

ZEYNEP KÜÇÜK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2021



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

DOKTORA TEZİ

**TRANSKRANYAL DOĞRU AKIM UYARIMININ
DİNLENİM DURUMU AĞI
BAĞLANTISALLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN MEZİYAL
TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ OLGULARDA
İNCELENMESİ**

ZEYNEP KÜÇÜK

**DANIŞMAN
PROF. DR. TAMER DEMİRALP
II. DANIŞMAN
PROF. DR. SACİT KARAMÜRSEL**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ**

İSTANBUL-2021

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Laboratuvarı'nın bütün imkanlarından faydalanmamı sağlayan, bu tezin daha iyi bir tez olması için her aşamasında emek veren, öğrettikleriyle tezime ve akademik donanımıma katkısı bulunan, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, tez danışmanım, sayın hocam Prof. Dr. Tamer Demiralp'e,

Akademik hayata başladığımdan beri yaşadığım zorlukları, yaptığım hataları destekleyici ve olumlu tavrıyla aşmamı sağlayan, beni bu yolda ilerlemeye motive eden ve akademik imkanlarını sunan, bu tezin araştırmasında kullandığım bilgi ve deneyimimi borçlu olduğum ikinci tez danışmanım, sevgili hocam Prof. Dr. Sacit Karamürsel'e,

Bu tezin konusunu oluşturmama ilham olan araştırmalarda birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tezin klinik değerini oluşturan hastaları yönlendiren ve tezime katkı sunacağını düşündüğü her bilgiyi ilgiyle benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Betül Baykan'a,

Her daim kapısını sorularıma açık tutan, dinleyici tavrıyla bana destek olan sevgili hocam Prof. Dr. Müge Devrim Üçok'a,

Kişiliği ve çalışma disipliniyle örnek aldığım, sorularıma ilgiyle yanıt veren değerli hocam Dr. Adnan Kurt'a,

Tezimin kayıt alma, analiz ve raporlama aşamalarındaki motivasyonu ve çalışkanlığıyla bana yardımcı olan doktora adayı Uzm. Psk. Kardelen Eryürek başta olmak üzere, teknik konularda yardımları ve desteği için Dr. Öğr. Üyesi Ali Bayram'a, kayıt aşamalarındaki yardımları, her türlü soruma içtenlikle verdikleri yanıtları ve arkadaşlıkları için Dr. Çiğdem Ulaşoğlu Yıldız, Dr. Elif Kurt, Dr. Öğr. Üyesi Ani Kızık, Dr. Öğr. Üyesi Emel Erdoğan ve bütün HUBAL ekibine,

Hastaların klinik verilerinin toparlanması ve katılımcıların yapısal manyetik rezonans görüntülerinin incelenmesi aşamasındaki yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Görkem Şirin İnan'a,

Araştırmaya katılmayı kabul ederek bu tezin oluşmasını sağlayan gönüllü katılımcılara içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsi	3
2.1.1. Epilepsi Sınıflandırması	3
2.1.2. Epilepsi Etiyolojisi	5
2.1.3. Epilepside Nöral Mekanizma.....	6
2.1.4. Meziyal Temporal Lob Epilepsisi Tarihçesi	7
2.1.5. Meziyal Temporal Lob Epilepsi Semiyolojisi	8
2.2. Dinlenim Durumu Ağları ve Transkranyal Doğru Akım Uyarımı	10
2.2.1. Dinlenim Durumu Ağları	10
2.2.2. Meziyal Temporal Lob Epilepsililerde Dinlenim Durumu Ağları ve Temporal Yapıların İşlevsel Bağlantısallığı	12
2.2.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Dinlenim Durumu Bağlantısallığı Üzerindeki Etkisi.....	14
2.2.4. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Uygulanması	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Katılımcılar	18
3.2. Deney Protokolü	19
3.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı Uygulaması	20
3.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü	20
3.4.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi.....	20

3.4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön İşlememesi ...	21
3.4.3. Tohum Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi	21
3.4.4. Tohum Temelli Analiz İçin Seçilen İşlevsel Ağlar ve Anatomik Bölgeler	23
4. BULGULAR.....	35
4.1. Demografik Bulgular	35
4.2. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları	36
4.2.1. Ön İşleme Aşaması	36
4.2.2. İkinci Seviye Analizler.....	36
4.2.2.1. Tohum Temelli Analiz ile Hasta ve Kontrol Grubunun tDAU Öncesi Fonksiyonel Bağlantısallıklarının Karşılaştırılması	36
4.2.2.2. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Temel Etkisi	49
4.2.2.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Etkileşim Etkisi	52
4.2.2.4. Kontrol Grubunda Art arda Uygulanan tDAU Sonrasında İşlevsel Bağlantısallık Ağlarının Karşılaştırılması.....	56
5. TARTIŞMA	61
5.1. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı Öncesi Hasta ve Kontrol Grubu Bağlantısallık Karşılaştırması	61
5.1.1. Dikkat çekerlik ağı bağlantısallığındaki değişimler.....	62
5.1.2. Sensorimotor Ağ Bağlantısallığındaki Değişimler	64
5.1.3. Olağan Durum Ağı Bağlantısallığındaki Değişimler.....	65
5.1.4. Görsel Ağ Bağlantısallığındaki Değişimler	66
5.1.5. Temporal Lob ve Striatum Bağlantısallığındaki Değişimler	67
5.1.5.1. Hipokampus Tohumu.....	67
5.1.5.2. Amigdala Tohumu	68
5.1.5.3. Putamen Tohumu	69
5.2. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Temel Etkisi	70
5.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı Öncesi ve Sonrasında İncelenen Bağlantısallığın Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Farklılaşması.....	72
5.3.1. Dikkat Çekerlik Ağı Anterior Singulat Bileşeni	72
5.3.2. Putamen.....	73
5.3.3. Orbitofrontal Korteks.....	75
5.4. Kontrol Grubunda Tekrarlı Uygulanan Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı Sonrasında Bağlantısallık Ağlarının Karşılaştırılması.....	76

5.4.1. DMN-Sağ Lateral Parietal Bağlantısallık Değişimi.....	76
5.4.2. SN Sol Anterior Singulat Bağlantısallık Değişimi	77
5.4.3. Sol Anterior Talamus Bağlantısallık Değişimi	77
5.5. Sonuçlar ve Öneriler	78
KAYNAKLAR	81
FORMLAR	97
ETİK KURUL KARARI	100
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	103
ÖZGEÇMİŞ	104



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4-1 MTLE hastalarına ait klinik veriler.....	35
Tablo 4-2 tDAU öncesinde hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre bağlantısallığın farklılaştığı bölgeler.....	37
Tablo 4-3 Seçilen tohum bölgesinde tDAU'nun temel etkisinin görüldüğü işlevsel bağlantısallık bölgeleri.....	49
Tablo 4-4 Grup ve koşul etkileşimine bağlı olarak bağlantısallığı değişen bölgeler.....	53
Tablo 4-5 Kontrol grubuna uygulanan tekrarlı ölçüm ANOVA sonucuna göre bağlantısallığı değişen bölgeler	57
Tablo 4-6- Olağan Durum Ağı Sağ (R) Lateral parietal bileşeni post-hoc sonuçları	58
Tablo 4-7 Dikkat çekerlik ağı anterior singulat bileşeni post-hoc sonuçları	59
Tablo 4-8 Sol anterior talamus post-hoc sonuçları	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: ILAE 2017 Nöbet tiplerinin sınıflandırılması	4
Şekil 2-2: ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması	5
Şekil 3-1: Deney dizaynı.....	19
Şekil 3-2 DMN medyal prefrontal bileşen.....	24
Şekil 3-3 DMN lateral parietal bileşen (sağ-sol)	24
Şekil 3-4 DMN posterior singulat bileşeni	25
Şekil 3-5 SMN lateral bileşeni (sağ-sol).....	25
Şekil 3-6 SMN superior bileşeni.....	25
Şekil 3-7 Görsel medial ağ.....	26
Şekil 3-8 Görsel oksipital ağ.....	26
Şekil 3-9 Lateral görsel ağ (sağ-sol)	26
Şekil 3-10 SN anterior singulat bileşeni	27
Şekil 3-11 SN anterior insula bileşeni (sağ-sol)	27
Şekil 3-12 SN rostral prefrontal korteks bileşeni (sağ-sol).....	28
Şekil 3-13 SN supramarjinal girus bileşeni (sağ-sol)	28
Şekil 3-14 DAN Frontal göz alanı bileşeni (sağ-sol).....	29
Şekil 3-15 DAN intraparietal sulkus bileşeni (sağ-sol)	29
Şekil 3-16 FPN lateral prefrontal korteks bileşeni (sağ-sol).....	30
Şekil 3-17 FPN posterior parietal korteks bileşeni (sağ-sol)	30
Şekil 3-18 Pallidum	31
Şekil 3-19 Posterior Singulat	31
Şekil 3-20 Orbitofrontal Korteks	31
Şekil 3-21 Hipokampus	32
Şekil 3-22 Amigdala	32
Şekil 3-23 Anterior parahipokampal girus.....	32
Şekil 3-24 Posterior parahipokampal girus.....	33
Şekil 3-25 Nukleus akumbens	33
Şekil 3-26 Talamus	33
Şekil 3-27 Anterior talamus	34
Şekil 3-28 Kaudat	34
Şekil 3-29 Putamen.....	34

Şekil 4-1 SN sol anterior insula bileşeni.....	40
Şekil 4-2 SN sağ anterior insula bileşeni	40
Şekil 4-3 SN sağ rostral prefrontal korteks bileşeni	41
Şekil 4-4 SN sağ rostral prefrontal korteks bileşeni	41
Şekil 4-5 SMN (sol lateral).....	42
Şekil 4-6 Sağ putamen (516 voksellik küme).....	42
Şekil 4-7 Sağ putamen (1014 voksellik küme).....	43
Şekil 4-8 Sol Putamen.....	43
Şekil 4-9 Sol Hipokampus (687 voksellik küme).....	44
Şekil 4-10 Sol Hipokampus (288 voksellik küme).....	44
Şekil 4-11 Sol amigdala.....	45
Şekil 4-12 Görsel ağ (sağ lateral)	45
Şekil 4-13 Görsel ağ-sol lateral	46
Şekil 4-14 SN sol anterior insula bileşeni.....	46
Şekil 4-15 SN sağ anterior insula	47
Şekil 4-16 DMN Posterior singulat korteks.....	47
Şekil 4-17 Sağ putamen	48
Şekil 4-18 DMN-medial prefrontal korteks bileşeninin işlevsel bağlantısallığında tDAU'nun temel etkisi.....	50
Şekil 4-19 DMN-sağ lateral parietal korteks bileşeninin işlevsel bağlantısallığında tDAU'nun temel etkisi.....	50
Şekil 4-20 Sağ posterior parahipokampal girus bileşeninin işlevsel bağlantısallığında tDAU'nin temel etkisi.....	51
Şekil 4-21 SN sol anterior singulat korteks bileşeninin tDAU sonrasında işlevsel bağlantısallık değişiminin gruplar arası karşılaştırması.....	54
Şekil 4-22 Sol putamenin tDAU sonrasında işlevsel bağlantısallık değişiminin gruplar arası karşılaştırması.....	54
Şekil 4-23 Sol orbitofrontal korteksin tDAU sonrasında işlevsel bağlantısallık değişiminin gruplar arası karşılaştırması	55
Şekil 4-24 DMN sağ lateral parietal bileşeninin koşullar arası işlevsel bağlantısallık değişimi.....	58
Şekil 4-25 Dikkat çekerlik ağı-anterior singulat korteks bileşeninin koşullar arası işlevsel bağlantısallık değişimi	59

Şekil 4-26 Sol anterior talamusun koşullar arası işlevsel bağlantısallık değişimi	60
---	----



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AHP: After hiperpolarizasyon

BA: Broadmann alanı

CEN: Yürütücü kontrol ağı (Central executive network)

CON: Singulo-operküler ağ (Cingulo-operculum network)

DAN: Dorsal dikkat ağı (Dorsal attention network)

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

DMN: Olağan durum ağı (default mode network)

ECN: Yürütücü kontrol ağı (executive control network)

EEG: Elektroensefalografi

EPI: Echoplanar imaging (ekoplanar görüntüleme)

FD: Hareket değişimi (Framewise displacement)

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

FOV: Görüş alanı (field of view)

FC: İşlevsel bağlantısallık (Functional connectivity)

FPN: Frontoparietal ağ (frontoparietal network)

HS: Hipokampal skleroz

Hz: Hertz

ILAE: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği

İED: İnteriktal epileptik deşarj

İFG: İnterior frontal girus

k-tDAU: katodal Transkranyal doğru akım uyarımı

kOhm: kilo Ohm

mA: Miliamper

MTLE: Mezial temporal lob epilepsisi

MNI: Montreal Nöroloji Enstitüsü

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic resonance imaging)

NIFTI: Nörogörüntüleme Bilişim Teknolojisi Girişimi (Neuroimaging informatics technology initiative)

PDS: Paroksizmal depolarizasyon sapması
PET: Positron Emisyon Tomografisi
rCBF: Bölgesel serebral kan akımı
RSN: Dinlenim durumu ağları (resting state networks)
SD: Standart sapma
SKG: Sağlıklı kontrol grubu
SMN: Sensorimotor ağ (sensori-motor network)
SN: Dikkat çekerlik ağ (salience network)
tDAU: Transkranyal doğru akım uyarımı
TE: Eko zamanı (Time of Echo)
TR: Yineleme zamanı (Time of repeat)

ÖZET

Küçük, Z (2021). Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Dinlenme Durumu Ağ Bağlantısallığı Üzerindeki Etkisinin Meziyal Temporal Lob Epilepsili Olgularda İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Katodal transkranyal doğru akım uyarımı (k-tDAU) fokal epilepsili hastalarda nöbet kontrolünde etkinliği araştırılan, girişimsel olmayan bir nöromodülasyon tekniğidir. Bu çalışmada k-tDAU'nun meziyal temporal lob epilepsililerde (MTLE) dinlenme durumu ağlarının (RSN) bağlantısallığına etkisi fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemiyle incelenerek, bu etkinin nöbet kontrolündeki rolünün anlaşılması, ayrıca k-tDAU'nun sağlıklı kontrol grubunda (SKG) işlevsel bağlantısallık (FC) üzerindeki uzun süreli etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 17 ilaca dirençli sol MTLE hastası ve 16 sağlıklı kontrol katılmıştır. RSN bağlantısallığı katodal tDAU öncesi ve sonrasında kaydedilen dinlenme durumu fMRG verileri yardımıyla hesaplanmıştır. SKG'de sol temporal loba hastalardan farklı olarak ardışık 3 gün uygulanan tekrarlı k-tDAU'nun uzun süreli etkisi 1. uyarım ve 3. uyarımın 7 (± 2) gün sonrasındaki fMRG verileri arasındaki farka bakılarak incelenmiştir.

Katodal tDAU, SKG ile karşılaştırıldığında sol MTLE'lilerde Dikkat Çekerlik Ağının (SN) anterior singulat bileşeni ve sol putamen tohum bölgesinde FC'yi artırmaktadır. K-tDAU'nun temel etkisine bakıldığında Olağan Durum Ağı (DMN) ile SN bileşenleri arasındaki FC'yi artırdığı, DMN'nin kendi içindeki FC'yi ise azalttığı bulunmuştur. SKG'de uygulanan tekrarlı k-tDAU'nun FC üzerindeki uzun süreli etkisi sol anterior talamus ile sol temporal lob arasındaki işlevsel bağlantısallığın azalması yönünde bulunmuştur.

Sonuçlar SKG ile karşılaştırıldığında sol MTLE'lilerde RSN'nin epileptik odağın olduğu hemisferde ve karşı hemisferde yaygın bir şekilde etkilendiğini göstermekte ve k-tDAU'nun etkisinin, bu çalışmada sol MTLE'lilerde nöbet odağının ipsilateralinde FC'yi artırarak sağladığı düşünülmektedir. SKG'de k-tDAU'nun anterior talamus çekirdeğinin işlevsel bağlantısallığı üzerindeki etkisinin 1 hafta sonra da korunması k-tDAU'nun işlevsel bağlantısallık üzerindeki etkisinin uzun süreli olabileceğini göstermekte ve bu yönüyle hasta grubunda terapötik amaçla kullanılabilecek bir yöntem olarak umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: doğru akım uyarımı, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme, dinlenme durumu ağları, meziyal temporal lob epilepsisi, işlevsel bağlantısallık

ABSTRACT

Küçük, Z (2020). Effects of transcranial direct current stimulation on resting state connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. Istanbul University. Graduate School of Health Sciences. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Physiology, Doctoral dissertation. Istanbul.

The aim of this study is to explore the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on resting state networks (RSN) in patients diagnosed as mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) and tDCS' longterm effect on RSN in healthy controls.

17 drug resistance unoperated patients with left MTLE and 16 healthy controls were included in this study. fMRI was performed before and after cathodal (c) tDCS sessions. Single session of tDCS was applied in MTLE, while multiple sessions (3 consecutive days) of tDCS were applied in healthy controls.

Increased FC following single session of c-tDCS was observed between the SN anterior cingulate and left temporal lobe, and between the left putamen and left opercular cortex, left Heschl's gyrus, whereas c-tDCS decreased the interhemispheric coherence of resting fMRG signal between the left orbitofrontal cortex and right lateral occipital cortex in left MTLE compared with healthy controls. Main effect of c-tDCS was increased FC between DMN and regions including SN, while it was decreased FC within DMN in MTLE and healthy controls. Effect of multiple session of c-tDCS showed that increased FC between the left anterior thalamus and left temporal was preserved after 7 days in healthy controls.

Our previous study showed that seizure frequency significantly decreased after c-tDCS in MTLE. The present findings indicate neural underpinnings of c-tDCS' therapeutic effect. Multiple session of c-tDCS' effects were longterm on RSN in healthy controls. This finding may also shed light on the mechanism of decreased seizure frequency after tDCS in MTLE patients.

Key Words: fMRG, epilepsy, tDCS, functional connectivity, resting state networks

1. GİRİŞ VE AMAÇ

MTLE’li hastaların genellikle tek taraftaki hipokampüs küçülmesine yol açan tek yönlü hastalıkları vardır. Nöbetler arasında nöbet odağı genellikle düşük metabolizma gösterir. Meziyal temporal lob kaynaklı fokal nöbetli hastaların Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları sıklıkla lateral temporal lob, ipsilateral talamus, bazal ganglia ve frontal kortekse kadar uzanan metabolik değişikliklerle birlikte interiktal hipometabolizmayı gösterir (Kojan ve ark. 2018; Semah ve ark. 1995). Nöbetleri tedavi edilmiş hastalar bellek kaybı gibi kognitif problemler ve bağımsız yaşamda güçlükler ve sınırlı iş fırsatları gibi sosyal problemlerle karşılaşmaktadırlar.

Fokal nöbetlerin % 80’i temporal lob kaynaklı olup, bu grupta en sık rastlanan patoloji hipokampal sklerozdur (Williamsan ve ark. 1993). Antiepileptik ilaçlara yüksek oranda dirençli seyreden bu olgularda nöbetlerin azaltılması için cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Ancak cerrahiye çeşitli nedenlerle uygun olmayan veya reddeden olguların varlığı yanı sıra bazı hastalarda cerrahi sonrası da nöbetler devam edebilmektedir (McIntosh ve ark. 2001). Yapılan çalışmalar MTLLE’nin odak bölgesiyle sınırlı olmadığını, geniş bir şebekenin bozukluğundan kaynaklandığını göstermektedir (Caciagli ve ark. 2014, Jin ve ark. 2015). Bu nedenle yeni ve alternatif tedavilerin etkinliğinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda nöbet kontrolü üzerine etkisi araştırılan tDAU membran depolarizasyonuna ya da hiperpolarizasyonuna neden olarak kortikal uyarılabilirliği değiştiren girişimsel olmayan, güvenilir, ekonomik ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir (Cohen ve ark. 2008). Anodal tDAU’nun nöronal uyarılabilirliği artırdığı katodal tDAU’nun ise nöronal uyarılabilirliği azalttığı gösterilmektedir. Etki bölgesinin elektrot altındaki kortikal alanla sınırlı olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra kortikal ve subkortikal alanlarda yaygın etkiye sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Saiote ve ark. 2013)

tDAU’nun hipokampal sklerozu olan MTLLE hastaları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar katodal tDAU’nun nöbetler üzerinde terapötik etkisinin olabileceğini göstermektedir. Bu etkinin nörofizyolojik mekanizmaları ise tam olarak bilinmemektedir. Katodal tDAU’nun membranı hiperpolarize ederek nöronal eksitasyonu engellediği varsayılmaktadır (Zoghi M. ve ark. 2016, Tekturk ve ark. 2016, San-Juan ve ark. 2017).

Son yıllarda dinlenme durumu işlevsel bağlantısallık çalışmalarının önemi artmakta ve bu önem dinlenme durumu işlevsel bağlantısallığının nörolojik bozukluklarda biyobelirteç olarak kullanılabileceği iddiasından kaynaklanmaktadır (Bettus ve ark. 2010, Mohan ve ark. 2016). MTLE'lilerde yapılan dinlenme durumu bağlantısallığı çalışmaları sağlıklı ve hasta grubu karşılaştırıldığında farklılıklara işaret etmektedir (Wang ve ark. 2011, Voets ve ark. 2012, Caciagli ve ark. 2014, Jin ve ark. 2015, Campos ve ark. 2016, Maneshi ve ark. 2014). Çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbirinden farklılaşmaktadır. Epileptik odağın olduğu tarafta işlevsel bağlantısallık azalırken epileptik odağın olmadığı hemisferde bağlantısallık artışı görülmektedir (Bettus ve ark. 2010). Buna karşılık bir başka çalışmada interiktal dönemde limbik yapıları da içine alan hemisferik bağlantısallıkta artış, hemisferler arası bağlantısallıkta ise azalma görülmektedir (Macotta ve ark. 2013).

İşlevsel bağlantısallıktaki azalmalar bilateral görülmekle beraber epileptojenik tarafta daha fazladır (Doucet ve ark. 2014, Pereira ve ark. 2010, Zhang ve ark. 2010) ve sol MTLE hastalarında sağ MTLE hastalarına göre daha fazla görülmektedir (Küçükboyacı ve ark. 2013, Pereira ve ark. 2010)

tDAU'nun beyin üzerindeki etkisi nöroplastik değişimlerle açıklanmaktadır ve fMRG çalışmaları tDAU'nun dinlenme durumu ağları işlevsel bağlantısallığı üzerindeki modüle edici etkisini göstermektedir (Keeser ve ark. 2011, Antal ve ark. 2011, Pena Gomez ve ark. 2012, Amadi ve ark. 2014, Dalong ve ark. 2018).

Önceki çalışmamızda k-tDAU'nun MTS'li olgularda nöbet frekansını azalttığını bulgulamıştık (Tektürk ve ark. 2016). Bu çalışmada tDAU'nun epileptik nöbetler üzerindeki olumlu etkisine kanıt olarak dinlenme durumu ağları işlevsel bağlantısallığı üzerinde modülasyon yarattığı hipotezi incelenmektedir.

Ayrıca sağlıklılarda art arda uygulanan tDAU'nun dinlenme durumu ağları üzerindeki etkisinin uzun süreli olacağı ve bunun da hastalarda tDAU'nun tedavi amaçlı kullanımında önemli bir dayanak oluşturacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsi

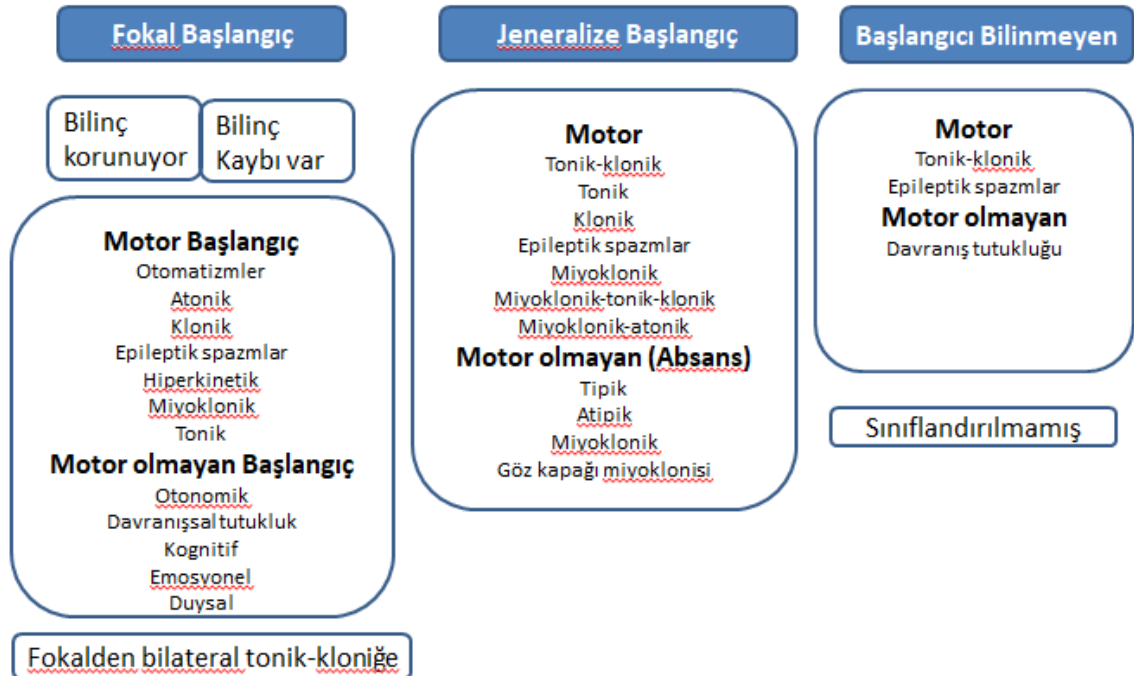
2.1.1. Epilepsi Sınıflandırması

Nöbetler anormal-aşırı nöronal aktiviteden kaynaklanan beyin işlevindeki geçici bozulmalardır; epilepsi ise tekrarlayan nöbetlerin olduğu kronik durumu ifade etmektedir (Kandel ve ark. 2013 pp. 1116). Epileptik nöbet beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktivite nedeniyle ortaya çıkan geçici belirti ve/veya semptomları ifade etmektedir. Belirtiler ve semptomlar etkilenen beyin bölgesinin yerine ve derecesine bağlıdır (Kandel ve ark. 2013 p. 1117).

1989'da Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE)'nin epilepsi sınıflandırmasına göre, hastaları sınıflandırırken semiyolojik belirtilerin özel bir beyin bölgesinden kaynaklanıp kaynaklanmadığına (jeneralize ya da fokal (parsiyel)) ve etiyoloji açısından belirtilerin altında yatan tespit edilebilir bir nedenin olup olmadığına (idiyopatik (primer) ya da semptomatik (sekonder)) bakılmaktaydı (Chang ve ark. 2017). ILAE'nin 1985 yılındaki sınıflandırmasında *Fokal nöbetler* semptomların bir serebral hemisferdeki ufak bir grup nörondan (nöbet odağı) kaynaklandığı nöbetler olarak tanımlanmıştır. Eski sınıflandırmaya göre fokal nöbetler bilinç durumunda bir değişim yoksa basit parsiyel, bilinç durumunda bir değişim varsa kompleks parsiyel olarak adlandırılmaktaydı. 2017'de revize edilen ILAE'nin nöbet tipleri ve epilepsi sınıflandırmasında *basit* ve *kompleks* terimleri yerine *farkında* ve *farkındalığı bozuk* terimleri yerini almıştır (bkz. Tablo-1) (Scheffer ve ark. 2017). 1985'teki uluslararası epilepsi sınıflandırmasında semptomların her iki serebral hemisferdeki nöronal aktiviteden kaynaklandığı nöbetler *Jeneralize nöbetler* olarak adlandırılmaktadır. Jeneralize nöbetler absans, miyoklonik, klonik, tonik, tonik-klonik ve atonik olmak üzere 6 farklı şekilde görülebilmektedir. Jeneralize nöbetlerde motor semptomlar bilateral ve hastalarda nöbet sırasında bilinç bozukluğu görülür (Chang ve ark. 2017). 1985 ILAE tanımlamasında “primer jeneralize nöbet” olarak yer alan sınıf nöbet odağından başlayan ve ardından jeneralize devam eden (sekonder jeneralize) nöbetleri ifade etmek için kullanılırdı. 2017'de ILAE tarafından revize edilen epilepsi sınıflandırmasında “fokal ve jeneralize birlikte” ayrı bir sınıf olarak yer almaktadır (bkz. Tablo-2) (Scheffer ve ark. 2017).

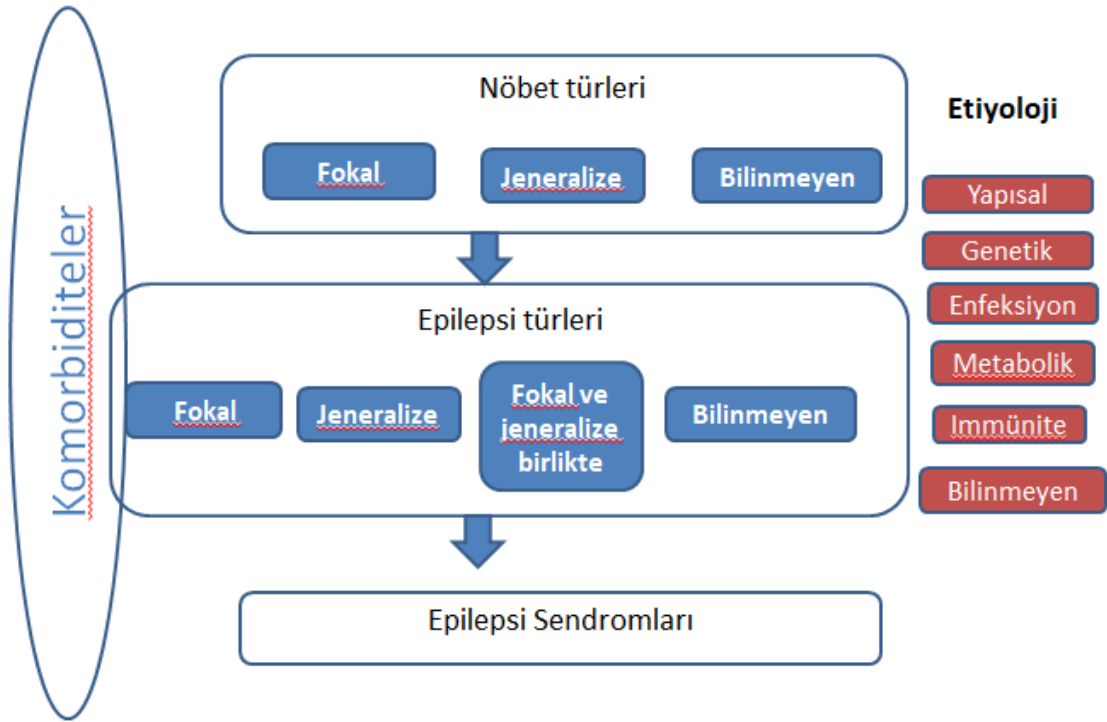
ILAE'nin 1989 yılındaki sınıflandırması etiyoloji çerçevesinde epilepsileri idiyopatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayırmaktadır. *İdiyopatik* epilepsiler genetik olarak aktarılır, yaşa bağlıdır, diğer nörolojik bozukluklarla veya yapısal patolojiyle ilişkilendirilmez ve genellikle iyi huyludur. İdiyopatik epilepsilerin çoğu yetişkinlikten önce genç başlangıçlıdır. Çocukluk çağı absans epilepsisi ve juvenil miyoklonik epilepsi idiyopatik epilepsiye örnek olarak gösterilebilir. *Semptomatik* terimi ise merkezi sinir sistemindeki bir tümör, enfeksiyon ve travmadan kaynaklanan epilepsileri ifade etmek için kullanılmaktadır (Chang ve ark. 2017).

Bir epileptik bozukluk birden fazla sınıfa dahil olabilir. Örneğin tüberoz skleroz epilepsisi hem yapısal bir bozukluktur hem de genetik özellik taşımaktadır. Dolayısıyla bu kategoriler birbirini dışlamamaktadır (Korff ve Scheffer 2013). Tablo-2 de görüldüğü üzere 2017 epilepsi sınıflaması, epilepsileri dört tipe ayırır, fokal, jeneralize, jeneralize ve fokal ve bilinmeyen gruplardır. 'Bilinmeyen' epilepsi türü, nöbet başlangıcının bilinmediği veya klinisyenin henüz epilepsi sınıflandırmasıyla ilgili kesin tanıya karar vermek için yeterli klinik bilgi toplamadığı epilepsidir. Bilinmeyen epilepsi türü yeterli klinik bilgi toplandığında diğer epilepsi türleri arasında sınıflandırılabilir.



Şekil 2-1: ILAE 2017 Nöbet tiplerinin sınıflandırılması

(Falco-Walter ve ark. 2018'den Türkçeleştirilerek)



Şekil 2-2: ILAE 2017 Epilepsi Sınıflandırması
(Falco-Walter ve ark. 2018'den Türkçeleştirilerek)

2.1.2. Epilepsi Etiyolojisi

ILAE tarafından belirlenen 6 etiyoloji kategorisi vardır:

1. Yapısal Etiyoloji: Hastanın klinik belirtilerinin ve EEG bulgusunun nöbet semiyolojisiyle uyumlu olması durumunda nöbetlerin yapısal bir bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (Lapelme Remis ve Cascino 2016).

2. Genetik Etiyoloji: Epilepsi için patojen olduğuna inanılan bir gende veya gen kopyasındaki varyant hastanın genetik sınıflandırmaya dahil olmasına neden olur. Moleküler genetik özellik barındırmasa da EEG ve nöbet semiyolojisi aile öyküsüyle uyumluysa yine genetik etiyoloji sınıflaması için yeterli olmaktadır. Genetik hastalığa neden olan varyantlar sıklıkla de novo ortaya çıkar ve kalıtsal değildir; bu nedenle ailede epilepsi öyküsü bulunmamasına rağmen, hastada epilepsiye neden olan genetik bir faktör bulunabilir (Hildebrand ve ark. 2013).

3. Enfeksiyöz etiyoloji: Akut enfeksiyon nedeniyle nöbet geçiren bir hastayı değil epilepsili bir hastayı ifade eder. Enfeksiyöz hastaları aynı zamanda yapısal etiyoloji

olarak da düşünülebilir. Fakat enfeksiyöz etiyolojiye dahil etmek tedavi açısından faydalı olacağından öncelikle bu kategoriye dahil edilirler. Sonuç olarak tedaviyle çözüme kavuşan bir enfeksiyona (örn; menenjit) bağlı olarak nöbet geçirenler enfeksiyöz kategoriye dahil edilebilir (Vezzani ve ark. 2016).

4. Metabolik epilepsiler: Metabolik epilepsilerin çoğu etiyolojide genetikdir ancak bazıları sonradan kazanılmış olabilir. Vitamin B6 veya serebral folik asit eksikliğine bağlı oluşan nöbetler bu kategoriye dahil edilebilir (FalcoWalter ve ark. 2018).

5. Oto-immün etiyoloji: Antikor aracılı limbik ensefalitler nedeni belli olmayan epilepsileri sınıflandırmada giderek daha fazla tanınmaktadır. Epilepsi ve otoimmün ensefalitler nöronal hücre içi antikorlarla ve nöronal hücre yüzeyi antikorlarıyla ilişkili olarak bulunmuştur (Toledano ve Pittock 2015).

2.1.3. Epilepside Nöral Mekanizma

Nöbet odağındaki her bir nöron ani, büyük (20-40 mV) ve uzun süreli (50-200 ms) hücre içi depolarizasyonun olduğu, aksiyon potansiyeli dizisini tetikleyen, *paroksizmal depolarizasyon sapması (PDS)* olarak adlandırılan stereotipik ve senkronize elektrik tepkisine sahiptir. Paroksizmal depolarizasyon sapması, normal depolarizan ve hiperpolarizan sinaptik bileşenlerin büyük bir artışı olarak tanımlanmaktadır. Refrakter döneme katkıda bulunan süreçlerden biri olan AHP (after hiperpolarizasyon) ve PDS, nöronun membran özellikleri ile eksitator ve inhibitör nöronlardaki sinaptik girdiler tarafından şekillenir. Depolarizasyon fazı voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarının yanı sıra, glutamat reseptör kanallarının aktivitesiyle sonuçlanır. Paroksizmal depolarizasyon sapması AHP süresini kısıtlar; AHP'nin yavaş yavaş kaybolması fokal nöbetin başlamasında önemli bir faktördür. Anormal elektriksel aktivite küçük bir nöron grubuyla sınırlı olduğu sürece hiçbir klinik belirti görülmez. Çevreleyen doku üzerindeki uyarılmış bölgenin inhibitör etkileri sayesinde, interiktal dönemdeki anormal aktivite nöbet odağı ile sınırlıdır. Fokal nöbet gelişimi sırasında inhibitör çevre ortadan kaldırılır ve odak bölge nöronlarındaki AHP giderek kaybolur. Sonuç olarak, nöbet odağın ötesine yayılmaya başlar ve neredeyse sürekli, yüksek frekanslı bir aksiyon potansiyeli dizisi oluşmaya başlar (senkronizasyon) (Kandel ve ark. 2013 p. 1121).

Epilepsi patogenezinde eksitator bağlantıların artması ya da inhibitör bağlantıların azalmasına bağlı nöbet oluşumundan bahsedilse de özellikle entorinal korteks ve dentat devrede daha yaygın görülen inhibitör bağlantıların artışının hipersenkronizasyona neden olduğu öne sürülmektedir (Engel ve ark. 2001). ILAE HS'yi CA1 bölgesindeki piramidal nöronlarda görülen ciddi segmental kayıp, daha az olarak da CA3 ve CA4 bölgesinde görülen nöronal kayıp olarak tanımlamaktadır. Sağlıklı hayvan beyinlerinin hipokampusüne giden afferent yolun elektriksel uyarımı, TLE'de görülen hücre kaybının neden olduğu tabloyu ortaya çıkarmakta ve nöbete neden olmaktadır. Tekrarlayan nöbetler komşu internöronların tekrarlayan inhibisyonuna ve geri döndürülemez kalıcı hasarına neden olmaktadır (Sloviter RS 1987). Temel inhibitör nörotransmitter Gamma-aminobutirik asit (GABA) GABA-A ve GABA-B reseptörlerini aktive ederek nöronal ateşlemeyi baskılamaktadır. GABAerjik internöronların hasarı nöronal ateşlemede kalıcı düzensizliklere yol açmakta ve bu da nöbete neden olmaktadır (Olsen ve ark. 1999).

2.1.4. Meziyal Temporal Lob Epilepsisi Tarihçesi

Temporal lob epilepsisi (TLE) fokal epilepsilerin en sık görülen çeşididir ve semptomatiktir. Epileptik anormallikler mezial temporal limbik yapılardan kaynaklanır ve en sık görülen patoloji hipokampal sklerozdur (Engel 2001).

TLE ilaca dirençli epilepsiler arasında en sık görülen epilepsi türüdür (Engel ve ark. 2012). İlaca dirençli hastaların yaklaşık %70'inin MR (manyetik rezonans) görüntülerinde hipokampal skleroz (HS) olarak da adlandırılan mesial temporal skleroz görülmektedir (Engel ve ark. 2012). Epilepsi hastalarının beyinlerindeki hipokampal sklerozun varlığı 1825 yılından beri bilinmektedir (Bouchet ve Cazauvieilh 1825, Kaynak: Engel 1996 p.143). HS-MTLE'nin primer nedenidir ancak MTLE sonrasında HS'nin geliştiği nadir vakalar da bulunmaktadır (Engel 1996). Retrospektif çalışmalar 5 yaşından önce febril nöbet, travma, hipoksi ve intrakranyal enfeksiyon öyküsü olanlarda epilepsi insidansının yüksek olduğunu göstermektedir (Weiser 2004). HS ile birlikte görülen MTLE çoğunlukla 4 ila 16 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır fakat daha erken ya da geç yaşta da görülebilmektedir (Weiser 2004). Nöbetler kompleks parsiyel ve/veya jeneralize tonik-klonik şeklinde görülebilmektedir. Hastaların çoğu antiepileptik ilaçlardan fayda görmekte ve yıllarca hiç nöbet geçirmemektedir. Dirençli hastalarda ise ilaca rağmen nöbetler tekrarladığında nöbetlerin kontrol altına alınması ya çok zor ya da imkansız olmaktadır (Engel 1996). Yapılan bir çalışma HS'si olan 142 hastadan

%67'sinin ilaca dirençli epilepsi hastası olduğunu göstermektedir (Helmstaedter ve ark. 2014).

2017 yılına ait bir meta-analiz çalışması epilepsinin dünya çapında her 100.000 kişiden 67,77'sinde görüldüğünü söylemektedir. Birleşik Devletler için bu oran 1000 kişide 7.1 olarak hesaplanmıştır (Asadi-Pooya ve ark. 2017).

2.1.5. Meziyal Temporal Lob Epilepsi Semiyolojisi

MTLE-HS'nin tanısında nöbet semiyolojisi büyük önem taşımaktadır. MTLE'de görülen nöbetler auralar, kasılmalar, bilinç durumunda değişiklikler ve otomatizmalarla karakterizedir. Auralar genellikle korku hissi, epigastrik yükselme hissi ve otonom belirtileri kapsamaktadır (Weiser 2004). Aura nöbet odağından kaynaklanan elektriksel aktivite sonucu meydana gelir ve böylece fokal nöbetin erken belirtilerini temsil etmektedir (Kandel ve ark. 2013).

Belirtiler nöbet başlangıç odağının hangi tarafta (hemisferik lateralizasyon) olduğunu anlamada önemlidir. Nöbet aktivitesi motor belirtilerin görüldüğü uzvun kontrlateralinde gerçekleşmektedir (So 2006). Nöbet başlangıcında pupillada dilatasyonla birlikte sabit bakma, şuur bozukluğuyla birlikte donakalma ve motor tepkisizlik görülür. Nöbetler bu aşamada durabilir veya yarı istemli, koordine motor hareketler görülebilir (Weiser 2004). Baş ve göz deviasyonu başlangıçta nöbetin başladığı tarafla aynıdır daha sonra genellikle kontrlateral tarafa doğru deviasyon gerçekleşir (Weiser 2004). Motor otomatizmalar nöbet odağının ipsilateralinde gerçekleşirken, kontrlateralde distonik kasılmalar izlenir (Williamson ve ark. 1998). Nöbet süresi genelde 2 dakikadan daha azdır. Birkaç dakika süren postiktal dönemde ise disoryantasyon, yakın bellek bozukluğu, olay anını hatırlamama, eğer nöbet baskın hemisferde başlamışsa disfazi görülmektedir (Engel 2001).

İnteriktal dönemde hastalarda psikolojik ve psikiyatrik problemler, özellikle depresyon görülme olasılığı HS'li MTLE'lerde daha yüksektir. Fakat bunun hastalığın biyolojik özelliğinden mi yoksa psikolojik ve sosyal faktörlerden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir (Weiser 2004).

İktal ve interiktal dönemde laboratuarda yapılan nörolojik incelemeler bariz bir lezyona işaret etmese de temel aktiviteden farklılaşan görüntüler EEG, PET, MRI aracılığıyla görülebilmektedir. Hemisferik lateralizasyonu belirlemede MRI

görüntülerinde sol tarafta yapısal hipokampal skleroz varlığı önemli bir belirteçtir. Bunun yanı sıra EEG’de iktal ve interiktal epileptik deşarjların (İED) varlığı nöbet odağının hangi hemisferde olduğunu belirlemede kullanılmaktadır. İnteriktal dönemde temporal lobdan alınan kayıtlarda anterior temporalde diken dalga (spike) görünümünün maksimum genlikte olduğu görülmektedir. İktal dönemde ise 5 ila 8 Hz (hertz) aralığındaki ritmik deşarjlar mesial temporal alandan başlar (Engel, 2001). Elektroensefalogram (EEG) bulguları temporal ve frontal bölge (T1/2, F7/8, T3/4) elektrotlarında keskin dalgalarla karakterizedir (Blume 2003, Kaynak: Blümcke ve ark. 2012 p. 404). MRI incelemeleri sadece hipokampus ve amigdalanın değil, aynı zamanda entorinal ve perirhinal korteksleri de içeren meziyal temporal lobdaki hasarın patolojik bulgularını doğrulamaktadır (Bernasconi ve ark. 2003) İnteriktal dönemdeki PET incelemeleri ipsilateral kısımda talamus ve bazal ganglionları içeren temporal lob hipometabolizmasına işaret etmektedir (Sperling ve ark. 1990, Kaynak: Rektor ve ark. 2012 s.57).

Sekonder jeneralize nöbetler HS’li MTLE’lilerde nadiren görülür çünkü anti epileptik ilaçlar sekonder jeneralizayı kontrol etmede parsiyel nöbet kontrolüne göre daha başarılıdır (Weiser 2004).

İlaç tedavisine dirençli epilepsi hastalarının büyük çoğunluğunu MTLE’li hastalar oluşturmaktadır. İlaçlarla kontrol altına alınamayan nöbetleri azaltmak ya da ortadan kaldırmak için cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre hastaların %70’i epilepsi cerrahisinden fayda görmekte ve uzun dönem (≥ 5 yıl) nöbet geçirmemektedir (Mathon ve ark. 2015, Kaynak: Asadi-Pooya ve ark. 2017 p.11). Cerrahi tedavi uygulanan hastaların cerrahiden faydalandığı kanıtlanmış olsa da hastaların %20-30 kadarında ameliyattan sonra da nöbetler devam etmektedir. Cerrahi tedaviden fayda görmeyen hastalarda temporal rezeksiyonun tam olarak gerçekleştirilemediği ve nöbete neden olan rezidüel alanların çıkarılamadığı düşünülmektedir (Harroud ve ark. 2012). TLE ameliyatlarındaki başarısızlıklar ayrıca TL nöbetlerini taklit eden ekstratemporal başlangıçlı nöbetleri ifade eden “psödötemporal” terimiyle açıklanmaktadır (Andermann 2003). İntrakranyal elektrotlarla yapılan çalışmalar HS’nin mesial, temporopolar, mesiolateral, lateral ve temporal ‘plus’ olarak da anılan limbik ve neokortikal sistemi kapsayan kompleks bir nöronal devreyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Kahane ve Bartolomei 2010). Kahane ve arkadaşlarının

araştırmalarında (2001) önerdiği temporal “plus” epilepsisi kavramı temporal lob ve orbitofrontal korteks, insula, frontal ve parietal operkulum, temporo-parieto-okspital kavşak gibi kapalı komşu yapıların bulunduğu beyin bölgelerini içeren epileptojenik ağı ifade etmek için kullanılmaktadır. Temporal “plus” epilepsi hastalarının intrakranyal EEG kayıtları interiktal EEG'lerinde genellikle bilateral veya presantral anormallikler olduğunu, iktal dönem EEG'sinde ise ön frontal, temporo-parietal ve presantral bölgelerde anormallikler olduğunu göstermektedir (Kahane ve ark. 2015).

Semptomlar, prognoz ve görüntüleme yöntemleri MTLE'nin epileptojenik odağıyla ilgili önemli bilgiler sunmasına rağmen ilaca dirençli ve cerrahi tedavi sonrasında nöbetlerin devam ettiği hastaların varlığı çok daha karmaşık bir epileptik mekanizmaya işaret etmektedir. Son yıllarda yapılan işlevsel görüntüleme çalışmaları epilepsinin odak bölgesiyle sınırlı olmayan geniş bir ağın işlevselliğinde bozulmaya neden olduğunu göstermektedir (de Campos ve ark. 2016).

2.2. Dinlenme Durumu Ağları ve Transkranyal Doğru Akım Uyarımı

2.2.1. Dinlenme Durumu Ağları

Dinlenme durumu ağı (RSN), dinlenme sırasında görevden bağımsız fMRG kayıtlarından elde edilen BOLD zaman serilerinde benzerlikler gösteren bir dizi beyin bölgesine verilen genel bir terimdir. Çalışmalar RSN'nin bilinç, kognisyon, afektif davranış ve dikkat gibi yüksek beyin işlevlerinin kontrolüyle ilgili olduğunu desteklemektedir (Seeley ve ark. 2007, Uddin 2014). Biswal ve arkadaşları (1995) fMRG ile dinlenme durumu ağlarını inceleyen ilk çalışmayı gerçekleştirdikten sonra farklı analiz yaklaşımları kullanılarak birbiriyle benzerlik gösteren çeşitli ağlar tanımlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Farklı dinlenme durumu ağları çoğunlukla göreve dayalı fMRG deneylerinde görülen, uzamsal olarak benzerlik gösteren ve benzer aktivasyon desenleri temel alınarak adlandırılan ağlardır. Duysal uyarana karşılık gelen duysal işlemeyle ilgili bölgelerin belirlenmesinde daha doğru sonuç veren bu yöntem göreve ilişkin beynin diğer alanlarında örneğin multimodal assosiasyon kortekslerinde yoruma açık sonuçlar sunmaktadır (Bijsterbosch ve ark. 2017 p.4).

En iyi bilinen dinlenme durumu ağı, olağan durum ağıdır (DMN). Yapılan göreve dayalı PET ve fMRG çalışmaları dinlenme durumuna kıyasla bir görev esnasında aktivitesi azalan (deaktif) alanlar olduğunu göstermektedir ve bu alanların oluşturduğu ağ DMN olarak adlandırılmaktadır. DMN'nin anahtar bölgeleri posterior singulat korteks

(PCC), prekuneus, medial prefrontal korteks, inferior parietal lobül ve lateral temporal korteksi içermektedir (Raichle ve ark. 2001). Sağlıklılarda görev sırasında deaktif olduğu bilinen bu ağın Alzheimer erken dönem hastalarında dinlenme durumunda metabolik faaliyetinin azaldığı bilinmektedir (Minoshima ve ark. 1997).

Dorsal dikkat ağı (DAN) amaca yönelik davranış sırasında aktif olan bölgelerin oluşturduğu ağ olarak bilinmektedir. Inferior parietal korteks, frontal göz alanı, suplemer motor alan, insula ve dorsolateral prefrontal korteks bölgeleri bu ağa dahil edilmektedir. DMN ve DAN'ın birbiriyle antikorele faaliyet gösterdiği bilinmektedir (Bijsterbosch ve ark. 2017 p.4).

Dikkat çekicilik ağı (salience network) beyine gelen duysal, emosyonel ve bilişsel bilgileri entegre ederek organizmanın davranışını yönlendirmesine yardımcı olan beyin bölgelerini içeren ağ olarak görev yapar. En önde gelen bölgesi dorsal anterior singulat korteks (dACC) ve orbital fronto insula olan paralimbik yapılardan oluşmaktadır. Bu bölgeler ağrının emosyonel boyutu, ağrının algılanması, metabolik stres, açlık, hoşagiden dokunma, müzik karşısında duyulan haz, sevilen yüzler ya da sosyal reddedilme gibi dikkati çelen uyaranlara karşılık verilen tepkilere karşılık birlikte hareket eder (Seeley ve ark. 2007). SN ayrıca amigdala, ventral striatum, dorsomedial talamus, hipotalamus ve substantia nigra / ventral tegmental alan dahil olmak üzere farklı limbik alanları içerir (Seeley ve ark. 2007). SN ile yapılan son dönem DTI çalışmalarında anterior insulayı unkinat fasikül boyunca dACC'ye bağlayan ve frontal lobun medial yönlerine daha dorsal olarak uzanan ak madde yolaklarının olduğu bilinmektedir (Uddin ve ark. 2011). Anterior insula farklı duysal modalitelerden gelen verileri alıp ödül, motivasyon, duygu süreçlerinden sorumlu subkortikal bileşenlerle bağlantılandırarak dikkat çelirici uyaranları tespit etmekte kullanılmaktadır. SN göreve spesifik bir ağ olmamakla birlikte dikkatin görevle ilgili hedefe yöneltilmesi için merkezi yürütücü ağ ve DMN arasında geçiş yapar ve bu görevi sayesinde psikopatolojide önemli bir rol oynar (Menon ve ark. 2015).

Yürütücü kontrol ağı (central executive network-CEN) dorsolateral prefrontal ve parietal bölgelerden oluşan; çalışma belleği, dikkat ve tepki seçimi gibi görevler sırasında aktif olan güçlü bir dikkat ağıdır. CEN değişen çevre koşulları sırasında ortaya çıkan dikkat çekici uyaranlara cevaben uygun tepkinin verilmesi sürecini kontrol eder (Seeley

ve ark. 2007). CEN DMN ile antikorele çalışmaktadır ve iki ağ arasındaki geçişi de SN'in yaptığı düşünülmektedir (Sridharan ve ark. 2008).

CEN'e ek olarak tanımlanan bir diğer kognitif ağ fronto-parietal ağıdır. Yaygın olarak tanımlanan diğer ağlar görsel ağ, işitsel ağ ve sensorimotor ağıdır. Sensorimotor ağ (SMN) motor işlevi olan pre-santral girus ve somatoduysal işlevi olan post-santral girus ile suplemer motor alan ve sensorimotor korteksten oluşan geniş bir ağıdır. Motor görevler sırasında aktif olan bu ağ hareketin planlanması ve gerçekleştirilmesinde görev almaktadır (Biswal ve ark. 1995).

Beyin dinlenim durumundayken ve bir görevle uğraşmazken de işlevsel olarak farklı süreçler gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda dinlenim durumu ağları hasta ve sağlıklılarla karşılaştırıldığında değişkenlik göstermektedir ve bu değişiklikler nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda biyoişaretleyici olarak kabul edilmektedir (Hohenfeld ve ark. 2018).

2.2.2. Meziyal Temporal Lob Epilepsililerde Dinlenim Durumu Ağları ve Temporal Yapıların İşlevsel Bağlantısallığı

MTLE'de nöbetler hipokampus ve parahipokampüsten kaynaklanan fokal nöbetlerdir fakat hipokampal yapılarla sınırlı değildir. Nöbetlere neden olan hipokampüse ek olarak limbik yapıların da dahil olduğu epileptojenik alan dışında temporal lob yapılarından uzak geniş bir ağın da nöbetlerin ortaya çıkışında rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar temporal lob epilepsisinin işlevsel ağ bağlantısallığında değişime neden olduğunu ve nöbet odağından uzak bölgelerin de etkilendiğini göstermektedir (Cataldi ve ark. 2013).

Sağ ve sol MTLE'lilerde interiktal dönemde bağlantısallığın incelendiği çalışmalarda özellikle sol MTLE'lilerde işlevsel bağlantısallıkta bilateral bir azalma gözlenmiş olmasına rağmen epileptik tarafta düşüşlerin daha belirgin olduğu buna karşılık kontrateral tarafta ise bağlantısallık artışının olduğu gözlenmektedir (Bettus ve ark. 2009, 2010, Pereira ve ark. 2010, Zhang ve ark. 2010). Epileptik odağın olduğu tarafta temporal lob yapıları entorinal korteks ve anterior hipokampus arasında, ipsilateral amigdala ve hipokampusun ise karşı hemisfer limbik alanlarıyla işlevsel bağlantısallığının azaldığı gösterilmiştir (Bettus ve ark. 2009, Pittau ve ark. 2012, Bettus ve ark. 2010). Sağlıklılarla kıyaslandığında MTLE'lilerde talamohipokampal yolda ak madde ve gri madde yoğunluğu azalmaktadır (Barron ve ark. 2014).

MTLE'lilerde ipsilateral tarafta işlevsel bağlantısallığın azaldığı bilinmektedir; Buna karşılık Zeng ve arkadaşlarının (2013) çalışması MTLE hastalarında sağlıklılarla karşılaştırıldığında ipsilateral tarafta parahipokampal girus, insula, korpus kallozum, bilateral sensorimotor korteks ve frontoparietal korteksin subkortikal yapılarında bağlantısallığın arttığını göstermekte ve bu artışın nöbet oluşum mekanizmasında rol oynadığı düşünülmektedir. TLE'lilerde ipsilateral tarafta anterior medial temporal, striatal ve insular bölgelerde iktal aktivasyon görülmektedir (Hogan ve ark. 2006). TLE'lilerde interiktal dönemde ipsilateral temporal lob yapılarının ipsilateral insula ve komşu yapılarla bağlantısallığı artmaktadır, karşı hemisferle olan bağlantısallığı ise azalmaktadır (Macotta ve ark. 2013). MTLE'lilerde özellikle interiktal dönemde ipsilateralde anterior insula ve talamus aktivitesinin artışı nöbetle ilişkili görülmektedir (Zeng ve ark. 2013).

Yapılan çalışmalar temporal lob epilepsisinde DMN'nin temel aktivitesinin nöbet odağının olduğu tarafta düşük olduğunu göstermektedir. EEG'de interiktal deşarjların görülmesiyle birlikte fMRG'da DMN'den alınan BOLD sinyali azalmaktadır (Kobayashi ve ark. 2006). İdyopatik jeneralize epilepsili ve temporal lob epilepsili hastalarda ise interiktal epileptik deşarjların (IED) başında DMN aktivitesi artmakta; IED sonrasında ise TLE'li grupta DMN bağlantısallığı sadece posterior singulat bileşeninde artış göstermektedir (Lopes ve ark. 2014). Sol MTLE'li hastalarda DMN'nin prekuneus bileşeni ile bilateral peri operküler alanlar arasında artmış bağlantısallık gözlenirken, vmPFC bileşeni ile bilateral posterior bölgeler (hipokampus, parahipokampal, fusiform, lingual, singulat) arasında bağlantısallık azalmaktadır. Sağ ve sol MTLE'lilerde DMN'nin anterior ve posterior alanları arasındaki bağlantısallık azalmaktadır (Haneef ve ark. 2012).

İktal dönemde DMN bileşenlerinde kan perfüzyon oranı düşmektedir (Blumenfeld 2004). Jeneralize tonik-klonik ve absans nöbetlerin gerçekleştiği sırada DMN aktivitesinin kortikal alanlarda arttığı nöbet sonrasında DMN aktivitesinin şiddetli ve uzun süreli düşüşe geçtiği görülmektedir (Danielson 2011).

İnteriktal dönemde sağ ve sol MTLE'li grupta dorsal DMN ve posterior SN arasında azalan bağlantısallık, sadece sol MTLE'lilerde dorsal DMN ve vizyospasyal/dorsal dikkat ağı arasında azalan bağlantısallık gösterilmektedir (de

Campos ve ark. 2016). Azalan bağlantısallıklara karşılık MTLE'lilerde DMN'nin ECN ve inferior frontal girus ile bağlantısallığı artmaktadır (de Campos ve ark. 2016).

MTLE'lilerde DMN'nin işlevsel bağlantısallığında görülen azalma DMN ile antikorele çalışan SN'de görülmektedir. MTLE'lilerde SN'in kortikal alanlarla olan bağlantısallığı sağlıklılarla karşılaştırıldığında azalmaktadır (Luo ve ark. 2014, Burianova ve ark. 2017, Li ve ark. 2017). Sol MTLE'de sağ MTLE'den farklı olarak, talamus (bilateral) ile posterior SN arasındaki bağlantısallık artmaktadır (de Campos ve ark. 2016). Li ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında absans nöbetli epilepsi hastalarında dinlenme durumunda SN ile görsel ağ arasındaki işlevsel bağlantısallık azalmaktadır.

Epilepsi hastalarında dikkat ağındaki bozulmalar hastalardaki kognitif bozukluklarla ilişkili görülmektedir. Zhang ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında yukarıdan aşağı işleme (top-down) görevi sırasında MTLE hastalarının DAN aktivitesinin sağlıklılara göre düşük olduğu gösterilmiştir.

2.2.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Dinlenme Durumu Bağlantısallığı Üzerindeki Etkisi

Transkranyal doğru akım uyarımı (tDAU) nöroplastisite ve kortikal eksitabilite gibi patofizyolojik mekanizmalar üzerine etki ederek nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisi amacıyla araştırmalarda kullanılan girişimsel olmayan (non-invaziv) bir beyin uyarım yöntemidir. Bindman ve arkadaşları (1964) doğru akımı sıçanların sensorimotor korteksi üzerine uygulayarak tDAU'nun nöral aktivite ve kortikal uyarılabilirlik üzerindeki modüle edici etkisini göstermişlerdir. Daha sonra tDAU'nun sağlıklı kontroller ve nöropsikiyatrik hastalıklarda kullanımı doğru akımın beyin üzerindeki etkisinin işlevsel ve davranışsal değişime yol açtığını göstermiştir (Zhao ve ark. 2017). Bu etki polariteye bağlı değişmektedir ve uyarım bittikten saatler sonra etkisi sona ermektedir (Nitsche ve Paulus 2001). tDAU'nun etki mekanizmasını inceleyen çalışmada beyine ulaşan doğru akımın nöronun membran dinlenme potansiyel eşiğine etki ederek depolarizasyon ya da hiperpolarizasyona neden olduğunu göstermektedir; akımın etkisi nöronal mimariye bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (Bindman ve ark. 1964).

Sağlıklı katılımcılarla yapılan çalışmalar tDAU'nun modüle edici etkisinin sadece elektrot altındaki bölgeyle sınırlı olmadığını aynı zamanda uyarılan bölgenin işlevsel olarak bağlantılı olduğu geniş bir ağı da etkilediğini ve hemisferler arası bağlantısallığı artırdığını göstermektedir (Amadi ve ark. 2014, Park ve ark. 2013, Keeser ve ark. 2011).

Anodal ve katodal uyarımın nöronal uyarılabilirlik üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Anodal uyarım GABA (gama Aminobutrik asid) düzeyinde lokal olarak azalmaya neden olurken katodal uyarım glutamaterjik nöronal aktivitede azalmaya neden olur (Stagg ve ark. 2009). Uyarım yapıldığı sırada anodal ve katodal uyarımın etkisi bölgesel kan akımında artışla sonuçlanır. Aktif elektrot sağ motor kortekse, referans elektrot kontralateral supraorbital alana yerleştirildiğinde anodal uyarım sonrasında bölgesel serebral kan akımı (rCBF) önce büyük bir artış gösterir, uyarım bittikten sonra ise baseline aktiviteye dönen rCBF uyarım sonrası dönemde yeniden artışa geçer. Katodal uyarım sonrasında rCBF anodala kıyasla daha düşük bir artış gösterir uyarım bittikten sonra ise baseline aktiviteye dönen rCBF, uyarım sonrası dönemde azalmayı sürdürür (Zheng ve ark. 2011).

tDAU'nun etkisi korteks ile sınırlı olmayıp talamokortikal işlevsel bağlantısallık üzerinde de etkisini göstermektedir. Fibromiyalji hastalarında sol primer motor korteksin anodal tDAU ile 5 gün art arda uyarımı sonrasında talamus ile medial prefrontal korteks ve suplementer motor alan arasındaki işlevsel bağlantısallık artmakta ve tDAU'nin analjezik etkisi talamik bağlantısallığın değişimiyle açıklanmaktadır (Cumminford ve ark. 2016). Dinlenim durumunda sağ DLPFC'ye uygulanan anodal tDAU sonrasında sağ talamusun sol temporal lob ve sol kaudat ile bağlantısallığının arttığı ve bu talamokortikal bağlantısallık artışının uyku yoksunluğunun neden olduğu semptomların iyileşmesiyle uyumlu olduğu gösterilmiştir (Dalong ve ark. 2018).

Amadi ve arkadaşlarının çalışmasında (2014) sol motor kortekse uygulanan tDAU'nun dinlenim durumu ağları üzerindeki etkisi anodal, katodal ve sham uyarılarla incelendiğinde katodal uyarımın sağ suplementer motor alan ile sol suplementer motor alan ve sağ motor alan ile sol motor alan arasındaki bağlantısallığı artırarak, hemisferler arası bağlantısallığa etki ettiği gösterilmiştir. Katodal uyarım aynı zamanda sol motor korteks ile DMN arasındaki bağlantısallığı artırmaktadır (Amadi ve ark. 2014). Referans elektrotun sağ supraorbital bölgeye yerleştirildiği katodal tDAU uyarımı dinlenim durumunda motor korteks ile sınırlı bölgelerde lokal bir artış sağlarken, anodal tDAU motor korteksin uzak mesafelerle bağlantısallığını artırmaktadır (Polania ve ark. 2012) Sol motor korteks üzerine uygulanan anodal tDAU dinlenim durumunda sol motor korteksin ipsilateral talamusla, sol parietal assosiasyon korteksinin ise sol kaudat çekirdek

ile bağlantısallığını artırmakta, katodal tDAU ise sol motor korteks ile kontrlateral putamen arasındaki bağlantısallığı azaltmaktadır (Polania ve ark. 2011)

Sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) anodal tDAU, sağ supraorbital bölgeye katodal tDAU uygulandığında sol DLPFC'nin sağ frontal alanlar, DMN ve FPN ile bağlantısallığını artırdığı, sol hemisfer ile bağlantısallığını azalttığı gösterilmiştir (Park. ve ark. 2013, Keeser ve ark. 2011). Anodal tDAU'nun sağ ve sol DLPFC üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, tDAU'nin sham uyarıma kıyasla sol DLPFC ile lateral parietal alanlar arasındaki bağlantısallığı artırdığı, anterior DMN ile posterior DMN arasındaki bağlantısallığı ise azalttığı gösterilmiştir (Pena-Gomez ve ark. 2012).

Li ve arkadaşlarının (2018) sağlıklılarda sağ inferior frontal girus (IFG) bölgesine uygulanan tDAU sonrasında, dikkat çekerlik ağı- (SN) (sağ IFG bileşeni) ile olağan durum ağı (DMN) (ventromedial prefrontal korteks -vmPFC bileşeni-) arasındaki bağlantısallığın azaldığını ve bu azalmanın kutup etkisinden bağımsız olduğunu göstermişlerdir.

Parietal bölgeye (sağ angular girus) anodal tDAU, sol supraorbital bölgeye katodal tDAU uygulandığında dinlenim durumu ağları üzerinde geniş bir etkiye sahip olduğu gösterilmektedir. tDAU sonrasında serebellar dinlenim durumu ağının bilateral talamus, sağ amigdala ve sol kaudat çekirdek ile bağlantısallığı artmaktadır. DMN'nin ise sağ primer ve sekonder görsel korteksle olan bağlantısallığı tDAU sonrasında azalmakta, sol frontal alanlarla olan bağlantısallığı artmaktadır. Sağ frontoparietal ağ (FPN)'nin sağ putamenle bağlantısallığı tDAU sonrasında azalmaktadır. Sağ SMN'nin ise sol oksipitalle olan bağlantısallığı tDAU sonrasında artmaktadır. Böylece tDAU'nun etkisinin elektrot altındaki bölgeyle sınırlı olmadığı, geniş bir ağı etkilediği ve hemisferler arası bağlantısallığı artırdığı görülmektedir (Clemens ve ark. 2014).

2.2.4. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Uygulanması

tDAU'nun epilepsi hastaları üzerindeki etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İlk çalışmalar sıçanlarda korteks altına uygulanan düşük genlikli doğru akım uyarımının epileptik deşarjlar üzerindeki baskılayıcı etkisini göstermiştir (Lian ve ark. 2003). Daha sonra yapılan çalışmalar epilepsi hastalarında kafatası üzerinden epileptik odak hedef alınarak tDAU'nun etkisini araştırmıştır. Fregni ve arkadaşları (2006) tedaviye dirençli epilepsi hastalarına uyguladıkları katodal tDAU'nun sham

uyarıma kıyasla antiepileptik etkiye sahip olduğunu ve bu etkinin bir ay boyunca sürdüğünü göstermiştir. Yook ve arkadaşlarının çalışması (2011) antiepileptik ilaçlara dirençli 11 yaşında bir hastaya uygulanan katodal tDAU sonrasında 2 aylık takip süresince nöbet sıklığının yarı yarıya azaldığı ve nöbet sürelerinin de kısaldığı rapor edilmiştir. İlaça dirençli MTLE-HS'lilerin nöbet odağına 3 gün boyunca uygulanan katodal tDAU'nun 1 aylık takip sonrası hastaların nöbet sayısında %50'lik azalmaya neden olduğu, 6 hastanın uygulamadan sonraki 1 ay boyunca hiç nöbet geçirmediği bulgulanmıştır (Tektürk ve ark. 2016). Sağ ve sol mTLE'lilerle yapılan çift kör, randomize bir çalışmada sham ve aktif tDAU 3 gün ve 5 gün art arda olmak üzere uygulanmıştır. Çalışma nöbet odağına uygulanan aktif katodal tDAU'nin nöbet frekanslarını ve EEG'de görülen interiktal epileptiform deşarjları azalttığını göstermektedir; fakat tDAU'nin 3 gün uygulanması ile 5 gün uygulanması arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (San Juan ve ark. 2017). Katodal tDAU uygulaması sonrası bağlantısallığın incelendiği bir EEG çalışmasında tDAU sonrası nöbet düşüşü ile dinlenim durumunda epileptik odakta işlevsel bağlantısallık artışının paralel olduğu gözlenmektedir (Tecchio ve ark. 2018). tDAU'nun nöbet frekansı üzerindeki etkisinin seans sayısı arttıkça daha fazla olduğu gözlenmektedir. tDAU sonrasında nöbet frekansındaki düşüşün 56 günlük takip süresinin son iki haftasında daha yüksek olduğu görülmüştür (Yang ve ark., 2020). tDAU sonrası nöbet frekansındaki düşüşün EEG'deki epileptiform aktiviteye yansımadağı bilinmekte ve nöbet frekansları ile epileptiform aktivite arasında karmaşık bir ilişkinin olduğu düşünülmektedir (Gschwind ve Seeck 2016).

Katodal tDAU'nin inhibitör etkisini membran dinlenim potansiyeli ve NMDA (N metil D aspartat) reseptör yolağı üzerinden gösterdiği düşünülmektedir (Nitsche ve ark. 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Çalışmanın hasta grubunu 2017-2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği'nden yönlendirilen 17 sol mezial temporal lob epilepsili hasta oluşturmaktadır. Nöbetleri temporal lob kaynaklı olan hastaların tanısı yapısal MR kayıtlarında sol mesial temporal skleroz görüntüsünden yararlanılarak konulmuştur. Ayrıca iktal ve interiktal dönemde yapılan EEG incelemeleri sol tarafta diken dalga patolojisine işaret etmektedir. Hastalar ilaca dirençli ve opere edilmemiş ya da ameliyat sırası bekleyen, patolojik olarak HS tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. Bütün hastalar çalışma süresince ilaçlarını kullanmaya devam etmiştir. Hastalar çalışmaya katılmadan önce psikiyatrik ve nöropsikolojik muayeneden geçmiş olup epilepsi tanısı dışında başka bir tanıya sahip olmamasına dikkat edilmiştir. Çalışmaya katılmadan önce Aydınlatılmış Onam ve Bilgi Formu imzalatılmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- a) Tek taraflı mesial temporal epileptik odağının bulunması (ateşli nöbet geçmişi, nöbet tipi, EEG ve MR görüntüleri değerlendirilerek tanıları konulmuştur)
- b) Opere edilmemiş
- c) İlaça dirençli (En az iki farklı antiepileptik ilaç kullanımına rağmen nöbetlerin devam etmesi) hastalardan oluşmaktadır

Hastaların dışlanma kriterleri:

- a) Psikiyatrik ilaç kullanımı
- b) Temporal lob kaynaklı olmayan nöbetler

Hastaların demografik verileri ile klinik özellikleri Tablo 4-1'de sunulmuştur.

Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubu (SKG) duyurular aracılığıyla çalışmaya katılmayı isteyen 17 gönüllü kişiden oluşmaktadır. SKG'nin hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitimi düzeyi açısından benzer özelliklerde olmasına özen gösterilmiştir. Nörolojik ya da psikiyatrik ilaç kullanımı olan kişiler SKG grubuna dahil edilmemiştir.

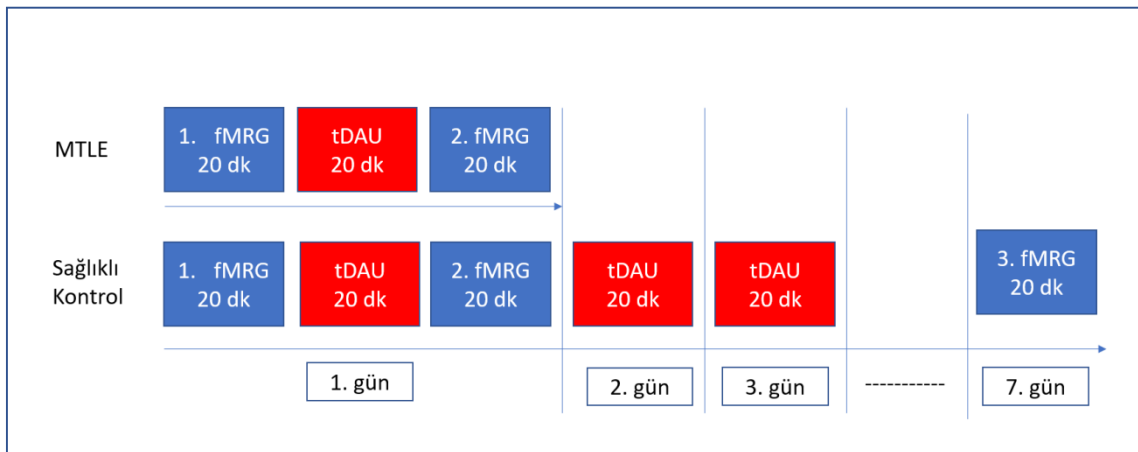
Hasta ve sağlıklılardan oluşan katılımcılar çalışmaya alınmadan önce aydınlatılmış onam ile bilgilendirilmiş ve rızaları imzalı olarak alınmıştır. Aydınlatılmış onam ve bilgilendirme formu ekte sunulmuştur.

3.2. Deney Protokolü

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 4 Nisan 2017/10087 sayılı kaydında aldığı kararla etik yönden uygun bulunmuştur. 2017-2019 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniği'nden yönlendirilen hastaların ve gönüllü sağlıklı kontrollerin anatomik ve işlevsel MR kayıtları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'ne bağlı Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Nörogörüntüleme Birimi'nde gerçekleştirilmiştir. Yaklaşık 20 dk süren 1. fMRG çekimi bittikten sonra hastalar ayrı bir odaya alınmış ve 20 dk boyunca tDAU uygulaması yapılmıştır. tDAU uygulamasının hemen ardından hasta tekrar MR odasına alınmış ve 2. fMRG çekimi de yapıldıktan sonra deney tamamlanmıştır.

Sağlıklı kontrol grubunda da hasta örneklem grubuyla aynı protokol uygulanmıştır. Ayrıca tDAU'nun işlevsel bağlantısallık üzerindeki uzun süreli etkisini araştırmak için sağlıklı kontrol grubunda tDAU uygulaması 3 gün art arda uygulanmış ve bu uygulamaların sonrasında katılımcıdan 3. fMRG kaydı alınmıştır.

Deney protokolü Şekil 3-1'de gösterilmektedir.



Şekil 3-1: Deney dizaynı

3.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı Uygulaması

tDAU uygulaması şarj edilebilir pil ile çalışan sabit akım uyarıcısı NeuroConn ile gerçekleştirilmiştir. Doğru akım $5 \times 7 \text{ cm}^2$ boyutunda elektrotlar ile kafa derisi üzerinden uygulanmıştır. Akım iletimini kolaylaştırmak için dışı sünger içi kauçuk elektrotlar (anot ve katot) % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile ıslatılarak yerleştirilmiştir.

MTLE hastalarında tDAU uygulaması nöbetin olduğu taraf olan sol temporal alana katot (10-20 EEG sitemine göre T3), sağ supraorbital bölgeye anot gelecek şekilde uygulanmıştır. Hedef bölgeye katot (negatif kutup) uyarım uygulanmasının amacı nöbet odağının bulunduğu alandaki nöronal etkinliği baskılamaktır. MTLE'lilerde tDAU'nun nöbet sıklığı üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda da benzer protokol uygulanmaktadır (Tektürk ve ark. 2016, San Juan ve ark. 2017). Hasta grubuna uygulanan tDAU protokolünün aynısı SKG'ye de uygulanmıştır. Uygulanan akım şiddeti 2 mA'dir (ilk 30 saniye artıp son 30 saniye azalmıştır). Uygulama süresi ise 20 dk'dır. Uyarım boyunca direnç 5 kohm altında tutulmuştur. Uyarım etkisini inceleyen bir meta-analiz çalışması, 10 dakikadan fazla süren ve $0.029 \text{ mA} / \text{cm}^2$ 'den fazla akım yoğunluğuna neden olan bir uyarımın davranışsal sonuçlar üzerinde önemli bir etkisi olabileceğini göstermiştir (Hill ve ark. 2016).

3.4. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

3.4.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi

Anatomik çekim ve fonksiyonel MR görüntülemesi Philips 3T MR (Achieva, Philips, Hollanda) ile 32 kanal kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Anatomik MRG verisi kayıtlı yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı 3D turbo alan sekansı (turbo field echo, TFE) kullanılarak, görüş alanı (field of view, FOV) boyutu $250 \times 250 \text{ mm}$, voksel boyutu 1 mm^3 izotropik, aksiyal kesit sayısı 180, yatırma açısı (flip angle) 8° parametreleriyle kaydedilmiştir. fMRG verisi T2* ağırlıklı ekoplanar görüntüleme (echoplanar imaging = EPI) sekansı ile kaydedilmiştir. Yineleme zamanı (time of repetition, TR) = 2000 ms, eko zamanı (time of echo, TE) = 30 ms, yatırma açısı (flip angle) = 77° , görüş alanı (field of view, FOV) $224 \times 240 \text{ mm}$, voksel boyutu $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}$, transvers kesit sayısı = 36 parametreleriyle kaydedilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun kranyal MRG incelemeleri uzman nörolog tarafından görsel olarak incelenmiştir.

3.4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Verilerinin Ön İşlememesi

fMRG verilerinin ön işleme MATLAB (2018a) üzerinde çalışan SPM12 (Statistical Parametric Mapping - <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) ve CONN (functional connectivity toolbox) araç paketi versiyon 18.b (Whitfield-Gabrieli ve Nieto-Castanon 2012) kullanılarak yapılmıştır. Ön işleme adımları her bir katılımcı için yapılmıştır. Yeniden hizalama aşamasında 3 translasyon (x, y, z), 3 rotasyon (aşağı-yukarı (pitch), sağa-sola (yaw), öne-arkaya (roll)) olmak üzere 6 kafa hareketi parametresi belirlendi. Kafa hareketlerinin belirlenmesinde ardışık zaman noktaları arasındaki hareket değişimi (framewise displacement; FD) yaygın olarak kullanılmaktadır. FD kafa hareketinin bir zamansal noktadan diğerine nasıl değiştiğini ölçmektedir. FD zaman serisi altı hizalama parametresinin türevlerinin mutlak değerlerinin toplamı olarak tanımlanır (Power ve ark. 2012). fMRG verilerinin hareket açısından aykırı (outlier) olan volümlerini belirlemek için CONN'da bulunan Artifact Detection Tools (ART) kullanıldı (ART, http://www.nitrc.org/projects/artifact_detect/) Global sinyal eşiği 3 standart sapmadan (SD) büyük veya 0,9 mm komposit motion (FD)'dan büyük volümler outlier olarak belirlendi. Her bir katılımcının her bir oturumda elde edilen verilerine uygulandı. Outlier dışında kalan volümlerin 5 dakikayı kapsamaması kriter olarak belirlendi (Power ve ark. 2014). Herhangi bir oturumu 5 dakikayı kapsamayan katılımcılar analizden çıkarıldı. İşlevsel yapısal bağlantılandırma (coregistration) aşamasında katılımcıların çözünürlüğü yüksek T1 ağırlıklı yapısal görüntüleri çözünürlüğü düşük T2* ağırlıklı işlevsel görüntü ile bağdaştırılarak, bölütleme (segmentation) aşamasında dokular ak madde, gri madde ve serebro spinal sıvı olarak segmentlere ayrılmıştır. Mekansal normalizasyon (normalization) aşamasında farklı katılımcılardan elde edilen işlevsel görüntüler Montreal Nöroloji Enstitüsünün (MNI 152) şablonuna göre yeniden düzenlenerek normalize edilmiş ve 8 mm tam genişlikli Gaussian tipi çekirdek (kernel) ile yapılan yumuşatma (smoothing) adımlarıyla tamamlanmıştır.

3.4.3. Tohum Temelli Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi

İlk olarak, BOLD sinyalinin fizyolojik gürültüyü giderme amacı ile bazı ek ön işleme aşamaları gerçekleştirildi. CONN'un gürültü temizleme (denoising) prosedürü, verilerden hareket ve fizyolojik etkileri kapsayan gürültü kaynaklarının etkilerini çıkarmak için işlevsel görüntülere uygulandı (Nieto-Castanon, 2020). Gürültü temizleme aşamasında kalp ve solunum dalgalanmalarına ek olarak kafa hareketlerinin etkilerini de

en aza indirmeye yardımcı olan anatomik bileşen temelli gürültü düzeltme (anatomical component based noise correction, aCompCor) yöntemiyle serebro spinal sıvı (CSF), ak madde (WM) sinyallerinden 5 temel bileşen çıkarıldı. Ayrıca 6 kafa hareketi parametresi (3 translasyon, 3 rotasyon) ve bunların temporal türevleri olmak üzere toplamda 12 bileşeni ile BOLD sinyalindeki doğrusal, yavaş eğilimlerin etkisini azaltma amacı ile dinlenme durumu fMRG oturumlarının etkisi çıkarıldı. ART ile belirlenmiş outlier volümler de bu aşamada gürültü kaynağı olarak eklendi. BOLD sinyaline 0.01 ve 0.1 Hz aralığında band pass filtresi uygulandı. Bu işlemlerden sonra tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi (Seed-based Connectivity Analysis: SCA) CONN ile yapılmıştır. Literatür doğrultusunda bilateral 49 tohum bölgesi seçilmiştir.

CONN'da bulunan Harvard – Oxford atlasında bulunan tohumlar ile Human Connectom Project (HCP) kapsamında toplanan 497 katılımcının verilerinin bağımsız bileşen analizi sonucunda elde edilmiş geniş ölçekli ağ tohumları kullanıldı. Derin beyin uyarımı çalışmalarında hedef bölgesi olarak seçilen anterior talamusu tohum bölgelerine dahil etmek için Zürih Üniversitesi'nden Morel ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu subkortikal atlas olan Morel atlasından yararlanıldı (Krauth ve ark. 2010, Bouwens van der Vlis ve ark. 2019). Tüm tohum listesi Şekil 3-2 ile 3-29 aralığında gösterilmiştir. Bu tohumlar kullanılarak tüm beyin bağlantısallık haritaları her katılımcının her bir oturumdaki verilerinden çıkarıldı. İki değişkenli korelasyon katsayıları, her bir kaynağın zaman çizelgesi ile diğer tüm beyin voksellerinin zaman çizelgeleri arasında hesaplandı. Tüm korelasyon haritaları daha sonra ortalama Fisher dönüştürmesi kullanılmış Z skorları ile normal dağılıma dönüştürüldü.

İkinci seviye analizler genel doğrusal model (GLM) ile gerçekleştirildi. Hasta ve kontrol grubunun tDAU öncesi fMRG'ları iki örneklemli t testi (two sample t-test) ile karşılaştırıldı. Ayrıca tDAU öncesi fMRG grup karşılaştırması yaparken ortalama FD değerleri hareketten kaynaklanan artefaktları en aza indirmek için kovaryat olarak eklendi. Grup ve koşul karşılaştırması 2x2 mixed ANOVA ile gerçekleştirilerek etkileşim etkisi (interaction effect) sonuçları çıkarıldı. Grup etkisinden bağımsız olarak tDAU uygulamasının ana etkisi uygulama sonrası ile öncesi arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri karşılaştırılarak incelendi. Grupların ortalama Fisher dönüştürmesi kullanılmış Z skorları (Hasta post-pre * 0,5+ kontrol post-pre * 0,5) formülüyle hesaplandı.

3 tekrarlı tDAU uygulaması için kontrol grubunun bağlantısallık analizleri tekrarlı ölçüm Anova ile yapılmıştır. Bağlantısallık değerlerinin çoklu karşılaştırma (Post-hoc) analizi SPSS ortamında çoklu varyans analiziyle yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmada Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır ($p < 0,05$).

Bonferroni düzeltmesi anlamlılık eşiği ($p < 0,001$) 50 roi sayısına bölünerek kümelerin anlamlılık eşiği FWE düzeltilmiş değeri $p < 0,001$ olarak belirlendi. 100 voksel eşik olarak belirlenmiştir.

Anlamli bulunan kümelerin bağlantısallık değerlerini ve yönünü göstermek için ortalama beta (fisher Z'si) değerleri REX (Response Exploration) ile çıkarıldı.

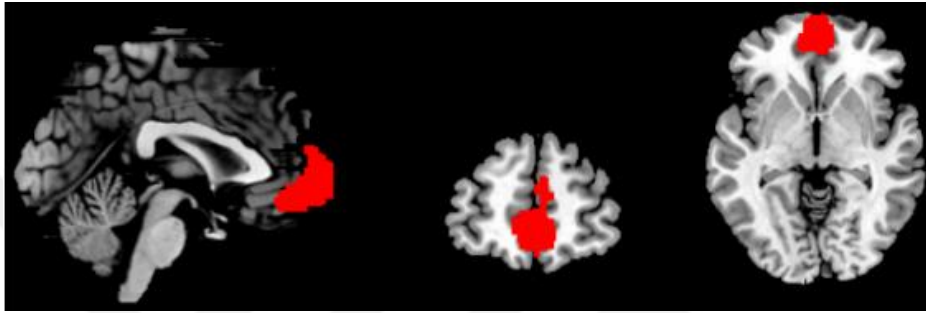
3.4.4. Tohum Temelli Analiz İçin Seçilen İşlevsel Ağlar ve Anatomik Bölgeler

Tohum olarak seçilen bölgeler mesial temporal lob epilepsisi ile ilgili yapılan işlevsel nörogörüntüleme çalışmaları taranarak seçilmiştir (de Campos ve ark. 2016, Yang ve ark. 2018, Bernhardt ve ark. 2008, Fisher ve Velasco, 2014)

- I. DMN medyal prefrontal bileşen
- II. DMN lateral parietal bileşen (sağ-sol)
- III. DMN posterior singulat bileşeni
- IV. SMN lateral bileşeni (sağ-sol)
- V. SMN superior bileşeni
- VI. Görsel medial ağ
- VII. Görsel oksipital ağ
- VIII. Görsel lateral ağ (sağ-sol)
- IX. SN anterior singulat bileşeni
- X. SN anterior insula bileşeni (sağ-sol)
- XI. SN rostral prefrontal bileşeni (sağ-sol)
- XII. SN supramarjinal girus bileşeni (sağ-sol)
- XIII. DAN frontal göz bileşeni (sağ-sol)
- XIV. DAN intraparietal sulkus bileşeni (sağ-sol)
- XV. FPN lateral prefrontal korteks bileşeni (sağ-sol)

XVI. FPN posterior parietal korteks bileşeni (sağ-sol)

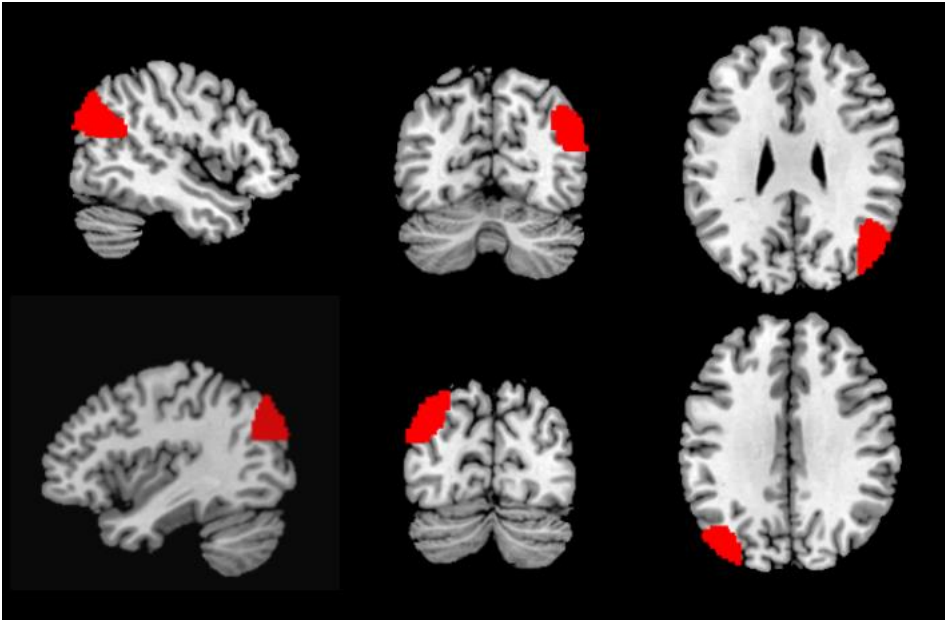
Aşağıda her bir bileşen için gösterilen sagittal, koronal, aksiyal kesitlerin koordinatları CONN programında yer alan intrinsek ağların merkez koordinatlarıdır. Resimler ise NIfTI formatında imajları görüntülemeyi sağlayan MRICron paket yazılımı ile çıkarılmıştır ve Şekil 3.2 ile Şekil 3.17 arasında gösterilmiştir.



Şekil 3-2 DMN medyal prefrontal bileşen

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

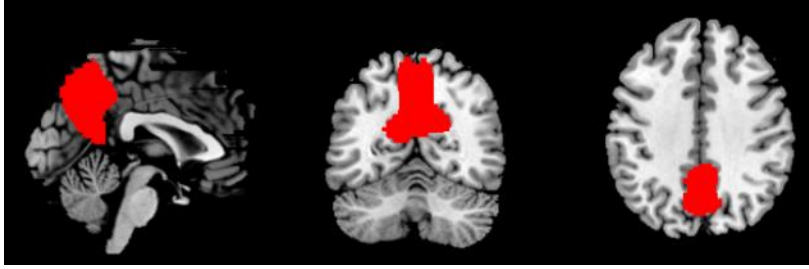
(x=1, y=55, z= -3)



Şekil 3-3 DMN lateral parietal bileşen (sağ-sol)

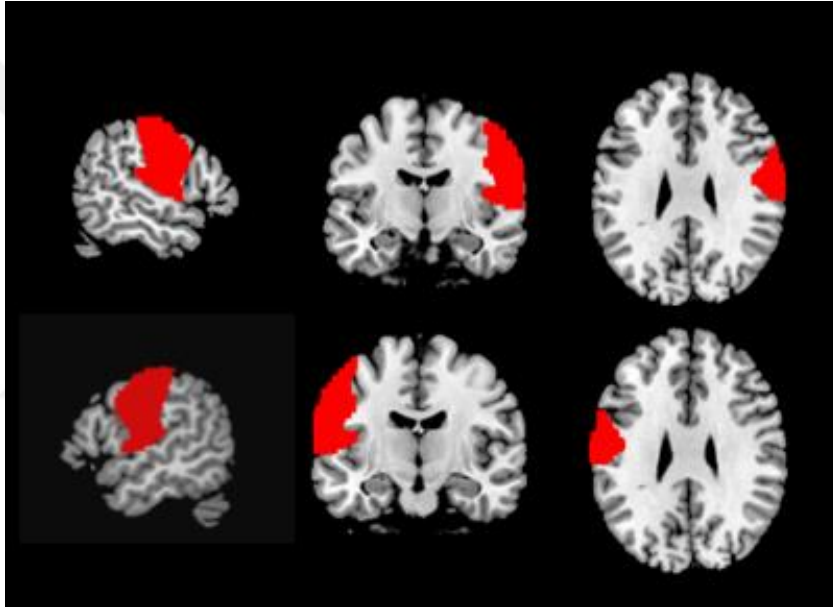
Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

MNI koordinatı (x= -39,y= -77,z= 33) (x= 47,y= -67,z= 29)



Şekil 3-4 DMN posterior singulat bileşeni

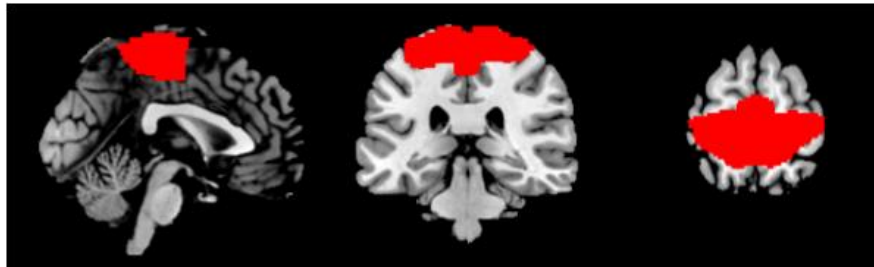
Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x=1, y=-61, z=38$)



Şekil 3-5 SMN lateral bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

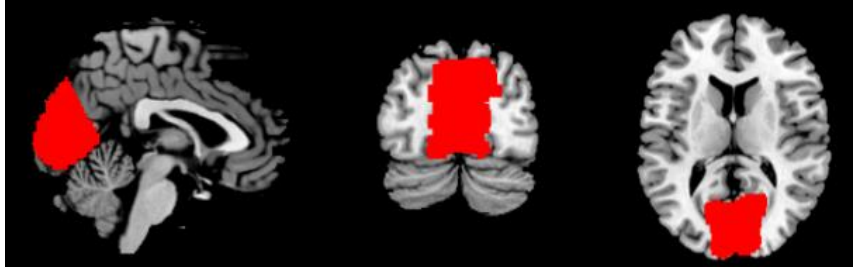
($x=-55, y=-12, z=29$) ($x=56, y=-10, z=29$)



Şekil 3-6 SMN superior bileşeni

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

($x=0, y=-31, z=67$)



Şekil 3-7 Görsel medial ağ

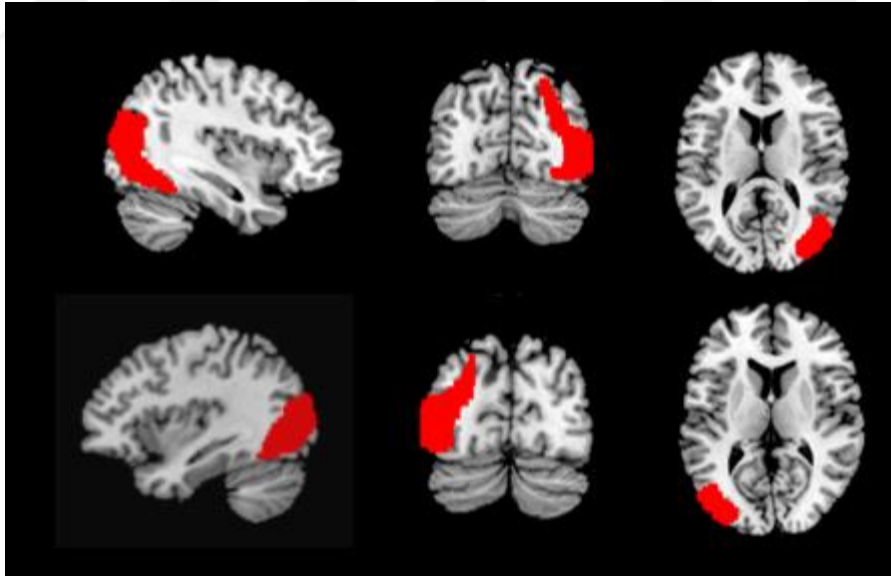
Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x=2, y=-79, z=12$)



Şekil 3-8 Görsel oksipital ağ

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

($x=0, y=-93, z=-4$)



Şekil 3-9 Lateral görsel ağ (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

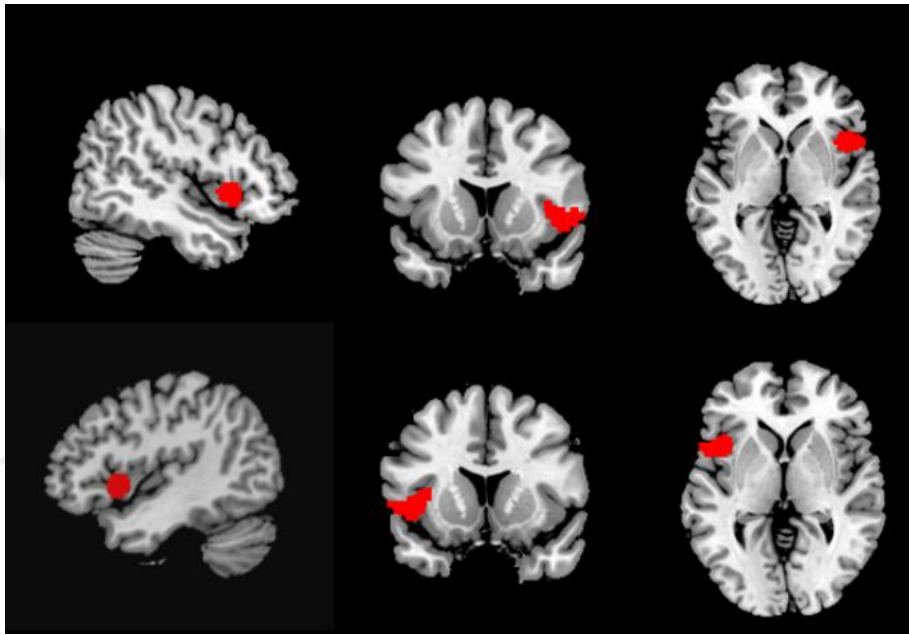
($x=-37, y=-79, z=10$) ($x=38, y=-72, z=13$)



Şekil 3-10 SN anterior singulat bileşeni

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

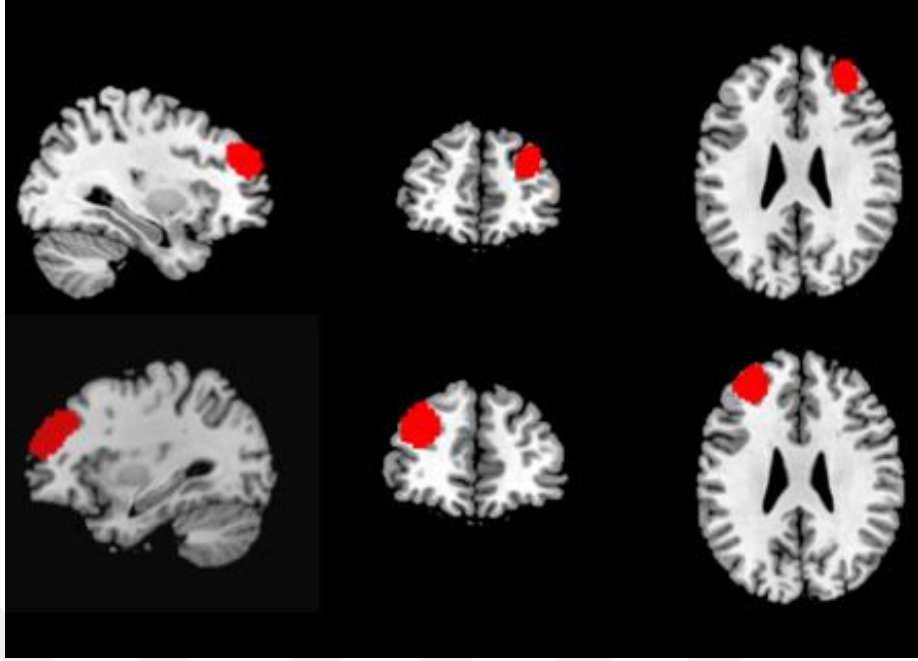
(x=0,y=22,z=35)



Şekil 3-11 SN anterior insula bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

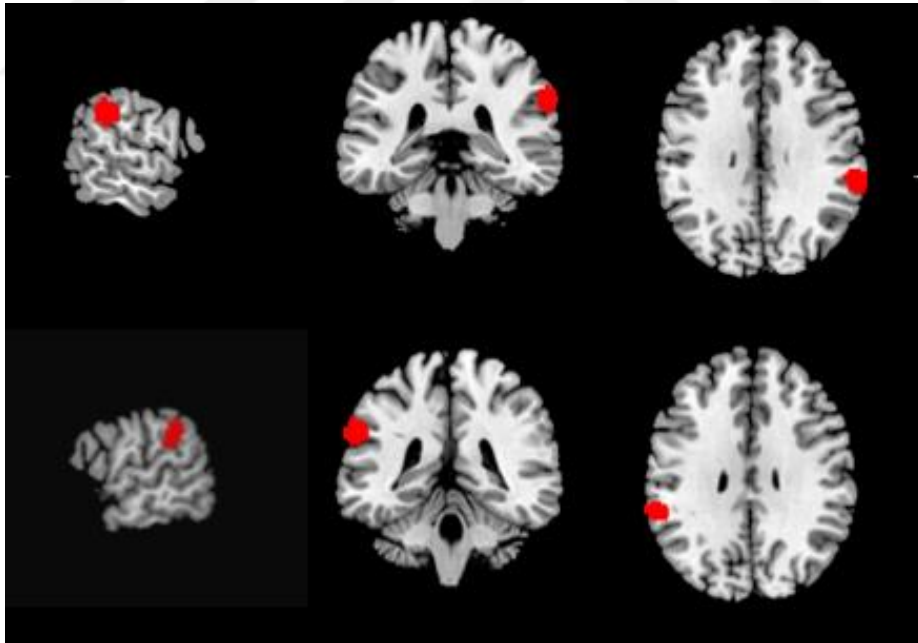
(x= -44, y= 13, z= 1) (x= 47,y= 14, z= 0)



Şekil 3-12 SN rostral prefrontal korteks bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

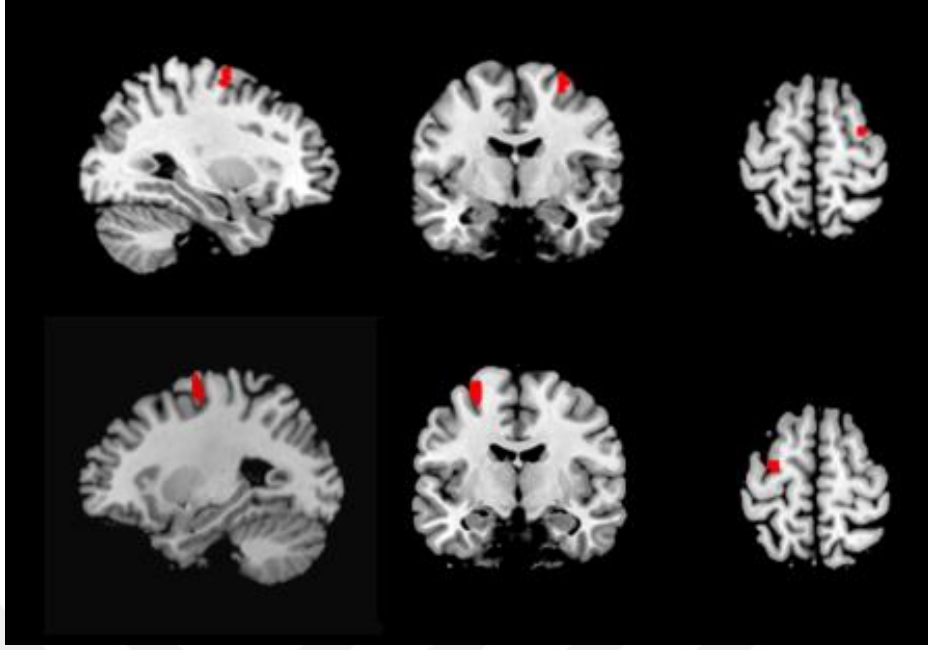
($x = -32, y = 45, z = 27$) ($x = 32, y = 46, z = 27$)



Şekil 3-13 SN supramarjinal girus bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

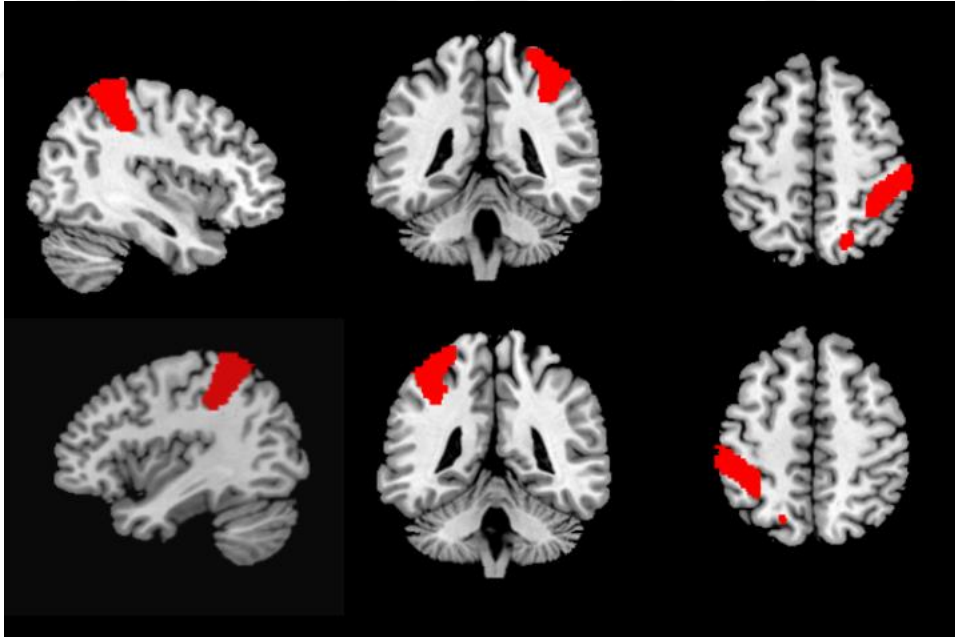
($x = -60, y = -39, z = 31$) ($x = 62, y = -35, z = 32$)



Şekil 3-14 DAN Frontal göz alanı bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

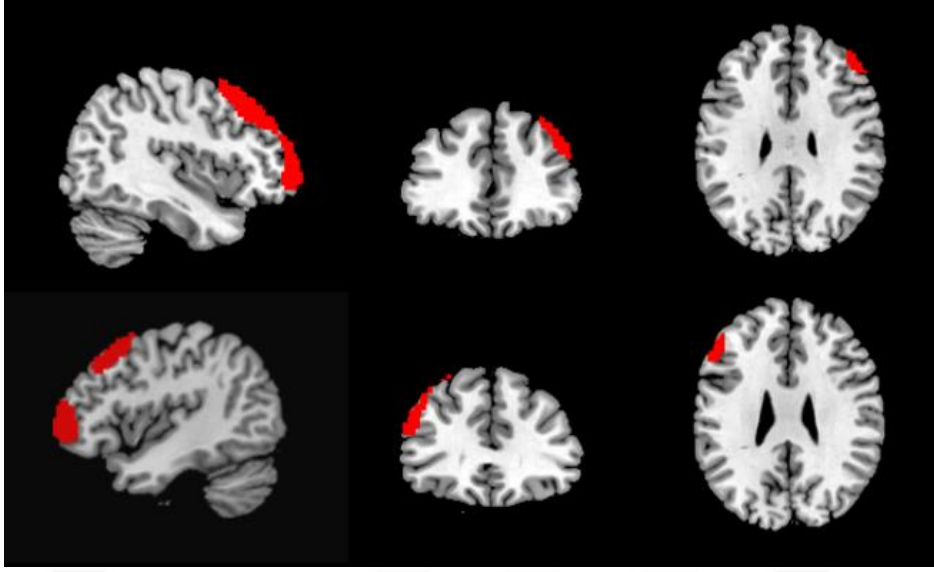
($x = -27, y = -9, z = 64$) ($x = 30, y = -6, z = 64$)



Şekil 3-15 DAN intraparietal sulkus bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

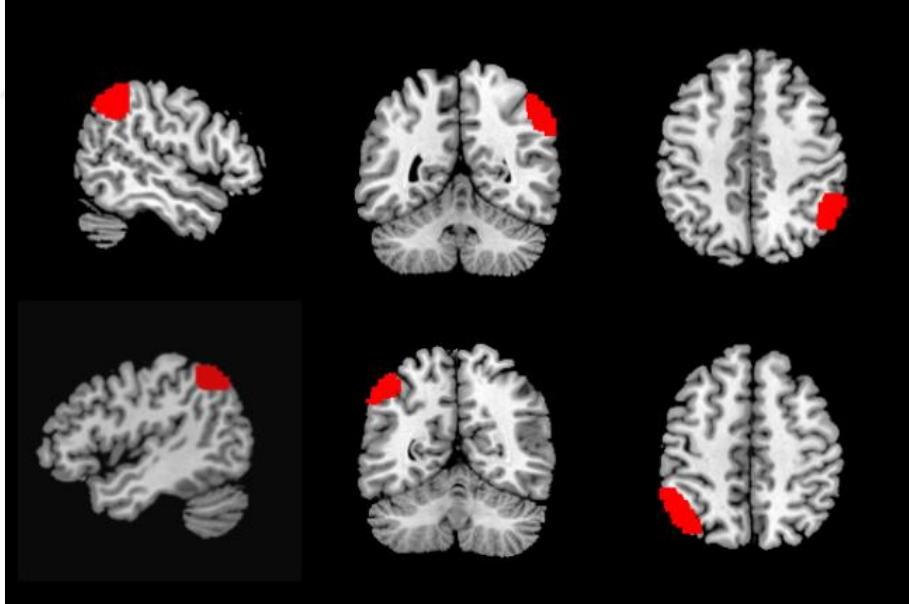
($x = -39, y = -43, z = 52$) ($x = 39, y = -42, z = 54$)



Şekil 3-16 FPN lateral prefrontal korteks bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

($x = -43, y = 33, z = 28$) ($x = 41, y = 38, z = 30$)



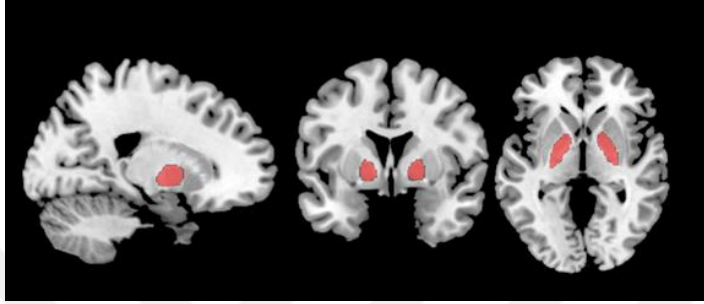
Şekil 3-17 FPN posterior parietal korteks bileşeni (sağ-sol)

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

($x = -46, y = -58, z = 49$) ($x = 52, y = -52, z = 45$)

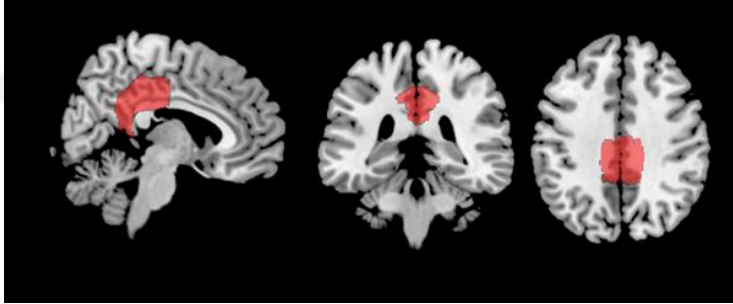
FSL Harvard – Oxford atlasında yer alan tohum bölgeleri

CONN programındaki atlastan seçilen tohum bölgelerinin merkez koordinatları MRICroGL şablonu üzerine bindirilerek (overlay) çıkarılmıştır. Sagital, koronal ve aksiyal kesitlerin MRICroGL programındaki koordinatları resimlerin altında belirtilmiştir (Şekil 3.18 -3.29)



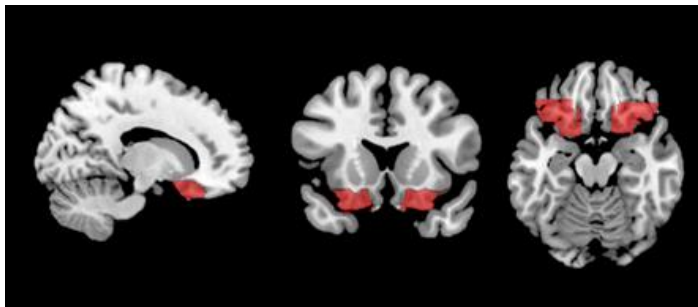
Şekil 3-18 Pallidum

Soldan sağa sırasıyla sagital, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir (x=19, y=2, z=-2)



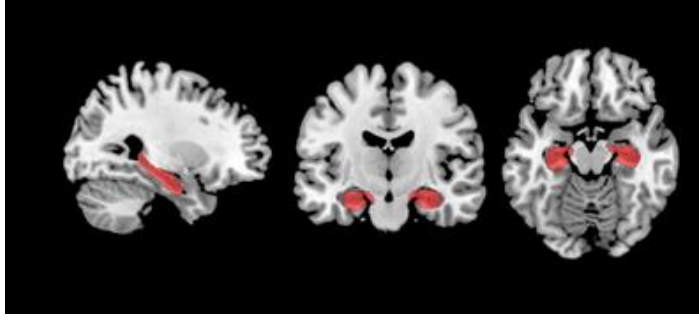
Şekil 3-19 Posterior Singulat

Soldan sağa sırasıyla sagital, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir (x= 5, y= -36, z=-38)



Şekil 3-20 Orbitofrontal Korteks

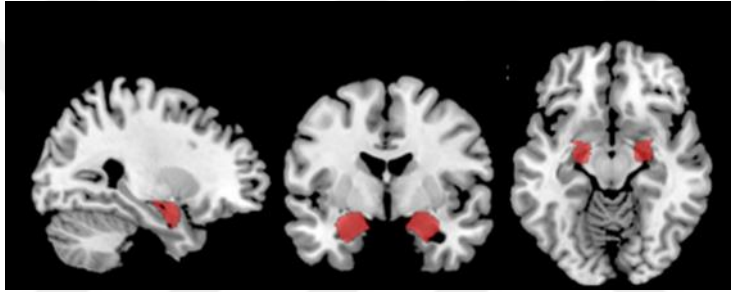
Soldan sağa sırasıyla sagital, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir (x=14, y=16, z=-17)



Şekil 3-21 Hipokampüs

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

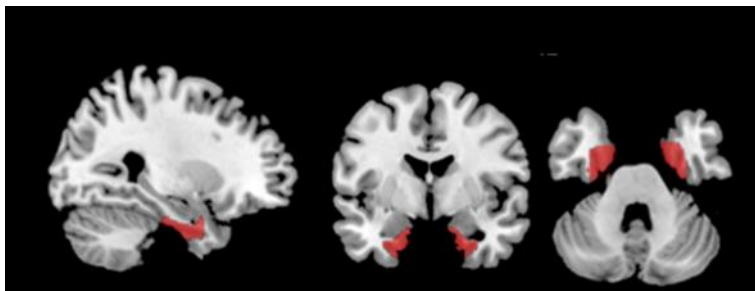
($x=27$, $y=-14$, $z=-15$)



Şekil 3-22 Amigdala

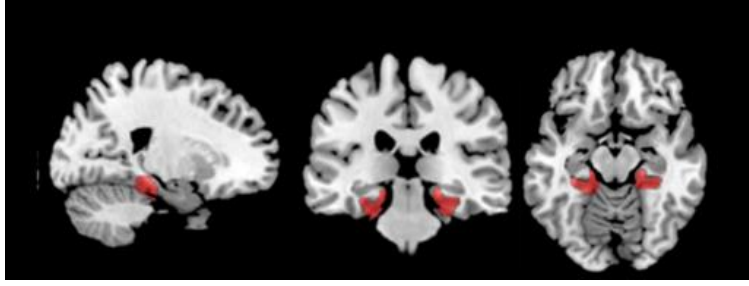
Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

($x=27$, $y=-3$, $z=-12$)



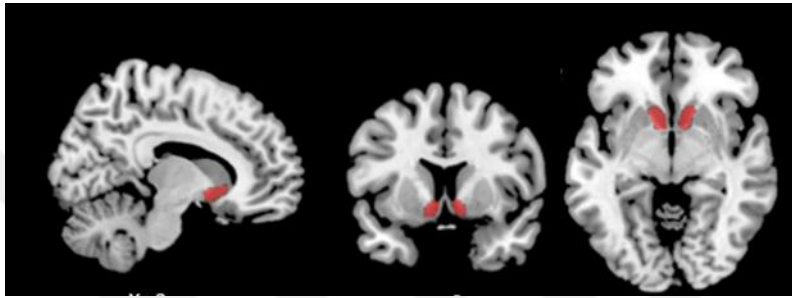
Şekil 3-23 Anterior parahipokampal girus

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x=27$, $y=-3$, $z=-32$)



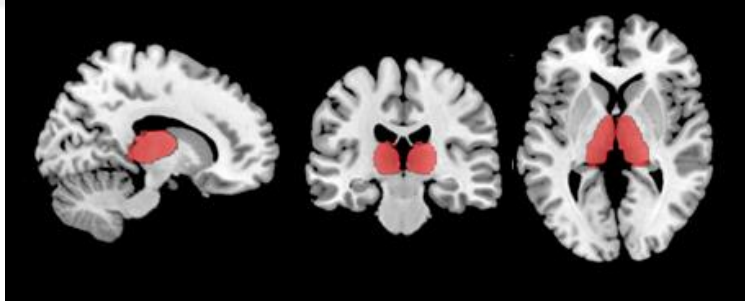
Şekil 3-24 Posterior parahipokampal girus

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x=20$, $y=-28$, $z=-14$)



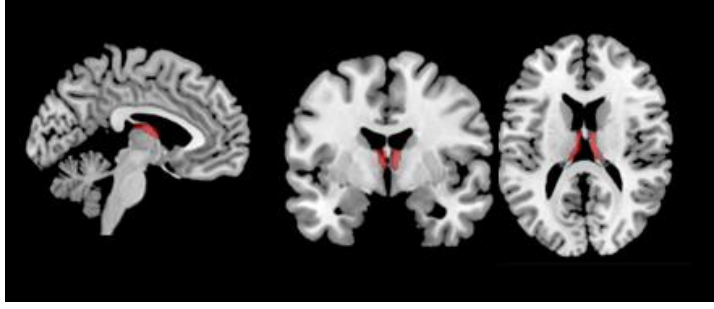
Şekil 3-25 Nukleus akumbens

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x=9$, $y=8$, $z=-6$)



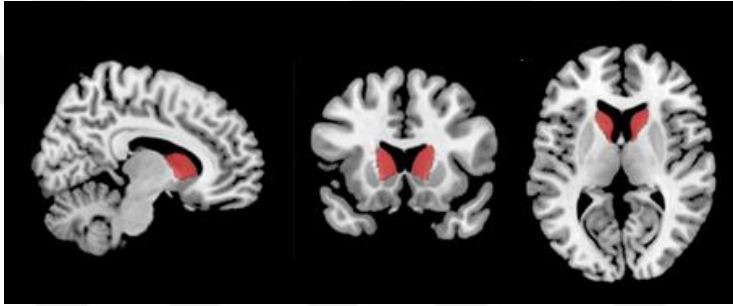
Şekil 3-26 Talamus

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x=13$, $y=-23$, $z=3$)



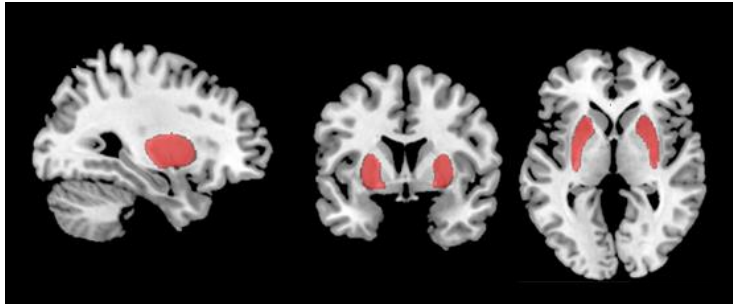
Şekil 3-27 Anterior talamus

Bu tohum bölgesi Morel atlas'ta parsellere ayrılmış olan anterior talamus çekirdeğinin FSL'de birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Merkez koordinatlar MRicroGL'e aittir. ($x = -5$, $y = -3$, $z = 15$)



Şekil 3-28 Kaudat

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir ($x = 9$, $y = 16$, $z = 8$)



Şekil 3-29 Putamen

Soldan sağa sırasıyla sagittal, koronal ve aksiyal planda alınan kesitler gösterilmektedir

($x = 29$, $y = 4$, $z = 0$)

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya 17 sol MTLE'li, 17 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. İki grup arasında, yaş (Hasta: $37,23 \pm 11,02$, Kontrol: $36,12 \pm 11,56$, $U=130$, $p = 0,829$) ve eğitim (Hasta: $8,82 \pm 3,32$, Kontrol: $10,31 \pm 3,77$, $U = 101,5$, $p = 0,201$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hasta grubuna ait klinik veriler Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1 MTLE hastalarına ait klinik veriler

	Ortalama $\pm$ Standart sapma	N (%)
Nöbet başlangıç yaşı	$14,2 \pm 12,6$	
Epilepsi süresi (yıl)	$23,17 \pm 12,48$	
Ayda geçirilen nöbet sayısı	$3,5 \pm 6,99$	
Basit parsiyel nöbet		3 (16,66)
Kompleks parsiyel nöbet (ayda)	$4,5 \pm 7,16$	17 (100)
Jeneralize konvülsiyon (ayda)	$0,06 \pm 0,1$	7 (38,89)
Febril nöbet öyküsü		9 (50)
Risk faktörü (kafa travması vb.)		7 (38,9)
Ailede epilepsi öyküsü		5 (27,77)
MR'da meziyal temporal skleroz		17 (100)
İnteriktal EEG'de sol diken dalga		16 (94,11)
Mini Mental Puanı	$27,05 \pm 3,26$	
Psikiyatrik bulgu		7 (38,9)

4.2. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları

4.2.1. Ön İşleme Aşaması

Analizler 17 sol MTLE'li ve 16 sağlıklı kontrol grubuyla (SKG) yapılmıştır. Ön işleme aşamasında kafa hareketi belirlenen eşik değerin üstünde ($FD > 0,9$) olan 1 sağlıklı kontrol analize dahil edilmemiştir. Gruplar arasında ortalama FD değerlerinde anlamlı farklılık yoktur (ortalama $\pm$ SD: MTLE $0,19 \pm 0,06$ mm; SKG $0,20 \text{ mm} \pm 0,07$, $t(31) = -0,475$ $p = 0,638$). Gruplar arasında öncesi ve sonrası ortalama hareket açısından anlamlı farklılık yoktur (ortalama $\pm$ SD: MTLE $0,17 \pm 0,05$ mm; SKG $0,18 \text{ mm} \pm 0,06$, $t(31) = -0,638$ $p = 0,528$). Gruplar arasında ortalama aykırı volüm sayısı açısından anlamlı farklılık yoktur (ortalama $\pm$ SD: MTLE $6,38 \pm 5,14$; SKG $7,31 \pm 8,38$, $t(31) = -0,387$ $p = 0,702$). Gruplar arasında global sinyal değişimi açısından anlamlı farklılık yoktur (ortalama $\pm$ SD: MTLE $0,83 \pm 0,05$; SKG $0,82 \pm 0,05$, $t(31) = 0,732$ $p = 0,470$).

4.2.2. İkinci Seviye Analizler

İkinci seviye analizlerde gruplar ve koşullar arası karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

4.2.2.1. Tohum Temelli Analiz ile Hasta ve Kontrol Grubunun tDAU Öncesi Fonksiyonel Bağlantısallıklarının Karşılaştırılması

tDAU öncesi hasta ve sağlıklı kontrollerden alınan fMRG kayıtlarına göre FD'nin kovaryat olarak eklendiği durumu bağlantısallık haritalarının gruplar arası karşılaştırmasında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Karşılaştırmada hasta grubunda kontrollere göre işlevsel bağlantısallığı anlamlı olarak azalan alanlar: 1-sol SN anterior insula tohum bölgesi ile sol insular korteks ve sol santral operküler alan 2- sol lateral SMN tohum bölgesi ile sol insular korteks ve sol santral operküler alan. 3-sağ SN anterior insula tohum bölgesi ile sol serebellum 4- sağ SN rostral prefrontal korteks ile sağ orbitofrontal korteks 5- Sol putamen tohum bölgesi ile sağ orta temporal girus 6- Sağ putamen tohum bölgesi ile sol hemisferde supramarjinal girus, post-santral girus, santral operküler korteks, parietal operkulum ,insular korteks ve sağ presantral girus 7-Sol hipokampus tohum bölgesi ile sol orta temporal girus, sol frontal kutup ve sol superior frontal girus 8- Sol amigdala tohum bölgesi ile prekuneus ve posterior parietal korteks.

Karşılaştırmada hasta grubunda kontrollere göre bağlantısallığı anlamlı olarak artan alanlar: 1- Sağ ve sol lateral görsel alan tohum bölgeleri ile prekuneus. 2- DMN'nin PCC bileşeni ile sol inferior oksipital korteks. 3- Bilateral SN anterior insula tohum bölgeleri ile sol orta temporal (anterior ve posterior) alan ve sol inferior temporal girus. 4- SN'in sol anterior insula tohumu ile sol orta ve inferior temporal girus 5- SN'in sağ anterior insula tohumu ile sol orta ve inferior temporal girus. 6- Sağ putamen tohumu ile sol inferior temporal girus (posterior).

Anlamlı bulunan bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-2 ve Şekil 4-1 ile 4-16 aralığında gösterilmiştir.

Tablo 4-2 tDAU öncesinde hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre bağlantısallığın farklılaştığı bölgeler

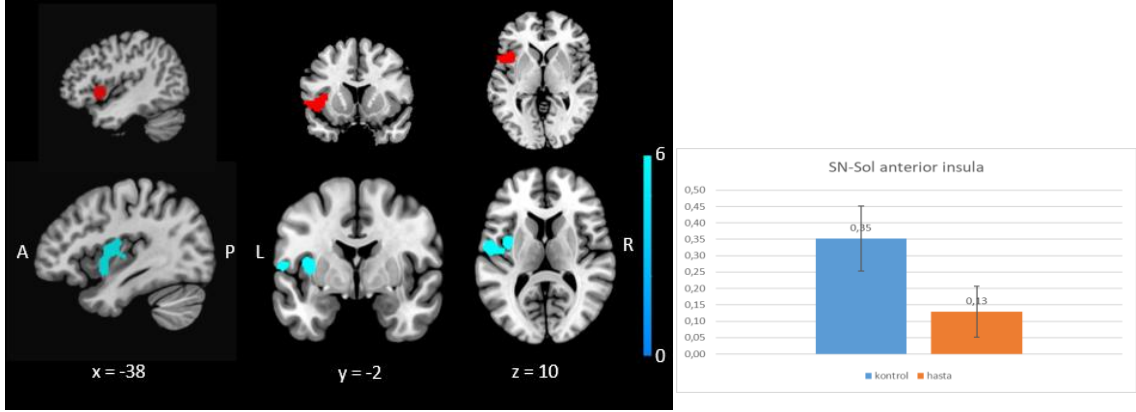
Tohum	Hedef alan MNI tepe koordinatları (x,y,z)	Voksel sayısı	p-FWE
mTLE < Kontrol			
SN-sol anterior insula	Sol insular korteks Sol santral operküler alan (-38, -2, 10)	531	0.000033
SN-sağ anterior insula	Sol serebellum 6. lobül (-32, -54, -30)	520	0.000052
SN-sağ rostral prefrontal korteks	Sağ orbitofrontal korteks (36, 22, -12)	246	0.000056
	Sol serebellum lobül VIII Sol krus II Sol serebellum lobül VIIb (-30 -62 -48)	510	0.000064
Sol lateral SMN	Sol insular korteks Sol santral operküler alan (-50, 6, 0)	341	0.000238

Sağ Putamen	Sağ presantral girus (46, 0, 40)	516	0.000013
	Sol supramarginal girus, Sol post-santral girus, Sol santral ve parietal operküler korteks (-66, -36, 38)	1014	0.000000
Sol Putamen	Sağ orta temporal girus (54, -16, -14)	123	0.001202
Sol Hipokampus	Sol frontal kutup Sol superior frontal girus (-8, 48, 42)	687	0.000000
	Sağ orta temporal girus (anterior) (52, 2, -20)	288	0.000119
Sol Amigdala	Prekuneus Posterior singulat korteks (10, -50, 30)	537	0.000034
mTLE > Kontrol			
Sağ lateral görsel ağ	Prekuneus (2, -64, 48)	757	0.000033
Sol lateral görsel ağ	Prekuneus (-4, -68, 34)	492	0.000665
SN-sol anterior insula	Sol orta temporal girus (anterior ve posterior) Sol inferior temporal girus (posterior) (-54, -10, -28)	541	0.000009
SN-sağ anterior insula	Sol orta temporal girus (anterior) Sol inferior temporal girus (posterior) (-50, -6, -24)	262	0.000864

DMN-posterior singulat korteks	Sol inferior lateral oksipital korteks (-50, -72, 4)	343	0.000561
Sağ putamen	Sol inferior temporal girus (posterior) (-56, -28, -22)	305	0.000098

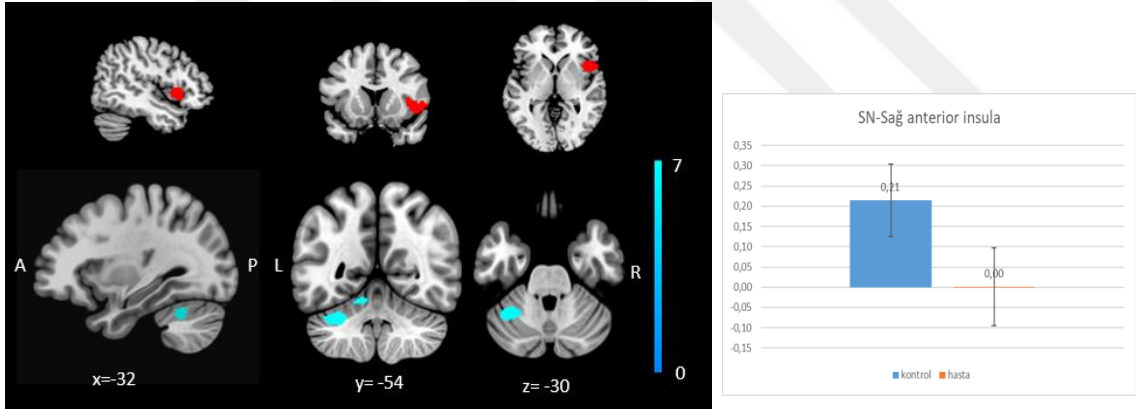
Ps: (küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,001$, 100 vksel eşik olarak belirlenmiştir).L:sol R:sağ





Şekil 4-1 SN sol anterior insula bileşeni

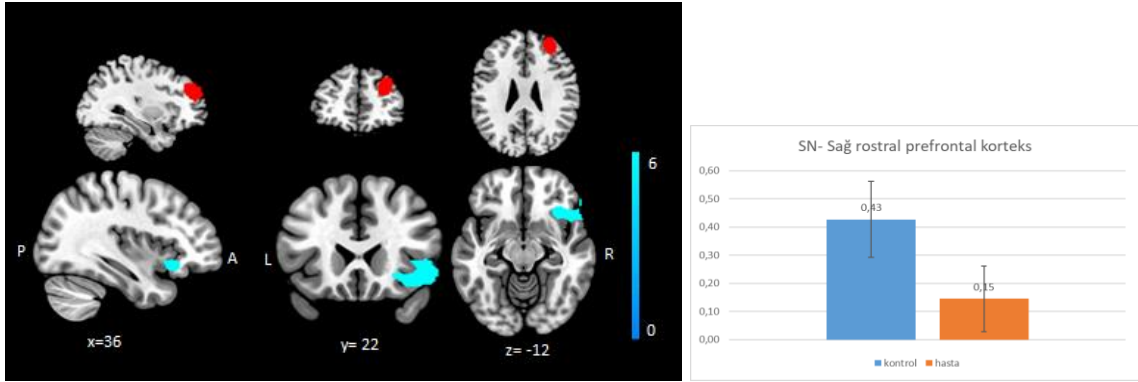
SN sol anterior insula bileşeniyle (üstte kırmızıyla gösterilmiştir) sol insular korteks ve sol santral operküler alan arasında görülen pozitif işlevsel bağlantısallık sol MTLE'lilerde (hasta) SKG'ye (kontrol) göre daha düşüktür (Tepe koordinatı: $x = -38$, $y = -2$, $z = 10$) (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Renk sütunu t değerini göstermektedir. Şeklin yanındaki çubuk grafik, bağlantısallığın azaldığı alanda hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



Şekil 4-2 SN sağ anterior insula bileşeni

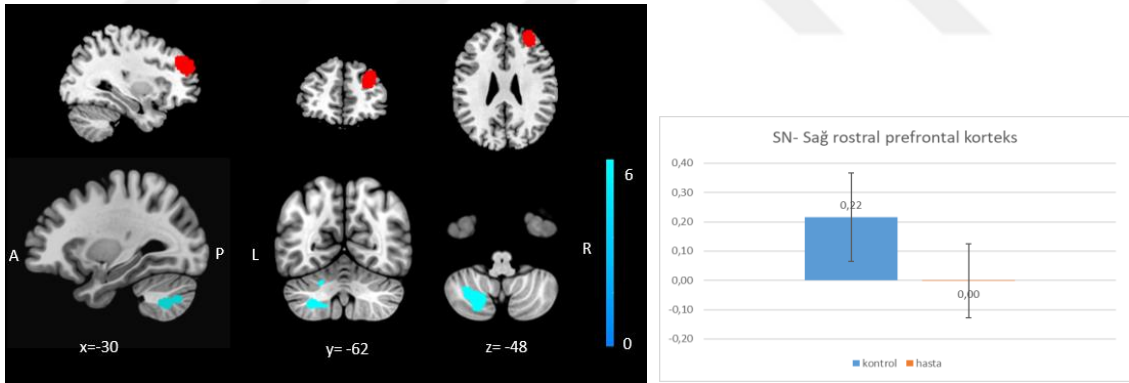
SN sağ anterior insula bileşeni ile (üstte kırmızıyla gösterilmiştir) sol serebellum lobül VI arasında SKG'de (kontrol) görülen pozitif işlevsel bağlantısallık sol MTLE'lilerde (hasta) görülmemektedir.

(Tepe koordinatı: $x = -32$, $y = -54$, $z = -30$) (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior) Renk sütunu t değerini göstermektedir. Şeklin yanındaki çubuk grafik, bağlantısallığın azaldığı alanda hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



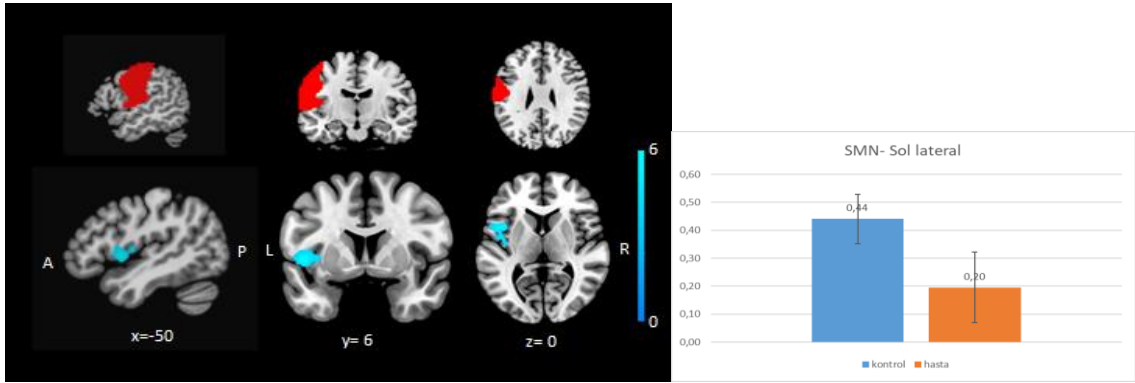
Şekil 4-3 SN sağ rostral prefrontal korteks bileşeni

SN sağ rostral prefrontal korteks bileşeni ile (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sağ orbitofrontal kortekse karşılık gelen alan (Tepe koordinatı: $x = 36$, $y = 22$, $z = -12$) arasındaki pozitif işlevsel bağlantısallığın sol MTLE'lilerde (hasta) SKG'ye (kontrol) göre düşük olduğu görülmektedir. (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Renk sütunu t değerini göstermektedir. Şeklin yanındaki çubuk grafik, bağlantısallığın olduğu alanda hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



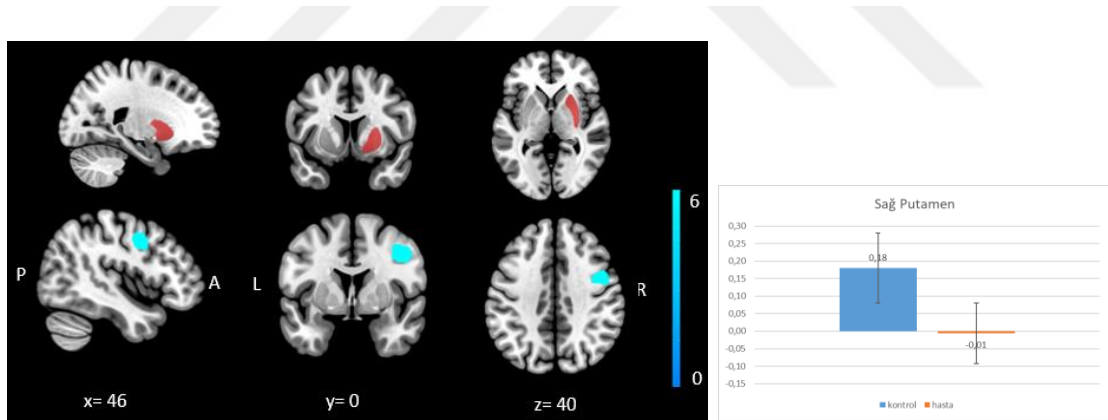
Şekil 4-4 SN sağ rostral prefrontal korteks bileşeni

SN sağ rostral prefrontal korteks bileşeni ile (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sol serebellum lobül VIII, sol krus II ve sol serebellum lobül VIIb'ye karşılık gelen alan arasında SKG'de (kontrol) görülen pozitif işlevsel bağlantısallık sol MTL-HS'lilerde (hasta) görülmemektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, bağlantısallığı azalan alanda hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



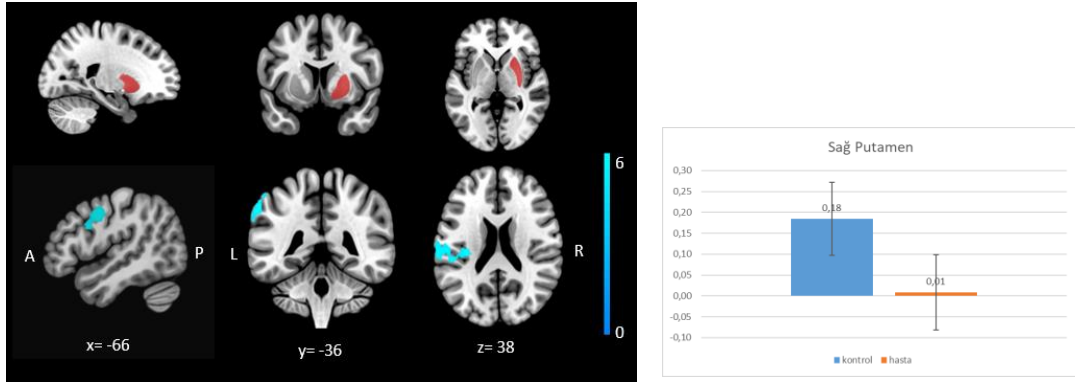
Şekil 4-5 SMN (sol lateral)

Sol lateral sensorimotor ağ tohumuyla (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sol insular korteks ve sol santral operküler bölgeye karşılık gelen alan (Tepe koordinatı: $x = -50$, $y = 6$, $z = 0$) arasındaki pozitif işlevsel bağlantısallık sol MTLE'li (hasta) grupta SKG'ye (kontrol) göre daha düşük görülmektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, bağlantısallığı azalan alanda hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



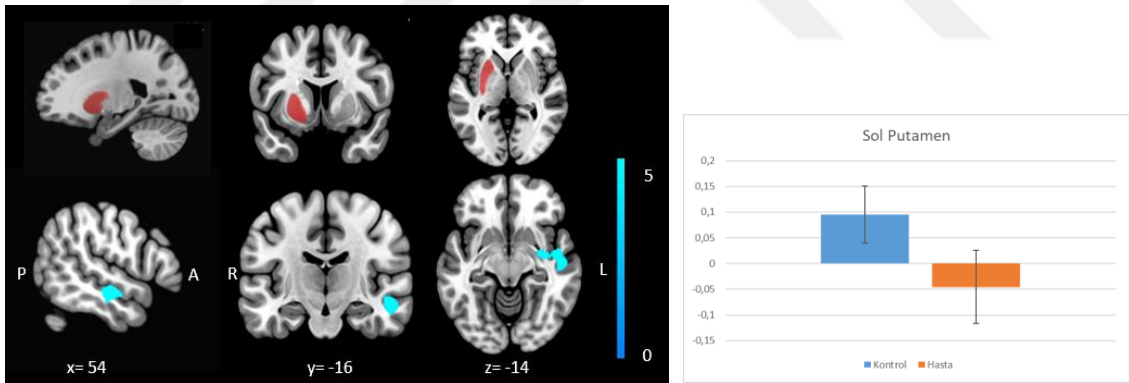
Şekil 4-6 Sağ putamen (516 voksellik küme)

Sağ putamen tohumunun (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) 516 voksellik kümesi ile sağ presantral girus (Tepe koordinatları: $x = 46$, $y = 0$, $z = 40$) arasında SKG'de (kontrol) görülen pozitif işlevsel bağlantısallığın sol MTLE'li (hasta) grupta olmadığı görülmektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Şeklin yanındaki çubuk grafik, bağlantısallığı azalan alanda hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



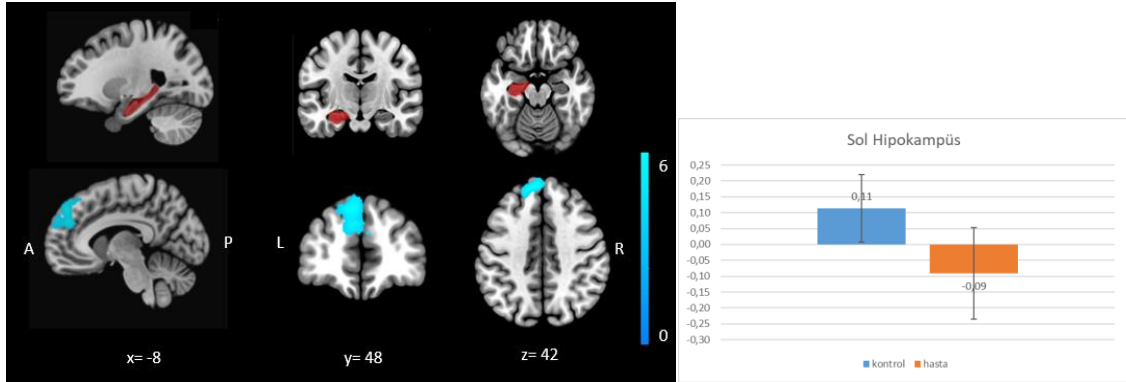
Şekil 4-7 Sağ putamen (1014 voksellik küme)

Sağ putamen tohumu (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) ile sol supramarginal girus, sol post-santral girus, sol santral ve parietal operküler korteks bölgeleri (Tepe koordinatları: $x = -66$, $y = -36$, $z = 38$) arasında SKG’de (kontrol) görülen pozitif işlevsel bağlantısallığın sol MTLE’li (hasta) grupta olmadığı görülmektedir. (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, bağlantısallığı azalan alanda hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



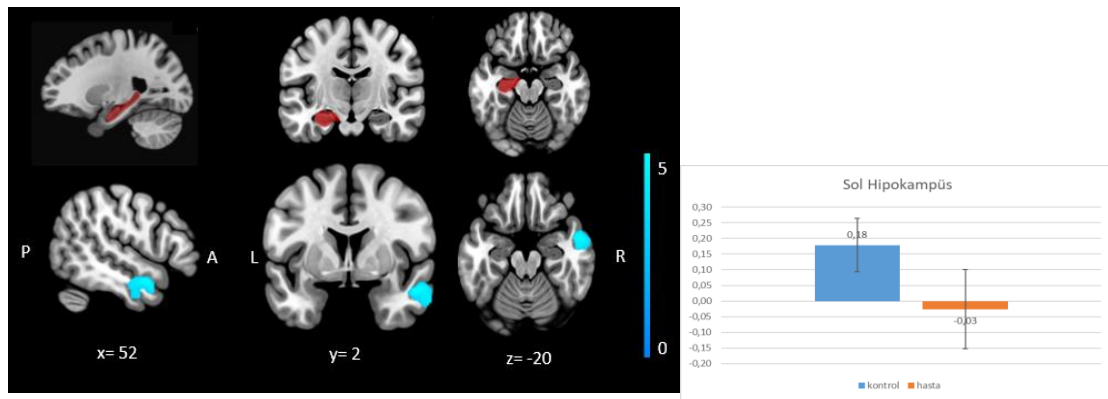
Şekil 4-8 Sol Putamen

Sol putamen tohumuyla (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sağ orta temporal girusa karşılık gelen alan (Tepe koordinatları: $x = 54$, $y = -16$, $z = -14$) arasında SKG’de (kontrol) pozitif işlevsel bağlantısallık görülürken, sol MTLE’lilerde (hasta) negatif işlevsel bağlantısallık görülmektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



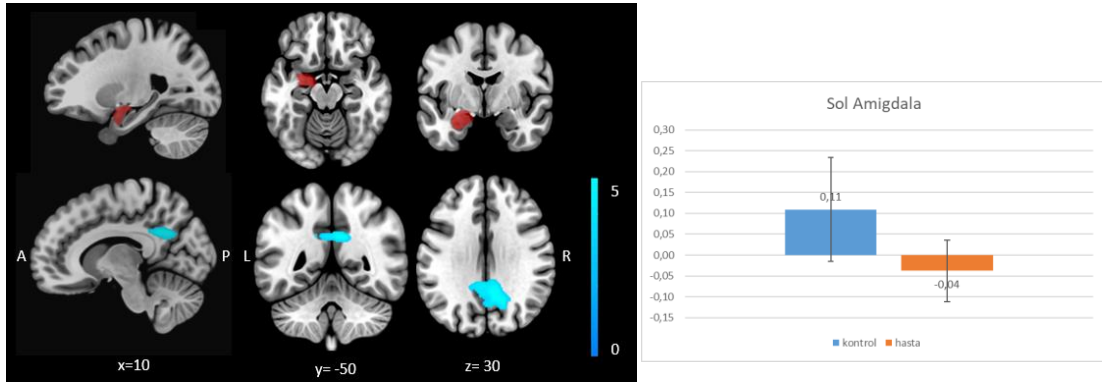
Şekil 4-9 Sol Hipokampüs (687 voksellik küme)

Sol hipokampüs tohumuyla (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sol frontal kutup ve sol superior frontal girusa karşılık gelen alan (Tepe koordinatları: $x = -8$, $y = 48$, $z = 42$) arasında SKG'de (kontrol) pozitif işlevsel bağlantısallık görülürken, sol MTLE'lilerde (hasta) negatif işlevsel bağlantısallık görülmektedir. (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



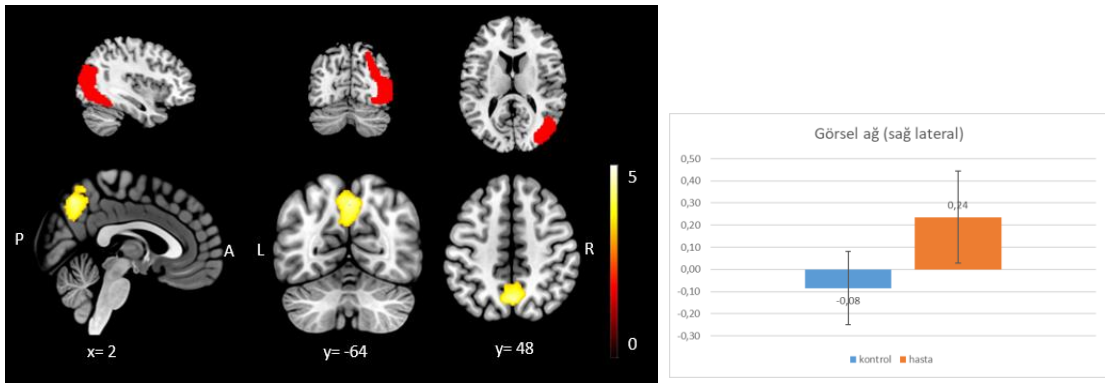
Şekil 4-10 Sol Hipokampüs (288 voksellik küme)

Sol hipokampüs tohumuyla (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sağ orta temporal girusa (anterior) karşılık gelen alan (Tepe koordinatları: $x = 52$, $y = 2$, $z = -20$) arasında SKG'de (kontrol) görülen pozitif işlevsel bağlantısallık sol MTLE'li (hasta) grupta görülmemiştir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Şeklin yanındaki çubuk grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



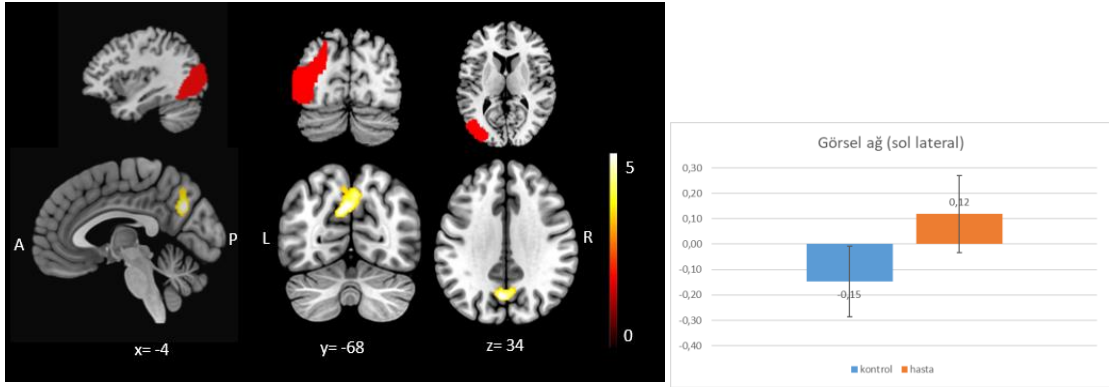
Şekil 4-11 Sol amigdala

Sol amigdala tohumuyla (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) prekuneus ve posterior singulat kortekse karşılık gelen alan (Tepe koordinatları: $x = 10$, $y = -50$, $z = 30$) arasında SKG'de (kontrol) görülen pozitif işlevsel bağlantısallık sol MTLE'li grupta görülmemiştir. (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



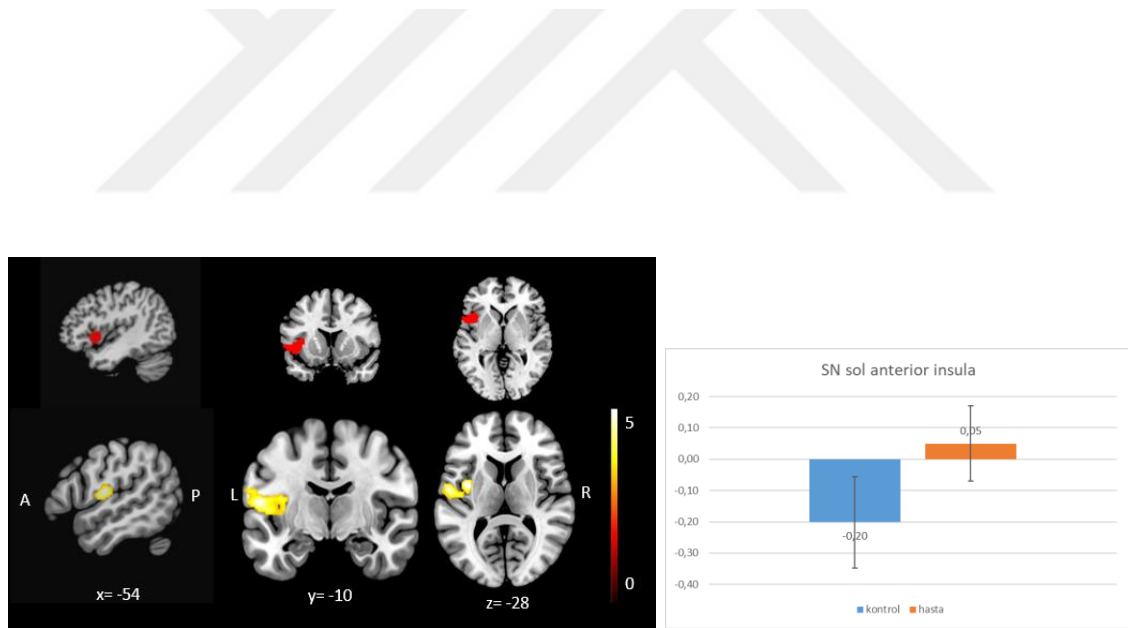
Şekil 4-12 Görsel ağ (sağ lateral)

Sol MTLE'li (hasta) grupta sağ lateral görsel ağ tohumuyla (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) pozitif bağlantısallık gösteren bölge prekuneusa karşılık gelmektedir (Tepe koordinatları: $x = 2$, $y = -64$, $z = 48$) (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Renk sütunu t değerini göstermektedir. Şeklin yanındaki grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



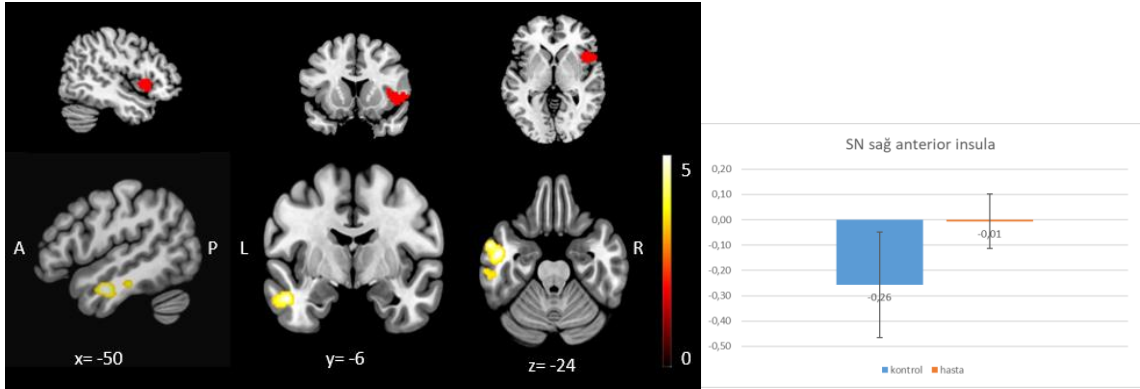
Şekil 4-13 Görsel ağ-sol lateral

Sol MTLE'lilerde (hasta) görsel ağ (sol lateral) tohumu (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) ile prekuneusa karşılık gelen (Tepe koordinatları: $x = -4, y = -68, z = 34$) alan arasında pozitif bağlantısallık görülürken SKG'de (kontrol) negatif bağlantısallık görülmektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Renk sütunu t değerini göstermektedir. Şeklin yanındaki çubuk grafik hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



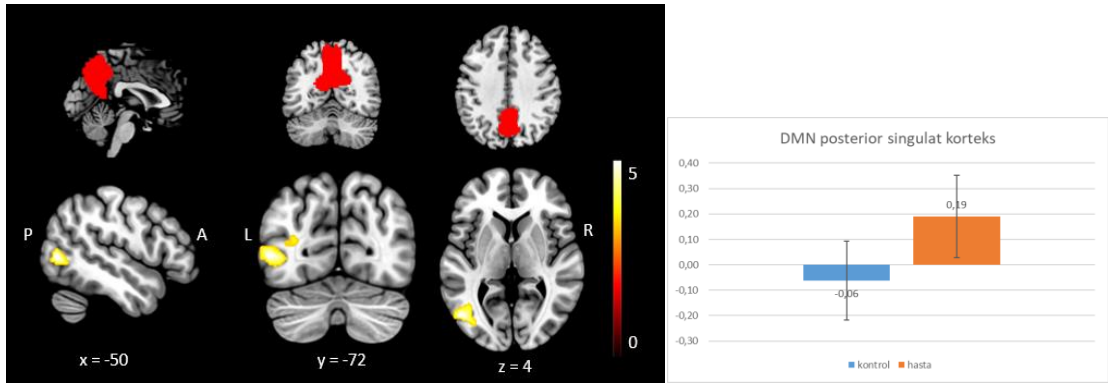
Şekil 4-14 SN sol anterior insula bileşeni

SKG'de (kontrol) SN sol anterior insula bileşeniyle (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sol orta temporal gyrus (anterior ve posterior) ve sol inferior temporal gyrus (posterior) bölgelerine karşılık gelen (Tepe koordinatı: $x = -54, y = -10, z = -28$) alan arasında negatif işlevsel bağlantısallık görülürken, sol MTLE'lilerde (hasta) negatif işlevsel bağlantısallık görülmemektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



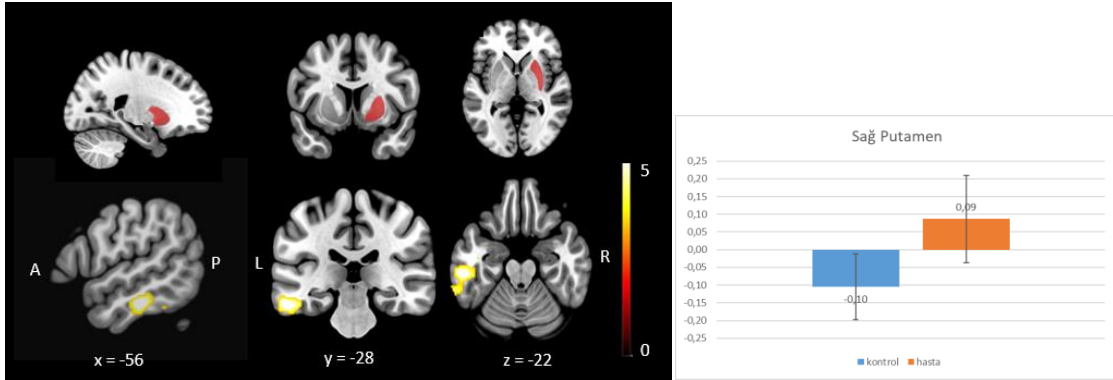
Şekil 4-15 SN sağ anterior insula

SKG'de (kontrol) SN sol anterior insula bileşeniyle (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sol orta temporal girus (anterior) ve sol inferior temporal girus (posterior) bölgelerine karşılık gelen alanda (Tepe koordinatı: $x = -50$, $y = -6$, $z = -24$) sol negatif işlevsel bağlantısallık görülürken, sol MTLE'lilerde (hasta) bu bağlantısallık görülmemektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir.



Şekil 4-16 DMN Posterior singulat korteks

Sol MTLE'lilerde (hasta) DMN posterior singulat korteks bileşeniyle (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sol inferior lateral oksipital korteks arasında pozitif işlevsel bağlantısallık görülürken SKG'de (kontrol) böyle bir bağlantı görülmemektedir (Tepe koordinatı: $x = -50$, $y = -72$, $z = 4$), (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Şeklin sağ tarafındaki renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafik, hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini (ortalama beta) ve standart sapmayı göstermektedir



Şekil 4-17 Sağ putamen

Sol MTLE'lilerde (hasta) sağ putamen tohumuyla (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) sol inferior temporal girus (posterior) (Tepe koordinatı: $x = -56$, $y = -28$, $z = -22$) arasında pozitif işlevsel bağlantısallık görülürken SKG'de (kontrol) negatif işlevsel bağlantısallık görülmektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Çubuk grafik hasta ve kontrol gruplarının bağlantısallık değerlerini ve standart sapmayı göstermektedir.

4.2.2.2. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Temel Etkisi

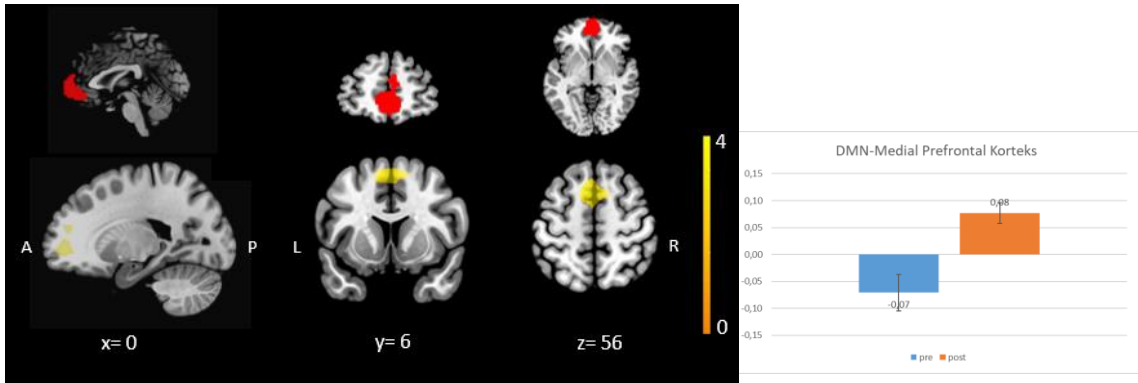
Grup (hasta-kontrol) etkisinden bağımsız olarak tDAU öncesi ve sonrası karşılaştırma yapıldığında:

1- Olağan durum ağının medial prefrontal korteks bileşeni ile sol superior frontal korteks arasında tDAU öncesinde görülen negatif bağlantısallık tDAU sonrasında pozitif bağlantısallık yönünde değişmiştir. 2- tDAU öncesi olağan durum ağının sağ lateral parietal korteks bileşeni ile bilateral suplementer motor alanlar ve sol superior frontal korteks arasında görülen negatif bağlantısallık tDAU sonrasında azalmaktadır. 3- Sağ posterior parahipokampal girus ile medial frontal korteks arasındaki pozitif bağlantısallık tDAU sonrasında azalmaktadır). Anlamli bulunan bölgelere ilişkin detaylı bilgi Tablo 4-3'te ve Şekil 4-17, 4-18 ve 4-19'da verilmiştir. Bar grafikleri çıkarılırken hasta - kontrollerin tDAU öncesi beta değerlerinin ortalaması ile tDAU sonrası beta değerlerinin ortalaması gösterilmiştir.

Tablo 4-3 Seçilen tohum bölgesinde tDAU'nun temel etkisinin görüldüğü işlevsel bağlantısallık bölgeleri

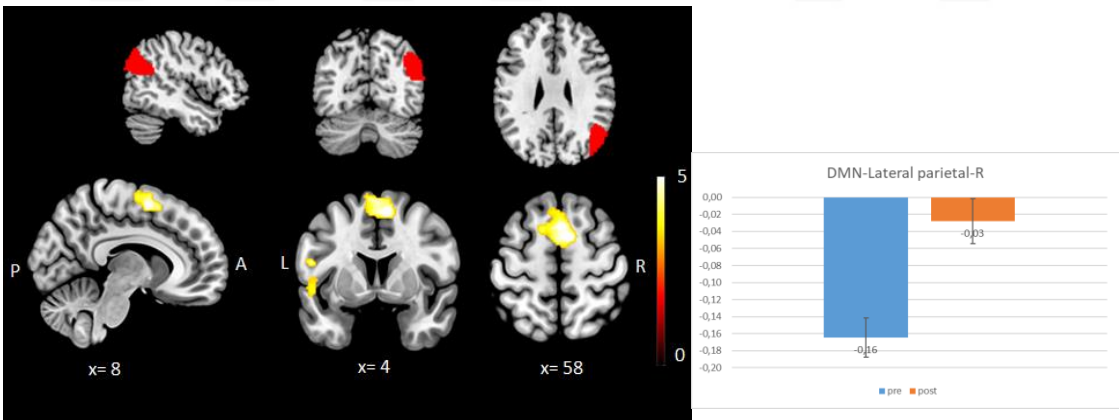
Tohum	Hedef alan MNI tepe koordinatları (x,y,z)	Voksel Sayısı	p-FWE
DMN-medial prefrontal korteks	Sol superior frontal girus (0, 6, 56)	100	0.000611
DMN-sağ lateral parietal	Sağ Suplementer Motor Alan Sol Superior Frontal girus Sol Suplementer Motor Alan (8, 4, 58)	607	0.000000
Sağ posterior parahipokampal girus	Medial Frontal korteks (6, 44, -14)	360	0.000001

Ps: (küme yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,001$, 100 voksel eşik olarak belirlenmiştir)



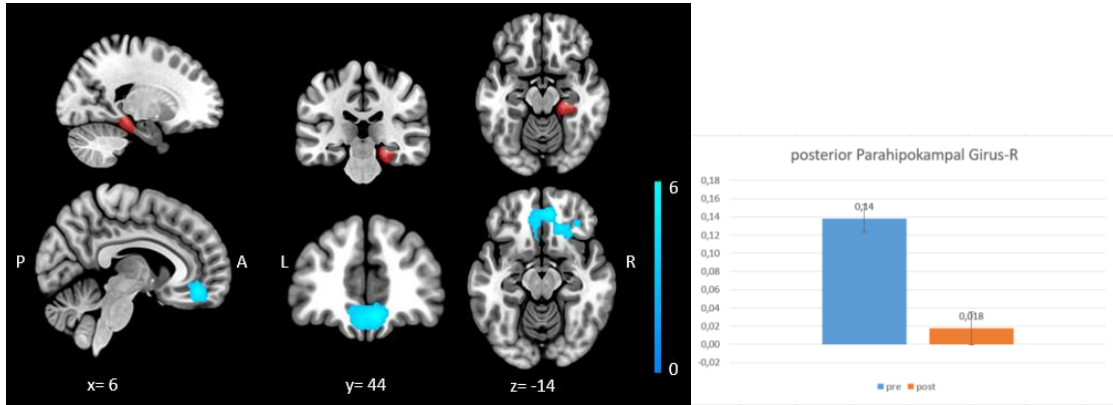
Şekil 4-18 DMN-medial prefrontal korteks bileşeninin işlevsel bağlantısallığında tDAU'nun temel etkisi

DMN medial prefrontal korteks bileşeninin (üstte kırmızı ile gösterilen alan) sol superior frontal girusa karşılık gelen alan ile (Tepe koordinatları: $x = 0$, $y = 6$, $z = 56$) arasındaki işlevsel bağlantısallık tDAU öncesi (pre) negatif tDAU sonrası (post) pozitif bağlantısallık göstermektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior) Renk sütunu t değerini göstermektedir. Çubuk grafikte hasta ve kontrollerin tDAU öncesi beta değerlerinin ortalaması ile tDAU sonrası beta değerlerinin ortalaması gösterilmektedir (pre: öncesi post: sonrası).



Şekil 4-19 DMN-sağ lateral parietal korteks bileşeninin işlevsel bağlantısallığında tDAU'nun temel etkisi

tDAU öncesinde DMN sağ lateral parietal korteks bileşeni (üstte kırmızı ile gösterilen alan) ile bilateral suplementer motor alan ve sol superior frontal girusa karşılık gelen alan (MNI tepe koordinatları: $x = 8$, $y = 4$, $z = 58$) arasında görülen negatif işlevsel bağlantısallık kuvveti tDAU sonrasında azalmıştır. (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Çubuk grafikte hasta ve kontrollerin tDAU öncesi beta değerlerinin ortalaması ile tDAU sonrası beta değerlerinin ortalaması gösterildi. (pre: öncesi post: sonrası).



Şekil 4-20 Sağ posterior parahipokampal girus bileşeninin işlevsel bağlantısallığında tDAU'nun temel etkisi

Sol MTLE (hasta) ve SKG'de (kontrol) sağ posterior parahipokampal girus tohumunun (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) medial frontal kortekse karşılık gelen (MNI tepe koordinatları: $x = 6$, $y = 44$, $z = -14$) alan ile arasında tDAU öncesi (pre) pozitif işlevsel bağlantısallık görülürken tDAU sonrasında (post) pozitif işlevsel bağlantısallık görülmektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Çubuk grafikte hasta ve kontrollerin tDAU öncesi beta değerlerinin ortalaması ile tDAU sonrası beta değerlerinin ortalaması gösterilmektedir. (pre: öncesi post: sonrası).

4.2.2.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Etkileşim Etkisi

CONN ortamında iki yönlü Anova (2 x 2 mixed Anova) kullanılarak yapılan analizlerde tDAU'nin dinlenme durumu ağları üzerindeki etkisini göstermek için grup (hasta > kontrol) ve koşul (post > pre) etkileşimine bakıldı. Post çekim ile pre çekim arasındaki fark hasta ile kontrol arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara göre:

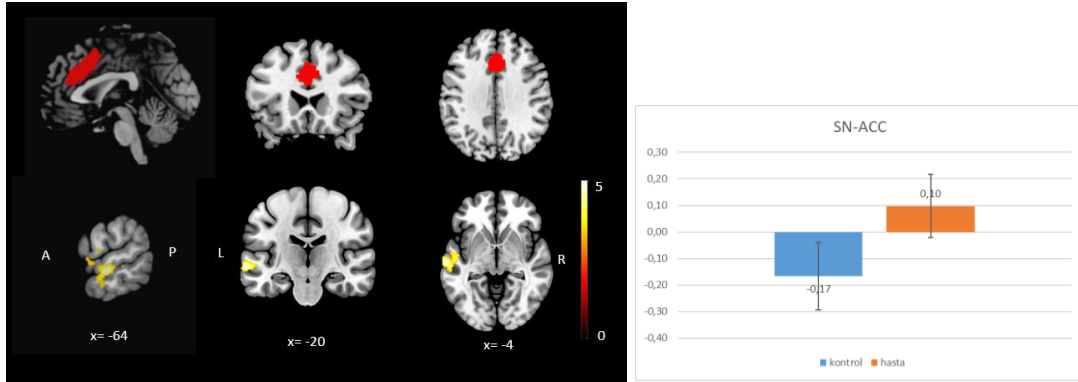
- 1- tDAU sonrasında öncesine göre tohum bölgesi olan SN sol anterior singulat bileşeni ile sol orta posterior ve superior temporal girus bölgeleri arasında kontrol grubunda işlevsel bağlantısallığı azalmış, sol MTLE'lilerde artmıştır
- 2- tDAU sonrasında sol putamen tohum bölgesi ile sol santral operküler korteks ve sol Hesch'l girus bölgeleri arasında kontrol grubunda azalmış bağlantısallık görülürken sol MTLE'lilerde artmış bağlantısallık görülmektedir.
- 3- tDAU sonrasında sol orbitofrontal korteks tohum bölgesi ile sağ superior parietal lobul ve sağ lateral oksipital korteks bölgesi arasında kontrol grubunda artmış bağlantısallık görülürken sol MTLE'lilerde azalmış bağlantısallık görülmektedir.

Anlamlı bulunan bölgelelere ilişkin detaylı bilgi tablo 4-4'te ve şekil 4-20, şekil 4-21, şekil 4-22'de gösterilmektedir.

Tablo 4-4 Grup ve koşul etkileşimine bağlı olarak bağlantısallığı değişen bölgeler

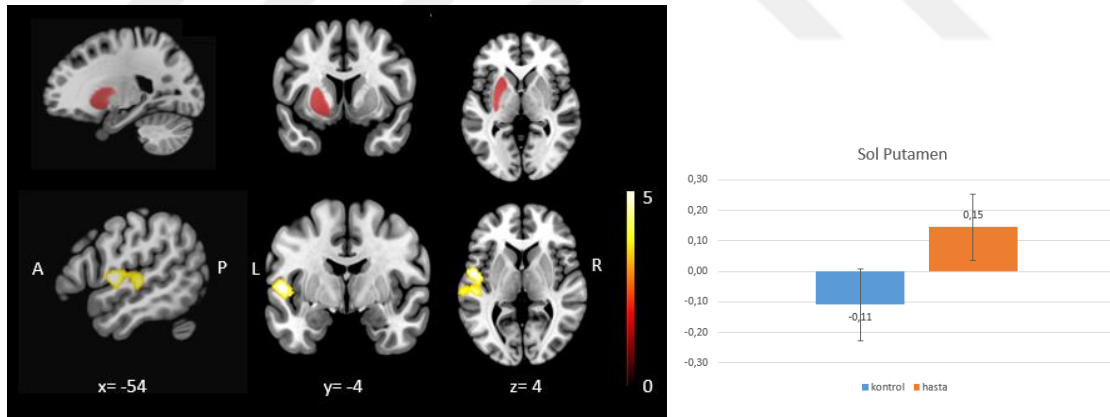
Tohum Bölgesi	Hedef alan MNI tepe koordinatları (x,y,z)	Voksel Sayısı	p-FWE
L SN anterior singulat korteks	L Orta posterior temporal girus L Superior Temporal girus (-64, -20, -4)	219	0.00096
L Putamen	L Santral Operküler korteks L Heschl's girus (-54,-4,4)	232	0.000086
L Orbitofrontal korteks	R-superior parietal lobul R-lateral Oksipital korteks (22,-58, 60)	192	0.000264

Ps: (küme yükseklik eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,001$, 100 voksel eşik olarak belirlenmiştir) L:sol R: sağ A: anterior P: posterior



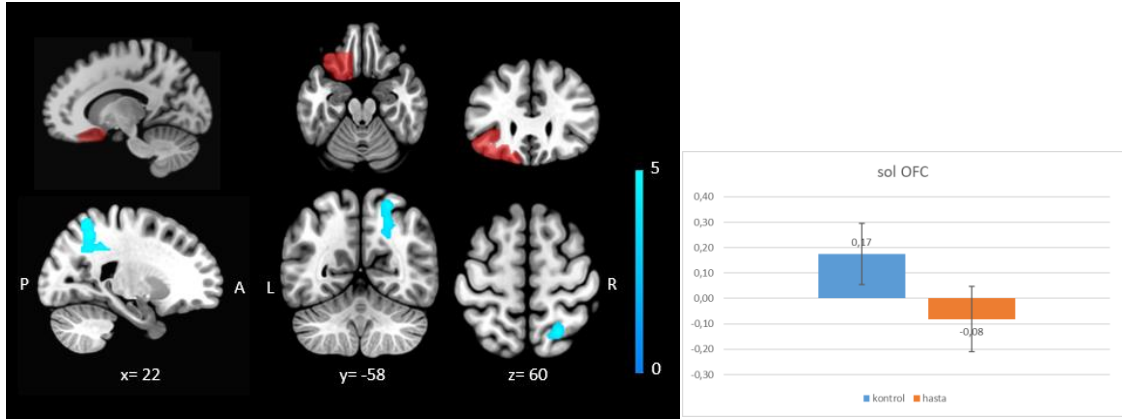
Şekil 4-21 SN sol anterior singulat korteks bileşeninin tDAU sonrasında işlevsel bağlantısallık değişiminin gruplar arası karşılaştırması

SN sol anterior singulat bileşeninin (üstteki şekil) tDAU işlevsel bağlantısallığının gruplar arası (sol MTLE-SKG) tDAU sonrası ile öncesi karşılaştırması sonucunda sol orta posterior temporal girus ve sol superior temporal girusa karşılık gelen bir küme ile değiştiği gözlenmiştir (Tepe koordinatı: $x = -64$, $y = -20$, $z = -4$) (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Renk sütunu t değerini göstermektedir. Yandaki çubuk grafik, bu küme için, hasta ve kontrol gruplarında tDAU sonrasındaki ortalama bağlantısallık değerlerinin öncesindeki değerlere göre farkını göstermektedir. Hastalarda tDAU sonrasında öncesine göre artmış, kontrolde ise azalmış değerler görülmektedir.



Şekil 4-22 Sol putamenin tDAU sonrasında işlevsel bağlantısallık değişiminin gruplar arası karşılaştırması

Sol putamen tohum bölgesinin (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) tDAU sonrasında bağlantısallığının gruplar arası (sol MTLE-SKG) tDAU sonrası ile öncesi karşılaştırması sonucunda sol santral operküler korteks ve sol Heschl's girusa karşılık gelen bir küme ile değiştiği gözlenmiştir (Tepe koordinatı: $x = -54$, $y = -4$, $z = 4$) (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Renk sütunu t değerini göstermektedir. Hastalarda tDAU öncesine göre artmış, kontrolde ise azalmış değerler görülmektedir. Yandaki çubuk grafik, bu küme için, hasta ve kontrol gruplarında tDAU sonrasındaki ortalama bağlantısallık değerlerinin öncesindeki değerlere göre farkını göstermektedir.



Şekil 4-23 Sol orbitofrontal korteksin tDAU sonrasında işlevsel bağlantısallık değişiminin gruplar arası karşılaştırması

Sol orbitofrontal korteks tohum bölgesinin (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) tDAU sonrasında bağlantısallığının gruplar arası (sol MTLE-SKG) tDAU sonrası ile öncesi karşılaştırması sonucunda sağ lateral oksipital kortekse (%2) ve sağ superior parietal kortekse (%6) karşılık gelen bir küme ile değiştiği gözlenmiştir (Tepe koordinatı: x = 22, y = -58, z = 60). (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior). Hastalarda tDAU öncesine göre azalmış, kontrolde ise artmış değerler görülmektedir Renk sütunu t değerini göstermektedir.Yandaki çubuk grafik, bu küme için, hasta ve kontrol gruplarında tDAU sonrasındaki ortalama bağlantısallık değerlerinin öncesindeki değerlere göre farkını göstermektedir.

4.2.2.4. Kontrol Grubunda Art arda Uygulanan tDAU Sonrasında İşlevsel Bağlantısallık Ağlarının Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol grubuna 3 gün art arda uygulanan katodal tDAU oturumunun dinlenme durumu bağlantısallığı üzerindeki etkisi tDAU öncesi, tDAU'nun hemen sonrası (1.tDAU uygulamasından sonra) ve 3. tDAU'nin ortalama 1 hafta sonrasında (7 ± 2) ölçülmüştür. fMRG ölçümleri CONN ortamında tekrarlı varyans analizi (RM-ANOVA) yapılarak analiz edilmiştir. Bağlantısallık değerleri şekil 4-23, 4-24 ve 4-25'teki çubuk grafikte pre-post-post2 olarak gösterilmiştir. Farklılığın hangi zaman koşulları arasında olduğuna bakmak için yapılan çoklu karşılaştırma (post-hoc) analizi SPSS ortamında, her bir katılımcının 3 farklı fMRG ölçümlerine ait beta değerleri karşılaştırılarak yapılmıştır. Karşılaştırma sonuçları tablo 4-6, 4-7 ve 4-8'de tDAU öncesi (pre), tDAU sonrası (post) ve tDAU'da 1 hafta sonrası (post-2) şeklinde gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuçlara göre:

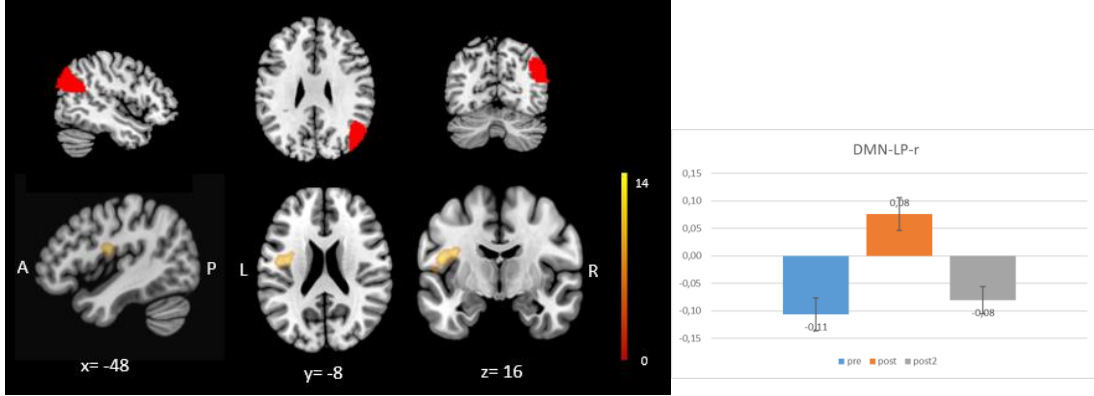
- 1- tDAU sonrasında tohum bölgesi DMN sağ lateral parietal bileşeni ile sol santral operküler korteks arasındaki bağlantısallık artmıştır. Fakat bu pozitif bağlantısallık 3.fMRG ölçümünde (post-2) korunamamıştır.
- 2- tDAU sonrasında tohum bölgesi dikkat çekerlik ağı anterior singulat bileşeni ile sol orta temporal girus arasındaki bağlantısallık azalmıştır. Bu negatif bağlantısallık 3.fMRG ölçümünde (post-2) korunamamıştır.
- 3- tDAU sonrasında sol anterior talamus tohum bölgesi ile sol orta temporal girus (posterior kısmı) arasındaki bağlantısallık azalmıştır. Bu negatif bağlantısallık 3. fMRG ölçümünden (post-2) sonra da korunmuştur.

İstatistiksel olarak anlamlı bölgelerle ilgili detaylı bilgi tablo 4-5'te gösterilmektedir.

Tablo 4-5 Kontrol grubuna uygulanan tekrarlı ölçüm ANOVA sonucuna göre bağlantısallığı değişen bölgeler

Tohum	Hedef alan MNI tepe koordinatları (x,y,z)	Voksel Sayısı	p-FWE
DMN sağ lateral parietal bileşeni	Sol santral operküler korteks (-48, -8, 16)	125	0.000887
SN-anterior singulat-	Sol orta temporal girus (-68 ,14, -18)	355	0.000016
Sol anterior talamus	Sol orta temporal girus, posterior (-60 -16 -16)	165	0.000953

Ps: (küme oluşturma eşiği düzeltilmemiş $p < 0,001$, küme seviyesinde FWE düzeltilmiş $p < 0,001$, 100 voksel eşik olarak belirlenmiştir).L:sol R:sağ



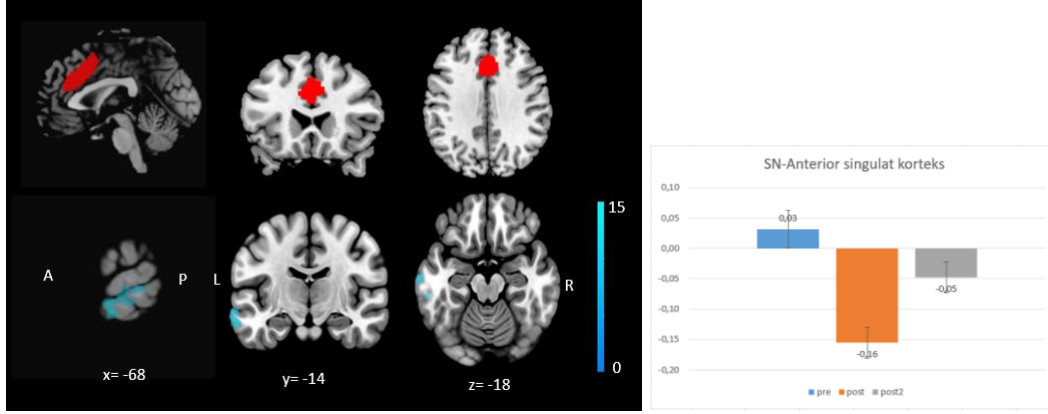
Şekil 4-24 DMN sağ lateral parietal bileşeninin koşullar arası işlevsel bağlantısallık değişimi

tDAU sonrasında DMN sağ lateral parietal tohumunun (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) zamana bağlı değişen bağlantısallık değerleri çubuk grafikte gösterilmiştir (pre:tDAU öncesi, post : 1.tDAU’nun hemen sonrası, post2: 3. tDAU’nun yaklaşık 1 hafta (7 ± 2 gün) sonrası). Bağlantısallığın değiştiği bölge sol santral operküler kortekse karşılık gelmektedir. Resmin yanındaki renk sütunu F değerini göstermektedir (Tepe koordinatları: $x = -48$, $y = -8$, $z = 16$) (L:sol R:sağ A: anterior P:posterior).

Bağlantısallık değişiminin hangi koşula bağlı bulunduğu tablo 4-6’da sarı ile gösterilmiştir. tDCS’nin akut etkisinin anlamlı olduğunu, uzun süreli etkisinin ise anlamlı bir değere ulaşamadığı görülmektedir.

Tablo 4-6- Olağan Durum Ağrı Sağ (R) Lateral parietal bileşeni post-hoc sonuçları

	Ortalama farkı	Standart hata	Anlamlılık değeri
*Pre-tDAU-post1-tDAU	-0,186	0,028	<0,001
Pre-tDAU- post2-tDAU	-0,04	0,043	1
Post2-tDAU-post1-tDAU	-0,146	0,033	0,002



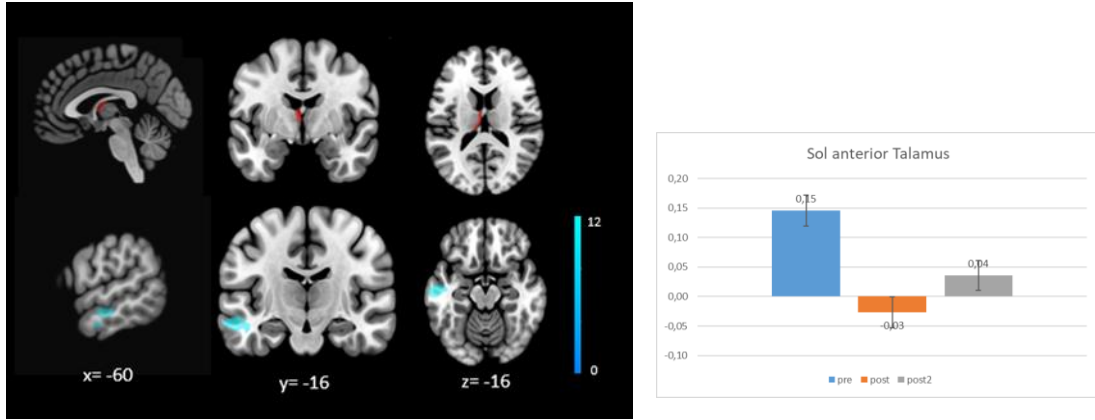
Şekil 4-25 Dikkat çekerlik ağı-anterior singulat korteks bileşeninin koşullar arası işlevsel bağlantısallık değişimi

SN anterior singulat tohum bölgesinin (üste kırmızı ile gösterilmiştir) zamana bağlı değişen bağlantısallık değerleri çubuk grafikte gösterilmiştir (pre:tDAU öncesi, post: 1.tDAU hemen sonrası, post2: 3. tDAU'nin yaklaşık 1 hafta (7±2) sonrası). Bağlantısallığın değiştiği bölge sol orta temporal girus-posterior kısma karşılık gelmektedir (MNI tepe koordinatları: x = -68, y = -14, z = -18). Yandaki renk sütunu F değerini göstermektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior)

Bağlantısallık değişiminin hangi koşula bağlı bulunduğu tablo 4-7'de sarı vurgu ile gösterilmiştir. tDCS'nin akut etkisinin anlamlı olduğu görülmektedir.

Tablo 4-7 Dikkat çekerlik ağı anterior singulat bileşeni post-hoc sonuçları

	Ortalama farkı (I-J)	Standart hata	Anlamlılık değeri
*Pre-tDAU-post1-tDAU	0,187	0,031	<0,001
Pre-tDAU-post2-tDAU	0,079	0,033	0,089
Post2-tDAU-post1-tDAU	0,107	0,24	0,001



Şekil 4-26 Sol anterior talamusun koşullar arası işlevsel bağlantısallık değişimi

Sol anterior talamus tohumunun (üstte kırmızı ile gösterilmiştir) zamana bağlı bağlantısallık değişimi çubuk grafikte verilmiştir (pre:tDAU öncesi, post : 1.tDAU hemen sonrası, post2: 3. tDAU'nin yaklaşık 1 hafta (7 ± 2) sonrası). Bağlantısallığın değiştiği bölge sol orta temporal girus-posterior kısma karşılık gelmektedir (MNI tepe koordinatları: $x = -60$, $y = -16$, $z = -16$). Yandaki renk sütunu F değerini göstermektedir (L:sol R:sağ A: anterior P: posterior).



Bağlantısallık değişiminin hangi koşula bağlı bulunduğu tablo 4-8'de sarı ile gösterilmiştir. tDCS'nin hem akut etkisinin hem de uzun süreli etkisinin anlamlı olduğu görülmektedir.

Tablo 4-8 Sol anterior talamus post-hoc sonuçları

	Ortalama farkı (I-J)	Standart hata	Anlamlılık değeri
Pre-tDAU- post1-tDAU	0,173	0,023	<0,001
Pre-tDAU- post2-tDAU	0,110	0,001	0,001
Post2-tDAU-post1-tDAU	0,063	0,025	0,074

5. TARTIŞMA

5.1. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı Öncesi Hasta ve Kontrol Grubu Bağlantısallık Karşılaştırması

Bu çalışmada sol MTLE hastaları ve kontrol grubu arasında herhangi bir nöromodülatör girişim yapılmadan önce, entrensek bağlantısallık ağlarının, MTLE’de rol alan önemli temporal yapıların ve nöbette rol oynadığı düşünülen putamenin çeşitli alanlarla bağlantısallıkları farklılaşmaktadır. tDAU uygulanmadan önce beynin süregiden temel aktivitesinde gözlenen bu farklar, nöronal ağlarda sol MTLE hastalarına özgü değişimleri göstermesi açısından önemlidir. Bu nedenle, bu bölümde katılımcıların ilk fMRG kayıtlarında gözlenen bu farklar ele alınacaktır. Çalışmamızda sol MTLE hastalarında entrensek bağlantısallık ağlarından, dikkat çekerlik ağı (SN) ve sensorimotor ağı (SMN) bazı düğümlerinin bağlantısallıklarında sağlıklı gruba göre azalma, yine SN’nin ve olağan durum ağının (DMN) bazı düğümlerinin bağlantısallıklarında ise artış gözlenmiştir. Bunlara ek olarak, sol hipokampüsün aynı tarafta temporal ve frontal alanlarla bağlantısallığında ve sol amigdalanın prekuneus ve posterior singulat korteksle bağlantısallığında azalma saptanmıştır. Ayrıca, bilateral putamenin temporal ve parietal korteksle olan bağlantısallıklarında azalma, sağ putamenin sol temporal kortekste bir bölge ile bağlantısallığında ise artış saptanmıştır. Son olarak, sağ ve sol lateral görme alanlarının prekuneus ile bağlantısallığı da sol MTLE olgularında kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur.

MTLE’de etkilenen hemisferdeki tohum bölgelerinin azalan ve artan bağlantısallıkları daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Macotta ve ark. 2013, Zeng ve ark. 2013, Bettus ve ark. 2009; 2010, Pressl ve ark. 2019). Aşağıdaki bölümlerde tüm tohum bölgelerinde gözlediğimiz bağlantısallık değişimleri ele alınacak ve bu literatür bilgileriyle karşılaştırılacaktır. Bu amaçla, öncelikle entrensek bağlantısallık ağlarından kognitif işlevlerle ilintili olan ikisi, SN ve DMN ele alınacak, bunun ardından sensorimotor ve görsel ağ bağlantısallıklarındaki farklar incelenecek, daha sonra temporal lob yapılarından hipokampus ve amigdalanın ve son olarak da putamenin bağlantısallık değişimleri tartışılacaktır.

5.1.1. Dikkat çekerlik ağı bağlantısallığındaki değişimler

Sağlıklılarla karşılaştırıldığında sol MTLE olgularında dikkat çekerlik ağının sol anterior insula düğümünün çevresindeki insular korteks alanları ve santral operküler alanla bağlantısallığı azalmış, buna karşın sol orta ve inferior temporal korteksle bağlantısallığı ise artmıştır. Sağ anterior insula düğümünün ise yine sol orta ve inferior temporal korteksle olan bağlantısallığında artış, buna karşın sol serebellumun 6. lobülü ile bağlantısallığında azalma saptanmıştır.

Literatürde, SN fonksiyonel bağlantısallığının absans epilepsili ve sol MTLE’li hastalarda kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir (Luo ve ark. 2014, Burianova ve ark. 2017, Li ve ark. 2009, 2017). Çocukluk çağı absans epilepsili hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada SN’nin sağ anterior insula düğümünde, sağ anterior temporoparietal kavşak ve bilateral dorsolateral prefrontal korteks bağlantısallığının azaldığı bildirilmiştir (Luo ve ark. 2014). Buna ek olarak dinlenim durumu ve interiktal diken öncesi bağlantısallığın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise interiktal diken başlangıcında MTLE hastalarında bilateral anterior insulanın dorsal anterior singulat korteks ile olan bağlantısallığında azalma görülmektedir; diken dalga oluştuğunda ise SN aktivitesi gözlenememiştir (Burianova ve ark. 2017). Araştırmacılar, SN içindeki azalmış senkronizasyonun epileptiform aktivitenin oluşmasında rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda sol MTLE olgularında önceki araştırmaların bulgularını destekler nitelikte sol anterior insulanın çevresindeki insular korteks alanları ve santral operküler alanla bağlantısallığında azalma görülmektedir. Sol anterior insula ve bağlantısallığının sol MTLE’lilerde azaldığı anterior insula, insular/opercular alan, singulo-operculum ağ (CON) bileşenlerini oluşturmaktadır. Dosenbach ve arkadaşları (2007) tarafından tanımlanan CON kendi içinde ve diğer ağlarla olan işlevsel bağlantısallığıyla inhibitör kontrolü sağlamaktadır ve SN yerine kullanılmaktadır. Çalışmamızda sol MTLE’lilerde anterior insulanın insular operküler alanla azalan işlevsel bağlantısallığı, CON’un kendi içinde bağlantısallığının azalması ile nöbet oluşumunu kolaylaştıran bir mekanizmanın aktif olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, mevcut çalışmamızda, hem sol hem de sağ anterior insulanın sol orta temporal girus ve inferior temporal girusla bağlantısallığı artmıştır. Hem sağ hem de sol MTLE’lilerde insula ve temporal yapılarda artmış perfüzyon daha önce bildirilmiştir (Hogan ve ark. 2006). Maccotta ve arkadaşları (2013) ise epileptik odağın olduğu temporal lobda insula ile komşu kortikal ve subkortikal yapılar, spesifik olarak da bizim

bulgularımıza benzer şekilde orta ve inferior temporal korteks arasında bağlantısallığın arttığını göstermişlerdir ve bu artan bağlantısallığın nöbet yayılımında etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bizim bulgularımızdaki temel fark, temporal korteksle artmış bağlantısallığın sadece odakla aynı taraftaki insula ile sınırlı olmaması, sağ insulanın da aynı şekilde sol temporal korteksle bağlantısallığının artmış olmasıdır. Çalışmamızda, sol MTLE olgularında, sağ insula ile sol temporal korteks arasındaki bağlantısallık artışının varlığı, bu hiperkonektivitenin doğrudan nöbet yayılım paterniyle ilişkili olamayacağını düşündürmektedir.

Bu çalışmada SN'in sağ anterior insula bileşeninin sol serebellumun 6. lobülü ile bağlantısallığının sol MTLE grubunda azaldığı görülmektedir. Serebellumun sol 6. lobülü ventral dikkat ağı (VAN) ile işlevsel bağlantısallık göstermektedir. SN'e dahil olan anterior insula bileşeni aynı zamanda ventral dikkat ağının bir bileşenidir (Stoodley, 2014). Sağlıklı kontrollerde serebellumun sol 6. lobülü ile sağ anterior insula işlevsel bağlantısallığının sol MTLE'lilerde görülmemesi, sağa lokalize VAN ile ilişkili bozukluğa işaret etmekte ve hastaların günlük yaşamlarında görülen dikkatle ilişkili bozukluklara bir dayanak oluşturmaktadır. Dikkatle ağında bozulmalar daha önce çocukluk çağı absans epilepsisinde gösterilmiştir. Anterior insula/frontal operculum ile medial frontal korteks işlevsel bağlantısallığı azalmıştır (Killory ve ark. 2011). SN'in sağ rostral prefrontal korteks bileşeninin sağ orbitofrontal korteksle olan bağlantısallığının sol MTLE'lilerde azalmasını da yine dikkate lokalize olan bir bozukluğun göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Ventral frontal korteks VAN'ın anterior merkezini oluşturmaktadır, dorsal ve ventral dikkat sistemleri arasındaki etkileşim frontal kontrolle sağlanmaktadır (Fox ve ark. 2006). Sağlıklılarda krus II , lobül VIIb ve lobül VIII yürütücü kontrol ağına ve dikkat çekerlik ağına kortikal bölgelerle olan bağlantısıyla katkıda bulunmaktadır (Habas ve ark., 2009; Sang ve ark., 2012). Krienen ve Buckner (2009) sol lobul VIIb ile sağ DLPFC arasında, sol krus II ve lobul VIIb ile sağ anterior prefrontal korteks arasında işlevsel bağlantısallığın olduğunu göstermişlerdir. Brissenden ve arkadaşları (2016) serebellar lobüller VIIb/VIIIa'nın DAN'ın içsel ağ dinamiklerinde aktif fonksiyonel bir rol oynadığını göstermektedir. Çalışmamızda SN'in sağ rostral prefrontal korteks bileşeni ile serebellumun sol krus II, lobul VIIb ve lobul VIII bileşenleri arasındaki bağlantısallığının azalması serebellumun kognitif ağlara katkısının azaldığını göstermektedir. Dinlenim durumunda korteksle işlevsel bağlantısallık gösteren

serebellar bölgeler görev sırasında ortaya çıkan serebellar aktivasyonun da ön habercisidir.

Serebellum nöbetle doğrudan ilişkili bir alan olmasa da nöbet ağı içerisine dahil edilmektedir. İktal dönemde serebellum aktivitesinin artışının nöbet kontrolü ile ilgili inhibitör bir etkiye sahip olduğunu gösteren elektriksel uyarım çalışmaları bulunmaktadır (Streng ve Krook-Magnuson 2020). Serebellar hücrelerin talamokortikal devreye gönderdikleri inhibitör çıktılar sayesinde nöbet sırasında artan serebellum aktivitesinin nöbet kontrolünü sağladığı düşünülmektedir (Zhong ve ark. 2018). İnteriktal dönemde azalan serebellum aktivitesi nöbeti kolaylaştıran bir etkiye sahip olabilir. Sağ TLE'lilerde sol anterior insulanın sağ lateral serebellum ile olan bağlantısalılığı azalmaktadır (Pittau ve ark., 2012). Bu çerçevede, bulgumuz MTLE'de interiktal dönemde serebellumun SN'e katkısının azalmasını yansıtmaktadır.

Özetle, SN'in entrensek bağlantısalılığının azalması ve her iki taraftaki anterior insulanın odağın yer aldığı temporal korteksle bağlantısalılığının artışının MTLE'de dikkat çekerlik ağının bütünsel olarak ve düşünülenenden daha karmaşık bir rol oynadığını düşündürmektedir.

5.1.2. Sensorimotor Ağ Bağlantısalılığındaki Değişimler

Çalışmamızda SMN'nin sol lateral düğümünün sol insular korteks ve sol santral operküler alan ile görülen pozitif işlevsel bağlantısalılığının kuvveti sol MTLE'lilerde SKG ile karşılaştırıldığında azalmaktadır. Sağlıklılarda posterior insula sensorimotor alanlarla bağlantısalılık göstermektedir (Uddin ve ark. 2017). Bizim çalışmamızda sensorimotor ağın, CON bileşenleri insular/operküler korteks ile bağlantısalılık kuvvetinin azalması, sol MTLE'lilerde sensorimotor ağın kognitif kontrolünün sağlanamadığını göstermektedir.

Temporal lob epilepsisinde algısal ve motor alanlarda işlevsel bağlantısalılığın azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Haneef ve ark., 2014). İlk olarak Zhang ve arkadaşları (2009) bilateral temporal lob epilepsililerle sağlıklı kontrollerin işlevsel bağlantısalılığını karşılaştırdıkları çalışmalarında TLE'lilerde interiktal dönemde SMN'nin kendi içindeki bağlantısalılığının sağlıklılara göre azaldığını ve epilepsi süresi arttıkça bu azalmanın daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Sensorimotor ağın işlevsel bağlantısalılığında görülen azalma ile top-down (yukarıdan aşağı) kontrolünde

ortaya çıkan bozukluklar nöbet sırasında kontrlateral tarafta ortaya çıkan istemsiz distonik kasılmaların nedeni olarak gösterilmektedir (Battistella ve Simonyan 2019)

De Campos ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında sağ ve sol MTLE'lilerde entrensek ağ bağlantısalılığı karşılaştırması yapılmış ve sol MTLE'lilerde SMN'nin posterior DMN bileşenleri (posterior singulat ve prekuneus) ile arasında interiktal bağlantısalılık artışının kompensatuar bir mekanizmanın sonucu olduğu tartışılmıştır. Bizim çalışmamızda farklı olarak SMN'nin kognitif kontrole ilişkin bir ağ olan CON bileşenleri ile işlevsel bağlantısalılığı azalmaktadır.

5.1.3. Olağan Durum Ağı Bağlantısalılığındaki Değişimler

Bu çalışmada sağlıklılarla karşılaştırıldığında sol MTLE'lilerde DMN'nin PCC bileşeni ile sol inferior lateral oksipital korteks (LOC) arasında pozitif bağlantısalılık saptanmıştır. LOC absans nöbet başlangıcının 8-14 saniye öncesinde işlevsel bağlantısalılığı artan alanlar arasındadır (Bai ve ark. 2010). Çalışmamızda dinlenim durumunda sağlıklılarda DMN ve sol inferior LOC arasında pozitif bir bağlantısalılık görülmezken sol MTLE'lilerde DMN'nin sol i. LOC ile işlevsel bağlantısalılığının interiktal artışının nöbeti kolaylaştırıcı bir mekanizmayı desteklediğini düşündürmektedir. Luo ve arkadaşları (2011) artan kortikal bağlantının epilepside beyindeki kronik, anormal, fonksiyonel entegrasyonu yansıtabileceğini öne sürdüler.

MTLE'lilerle yapılan çalışmalar DMN'nin temel aktivitesinin sağlıklılarla karşılaştırıldığında kendi içinde azaldığını göstermektedir (Zhang ve ark. 2010). İnteriktal dönemde TLE'lilerde epileptik odağın olduğu tarafta DMN'nin temel aktivitesi azalmaktadır, IED başlangıcı ve sırasında ise artmaktadır (Lopes ve ark. 2014). Eş zamanlı EEG-fMRG çalışmasında sol TLE'li hastalarda sol IED sonrasında DMN'nin PCC bileşeninin DMN'nin diğer bileşenleriyle, sol hipokampus tohumunun bilateral mesial oksipital lob ile işlevsel bağlantısalılığı azalmaktadır ve bu azalma sol TLE'deki epileptik aktiviteyle ilişkilidir (Tong ve ark. 2019). Fokal epilepsililerde yapılan bir çalışmada, nöbet kontrolü sağlanan hastalarla karşılaştırıldığında nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda dinlenim durumunda DMN ile primer görsel korteks arasındaki işlevsel bağlantısalılıkta antikorelasyon gösterilmiştir (Hu ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda ise sol MTLE'lilerde DMN'nin PCC bileşeni lateral oksipital korteksle pozitif işlevsel bağlantısalılık göstermektedir. Bu bulgu nöbet oluşum mekanizmasının

temporal lob alanlarındakideğişimlerle sınırlı olmayıp çok daha karmaşık bir mekanizmanın sonucunda oluştuğunu göstermektedir.

5.1.4. Görsel Ağ Bağlantısallığındaki Değişimler

Sol MTLE'lilerde sağ ve sol lateral görsel ağın, DMN bileşeni prekuneus ile olan bağlantısallığının sağlıklılarla karşılaştırıldığında arttığını bulguladık. Bu bulgu yukarıda tartıştığımız DMN'nin PCC bileşeninin sol lateral oksipital korteks ile artan bağlantısallığıyla birlikte değerlendirildiğinde, sol MTLE'lilerde DMN ile görsel ağ arasında karşılıklı işlevsel entegrasyon olduğunu göstermektedir. Fokal epilepsililerde gerçekleştirilen işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarında görsel ağdaki bağlantısallık değişimi daha önce de gösterilmiştir. Zhang ve arkadaşları (2009) TLE'de dinlenim durumunda interiktal bilateral primer görsel korteks işlevsel bağlantısallığının kendi içinde arttığını göstermiştir. Parsiyel sekonder jeneralize epilepsili hasta grubunda yapılan bir takip çalışmasında, nöbetleri kontrol altına alınamayan grupta, nöbetleri kontrol altına alınmış hastalar ve sağlıklı kontrollere kıyasla, bilateral oksipital lobda, özellikle kuneus ve lingual girus ile işlevsel bağlantısallıkta artış gözlenmiştir. Görsel ağ bağlantısallığındaki artışın ilaca dirençli epilepsi ile tedaviden fayda gören epilepsi hastalarını ayırt etmede bir biyobelirteç görevi gördüğü düşünülmektedir (Hu Y ve ark., 2015). Luo ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında sağlıklılarla karşılaştırıldığında TLE'lilerde incelenen sekiz farklı dinlenim durumu ağı içerisinde sadece görsel ağda işlevsel bağlantısallık artışı görülmüş ve görsel ağ içerisinde lingual gyrus ve bilateral oksipital loblar ile kuneus arasındaki işlevsel bağlantısallığın arttığı bulgulanmıştır. Çalışmamızda sağ ve sol lateral görsel ağın prekuneusla bağlantısallığının artmış olması literatürdeki epilepsi çalışmalarıyla uyumlu görünmektedir. Eş zamanlı EEG-fMRG çalışmasında oksipital korteks aktivasyonunda artışın absans nöbetle ve jeneralize nöbet dalgasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Jeneralize nöbet dalgasının başında oksipital aktivasyonun öncül olduğu gösterilmiştir (Bai ve ark. 2010). Jeneralize epilepsililerde posterior singulat/prekuneus deaktivasyonunun bilinç kaybını belirleyen çok önemli bir fenomen olduğunu göstermektedir (Gotman ve ark. 2005). Bu iki ağın (görsel ağ - DMN) antikorelasyonunun nöbet mekanizmasıyla ilgili olabileceği düşüncesini destekleyen çalışmalar mevcuttur. Voksel bazında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında absans nöbetleri olan epilepsililerde görsel ağ aktivitesi azalmakta, posterior DMN aktivitesi artmaktadır (Li ve ark. 2017). Bu iki ağın işlevsel etkileşimiyle ilgili bilgi vermemektedir.

Bizin çalışmamızda görsel ağ ve posterior DMN bileşeni olan prekuneus pozitif işlevsel entegrasyon göstermektedir. Görsel sistem, merkezi sinir sistemindeki bilgilerin ana girdi erişimi olarak kabul edilir ve diğer kortikal alanlardan buraya veri girişi sağlanır. Dolayısıyla görsel ağın diğer ağlarla olan bağlantısı bilince katkıda bulunmaktadır. İdyopatik jeneralize epilepsililerde görsel ağ ve SN arasındaki bağlantısallığın azalması, nöbetler sırasındaki bilinç kaybı ve merkezi sinir sistemine veri girişi yetersizliğiyle açıklanmaktadır (Li, 2017).

5.1.5. Temporal Lob ve Striatum Bağlantısallığındaki Değişimler

Mezilyal temporal lob hipokampüs, amigdala ve parahipokampal bölgeden oluşmaktadır. Ekstratemporal lobda yer alan putamen ise sensorimotor alanlardan girdi alan ve iktal dönemde nöbetlerde rol oynadığı belirlenen bir bölgedir. Tohum bölgesi olarak belirlenen ve epilepsi patofizyolojisinde önemli yeri olan bu alanların bağlantısallığı sağlıklılarla karşılaştırıldığında MTLE olgularında bozulmaktadır. (Guye ve ark. 2005, Rektor ve ark. 2012).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hipokampüs, amigdala ve putamen tohum bölgelerinde sağlıklılarla karşılaştırıldığında sol MTLE’lilerde bağlantısallık değişimleri görülmektedir. Temporal alanlardaki değişimler ayrı başlıklar halinde aşağıda tartışılmıştır.

5.1.5.1. Hipokampüs Tohumu

Çalışmamızda sağlıklılarda sol hipokampüs tohumu sol frontal kutup ve sol superior frontal girus ile pozitif işlevsel bağlantısallık gösterirken sol MTLE’lilerde negatif işlevsel bağlantısallık yönünde bir değişim görülmektedir. Sağlıklılarda sol hipokampüs tohumunun sağ orta temporal girusla pozitif işlevsel bağlantısallığının ise sol MTLE’lilerde görülmediğini bulguladık.

MTLE’lilerde hipokampüs sklerozu hastalığının patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. TLE’lilerde medial temporal lob yapılarının komşu neokortikal temporal alanlarla ve ekstratemporal lobdaki alanlarla işlevsel bağlantısallığının azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Macotta ve ark. 2013, Küçükboyacı ve ark. 2013). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Küçükboyacı ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında sağlıklılarla karşılaştırıldığında sol TLE hastalarında sol hipokampüsün sol superior

frontal girusu içine alan DMN aktivitesine katkıda bulunan komşu bölgelerle işlevsel bağlantısalılığı azalmaktadır.

Sağ ve sol MTLE’lilerde ipsilateral hipokampus, azalan işlevsel bağlantısalılığın merkezi bir bileşeni gibi hareket etmektedir (de Campos ve ark. 2016). Sağ MTLE’lilere kıyasla sol MTLE’de hipokampus bağlantısalılığındaki azalmanın daha belirgin olduğunu gösterilmiştir (Küçükboyacı ve ark. 2013). Azalan işlevsel bağlantısalılık nöbetlerden kaynaklanan yapısal dejenerasyonla ilişkilendirilmektedir (Liao ve ark. 2011).

Bizim bulgumuz da literatürde gözlenen MTLE’lilerde görülen hipokampal bağlantısalılık değişimi bulgularını desteklemektedir.

5.1.5.2. Amigdala Tohumu

Bu çalışmada dinlenim durumunda sağlıklı kontrol grubunda sol amigdala tohumu posterior singulat korteks ve prekuneus ile pozitif işlevsel bağlantısalılık gösterirken sol MTLE’lilerde pozitif bağlantısalılık görülmemekte, sağlıklılara kıyasla azalmış bir bağlantısalılık görülmektedir. Bulgumuz sol MTLE’de sol amigdalanın DMN yapılarıyla işlevsel bağlantısalılığının azaldığını gösteren çalışmaları desteklemektedir (Pittau ve ark 2012). Meziyal temporal lob yapılarıyla PCC ve prekuneus arasında azalan bağlantısalılık yapısal dejenerasyon ve azalmış bağlantı yoğunluğu ile ilişkilendirilmektedir (Liao ve ark. 2011).

Nöbetin yayılımında etkili olduğu düşünülen amigdala nöbet sırasında ortaya çıkan korku ve anksiyeteye birlikte diğer emosyonel auralardan sorumlu bir yapı olarak kabul edilmektedir (Jasper 1964, Wieser 2004). Sol TLE’lilerde amigdala nöbet odağının ipsilateralinde yapısal atrofiye uğramaktadır (Bernasconi ve ark. 2003). Temporal lob nöbetlerinde amigdala ve hipokampus nöbetlerin sürdürülmesinde birlikte majör bir rol oynamaktadır (Wieser 1988). Amigdala ve hipokampusün birlikte benzer bölgelerle işlevsel bağlantısalılık değişimi ile nöbet oluşumunun merkezi bileşenleri olarak gösterilmektedir (Pittau ve ark. 2012). DMN’nin özellikle prekuneus bağlantısalılığındaki değişimler ise bilinç kaybından sorumlu tutulmaktadır (Luo ve ark. 2011). Sağlıklılarda görülen DMN – amigdala pozitif işlevsel bağlantısalılığının sol MTLE’lilerde azalması nöbetle ilgili bir patolojiden kaynaklanabileceği gibi amigdalanın emosyonel değerini düşündüğümüzde epilepsiye komorbid duygu durumu değişikliklerinin altındaki nörofizyolojik mekanizmayla ilişkili olabilir.

5.1.5.3. Putamen Tohumu

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunda sağ putamen sağ presantral girus ve sol postsantral girus, sol supramarjinal girus, sol santral ve parietal operküler korteksi de içine alan geniş bir bölge ile pozitif işlevsel bağlantısallık gösterirken sol MTLE'lilerde bu bağlantısallık görülmemektedir. Buna karşılık sağ putamen ile sol inferior temporal girus sol MTLE'lilerde pozitif işlevsel bağlantısallık gösterirken, sağlıklılarda negatif işlevsel bağlantısallık gözlenmektedir. Sol putamenin ise sağ temporal girusla sağlıklılarda gözlenen pozitif işlevsel bağlantısallığı MTLE'lilerde negatif bağlantısallık yönündedir.

Putamenin de dahil olduğu bazal ganglia çekirdekleri motor hareket seçimi, motor hareketin hazırlanması ve yürütülmesi dahil olmak üzere motor davranışla ilgili çeşitli işlevlerde rol oynamaktadır. Limbik, somatomotor ve asosiyatif kortekslerle bağlantı içerisindedir (Gerardin ve ark. 2004). Ayrıca epileptik nöbetin yayılımında ve düzenlenmesinde bazal ganglia önemli bir rol oynamaktadır (Norden ve Blumenfeld, 2002). SPECT çalışması TLE'lilerde iktal dönemde putamen aktivitesinin arttığını interiktal dönemde ise putamen aktivasyonunun azaldığını göstermektedir (Tae ve ark. 2005, Sequeira ve ark. 2013). İktal dönemde görülen yanıt motor semptomlarla ilişkilendirilmektedir. Putamen aktivasyonu nöbet sırasında görülen distonik postürle ilişkili bulunmaktadır. Distoni hemen her zaman nöbet odağının kontrlateralinde ortaya çıkmaktadır (Dupont ve ark. 1999). Semiyolojilerine göre ayrılan temporal lob epilepsililerde nöbet sırasında distoni görülen hastalarda iktal SPECT'te distoninin kontrlateralinde bazal gangliada artmış serebral kan akımı gözlenirken, interiktal dönemde PET kaydında nöbet odağının ipsilateralindeki bazal gangliada hipometabolizma görülmektedir (Shin ve ark. 2002).

Putamen sol MTLE'yi sağ MTLE'den ayıran bir patoloji göstermektedir. Asimetrik bağlantısallık değişimleri sol MTLE'lilerde görülürken sağ MTLE'lilerde bu değişimlere daha az rastlanmaktadır. Sol TLE'de hem sağ hem de sol frontostriatal bağlantıda nöronal yoğunluk değişimleri görülürken, sağ TLE'de sadece sağ frontostriatal devrede değişim görülmektedir (Reyes ve ark. 2017).

İşlevsel bağlantısallık çalışmalarında putamenin kortikal alanlarla bağlantısallığı olduğu görülmektedir. Putamenin dahil olduğu dorsal striatum kortikal motor alanlarla bağlantısallık göstermekte, korteksten uyarıcı girdiler almakta ve kortekse bilgi

sağlamaktadır (Graybiel, 2005). Sol ve sağ putamen sağlıklılarda dinlenim durumunda DMN ile antikorele iken, temporal ve ekstra temporal lob epilepsili hastalarda DMN bileşenleriyle pozitif korelasyon göstermektedir. Sağlıklılarda sol ve sağ putamenin hem sol hem de sağ sensorimotor korteksle olan pozitif işlevsel bağlantısalılığı ise temporal lob epilepsili hastalarda azalmaktadır (Rektor ve ark. 2013).

Putamenin sağlıklılarda dinlenim durumunda görülen kortikal bağlantısalılığının sol MTLE’de bozulmuş olması interiktal epileptik deşarjların yapısal bir dejenerasyona neden olmasıyla ilgili olabilir. İktal dönemde nöbet aktivitesinde yer aldığı söylenen putamenin interiktal dönemde bağlantısalılığının azalması nöbetle ilişkili bir patolojiyi düşündürmektedir.

Sol MTLE’lilerde sağlıklılara kıyasla sol putamenin sağ temporal girusla pozitif işlevsel bağlantısalılık göstermesi ise interiktal epileptik deşarjlara yönelik inhibitör bir mekanizma olabilir. Putamenin inhibitör etkisinin artması yayılımı önleyen bir telafi mekanizması olabilir. Putamenin karşı hemisfer üzerinde artan inhibitör etkisini gösterebilmek için fMRI ile eş zamanlı EEG kaydı gelecek çalışmalarca incelenebilir.

MTLE-HS hipokampal yapılardan kaynaklanan fokal nöbetlerle karakterizedir ve amigdala, hipokampal skleroz ve parahipokampal girusta yapısal değişikliklere rastlanmaktadır. İşlevsel görüntüleme çalışmalarıyla beraber lezyonun hipokampüsle sınırlı olmadığı ve hipokampal dejenerasyonla ipsilateralde amigdala, olfaktor korteks gibi komşu yapılara, kontrlateralde ise temporal lob ve temporal lobun dışında yer alan frontal lob, singulat girus, oksipital lob gibi bölgelere yayıldığı görülmektedir (Bonilha ve ark. 2010). Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular da nöbetlere bağlı görülen değişikliğin temporal lob yapılarıyla sınırlı olmadığını desteklemektedir. Sol MTLE’lilerde interhemisferik ve intrahemisferik bölgelerde görülen işlevsel bağlantısalılık değişimleri nöbetlere karmaşık bir mekanizmanın neden olduğunu göstermektedir.

5.2. Transkranyal Doğru Akım Uyarımının Temel Etkisi

Bu çalışmada sol temporal kortekse uygulanan katodal tDAU’nun hasta ve kontrol grubunda dinlenim durumu işlevsel bağlantısalılığı üzerindeki temel etkisi DMN’nin MPFC bileşeni, DMN’nin sağ lateral parietal bileşeni ve sağ parahipokampal girus tohum bölgelerinde gözlemlendi. Sol temporal kortekse uygulanan katodal tDAU sonrasında hasta ve kontrol grubunda: 1- DMN’nin MPFC bileşeninin sol superior frontal girus ile olan

negatif bağlantısallığı pozitif bağlantısallık yönünde değişim göstermiştir. 2-DMN sağ lateral parietal bileşeninin sol superior frontal girus ve bilateral suplemer alanla olan negatif bağlantısallığının kuvveti azalmıştır. 3- Sağ posterior parahipokampus ile medial frontal korteks arasında varolan pozitif bağlantısallığın kuvveti katodal tDAU sonrasında azalmaktadır.

İlk olarak DMN'nin MPFC ve sağ lateral parietal bileşeni üzerindeki tDAU etkisini literatürdeki çalışmalara bakarak değerlendirdiğimizde tDAU'nun DMN bağlantısallığını artırdığına yönelik çalışmalar öne çıkmaktadır. Çalışmamızda sol temporal kortekse uygulanan katodal tDAU sonrasında DMN bileşenleri sağ lateral parietal ve MPFC'nin, anti korelasyon gösterdiği bilinen SMA ve pre-SMA bölgeleriyle arasındaki negatif işlevsel bağlantısallığı tDAU sonrasında pozitif bağlantısallık yönünde değişim göstermiştir. Suplemer motor alan (SMA) ve pre-SMA (superior frontal girus) birlikte hareketin planlanmasında görevlidir ve sağlıklılarda dinlenim durumunda DMN ile negatif korelasyon gösterir (Nachev ve ark. 2014). Amadi ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında sol motor kortekse uygulanan katodal tDAU, motor alanlarla DMN arasındaki işlevsel bağlantısallığı artırmaktadır ve bu etki anodal uyarımda görülmemektedir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında (2018) sağ inferior frontal girusa uygulanan anodal tDAU, SN'in kendi içinde aktivasyonunun azalmasına, DMN'nin kendi içinde aktivasyonunun artmasına neden olarak bu iki ağ arasındaki antikorelasyonu belirginleştirmektedir (Li ve ark. 2018). Buna karşılık başka bir çalışmada sağlıklılarda DLPFC'ye uygulanan anodal tDAU sonrasında DMN'nin anterior ve posterior bileşenleri arasında senkronizasyonun azaldığı, dorsolateral prefrontal korteks ile lateral parietal alanların bağlantısallığının ise arttığı gösterilmiştir (Pena-Gomez ve ark. 2012).

Sağlıklılarda SN ile DMN'nin dinlenim durumunda antikorele olduğu bilinmektedir (Fox ve ark. 2005, Seeley ve ark. 2007). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ise DMN'nin yalnızca "varsayılan" modu desteklemeyebileceğini, aynı zamanda bağlantı yolları sayesinde görevle ilgili beyin bölgeleriyle birlikte hem içsel hem de dışsal görevlerde daha büyük bir rol oynayabileceğini göstermektedir. DMN bileşenleri ile suplemer motor alanın da dahil olduğu SN bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallığın motor görev sırasında arttığını ve bunun performansı kolaylaştırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Clemens ve ark. 2017, Elton ve Gao 2015). Bizim

çalışmamızdan elde edilen bulgu, bilişsel bir değerlendirme yapmamış olsak da geçmiş çalışmaların bulgularını işlevsel bağlantısallık değişimi yönünden desteklemektedir.

Çalışmamızda bir diğer bulgu parahipokampüs tohumu ile medial frontal korteks arasındaki pozitif işlevsel bağlantısallığın kuvvetinin katodal tDAU sonrasında azalmasıdır. Posterior parahipokampal girus DMN'ye dahil edilen bir bölgedir ve dinlenim durumunda medial frontal korteks ile pozitif bağlantısallık göstermektedir (Uddin ve ark. 2009). Dolayısıyla bizim çalışmamızda katodal tDAU sonrasında DMN işlevsel bağlantısallığının kendi içindeki pozitif bağlantısallık kuvveti azalmaktadır. Pena-Gomez ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında sağ DPLFC'ye anodal tDAU uygulandıktan sonra DMN'nin anterior ve posterior bileşenleri arasında işlevsel bağlantısallığın azaldığı gösterilmektedir. Bizim çalışmamızın bulgusu da bunu desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda katodal tDAU'nun temel etkisi DMN ile SN bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallığı pozitif bağlantısallık yönünde değiştirirken, DMN'nin kendi içinde işlevsel bağlantısallık kuvvetini azaltmaktadır. Bir diğer dikkat çeken bulgu ise aktif elektrot yerleşimimiz sol hemisferde olmasına rağmen sağ hemisferde bağlantısallık değişimleri gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar tDAU'nun etkisinin elektrot alanıyla sınırlı olmadığını, çok daha yaygın bir etkiye sahip olduğunu ve interhemisferik bağlantısallığı etkilediğini göstermektedir (Amadi ve ark. 2014, Polania ve ark. 2011, Zheng ve ark. 2011).

5.3. Transkranyal Doğru Akım Uyarımı Öncesi ve Sonrasında İncelenen Bağlantısallığın Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Farklılaşması

Bu çalışmanın bulguları tDAU uygulaması sonrasında hasta ve sağlıklı kontrol grubunda farklılaşan 3 bölgeye işaret etmektedir. Sağlıklılarla karşılaştırıldığında sol MTLE'lilerde SN anterior singulat bileşeninin ve sol putamenin bağlantısallığı tDAU sonrasında anlamlı düzeyde artmış, sol orbitofrontal korteksin ise karşı hemisferle sağlıklılarda görülen pozitif bağlantısallığı sol MTLE'li grupta azalmıştır.

5.3.1. Dikkat Çekerlik Ağı Anterior Singulat Bileşeni

SN anterior singulat sağlıklılarla karşılaştırıldığında epilepsili hastalarda ipsilateral hemisferde işlevsel bağlantısallığı azalan dinlenim durumu ağlarından biridir. Çalışmamızda tDAU uygulaması öncesi hasta grubunun dinlenim durumu bağlantısallığını sağlıklılarla karşılaştırdığımızda SN'in sol anterior insula düğümünün

çevresindeki insular korteks alanları ve santral operküler alanlarla negatif işlevsel bağlantısallık gösterirken temporal korteks ile pozitif işlevsel bağlantısallık gösterdiğini sol MTLE’li olgularda göstermiştik. Katodal tDAU uygulandıktan sonra sağlıklı kontrollerde SN-sol ACC’nin işlevsel bağlantısallığı azalırken, sol MTLE grubunda katodal tDAU sonrasında SN sol ACC bileşeninin sol orta temporal girus ve sol superior temporal girus ile bağlantısallığı artmaktadır.

SN’in önemli bir bileşeni olan anterior singulat sağlıklılarda dışsal uyaranların entegrasyonunu ve kognitif kontrolü sağlamaktadır (Luo ve ark. 2014, Greicius ve ark. 2003). Anterior singulat aynı zamanda CON’un da önemli bir bileşenidir ve CON kendi içinde ve diğer ağlarla olan işlevsel bağlantısallığıyla inhibitör kontrolü sağlamaktadır (Dosenbach ve ark. 2007). Bilinç bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada ACC aktivitesinin hastaların bilinç düzeyiyle pozitif korelasyon gösterdiği ve bilinçli farkındalıkta anahtar bir rolü olduğu gösterilmiştir (Qin ve ark. 2010). MTLE hastalarında yapılan fMRG çalışmalarında dinlenim durumunda anterior singulatın işlevsel bağlantısallığı sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında azalmaktadır (Luo ve ark. 2014, Maneshi ve ark. 2014, Li ve ark. 2009). Çocukluk çağı absans epilepsisinde SN’in işlevsel bağlantısallığındaki azalma bilinçli farkındalığın azalması ile sonuçlanmaktadır (Luo ve ark. 2014). MTLE hastalarında dinlenim durumu (diken dalganın 20 s öncesi) ve interiktal dikenlerin başlangıcında SN aktivitesine bakıldığında, anterior singulat bileşeninin kendi içinde ve bilateral insulalarla bağlantısallığının azaldığı gösterilmektedir (Burianova ve ark. 2017). Anterior insula ve anterior singulat korteks arasındaki işlevsel bağlantısallığın bilinçli farkındalıkta temel bir rol aldığı bildirilmektedir (Craig 2009). Bu çalışmada sol MTLE’lilerde sol ACC bileşeninin katodal tDAU sonrasında mesial temporalin kortikal yapıları superior temporal ve orta temporal girus ile artan bağlantısallığının diğer ağlarla (CON) olan ilişkisi nedeniyle inhibitör kontrol sağlayarak, nöbetlerin kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir.

5.3.2. Putamen

Bu çalışmada sol MTLE hastalarında tDAU öncesi dinlenim durumunda sağ ve sol putamenin kontrlateral hemisferlerle geniş bir alanda bağlantısallığı azalmakta, sol putamenin sağ temporal girusla bağlantısallığı artmaktadır. Katodal tDAU sonrasında ise sol MTLE’lilerde sol putamen ile sol santral operküler korteks ve sol Heschl’s girus bağlantısallığı hasta grubunda artmakta, kontrol grubunda ise azalmaktadır.

Temporal lob epilepsisinde büyük ölçekli geniş ağları kontrol eden bazal ganglia-talamik sistemin kontrolünün bozulduğu düşünülmektedir. TLE’de iktal dönemde derin elektrot kaydından elde edilen bulgular bazal ganglia çekirdeklerinin, özellikle putamenin, epileptik nöbetlerin inhibisyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir (Rektor ve ark. 2002, Rektor ve ark. 2011, Vuong ve Devergnas 2018). TLE’de iktal dönemde putamenin aktivitesi artarken interiktal dönemde ise putamen aktivasyonu azalmaktadır (Sequeira ve ark. 2013). Putamenin içinde yer aldığı bazal ganglia dopaminerjik sisteminde görülen değişimlerin ilaca dirençli temporal lob epilepsisiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. PET çalışmasında TLE hastalarında, bilateral putamende ve substantia nigra radyo-verici olarak kullanılan [¹⁸-F] fluoro-L-dopa alımında azalma görülmektedir ve bu dopaminerjik değişim glukoz metabolizma değişikliğine bağlı olmadan gerçekleşmektedir (Bouilleret ve ark. 2008).

Sol MTLE’de bilateral putamenin dinlenim durumunda kortikal alanlarla işlevsel bağlantısalılığı azalmaktadır (Výtvarová ve ark. 2017). Rektor ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında dinlenim durumunda sağlıklılarla karşılaştırıldığında temporal lob ve ekstratemporal lob epilepsisinde bilateral putamenin sağ ve sol somatomotor korteks ile işlevsel bağlantısalılığı azalmaktadır. Tae ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında MTLE’de iktal dönemde putamende hiperperfüzyon, frontal pole, singulat girusta ise hipoperfüzyon görülmektedir. Bu çalışmada interiktal dönemde kayıt aldığımız sol MTLE hastalarında tDAU sonrası putamenin sensorimotor kortekse dahil olan periorperküler alanlarla (Heschl gyrus ve santral operkuler korteks) (Bolo ve ark. 2015), ipsilateral hemisferde artan işlevsel bağlantısalılığının nöbet kontrolünde önemli olacağı düşünülmektedir.

Sonuçlarımızda görüldüğü üzere katodal tDAU’nun etkisinin, uygulandığı kortikal alandan uzaktaki subkortikal bir alana kadar ulaşabilmesi tDAU’nun etki alanının anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Katodal tDAU, elektrik alanı içerisine dahil olması beklenmeyen putamenin aktivitesini artırmıştır. Sağlıklılarda putamene içine alan bazal ganglia devresinin kortikal alanlarla olan işlevsel bağlantısalılığı bilinmektedir (Rektor ve ark. 2013). Daha önce sağlıklılarda yapılan bir çalışmada da inferior frontal girusa uygulanan katodal tDAU’nun, kaudatın işlevsel bağlantısalılığını artırdığı gösterilmiştir (Li ve ark. 2019). Bizim çalışmamızda bu etkinin epilepsi hastalarında

gösterilmesi tDAU'nun epilepsi nörofizyolojisi üzerine etkisinin anlaşılması ve terapötik bir etkiye sahip olması açısından önem taşımaktadır.

5.3.3. Orbitofrontal Korteks

Bu çalışmada katodal tDAU sonrasında tohum bölgesi olarak seçilen sol orbitofrontal korteksin (OFK) sağ hemisferde lateral oksipital korteks, superior parietal lobül ile olan işlevsel bağlantısallığı sol MTLE grubunda azalmakta, sağlıklılarda ise artış göstermektedir. Katodal tDAU'nun sağlıklı gruptaki uyarıcı etkisi sağ supraorbital bölgeye yerleştirilen anot elektrotla ilgili görünmektedir. Referans elektrot boyutuna ve aktif elektrotta olan yakınlığına bağlı olarak beyin aktivitesi üzerinde etki edebilmektedir (Bikson ve ark. 2010, Penolazzi ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda da sağ supraorbital bölgeye yerleştirdiğimiz elektrot orbitofrontal bölgeye yakın bir konumdadır ve gözlenen etkinin referans elektrottan kaynaklanması olası görünmektedir.

Etkileşim etkisinden elde ettiğimiz bulgular göstermektedir ki tDAU hasta ve kontrol grubunda farklı yönlerde etkisini göstermektedir. MTLE-HS'li hastalarda geniş bir nöral ağ etkilenmektedir ve katodal tDAU bu ağı modüle edebilmektedir. Katodal tDAU sol MTLE'lilerde bağlantısallık değişimini göreve ilişkin ağ aktivitesini artırarak ve interhemisferik bağlantısallığı azaltarak gerçekleştirmektedir. Daha önceki çalışmamızda katodal tDAU'nun MTLE-HS'lilerin nöbet frekansında %50 düşüş sağlayarak ortaya konan modüle edici etkisi, bu çalışmada gösterdiğimiz katodal tDAU'nun işlevsel bağlantısallık üzerindeki etkisiyle ilgili olabilir (Tektürk ve ark. 2016). Hao ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında 5 gün art arda uygulanan katodal tDAU'dan fayda gören fokal epilepsililer ile fayda görmeyen epilepsili hastaların işlevsel bağlantısallıklarını incelediklerinde katodal tDAU'dan fayda gören grubun uyarım bölgesinde işlevsel bağlantısallığının arttığı gösterilmiştir. Aynı şekilde Tecchio ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında tDAU sonrasında epileptik odakta eLORETA yöntemi ile ölçülen işlevsel bağlantısallığın arttığı ve bunun EEG'de epileptiform aktivitenin azalmasıyla pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Literatürdeki bilgileri destekleyen bulgularımız tDAU'nun özellikle ilaca dirençli sol MTLE'lilerin nöbetlerinin azaltılmasında adjuvan bir tedavi yöntemi olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

5.4. Kontrol Grubunda Tekrarlı Uygulanan Transkraniyal Doğru Akım Uyarımı Sonrasında Bağlantısallık Ağlarının Karşılaştırılması

Çalışmamızda sol temporal loba uygulanan katodal tDAU'nun dinlenim durumu ağları üzerindeki uzun süreli etkisini sağlıklı kontrol grubunda inceledik. Sağlıklı grupta sol temporal loba uygulanan tekrarlı (3 gün art arda) katodal tDAU uyarımı sonrasında (hemen sonrası ve 1 hafta (7 ± 2 gün) sonrası olarak bakılmıştır) dikkat çekerlik ağı, olağan durum ağı sağ lateral parietal bileşeni ve sol anterior talamus tohum bölgelerinin kortikal ve subkortikal alanlarla işlevsel bağlantısallığında anlamlı farklılık bulunmuştur: 1-DMN sağ lateral parietal bileşeninin sol santral operküler korteks ile olan işlevsel bağlantısallığı tDAU sonrasında öncesine göre artış göstermiştir 2- SN sol anterior singulat bileşeninin sol orta posterior temporal girus ile olan işlevsel bağlantısallığı katodal tDAU sonrasında azalmaktadır. Bu iki bulgu tDAU'nun akut etkisini göstermektedir. 3-Katodal tDAU sonrasında sol anterior talamusun yine sol orta posterior temporal girus ile bağlantısallığı azalmaktadır ve bu etkinin 1 hafta sonra da korunduğu bulunmuştur. Bulgularımız katodal tDAU'nun temel etkisinde bahsettiğimiz etkiye benzer şekilde bu sefer sadece sağlıklılardan oluşan grupta DMN işlevsel bağlantısallığının arttığı görülmektedir. Buna karşılık katodal tDAU dinlenim durumunda SN'in işlevsel bağlantısallığını azaltmaktadır.

5.4.1. DMN-Sağ Lateral Parietal Bağlantısallık Değişimi

Sol motor kortekse uygulanan katodal tDAU sağ ve sol hemisferde bulunan motor alanlar arasındaki dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığını ve DMN'nin kendi içindeki bağlantısallığını artırmaktadır; fakat bu etkiye anodal ya da sham uyarımda rastlanmamıştır (Amadi ve ark. 2014). Sol DLPFC'ye anodal uyarım uygulandıktan sonra ise DMN'nin kendi içinde bağlantısallığı azalmaktadır (Pena-Gomez ve ark. 2012). Çalışmamızda DMN sağ lateral parietal bileşeni ile singulo-operküler ağa dahil edilen sol santral operküler korteks arasındaki pozitif işlevsel bağlantısallık, katodal uyarımın hiperpolarize edici etkisi düşünüldüğünde, bu iki bölgenin aktivasyonunun olasılıkla birlikte azaldığına işaret etmektedir. Bu bulgu katodal tDAU'nun genel etkisinde rastladığımız gibi DMN ile görev ağı arasındaki bağlantısallığı artırıcı etkisiyle uyumludur.

Çalışmamızda aktif elektrot solda iken sağ hemisferle bağlantısallık değişimi gözlenmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar tDAU'nun interhemisferik bağlantısallığı etkilediğini göstermektedir (Amadi ve ark. 2014, Polania ve ark. 2012). Bizim

çalışmamızda da tDAU aktif katodal elektrot bölgesinin kontrlateralinde bağlantısallık artışına neden olmaktadır.

5.4.2. SN Sol Anterior Singulat Bağlantısallık Değişimi

Hasta ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırmasını yaptığımız etkileşim etkisi analizinin bulgularında sağlıklılarda gördüğümüz SN anterior singulat değişimiyle uyumlu olarak yine katodal tDAU sonrasında sol anterior singulat ile sol orta posterior temporal girus arasındaki bağlantısallık azalmaktadır. Sağlıklılarda katodal tDAU'nun sağ IFG bölgeye uygulanması sonrasında SN işlevsel bağlantısallığını azalttığı gösterilmiştir (Li ve ark. 2018). Katodal tDAU SN ve DMN arasındaki antikorelasyonu artırmakta yani DMN bağlantısallığı artarken SN bağlantısallığı azalmaktadır (Li ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda benzer şekilde katodal uyarım SN işlevsel bağlantısallığını azaltmış ve DMN bağlantısallığını artırarak bu iki ağ arasındaki antikorelasyonu kuvvetlendirmiştir.

5.4.3. Sol Anterior Talamus Bağlantısallık Değişimi

Anterior talamus hipokampus ve prefrontal korteks ile bağlantısı olan ve iki bölgeyi de modüle ederek dikkat ve bellek süreçlerinde anahtar rolü olan bir bölgedir (Leszczyński ve Tobias, 2016). DLPFC'nin katodal tDAU uyarımı bilateral talamusta perfüzyon oranının azalmasına neden olmaktadır (Segerdahl ve ark. 2013). Dalong ve arkadaşlarının (2018) çalışmasında ise sağ DLPFC'ye uygulanan anodal tDAU talamus ile temporal korteks arasındaki işlevsel bağlantısallığı artırarak beynin uyanıklık düzeyini davranışsal olarak etkilemektedir. Sol motor korteksin anodal uyarımı sol talamus ve sol motor korteks arasındaki bağlantısallığın artmasına neden olurken, sol motor korteksin katodal tDAU ile uyarımı sağ talamus ve sol superior frontal girus arasındaki işlevsel bağlantısallığın azalmasına neden olmuştur (Polania ve ark., 2012). tDAU'nun talamokortikal bağlantısallık üzerindeki etkisini gösteren çalışmalara ek olarak bizim tohum bölgemiz talamusun anterior çekirdeğinin katodal tDAU sonrasında kortikal işlevsel bağlantısallığının azaldığını ve bu etkinin uzun süreli olarak (7 ± 2 gün) korunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda katodal tDAU'nun uzun süreli etkisini sadece talamokortikal bağlantısallık üzerinde görmekteyiz. Hayvan ve insan çalışmaları uyarımın uzun süreli etkilerinde dendritik bağlantıların rol oynadığını öne sürmektedir (Stagg ve Nitsche, 2014). Daha önceki çalışmalarda tDAU'nun 10 dakikalık bir uyarımdan sonra etkisinin

60-90 dakika sürdüğünü göstermektedir. Bu sürenin 1-24 saatten fazla sürdüğü de bilinmektedir (Monte Silva ve ark. 2010). Çalışmamızda sadece talamokortikal bağlantıda uzun süreli etkinin görülmesi nöronal mimari ve kimyasal bağlantı farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Stimülasyona verilen nöral yanıt, nöronun geometrisine ve nöronun en yakın elektroda olan konumuna bağlı olarak depolarizasyon veya hiperpolarizasyon oluşturabilmektedir (Gschwind ve Seeck, 2016).

Katodal tDAU'nun uyarım sonrası etkisi glutamaterjik sinaps modülasyonu üzerinden açıklanmaktadır. Uyarılan bölgede glutamat konsantrasyonu azalmaktadır (Stagg ve Nitsche, 2014). Glutamaterjik ve GABAerjik nöronlar arasındaki uyarıcı-inhibitör denge talamo-kortikal nöronal devrelerin işlevini düzenlemektedir.

Talamus, kemirgenlerde kortekse inen ve çıkan glutamaterjik ve GABAerjik sinyaller için önemli bir röle olarak bilinir (Just ve Sonnay, 2017). tDAU'nun glutamaterjik ve GABAerjik nöronal devreler üzerinden etkili olması, bu çalışmada anterior talamus tohumunda görülen uzun süreli etkinin nörofizyolojisini açıklamaya yardımcı olabilir (Gschwind ve Seeck, 2016).

Bulgularımız tDAU'nun etkisinin elektrot altındaki bölgeyle sınırlı olmadığını, yapılan çalışmaları destekleyecek şekilde elektrot altındaki bölgeyle anatomik bağlantısı olan bölgeleri de modüle ettiğini göstermektedir (Polania ve ark. 2011; Zheng ve ark. 2011).

tDAU'nun etkisi ak madde bağlantısalılığından da etkilenmektedir. Fraksiyonel anizotropi miktarı yüksek katılımcılarda sağ inferior frontal girusa uygulanan anodal tDAU kognitif performansı artırmakta ve SN aktivitesi artmaktadır, fakat fraksiyonel anizotropi miktarı düşük olduğunda bu etkiye rastlanmamaktadır (Li ve ark. 2019). Gelecekte yapılacak çalışmalar işlevsel bağlantısalılığa ek olarak ak madde bağlantısalılığı gibi yapısal faktörleri ve davranışsal faktörleri de inceleyerek sonuçların daha sağlam verilerle desteklenmesini gerektirmektedir.

5.5. Sonuçlar ve Öneriler

Sol MTLE'lilerin sağlıklılarla karşılaştırıldığında dinlenim durumu işlevsel bağlantısalılığının nöbetle ilişkili bölgelerin de ötesinde büyük ölçüde etkilendiği görülmektedir. SN, DMN, SMN ve görsel ağın da dahil olduğu yüksek kognitif işlevlerden sorumlu alanların yanında temporal lobda bulunan epileptik odakla ilgili

bölgeler ve striatal putameni de kapsayan geniş bir alanın işlevsel bağlantısallığı kontrol grubundan farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar sadece ipsilateral tarafta azalan işlevsel bağlantısallıkla sınırlı değildir aynı zamanda kontrlateral ve bazı alanlarda işlevsel bağlantısallığın artışı ile sonuçlanan değişimler de görülmektedir. Bu farklılıkların epilepsi nöbetlerinin neden olduğu patolojiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tüm katılımcıların dahil edildiği analizde katodal tDAU'nun temel etkisi DMN bileşenleri ile SN'e dahil bölgeler arasındaki işlevsel bağlantısallığı pozitif yönde, parahipokampüsün DMN bileşeni medial frontal korteks ile arasındaki işlevsel bağlantısallığını negatif yönde modüle ettiği görülmektedir. Bu bulgu katodal tDAU'nun DMN ile SN bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallığı artırdığını, DMN'nin anterior ve posterior bileşenleri arasındaki işlevsel bağlantısallığı azalttığını göstermektedir.

Katodal tDAU'nun hasta ve sağlıklı grubun uyarım öncesi ve sonrası dinlenme durumu işlevsel bağlantısallığında etkileşim etkisine bakıldığında SN-ACC, putamen ve OFC tohumlarında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. SN-ACC ve putamen işlevsel bağlantısallığı sol MTLE'lilerde artarken sağlıklı kontrol grubunda azalmış; OFC işlevsel bağlantısallığı sol MTLE'lilerde azalırken sağlıklı kontrol grubunda artmıştır. SN-ACC aynı zamanda CON bileşeni olarak kognitif kontrolde sağlayan ve diğer ağırları da modüle eden anahtar bir merkezdir. Bu anahtar bölgenin uyarım sonrasında sol MTLE'lilerde bağlantısallığının artmış olması ve nöbet kontrolünde önemli bir bölge olan putamenin işlevsel bağlantısallığının katodal tDAU sonrasında artması sol MTLE'lilerde katodal tDAU'nun terapotik etkisinin işlevsel bağlantısallık üzerindeki modülasyonu ile ilişkili olabileceğine güçlü bir dayanak oluşturmaktadır. Katodal tDAU sonrasında sol OFC işlevsel bağlantısallığının sağlıklı kontrollerde artması anot elektrotla ilgilidir ve bu etkinin sol MTLE'lilerde görülmemesi anodal uyarımın patolojik yapı üzerinde işlevsel etkisi olmadığını göstermektedir.

Epileptik nöbetlerin yapısal MR'ye yansımayan bölgeler arasındaki ak madde bağlantısallığını etkilemesi ve bunun da işlevsel bağlantısallık sonuçlarına etki etmesi olasıdır. RSN bileşenleriyle bağlantılı olan ak madde yollarındaki hasarın difüzyon tensör görüntüleme ile tespiti epilepside ortaya çıkan işlevsel bağlantısallık haritasının yorumlanmasına farklı açılardan ışık tutabilir. Fonksiyonel bağlantısallık değişimi ve ak

madde hasarı arasındaki ilişkinin incelenmesi nöbet mekanizmasının anlaşılmasında değerli olabilir.

Daha önceki çalışmalar sol MTLE'lilerde tDAU'nun nöbet frekansı üzerindeki etkisini ortaya koyduğu için bu çalışmada tDAU'nun nöroişlevsel etkisine bakılmıştır. Bu çalışma epileptik nöbetler üzerinde etkisi olduğu bilinen tDAU yönteminin işlevsel bağlantısallık üzerinden etkisini incelemiş olup, gelecekte yapılacak klinik çalışmalara ışık tutacaktır.

Kontrol grubunda katodal tDAU'nun dinlenim durumu işlevsel bağlantısallığı üzerindeki uzun süreli etkisine bakıldığında anterior talamus tohumunun kortikal alanlarla işlevsel bağlantısallık değişiminin bir hafta sonra da korunduğu bulunmuştur. Gelecek çalışmalarda sağlıklı kontrol grubunda talamo-kortikal işlevsel bağlantısallık değişiminin, davranışsal testlerle korelasyonuna bakıp davranış üzerinde etkisi olup olmadığını incelemek tDAU'nun etki mekanizmasıyla ilgili literatüre katkı sunacaktır.

KAYNAKLAR

Amadi, U., Ilie, A., Johansen-Berg, H. ve Stagg, C. J. (2014). Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRG resting state networks. *NeuroImage*, **88**, 155–161.

Andermann F. (2003). Pseudotemporal vs neocortical temporal epilepsy: things aren't always where they seem to be. *Neurology*, **61(6)**, 732–733.

Antal, A., Polania, R., Schmidt-Samoa, C., Dechent, P., ve Paulus, W. (2011). Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *NeuroImage*, **55(2)**, 590–596.

Asadi-Pooya, A. A., Stewart, G. R., Abrams, D. J., ve Sharan, A. (2017). Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World neurosurgery*, **99**, 662–666.

Bai, X., Vestal, M., Berman, R., Negishi, M., Spann, M. ve Vega, C. (2010). Dynamic time course of typical childhood absence seizures: EEG, behavior, and functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, **30 (17)**, 5884-5893.

Barron, D. S., Tandon, N., Lancaster, J. L., ve Fox, P. T. (2014). Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. **55 (6)**, 50–55.

Battistella, G. ve Simonyan, K. (2019). Top-down alteration of functional connectivity within the sensorimotor network in focal dystonia. *Neurology*, **92 (16)**, e1843 LP-e1851.

Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S. B., Andermann, F., ve Arnold, D. L. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, **126 (2)**, 462–469.

Bernhardt, B. C., Worsley, K. J., Besson, P., Concha, L., Lerch, J. P., Evans, A. C. ve ark. (2008). Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: Insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *NeuroImage*, **42(2)**, 515–524.

Bettus, G., Bartolomei, F., Confort-Gouny, S., Guedj, E., Chauvel, P. ve Cozzone, P.(2010). Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation

of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **81(10)**, 1147–1154.

Bettus, G., Guedj, E., Joyeux, F., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Laguitton, V. ve ark. (2009). Decreased basal fMRG functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Human Brain Mapping*, **30(5)**, 1580–1591.

Bijsterbosch, J., Smith S.M ve Beckmann C.F. (2017). *An Introduction to Resting State fMRG Functional Connectivity*. Oxford Neuroimaging Primers.

Bikson, M., Datta, A., Rahman, A., ve Scaturro, J. (2010). Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: Role of “return” electrode’s position and size. *Clinical Neurophysiology*, **121(12)**, 1976–1978.

Bindman, L. J., Lippold, O. C., ve Redfearn, J. W. (1964). the Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) During Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting After-Effects. *The Journal of Physiology*. **172**, 369–382.

Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., ve Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*. **34(4)**, 537–541.

Blümcke, I., Coras, R., Miyata, H., ve Özkara, C. (2012). Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathology*, **22(3)**, 402–411.

Blumenfeld, H., McNally, K. A., Vanderhill, S. D., Paige, A. L., Chung, R. ve Davis, K. (2004). Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, **14(8)**, 892–902. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh048>

Bolo, X. N. R., Musen, G., Simonson, D. C., Nickerson, L. D., Flores, V. L. ve Siracusa, T. (2015). Functional Connectivity of Insula, Basal Ganglia and Prefrontal Executive Control Networks during Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *The Journal of Neuroscience*, **35(31)**, 11012–11023.

Bonilha, L., Edwards, J. C., Kinsman, S. L., Morgan, P. S., Fridriksson, J. ve Rorden, C. (2010). Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **51(4)**, 519–528.

Bouilleret, V., Semah, F. ve Ribeiro, M. J. (2008). Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: A functional and morphologic study. *Neurology*, **71(22)**, 1840–1841.

Bouwens van der Vlis, T., Schijns, O., Schaper, F., Hoogland, G., Kubben, P., Wagner, L. ve ark. (2019). Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drug-resistant epilepsy. *Neurosurgical review*, **42(2)**, 287–296.

Brissenden, J., Levin, E., Osher, D. Halko, M., David, X. ve Somers, C. (2016). Behavioral/Cognitive Functional Evidence for a Cerebellar Node of the Dorsal Attention Network. *The Journal of Neuroscience*, **36(22)**, 6083–6096.

Burianová, H., Faizo, N. L., Gray, M., Hocking, J., Galloway, G., ve Reutens, D. (2017). Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, **137**, 45–52.

Caciagli, L., Bernhardt, B. C., Hong, S. J., Bernasconi, A., ve Bernasconi, N. (2014). Functional network alterations and their structural substrate in drug-resistant epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, **8(DEC)**, 1–12.

Cataldi, M., Avoli, M., ve de Villers-Sidani, E. (2013). Resting state networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **54(12)**, 2048–2059.

Chang, R. S., Leung, C. Y. W., Ho, C. C. A., ve Yung, A. (2017). Classifications of seizures and epilepsies, where are we? – A brief historical review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, **116(10)**, 736–741.

Clemens, B., Jung, S., Mingoia, G., Weyer, D., Domahs, F. ve Willmes, K. (2014). Influence of anodal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) over the right angular gyrus on brain activity during rest. *PLoS ONE*, **9(4)**. 1-14 e95984. Erişim tarihi: 03.03.2021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095984>.

Clemens, B., Wagels, L., Bauchmüller, M., Bergs, R., Habel, U., ve Kohn, N. (2017). Alerted default mode functional connectivity changes in the aftermath of social stress. *Nature Publishing Group*, **7**, 1–9.

Cohen, L. G., Hummel, F., Paulus, W., Antal, A., Priori, A. ve Nitsche, M. A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, **1(3)**, 206–223.

Craig, A. D. (2009). How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, **10(1)**, 59–70.

Cummiford, C. M., Nascimento, T. D., Foerster, B. R., Clauw, D. J., Zubieta, J. K., Harris, R. E. ve ark. (2016). Changes in resting state functional connectivity after

repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research and Therapy*, **18(1)**, 1–12.

Dalong, G., Jiyuan, L., Ying, Z., Lei, Z., Yanhong, H. ve Yongcong, S. (2018). Transcranial direct current stimulation reconstructs diminished thalamocortical connectivity during prolonged resting wakefulness: a resting-state fMRG pilot study. *Brain Imaging and Behavior*. **14**, 278–288.

Danielson, N. B., Guo, J. N. ve Blumenfeld, H. (2011). The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behavioural Neurology*, **24(1)**, 55–65.

de Campos, B. M., Coan, A. C., Lin Yasuda, C., Casseb, R. F. ve Cendes, F. (2016). Large-scale brain networks are distinctly affected in right and left mesial temporal lobe epilepsy. *Human Brain Mapping*, **37(9)**, 3137–3152.

Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K. ve Dosenbach. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104(26)**, 11073–11078.

Doucet, G. E., Sharan, A., Pustina, D., Skidmore, C., Sperling, M. R., ve Tracy, J. I. (2014). Early and Late Age of Seizure Onset have a Differential Impact on Brain Resting-State Organization in Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Topography*, **28(1)**, 113–126.

Dupont, S., Semah, F., Boon, P., Saint-Hilaire, J.-M., Adam, C. ve Broglin, D. (1999). Association of Ipsilateral Motor Automatisms and Contralateral Dystonic Posturing: A Clinical Feature Differentiating Medial From Neocortical Temporal Lobe Epilepsy. *Archives of Neurology*, **56(8)**, 927–932.

Elton, A., ve Gao, W. (2015). Task-related modulation of functional connectivity variability and its behavioral correlations. *Human brain mapping*, **36(8)**, 3260–3272.

Engel J.J. , Mcdermott, M. P., Wiebe, S., John, T., Stern, J. M., Dewar, S. ve Sperling, M. R. (2012). Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized Trial. *JAMA*, **307(9)**, 922–930.

Engel, J. (2001). Mesial temporal lobe epilepsy: What have we learned? *The Neuroscientist*, **7(4)**, 340–352.

Engle J. (1996). Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, **26**, 41–50.

Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., ve Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*, **139**, 73–79.

Fisher, R. S., ve Velasco, A. L. (2014). Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature Publishing Group*, **10(10)**, 261–27059.

Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L. ve Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103(26)**, 10046 LP.

Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., ve Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102(27)**, 9673–9678.

Fregni, F., Thome-souza, S., Nitsche, M., Freedman, S., Valente, K., ve Pascual-leone, A. (2006). A controlled clinical trial of direct current stimulation in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, **47(2)**, 335–342.

Gerardin, E., Pochon, J.-B., Poline, J.-B., Tremblay, L., Van de Moortele, P.-F. ve Levy, R. (2004). Distinct striatal regions support movement selection, preparation and execution. *Neuroreport*, **15(15)**, 2327–2331.

Gotman, J., Grova, C., Bagshaw, A., Kobayashi, E., Aghakhani, Y. ve Dubeau, F. (2005). Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102(42)**, 15236–15240.

Graybiel, A. M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current opinion in neurobiology*, **15(6)**, 638-644.

Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L. ve Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100(1)**, 253–258.

Gschwind, M. ve Seeck, M. (2016). Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **16(12)**, 1427–1441.

Guye, M., Ranjeva, J. P., Le Fur, Y., Bartolomei, F., Confort-Gouny, S. ve Regis, J. (2005). 1H-MRS imaging in intractable frontal lobe epilepsies characterized by depth electrode recording. *NeuroImage*, **26(4)**, 1174–1183.

Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F. ve Menon, V. (2009). Distinct Cerebellar Contributions to Intrinsic Connectivity Networks. *The Journal of Neuroscience* . **29(26)**, 8586–8594.

Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Engel, J., ve Stern, J. M. (2012). Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network. *Epilepsy and Behavior*, **25(3)**, 350–357.

Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Levin, H. S., Engel, J. ve Stern, J. M. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **55(1)**, 137–145.

Hao J., Luo W., Xie Y., Feng Y. ve Wei S. (2021). Functional network alterations as markers for predicting the treatment outcome of cathodal transcranial direct current stimulation in focal epilepsy. *Frontiers in Human Neuroscience*, **15**, 132.

Harroud, A., Bouthillier, A., Weil, A. G., ve Nguyen, D. K. (2012). Temporal lobe epilepsy surgery failures: a review. *Epilepsy research and treatment*, 2012. Erişim tarihi 02.03.2021 <https://doi.org/10.1155/2012/201651>

Helmstaedter, C., May, T. W., Lehe, M. Von, Pfaefflin, M., Ebner, A., ve Pannek, H. W. (2014). Temporal lobe surgery in Germany from 1988 to 2008 diverse trends in etiological subgroups. *European Journal of Neurology*, **21**:827–834.

Hildebrand, M. S., Dahl, H. H. M., Damiano, J. A., Smith, R. J. H., Scheffer, I. E., ve Berkovic, S. F. (2013). Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *Journal of Medical Genetics*, **50(5)**, 271–279.

Hill, A. T., Fitzgerald, P. B., ve Hoy, K. E. (2016). Effects of anodal transcranial direct current stimulation on working memory: A systematic review and meta-analysis of findings from healthy and neuropsychiatric populations. *Brain Stimulation*, **9(2)**, 197–208.

Hogan, R. E. (2006). Composite SISCOM perfusion patterns in right and left temporal seizures. *Archneur*, **63(10)**, 1419–1426.

Hogan, R. E., Kaiboriboon, K., Bertrand, M. E., Rao, V., ve Acharya, J. (2006). Composite SISCOM perfusion patterns in right and left temporal seizures. *Archives of Neurology*, **63(10)**, 1419–1426.

Hohenfeld, C., Werner, C. J., ve Reetz, K. (2018). Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *NeuroImage: Clinical*, **18**, 849–870.

Hu, Y., Mi, X., Xu, X., Fang, W., Zeng, K. ve Yang, M. (2015). The brain activity in brodmann area 17: A potential bio-marker to predict patient responses to antiepileptic drugs. *PLoS ONE*, **10(10)**, 1–19.

Jasper, H. H. (1964). Some physiological mechanisms involved in epileptic automatisms. *Epilepsia*, **5**, 1–20.

Jin, S. H., Jeong, W. ve Chung, C. K. (2015). Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is a network disorder with altered cortical hubs. *Epilepsia*, **56(5)**, 772–779.

Just, N. ve Sonnay, S. (2017). Investigating the role of glutamate and GABA in the modulation of transthalamic activity: A combined fMRG-fMRS study. *Frontiers in Physiology*, **8(JAN)**, 30.

Kahane, P., Barba, C., Rheims, S., Job-Chapron, A. S., Minotti, L., ve Ryvlin, P. (2015). The concept of temporal 'plus' epilepsy. *Revue neurologique*, **171(3)**, 267–272.

Kahane, P., Isnard, J., Hoffmann, D., Guénot, M., Barba, C. ve Ostrowsky, K. (2001). Temporal plus epilepsies I: prevalence in epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, **42** (supplement 7).

Kahane, P., ve Bartolomei, F. (2010). Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*, **51**, 59-62.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., ve Mack, S. (Eds.) (2013). *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-hill.

Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O. ve Mulert, C. (2011). Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting state networks during fMRG. *Journal of Neuroscience*, **31(43)**, 15284–15293.

Killory, B. D., Bai, X., Negishi, M., Vega, C., Spann, M. N. ve Vestal, M. (2011). NeuroImage Impaired attention and network connectivity in childhood absence epilepsy. *NeuroImage*, **56(4)**, 2209–2217.

Kobayashi, E., Bagshaw, A. P., Aghakhani, Y., Andermann, F., ve Gotman, J. (2006). Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes. *Epilepsia*, **47(2)**, 343–354.

Kojan, M., Doležalová, I., Koritáková, E., Mareček, R., Řehák, Z. ve Hermanová, (2018). Predictive value of preoperative statistical parametric mapping of regional

glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy and Behavior*. **79**. 46-52.

Korff, C. M., ve Scheffer, I. E. (2013). Epilepsy classification: a cycle of evolution and revolution. *Current Opinion in Neurology*, **26(2)**, 163-167.

Krauth, A., Blanc, R., Poveda, A., Jeanmonod, D., Morel, A., ve Székely, G. (2010). A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: Generation from multiple histological data. *NeuroImage*, **49(3)**, 2053–2062.

Krienen, F. M. ve Buckner, R. L. (2009). Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, **19(10)**, 2485–2497.

Kucukboyaci, N. E., Kemmotsu, N., Cheng, C. E., Girard, H. M., Tecoma, E. S. ve Iragui, V. J. (2013). Functional connectivity of the hippocampus in temporal lobe epilepsy: feasibility of a task-regressed seed-based approach. *Brain Connectivity*, **3(5)**, 464–474.

Lapalme-Remis, S., ve Cascino, G. D. (2016). Imaging for Adults with Seizures and Epilepsy. *Continuum Lifelong Learning in Neurology*, **22(5)**, 1451–1479.

Leszczyński, M., ve Staudigl, T. (2016). Memory-guided attention in the anterior thalamus. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, **66**, 163–165.

Li, L. M., Violante, I. R., Leech, R., Hampshire, A., Opitz, A. ve McArthur, D. (2019). Cognitive enhancement with Salience Network electrical stimulation is influenced by network structural connectivity. *NeuroImage*, **185**, 425–433.

Li, L. M., Violante, I. R., Leech, R., Ross, E., Hampshire, A. ve Opitz, A. (2018). Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*. **40**. 904–915.

Li, Q., Chen, Y., Wei, Y., Chen, S., Ma, L. ve He, Z. (2017). Functional network connectivity patterns between idiopathic generalized epilepsy with myoclonic and absence seizures. *Frontiers in Computational Neuroscience*, **11**, 1–9.

Li, Q., Luo, C., Yang, T., Yao, Z., He, L. ve Liu, L. (2009). EEG-fMRG study on the interictal and ictal generalized spike-wave discharges in patients with childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research*, **87(2–3)**, 160–168.

Lian, J., Bikson, M., Sciortino, C., Stacey, W. C., ve Durand, D. M. (2003). Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *Journal of Physiology*, **547(2)**, 427–434.

Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J. ve Duan, X. (2011). Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: A study combining fMRG and DTI. *Human Brain Mapping*, **32**(6), 883–895.

Lopes, R., Moeller, F., Besson, P., Ogez, F., Szurhaj, W. ve Leclerc, X. (2014). Study on the relationships between intrinsic functional connectivity of the default mode network and transient epileptic activity. *Frontiers in Neurology*, **5**, 1–17.

Luo, C., Li, Q., Lai, Y., Xia, Y., Qin ve Y., Liao. (2011). Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: A resting-state fMRG study. *Human Brain Mapping*, **32**(3), 438–449.

Luo, C., Qiu, C., Guo, Z., Fang, J., Li, Q. ve Lei, X., (2012). Disrupted functional brain connectivity in partial epilepsy: A resting-state fMRG study. *Plos One*, **7**(1), 15–19.

Luo, C., Yang, T., Tu, S., Deng, J., Liu, D. ve Li, Q. (2014). Intrinsic functional connectivity of the salience network in childhood absence epilepsy. *Journal of the Neurological Sciences*, **339**(1–2), 189–195.

Maccotta, L., He, B. J., Snyder, A. Z., Eisenman, L. N., Benzinger, T. L. ve Ances, B. (2013). Impaired and facilitated functional networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, **2**(1), 862–872.

Maneshi, M., Vahdat, S., Fahoum, F., Grova, C., ve Gotman, J. (2014). Specific resting-state brain networks in mesial temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neurology*, **5** 1–8.

McIntosh, A. M., Wilson, S. J., ve Berkovic, S. F. (2001). Seizure outcome after temporal lobectomy: Current research practice and findings. *Epilepsia*, **42**(10), 1288–1307.

Menon, V. (2015). Salience Network. In *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* **2**, 597-611.

Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL ve Kuhl DE. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. **42**(1):85-94.

Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K. ve Carney, M. J. (2016). The significance of the Default Mode Network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: A review. *Yale Journal of Biology and Medicine*, **89**(1), 49–57.

Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W., ve Nitsche, M. (2010). Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, **103**(4), 1735–1740.

Nachev, P., Kennard, C. ve Husain, M. (2014). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**(November 2008), 856–869. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>

Nieto-Castanon, A. (2020). *Handbook of Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging Methods in CONN*. Boston. Hilbert Press,

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D. ve Lang, N. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, **553**, 293–301.

Nitsche, M. A., ve Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, **57**(10), 1899–1901

Norden, A. D., ve Blumenfeld, H. (2002). Behavior The role of subcortical structures in human epilepsy. *3*, 219–231.

Olsen, R. W., DeLorey, T. M., Gordey, M., ve Kang, M. H. (1999). GABA receptor function and epilepsy. *Advances in neurology*, **79**, 499–510.

Park, C. H., Chang, W. H., Park, J. Y., Shin, Y. I., Kim, S. T., ve Kim, Y. H. (2013). Transcranial direct current stimulation increases resting state interhemispheric connectivity. *Neuroscience Letter*, **539**, 7–10.

Peña-Gómez, C., Sala-Lonch, R., Junqué, C., Clemente, I. C., Vidal, D. ve Bargalló, N. (2012). Modulation of large-scale brain networks by transcranial direct current stimulation evidenced by resting-state functional MRI. *Brain Stimulation*, **5**(3), 252–263.

Penolazzi, B., Pastore, M. ve Mondini, S. (2013). Electrode montage dependent effects of transcranial direct current stimulation on semantic fluency. *Behavioural Brain Research*, **248**, 129–135.

Pereira, F. R. S., Alessio, A., Sercheli, M. S., Pedro, T., Bilevicius, E. ve Rondina, J. (2010). Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRG. *BMC Neuroscience*, **11**, 66.

Pittau, F., Grova, C., Moeller, F., Dubeau, F. ve Gotman, J. (2012). Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **53**(6), 1013–1023.

Polanía, R., Nitsche, M. A. ve Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, **32(8)**, 1236–1249.

Polanía, R., Paulus, W. ve Nitsche, M. A. (2012). Reorganizing the intrinsic functional architecture of the human primary motor cortex during rest with non-invasive cortical stimulation. *PLoS ONE*, **7(1)**, 1-10.

Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. ve Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, **59(3)**, 2142–2154.

Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. ve Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRG. *NeuroImage*, **84**, 320–341.

Pressl, C., Brandner, P., Schaffelhofer, S., Blackmon, K., Dugan, P. ve Holmes, M. (2019). Resting state functional connectivity patterns associated with pharmacological treatment resistance in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, **149**, 37-43.

Qin, P., Di, H., Liu, Y., Yu, S., Gong, Q. ve Duncan, N. (2010). Anterior Cingulate Activity and the Self in Disorders of Consciousness. *Human Brain Mapping*, **31(March)**, 1993–2002.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., ve Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98(2)**, 676–682.

Rektor, I., Kuba, R., Brázdil, M. ve Chrastina, J. (2012). Epilepsy & Behavior Do the basal ganglia inhibit seizure activity in temporal lobe epilepsy? *Epilepsy & Behavior*, **25(1)**, 56–59.

Rektor, I., Kuba, R., Brázdil, M., Halámek, J., ve Jurák, P. (2011). Ictal and peri-ictal oscillations in the human basal ganglia in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **20(3)**, 512–517.

Rektor, I., Kuba, R., ve Bra, M. (2002). Interictal and ictal EEG activity in the basal ganglia: an SEEG study in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **43(3)**, 253–262.

Rektor, I., Tomčík, J., Mikl, M., Mareček, R., Brázdil, M., ve Rektorová, I. (2013). Association between the basal ganglia and large-scale brain networks in epilepsy. *Brain Topography*, **26(2)**, 355–362.

Reyes, A., Thesen, T., Kuzniecky, R., Devinsky, O., McDonald, C. R. ve Jackson, G. D. (2017). Amygdala enlargement: temporal lobe epilepsy subtype or nonspecific finding ?. *Epilepsy research*, **132**, 34-40.

Saiote, C., Turi, Z., Paulus, W. ve Antal, A. (2013). Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, **7(JUL)**, 1–7.

Sang, L., Qin, W., Liu, Y., Han, W., Zhang, Y. ve Jiang, T. (2012). Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *NeuroImage*, **61(4)**, 1213–1225.

San-Juan, D., Espinoza López, D. A., Vázquez Gregorio, R., Trenado, C., Fernández-ve González Aragón, M. (2017). Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Brain Stimulation*, **10(1)**, 28–35.

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J. ve Guilhoto, L., (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58(4)**, 512–521.

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover ve G. H., Kenna (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, **27(9)**, 2349–2356.

Segerdahl, A., Tracey, I., Kong, Y., Xie, J., Lin, R. L. ve Mezue, M. (2013). Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, **33(28)**, 11425–11431.

Semah, F., Baulac, M., Hasboun, D., Frouin, V., Mangin, J. F. ve Papageorgiou, S. (1995). Is interictal temporal hypometabolism related to mesial temporal sclerosis? A {PET}/{MRI} confrontation. *Epilepsia*, **36(5)**, 447–456.

Sequeira, K. M., Tabesh, A., Sainju, R. K., DeSantis, S. M., Naselaris, T. ve Joseph, J. (2013). Perfusion network shift during seizures in medial temporal lobe epilepsy. *PLoS ONE*, **8(1)**, e53204.

Shin, W. C., Hong, S. B., Tae, W. S., ve Kim, S. E. (2002). Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology*, **58(3)**, 373 LP – 380.

Sloviter, R. S. (1987). Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science*, **235** (4784), 73-76.

So, E. L. (2006). Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **23**(4), 353–357.

Sridharan, D., Levitin, D. J., ve Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**(34), 12569–12574.

Stagg, C. J. ve Nitsche, M. A. (2014). Neuroscientist physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, **17**(1), 37–53.

Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O’Shea, J., Wylezinska, M. ve Kineses, Z. (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *Journal of Neuroscience*, **29**(16), 5202–5206.

Stoodley, C. J. (2014). Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia. *In Frontiers in Systems Neuroscience*, **8**, p. 92. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2014.00092>

Streng, M. L. ve Krook-Magnuson, E. (2020). The cerebellum and epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 106909.

Tae, W. S., Joo, E. Y., Kim, J. H., Han, S. J., Suh, Y. L. ve Kim, B. T. (2005). Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT. *NeuroImage*, **24**(1), 101–110.

Tecchio, F., Cottone, C., Porcaro, C., Cancelli, A., Lazzaro ve V. Di. (2018). Brain functional connectivity changes after transcranial direct current stimulation in epileptic patients. *Frontiers in Neural Circuits*, **12**, 1–7.

Tekturk, P., Erdogan, E. T., Kurt, A., Vanli-yavuz, E. N., Ekizoglu ve E., Kocagoncu, E. (2016). The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **149**, 27–32.

Toledano, M., ve Pittock, S. J. (2015). Autoimmune epilepsy. *In Seminars in neurology*, **35** (3) pp. 245-258.

Tong, X., An, D., Xiao, F., Lei, D., Niu, R. ve Li, W. (2019). Real-time effects of interictal spikes on hippocampus and amygdala functional connectivity in unilateral temporal lobe epilepsy: An EEG-fMRG study. *Epilepsia*, **60**(2), 246–254.

Uddin, L. Q. (2014). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Publishing Group*, **16(1)**, 55–61.

Uddin, L. Q., Kelly, A. M. C., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., Milham, M. P. ve Green, T. P. (2009). Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Human Brain Mapping*, **30**, 625–637.

Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J. ve Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society*, **34(4)**, 300.

Uddin, L. Q., Supekar, K. S., Ryali, S. ve Menon, V. (2011). Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *Journal of Neuroscience*, **31(50)**, 18578–18589.

Veazzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P. M., Blümcke, I. ve Sander, J. W. (2016). Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, **131(2)**, 211–234.

Voets, N. L., Beckmann, C. F., Cole, D. M., Hong, S., Bernasconi, A., ve Bernasconi, N. (2012). Structural substrates for resting network disruption in temporal lobe epilepsy. *Brain*, **135(8)**, 2350–2357.

Vuong, J., ve Devergnas, A. (2018). The role of the basal ganglia in the control of seizure. *Journal of Neural Transmission*, **125(3)**, 531–545.

Výtvarová, E., Mareček, R., Fousek, J., Strýček, O., ve Rektor, I. (2017). Large-scale cortico-subcortical functional networks in focal epilepsies: The role of the basal ganglia. *NeuroImage: Clinical*, **14**, 28–36.

Wang, Z., Lu, G., Zhang, Z., Zhong, Y., Jiao, Q. ve Zhang, Z. (2011). Altered resting state networks in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures. *Brain Research*, **1374**, 134–141.

Whitfield-Gabrieli, S. ve Nieto-Castanon, A. (2012). CONN: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, **2 (3)**, 125–141

Wieser HG. (2004). Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, **45(6)**, 695–714.

Wieser, H. G. (1988). Selective amygdalo-hippocampectomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **29**, S100-S113.

Williamson, P. D., French, J. a, Thadani, V. M., Kim, J. H., Novelly, R. A. ve Spencer, S. S. (1993). Characteristics of Medial Temporal Lobe Testing, Neuroimaging, Surgical Results, and Pathology. *Annals of Neurology*, **34**, 781–787.

Williamson, P. D., Thadani, V. M., French, J. A., Darcey, T. M., Mattson, R. H. ve Spencer, S. S. (1998). Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia*, **39(11)**, 1182–1188.

Yang, D., Wang, Q., Xu, C., Fang, F., Fan, J. ve Li, L. (2020). Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study. *Brain Stimulation*, **13(1)**, 109–116.

Yang, H., Zhang, C., Liu, C., Yu, T., Zhang, G. ve Chen, N. (2018). Brain network alteration in patients with temporal lobe epilepsy with cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior*, **81**, 41–48.

Yook, S.-W., Park, S.-H., Seo, J.-H., Kim, S.-J., ve Ko, M.-H. (2011). Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient - A case report. *Annals of Rehabilitation Medicine*, **35(4)**, 579.

Zeng, H., Pizarro, R., Nair, V. A., La, C., ve Prabhakaran, V. (2013). Altered regional homogeneity in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, **54(4)**, 658-666.

Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Yang Z ve Liao W. (2009). Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting fMRG study. *Neuroscience Letter*. **458(3)**:97-101.

Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Chen, H. ve Liao, W. (2010). FMRG study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis. *Human Brain Mapping*. **31(12)**, 1851–1861.

Zhao, H., Qiao, L., Fan, D., Zhang, S., Turel, O. ve Li, Y. (2017). Modulation of brain activity with noninvasive transcranial direct current stimulation (tDCS): Clinical applications and safety concerns. *Frontiers in Psychology*. **8:685**. 1-16.

Zheng, X., Alsop, D. C., ve Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *NeuroImage*, **58**, 26–33.

Zhong, C., Liu, R., Luo, C., Jiang, S., Dong, L. ve Peng, R. (2018). Altered Structural and Functional Connectivity of Juvenile Myoclonic Epilepsy: An fMRG Study. *Neural Plasticity*, **2018**, 7392187.

Zoghi, M., O'Brien, T. J., Kwan, P., Cook, M. J., Galea, M., ve Jaberzadeh, S. (2016). The Effects of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation in a Patient with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy (Case Study). *Brain Stimulation*, **9(5)**, 790–792. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.05.011>



FORMLAR

BİLGİLENDİRME ve AYDINLATILMIŞ ONAM BELGESİ

Bu uygulamaya katılmadan önce bu bilgilendirme sayfasını dikkatle okuyunuz.

İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yürütülen bir araştırmada transkranyal (kafatası geçişli) elektriksel uyarım tekniği kullanılarak beyin dinlenim durumu bağlantısallığı üzerine olan etkisi manyetik rezonans (MR) görüntüleme cihazıyla incelenecektir.

Bu uygulamada, saçlı deriye verilen çok düşük şiddetteki elektriksel akımın oluşturduğu alanda beyin bazı fizyolojik etkinliklerinde değişiklikler oluşması sağlanmaktadır. Beklenen değişiklikler, uygulamanın yapıldığı kafa üzerindeki bölgeye göre değişebilmektedir.

Eğer bu uygulamayı kabul ederseniz, sağlık örgütlerince ve Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu FDA tarafından kullanımı onaylanmış şiddetlerde akım veren bir transkraniyel elektriksel uyarıcı¹ kullanılacaktır. 9 voltluk bir pil ile çalışan bu aygıtın başka hiçbir elektriksel bağlantısı yoktur. TES (transkraniyel elektriksel stimulator) aygıtı, iki ince kabloya bağlı elektrotlar içerir. Yumuşak yastık biçimli bu elektrotların, tuzlu suya batırılarak elektriksel direnci düşürülmüştür. Uygulama başlamadan önce bu elektrotlar amaca göre kafa yüzeyinde belirli bölgelere yerleştirilecektir. Bir saç bandıyla bu elektrotlar yerinde tutulacaktır. Deney başladığında, belki elektrotların değme yerinde hafif bir **kaşınma** veya **yanma hissi** oluşabilir. Bu normaldir, **geçici ve zararsızdır**. Uygulama tamamlandığında aygıt durdurulur ve elektrotlarınız sökülür. Saç bandının basıncıyla deride hafif bir geçici kızarıklık oluşabilir.

Deney MR cihazında gerçekleşecek fonksiyonel görüntülemeyle başlayacaktır. MR görüntüleme, büyük mıknatıslarla oluşturulan güçlü manyetik alan içinde radyo dalgaları kullanılarak belirli anatomik yapıları, diğer yapılardan net olarak ayırt etmek, sağlıklı ve hastalıklı dokular arasındaki farklılıkları saptamak ve tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir. MR cihazı, silindirik biçiminde bir yapıda olup, kayıt sırasında mümkün

¹ (FDA regulation as a cranial electrotherapy stimulator, a device that applies electrical current to the head to treat insomnia, depression, or anxiety. See FDA Part 882--Neurological Devices Subpart F--Neurological Therapeutic Devices Sec. 882.5800)

olduğunca hareketsiz olarak bu cihazın içinde yatar vaziyette bulunmayı gerektirmektedir. Spesifik bir şey düşünmeden ve uyumadan rahat bir şekilde durduğunuz dinlenim durumu koşulunda fonksiyonel MR kayıtları alınacaktır. MR incelemesi TES uygulaması öncesi yaklaşık 10 dakika ve TES uygulaması sonrasında 10 dakika sürecektir. Elektriksel uyarım sırasında kafanıza yerleştirilen 2 elektrot aracılığıyla 20 dakika boyunca düşük şiddette (2 mA) akım verilecektir. Öncesinde 20 saniyelik bir akım uygulanarak nasıl bir his oluşturduğunu anlamınız sağlanacaktır.

Yapılacak incelemeler ruhsal ya da bedensel sağlığınız üzerine olumsuz etki yapma riski taşımamaktadır.

Bu uygulamayı kabul etmeyebilirsiniz. Uygulamayı kabul etseniz bile, daha sonra haber vererek istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz ya da gerek görüldüğünde uygulama dışı bırakılabilirsiniz. Bu uygulama için sizden ya da sosyal güvenlik kurumunuzdan hiç bir ücret talep edilmeyecek ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Bu uygulamanın verileri ve sonuçları bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır.

Daha fazla bilgi ve yardıma ihtiyacınız olursa;

Prof.Dr. Müge Devrim Üçok tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir uygulama yapılacağı belirtilerek bu uygulama ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

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

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Araştırmacı tarafından gerekli görülürse 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 uygulamadan 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).

Bu süreçte bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof.Dr. Müge Devrim Üçok'u, 0212 4142000-32507 nolu telefondan ve İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan arayabileceğimi 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 memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. GÖNÜLLÜ ONAM BELGESİ

Yukarıda gönüllüye uygulamadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik uygulamaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı
Adresi
Telefonu
İmzası
Açıklamaları yapan görevlinin
Adı-soyadı
İmzası
Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin
Adı-soyadı
Görevi
İmzası

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

TRANSKRANYAL DOĞRU AKIM UYARIMININ DİNLENİM DURUMU AĞI BAĞLANTISALLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN MEZİYAL TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ OLGULARDA İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 4	% 2	% 1	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 2
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.gecekitapligi.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1

-Z. Küçük, E. Tuna Erdoğan, A. Kurt, S. Karamürsel "The effect of modulated anodal stimulation of DLPFC on working memory" 5th International Conference on Non-invasive Brain Stimulation 19-21 Mart 2013. Leipzig, abstracts: P55, Almanya, 2013 – Poster

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler

-"Transkraniyel modüle akım ve sabit akım uyarımının çalışma belleği üzerine etkisinin incelenmesi" Zeynep Küçük, Ezgi Tuna Erdoğan, Adnan Kurt, Sacit Karamürsel 12.Ulusal Sinirbilim Kongresi, Bahçeşehir Üniversitesi, 28-31 Mayıs, İstanbul, **En iyi sözel sunum ödülü**, 2014.

-Gökçer Eskikurt, Zeynep Küçük, Ezgi Tuna Erdoğan, Adnan Kurt, Sacit Karamürsel "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olan çocuklara uygulanan neurofeedback protokol karşılaştırması" 12.Ulusal Sinirbilim Kongresi, Bahçeşehir Üniversitesi, 28-31 Mayıs, İstanbul, 2014-**Poster**

-"Dirençli Fokal ve Jeneralize Epilepsili Hastalarda Transkraniyal Direk Akım Stimülasyonunun Nöbet Sıklığı ve Süresi Üzerine Etkisi" Pınar Tektürk, Ezgi Tuna Erdoğan, Zeynep Küçük, Adnan Kurt, Sacit Karamürsel, Betül Baykan 29. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, 3-7 Nisan, Antalya, 2013 – **Poster**