılaştıran

randomize kontrollü çalışmaları gözden geçirmiş, veri tabanlarından elde edilen 274 kayıt ortaya çıkmış, 230 hastayı içeren 7 çalışmanın sonuçlarını değerlendirmişlerdir (94).

Aktif veya plasebo kontrolleri ile rTMS'u karşılaştıran yedi randomize kontrollü çalışmayı dahil etmiş (Cantello 2007; Fregni 2006; Joo 2007; Sun 2012; Tergau 2003; Theodore 2002; Wang 2008). Yalnızca üç çalışmanın plasebo kontrollü olduğu (Cantello 2007; Fregni 2006; Theodore 2002), bir çalışmada farklı yoğunluklarda verilen rTMS'un karşılaştırıldığı (Sun 2012), bir çalışmada farklı yoğunluklarda TMS ile plasebonun karşılaştırıldığı, (Tergau 2003), bir çalışmanın TMS'un nöbet odağına yada odak dışı uygulamasını karşılaştırdığı (Joo 2007) ve bir çalışmanın da TMS'u antiepileptik ilaç tedavisi ile karşılaştırdığını (Wang 2008) tespit etmişlerdir (94).

Analiz edilebilen yedi çalışmadan ikisinde nöbet sıklığındaki azalma bazale göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, (sırasıyla %72 ve %78) diğer 5 çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında rTMS tedavisi sonrasında nöbet sıklığındaki azalma eğilimi olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir (94).

Sadece 4 çalışmada epileptik deşarjların sıklığı ve sayısı değerlendirilmiş, bunlardan 3'ünde deşarjların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Bu çalışmaların hiçbirinde yaşam kalitesi değerlendirilmemiş, yan etkiler yaygın olarak bildirilmemiş ancak gözden geçirildiğinde ise baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması olduğu kayıt edilmiştir. Aynı zamanda bireylerin çoğu TMS tedavisini tamamlamış, kullandıkları ilaçlarla ilgili değişiklik yapılmasını gerektiren bir durum saptanmamıştır (94).

Dirençli epilepsilerde 30 Hz TBS protokolü ile randomize plasebo kontrollü yapmış olduğumuz 12 hastayı içeren çalışmamızda hastalarımızın tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde 8 veya 12 hafta boyunca takip ettik. Tüm takip periyotlarında aktif uyarı alan hastalarımızda tedavi sonrası dönemdeki toplam nöbet sayısındaki azalmayı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Plasebo uyarı alan hastalarımızda ise tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki nöbet sayıları arasında fark saptamadık. Çalışmamızdaki sonuçlar Fregni ve arkadaşları tarafından bildirilen nöbet sıklığında %50 veya daha fazla azalma ile bulunmuş olan anlamlı sonuç ile uyumluydu. Aynı zamanda Tergau (2003) ve Theodore (2002)'da nöbet sıklığında azalmanın anlamlı olmasa bile hastalarda bu yönde bir eğilim görüldüğünü belirtmişlerdir.

Aktif uyarı alan hastalarımızın tedavi öncesi ve tedavi sonrası haftalık nöbet sayılarındaki azalma incelendiğinde tüm haftalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasındaki toplam nöbet sayılarında düşüş gözlenmiş, ancak takiplerin 1., 3., 5. ve 9. haftalarındaki haftalık toplam nöbet sayılarındaki azalma anlamlı bulunmuştur. Plasebo uyarı alan hastalarımızda ise 1. haftadan 12. haftaya kadar tüm takiplerinde haftalık toplam nöbet sayıları tedavi öncesi döneme göre ya belirgin değişmemiş, yada kısmi bir artış saptanmış ancak bu değişim anlamlı bulunmamıştır. Literatürde incelediğimiz çalışmalarda da tedavinin etkinlik süresinin 1. haftada başlayabildiği ve bu etkinin 1-2 ay devam edebildiği belirtilmiştir. Tergau ve arkadaşları 4 hafta boyunca nöbet sayısında azalma olduğunu ancak 6-8 hafta sonra eski düzeyine ulaştığını, Theodore ve arkadaşları ise nöbet sayısındaki azalma anlamlı olmasa bile ilk 2 hafta boyunca aktif uyarı alan hastalarda nöbetlerin azalma eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Joaquim ve arkadaşları ise 5 hastaya 3 ay boyunca haftada 2 kez verdikleri rTMS'un etkisini değerlendirmişler, ortalama günlük nöbet sıklığının 3 hastada azaldığını, 2'sinde arttığını diğerinin ise sadece 1 ay boyunca tedavi edildiğini belirtmişler, etki süresi ile ilgili net bir bilgi verilmemesine rağmen tedavi süresinin uzamasının rTMS'un etkisini arttırmadığını vurgulamışlardır. Aksine Joo ve arkadaşları ise farklı stimülasyon parametreleri uyguladıkları 35 hastada nöbet sıklığındaki azalma anlamlı olmasa da uzun stimülasyon süresi olan hastalarda nöbet geçirme eğilimindeki azalmanın daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Cantello ve arkadaşları ise nöbet sıklığında belirgin değişiklik olmadığını ancak rTMS'un maksimum antiepileptik etkisinin 3. haftada görüldüğünü belirtmişlerdir (94).

Çalışmaya alınan hastalarımızı tek tek incelediğimizde aktif uyarı alan 10 hastamızın 9'unda tedavi sonrası takipleri boyunca olan toplam nöbet sayısında azalma görülürken 1'inde nöbet sayısında belirgin değişikliğin olmadığını ve bu nöbet azalma oranlarının % 37 ile 60 arasında değiştiğini saptadık. 4 hastamızda ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası görülen toplam nöbet sayısındaki artışın anlamlı olduğunu gördük. Tergau ve arkadaşları çalışmalarında takip ettikleri 9 hastanın ortalama haftalık nöbet sıklığındaki azalmaya bakmışlar, bir hastada %20, 3 hastada %20-50, 3 hastada ise %50 üzerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir (106).

Ancak plasebo uyarı sonrası tedavi öncesi ve tedavi sonrası toplam nöbet sayıları arasında fark yoktu. Plasebo uyarı alan hastaları tek tek değerlendirdiğimizde

toplam 10 hastanın 4'ünde nöbetler artmış, 1'inde azalmış, 3'ünde değişmemişti. Birden fazla nöbet tipi olan 2 hastadan 1'inde JTKN'ler artmış, absans nöbetleri azalmıştı, diğer hastada JTKN'ler artmış, fokal nöbetleri azalmıştı .

Chen ve arkadaşları 2016'da yedi randomize çalışmanın sonuçlarını inceleyerek sundukları raporda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöbet azalma oranlarındaki farkı gözden geçirmişler, çalışmaların yedi tanesinin de bu birincil sonuç hakkında rapor verdiğini, ancak aktif uyarı ve plasebo uyarı grupları arasındaki karşılaştırmalar yerine genellikle tedavi grubunun sonuçlarını rapor edildiğini belirtmişlerdir. Bu rapora göre; Fregni ve arkadaşları (2006), aktif tedavi edilen grupta nöbet sıklığında bazal değer % 72 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu plasebo tedavi edilen grupta nöbet sıklığında anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmiş. Sun 2012 ayrıca yüksek yoğunluklu tedavi grubunda nöbet sıklığının bazale göre (haftada 8.9 ila 1.8 nöbet) olarak % 78.9 oranında azaldığını ve anlamlı bulduklarını, düşük yoğunluklu tedavi grubunda ise tedavi sonrası sıklıkta anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmiş, çalışmanın plasebo kontrol grubu olmadığı belirtilmiş. Theodore ve arkadaşları tarafından 2002'de, aktif veya plasebo gruplarında nöbet sıklığında anlamlı bir azalma olmamasına rağmen, bir eğilim rapor edilmiştir. Tergau 2003 tarafından yapılan çalışmada, iki müdahale grubunda (0.33 Hz ve 1.0 Hz) toplam plasebo ile karşılaştırıldığında nöbet sıklığında anlamlı bir azalma görülmemiştir. Bununla birlikte, müdahaleden iki hafta sonra başlangıç çizgisine kıyasla, nöbet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı, yaklaşık % 40 azalma olmuştur. Plasebo ile karşılaştırıldığında bu fark anlamlı değildi. Benzer şekilde, Joo 2007, Cantello 2007 ve Wang 2008'de, her iki tedavi grubunda da nöbet sıklığında anlamlı bir azalma olmadığını bildirmiştir (94).

Biz çalışmamızda aktif uyarı ve plasebo uyarı alan hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası dönemde görülen nöbet azalma oranları arasında fark olup olmadığını inceledik ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğunu gördük. Ayrıca kontrol takiplerine devam eden bazı hastalarımızda aktif uyarı sonrası nöbetlerde azalmanın bazı hastalarda 3 ile 6 ay boyunca devam ettiğini gördük. Ancak hiçbir hastamızda tam nöbet kontrolü sağlanamadı.

Çalışmamızda aktif ve plasebo uyarı alan hastaların tedavi öncesi toplam nöbet sayıları arasında fark olup olmadığına baktığımızda aralarındaki azalma anlamlı

bulundu, ancak her iki grubun tedavi sonrası toplam nöbet sayıları arasındaki fark ise anlamlı değildi. Ayrıca gözlemlediğimiz bir diğer konuda birinci tedaviyi aktif alan hastalarımızdaki nöbet sayısındaki azalma takip eden plasebo uyarı sonrasında da bir süre devam ediyordu ve bu bize aktif uyarının etkisinin düşünüldüğünden daha uzun bir süre devam ettiği izlenimini verdi.

Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemdeki nöbet sayılarını, nöbet tiplerine göre incelediğimizde aktif uyarı alan hastalarda jeneralize tonik klonik nöbet ve miyoklonilerin sayısında anlamlı azalma bulundu. Plasebo uyarı alan hastalarda ise fokal nöbetlerin sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı.

Daha önceki çalışmalarda neokortikal odağı olan hastaların rTMS tedavisinden daha fazla yararlanabileceği belirtilmiştir (108). Çalışmamızda saptadığımız jeneralize nöbetlerdeki azalmanın TBS'un uzak bölgelere olan etkinliği açısından konvansiyonel rTMS protokollarına göre daha üstün olabileceğini düşündürebilir. Lefaucheur ve arkadaşları rTMS'un düşük frekanslı rTMS'un premotor veya motor kortikal bölgelere uygulandığında azalmış olan ICI'yı modüle ederek miyoklonik semptomların sayısında azalma olabileceğini bildirilmişlerdir.

TBS'un çoklu seanslarını içeren birçok çalışmada yaklaşık olarak TBS'a bağlı kişi başı nöbet riski % 0,02 (4500'ün üzerinde seans) ve hafif yan etkiler %1,1 oranında hesaplanmıştır. Diğer yüksek frekanslı rTMS protokolleri ile karşılaştırıldığında hastaların % 0,1'inden daha azında nöbet görülmektedir. TBS sırasında en sık bildirilen istenmeyen olay aynı zamanda diğer rTMS protokollerinde de en yaygın olan baş ve boyun ağrısıdır. Bu istenmeyen olaylar rTMS uygulanan hastaların % 40'ında rapor edilmiş ve TBS alan hastaların ise %3'ünden azında görülmüştür. Ancak bu çalışmaların hiçbirinde TBS sonrası takip yapılamamış sadece o anda olan yan etkiler değerlendirilmişti (17, 18).

Hastalarımız yan etki açısından değerlendirildiğinde, 12 hastadan 11'i aktif uyarı tedavisi aldı. Bu hastaların 1'inde işlem sonrası hafif baş ağrısı, 1'inde tedavinin hemen bitiminde 1-2 sn süren sersemlik hissi, birinde işlem sırasında çenede kasılma, 2 hastada ise miyoklonik atımlar olmak üzere hastaların %45'inde (n=5) hafif yan etkiler gözlemlendi. İşlem sırasında miyokloni görülen hastalardan biri takibinde gece boyunca aralıklı tekrarlayan miyokloniler nedeniyle 1. gün sonrası tedaviye devam etmedi.

Plasebo uyarı alan 10 hastanın %20'si (n=2), biri başağrısı, diğeri huzursuzluk hissi olmak üzere yan etki tarifledi.

Literatürü incelediğimizde daha önceki çalışmalarda hastaların tedavi haftalarında geçirdikleri nöbet sayılarının incelendiğine ait bir bilgi bulamadık. Tedavi gruplarının hiçbirinde işlem sırasında JTKN gözlenmedi. Ancak tedavi haftaları sırasında aktif uyarı alan hastaların %64'ünde (n=7), plasebo uyarı alanların %60'ında (n=6) nöbet gözlemlendi. Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavi haftasında, hastalarda görülen nöbet sayıları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalara verilen TBS tedavisi sırasında kullanılan koil tipleri değerlendirildiğinde 12 hastanın %58,3'ünde (n=7) yuvarlak koil, %41,7'sinde (n= 5) kelebek koil kullanıldığı görüldü. Aktif uyarı ve plasebo uyarı tedavi gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası takiplerinde görülen nöbet sayılarındaki değişim oranları ile kullanılan koil tipi arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında, her iki grupta sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda EEG ile ilişkili sonuçları incelediğimizde sadece 4 çalışmanın EEG'de IED sayısını 2 çalışmada epileptik aktivitenin süresinde değerlendirdiği görülmüştür. incelediğimizde Cantello ve arkadaşları, aktif rTMS tedavisi alan hastaların üçte birinde interiktal epileptiform aktivitelerin azaldığı ancak bunun nöbet azalması ile korele olmadığını belirtmişlerdir. Fregni ve arkadaşları aktif rTMS'un interiktal epileptiform deşarjlarda anlamlı azalma olduğunu belirtmişlerdir. Kimiskidis ve arkadaşları 2013'te rTMS'un fokal epilepsilerde akut etkisinin olduğunu yüzeysel epileptik odağı olan hastalarda epileptiform deşarjların süresini kısalttığını göstermişlerdir. Rodriquez ve arkadaşları 2008'de 12 hastada değişken çözünürlüklü Elektromanyetik Tomografi kullanarak (VARETA) interiktal epileptiform deşarjların analizini yapmış, ancak anlamlı fark bulamamışlardır (120)

Çalışmaya katılan hastalarda EEG'de 1.gün tedavi öncesi ve 5. gün tedavi sonrası dönemde jeneralize deşarj ve fokal odak sayılarında aktif uyarı alan hastalarımızın 5'inde azalma görülmüş ancak bu grupla plasebo uyarı alan hastalarımız ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark bulamadık.

2019'da yayınlanmış olan bir metaanalizde dirençli fokal epilepsisi olan hastalarda, yeni antiepileptik ilaç eklenmesine kıyasla rTMS tedavisinin yaşam kalitesi üzerine olan potansiyel iyileşmeleri, etkileri araştırılmış, hastaların mevcut nöbet

sıklığında azalma ve yan etki insidansı verileri değerlendirilmiştir. 6398 hastayı içeren 25 antiepileptik ilaç ve 7 rTMS olmak üzere 35 çalışma gözden geçirilmiş, dahil edilme kriterlerine uyan 4919 antiepileptik ilaç, 1343 plasebo ve 136 rTMS uygulanan hasta incelenmiş, nöbet sıklığının azaltılmasında, rTMS ve AEİ'lar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı, her iki tedavisinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda rTMS'un AEİ'lara göre anlamlı olarak daha az yan etkisi olduğu, yaşam kalitesi üzerine belirgin iyileşme gösterdiği ifade edilmiş, rTMS'nin yeni bir AEİ başlamakta daha fazla fayda sağladığı düşünülmüştür ve rTMS epilepsi tanısında erken dönemde veya AEİ'lara ek olarak kullanıldığında daha etkili olabileceği düşünülmektedir (121).

Hastalarımızın aktif uyarı tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde QOLIE 89 yaşam kalitesi formu ile değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk.

Hastaların tümünde psikolojik durumlarını değerlendirmek için aktif uyarı tedavisinin öncesi ve tedavi sonrası 12 haftalık takip döneminin sonunda Symptom Checklist -90 (SCL-90) testi uyguladık ve Psikolojik durumları alt ölçekler ve somatizasyon, obsesif-kompulsif bozukluk, kişiler arası duyarlılık, depresyon, anksiyete, öfke, fobik anksiyete, paranoid düşünce, psikotizm, uyku ve genel belirti olarak toplam puanları, aktif uyarı tedavi öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0,05$). Ancak çalışma dizaynında ciddi psikiyatrik bozukluğu olan hastaları dışlamıştık. Ama bu sonuçlarla TBS'un en azından hastaların psikolojik değerlendirilmelerinde bir bozukluğa neden olmadığı söylenebilir.

Bugüne kadar tedaviye dirençli epilepsi hastalarında rTMS ile yapılmış olan geniş hasta serileri içeren, randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar oldukça az sayıdadır. Aynı zamanda çalışmaların büyük çoğunluğunda metodolojik farklılıklar vardır ve halen optimum terapötik etki için etkili parametreler bilinmemektedir. Ancak fokal kortikal displazisi (FKD) veya neokortikal odağı olan ve cerrahi için uygun olmayan dirençli epilepsi hastalarında alternatif tedavi olarak önerilmektedir (12).

Dirençli epilepsi hastalarında multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Hastalığın doğru tanısı ve erken dönemde tespiti ve tedavi açısından uygun zamanda yönlendirilmesi önemlidir. Cerrahi, VNS ve DBS gibi tedavi yöntemlerin dışında alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi özellikle invaziv girişim yapılamayan hastalar için uzun süreli kontrolsüz nöbetlerin getirdiği beyin ve sinir sisteminde yapısal

hasar riski, eşlik eden komorbideteler, sosyal ve psikolojik sorunlar ve mortalitede artış riskinin önlenmesi önemlidir.

Çalışmamızdaki olumlu sonuçlar daha etkili olabileceğini düşünerek seçmiş olduğumuz stimülasyon parametrelerine bağlı olabilir. 30 Hz TBS epileptik aktivitenin baskılanması ve nöbet sıklığında azalmaya yol açabilir. Bu sonuçlar, TBS'un USD benzeri inhibisyonun indüklemesi, kortikal eksitabiliteyi azaltması, GABAerjik aktivite üzerine olan etkileri ile ilgili olabilir. Aynı zamanda TBS'un hastaların kullandıkları AEİ'lerin var olan etkisini arttırarak sinerjik etki yapıyor olabileceği de düşünülebilir. TBS'un yan etki ve nöbete neden olma açısından konvansiyonel rTMS protokollarına kıyasla daha güvenli ve tolere edilebilir oluşu yöntemin terapötik araç olarak daha fazla geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir.

Konvansiyonel rTMS'un daha çok fokal odağı olan hastalarda çalışılmasının yararlı olabileceği düşüncesinin aksine TBS'un uzak bölgelere olan etkinliği açısından epileptojenik odakları olan hastalar dışında jeneralize epilepsisi olan hastalarda da etkili olabileceği düşünülebilir ve çalışmamız daha fazla hasta sayısı içeren kontrollü randomize çalışmaların planlanması açısından umut verici görünmektedir.

rTMS ile ilgili çalışmalarda vurgulanan tekrarlanan ve uzun süreli uyarıların kümülatif uzun süreli sinaptik değişikliğe neden olabileceğinden yola çıkarak daha uzun süreli ve tekrarlanabilen seansların planlanması ile var olan sonuçlardan daha iyi bir sonuç alınabileceği düşünülebilir.

Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar TBS'un uygulama yerini, zamanını ve yoğunluğunu kontrol edebilmek amacıyla iktal EEG, f MRI ve PET kullanılarak yapılacak çalışmalarla potansiyel etkinliğinin daha da arttırılabileceği sistematik çalışmaların planlanması açısından da umut verici görünmektedir.

Çalışmamızda az sayıda hasta oluşu, fokal ve jeneralize epilepsisi olan hastaları içerdiği için heterojen olması kısıtlılık nedenidir. Ancak az sayıda hasta ile yapılmış olan ve uyarı süresi sadece 5 gün ile sınırlı olan TBS tedavisi sonrası gördüğümüz olumlu sonuçlar umut vericidir. Ancak tedavi etkinliği değerlendirecek kontrollü randomize geniş çapta çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuçlar; 30 Hz TBS protokolunun dirençli epilepsi hastalarında nöbetlerin azalması ve interiktal epileptiform deşarjların azalmasında faydalı olabileceğı ve yan etki açısından güvenli olabileceğı kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Bilir E, Leventoğlu A. Tedaviye Dirençli Epilepsiler. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editors. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri; 2008. p. 397-408.
2. Cantello R, Civardi C, Varrasi C, Tarletti R, Monaco F, Migliaretti G. Cortical Excitability in Cryptogenic Localization-Related Epilepsy: İnteriktal Transcranial Magnetic Stimulation Studies Epilepsia. 2000;41:694-704.
3. Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, Shih YH, Liao KK, Lin YY. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. Epilepsy Res. 2011;96(3):231-40.
4. Ertaşoğlu Toydemir H, Özkara Ç. Dirençli Epilepsilere Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics. 2012;5(1):102-6.
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51(6):1069-77.
6. Group VNSS. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Neurology. 1995;45(2):224-30.
7. Yang J, Phi JH. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. Journal of Korean Neurosurgical Society. 2019;62(3):344.
8. Yamamoto T. Vagus nerve stimulation therapy: indications, programing, and outcomes. Neurologia medico-chirurgica. 2014;ra. 2014-0405.
9. Kılıç Bolluk B, Peker S. Derin Beyin Stimülasyonu (Dbs). Tarihçesi, Etki Mekanizmaları, Kullanım Alanları. Türk Nöroşirürji Dergisi. 2014;24(3):250-6.
10. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. The Lancet Neurology. 2003;2(3):145-56.
11. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ, Jr., Pascual-Leone A, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic

stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2007;10(4):521-8.

12. Kimiskidis VK, Valentin A, Kalviainen R. Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(2):236-41.

13. Sun W, Mao W, Meng X, Wang D, Qiao L, Tao W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia.* 2012;53(10):1782-9.

14. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-206.

15. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201-6.

16. Cardenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, Wolf RC, Schonfeldt-Lecuona C. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex. *Brain Topogr.* 2010;22(4):294-306.

17. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(1):67-74.

18. Nyffeler T, Müri R. Comment on: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research, by Rossi et al. (2009). *Clinical Neurophysiology.* 2010;121(6):980.

19. Esat E. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C, editors. *Epilepsi.* Baskı 1 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008. p. 3.

20. Berrin A, B.Canan A. Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması ve Semiyolojisi. In: Murat E, editor. *Nöroloji Temel Kitabı.* Baskı 1 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 1038-43.

21. Betül B, Nerses B, Gürses C, Ayşen G. Epilepsi. In: A.Emre Ö, Betül B, editors. Nöroloji. 2. BASKI ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. p. 311-55.
22. Berrin A, Nalan K. Epilepsilerde Sınıflandırma Çalışmaları. In: Bora İ, Gürses C, Yeni N, editors. Epilepsi. 1.Baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 89-102.
23. Treshler WH, Lesser RP. Epilepsiler. In: G.Bradley W, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in Clinical Practice. Cilt 2. 5 ed. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. p. 1909-46.
24. Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
25. Loiseau P, Duché B, Loiseau J. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia*. 1991;32(3):303-9.
26. Manford M, Hart Y, Sander J, Shorvon S. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol*. 1992;49:801-8.
27. Everitt AD, Sander J. Classification of the Epilepsies: Time for a Change? *European neurology*. 1999;42(1):1-10.
28. Kumar R. Classification and the need to classify epilepsy. *Indian journal of pediatrics*. 2000;67(1 Suppl):S4-11.
29. Wieser H, Blume W, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282-6.
30. İşler A, Tekgül H. Epileptik nöbetlerde alternatif bir sınıflama: Semiyolojik Nöbet Sınıflaması. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2010;5(2):61-8.
31. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.

32. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. A new epileptic seizure classification based exclusively on ictal semiology. *Acta neurologica scandinavica*. 1999;99(3):137-41.
33. Akdağ G, Algin D, Erdinç O. Epilepsi. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2016;38(1):35-41.
34. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
35. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
36. Unal Y. Demographic and clinical findings of the patients with refractory epilepsy, who follow-up at the epilepsy outpatient clinic of the Mugla SK University Faculty of Medicine. *Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2016;22(3):114-9.
37. Genç F, Kutlu G, Gomceli YB, Inan LE. Demographic and clinical findings of patients with refractory epilepsy followed by the epilepsy department of the Ankara education and research hospital/Ankara eğitim ve araştırma hastanesi epilepsi bölümünde düzenli takip edilen dirençli epilepsi hastalarının demografik ve klinik bulguları. *Journal of the Turkish Epilepsi Society*. 2013;19(2):79-85.
38. Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, Peters AB, Stroink H, van Donselaar CA. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 1999;40(6):726-34.
39. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-9.
40. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*. 2006;47(2):431-6.
41. Berg AT. Identification of pharmaco-resistant epilepsy. *Neurologic clinics*. 2009;27(4):1003-13.

42. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & behavior*. 2014;37:59-70.
43. Löscher W. How to explain multidrug resistance in epilepsy? *Epilepsy Currents*. 2005;5(3):107-12.
44. Marroni M, Marchi N, Cucullo L, Abbott N, Signorelli K, Janigro D. Vascular and parenchymal mechanisms in multiple drug resistance: a lesson from human epilepsy. *Current drug targets*. 2003;4(4):297-304.
45. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36(1):1-6.
46. Beleza P. Refractory epilepsy: a clinically oriented review. *European neurology*. 2009;62(2):65-71.
47. Savic I, Altshuler L, Baxter L, Engel J. Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Archives of neurology*. 1997;54(2):129-36.
48. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Annals of neurology*. 1997;42(5):737-46.
49. Özkara Ç, Hanoğlu L, Kesinkiliç C, Yeni N, Aysal F, Uzan M, et al. Memory in patients with drug-responsive mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45(11):1392-6.
50. Hanoğlu L, Özkara C, Kesinkiliç C, Altin Ü, Uzan M, Tuzgen S, et al. Correlation between 1H MRS and memory before and after surgery in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45(6):632-40.
51. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *European journal of neurology*. 2006;13(3):277-82.
52. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;124(9):1683-700.

53. Gürses C, Bilir E. Epilepside Cerrahi Tedavi In: Murat E, editor. Nöroloji Temel Kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. p. 1083-91.
54. MD Y, HG W. Selective amigdalo-hipocampectomy at the Zurich Universty Hospital In: J E, editor. Surgical treatment of epilepsies 1ed. New York: Raven Press 1987. p. 653-8.
55. Cascino GD, Sharbrough FW, Trenerry MR, Marsh WR, Kelly PJ, So E. Extratemporal cortical resections and lesionectomies for partial epilepsy: complications of surgical treatment. *Epilepsia*. 1994;35(5):1085-90.
56. Villemure J. Anatomical to functional hemispherectomy from Krynauw to Rasmussen. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;5:209-15.
57. Gates J, Huf R, Frost M. Vagus nerve stimulation for patients in residential treatment facilities. *Epilepsy & Behavior*. 2001;2(6):563-7.
58. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005;29(3):493-500.
59. Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M, et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2005;139(3):165-79.
60. Cooper I, Upton A, Amin I. Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1980;43(3-5):244-58.
61. Rosenow J, Das K, Rovit RL, Couldwell WT, Irving S. Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2002;78(2):95-112.
62. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(5):899-908.

75. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Group SoTC. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology*. 2009;120(12):2008-39.
76. Sohn YH, Hallett M. Klinik Nörofizyoloji Transkraniyal Manyetik Stimülasyon. In: G.Bradley W, Daroff RB, M.Fenichel G, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice* 5.Baskı ed. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık 2008. p. 511-7.
77. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. 2015;58(4):208-13.
78. Bolu A, Erdem M, Öznur T. Transkraniyal manyetik stimülasyonun psikiyatride tanısal amaçlı kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2013;5(4):378-87.
79. <https://www.e-psikiyatri.com/transcranial-magnetic-stimulation-in-the-treatment-of-depression>.
80. Rossini PM, Barker A, Berardelli A, Caramia M, Caruso G, Cracco R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994;91(2):79-92.
81. Huang Y, Edwards MJ, Rounis E BK, JC R. Theta burst stimulation of the human motor cortex. . *Neuron*. 2005;45:201-6.
82. Huang Y-Z, Chen R-S, Rothwell JC, Wen H-Y. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(5):1028-32.
83. Talelli P, Greenwood R, Rothwell J. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(2):333-42.
84. Teo J, Swayne O, Rothwell J. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clinical neurophysiology: official*

journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2007;118(7):1649-51.

85. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Capone F, Ranieri F, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study. *Clinical Neurophysiology*. 2008;119(3):715-23.

86. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Contarino M, Musumeci G, Bentivoglio A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for hemichorea. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(9):1095-7.

87. Edwards MJ, Huang YZ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(12):2181-6.

88. Poreisz C, Csifcsák G, Antal A, Levold M, Hillers F, Paulus W. Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception. *Neuroreport*. 2008;19(2):193-6.

89. Jacobs MF, Tsang P, Lee KG, Asmussen MJ, Zapallow CM, Nelson AJ. 30 Hz theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates corticospinal output to the hand. *Brain Stimul*. 2014;7(2):269-74.

90. Zafar N, Paulus W, Sommer M. Comparative assessment of best conventional with best theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation protocols on human motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(6):1393-9.

91. Pedapati EV, Gilbert DL, Horn PS, Huddleston DA, Laue CS, Shahana N, et al. Effect of 30 Hz theta burst transcranial magnetic stimulation on the primary motor cortex in children and adolescents. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:91.

92. Mollaoğlu M, Durna Z, Eşkazan E. Quality of life of patients with epilepsy: assessment with the use of the Quality of Life in Epilepsy Inventory-89 (QOLIE-89). *Epilepsi*. 2001;7(3):73-80.

93. Kılıç M. Belirti Tarama Listesi (Scl. 90-R) Nin Geçerlilik Ve Güvenirliği. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*. 2016;1(2).

94. Chen R, Spencer DC, Weston J, Nolan SJ. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(8).
95. Kimiskidis VK. Transcranial magnetic stimulation for drug-resistant epilepsies: rationale and clinical experience. *Eur Neurol*. 2010;63(4):205-10.
96. Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurotherapeutics*. 2009;6(2):244-50.
97. Joo EY. Clinical Application of TMS to Epilepsy. *Journal of epilepsy research*. 2012;2(2):25.
98. Lisman JE, Idiart MA. Storage of 7 ± 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*. 1995;267(5203):1512-5.
99. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology*. 2008;586(16):3871-9.
100. Thickbroom GW. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Experimental brain research*. 2007;180(4):583-93.
101. Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(11):2256-63.
102. Wu SW, Shahana N, Huddleston DA, Gilbert DL. Effects of 30 Hz theta burst transcranial magnetic stimulation on the primary motor cortex. *Journal of neuroscience methods*. 2012;208(2):161-4.
103. Hufnagel A, Elger C, Durwen H, Böker D, Entzian W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1990;27(1):49-60.

104. Valentin A, Arunachalam R, Mesquita-Rodrigues A, Garcia Seoane JJ, Richardson MP, Mills KR, et al. Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(3):470-80.
105. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *The Lancet*. 1999;353(9171):2209.
106. Menkes DL, Gruenthal M. Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2000;41(2):240-2.
107. Theodore W, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology*. 2002;59(4):560-2.
108. Tergau F, Neumann D, Rosenow F, Nitsche MA, Paulus W, Steinhoff B. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation?-interim analysis of a controlled study. *Supplements to Clinical neurophysiology*. 56: Elsevier; 2003. p. 400-5.
109. Brasil Neto JP, Araújo DPd, Teixeira WA, Araújo VP, Barros RB. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: lack of additional benefit with prolonged treatment. 2003.
110. Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, Mamada K, Hattori T. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. *Journal of the neurological sciences*. 2005;234(1-2):37-9.
111. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60(4):447-55.
112. Joo EY, Han SJ, Chung S-H, Cho J-W, Seo DW, Hong SB. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(3):702-8.

113. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2007;48(2):366-74.
114. Rotenberg A, Bae EH, Muller PA, Riviello JJ, Jr., Bourgeois BF, Blum AS, et al. In-session seizures during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009;16(2):353-5.
115. Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, Tormos JM, Schachter SC, Pascual-Leone A. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua. *Epilepsy Behav*. 2009;14(1):253-7.
116. Brodbeck V, Thut G, Spinelli L, Romei V, Tyrand R, Michel CM, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on spike pattern and topography in patients with focal epilepsy. *Brain Topogr*. 2010;22(4):267-80.
117. Badawy RA, Jackson GD, Berkovic SF, Macdonell RA. Cortical excitability and refractory epilepsy: a three-year longitudinal transcranial magnetic stimulation study. *International journal of neural systems*. 2013;23(01):1250030.
118. Liu A, Pang T, Herman S, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Transcranial magnetic stimulation for refractory focal status epilepticus in the intensive care unit. *Seizure*. 2013;22(10):893-6.
119. Thordstein M, Constantinescu R. Possibly lifesaving, noninvasive, EEG-guided neuromodulation in anesthesia-refractory partial status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2012;25(3):468-72.
120. Santiago-Rodriguez E, Cardenas-Morales L, Harmony T, Fernandez-Bouzas A, Porras-Kattz E, Hernandez A. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure*. 2008;17(8):677-83.
121. Mahajan UV, Parker JJ, Williams NR, Bhati MT, Ku S, Grant G, et al. Adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation delivers superior quality of life for focal epilepsy compared to anti-epileptic drugs: a meta-analytic utility prediction study. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2019.

FORMLAR

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir klinik araştırma olan çalışmamıza katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırma projesinin adı “ **Teta Burst Manyetik Uyarının Nöbetler Üzerine Klinik ve Elektrofizyolojik Etkileri**” dir.

Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz soruların bitiminde formu imzalayınız. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir.

ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu çalışmada; Tedaviye dirençli epilepsisi olan idiyopatik jeneralize ve fokal epilepsi hastalarında 30 Hz devamlı Teta Burst uyarımın (cTBS’un) klinik olarak nöbet sıklığı üzerindeki etkisi ve EEG üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda erken ve geç dönem yan etkilerini gözden geçirmeyi ve epilepsi hastalarında psikososyal ve davranışsal sorunlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde takip edilen tedaviye dirençli epilepsisi olan 20 yaş üzeri hastalar dahil edilecektir.

UYGULAMA

Araştırmada uygulanacak olan tetkik ve tedaviler; epilepsi tanısı ile izlenen hastalar için rutinde uygulanan kan tetkikleri, EEG, gerektiğinde kranyal MR veya Bilgisayarlı beyin tomografisi ve transkranyal manyetik uyarım (TMS)’dur. Ayrıca birtakım test formları ve anketleri takip eden hekiminiz tarafından doldurulacaktır.

TMS pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. TMS uyarıcı bir bobin aracılığıyla oluşan bir manyetik alan tarafından beyinde küçük ve geçici elektrik akımı meydana getirilmesini hedefleyen bir tetkiktir. TMS ile hızla değişen manyetik alanlar yoluyla dokularda ortaya çıkan zayıf elektrik akımları uyarıma yol açar. Bu şekilde beyin aktivitesi değiştirilebilir. Sağlı kafa derisinin üzerine elektromanyetik bobin yerleştirilir. Kafatası boyunca ilerleyen manyetik bir alan oluşur. Bu işlem için cerrahi ve anestezi gerekmez. Başta hafif bir darbe hissi veya vurma hissedilebilir.

Teta Burst stimülasyon (TBS), rTMS’nin yeni bir formudur. 2005 yılından beri kullanılmaya başlanmıştır. Diğer rTMS protokolleri ile karşılaştırıldığında avantajı, daha düşük uyarı yoğunluğu kullanarak daha uzun süreli ve güçlü etki elde edilmesi ve uyarının daha kısa zamanda olmasıdır. En yaygın görülen yan etki baş ağrısıdır. TBS emniyet çizelgeleri içinde kalındığı sürece nöbet riski düşüktür. Bu oran %0.02 ve hafif yan etkiler ise %1,1 olarak verilmiştir. Bu nöbetlerin çoğu da hastaya özgü geçirilen nöbetlerdir. TBS yeni bir tedavi yöntemi olarak ümit verici olabilir. Bu çalışmayla TBS’un dirençli epilepsili olgularda nöbet sıklığı ve EEG üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. TBS için kullanılacak frekans ve siddetler TMS için öngörülen emniyet çizelgeleri içinde kalacaktır. Bir uygulamanın süresi yaklaşık birkaç dakikadır.

Çalışmaya katılan hastalara 1’inde gerçek, birinde sahte uyarı olmak üzere 2 kez 5 gün boyunca TBS uygulanacaktır. Uygulama öncesinde 2 ay, sonrasında 3 ay olmak üzere nöbet sıklığı ve uygulamanın EEG üzerindeki etkileri belli aralıklarla takip edilecek, belli zamanlarda EEG kontrolleri yapılacaktır. Ve yaklaşık 11 ay tarafımızca takip edilecek ve belli aralıklarla kontrole gelmeniz istenecektir.

Bu araştırmadan elde edilecek bilgiler bu hasta gruplarında transkranyal manyetik uyarımın yeni bir formu olan TBS’un bir tedavi yöntemi olarak nöbet sıklığını azaltmadaki rolünü belirlemeyi amaçlamaktadır.

SORUMLULUKLAR

Araştırma ile ilgili olarak tetkik ve tedavilere uyum göstermek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 12’dir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırma sonunda dirençli epilepsisi olan hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak beyin manyetik uyarımının (TBS'un) etkisi ve potansiyel yan etkileri değerlendirilmiş olacaktır. TBS'un epilepsi tedavisinde etkili ve güvenli şekilde kullanılabilir olduğunun gösterilmesi ilerde bu tanısal tetkiklerin pratik kullanımlarına katkıda bulunacaktır. Bu çalışmadan beklenen; sonuçların başka insanların yararına kullanılabilecek olmasıdır. Çalışma yalnızca araştırma amaçlıdır, doğrudan yarar görülmesi ya da tedavinin seyrini değiştirmesi gibi bir durum söz konusu değildir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Araştırmada uygulanacak EEG rutinde uygulanan farklı olmadığından ek bir risk söz konusu değildir. Yapılacak olan rutin kan tetkikleri sırasında, kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. İğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Aynı zamanda yapılacak olan manyetik beyin uyarımı sırasında veya sonrasında nadir de olsa görülebilen baş ağrısı, baş derisi ve ekstremiteler ağrısı, kusma, karıncalanma ve diğer duysal şikayetler, güçsüzlük, el becerisi kaybı, görsel ve işitsel değişiklikler, tinnitus, bulantı, kusma, iştah kaybı, deri değişiklikleri ve nöbet riski yada olası herhangi bir etki açısından takibiniz yapılacaktır. Olası nöbet riskine karşı hastalara damar yolu açılacak ve gerekli acil tıbbi müdahale için önlemler alınacaktır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tetkik ve tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz çalışma programını aksatmanız gibi nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu değildir. Yapılacak olan tetkikler hastalığın takibi sırasında yapılanlar dışında beynin transkranyal manyetik uyarımını içermektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05415912690 no.lu telefonda Dr. Lale Gündoğdu Çelebi'ye başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Araştırmanın size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa yansıyacak herhangi bir ek maliyeti bulunmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi çalışmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilir. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş kabul edilir.

Çalışmaya Katılma Onayı: Katılımcı Beyanı

Sayın Dr.Lale Gündoğdu Çelebi tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD (Epilepsi polikliniği'nden) tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

Dr.Lale Gündoğdu Çelebi 0 541 591 26 90 / Prof.Dr.Nerses Bebek'e 0 532 251 20 99 no'lu telefon ve İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Kliniği'nden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı.

Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu klinik araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın kendi rızamla büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

5.1.1. GÖNÜLLÜNÜN		5.1.2. İMZASI
5.1.2.1. ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		5.1.3. İMZASI
5.1.3.1. ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

5.1.4. AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		5.1.5. İMZASI
5.1.5.1. ADI & SOYADI		
5.1.5.2. TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		5.1.6. İMZASI
5.1.6.1. ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-2 HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:	
Cinsiyet:	
Doğum Tarihi:	
Eğitim Durumu:	
Meslek:	
Telefon:	
Tanı tarihi:	
Etiyoloji:	
Spesifik etiyoloji:	
Özgeçmiş	
Soygeçmiş Sistemik Hastalık Öyküsü	
Epilepsi; Aile öyküsü:	
Nöbet tipi/ nöbet başlangıç yaşı	
Nöbet sıklığı:	
İlk nöbet tarihi:	
Son nöbet tarihi:	
EEG bulguları:	

EK-3**EPİLEPSİDE YAŞAM KALİTESİ**

QOLIE-89 1.0 Versiyonu

Hasta Envanteri

Tarih: -----/-----/-----

Adınız:-----

Cinsiyet * Kadın * Erkek
/-----Doğum Tarihi:-----/-----
/-----

Sayın.....

Epilepsili hastalarla ilgili bir çalışma yapmaktayım Aşağıdaki sorular sağlığını ve günlük yaşam aktivitelerinizle ilgilidir. Lütfen size uygun olan ifadeyi gösteren sayıyı (1,2,3...) işaretleyiniz.

Teşekkürler

1- Genelde sağlık durumunuzu nasıl buluyorsunuz? Lütfen bir sayı işaretleyiniz.

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2- Herşeyi göz önüne alarak düşündüğünüzde genelde yaşam kalitenize kaç puan verirsiniz. Lütfen bir sayı işaretleyiniz (0=Olabilecek en kötü yaşam kalitesi, 10=Olabilecek en iyi yaşam kalitesini göstermektedir.).


10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


3- Geçen yıla göre şimdiki sağlık durumunuzu nasıl buluyorsunuz? Bir sayı işaretleyiniz.

Geçen yıldan çok daha iyi	1
Geçen yıldan biraz daha iyi	2
Hemen hemen aynı	3
Geçen yıldan biraz daha kötü	4
Geçen yıldan çok daha kötü	5

4-13.Sorular bir günde yapacağınız işlerle ilgilidir.Sağlık durumunuz bu tür işleri yapmanıza engel oluyor mu? Size en çok uygun olduğunu düşündüğünüz seçeneği işaretleyiniz.

	Evet,çok engel oluyor	Evet,biraz engel oluyor	Hayır,hiç olmuyor	engel
4-Yorucu işler, koşma, ağırlık kaldırma, zorlu sporlara katılma gibi büyük çaba gerektiren aktiviteler	1	2	3	
5-Orta derecede yorucu işler,masayı,elektrik süpürGESİNİ İTMEK gibi orta aktiviteler	1	2	3	
6-Paket veya çanta taşıma	1	2	3	
7-Birkaç kat merdiven çıkma	1	2	3	
8-Bir kat merdiven çıkma	1	2	3	
9-Eğilme,diz çökme,çömelme	1	2	3	
10-Bir km'den fazla yürüme	1	2	3	
11-Birkaç yüz metre yürüme	1	2	3	
12-Yüz metrelik mesafe yürüme	1	2	3	
13-Banyo yapma ya da giyinme	1	2	3	

Aşağıdaki sorular çocuk bakma,temizlik yapma,yemek yapma gibi ev işleri ya da okula devam etme,işe gitme gibi ev dışındaki düzenli günlük aktivitelerinizle ilgilidir.

14-18:Son bir ay boyunca normal günlük aktivitelerinizde ya da işinizde fiziksel sorunlar nedeniyle aşağıdaki güçlüklerden birini yaşadınız mı? Lütfen bir sayı işaretleyiniz.

	Evet	Hayır
14-İşinizde veya diğer aktivitelerinizde çalışma sürenizi azalttınız mı?	1	2
15-İşlerinizde amaçladığınızdan daha az mı verimli oldunuz?	1	2
16-İş ve aktivitelerinizin çeşidini sınırladınız mı?	1	2
17-İş ya da diğer aktiviteleri yaparken zorluk çektiniz mi?	1	2
18-İş ya da diğer aktiviteleri yaparken her zamankine göre daha az mı dikkatli yaptınız mı?	1	2

19-23. Son bir ay boyunca normal günlük aktivitelerinizde ya da işinizde duygusal (moral bozukluğu, stres, üzüntü gibi) sorunlar nedeniyle aşağıdaki güçlüklerden birini yaşadınız mı? Lütfen bir sayı işaretleyiniz.

	Evet	Hayır
19-İşinizde veya diğer aktivitelerinizde çalışma sürenizi azalttınız mı?	1	2
20-İşlerinizde amaçladığınızdan daha az mı verimli oldunuz?	1	2
21-İş ve aktivitelerinizin çeşidini sınırladınız mı ?	1	2
22-İş ya da diğer aktiviteleri yaparken zorluk çektiniz mi?	1	2
23-İş ya da diğer aktiviteleri yaparken her zamankine göre daha az mı dikkatli yaptınız?	1	2

24- Son bir ay boyunca ne kadar vücut ağırlığınız oldu? Lütfen bir sayı işaretleyiniz.

Hiç	
Çok hafif	1
Hafif	2
Orta	3
Fazla	4
Çok fazla	5
	6

25- Son bir ay boyunca ağrılarınız normal işlerinizi (ev içi ve ev dışı) yapmanızı ne kadar etkiledi? Bir sayı işaretleyiniz.

Hiç etkilemedi	
Çok az	1
Orta	2
Oldukça fazla	3
Aşırı	4
	5

26-Son bir ay boyunca bedensel ya da ruhsal sorunlarınız aileniz, arkadaşlarınız, komşularınız ya da çevrenizdeki kişilerle olan normal sosyal ilişkilerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi	
Çok az	1
Orta	2
Oldukça fazla	3
Aşırı	4
	5

44-48. Aşağıdaki durumlardan hangisi sizin için doğru hangisi yanlış'tır. Her ifade için bir sayı işaretleyiniz.

	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Emin Değilim Yanlış	Çoğunlukla Yanlış	Kesinlikle Doğru
44- Başka insanlara göre biraz daha kolay hasta oluyor gibiyim (herhangi bir hastalık)	1	2	3	4	5
45- Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
46- Sağlığımın kötüye gideceğinden endişe duyuyorum	1	2	3	4	5
47- Sağlığım mükemmel durumda	1	2	3	4	5
48- Çevremdekilerde hastalık olduğunda genellikle yakalanırım	1	2	3	4	5

Aşağıdaki soru hafıza ile ilgilidir.Bir sayı işaretleyiniz.

	Evet;çok fazla	Evet;biraz	Cok az	Hayır;hiç
50-Son bir ayda hafıza güçlüğü yaşadınız mı?	1	2	3	4

51-54.Sorular son bir ay içinde ne kadar hatırlama zorluğu yaşadığınızla ilgilidir.Bu sorun normal işinizi ya da hayatınızı ne sıklıkta etkiledi? Bir sayı işaretleyiniz.

Her zaman Çoğu zaman Sık-sık-Bazen,Nadiren Hiçbir zaman

1-İnsanların isimlerini	1	2	3	4	5	6
52-Eşyaları nereye koyduğunuzu	1	2	3	4	5	6
53-Başkalarının size söylediklerini	1	2	3	4	5	6
54-Saatler ya da günler önce okuduklarınızı	1	2	3	4	5	6

55-59.Sorular dil problemleriyle ilgilidir.Son bir ay boyunca konuşmada ne derece zorluk çektiniz? ve bu sorununuz normal işinizi ve yaşamınızı ne sıklıkta etkiledi? Bir sayı işaretleyiniz.

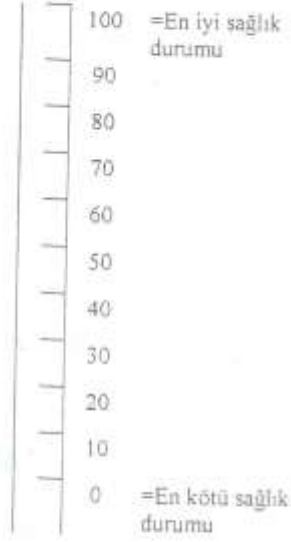
Her zaman Çoğu zaman Sık-sık-Bazen,Nadiren Hiçbir zaman

55-Doğru sözcüğü bulmada	1	2	3	4	5	6
56-Başkalarının söylediklerini anlamada	1	2	3	4	5	6
57-Tarifleri anlamada	1	2	3	4	5	6
58-Okuduğunu anlamada	1	2	3	4	5	6
59-Yazmada	1	2	3	4	5	6

60-64. Sorular dikkatinizi toplama sorunları ile ilgilidir.Son bir ay içinde ne sıklıkta dikkat dağınıklığı sorununuzu yaşadınız ya da bu sorununuz normal işinizi ya da yaşamınızı ne sıklıkta etkiledi ? Bir sayı işaretleyiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Sık-sık	Bazen	Nadiren	Hiç bir zaman
60-Konuşulanlara dikkat etme	1	2	3	4	5	6
61-İş ve görevi dikkatle yapma	1	2	3	4	5	6
62-Okuduğunuza dikkat etme	1	2	3	4	5	6
63-Belli ve tek bir işe dikkatinizi verme	1	2	3	4	5	6
64-Söylenenlere/yapılanlara yavaş tepki verme	1	2	3	4	5	6

89. Sağlığınızla ilgili düşünceniz (ne kadar iyi ya da ne kadar kötü) nedir? Aşağıdaki termometre skalasında düşünülebilir *en iyi sağlık durumu* 100, *en kötü sağlık durumu* ise 0 olarak verilmiştir. Lütfen termometre üzerinde bir sayı işaretleyiniz. Bu soruyu yanıtlarken sara hastalığınızı lütfen sağlığınızın bir parçası olarak değerlendiriniz.



(Varsa)Düşünceleriniz?

.....

.....

EK 4: TMU EMNİYET ÇİZELGELERİ(TASS Güvenlik Anketi)

Adı Soyadı:

KOD:

Tarih:

TASS (Transcranial magnetic stimulation Adult Safety Screen)

- ☐ Daha önce TMS'e bağlı bir yan etki yaşadınız mı? Have you ever: had an adverse reaction to TMS?
- ☐ Nöbet geçirdiniz mi? Had a seizure?
- ☐ EEG'niz çekildi mi? Had an EEG?
- ☐ İnme geçirdiniz mi? Had a stroke?
- ☐ Başınıza darbe aldınız mı/başınızdan yaralandınız mı?(beyin cerrahisi dahil) Had a head injury (include neurosurgery)?
- ☐ Başınızda (ağzınızın dışında) şarapnel, cerrahi clips, metal işi ya da kaynak parçası gibi herhangi bir metal parça var mı? Do you have any metal in your head (outside of the mouth,) such as shrapnel, surgical clips, or fragments from welding or metalwork?
- ☐ Kardiyak pacemaker, medikal pompa ya da intrakardiyak line gibi bir implante cihaz taşıyor musunuz? Do you have any implanted devices such as cardiac pacemakers, medical pumps, or intracardiac lines?
- ☐ Sık ya da ciddi baş ağrılarınız olur mu? Do you suffer from frequent or severe headaches?
- ☐ Daha önce hiç bunların dışında bir beyin rahatsızlığınız oldu mu? Have you ever had any other brain-related condition?
- ☐ Beyin hasarına neden olan başka bir hastalığınız oldu mu? Have you ever had any illness that caused brain injury?
- ☐ Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz? Are you taking any medications?
- ☐ Eğer çocuk sahibi olabilecek yaşta bir kadınsanız cinsel olarak aktif misiniz, eğer öyle ise geçerli bir doğum kontrol yöntemi kullanmıyor musunuz? If you are a woman of childbearing age, are you sexually active, and if so, are you not using a reliable method of birth control?
- ☐ Ailenizde epilepsi/sara hastası var mı? Does anyone in your family have epilepsy?
- ☐ TMS ve onunla ilgili riskler konusunda daha fazla açıklamaya ihtiyacınız var mı? Do you need further explanation of TMS and its associated risks?

EK-5: SCL 90 R (Psikolojik Belirti Tarama Testi)

SCL-90- R

Adı – Soyadı:

Yaş :

Cinsiyeti :

Açıklama :

Tarih :

Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınma ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatlice okuyunuz. Sonra bu durumun bugün de dahil olmak üzere son bir ay içinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini göz önüne alarak aşağıda belirtilen tanımlamalardan uygun olanının numarasını karşısındaki boşluğa yazınız. Düşüncenizi değiştirirseniz ilk yazdığınız numarayı tamamen siliniz. Lütfen başlangıç örneğini dikkatle okuyunuz ve anlamadığınız bir cümle ile karşılaştığınızda uygulayan kişiye danışınız.

Örnek :

Tanımlama :

Aşağıda belirtilen sorundan

0 Hiç

ne ölçüde rahatsız olmaktadır?

1 Çok az

Cevap

2 Orta derecede

3 Oldukça fazla

4 Aşırı düzeyde

Örnek : Bel ağrısı ... 3 ...

- | | |
|--|-------|
| 1. Baş ağrısı | |
| 2. Sinirlilik ya da içinin titremesi | |
| 3. Zihinden atamadığınız yineleyici (tekrarlayıcı) hoş gitmeyen düşünceler | |
| 4. Baygınlık ve baş dönmeler | |
| 5. Cinsel arzuya ilginin kaybı | |
| 6. Başkaları tarafından eleştirilme duygusu | |
| 7. Herhangi bir kimsenin düşüncelerinizi kontrol edebileceği fikri | |
| 8. Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği fikri | |
| 9. Olayları anımsamada (hatırlamada) güçlülük | |

10. Dikkatsizlik veya sakarlıkla ilgili endişeler	
11. Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi	
12. Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar	
13. Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi	
14. Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali	
15. Yaşamınızın sona ermesi düşünceleri	
16. Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma	
17. Titreme	
18. Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği düşüncesi	
19. İştah azalması	
20. Kolayca ağlama	
21. Karşı cinsten kişilerle ilgili utangaçlık ve rahatsızlık hissi	
22. Tuzağa düşürülmüş veya tuzağa yakalanmış hissi	
23. Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma	
24. Kontrol edilmeyen öfke patlamaları	
25. Evden dışarı yalnız çıkma korkusu	
26. Olanlar için kendini suçlama	
27. Belin alt kısmında ağrılar	
28. İşlerin yapılmasında erteleme düşüncesi	
29. Yalnız hissi	
30. Karamsarlık hissi	
31. Her şey için çok fazla endişe duyma	
32. Her şeye karşı ilgisizlik hali	
33. Korku hissi	
34. Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali	
35. Diğer insanların sizin düşündüklerinizi bilmesi hissi	
36. Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu	
37. Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi	
38. İşlerin doğru yapıldığından emin olabilmek için çok yavaş yapmak	
39. Kalbin çok hızlı çarpması	
40. Bulantı veya midede rahatsızlık hissi	
41. Kendini başkalarından aşağı görme	
42. Adele (kas) ağrıları	
43. Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi	

44. Uykuya dalmada güçlük
45. Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme
46. Karar vermede güçlük
47. Otobüz, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu
48. Nefes almada güçlük
49. Soğuk ve sıcak basması
50. Sizi korkutan belirli uğraş, yer veya nesnelerden kaçınma durumu
51. Hiç bir şey düşünmeme hali
52. Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması
53. Boğazınıza bir yumru tıkanmış hissi
54. Gelecek konusunda ümitsizlik
55. Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlülük
56. Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi
57. Gerginlik veya coşku hissi
58. Kol ve bacaklarda ağırlık hissi
59. Ölüm ya da ölme düşünceleri
60. Aşırı yemek yeme
61. İnsanlar size batığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma
62. Size ait olmayan düşüncelere sahip olma
63. Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması
64. Sabahın erken saatlerinde uyanma
65. Yıkanma, sayma, dokunma gibi bazı hareketleri yenileme hali
66. Uykuda huzursuzluk, rahat uyuyamama
67. Bazı şeyleri kırıp dökme isteği
68. Başkalarının yanında kendini çok sıkılğan hissetme
69. Başkalarının yanında kendini çok sıkılğan hissetme
70. Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi
71. Her şeyin bir yük gibi görünmesi
72. Dehşet ve panik nöbetleri
73. Toplum içinde yer içerken huzursuzluk hissi
74. Sık sık tartışmaya girme
75. Yalnız bıraktığınızda sinirlilik hali
76. Başkalarının sizi başarılarınız için yeterince takdir etmediği duygusu
77. Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme

78. Yerinizde durmayacak ölçüde rahatsızlık duyma
79. Değersizlik duygusu
80. Size kötü bir şey olacakmış duygusu
81. Bağırma ya da eşyaları fırlatma
82. Topluluk içinde bayılacağınız korkusu
83. Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu
84. Cinsellik konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerinizin olması
85. Günahlarınızdan dolayı cezalandırmanız gerektiği düşüncesi
86. Korkutucu türden düşünce ve hayaller
87. Bedeninizde ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi
88. Başka bir kişiye karşı asla yakınlık duymama
89. Suçluluk duygusu
90. Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi

RD 42**Sempton Tarama Listesi (S C L –90)****Kişisel Puanlama Tablosu**

Adı Soyadı : Kayıt No:.....

Baba Adı : Doğum Tarihi:/...../.....

Uygulama Yeri:.....

1. Somatizasyon (12 soru)

	1	4	12	27	40	42	48	52	53	56	58		Toplam	Son
Puan	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	: 12 = ()

2. Obsessif kompulsif belirtiler (10)**Obs**

	3	9	10	28	38	45	46	51	55	65		Toplam Puan
	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	: 10 = ()

3. Kişiler arası duyarlılık (9 soru)**Duy**

	6	21	34	36	37	41	61	69	73		Toplam Puan
	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	: 9 = ()

4. Deprasyon (13 soru)**Depr**

	5	14	15	20	22	26	29	30	31	32	54	71	79	Toplam Puan
	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()

5. Ankisiyete (10 soru)**Anks**

	2	17	23	33	39	57	72	78	80	86		Toplam Puan
	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()	: 10 = ()

6. Öfke düşmanlık (6 soru)**Öfke**

	11	24	63	67	74	81		Toplam Puan
	()	()	()	()	()	()	()	: 6 = ()

7. Fobik anksiyete (7 soru)**Fobi**

	13	25	47	50	70	75	82		Toplam Puan
	()	()	()	()	()	()	()	()	: 7 = ()

8. Paranoid düşünceler (6 soru)

Paranoid

8 18 43 68 76 83
 () () () () () () Toplam Puan
)() : 6 = (

9. Pbimokizm (10 soru)

Psiko

7 16 35 62 77 84 85 87 88 90
 () () () () () () () () () () Toplam Puan
)() : 10 = (

10. Ek Skalalar (7 soru)

Ek

19 44 59 60 64 66 89
 () () () () () () () Toplam Puan
)() : 7 = (

Genel

Toplam

(.....)

Genel Toplam

GENEL SEMPTON ORTALAMASI = ... =
 (.....)

90

Tabloyu dolduran kişi..... Tarih:/...../.....

EK-6

YAN ETKİ DEĞERLENDİRME FORMU: (Tedavi sonrası dönemde):

	Var (suresi/şiddeti)	yok
Baş ağrısı,başderisi ve ekstremiteler ağrısı,diğer ağrılar		
Uyuşma, karıncalanma ve diğer duysal şikayetler		
Güçsüzlük, el becerisi kaybı		
Görsel ve işitsel değişiklikler, tinnitus		
Bulantı, kusma, iştah kaybı		
Deri değişiklikleri		
Nöbet(işlem sırası veya sonrasında)		
Diğer Semptomlar		

ETİK KURUL KARARI



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 2011-KAEK-57 – 1083

Tarih : 21.09.2016

Konu : Prof. Dr. Nerses BEBEK

**Sayın Prof. Dr. Nerses BEBEK
Nöroloji Anabilim Dalı**

İlgili : 24.05.2016 tarihli yazınız ve 07.09.2016/10072 sayılı kaydımız

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Uzm. Dr. Lale Gündoğdu ÇELEBİ' nin yürüteceği 2016/1068 dosya numaralı "Teta Burst Manyetik Uyarının Nöbetler Üzerine Klinik ve Elektrofizyolojik Etkisi" başlıklı araştırmasına ait; Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmalar Başvuru Formu, Araştırma Protokolü (07.09.2016 tarihli, V.01, Türkçe), Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (07.09.2016 tarihli, V.01, Türkçe), Araştırma Bütçe Formu, Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Hasta Takip Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD, kurulumuzun 09/09/2016 tarihli 15 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Yazımızın bir örneğinin çalışma koordinatörüne ve/veya sorumlu araştırmacıya, destekleyiciye ve diğer merkezlere iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TETA BURST MANYETİK UYARININ NÖBETLER ÜZERİNE KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK ETKİSİ-2

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 9	% 3	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.cappsy.org İnternet Kaynağı	% 1
2	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	norosirurji.dergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
4	web.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
6	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Lale	Soyadı	Gündoğdu Çelebi
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	01/03/1973
Email	gundogdulale@hotmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2010
Yük.Lis.		
Lisans	İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	1997
Lise	Kocasinan Lisesi	1990

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Dr.Öğretim Üyesi	Beykent Üniversitesi	2018 ocak-Halen
2.	Nöroloji Uzmanı	Metin Sabancı Baltalimanı Kemik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2015-2017-
3.	Nöroloji Uzmanı	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2004-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Orta	Orta	Orta		YDS:57,5

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı		69,37	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Yayınlar

Uluslar arası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Gulay Kenangil, Dilek Necioğlu Orken, Destina Yalçın, Lale Gündoğdu and Hulki Forta. Triphasic EEG Pattern in Bilateral Paramedian Thalamic Infarction Clinical EEG and Neuroscience ;2008;39:185-189

13th Eropean Congress of Clinical Neurophysiology de poster olarak sunulmuştur.May 4-8 2008, İstanbul, Turkey. Clinical Neurophysiology p:127

2. Dilek Necioğlu Örken,MD*,Gulay Kenangil, MD*, Huseyin Ozkurt, MD*,Çetin Guner,MD* Lale Gundogdu, MD*,Muzaffer Başak, MD*, and Hulki Forta, MD*. Prevention of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients With Acute İntracerebral Hemorrhage

The Neurologist 2009; 15:329-33112th Congress of the European Federation of Neurological Societies de poster olarak sunulmuştur. August 23-26 2008, Madrid, Spain European Journal of Neurology p:72

43.Ulusal Nöroloji Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.10-15 Kasım 2007, Antalya. Kongre Özet Kitabı s:8

3. A.Destina Yalçın, Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Lale Gündoğdu Çelebi, Hulki Forta. Panayiotopoulos Syndrome with coincidental brain lesions. Epileptic Disorders, 2009; 11(3): 270-276

4. Dilek Necioğlu Örken, Gülay Kenangil, Ender Uysal, Lale Gündoğdu, Ethem Erginöz, Hulki Forta. Lack of association between cerebral micrbleeds and low serum cholesterol in patients with acute intracerebral hemorrhage.Clinical Neurogy and Neurosurgery, 2010; 112: 668-671

6th World Stroke Congress de poster olarak sunulmuştur. September 24-27 2008, Vienna, Austria. International Journal of Stroke p:21

5 . D.Necioglu Orken, L.Gundogdu Celebi, E.Turgut, S. Mumcu. Stable Patients on Warfarin Treatment is Actually Stable

World Congress of Neurology de poster olarak sunulmuştur. 21-26 September 2013 , Vienna. Journal of Neurological Sciences 333 (2013) e 265

6. Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Münevver Gökyiğit, Feray Kıymaz Seleker, Lale Gündoğdu Celebi, Ender Uysal, Muzaffer Başak.Long-latency Reflexes and area Measurements of corpus callosum in patients with Multiple Sclerosis

Multipl Skleroz’u Olan Hastalarda Uzun Latansli Refleks Yanitlar ve Korpus Kallosum Alan Ölçümleri. Bezmialem Science DOI: 10.14235/bs.2015.525

7.Münevver Çelik Gökyiğit, İbrahim Ercan, Selma Şeker, Lale Gündoğdu Çelebi, Cumhur Ertekin. Peripheral component of laryngeal and pharyngeal motor evoked potentials. Clinical Neurophysiology 2016: doi.org/10.1016/ j.neucli.2016.05.068

8- Munevver Celik Gokyigit, Hakan Ekmekci, Hacer Durmus, Necdet Karlı, Emel Koseoglu, Fikret Aysal, Dilcan Kotan, Asuman Ali, Pınar Kahraman Koytak, Hatice Karasoy, Aylin Yaman, İhsan Sukru Sengun, Refah Sayin, Bedile Irem Tiftikcioglu, Aysun Soysal, Kemal Tutkavul, Ayse Oytun Bayrak, Aysin Kısabay, Mehmet Ali Elci, Vildan Yayla, İbrahim Arda Yılmaz, Sevim Erdem Ozdamar, Cagdas Erdogan, Nebahat Tasdemir, Piraye Serdaroglu Oflazer'Correspondence information about the author Piraye Serdaroglu OflazerEmail the author Piraye Serdaroglu Oflazer on behalf of the show Turkish Study Group for Late Onset Pompe Disease Feza Deymeer, Yeşim Parman, Murat Kendirci, Saadet Sayan, Lale Gündoğdu Çelebi, Kayıhan Uluç, Tülin Tanrıdağ, Nur Yüceyar, Özgül Ekmekçi, Beril Dönmez Çolakoğlu, Şerefür Öztürk, Hülya Tireli, Deniz Selçuki, Ayse Munife Neyal, Yusuf Kayran, Mehmet Ufuk Açuklu Hasan Rifat Koyuncuoğlu, Figen Tokuçoğlu, Yaprak Seçil, Figen Güney, Eren Gözke, Hatice Balaban, Mehmet Ali Akalın, Ayse Filiz Koç, Serap Mulayım, Nilda Turgut

A database for screening and registering late onset Pompe disease in Turkey

Neuromuscular Disorders 28(2018) 262-267

Uluslar arası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler.

1- Necioglu Orken D, Kenangil G, Gundogdu L, Uysal E, Yalcin D, Forta H.

Relation of cerebral microbleeds with low serum cholesterol and leucoaraiosis in patients with acute intracerebral hemorrhage

6th World Stroke Congress and Xth International Symposium on Thrombolysis and Acute Stroke Therapy

24-27 September 2008 / Vienna Austria and 21-23 September 2008/ Budapest Hungary International Journal Of Stroke p:212.

2- D.Necioglu Orken, G. Kenangil, L. Gundogdu, H. Ozkurt, H.Forta , D. Yalcin

Heparin treatment for the prophylaxis of deep venous thrombosis in primary intracerebral haemorrhages

12th Congress of the European Federation of Neurological Societies, August 23-26 ,2008 Madrid Spain. European Journal of Neurology p:72 .(P1151-S-72)

3-. Dilek Necioğlu Örken, Destina Yalçın, Gülay Kenangil, Lale Gündoğdu, Emel Ur, Hulki Forta. Transcranial Color-Coded Doppler and Carotid Vertebral Duplex Ultrasonography findings in Dyke-Davidoff-Masson syndrome.

13th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. May 10-13 2008, Genova, Italy. Cerebrovascular Diseases p:52

4. Gülay Kenangil, Dilek Necioğlu Örken, Destina Yalçın, Lale Gündoğdu, Hulki Forta. Triphasic waves in bilateral simultaneous paramedian thalamic infarcts.

13th European Congress of Clinical Neurophysiology. May 4-8 2008, İstanbul, Turkey. Clinical Neurophysiology p:127 (Clinical EEG and Neuroscience dergisinde yayınlanmıştır)

5. Karlı N, Durmus H, Aysal F, Köseoglu E, Ali A, Gundogdu-Celebi L, Kahraman Koytak P, Kotan D, Sengün I, Tiftikcioglu I, Yaman A, Sayın R, Bayrak AO, Tutkavul K, Erdogan C, Erdem-Ozdamar S, Secil Y, Yayla V, Gozke E, Koy HR, Mulayim S, Ekmekci H. LOPD Study Group of Turkey and Oflazer-Serdaroglu P. Late Onset Pompe Disease: A Nationwide Database Study In Turkey.

XI. Congress of Mediterranean Society of Myology. 31st October-2nd November 2013, Athens, Greece.

6. D.Necioğlu Örken, L.Gundogdu Celebi, E.Turgut, S. Mumcu. Stable Patients on Warfarin Treatment is Actually Stable.

World Congress of Neurology. 21-26 September 2013 , Vienna. Journal of Neurological Sciences 333 (2013) e 265

7. Veysel Akansel, Selime Çelik Erden, Lale Gündoğdu Çelebi, Ömer Akil Özer, Oğuz Karamustafalıoğlu. Coexistence of psychosis and mirror movements and polymicrogyria.

7th International congress on Psychopharmacology. April 15-19,2015 Antalya, Turkey. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2015;25(Suppl. 1):S443

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1. Nevin Kuloğlu PAZARCI, Dilek Necioğlu Örken, Münevver Gökyiğit ÇELİK, Lale Gündoğdu ÇELEBİ, Şenay AYDIN. Postinjeksiyon Siyatik Nöropati:Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikler. Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47:207-12
2. 2 .Tülin Oğuzkan Mercimek, Lale Gündoğdu Çelebi, Münevver Gökyiğit. Akut İskemik İnme ve Serum Troponin I İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Neurol 2014;9(2):60-6

3. Lale Gündoğdu Çelebi , Münevver Gökyiğit, Reyhan Ezer, Özge Kiremitçi, Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Nihan Parasız. Anterior Koroidal Arter Oklüzyonları: Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. Türk Nöroloji Dergisi; 2014; 20 (4): 105-11

4. Sibel Mumcu Timer, Lale Gündoğdu Celebi, Julide Kenar, Ece Türkyılmaz Uyar, Fatma Münevver Gökyiğit. Atypical Case of Neurosyphilis/ Atipik bir nörosifiliz olgusu. Türkiye Klinikleri J Neur 2015; 10;(3): 97-101

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

SÖZLÜ BİLDİRİLER

1. Yalçın A.D, Ertaşoğlu H, Çelebi L, Forta H. Kraniyal MR incelemesinde lezyon saptanan çocukluğun iyi huylu oksipital epilepsisi : yedi olgu

41. Ulusal Nöroloji Kongresi. 5-10 Aralık 2005, İstanbul. Türk Nöroloji Dergisi Kasım-Aralık 2005 Cilt: 11 Sayı:6 Ek:2 (S37)

2- Dilek Necioğlu Örken, Lale Gündoğdu Çelebi , Gülay Kenangil, Hüseyin Özkurt, Münevver Çelik, Hulki Forta. Primer İntraserebral Kanamalı Hastalarda Derin Ven Trombozu Profilaksisinde Heparin Kullanımı

43. Ulusal Nöroloji Kongresi - 10-15 Kasım 2007, Antalya Kongre Özet Kitabı : s:8

Türk Nöroloji Dergisi Eylül-Ekim 2008 7 Cilt:13 Sayı:5 Ek:1 (S34). (The Neurologist dergisinde yayınlanmıştır.)

3- Zahide Mail, Ayşe Destina Yalçın, Lale Gündoğdu Çelebi, Gülay Kenangil, Hulki Forta. Hızlı Progresif Vizyon Kaybı ile Giden ve Puls Steroid Tedavisinden Yararlanan bir İdyopatik İntrakranial Hipertansiyon Olgusu .44. Ulusal Nöroloji Kongresi. 11-16 Kasım 2008, Antalya

Türk Nöroloji Dergisi Eylül-Ekim 2008 Cilt:14 Sayı:5 Ek:1 (S34)

4.Şükrü Tan, Lale Gündoğdu Çelebi, Eda Kılıç Çoban , Ülgen Yalaz Tekan, Münevver Gökyiğit. İskemik Serebrovasküler Hastalıkta Hemorajik Transformasyon

46. Ulusal Nöroloji Kongresi. 4-9 Aralık 2010 Antalya.Türk Nöroloji Dergisi Kasım –Aralık 2005 Cilt: 11 Sayı:6 Ek:2 (S21)

5. Eda Kılıç Çoban, Fatma Münevver Gökyiğit, Lale Gündoğdu Çelebi, Hülya Ertaşoğlu Toydemir. Kardioembolik İnmelelerde Antikoagulan ve Antitrombotik Tedavinin Prognoz Üzerine Etkisi

47. Ulusal Nöroloji Kogresi 25 Kasım- 1 Aralık 2011, Antalya

6.Tülin Oğuzkan Mercimek, Lale Gündoğdu Çelebi, Fatma Münevver Gökyiğit. Akut İskemik İnme ile Serum Troponin I Yüksekliği ile İlişkis

49.Ulusal Nöroloji Kongresi 15-21 Kasım 2013, Antalya. Kongre Özet Kitabı s:8

POSTER BİLDİRİLER

1. Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Selma Aksoy, Eda Kılıç Çoban, Lale Gündoğdu Çelebi, Münevver Gökyiğit. Olası Creutzfeldt Jakob Hatalığı: olgu sunumu

47.Ulusal Nöroloji Kogresi 25 Kasım- 1 Aralık 2011, Antalya

2.Eda Kılıç Çoban, Lale Gündoğdu Çelebi, Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Selma Aksoy, Münevver Çelik. Serebral Venöz Tromboz Olgularında Klinik Ve Etyoloji :13 Olgunun Gözden Geçirilmesi

47.Ulusal Nöroloji Kogresi 25 Kasım- 1 Aralık 2011, Antalya. Kongre Özet Kitabı s:192

3.Nezaket Eren, Zeynep Deniz Yıldız, Fatma Münevver Gökyiğit, Şebnem Cığerli, Lale Gündoğdu Çelebi, Talha Karabıyık. Alzheimer Hastalarında Serum Total oksidan/Antioksidan Statüsü ve Apelin -13 Düzeyleri

24. Ulusal Biyokimya Kongresi, Konya.Turk J Biochem, 2012; 37(s1);p:341

4. Lale Gündoğdu Çelebi, Münevver Gökyiğit, Mücella Akgün, Nihan Parasız, Emin Timer, Hülya Ertaşoğlu Toydemir. SSS Lenfoması- 3 olgu sunumu

49.Ulusal Nöroloji Kongresi 15-21 Kasım 2013, Antalya. Kongre Özet Kitabı s:149

5. Lale Gündoğdu Çelebi, Münevver Gökyiğit, Reyhan Ezer, Özge Kiremitçi, Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Nihan Parasız. Anterior Choroidal Arter Oklüzyonları: Klinik ve Laboratuar Özellikleri

49. Ulusal Nöroloji Kongresi 15-21 Kasım 2013, Antalya. Kongre Özet Kitabı s:185

6.Derya Selçuk Demirelli, Fatma Altuntaş, Emin Timer,, Lale Gündoğdu Çelebi, Fatma Münevver Gökyiğit. Abdominal Aort Disseksiyonu ile gelişen Anterior Spinal Arter Sendromu

49.Ulusal Nöroloji Kongresi 15-21 Kasım 2013, Antalya Kongre Özet Kitabı s:210

7 .Sibel Mumcu, Fatma Münevver Gökyiğit, Lale Gündoğdu Çelebi. Atipik Bir Nörosifiliz Olgusu

49.Ulusal Nöroloji Kongresi 15-21 Kasım 2013, Antalya Kongre Özet Kitabı s:223

8. Emin Timer , Lale Gündoğdu Çelebi, Fatma Münevver Gökyiğit. Miller Fisher Sendromu Olgu Sunumu

49.Ulusal Nöroloji Kongresi 15-21 Kasım 2013, Antalya. Kongre Özet Kitabı s:223

9. Emin Timer, Sibel Mumcu Timer, Elifnur Kıvrak, Lale Gündoğdu Çelebi, F. Münevver Gökyiğit. Ülseratif Kolitli Hastada Wernicke Ensefalopatisi ve Polinöropati Birlikteliği

50.Ulusal Nöroloji Kongresi 21-27 Kasım 2014 Antalya. Kongre Özet K.tabı s:284

10. Münevver Gökyiğit 1, Lale Gündoğdu Çelebi 1, İbrahim Ercan 2,Cumhur Ertekin 3, Larenksin Thyroaritenoid ve Farenksin Krikofarengial Kasında Periferik Manyetik Stimülasyon Kayıtları.1Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul Türkiye. 2Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Otolarengoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi İstanbul. 3Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Bornova- İzmir, Türkiye

30.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi 16-20 Nisan 2014 Antalya. Kongre Özet K.tabı s:48

Diğer Yayınlar

1. Lale Gündoğdu Çelebi, Zeynep Tanrıverdi, Nevin Kuloğlu Pazarcı, Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Münevver Gökyiğit. Periferik Fasiyal Paralizi Nedeni ile Gabapentin Kullanımında Sinkinezi Gelişimi. Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni 2013;47(2):49-54.

2. Zahide Mail Gürkan, Ülgen Yalaz Tekan, Lale Gündoğdu Çelebi, Dilek Necioğlu Örken, A.Zeynel Tak, Hulki Forta, Nezaket Eren. İskemik İnmenin Etiyolojik Tanısında D-Dimer. Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni 2013;47(1):1-4.

3.Zahide Mail Gürkan, Hülya Ertaşoğlu Toydemir, Lale Gündoğdu Çelebi, Münevver Gökyiğit. Karpal Tünel Sendromunda Dördüncü Parmak Mediaulnar Duysal Yanıt Latans Farkı Testinin Kullanımı. Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni 2014;48(3):188-91.

4. Zahide Mail Gürkan, Ülgen Yalaz Tekin, Ayşe Destina Yalçın, Lale Gündoğdu Çelebi, Gülay Kenangil, Zeynep Tanrıverdi, Hulki Forta. Hızlı Progresif Vizyon Kaybı ile Giden Puls Steroid tedavisinden Yararlanan bir idiopatik İntrakranial Hipertansiyon Olgusu. Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Bülteni 2013;47(2):91-94.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Müzik