



**MR GÖRÜNTÜLEME İLE EPİLEPSİ HASTALARINDA  
VİRCHOW-ROBİN BOŞLUKLARININ ANALİZİ**

**Enes KARA  
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Ozan TURAMANLAR  
Tez No: 2019 - 028**

**2019-Afyonkarahisar**

T.C.  
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**MR GÖRÜNTÜLEME İLE EPİLEPSİ  
HASTALARINDA VİRCHOW-ROBİN  
BOŞLUKLARININ ANALİZİ**

**Enes KARA**

**ANATOMİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ozan TURAMANLAR**

**Tez No: 2019 - 028**

**2019-AFYONKARAHİSAR**

## KABUL VE ONAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anatomi Anabilim Dalı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri üyeleri tarafından

Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : ..... / ..... / .....


Doç.Dr.Ozan TURAMANLAR

Jüri Başkanı



Dr.Öğr.Üy.Emre ATAY

Üye



Dr. Öğr.Üy. Sezer AKÇER

Üye



Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Enes KARA'nın "MR Görüntüleme ile Epilepsi Hastalarında Virchow-Robin Boşluklarının Analizi" başlıklı tezi ...../...../..... günü saat .....da Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Özal ÖZCAN

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında engin bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, tezimin hazırlanmasında emeği geçen kıymetli danışmanım Doç.Dr. Ozan TURAMANLAR'a;

Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tolga ERTEKİN'e ve hocalarımızdan Dr. Öğr. Üyesi Emre ATAY'a;

Tezimin hazırlanma aşamalarında desteğini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. İsmet DOĞAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Hayri DEMİRBAŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKARSLAN'a;

Yüksek lisans süresince abilikleri ablalıkları ve büyük destekleri için Anatomi Anabilim Dalı hocalarımızdan sayın Öğr. Gör. Abdulkadir BİLİR ve Arş.Gör.Hilal GÜZEL ile Öğr. Gör. Erdal HORATA ve Öğr.Gör Emel TAŞVURAN HORATA'ya;

Yüksek lisans süresince büyük desteklerini gördüğüm üst dönem hocalarım Özlem ERYİĞİT, Merve SAYKÖSE, Dilek GELİR ve Hatice BİRCAN BARLAK'a;

Hayatımın her anında hep yanımda olduğunu bildiğim, sabrıyla, sevgisiyle ve bilgisiyle çalışmalarına büyük katkı sağlayan annem babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY.....	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Epilepsi .....	2
1.1.1. Belirti ve Bulgular .....	4
1.1.2. Nöbetler (Epilepsi Krizi).....	4
1.1.3. Post İktal Dönem (Epilepsi Dönemi Sonrası Dönem).....	6
1.1.4. Psikososyal .....	7
1.2. Nedenler.....	7
1.2.1. Genetik.....	8
1.2.2. Edinsel.....	9
1.3. Mekanizma.....	10
1.3.1. Epilepsinin Mekanizması.....	10
1.3.2. Nöbetlerin Mekanizması.....	11
1.4. Teşhis.....	12
1.4.1. Tanım.....	13
1.4.2. Sınıflandırma.....	14
1.4.3. Sendromlar.....	17
1.4.4. Testler.....	19
1.4.5. Ayırıcı Tanı.....	20
1.5. Önleme.....	21
1.6. Yönetim.....	22
1.6.1. İlk Yardım.....	22
1.6.2. İlaçlar.....	23
1.6.3. Cerrahi.....	26
1.6.4. Diyet.....	27
1.6.5. Diğer.....	28
1.6.6. Alternatif Tıp.....	29
1.7. Prognoz.....	29
1.7.1. Mortalite.....	30
1.8. Epidemiyoloji.....	31
1.9. Tarihçe.....	32
1.10. Toplum veKültür.....	35
1.10.1. Sosyal Dalgalanma(Stigma).....	35
1.11 Araştırma.....	36

1.12. Perivasküler Alanlar.....	37
1.12.1. Yapı.....	37
1.12.2. Fonksiyon.....	39
1.12.3. Klinik Önemi.....	41
1.13. Yaşlılık.....	42
1.14. Genişleme Semptomları.....	43
1.14.1 DVRB ile İlişkili Bozukluklar.....	44
1.15. Güncel Araştırma.....	45
1.15.1. Genişlemiş VRB Nedenleri.....	45
1.15.2. Genişlemiş VRB ve Diğer Hastalıkların Birlikteliği.....	45
1.15.2.1. Demans.....	45
1.15.2.2. Alzheimer Hastalığı.....	46
1.15.2.3. İnme.....	47
1.15.2.4. MS.....	47
1.15.3. Tarihçe.....	48
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>49</b>
2.1. Katılımcılar ve Grupların Oluşturulması.....	49
2.2. Virchow-Robin Boşlukları Skorlaması.....	50
2.3. MRG Ölçümleri.....	53
2.4. İstatistiksel Analiz.....	54
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>55</b>
3.1. Kadınlarda Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi.....	55
3.2. Kadınlarda Hasta ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırması.....	56
3.3. Kadınlarda Hasta ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	57
3.4. Kadınlarda Hasta ve Kontrol Grubunda Hipokampus Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	58
3.5. Erkeklerde Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi.....	59
3.6. Erkeklerde Hasta ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırması.....	60
3.7. Erkeklerde Hasta ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	61
3.8. Erkeklerde Hasta ve Kontrol Grubunda Hipokampus Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	62
3.9. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Grubu Açısından Dağılımı.....	63

3.10. Hasta ve Kontrol Gruplarının Beyaz Cevher Grade'leri Açısından Dağılımı.....	64
3.11. Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazal Ganglion Grade'leri Açısından Dağılımı.....	65
3.12. Hasta ve Kontrol Gruplarının Hipokampüs Grade'leri Açısından Dağılımı.....	66
3.13. Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	67
3.14. Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	68
3.15. Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	69
3.16. Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	70
3.17. Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	71
3.18. Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	72
3.19. Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	73
3.20. Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	74
3.21. Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubu İle Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	75
3.22. Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	76
3.23. Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	77
3.24. Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubu İle Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	78
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>79</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>91</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>93</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>95</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>96</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>110</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
VRB	: Virchow-Robin Boşlukları
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ILAE	: Epilepsi Karşıtı Ulusal Lig
EEG	: Elektroensefalografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PNES	: Psikojenik Non-Epileptik Nöbetler
SUDEP	: Travma ve Ani Beklenmedik Ölümün Altında Yatan Neden
KBB	: Kan-Beyin Bariyeri
CADASIL	: Subkortikal Enfarktöslü Beyin Otozomal Dominant Arteriopati Ve Lökensefalopati
CAA	: Serebral Amiloid Anjiyopati
dVRB	: Dilate Virchow-Robin Boşlukları



## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.1.</b> Virchow Robin Boşluğu.....	41
<b>Şekil 1.2.</b> Parankim üzerinde resmedilmiş Perivasküler Boşluk Görüntüsü.....	42
<b>Şekil 1.3.</b> Arterioller üzerinde resmedilmiş VRB görüntüsü.....	44
<b>Şekil 2.1:</b> Bazal ganglionlarda dilate olmuş Virchow-Robin Boşluklarının (dVRB) şiddet skor .....	51
<b>Şekil 2.2.</b> Beyaz cevherde dilate olmuş Virchow-Robin Boşluklarının (dVRB) şiddet skoru.....	52
<b>Şekil 2.3.</b> Hipokampusta dilate olmuş Virchow-Robin Boşluklarının (dVRB) şiddet skoru.....	53

## TABLULAR

<b>Tablo 1.1.</b> Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflandırması..	15
<b>Tablo 3.1.</b> Kadınlarda Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi.....	55
<b>Tablo3.2.</b> Kadın Hasta ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	56
<b>Tablo 3.3.</b> Kadın Hasta ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	57
<b>Tablo 3.4.</b> Kadın Hasta ve Kontrol Grubunda Hipokampüs Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	58
<b>Tablo 3.5.</b> Erkeklerde Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi.....	59
<b>Tablo 3.6.</b> Erkek Hasta ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	60
<b>Tablo 3.7.</b> Erkek Hasta ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	61
<b>Tablo 3.8.</b> Erkek Hasta ve Kontrol Grubunda Hipokampüs Grade'lerinin Karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 3.9.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Grubu Açısından Dağılımı.....	63
<b>Tablo 3.10.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Beyaz Cevher Grade'leri Açısından Dağılımı.....	64
<b>Tablo 3.11.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazal Ganglion Grade'leri Açısından Dağılımı.....	65
<b>Tablo 3.12.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarının Hipokampüs Grade'leri Açısından Dağılımı.....	66
<b>Tablo 3.13.</b> Hasta Kadınlarda Yaş Grubu ile Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki .....	67
<b>Tablo 3.14.</b> Hasta Kadınlarda Yaş Grubu ile Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	68

<b>Tablo 3.15.</b> Hasta Kadınlarda Yaş Grubu le Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	69
<b>Tablo 3.16.</b> Hasta Erkeklerde Yaş Grubu ile Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki .....	70
<b>Tablo 3.17.</b> Hasta Erkeklerde Yaş Grubu ile Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	71
<b>Tablo 3.18.</b> Hasta Erkeklerde Yaş Grubu ile Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki.....	72
<b>Tablo 3.19.</b> Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuylu Beyaz Cevher Grade'lenmesi Arasındaki İlişki .....	73
<b>Tablo 3.20.</b> Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuylu Bazal Ganglion Grade'lenmesi Arasındaki İlişki.....	74
<b>Tablo 3.21.</b> Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuylu Hipokampüs Grade'lenmesi Arasındaki İlişki.....	75
<b>Tablo 3.22.</b> Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuylu Beyaz Cevher Grade'lenmesi Arasındaki İlişki .....	76
<b>Tablo 3.23.</b> Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuylu Bazal Ganglion Grade'lenmesi Arasındaki İlişki.....	77
<b>Tablo 3.24.</b> Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuylu Hipokampüs Grade'lenmesi Arasındaki İlişki.....	78

## 1. GİRİŞ

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetler ile karakterize bir durumdur. Metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ya da inflamatuvar nedenlerle gerçekleşmektedir. Epilepsi, çocukluk ve ergenlik çağında en sık; erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir (Akdag ve ark., 2016).

Beyin yüzeyini delerek dokunun içine doğru ilerleyen küçük arter ve arteriollerin çevresini saran, pia ile dōşeli perivasküler alanlara Virchow-Robin Boşlukları (VRB) adı verilmiştir. Her ne kadar VRB'nin etiyojisi belli olmasa da; demanslı, epilepsili, kafa travmalı, yüksek kan basınçlı hastalarda VRB saptanmıştır (Kwee ve ark., 2007).

Epilepsi tanılı hastalardaki VRB'lerde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık saptayabilirsek, tanı konulamayan epilepsi türlerine farklı bir bakış açısı getirmek ve epilepsi tanısı ile tedavisine yön vermek amacını taşımaktayız.

## 1.1. Epilepsi

Epilepsi, epileptik nöbetlerle karakterize nörolojik bir bozukluktur (Chang ve Lowenstein, 2003). Epileptik nöbetler, kısa veya uzun süreli şiddetli sarsıntılarla seyreden olgulardır. Bu olgular; bazen kemik kırıkları gibi fiziksel yaralanmalara da neden olabilir. Epilepside nöbetler tekrarlama eğilimindedir ve temel anlamda altta yatan bir neden henüz saptanamamıştır. Dünyanın bazı bölgelerinde epilepsi tanısı alan insanlar, durumlarından dolayı çeşitli derecelerde sosyal damgalanma yaşarlar (Bergmeier ve ark., 2010).

Çoğu epilepsi vakasının nedeni bilinmemektedir (Bergmeier ve ark., 2010). Bazı vakalarda epilepsi beyin hasarı, inme, beyin tümörleri, beyin enfeksiyonları ve doğum kusurlarının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Goldberg ve Coulter, 2013). Epileptik nöbetler beynin korteksindeki aşırı ve anormal sinir aktivasyonunun sonucudur (Fisher ve ark., 2005). Epilepsi teşhisinin koyulması; bayılma, alkol yoksunluğu veya elektrolit problemleri gibi, benzer belirtilere neden olabilecek diğer koşulları ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. Bu durum, kısmen beyin görüntüleme ve kan testleri ölçümleriyle yapılabilir. Epilepsi genellikle bir elektroensefalografi (EEG) ile doğrulanabilir.

Epilepside nöbetler, olguların yaklaşık %70'inde ilaçla kontrol edilebilir. İlaçla tedavi yöntemlerinde maddi açıdan uygun seçenekler genellikle mevcut iken, nöbetleri ilaçla tedavi edilemeyenlerde cerrahi, nörostimülasyon veya diyet

değişiklikleri düşünülebilir. Tüm epilepsi vakaları ömür boyu sürmeyebilir ve birçok kişi tedavinin artık gerekli olmadığı noktaya gelmektedir (Bergmeier ve ark., 2010).

2015 yılı itibariyle yaklaşık 39 milyon insan epilepsi tanısı konulmuştur. Vakaların yaklaşık% 80'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (Bergmeier ve ark., 2010). 1990'da, ölümlle sonuçlanan 112.000 vaka varken; 2015'te bu rakam 125.000'dir. Epilepsi genellikle yaşlı insanlarda daha yaygın görülmektedir (Brodie ve Elder, 2009).

Gelişmiş ülkelerde, bebeklerde ve yaşlılarda daha sık görülürken Gelişmekte olan ülkelerde altta yatan nedenlerin sıklığından dolayı çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir (Newton, 2012). Gelişmekte olan ülkelerdeki popülasyonun yaklaşık %5-10'unda, bilinçsiz bir nöbet geçirme durumu vardır (Wilden ve Cohen, 2012). Bu vakaların ikinci bir nöbet geçirme olasılığı da % 40 - % 50 arasındadır (Berg, 2008). Dünyanın birçok yerinde epilepsi hastalarının ya sürücülük kısıtlamaları vardır ya da nöbetler hafifleyene kadar araba kullanmalarına izin verilmemektedir (Devlin ve ark., 2012). Epilepsi kelimesi Eski Yunanca'dan türemiştir: ele geçirmek, tutulmak, kriz gelmek veya uğraşmak' anlamındadır (Magiorkinis, 2010).

### **1.1.1. Belirti Ve Bulgular**

Epilepsi tekrarlayan nöbetlerin uzun vadeli görülen vücut üzerindeki etkileri ile karakterizedir. Bu nöbetler, beynin bölümüne ve kişinin yaşına bağlı olarak çeşitli şekillerde olabilir (Duncan ve ark., 2006).

### **1.1.2. Nöbetler**

Nöbetlerin en sık görülen tipi (%60) konvulsiftir. Bunların üçte biri baştan itibaren generalize nöbetler olarak başlar ve beyindeki her iki hemisferi de etkiler. Üçte ikisi ise fokal nöbetler (beyne ait bir yarımküreyi tutan) olarak başlamaktadır ve bu da daha sonra generalize nöbetler haline gelebilmektedir (Jameson ve ark., 2012). Nöbetlerin geri kalan %40'ı konvülsif değildir. Bu tip nöbetler, azalmış bilinç seviyesi olarak ortaya çıkan ve genellikle yaklaşık 10 saniye süren absans(dalma) nöbetidir (Hughes, 2009).

Fokal nöbetler genellikle auralar olarak bilinen bazı deneyimlerden önce gelir (Shearer ve Peter, 2010). Bu nöbetler duyuşal (görsel, işitme veya koku), psişik, otonomik ve motor fenomenleri içermektedir (Hammer ve McPhee, 2010). Jerk(sarsıntı) durumu belli bir kas grubunda başlayarak çevredeki kas gruplarına

yayılabılır; bu durumun bir sonucu olarak, Jacksonian yürüyüşü olarak tanımlanan bir hareket tipi ortaya çıkabilir (Bradley ve Walter, 2012).

Generalize nöbetin, altı ana tipi vardır: Bunlar; tonik-klonik, tonik, klonik, miyoklonik, yokluk(absans-dalma) ve atonik nöbetler (Jameson ve ark., 2012). Bunların hepsi bilinç kaybını içeren nöbetlerdir.

Tonik-klonik nöbetler, uzuvların kasılması ve ardından gevşemesi ile birlikte 10-30 saniye süren (tonik) fazdan; göğüs kaslarının kasılması ve eklemlerin tutulması ile karakterize (klonik) fazdan oluşur. Tonik nöbetler kasların sabit kasılmalarına sebep olur. Kişi nefes alamadıkça morarması söz konusu olabilir. Klonik nöbetlerde birden fazla eklem sarsıntısı sonucu tutulma görülür. Nöbet bittikten sonra kişinin normale dönmesi 10-30 dakika sürebilir; bu dönem "postiktaz dönem" veya "postiktaz evre" olarak adlandırılır. Bir nöbet sırasında bağırsak veya mesane kontrolünün kaybedilmesi mümkündür (Epilepsy Fact sheet, 2013). Nöbet sırasında kişi dil ucu ya da kenarlarını ısırabilir. Tonik-klonik nöbette ise, yanlara doğru ısırıklar daha yaygındır (Engel ve Jerome, 2008).

Miyoklonik nöbetler, tüm vücudu ya da bir kısım vücut bölgesini tutan kas spazmını içerir (Simon ve ark., 2012). Nöbetler, başın yalnızca hafif bir dönüşü veya gözün arkaya devrilmesiyle karakterize olabilir. Kişi nöbet sona erdikten sonra hemen normale dönmez (Hammer ve ark., 2010). Atonik nöbetler kas aktivitesini bir saniyeden fazla süreyle etkiler. Bu aktivasyon genellikle vücudun her iki tarafında görülür (Bradley ve Walter, 2012).



Epilepsi hastalarının yaklaşık %6'sında genellikle belirli olaylarla tetiklenen ve refleks nöbeti adı verilen nöbetler görülür. Refleks nöbet görülen epilepsi hastalarında spesifik uyaranların tetikleyici faktör olması muhtemeldir (Xue ve Ritaccio, 2006). Bu tetikleyiciler arasında yanıp sönen ışıklar ve ani sesler bulunur (Steven ve Schachter, 2008).

Bazı epilepsi tiplerinde nöbetler uyku esnasında daha sık görülürken (Malow, 2005) diğer tiplerde uyku sırasında nadiren nöbet görülmektedir (Tinuper ve ark., 2007).

### **1.1.3. Post-İktal Dönem**

Nöbetin aktif kısmından sonra, normal bir bilinç seviyesinin geri gelmesinden önce, postiktal dönem olarak adlandırılan bir iyileşme periyodu vardır. (Shearer ve Peter, 2010). Genellikle 3-5 dakika sürer (Holmes ve Thomas, 2008), fakat saatlerce de sürebilmektedir. Nöbet sonrasındaki ortak belirtiler arasında yorgunluk, baş ağrısı, konuşmada güçlük, kaslarda güçsüzlük ve anormal davranış şekilleri bulunabilir (Panayiotopoulos, 2010). Nöbet sonrası psikozda nispeten yaygındır ve insanların %6-10'unda görülür (James ve Wheless, 2009). Çoğu zaman insanlar bu süre içinde neler olduğunu hatırlamazlar (Panayiotopoulos, 2010). Fokal nöbet sonrasında Todd Paralizisi olarak bilinen lokalize güçsüzlük ortaya çıkar. Bu durum genellikle saniyeler veya dakikalar sürer ancak nadiren bir veya iki gün de sürebilir (Larner ve Andrew, 2010).

#### **1.1.4. Psikososyal**

Epilepsi, sosyal ve psikolojik refah üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Bu etkiler toplumsal izolasyon, sosyal damgalanma gibi durumları içerebilir. Eğitim başarısının düşmesi ve daha az istihdam edilme gibi olumsuz sonuçlara da neden olabilir. Epilepsili çocuklar arasında öğrenme güçlükleri daha yaygındır (Jameson ve ark., 2012).

Belirli rahatsızlıklar epilepsili kişilerde daha sık görülebilir. Bunlar depresyon, kaygı, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), (Kapan, 2011) ve migrendir. (Stefan ve Hermann, 2012). Hiperaktivite bozukluğuna bağlı dikkat eksikliği, epilepsili çocuklarda, olmayan çocuklara nazaran üç ile beş kat daha fazladır (Plioplys ve ark., 2007). Epilepsi, otizmlilerde daha sık görülür (Levisohn, 2007).

#### **1.2. Nedenler**

Epilepsi, genellikle; genetik ve edinilmiş nedenlerden, veya bu faktörlerin etkileşiminden kaynaklanır. Edinilmiş nedenler arasında, ciddi beyin travması, inme, tümörler ve önceden geçirilmiş bir enfeksiyonun sonucu olan serebral sorunlar bulunabilir (Berkovic ve ark., 2006). Olguların yaklaşık %60'ının nedeni bilinmemektedir. Nedeni bilinenler arasında ise genetik, konjenital veya gelişimsel koşullardan kaynaklanan epilepsiler gençler arasında daha sık görülürken beyindeki

tümörler ve inmelere bağlı epilepsiler yaşlı insanlarda daha olasıdır (Jameson ve ark., 2012).

### **1.2.1. Genetik**

Genetiğin, epilepsi vakalarının çoğuna doğrudan ya da dolaylı olarak dahil olduğuna inanılmaktadır. Bazı epilepsiler tek bir gen kusuruna (%1-2) bağlı iken; çoğunluğu, çoklu genlerin çevresel faktörler ile etkileşimine bağlıdır (Pandolfo, 2011). Tek gen kusurlarının her biri nadiren görülür ve 200'den fazla tek gen kusuruna bağlı nörolojik bozukluk tanımlanmıştır (Kumar, 2008). Söz konusu genlerin çoğu doğrudan veya dolaylı olarak iyon kanallarını etkiler (Berkovic ve ark., 2006).

Tek yumurta ikizlerinden biri epilepsi tanısına sahipse, diğerinin de sahip olma olasılığı %50-60 arasındadır. Tekil(yumurta) olmayan ikizlerde ise risk %15'tir. Tek yumurta ikizlerinin ikisinin birden etkilendiği durumlarda, aynı epilepsi sendromunun görülme ihtimali %70-90 arasındadır (Pandolfo, 2011). Epilepsili bir kişinin 1.derece akrabaları, genel nüfusa oranla beş kat daha fazla risk taşırlar. Down sendromlu hastaların%1 ile 10'unda ve Angelman Sendromlu hastaların %90'ında epileptik bulgular saptanmıştır (Bhalla ve ark., 2011).

### 1.2.2. Edinsel

Epilepsi, tümörlerin, felçlerin, kafa travmalarının, merkezi sinir sisteminin önceden geçirdiği enfeksiyonların, genetik anormalliklerin ve doğum sırasında oluşan beyin hasarlarının sonucunda ortaya çıkabilir (Jameson ve ark., 2012). Beyin tümörü olan bireylerin yaklaşık %30'unda epilepsi görülür. Temporal lobdaki tümörler ve yavaş büyüme gösteren tümörler için risk daha fazladır. Serebral kavernöz malformasyonlar ve arteriovenöz malformasyonlar gibi diğer kitle lezyonları %40-60 gibi yüksek bir epilepsi riskine sahiptir (Pandolfo, 2011). İnme geçiren kişilerde epilepsi gelişme ihtimali de %2-4 arasındadır (Bhalla ve ark., 2011). Epilepsinin %6 ile %20'sinin kafa travmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hafif beyin hasarıyla beraber epilepsi riski iki katına çıkarırken ciddi beyin travmalarında bu risk yedi katına çıkabilir (Pandolfo,2011).

Epilepsi ve çölyak hastalığını birbiriyle ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur. 2012 yılındaki bir araştırma göz önüne alındığında, genel nüfusun % 1'inin çölyak olduğu tahmin edilirken bu oranın epilepsi hastalarında % 6 ya kadar çıktığı öngörülmektedir (Jackson ve ark.,2012).

Menenjitte sonra epilepsi görülme riski %10'dan daha azdır; ancak bu enfeksiyon esnasında nöbetlerin görülme ihtimali artar. Herpes simplex ensefalitinde nöbet riski yaklaşık %50 olup epilepsi tehlikesi bulunmaktadır (%25'e kadar). Neurocysticercosis parazitinin sebep olduğu durumda ise epilepsi vakalarının görülme ihtimali %50 ye yakındır. Epilepsi, sıtma, toksoplazmozis ve toksokariyazi gibi diğer beyin enfeksiyonlarından sonra da ortaya çıkabilir. Kronik alkol kullanımı, epilepsi riskini artırmaktadır: Günde altı birim alkol içenler iki buçuk kat daha fazla

risk altındadır. Diğer riskler ise Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, tuberoz skleroz ve otoimmün ensefalittir (Bhalla ve ark., 2011). Serebral Palsi tanılı insanlar için epilepsi riski yüksektir (özellikle spastik kuadripleji ve spastik hemiplejide) (Hadjipanayis ve ark., 1997).

### **1.3. Mekanizma**

Epilepsi vakalarında beyindeki elektriksel aktivite senkronize değildir (Hammer ve McPhee, 2010). Elektriksel aktivitenin etkinliği hem nöronal hem de hücrel ortamdaki çeşitli faktörlere bağlıdır. Nöronal faktörler, iyon kanallarının tipi, sayısı, dağılımı; reseptör değişiklikleri ve gen ekspresyonundaki değişiklikler iken, hücrel faktörler; iyon konsantrasyonları ve sinaptik plastisitedir (Bromfield, 2006).

#### **1.3.1. Epilepsinin Mekanizması**

Epilepsinin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte (Jeffrey ve ark., 2012) hücrel mekanizmaları ve ağ mekanizmaları hakkında ulaşılabilir bilgiler mevcuttur. Bununla birlikte, hangi şartlar altında beyin aşırı senkronizasyona bağlı nöbet geçirdiği ise gizliliğini korumakta ve önemli bir araştırma konusu olarak kalmaktadır (Lopes da Silva ve ark., 2003).

Epilepside, eksitatör nöronların uyarılmaya direnci azalır (Lopes da Silva ve ark., 2003). Bu durum, iyon kanallarındaki inhibe edici nöronların düzgün çalışmaması nedeniyle meydana gelebilir (Hammer ve McPhee, 2010). Epilepsideki bir diğer mekanizma ise eksitatör devrelerin yüksek regülasyonu ya da beyin travmasından sonra önleyici devrelerin düşük regülasyonu olabilir (Goldberg ve Coulter, 2013). Kan-beyin bariyerinin fonksiyon bozukluğu da, kandaki maddelerin beynin içine girmesini sağlayacağı için nedensel bir mekanizma olabilir (Oby ve Janigro, 2006).

### **1.3.2. Nöbetlerin Mekanizması**

Epilepsi nöbetlerinin çoğu zaman rastgele bir olay olmadığı kanıtlanmıştır. Nöbetler sıklıkla stres, alkol bağımlılığı, titrek-seyrek ışığa maruz kalma veya uyku eksikliği gibi faktörlerle ortaya çıkabilir. Nöbet mekanizması anlatılırken sıklıkla kullanılan nöbet eşiği terimi, nöbet geçirmek için gerekli uyarı miktarını belirtmede kullanılır (Le van Quyen ve ark., 2003).

Epileptik nöbetlerde, bir grup nöron anormal ve aşırı derecede senkronize şekilde hareket etmeye başlar. Bu, paroksizmal bir depolarizan kayma olarak bilinen ve “depolarizasyon dalgası” adı verilen olaya neden olur. Normalde, depolarizasyon dalgası sonucu devre dışı kalan uyarıcı nöron, bir süre sonra hareketlenmeye karşı daha dayanıklı hale gelir. Bunun nedeni kısmen inhibitör nöronların etkisi, eksitatör nöron içindeki elektriksel değişiklikler ve adenozinin negatif etkileridir (Hammer ve McPhee, 2010).

Fokal nöbetler beynin bir hemisferinde başlarken generalize nöbetler her iki hemisferde başlar (Jameson ve ark., 2012). Bazı nöbetler beynin yapısını değiştirebilirken, bazılarının ise etki alanı sınırlı kalmaktadır. Gliosis, nöron kaybı ve beyindeki spesifik alanların atrofisi epilepsiyle ilişkilidir ancak epilepsinin bu değişikliklere neden olup olmadığı veya bu değişikliklerin epilepsiye neden olup olmadığı henüz kesin olarak açıklanamamıştır (Jerome ve ark., 2008).

#### **1.4. Teşhis**

Epilepsi tanısı tipik olarak nöbet başlangıcına ve alttaki nedene bağlı olarak konulur. Anormal beyin dalgası paternlerine ve beyin yapısına bakmak için beyin görüntüleme (BT taraması veya MRG); saptamak içinse elektroensefalografi (EEG) kullanmak genellikle işin bir parçasıdır. Net bir epileptik sendromunu kişi üzerinde tanımlamak; gerekli çaba gösterilse dahi, her zaman mümkün değildir. Zor durumlarda kişiyi gündelik takibe almak ve EEG bulgularını düzenli izlemek daha yararlı olabilir (Jameson ve ark., 2012).

### 1.4.1. Tanım

Epilepsi, aşağıdaki durumlardan herhangi biriyle tanımlanan beynin işlevsel bir bozukluğudur (Fisher ve ark., 2005).

1) 24 saatten daha uzun süren ve herhangi bir rahatsızlıktan (veya refleks) dolayı yakalanan en az iki nöbet

2) Önlenemeyen (veya refleks) bir nöbet ve devam eden 10 yıl içerisinde ortaya çıkacak iki nöbetten sonra genel iyileşmenin kesin olarak görülemediği (en az %60) başka bir nöbet olasılığı

3) Epilepsi sendromunun kesin teşhisi

Dahası, epilepsi, yaşa bağlı bir epilepsi sendromuna sahip olan ancak görüldüğü yaş aralığını geçirmiş ve son 10 yıldır nöbet geçirmemiş kişiler için iyileşmiş olarak kabul edilir ayrıca son 5 yıl boyunca nöbet ilaçlarının alınmamış olması gerekmektedir (Fisher ve ark., 2005).

Epilepsi Karşıtı Uluslararası Ligi'n(ILAE) 2014 yılında yaptığı epilepsi "epileptik nöbetler üretmek için kalıcı bir yatkınlık durumu veya nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik özelliklere sahip beynimizin bir bozukluğu" olarak tanımlanmaktadır, ve bu durumun toplumsal sonuçları hakkında bilgi vermek gerekir. Epilepsi tanısı koyabilmek; en az bir epileptik nöbet geçirilmesini gerektirir (Panayiotopoulos, 2010).



ILAE epilepsiyi tanımlanırken, hastalık yerine sendrom ifadesini kullanmaktadır. ILAE yürütme komitesi "sendrom" ifadesinin "hastalık" ifadesine göre daha az damgalanmaya sebep olacağını düşünmüştür. Fakat bu ifade aynı zamanda epilepsinin hak ettiği ciddiyet derecesini belirtmemesi açısından da eleştirilmektedir (Fisher ve ark., 2005).

Bu tanım oldukça pratiktir ve klinik kullanım için tasarlanmıştır. 2014 yılındaki güncel tanım özellikle, 2005 kavramsal tanımına göre "kalıcı yatkınlığın" ne zaman varolduğunu açıklığa kavuşturmayı amaçlamıştır. Araştırmacılar, epidemiyologlar ve diğer uzman gruplar, daha eski tanımı veya kendilerine uygun tanımlamaları tercih edebilirler. ILAE, bu tanımlama tercihlerini; kullanılan tanım net olduğu sürece, kabul eder (Fisher ve ark., 2005).

#### **1.4.2. Sınıflandırma**

Bir nöbet sırasında neler olduğuna odaklanan nöbet sınıflandırmasının aksine, epilepsi sınıflandırması, altta yatan nedenlere odaklanmaktadır. Epileptik nöbet geçiren bir kişi hastaneye yatırıldıktan sonra başlayan teşhis çalışması nöbetin kendisinin (örn. Tonik-klonik) ve altta yatan hastalığının belirlenmesiyle (örn., Hipokampal Skleroz) karakterizedir (Jameson ve ark., 2012).Nihai olarak yapılan teşhisin adı, mevcut tanısal sonuçlara, yapılan tanımlamalara, sınıflandırmalara (nöbetler ve epilepsilerin) ve ilgili terminolojiye bağlıdır.

Epilepsi Karşıtı Uluslararası Lig (ILAE) 1981 yılında epilepsi nöbetlerinin sınıflandırmasını şöyle yaptı:

**Tablo 1.1. Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflandırması, (ILAE 1981)**

**I. Parsiyel1 (fokal) nöbetler**

**A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)**

1. Motor semptomlu (hareketlerle ilişkili bulgular söz konusudur)
2. Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu
3. Otonomik semptomlu
4. Psikişik semptomlu
- 5.

**B. Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)**

1. Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
  - Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu
  - Otomatizmlerle giden
2. Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması
  - Sadece bilinç bozukluğu ile giden
  - Otomatizmlerle giden

**C. Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler**

1. Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi
2. Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi
3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

## II. Jeneralize nöbetler (konvülfif veya konvülfif olmayan)

1. Absans nöbetleri (dalma nöbetleri)
  - Tipik Absans nöbetleri
  - Atipik absans
2. Miyoklonik nöbetler
3. Klonik nöbetler
4. Tonik nöbetler
5. Tonik-klonik nöbetler
6. Atonik nöbetler (astatik) (ani düşme nöbetleri)

### Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Yeterli bilgi olmayışı nedeni ile yukarıdaki kategorilere dahil edilemeyen nöbetlerdir. Çiğneme, ritmik göz hareketleri gibi bazı yenidoğan dönemi nöbetleri bunlardandır.

1.Parsiyel : kısmi, bütünün bir bölümü

2.Somato : vücut; sensoryel = duyu ile ilişkili

3.Otonomik:istem dışı hareketlerle ilişkili örneğin kalp hızı, terleme gibi

4.Psişik:hem akli hem de beyni etkileyen

5.Otomatizm; kişinin kontrolü altında olmayan yarı amaçlı hareketler. Örneğin yalanma, yutkunma hareketleri, elbiseleri çekiştirme ve sarhoş gibi yürüme şeklinde hareketler.

6.Sekonder jeneralize : sınırlı bir bölgeden başlayıp yaygın hale dönüşen (genelde tonik-klonik nöbet oluşur)

Bu sınıflandırma genel olarak kabul görmüştür, ancak bazı noktalarda eleştirilmektedir çünkü epilepsinin temel nedenleri (klinik seyir ve prognozun bir belirleyicisi) ayrıntılı olarak ele alınmamaktadır (Engel, 2006).

### 1.4.3. Sendromlar

Epilepsi olguları, çeşitli sebeplerle epilepsi sendromlarına dönüşebilir. Bu sebepleri tespit ederken nöbetin başladığı yaşı nöbet tipleri ve EEG bulguları dikkate alınır. Epilepsi sendromunun belirlenmesi için, nöbet önleyici ilaçların kullanılması gereklidir, bu durum ayrıca epilepsinin altında yatan nedenlerin saptanmasına da yardımcı olabilir (Jameson ve ark., 2012).

Bir epilepsi olgusunun spesifik bir sendroma dönüşme ihtimali çocuklarda daha sık rastlanan bir durumdur çünkü nöbet başlangıç yaşı da doğal olarak daha erkendir (Neligan ve ark., 2012). İstatistiksel olarak açıklamak gerekirse iyi huylu rolandik epilepside bu ihtimal (100.000'de 2.8), absans(dalma nöbetleri) epilepsisinde bu ihtimal (100.000'de 0.8) ve juvenil miyoklonik epilepside (100.000'de 0.7)'dir (Neligan ve ark.,2012). Diffüz beyin fonksiyon bozukluğuna sahip ciddi semptomlar, kısmen epilepsinin bazı etkilerine neden olur ve epileptik ensefalopati olarak da adlandırılırlar. Bunlar, Lennox-Gastaut sendromu ve West sendromu gibi ciddi bilişsel işlev bozukluğunun görüldüğü tedaviye dirençli sık nöbetler ile karakterize sendromlardır (Nordli, 2012).

Genetiğin, birçok mekanizma ile birlikte epilepside etkin bir rol oynadığına inanılmaktadır. Bununla birlikte, kapsamlı taramalar yapıldığında, genetiğin etkisinin tek gen varyantına bağlı olduğunu söylemenin de yanlış olacağı savunulmuştur (Heinzen ve ark., 2012). Henüz ortaya çıkan exome ve genome dizilimi çalışmaları, CHD2 ve SYNGAP1 ve DNM1, GABBR2, FASN ve RYR3 gibi bazı epileptik ensefalopatilerden sorumlu “de novo” adı verilen gen mutasyonlarını açığa çıkarmaya başarmıştır.

Nedenlerin açıkça tanımlanamadığı epilepsi sendromları, mevcut epilepsi sınıflama kriterleri ile uyuşmamaktadır. Bu sendromları belirli kriterlere ayırma işlemleri net bilimsel verilere dayandırılarak yapılamamıştır. 2011 yılında ILAE tarafından yayınlanan epilepsi sendromu sınıflamasında; idiyopatik kategorisi, genel klinik özelliklerin ve yaş spesifitesinin tahmin edilen bir genetik nedene dayandığı sendromları içerir. Bazı çocukluk dönemi epilepsi sendromları, -örneğin benign rolandik epilepsi gibi- nedenin genetik olduğu varsayılmış kategoride yer alır. Diğerleri ise, -örneğin Lennox-Gastaut Sendromu gibi- varsayılmış bir genetik neden olmasına rağmen semptomatik olarak değerlendirilir. İlaveten bazı klinik sendromlar (örn. Angelman sendromu) semptomatik olarak kategorize edilmiştir, ancak bu sendromları idiyopatik kategori içine dahil etmeyi savunan bilim adamları da olmuştur (Shorvon, 2011). Epilepsilerin ve özellikle epilepsi sendromlarının sınıflandırılması, araştırmalardaki ilerlemelerle birlikte değişebilecektir.

#### 1.4.4. Testler

Bir EEG beyin aktivitesindeki değişimleri haritalayarak; epilepsi nöbeti riskinin arttığına dair bize bir ipucu verebilir. Ayrıca EEG; semptomlara dayanarak epileptik nöbet geçirdiği düşünölen kişiler için de önerilir. Epilepsi tanısı koyma sürecinde elektroensefalografi nöbet veya sendrom varlığını ayırt etmeye yardımcı olabilir. Çocuklarda genellikle ikinci bir nöbet sonrasında gerekli görölmektedir. Tanıyı ekarte etmek için kullanılması uygun bulunmaz ve hastalığı olmayan kişilerde yanlışlıkla pozitif bulgular yakalanabilir. Bazı durumlarda etkilenen kişi uyurken; bazı durumlarda ise uykudan mahrum bırakılmışken EEG ölçümü yapmak yararlı olabilir.

Beyin ve çevresindeki yapısal sorunları saptamak için ilk olarak nöbetten sonra BT taraması ve MRG ile diagnostik görüntöleme önerilir(Jameson ve ark.,2012). MRG normalde daha iyi bir tercihtir, çünkü beyin kanamasından şüphelenildiğinde BT daha duyarlı hale gelir ve kanamanın olduğu yer ile nöbetin geçirildiği bölgeyi BT’de ayırt etmek zorlaşır.Acil servise nöbet geçiren bir kişi geldiğinde, kişi hızlı bir şekilde normale dönerse, görüntöleme testleri daha sonra yapılabilir(Wilden ve Cohen,2012).Epilepsi tanısı konmuş birine çeşitli görüntöleme teknikleri uygulandıysa, bu kişi daha sonra tekrardan nöbet geçirdiğinde yeni bir görüntöleme yapmaya genellikle ihtiyaç duyulmaz (Jameson ve ark., 2012).

Erişkinler için, elektrolit, kan şekeri ve kalsiyum düzeylerinin kontrol edilmesi, bu düzeylere bağlı sorunları neden olarak ortadan kaldırmak için önemlidir.Bir elektrokardiyogram, kalbin ritmiyle ilgili sorunları ekarte edebilir (Jameson ve ark., 2012). Bir lomber ponksiyon, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu teşhisi için yararlı

olabilir ancak düzenli olarak gerekli değildir (Wilden ve Cohen, 2012).Çocuklarda ise idrar biyokimyasını belirleyen idrar testi ve metabolik bozuklukları belirleyen kan testi gibi ilave testler faydalı olabilir (Wallace ve ark., 2004).

Nöbetten sonraki ilk 20 dakika içinde kandaki prolaktin seviyesinin yükselmesi, psikojenik epilepsi nöbeti ile psikojenik olmayan epilepsi nöbetinin ayırt edilmesine yardımcı olabilir (Luef, 2010). Serum prolaktin düzeyindeki anormalliklerin belirlenmesi ise, fokal nöbetleri saptamak için kullanışlı olmayabilir. Ancak serum prolaktin düzeyinin normal olması epileptik nöbet teşhisi koymaya da engel değildir (Ahmad ve Beckett, 2004). Ayrıca serum prolaktin düzeyi epileptik nöbetleri senkoptan ayırmamıza yardımcı olmaz. Bu nedenle epilepsi tanısının rutin bir parçası olarak önerilmemektedir (Jameson ve ark., 2012).

#### **1.4.5. Ayırıcı Tanı**

Bir kişiye geçirdiği nöbet yada nöbetlere dayanarak epilepsi teşhisi koymak zor olabilir. Senkop, hiperventilasyon, migren atakları, narkolepsi, panik atak ve psikojenik non-epileptik nöbetler (PNES) de dahil olmak üzere epilepsi nöbeti olarak yorumlanabilen çok sayıda koşul ve olgu bulunabilir (Brodtkorb, 2013). Özellikle bir senkopa kısa bir konvülsiyon atağı eşlik ettiğinde bu ihtimal güçlenir (Zaidi ve ark., 2000). Genellikle yanlış tanı konulan noktürnal frontal lob epilepsisi, bir parasomnia olarak düşünülmüş, ancak daha sonra bir epilepsi sendromu olarak tanımlanmıştır (Bisulli, 2011).

Gastroözofageal reflü bebeklerde sırtın kavislenmesine ve başın bükülmesine neden olabilir; ki bu durum tonik-klonik nöbet tanısı koymamıza ve yanlış bir tedaviye yönlenmemize sebep olabilir (Marx, 2010).

Epilepsi olgularında yanlış teşhis sık görülen bir durumdur (vakaların yaklaşık% 5-30'unda görülür) (Jameson ve ark., 2012).Farklı çalışmalar, birçok vakada, alınan tedaviye dirençli(cevapsız) nöbet benzeri atakların kardiyovasküler bir nedene sahip olduğunu göstermiştir (Akhtar, 2002). Epilepsi kliniklerine başvuran insanların yaklaşık% 20'sinde PNES olduğu bilinmektedir (Wilden ve Cohen, 2012) ve farklı tetkikler uygulanmadan nöbet tipine dayanarak epileptik nöbetler ile psikojenik nöbetleri ayırmak genellikle zordur (Jerome ve Engel, 2013).

## **1.5. Önleme**

Nöbet esnasında kişinin kafasını bir yere çarpıp travma geçirmesini önleme, doğum zamanında iyi bakım vererek doğumsal problemleri minimale indirme ve domuz tenyasının etkili olabileceği çevresel parazitleri azaltma çabaları haricinde çoğu olguda önlenemez bir durum genellikle söz konusu olmaz (Bergmeier ve ark., 2010).Orta Amerika'nın önemli bir bölümünde domuz tenyası oranlarını düşürme çabaları, yeni epilepsi vakalarında yaklaşık % 50 azalma sağlamıştır (Newton, 2012).



## 1.6. Yönetim

Epilepsi, genellikle ikinci bir nöbet geçirildikten sonra günlük ilaçlarla tedavi edilmeye başlanır ancak yüksek riske sahip kişilerde ilk nöbet sonrasında da ilaç başlatılabilir (Jameson ve ark., 2012). Kişileri kendi kendilerini idare edebilecek şekilde desteklemek ve bilinçlendirmek yararlı olabilir (Helmets ve ark., 2017). İlaça dirençli vakalarda, kişiye özel diyet, nörostimülatör implantasyonu veya nöroşirürji gibi farklı yönetim seçenekleri incelenebilir.

### 1.6.1. İlk Yardım

Yemek yeme esnasında aktif tonik-klonik nöbet geçiren bir kişinin önce yan yatırılıp sonra toparlanma pozisyonuna getirilmesi sıvıların akciğerlere girmesini önlemeye ve katı gıdaların soluk borusuna kaçmasını engellemeye yardımcı olur. Ağız içine bir ısıklık bloğu veya dil basıcısı yerleştirilmesi, kişiyi kusturabileceği veya kurtarıcının eline zarar verebileceği için önerilmez. İlk müdahaleyi yapacak olan kişi öncelikle kendine sonrasında ise nöbet geçiren kişiye zarar gelmesini önlemek için çaba göstermelidir (Shearer ve Peter, 2010). Omurgaya yönelik önlemler genellikle gerekli değildir (Michael ve O'Connor, 2011).

Bir nöbet 5 dakikadan uzun sürerse ya da 1 saat içinde normal bir bilinç düzeyine dönmeden ikiden fazla nöbet geçirilirse, status epileptikus olarak değerlendirilen acil tıbbi bir durum olduğu varsayılır(Wheless ve ark.,2009). Bu durumda hava yolunun açılıp nefes alış verişinin korunması için tıbbi yardım gerekebilir; (National Clinical Guideline Centre, 2012) bunun için de'' nazofarengeal airway'' faydalı olabilir (Michael ve O'Connor, 2011).

İlk tedaviye cevap vermeyen konvulsif status epileptikus tipik olarak kişinin yoğun bakım ünitesine kabul edilmesini ve thiopentone veya propofol gibi daha güçlü ajanlarla tedaviyi gerektirir (Jameson ve ark., 2012)

Evde geçirilen nöbetten sonra önerilen başlangıç ilacı midazolamdır ve oral yolla alınır.Ayrıca rektal olarak diazepam da kullanılabilir.Hastane şartlarında ise çoğunlukla intravenöz lorazepam tercih edilir. Eğer iki doz benzodiazepin verilir ve etkili olmazsa fenitoin gibi diğer ilaçlar önerilir (Jameson ve ark., 2012).

### **1.6.2. İlaçlar**

Epilepsinin temel tedavisi çoğunlukla, kişinin yaşamı boyunca kullanabileceği antikonvülzan ilaçlardan oluşur. Antikonvülzan ilaçların seçiminde, nöbet tipi, epilepsi sendromunun türü, kullanılan diğer ilaçlar, diğer sağlık sorunları ve kişinin yaşı ile yaşam tarzı belirleyici olur (Jameson ve ark., 2012).Başlangıçta kişiye tek bir

ilaç önerilir; (Wyllie, 2012) eğer bu etkili olmazsa, ilaç değiştirilir ve bir başka ilaçla tedaviye devam edilir (Jameson ve ark., 2012).

Tek bir ilaçtan herhangi bir şekilde sonuç alınmazsa, aynı anda iki ilaç kullanımı tavsiye edilebilir (Jameson ve ark., 2012). İstatistiksel olarak, ilk ajan(ilâç) etkili değilse; ikinci bir tekli madde %13 oranında yardımcı olur ve aynı anda üçüncü veya ek iki ajan %4'e kadar yardımcı olabilir (Flanagan, 2010). Epilepsi teşhisi konulan insanların yaklaşık% 30'u antikonvülsan tedaviye rağmen nöbet geçirmeye devam etmektedir (Eadie, 2012).

Epilepsi tedavisinde fenitoin, karbamazepin ve valproat gibi birçok ilaç mevcuttur. Bazı çalışmalar fenitoin, karbamazepin ve valproatın hem fokal hem de jeneralize nöbetlerde eşit derecede etkili olabileceğini düşündürmektedir (Nevitt ve ark., 2017).

Birleşik Krallık'ta fokal nöbetler için tedavinin birinci basamağında karbamazepin veya lamotrijin tavsiye edilmektedir; maliyet ve yan etkiler nedeniyle levetirasetam ve valproat ikinci basamakta uygun görülmektedir (Jameson ve ark., 2012).

Absans(dalma) nöbetleri olanlarda etosuksimid veya valproat önerilir; valproat ayrıca miyoklonik nöbetler ile tonik veya atonik nöbetlerde de etkilidir..Eğer nöbetler belirli bir tedavi ile kontrol edilebilirse, kandaki ilaç düzeylerini düzenli olarak kontrol etmek gerekli olmayabilir (Jameson ve ark., 2012).

En ucuz antikonvülzan yılda yaklaşık 5 USD maliyeti olan fenobarbitaldir (Newton, 2012). Dünya Sağlık Örgütü(WHO), gelişmekte olan ülkelerde birinci basamak önerisi olarak fenobarbitalleri sunar ve fenobarbitaller yaygın olarak bu ülkelerde kullanılmaktadırlar (İlangaratne ve ark., 2012). Ancak, bazı ülkelerde kontrollü ilaç olarak etiketlendiği için fenobarbitallere erişim zor olabilir (Newton, 2012).

İlaçlardan gelen advers etkiler(AE), verilerin nasıl ve kimden toplandığına bağlı olarak kişilerin% 10 ila% 90'ında bildirilmektedir. Olumsuz etkilerin çoğu dozla ilişkilidir ve belirtileri genellikle hafiftir. Olumsuz etkilere verebileceğimiz örnekler, kişideki ani ruh hali değişiklikleri, devamlı uyku hali veya yürüyüş bozukluğudur.Bazı ilaçların, döküntü, karaciğer toksisitesi veya kemik iliği baskılanması gibi dozlarla ilgili olmayan yan etkileri de vardır. İlaçların olumsuz etkileri nedeniyle epilepsi tanısı konulan hastaların dörtte biri kadarı tedaviyi bırakır (Perucca ve Gilliam, 2012).

Bazı ilaçlar gebelikte kullanıldığında doğum kusurlarına sebep olabilir (Jameson ve ark., 2012).Valproat, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve gabapentin gibi epilepsi tedavisinde yaygın kullanılan ilaçların birçoğunun, özellikle ilk trimesterde kullanıldığında doğum kusurları riskini (Weston ve ark., 2016) arttırdığı bildirilmiştir (Kamyar ve Varner, 2013). Fakat antiepileptik ilaçlar arasında levetirasetam ve lamotrijinin, doğum kusurlarına sebep olma konusunda en düşük riske sahip olduğu düşünülmektedir (Perucca ve Gilliam, 2012).

Tüm bunların dışında, tedavi etkili olmaya başlarsa ilaçların yan etkileri göz ardı edilir, çünkü tedavi edilemez duruma gelmiş epilepsi riskinin, ilaçların riskinden

daha yüksek olduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur (Kamyar ve Varner, 2013).

2-4 yıl boyunca nöbet geçirmeyen bazı insanlar yavaş-yavaş ilaç alımını durdurabilir; bununla birlikte, bu insanların yaklaşık üçte birinde çoğunlukla ilk altı ay içerisinde nöbetler nüksetmektedir (Lawrence, 2008). Nöbetleri durdurmaksa, çocukların yaklaşık %70'inde ve yetişkinlerin % 60'ında mümkündür (Epilepsy Fact sheet, 2012).

### **1.6.3. Cerrahi**

Epilepsi cerrahisi, alternatif tedavilere rağmen fokal nöbetleri devam eden kişiler için bir seçenek olabilir (Duncan ve ark., 2006). Bu alternatif tedaviler arasında en az iki veya üç ilaç denemesi bulunur (Duncan, 2007).Ameliyatın amacı, nöbetleri tam anlamıyla kontrol etmektir (Birbeck ve ark., 2002) ve vakaların% 60-70'inde başarılı olunabilir.Genel prosedürler, anterior temporal lob rezeksiyonunu, kötü huylu tümörlerin alınmasını ve neokorteksin bazı kısımlarının çıkarılması yoluyla hipokampüsün kesilmesini içerir .Korpus kallozotomi gibi bazı prosedürlerse, genel durumun iyileştirilmesinden ziyade nöbet sayısını azaltmak için denenmektedir (Duncan, 2007).Cerrahiden sonraki çoğu durumda ilaç kullanımı bilinçli bir şekilde azaltılabilir (Krucoff ve ark., 2017).

Cerrahiye gerek duyulmayan hastalarda ise nörostimülasyon bir seçenek olarak düşünülebilir (Jameson ve ark., 2012).Bunlar arasında; vagus sinir stimülasyonu,

anterior talamik stimölasyon ve kapalı döngü duyarlı stimölasyonu olmak üzere üç tip seçenek olduğu varsayılmıştır (Bergey, 2013).

#### **1.6.4. Diyet**

Ketogenik bir diyet (yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı, yeterli protein) nöbet sayısını azaltmaya ve nöbetleri elimine etmeye yardımcı olmaktadır ancak daha ileri araştırmalara da ihtiyaç vardır. Epilepsi hastaları arasında ilaçlarla iyileştirilemeyen ve ameliyat için uygun şartlara sahip olmayan bireyler için diyet makul bir seçenektir. Etkinlik ve tolere edilebilirliği yüksek olduğu için yaklaşık % 10'luk bir hasta grubunun birkaç yıl boyunca diyeti sürdürebildiği gözlemlenmiştir (Martin ve ark., 2016). Diyetin yan etkileri arasından yaklaşık % 30'luk bir bölümü mide ve bağırsak sorunları oluşturur ve bu durum kalp sağlığı ile ilgili uzun vadeli endişeleri doğurur. İçeriğinde daha az değişkenin bulunduğu diyetler kolay tolere edilebilir ve etkinliği yükselebilir (Martin ve ark., 2016). Ketojenik diyetin fizyopatolojik açıdan nasıl işe yaradığı ise tam olarak açıklanamamıştır (Maria ve Bernard, 2009).

Diyetle birlikte yapılan egzersizlerin de nöbetlerin önlenmesinde çoğunlukla yararlı olduğu ileri sürülmüştür (Arida ve ark., 2009).

Çölyak hastalığı veya çölyak dışı gluten hassasiyeti ile oksipital kalsifikasyonları bulunan insanlarda, glutensiz bir diyet nöbet sıklığını azaltabilir (Jackson ve ark., 2012).

### 1.6.5. Diğer

Diğer opsiyonlardan biri de kaçınma terapisi(avoidance therapy) adı verilen, nöbet tetikleyicilerini en aza indirmeyi veya ortadan kaldırmayı amaçlayan yöntemdir. Örneğin ışığa duyarlı olan bireylerde; küçük bir televizyon kullanmak, video oyunları oynamaktan kaçınmak veya koyu renkli gözlük takmak yararlı olabilir (Verrotti ve ark., 2005).

EEG dalgalarına dayanıklı operant temelli biofeedback, tedavisinde ilaçla sonuç alınamayan bireylerde bir miktar daha etkili olabilir (Tan ve ark., 2009).

Nöbet köpekleri olarak adlandırılan bazı köpekler, nöbet sırasında veya sonrasında epilepsili bireye yardımcı olabilirler (Di Vito ve ark., 2010). Köpeklerin nöbet geçirilmeden önce “ön görü” yetenekleri sayesinde bunu hissedip hissetmedikleri ise halen bilinmezliğini korumaktadır (Doherty ve Haltiner, 2007).

### **1.6.6. Alternatif Tıp**

Akupunktur, (Cheuk ve Wong, 2014) psikolojik müdahaleler, (Ramaratnam ve ark.,2008) rutin vitamin kullanımları, ve yoganın (Ramaratnam ve ark., 2015) da dahil olduğu alternatif tıp uygulamaları, epilepsi tedavisinde kanıtlanmış birer tedavi opsiyonu değildir (Gloss ve Vickrey, 2014).Melatonin desteği de, 2016 yılı itibariyle kanıtlarla yeteri kadar desteklenememiştir.Alternatif tıp denemeleri zayıf metodolojik nitelikte kalmış ve kesin sonuçlara varılamamıştır (Brigo ve ark., 2016).

### **1.7. Prognoz**

Epilepsi genellikle tam olarak iyileştirilemez, ancak ilaçlarla vakaların yaklaşık % 70'inde nöbetler etkili bir şekilde kontrol edilebilir (Eadie, 2012). Generalize nöbet geçirenlerin %80'inden fazlasında nöbetler ilaçlarla iyi bir şekilde kontrol edilebilirken, fokal nöbet geçirenlerin sadece% 50'sinde bu durum söz konusudur (Bergey, 2013).

Olumsuz sonuç riskini artıran faktörler arasında ise ilk tedaviye yetersiz tepki, fokal nöbetler, ailede epilepsi öyküsü, psikiyatrik problemler ve yaygın epileptik aktiviteyi temsil eden EEG dalgalanmaları yer alır (Kwan ve Patrick, 2012).



Gelişmekte olan ülkelerde insanların yaklaşık %75'i epilepsi tedavisinden mahrum kalmaktadır. Afrika'da ise bu oran %90'lara yakındır. Bu durum, kısmen mevcut olmayan veya çok pahalı olan ilaçlarla ilgilidir (Epilepsy Fact sheet, 2012).

### **1.7.1. Mortalite**

Epilepsi hastalarının ölüm riski normal sağlıklı bireylere nazaran daha yüksektir (Hitiris ve ark., 2007). Bu riskin yüksekliği, 1.6 ile 4.1 kat arasındadır (Shorvon ve ark., 2009) ve riskin artması çoğunlukla nöbetler, status epileptikus, intihar, travma ve ani beklenmedik ölümün altında yatan neden (SUDEP) ile bağlantılıdır. Status epileptikus nedeniyle gerçekleşen ölüm vakaları, temel olarak ilaç dozlarındaki yetersizliğe değil de altında yatan bir nedene bağlıdır (Epilepsy Fact sheet, 2012). Epilepsi hastalarında intihar riski iki ile altı kat daha fazladır. Bunun nedeni ise tam olarak belirlenmemiştir (Bagary, 2011).

SUDEP kısmende olsa tonik-klonik nöbetler ile ilişkili görülmektedir (Ryvlin ve ark., 2013) ve epilepsiye bağlı ölümlerin yaklaşık % 15'ini SUDEP'in oluşturduğu düşünülmektedir (Kwan ve Patrick, 2012).

Epilepside mortalitenin en yüksek olduğu grup ise yaşlılardır. Mortalitenin sebebinin saptanamadığı epilepsi vakalarının nadiren görüldüğü tespit edilmiştir (Shorvon ve ark., 2009). Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırmanın sonucunda,

epilepsiye bağlı ölümlerin %40-60'ının önlenabilir olduğu tespit edilmiştir (Jameson ve ark., 2012).Gelişmekte olan ülkelerdeki epilepsiye bağlı ölümlerin çoğu, status epileptikusa neden olan tedavi edilmemiş vakaların sonucudur (Newton, 2012).

## 1.8. Epidemiyoloji

Epilepsi, 2017 yılı itibariyle yaklaşık 39 milyon kişiyi etkileyen en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir (Hirtz ve ark., 2017). Dünya nüfusunun yaklaşık % 1'ini 20 yaşına, % 3'ünü ise 75 yaşına kadar en az 1 defa etkilemiştir (Holmes ve ark., 2008). Erkeklerde kadınlara göre daha yaygın olarak görülmektedir, ancak genel fark nispeten azdır (Neligan ve ark., 2012). Epilepsili bireylerin büyük çoğunluğu (% 80) gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır (Epilepsy Fact sheet, 2012).

Aktif epilepsinin (2012 itibariyle) tahmin edilen prevalansı 1.000'de 3-10 aralığındadır ve aktif epilepsi; epilepsisi olan ve son beş yılda en az bir kez aktif nöbet geçirmiş biri olarak tanımlanmaktadır (Sander, 2003). Epilepsi her yıl gelişmiş ülkelerde 100.000'de 40-70 ve gelişmekte olan ülkelerde 100.000'de 80-140 kişiyi etkilemektedir (Epilepsy Fact sheet, 2012).Yoksulluk epilepsi için bir risk faktörüdür ve geri kalmış ülkelerde epilepsi vakaları daha sık görülmektedir (Newton, 2012).

Gelişmekte olan ülkelerde epilepsinin başlangıcı çoğunlukla travmaya veya enfeksiyöz hastalıklara dayanır (Newton, 2012). Gelişmiş ülkelerde ise epilepsi

başlangıcı ile alakalı geçerli bir neden henüz saptanamamıştır. Ayrıca gelişmiş ülkelerde 1970 ile 2003 yılları arasında gözlemlenen vakalardaki çocuk oranı yaşlı oranına nazaran zamanla azalmıştır (Sander, 2003). Bu durum kısmen yaşlılarda nöbet sonrası daha yüksek sağkalımla ilişkilendirilmiştir (Neligan ve ark., 2012).

## 1.9. Tarihçe

Tıbbi veriler epilepsinin en azından tarihi kayıt geçmişinin başlangıcından beri insanları etkilediğini göstermektedir (Saraceno, 2005). Epilepsinin(nöbetin) dünyadaki en eski tanımlaması, Akkadian'ca bir metinde (eski Mezopotamya'da kullanılan bir dil) yapılmıştır ve bu metin M.Ö. 2000 yıllarında yazılmıştır. Metinde bahsi geçen kişinin Ay Tanrısının etkisi altında olduğu ifade edilmiş ve tedavinin bir tür şeytan çıkarma merasimi şeklinde yapıldığı anlatılmıştır (Magiorkinis ve ark., 2010). Tedavinin bu şekilde yapılmasına sebep olarak eski çağlardaki hekimlerin, hastalığın manevi bir sebebi olduğuna inanmaları gösterilebilir (Saraceno, 2005).

Epileptik nöbetler, satın alınan bir kölenin iadesi için gerekçe olarak Hammurabi Yasası'nda (M.Ö. 1790) yer alırken, Edwin Smith Papyrus epileptik konvülsiyonlu bireylerin tanımını M.Ö. 1700'lü yıllarda yapmıştır (Magiorkinis ve ark., 2010).

Hastalığın bilinen en eski tıbbi kaydı, M.Ö. 1067-1046 yılları arasında Babylonca diliyle yazılmış olan "Sakikku" metnidir(Saraceno, 2005). Bu metin

epilepsinin belirti ve semptomlarını, tedavisini, tedavisinin muhtemel sonuçlarını (Magiorkinis ve ark., 2010) ve farklı nöbet tiplerinin birçok özelliğini açıklar(Saraceno, 2005).

Babiller, hastalığın doğası hakkında biyomedikal bir anlayışa sahip olmadıklarından, epileptik nöbetleri kötü ruhlarla ilişkilendirmiş ve ruhsal yöntemlerle hastalığı tedavi etmeye çalışmışlardır (Saraceno, 2005). Punarvasu Atreya, M.Ö. 900'lü yıllarda epilepsiyi bilinç kaybı olarak tanımlamış; (Eadie veBladin, 2001) bu tanım Charaka Samhita'nın Ayurvedik metninde de (M.Ö. 400'de) yer almıştır (Epilepsy:Historical Overview, 2001).

Eski Yunanlılar epilepsi ile ilgili çeşitli görüşlere sahipti. Epilepsiyi ruhsal bir varlık olarak düşünen hekimler olduğu kadar, duruma ilahi açıklamalar getiren hekimlerde mevcuttu. O yüzden bu hastalığa verdikleri isimlerden biri de 'kutsal hastalık'tı (Magiorkinis ve ark., 2010).

Epilepsinin Yunan mitolojisindeki bir diğer ele alınış biçimi Tanrıçaları Selene ve Artemis üzerinden olmuştur. Antik Yunanlılar Selene ve Artemis'i üzen kişilerin bu hastalığa yakalandığına inanıyorlardı. Yunanlılar, Julius Caesar ve Herkül gibi önemli figürlerin de hastalığa yakalanmış olduğunu düşünüyorlardı. Bu ruhani ve manevi sebeplere dikkat çeken anlayışın aksine, Hipokrat'ın fikirleri farklıydı.

M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat, hastalığa ruhların neden olduğu fikrini reddetti. 'Kutsal Hastalık' üzerine yazdığı simgesel eserinde; epilepsinin köken olarak ilahi

olmadığını, tam tersine beyin kaynaklı tıbben tedavi edilebilir bir sorun olduğunu iddia etti (Saraceno, 2005). Diğer hekimleri ise hastalığı kutsal nedenlere atfederek, cehaleti batıl sihirli bir inanç yoluyla yaymakla suçladı. Hipokrat, kalıtımın bir neden olarak önem taşıdığını, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması durumunda kötü sonuçlar doğurabileceğini ve buna bağlı olarak bireyin sosyal damgalanmayla karşı karşıya kalabileceğini söyledi. Epilepsi için kutsal hastalık terimini kullanmak yerine, büyük hastalık terimini kullandı ve tonik-klonik nöbetler için türetilen modern terimi yani “grand mal”ı literatüre kazandırdı (Magiorkinis ve ark., 2010). Hastalığın fiziksel kökenini ayrıntılarıyla anlatan çalışmalarına rağmen, görüşleri o dönemde kabul görmedi ve kötü ruhlar 17. Yüzyılın başlarına kadar suçlanmaya devam edildi (Saraceno, 2005).

Çoğu kültürde, epilepsili kişiler ya damgalanmış ya kaçırılmış yada hapsedilmiştir; Jean-Martin Charcot, modern nörolojinin doğum yeri olan Salpêtrière'de, zihinsel rahatsızlığı olanların, kronik frengileri olanların, suç işleyip aklını yitirenlerin ve epilepsi hastası olanların bu durumlarla karşılaştığını ifade etti (Jilek-Aall, 1999).

Eski Roma'da, epilepsi, morbus comitialis (meclis salonunun hastalığı) olarak biliniyordu ve tanrıların bir laneti olarak görülüyordu. Kuzey İtalya'da ise epilepsi bir zamanlar Saint Valentine hastalığı olarak bilinirdi (Illes ve Judika, 2011).

1800'lü yılların ortalarında ilk etkili anti-nöbet ilacı olan bromür piyasaya sürüldü (Perucca ve Gilliam, 2012). İlk modern tedavi olan fenobarbital, 1912'de geliştirildi ve fenitoin 1938'de kullanıma başladı (Caravati, 2004).

## **1.10. Toplum Ve Kültür**

### **1.10.1. Sosyal Damgalanma (Stigma)**

Dünya genelindeki epilepsi hastalarının çoğu sosyal damgalanmaya maruz kalır. Bu durum aynı zamanda epilepsili bireylerin ekonomik, sosyal ve kültürel yönden etkilenmesine de sebep olabilir (De Boer, 2010).

Hindistan'da ve Çin'de epilepsi, evliliği reddetmek için gerekçe olarak öne sürülebilir (Epilepsy Fact sheet, 2012). Bazı bölgelerde ise insanlar hala epilepsi hastalarının lanetli olduklarına inanmaktadırlar (Newton, 2012). Tanzanya başta olmak üzere Afrika'nın diğer bölgelerinde epilepsi; kötü ruhlar, büyücülük veya zehirlenme ile yakından ilişkili kabul edilir ve pek çok kişi tarafından bulaşıcı olduğuna inanılır (Jilek-Aall, 1999).

Birleşik Krallık'ta da 1971 öncesinde, epilepsi, evliliğin iptali için gerekçe olarak görülmekteydi (Epilepsy Fact sheet, 2012). Bu nedenle sosyal damgalanmaya maruz kalan insanlar nöbet geçirdiğini inkar etme yoluna gidebilmekteydi (Neligan ve ark., 2012).

## 1.11. Araştırma

‘‘Nöbet Tahmini’’ terimi, epileptik nöbetlerin ortaya çıkmadan önce EEG verilerine dayalı olarak öngörülmesi esasına dayanmaktadır .2011 yılına kadar, nöbetleri öngörmeye etkili bir mekanizma geliştirilememiştir (Carney ve ark., 2011).Nöbetlere neden olabilecek olaylara tekrar tekrar maruz kalmanın nihai olarak nöbetleri doğurabileceği belirtilmiştir (Engel, 2008).

‘Gen Tedavisi’ bazı epilepsi türleri üzerinde çalışılmakta olan bir konudur. İmmüoglobülinler gibi immun fonksiyonları etkileyen ilaçlar, henüz kanıtlarla desteklenmemiştir (Walker ve ark., 2014). Noninvazif stereotaktik radyocerrahi 2012 yılı itibariyle bazı epilepsi türleri için standart cerrahiyle karşılaştırılmış ancak anlamlı fark bulunamamıştır (Quigg ve ark., 2012).

Epilepsinin nasıl oluştuğunu anlamaya yönelik çalışmalar beynin farklı bölgelerini ve faaliyetlerini nöbet zamanlamasını dikkate alarak incelemeyi içermektedir (Mormann ve ark., 2007).

## 1.12. Virchow-Robin Boşlukları

Virchow-Robin Boşlukları(VRB) beyne giren perforan arterlerin çevresini saran pia ile dōşeli perivasküler alanlardır. Mesafeler normalde mikroskobiktir fakat genişledikleri zaman manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) saptanabilir . Bazen laküner enfarkt olarak yanlış yorumlanabilen genişlemiş Virchow-Robin mesafeleri, radyolojik olarak penetran arter bölgelerinde ortaya çıkmaları, tüm sekanslarda beyin omurilik sıvısı (BOS) ile izointens görülmeleri, kontrast tutmamaları, düzgün sınırlı olmaları ve kitle etkisi yaratmamaları ile ayırt edilirler (Tok ve ark., 2013), (Değirmenci ve ark., 2012).

Perivasküler alanlar son derece küçüktür ve genellikle dilate olduklarında MRG ile gözlemlenebilir. Normal bir beyin, birkaç dilate boşluk gösterse de, bu boşlukların çoğalmasının, nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu durum boşlukları spesifik bir araştırma konusu haline getirmiştir (Esiri ve Gay, 1990).

### 1.12.1. Yapı

Perivasküler alanlar, kan damarları ile penetre oldukları beyin maddeleri arasında uzanan interstisyel sıvı içeren boşluklardır (Fayeye ve ark., 2010). Çevrelerindeki kan damarları gibi perivasküler boşluklar hem subaraknoid boşlukta hem de subpial



boşlukta bulunur (Zhang ve ark., 1990). Serebral kortekste ve bazal gangliyonlarda atardamarları çevreleyen perivasküler alanlar, bir veya iki leptomeningeal tabakayla ve ayrıca pia mater ile alt yüzey alanlarından ayrılırlar. Leptomeningeal hücre tabakası nedeniyle, subaraknoid boşluğa ait perivasküler alanlar, alttaki boşluğun perivasküler alanları ile kesintisiz birliktelik halindedir. Subaraknoid boşluğun perivasküler alanları ile alt yüzey alanları arasındaki doğrudan iletişim, beyin damarlarını çevreleyen hiçbir leptomeningeal katmanları olmayan beyin arterlerine özgüdür (Kwee ve Robert, 2007). Taramalı elektron mikroskobu kullanımı, desarkomlarla birleşmiş pia mater hücrelerinin varlığı nedeniyle, subaraknoid boşluktaki kan damarlarını çevreleyen alanların bu boşluk ile kesintisiz iletişimde olduğunu tespit etmiştir (Pollock ve ark., 1997).

Perivasküler alanlar sağlıklı insanlarda 5 milimetre kadar çapa sahip olabilirler ve genellikle zararsızdırlar. Genişlediklerinde ise, projelendikleri beyin bölgesinin işlevini bozabilir (Fayeye ve ark., 2010) , beynin tek bir hemisferinde yada her iki hemisferinde birden bu genişlemeleri gösterebilirler (Kwee ve Robert, 2007).

Genişlemiş perivasküler alanlar üç tiptir: (Kwee ve Robert, 2007).

Tip 1, bazal gangliyona çıkıntı yapan lentikülostriat arterlerin üzerinde bulunur

Tip 2, medullar arterlerin yolunu takip eden kortekste yer alır

Tip 3, orta beyindedir.

Perivasküler alanlar en çok bazal gangliyonlarda, talamusta, orta beyinde, serebellumda, hipocampus'ta, cortex insularis'te, serebrumun substantia albasında ve tractus opticus'unda bulunurlar (Groeschel ve ark., 2006). Perivasküler boşlukları

görüntülemek için kullanılan en ideal yöntem T2 ağırlıklı MR'dir. Bazı nörolojik bozuklukların MR görüntüleri, genişleyen perivasküler boşlukların MR görüntülerine benzer olabildiğinden, hekimlere teşhis noktasında sıkıntı yaratabilirler. Bu nörolojik bozukluklar; Kistik Neoplaziler, Lakunar Enfarktüsü, Kistik Periventriküler Lökomalazi, Kriptokokkoz, Multiple Skleroz, Mukopolisakkaridozlar, Nörosistiserkoz, Araknoid Kistler ve Nöroepitelyal Kistler'den oluşmaktadır (Kwee ve Robert, 2007).

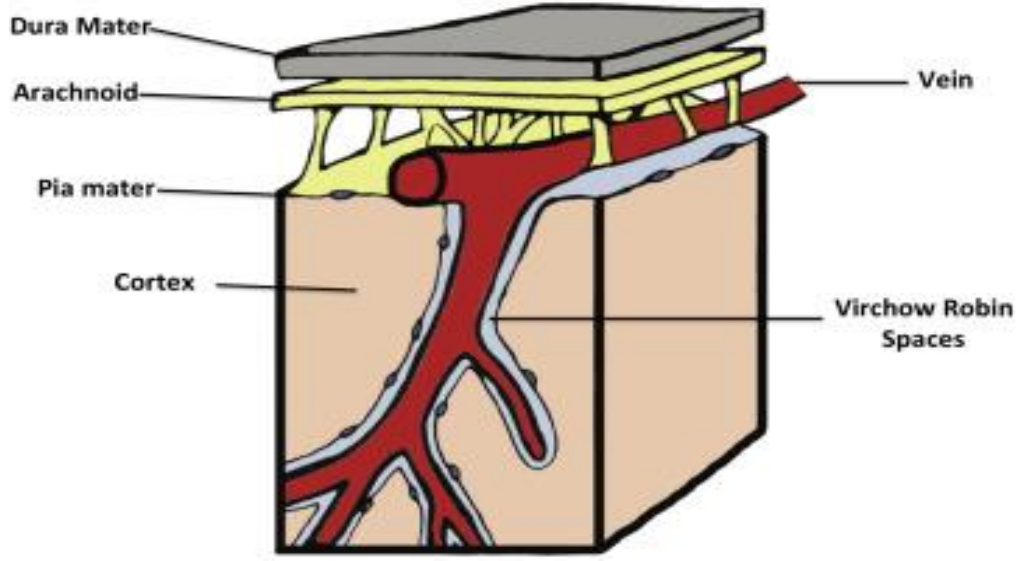
### **1.12.2. Fonksiyon**

VRB'nin en temel görevlerinden biri, santral sinir sistemindeki sıvı hareketini düzenlemek ve drene etmektir (Groeschel ve ark., 2006).Boşluklar bu sayede sıvıları nöronal hücre cisimciklerinden servikal lenf nodlarına boşaltmaktadır (Fayeye ve ark., 2010). Bu boşaltım üzerine geliştirilen "gelgit hipotezi"; kalp kasılmasının, subaraknoid boşluğa ve perivasküler bölgeye giden akışı modüle edebilmek için basınç dalgaları yarattığını öngörmektedir.Bir çeşit sünger gibi davranan perivasküler alanlar, sinyal iletimi ve hücre dışı sıvının bakımında önemli bir yere sahiptir (Agnati ve ark., 2005).

Bu alanların bir diğer fonksiyonu da kan-beyin bariyerinin ayrılmaz bir parçası olmalarıdır.Kan-Beyin Bariyerinin sıklıkla endotel hücreleri arasındaki sıkı kavşaklar olarak tanımlanır ve perivasküler alanların beyin parankiminden venöz kanı ayırırken üstlendiği karmaşık rolü basitleştirmeye yardımcı olur. Çoğu zaman, kan-beyin bariyeri'ne geçirgenliği düşük olan hücre parçacıkları ve yabancı partiküller,

perivasküler alanlarda fagosite edilecek şekilde endotel hücrelerinden geçmektedir. Bu durum, birçok T ve B lenfositleri ile monositlerin yanı sıra, bu küçük sıvı dolu alana da önemli bir immünolojik rol kazandırmaya yarar (Bechmann ve ark., 2007).

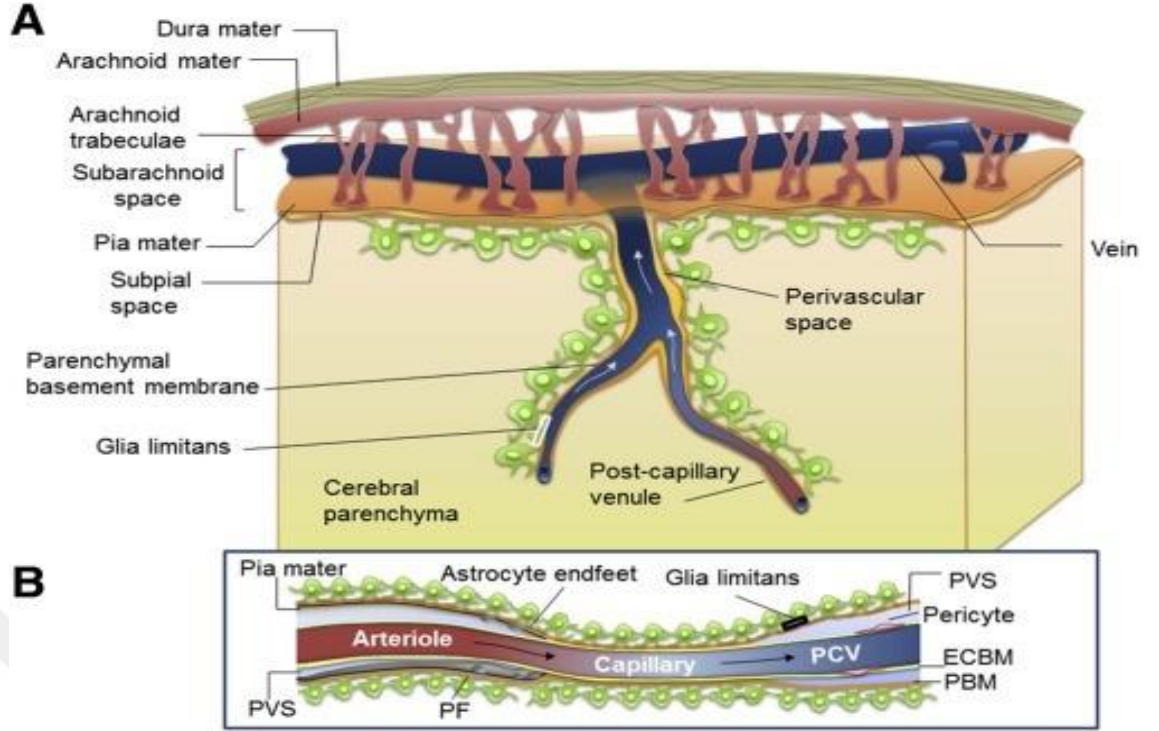
Perivasküler alanlar ayrıca bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır; çünkü sadece interstisyel sıvı ve beyin-omurilik sıvısı içermekle kalmaz, aynı zamanda, glia limitanlarının taban membranını geçemeyen makrofajların sürekli akışına yardımcı olurlar (Bechmann ve ark., 2007). Benzer şekilde, sinyal iletimindeki rolünün bir parçası olarak perivasküler alanlar, kan basıncını ve kalp atış hızını düzenlemenin yanısıra, mikrogliaları kontrol etmede önemli bir role sahip olan vazoaktif nöropeptitleri içerir (Pantoni ve Leonardo, 2010). VN'ler, cAMP üreten enzim olarak bilinen adenilat siklazı aktive ederek, beyin iltihabının önlenmesine yardımcı olur. cAMP üretimi aynı zamanda, düzenleyici T hücreleri tarafından oto-reaktif T hücrelerinin modülasyonuna katkı sağlar (Staines ve ark., 2008). Perivasküler boşluk, vazoaktif nöropeptit'lerin adenilat siklazı aktive edebilmesine duyarlı bir boşluktur ve fonksiyonları zayıfladığında, bağışıklık sistemi olumsuz etkilenir (Pantoni ve Leonardo, 2010). İltihaplanma başladığında, CD95 reseptörlerinden dolayı glia sınırlarını genişletmek ve T hücrelerinin beyin parankimine sokulmasını sağlamak için apoptoz meydana gelir (Bechmann ve ark., 2007). Bu süreç perivasküler makrofajlar tarafından da desteklendiğinden, nöroinflamasyon sırasında apoptoza uğrayan dokular katmanlaşır ve boşlukların genişlemesine neden olur (Pantoni ve Leonardo, 2010).



Şekil 1.1. Virchow Robin Boşluğu (Cohen, 2016)

### 1.12.3. Klinik Önemi

Perivasküler alanların klinik önemi öncelikle genişlemeye eğilimli olmalarından kaynaklanmaktadır. Genişlemenin öneminin, boyuttan ziyade şekil değişikliklerine bağlı olduğu hipotezi günümüzde dahi halen geçerliliğini korumaktadır (Groeschel ve ark., 2006). Genişlemiş boşluklar en çok bazal ganglionlarda, özellikle lentikülostriat arterlerde görülmüştür. Ayrıca mesencephalon'daki a.mesencephalothalamica ve substantia nigra, insula altındaki beyin bölgeleri, nucleus dentatus, corpus callosum ve gyrus cinguli'de gözlemlenmiştir (Fayeye ve ark., 2010). Manyetik rezonans görüntülemenin klinik uygulaması üzerine birçok çalışmada, perivasküler alan genişlemesi ve/veya laküner enfarktüsle, sinyal anormalliklerinin en sık görülen histolojik korelasyonlar olduğu gösterilmiştir (Groeschel ve ark.,2006).



Şekil 1.2. Parankim üzerinde resmedilmiş Perivasküler Boşluk Görüntüsü (Esiri, 2006)

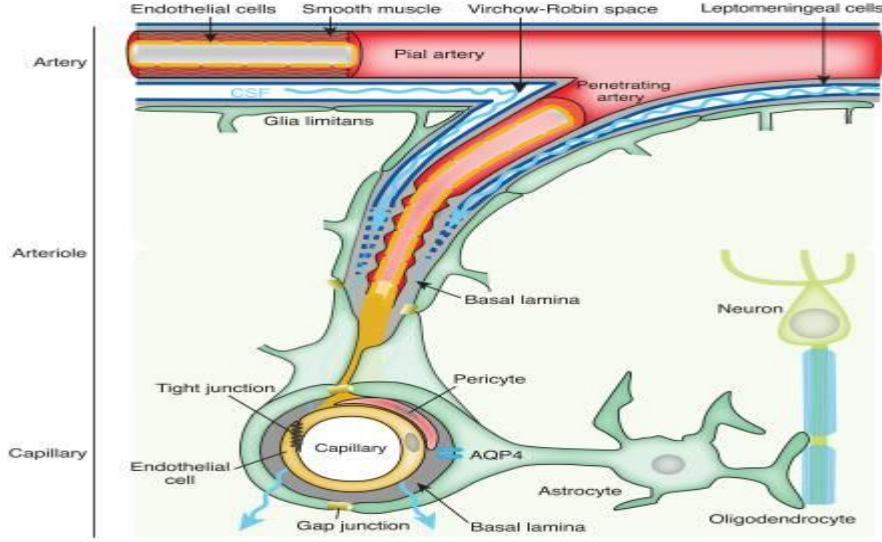
### 1.13. Yaşlılık

Perivasküler alanların genişlemesiyle yaşlanmanın yakından ilişkili olduğu yapılan araştırmalarca ortaya konmuştur. Genişleme; hipertansiyon, demans ve beyaz cevher lezyonları gibi faktörlerin eşlik etmesi durumunda bile yaşla en iyi korelasyonu göstermiştir (Davis ve ark., 1994). Bu durum yaşlılarda, vasküler hipertansiyon, arterioskleroz, azalmış kognitif kapasite ve bunama gibi sıklıkla arter duvarını etkileyen birçok semptomla ilişkilendirilmiştir (Groeschel ve ark., 2006). Yaşlılara ek olarak genç, sağlıklı bireylerde de genişleme gözlenebilir. Gençlerde görülmesi halinde azalmış bilişsel kapasite veya beyaz cevher anomalilerinden söz etmek

çoğunlukla doğru olmaz (Groeschel ve ark., 2006).Genişlemiş VRB yaşlılarda corpus callosumda gözleendiğinde, nörolojik defisit saptanma ihtimali düşüktür. Çoğunlukla bu bölgede serebrospinal sıvı ile benzerlik gösteren kistik lezyonlar olarak görülürler (Uchino ve ark., 2005).

#### **1.14. Genişleme Semptomları**

Aşırı genişleme birçok spesifik klinik belirtiyile ilişkilendirilmiştir. Beynin bir yarımküresinde şiddetli genişlemenin olduğu vakalarda spesifik olmayan bayılma, hipertansiyon, pozisyonel vertigo, baş ağrısı, yakın dönem hatırlama bozuklukları ve hemifasyal tikler söz konusudur. Şiddetli iki taraflı genişlemeye ilişkin belirtiler arasında ise, kulak ağrısı (kendiliğinden çözülmüş olduğu bildirilmiştir), demans ve nöbetler bulunmaktadır. Bu veriler ciddi VRB dilatasyonu olan bireylerin vaka analizlerinden derlenmiştir.Bu vakalarda sunulan anatomik anormallikler göz önüne alındığında, bulguların ve semptomların nispeten hafif olması şaşırtıcı kabul edilmiştir. VRB dilatasyonuna bağlı klinik semptomların hafifliğine istisna olabilecek bir durum, substantia nigra ile pedunculus cerebellaris arasındaki kavşakta alt mesencephalon'da aşırı genişleme olduğunda gözlemlenir. Bu gibi durumlarda çoğu hastada hafif-orta şiddette obstrüktif hidrosefali bildirilmiştir. Genişlemeye ilişkin semptomlar baş ağrılarında serebral hemisfer lezyonlarına kadar uzanmaktadır (Groeschel ve ark., 2006).VRB dilatasyonu ile ilişkili genel semptomlar ise baş ağrısı, baş dönmesi, hafıza zayıflığı, konsantrasyon yetersizliği, demans, görme problemleri, okülomotor anormallik, titreme, nöbetler, ekstremitte zayıflığı ve ataksidir (Fayeye ve ark., 2010).



**Şekil 1.3.** Arterioller üzerinde resmedilmiş VRB görüntüsü (Gay, 2009)

#### 1.14.1. Virchow-Robin Boşlukları İle İlişkili Bozukluklar

Perivasküler boşluk genişlemesi, çeşitli nörolojik hastalık veya bozukluklar sonucu ortaya çıkan tipik bir durumdur. Bunlara mannozidoz, miyotonik distrofi, Lowe Sendromu ve Coffin-Lowry Sendromu gibi metabolik ve genetik sebeplere dayalı hastalıklar da dahil edilebilir. Genişleme aynı zamanda CADASIL (subkortikal enfarktüsli beyin otozomal dominant arteriopati ve lökoensefalopati), kalıtsal infantil hemiparezi, retinal arteriyolar kıvrımlılık, lökoensefalopati, migren ve bunama da dahil olmak üzere vasküler patolojilerin ortak bir sonucudur.

Tipik olarak VRB dilatasyonu ile ilişkili diğer hastalıklar nöroektodermal sendromlardır. Bunlara örnek olarak, ektoderm displazi, frontozal displazi ve Joubert Sendromu verilebilir. Genişleme ile ilişkili olarak, çocuklarda otizmi erişkinlerde ise megalensefalopatiyi, parkinson hastalığını, başlangıç aşamasındaki multipl sklerozu ve kronik alkolizmi içeren başka hastalıklardan da bahsedilebilir.

## **1.15. Güncel Araştırma**

### **1.15.1. Genişlemiş Virchow-Robin Boşlukları'nın Nedenleri**

VRB ile ilgili mevcut araştırmaların büyük kısmı, boşlukların genişleme eğilimiyle ilgilidir. Bu boşluklardaki genişlemenin kesin nedenini belirleyebilmek adına araştırmalar devam etmektedir. Mevcut teoriler arasında, BOS titreşiminden kaynaklanan mekanik travma, ektaktik penetran damarlarda uzama ve artmış sıvı eksüdasyonuna yol açan anormal vasküler geçirgenlik bulunmaktadır. Diğer teoriler ise, boşlukların çevresindeki beyin dokusunun atrofisi, perivasküler demiyelinizasyon, yaşlandıkça arterlerin zarar görmesi, arteryal duvarın geçirgenliğinin değişmesi ve lenfatik drenaj yollarının tıkanması üzerinedir (Groeschel ve ark., 2006). Ek olarak, yetersiz sıvı boşaltımı ve iskemik perivasküler doku hasarı, ex vacuo etkisi ile sonuçlanabilir ve dilate VRB için olası nedenlerden biri olarak gösterilebilir (Fayeye ve ark., 2010).

### **1.15.2. Genişlemiş Virchow-Robin Boşlukları ve Diğer Hastalıkların Birlikteliği**

Güncel araştırmalarda, genişlemiş VRB ve çeşitli nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkiler ortaya konmuştur.

#### **1.15.2.1. Demans**

Demans hastalarının otopsilerinde, dVRB'ler demans hastalığına neden olduğuna inanılacak kadar sık görülmüştür (Mills ve ark., 2007).



VRB'nin analizi sayesinde, nörodejeneratif demansla vasküler demans ayırt edilebilir. Patankar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; bazal gangliyonların substantia innominata, nucleus lentiformis ve nucleus caudatus'unda saptanan önemli miktarda dVRB'nin, nörodejeneratif hastalıktan ötürü kaynaklanan demansın aksine, arteriosklerotik mikrovasküler hastalığa bağlı demansla ilişkili olabileceğini kanıtlamıştır (Patankar ve ark., 2005).

### 1.15.2.2. Alzheimer Hastalığı

Bazı çalışmalar Alzheimer hastalığı olanlarda, hastalığı olmayanlara göre VRB'nin mekansal dağılımını ve prevalansını değerlendirmiştir. Araştırmacılar, VRB'nin doğal yaşlanma ile ilişkili görünmesine karşın, MRG'de Alzheimer hastalarında dVRB prevalansının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Chen ve ark., 2011).

Alzheimer hastalığına sıklıkla eşlik eden bir vasküler problem olan serebral amiloid anjiyopati (CAA), parankime inflamasyonu yaymak için dilate VRB'yi kullanır. VRB genellikle gri cevherde fazladan bir zar oluşturduğundan, iskemik CAA yanıtı genellikle beyaz cevherde görülür (Schrag ve ark., 2010).

VRB'nin serebral korteksteki yapısının Alzheimer hastalığının gelişimine katkıda bulunduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Bazal ganglionlardaki VRB'nin aksine, serebral korteksteki VRB, sadece bir kat leptomeningeal tabakayla çevrelenmiştir. Bu nedenle, serebral korteksteki VRB, interstisyel sıvıdaki  $\beta$ -amiloidi bazal gangliyonlardaki VRB'den daha az etkili şekilde boşaltabilir. Daha az etkili drenaj, Alzheimer hastalığını karakterize eden  $\beta$ -amiloid plaklarının birikmesine yol açabilir. Bu hipotezi destekleyen çalışmalar, serebral kortekte; Alzheimer hastalarının bazal gangliyonlarında olduğundan daha fazla  $\beta$ -amiloid plak sıklığı olduğuna dikkat çekmektedir (Pollock ve ark., 1997).

### 1.15.2.3. İnme

dVRB serebrovasküler hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu için, tanısal bir araç olarak kullanımına dair çok sayıda araştırma bulunmaktadır. 31 olguyla yapılan bir çalışmada, düzensiz BOS pulsasyonu ile birlikte anormal genişlemenin, inme riski taşıyan kişilerle korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu nedenle, dVRB hemorajik inmeler için olası yeni bir biyobelirteç olabilir (Selvarajah ve ark., 2008).

CADASIL Kromozom 19'daki bir gen mutasyonuna bağlı kalıtsal bir inme durumudur. Araştırmalar, mutasyondan etkilenen haplotipten yoksun olan aile üyeleriyle karşılaştırıldığında, CADASIL'li bireylerde artmış sayıda dilate boşluk görüldüğünü tespit etmiştir. Bu perivasküler alanlar esas olarak putamen ve temporal subkortikal beyaz cevherde lokalizedir ve hastalığın şiddetinden ziyade hastanın yaşıyla ilişkili görünmektedir (Cumurciuc ve ark., 2006).

Framingham İnme Risk İndex'i verilerine göre, yaşlılarda dVRB'lerin arterioskleroza sebep olarak inme riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (Mills ve ark., 2007). Buna karşın, diğer çalışmalar bu alanların genişlemesinin, arterioskleroz ile hiçbir ilişkisi olmayan, yaşlanmada normal bir süreç olduğu sonucuna ulaşmıştır. (Groeschel ve ark., 2006).

### 1.15.2.4. Multiple Skleroz

Perivasküler alanlar ve Alzheimer arasındaki bağlantıya ilişkin araştırmalara benzer şekilde, MS teşhisi konan kişilerin de MRG taramalarının incelenmesinde fayda görülmüştür. Bu incelemeler sonucunda MS'li olanlarda daha büyük ve daha yaygın perivasküler alanlar görüldüğü tespit edilmiştir (Etemadifar ve ark., 2011). Benzer

bulgularla yapılan ek çalışmalar, MS'yi karakterize eden ve demiyelinizasyona katkıda bulunan inflamatuvar hücrelerin de perivasküler alanlarda yoğunlaştığını ön görmektedir (Achiron ve Faibel, 2002).

### **1.15.3. Tarihçe**

Perivasküler alanların görünümü ilk olarak 1843'de Durant-Fardel tarafından kaydedilmiştir (Kwee ve Robert, 2007). 1851'de Rudolph Virchow, beyin damarlarının dış ve iç / orta katmanları arasındaki bu mikroskobik alanların ayrıntılı tarifini yapan ilk kişi olmuştur. Charles-Philippe Robin 1859 yılında bu bulguları doğrulamış ve perivasküler alanları normal anatomide varolan kanallar olarak yorumlamıştır. Bu yüzden bu alanlara Virchow-Robin Boşlukları adı verilmiştir ve halen böyle bilinmektedir. İmmünolojik önemi 1865 yılında Wilhelm His Senior'un, interstisyel sıvının lenfatik sisteme boşaldığı alanlar üzerindeki akışı gözlemlemesine dayanarak keşfedilmiştir (Groeschel ve ark., 2006).

VRB'nin tanımlanmasından sonraki uzun yıllar boyunca, subaraknoid bölgedeki BOS ile serbest iletişim içinde oldukları düşünülmüştür. Daha sonra, elektron mikroskobu ile pia mater'in ikisi arasında ayırım olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. MRG sayesinde, perivasküler boşluklar ile BOS arasındaki sinyal yoğunluğu farkının ölçülmesi bu bulguları desteklemiştir (Groeschel ve ark., 2006). Araştırma teknolojileri gelişmeye devam ettikçe VRB'lerin işlevleri, anatomileri ve klinik önemleri hakkındaki bilgiler de artış gösterecektir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Katılımcılar ve Grupların Oluşturulması

Araştırmamız Afyon Kocatepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.07.2017 tarih ve 2017/10-211 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmamız retrospektif veri taraması kategorisindedir.

Çalışmamıza Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine müracaat eden, MRG'si çekilen ve epilepsi tanısı konmuş, 18-65 yaş aralığındaki 113 kişilik (58 kadın,55 erkek) hasta grubu ile herhangi bir nedenle MRG'leri çekilen ancak patolojik bulguya rastlanmayan 18-65 yaş aralığındaki 87 kişilik(47 kadın,40 erkek) kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları 18-30, 31-40, 41-50 ve 51-65 yaş aralığı olmak üzere 4 farklı yaş grubuna ayrılmıştır.

Yaşı 18 den küçük, 65 den büyük olan kişiler ile; epilepsi dışında bölgesel ve/veya sistemik başka rahatsızlıkları olan hastalar/bireyler çalışmamıza dahil edilmeyecektir.

## 2.2. Virchow-Robin Boşlukları Skorlaması

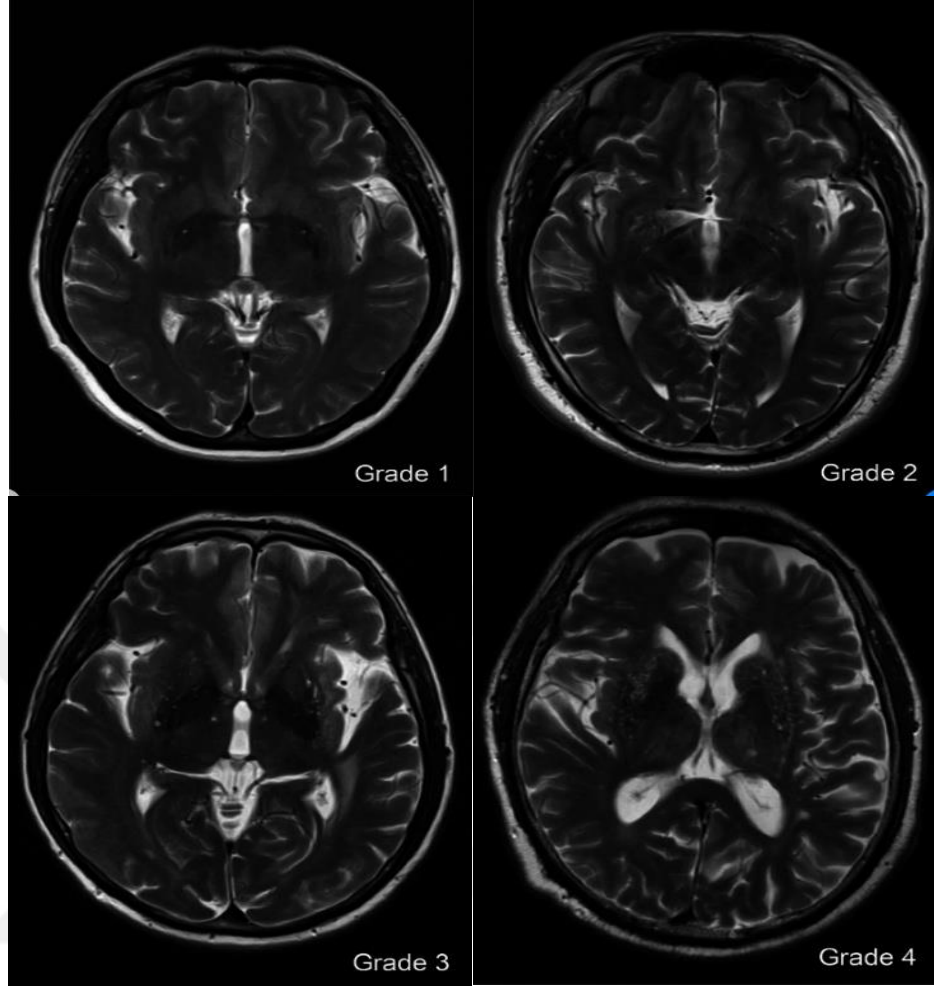
Dilate Virchow-Robin Boşlukları (dVRB) ayrı ayrı skorlanarak kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Skorlama şekli:

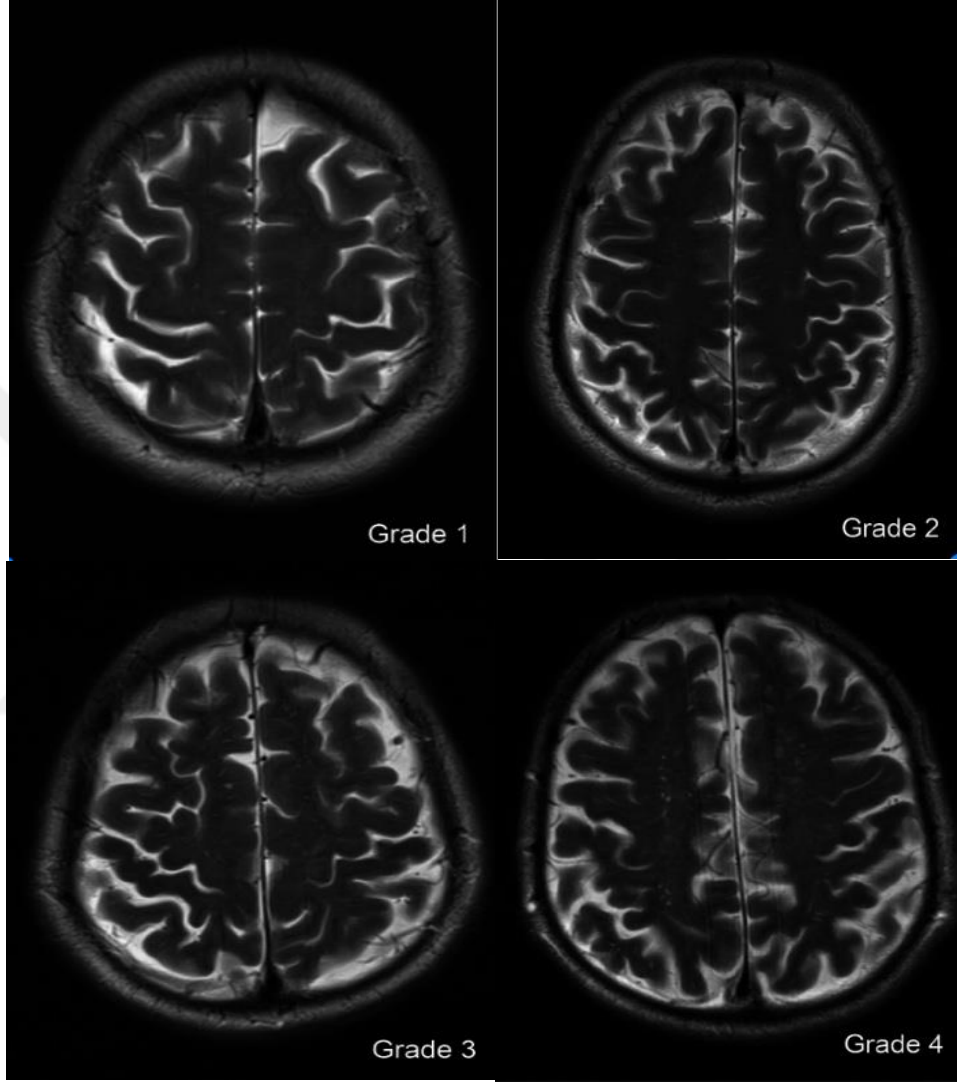
**Bazal ganglionda:** dVRB sayılarına göre oranlama: Grade 1: dVRB sayısı<5  
Grade 2: dVRB sayısı 5-10 arasında Grade 3: dVRB sayısı 10-20 arasında Grade 4:  
dVRB sayısı > 20 (şekil 1)

**Beyaz cevherde:** Grade 1: dVRB sayısı tüm beyaz cevher dilimlerinde<10  
Grade 2: dVRB sayısı herhangi bir beyaz cevher diliminde<10 Grade 3: dVRB sayısı  
maksimum dVRB içeren dilimde 10-20 arasında Grade 4: dVRB sayısı maksimum  
dVRB içeren dilimde>20. (şekil 2)

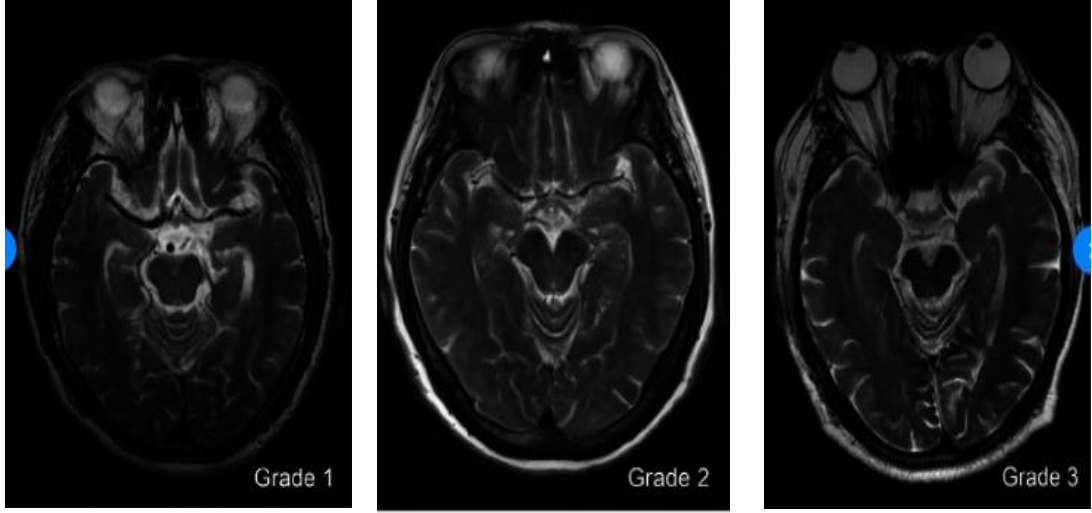
**Hippokampusta:** dVRB tüm hippocampus segmentlerine ve gyrus  
parahippocampalis'e göre sınıflandırılmıştır: Grade 1: dVRB <5 Grade 2: dVRB 5-10  
Grade 3: dVRB >10. (şekil 3)



**Şekil 2.1.** Bazal ganglionlarda dilate olmuş Virchow-Robin Boşluklarının (dVRB) şiddet skoru.



**Şekil 2.2.** Beyaz cevherde dilate olmuş Virchow-Robin Boşluklarının (dVRB) şiddet skoru.



**Şekil 2.3.** Hipokampusta dilate olmuş Virchow-Robin Boşluklarının (dVRB) şiddet skoru.

### 2.3. Mrg Ölçümleri

Üniversitemiz Radyoloji Anabilim Dalından 1.5 Tesla gücünde MRG cihazı(Philips Intera, Philips Medical Systems, Best, Netherlands) ile standart kafa sargısı kullanılarak yapılan MRG incelemeleri kullanıldı.Aksiyel planlarda TSE T1( TR: 450 msn, TE: 10 msn), TSE T2( TR: msn, TE: 90 msn) ve FLAIR T2( TR: 450 msn, TE: 10 msn) ağırlıklı görüntüler , kesit kalınlığı ve kesitlerarası boşluk 5mm/0.5 mm olacak şekilde ölçülmüştü. Ölçümler PACS sistemi (Enlil, Eroğlu, Eskişehir) üzerinden aksiyel MRG kesitleri kullanılarak yapıldı.



## 2.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin saptanmasında SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Science, version 20.0) kullanılmıştır. Veriler nitel olduğu için yapılan istatistiksel analizlerde Pearson Ki-Kare testinden yararlanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık ise  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.



### 3. BULGULAR

#### 3.1. Kadınlarda Hasta Ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi

Kadın hasta ve kontrol grupları arasında yaş grubu dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi. (  $p = 0,006$  )

**Tablo 3.1.**Kadınlarda Hasta Ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi

Yaş Grubu	Hasta Kadın	Kontrol Kadın	Toplam	p değeri
<b>18-30</b>	30	9	39	0,006
	51,70%	19,10%	37,10%	
<b>31-40</b>	13	18	31	
	22,40%	38,30%	29,50%	
<b>41-50</b>	8	8	16	
	13,80%	17%	15,20%	
<b>51-65</b>	7	12	19	
	12,10%	25,50%	18,10%	
<b>Toplam</b>	58	47	105	
	100%	100%	100%	

### 3.2. Kadın Hasta Ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırılması

Kadın hasta ve kontrol grupları beyaz cevher grade'leri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ( $p = 0,005$ )

**Tablo 3.2.** Kadın Hasta Ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırılması

Beyaz Cevher	Hasta Kadın	Kontrol Kadın	Toplam	p değeri
Grade 1	14	25	39	0,005
	24,10%	53,20%	37,10%	
Grade 2	39	17	56	
	67,20%	36,20%	53,30%	
Grade 3	5	5	10	
	8,60%	10,60%	9,50%	
Toplam	58	47	105	
	100,00%	100,00%	100,00%	

### 3.3. Kadın Hasta Ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması

Kadın hasta ve kontrol grupları bazal ganglion grade'leri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ( $p = 0,005$ )

**Tablo 3.3.** Kadın Hasta Ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması

Bazal Ganglion	Hasta Kadın	Kontrol Kadın	Toplam	p değeri
Grade 1	12 20,70%	24 51,10%	36 34,30%	0,005
Grade 2	40 69,00%	20 42,60%	60 57,10%	
Grade 3	6 10,30%	3 6,40%	9 8,60%	
Toplam	58 100,00%	47 100,00%	105 100,00%	

### 3.4. Kadın Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipokampüs Grade'lerinin Karşılaştırılması

Kadın hasta ve kontrol grupları hipokampüs grade'leri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ( $p = 0,038$ )

**Tablo 3.4.** Kadın Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipokampüs Grade'lerinin Karşılaştırılması

Hipokampüs	Hasta Kadın	Kontrol Kadın	Toplam	p değeri
<b>Grade 1</b>	39	27	66	0,038
	67,20%	57,40%	62,90%	
<b>Grade 2</b>	19	19	38	
	32,80%	40,40%	36,20%	
<b>Grade 3</b>	0	1	1	
	0,00%	2,10%	1,00%	
<b>Toplam</b>	58	47	105	
	100,00%	100,00%	100,00%	

### 3.5. Erkeklerde Hasta Ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi

Erkek hasta ve kontrol grupları arasındaki yaş grubu dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (  $p = 0,091$  )

**Tablo 3.5.** Erkeklerde Hasta Ve Kontrol Grubu Arasındaki Yaş Dağılımı Değerlendirmesi

Yaş Grubu	Hasta Erkek	Kontrol Erkek	Toplam	p değeri
<b>18-30</b>	18	12	30	0,091
	32,70%	30,00%	31,60%	
<b>31-40</b>	16	12	28	
	29,10%	30,00%	29,50%	
<b>41-50</b>	11	2	13	
	20,00%	5%	13,70%	
<b>51-65</b>	10	14	24	
	18,20%	35,00%	25,30%	
<b>Toplam</b>	55	40	95	
	100%	100%	100%	

### 3.6. Erkek Hasta Ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırılması

Erkek hasta ve kontrol grupları beyaz cevher grade'leri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ( $p = 0,011$ )

**Tablo 3.6.**Erkek Hasta Ve Kontrol Grubunda Beyaz Cevher Grade'lerinin Karşılaştırılması

Beyaz Cevher	Hasta Erkek	Kontrol Erkek	Toplam	p değeri
Grade 1	13	20	33	0,011
	23,60%	50,00%	34,70%	
Grade 2	31	18	49	
	56,40%	45,00%	51,60%	
Grade 3	11	2	13	
	20,00%	5%	13,70%	
Toplam	55	40	95	
	100,00%	100,00%	100,00%	

### 3.7. Erkek Hasta Ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması

Erkek hasta ve kontrol grupları bazal ganglion grade'leri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ( $p < 0,001$ )

**Tablo 3.7.**Erkek Hasta Ve Kontrol Grubunda Bazal Ganglion Grade'lerinin Karşılaştırılması

Bazal Ganglion	Hasta Erkek	Kontrol Erkek	Toplam	p değeri
Grade 1	10 18,20%	28 70,00%	38 40,00%	p<0,001
Grade 2	39 70,90%	12 30,00%	51 53,70%	
Grade 3	6 10,90%	0 0%	6 6,30%	
<b>Toplam</b>	55	40	95	
	100,00%	100,00%	100,00%	



### 3.8. Erkek Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipokampus Grade'lerinin Karşılaştırılması

Erkek hasta ve kontrol grupları hipokampus grade'leri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ( $p = 0,046$ )

**Tablo 3.8.**Erkek Hasta Ve Kontrol Grubunda Hipokampus Grade'lerinin Karşılaştırılması

Hipokampus	Hasta Erkek	Kontrol Erkek	Toplam	p değeri
Grade 1	30	24	54	p= 0,046
	54,50%	60,00%	56,80%	
Grade 2	25	16	41	
	45,50%	40,00%	43,20%	
Grade 3	0	0	0	
	0,00%	0%	0,00%	
Toplam	55	40	95	
	100,00%	100,00%	100,00%	

### 3.9. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Grubu Açısından Dağılımı

Hasta ve kontrol grupları yaş grubu dağılımları açısından incelendiğinde 2 grubun yaş dağılımı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p= 0,007$ )

**Tablo 3.9.**Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Grubu Açısından Dağılımı

Yaş Grubu	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri
<b>18-30</b>	48	21	69	p= 0,007
	42,50%	24,10%	34,50%	
<b>31-40</b>	29	30	59	
	25,70%	34,50%	29,50%	
<b>41-50</b>	19	10	29	
	16,80%	12%	14,50%	
<b>51-65</b>	17	26	43	
	15,00%	29,90%	21,50%	
<b>Toplam</b>	113	87	200	
	100%	100%	100%	

### 3.10. Hasta ve Kontrol Gruplarının Beyaz Cevher Grade'leri Açısından Dağılımı

Hasta ve kontrol grupları cinsiyet ayırt etmeksizin incelendiğinde beyaz cevher grade'lenmeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p < 0,05$ )

**Tablo 3.10.**Hasta ve Kontrol Gruplarının Beyaz Cevher Grade'leri Açısından Dağılımı

Beyaz Cevher	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri
Grade 1	27	45	72	p<0,05
	23,90%	51,70%	36,00%	
Grade 2	70	35	105	
	61,90%	40,20%	52,50%	
Grade 3	16	7	23	
	14,20%	8%	11,50%	
Toplam	113	87	200	
	100,00%	100,00%	100,00%	

### 3.11. Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazal Ganglion Grade'leri Açısından Dağılımı

Hasta ve kontrol grupları cinsiyet ayırt etmeksizin incelendiğinde bazal ganglion grade'lenmeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p < 0,05$ )

**Tablo 3.11.**Hasta ve Kontrol Gruplarının Bazal Ganglion Grade'leri Açısından Dağılımı

Bazal Ganglion	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri
Grade 1	22 19,50%	52 59,80%	74 37,00%	p<0,05
Grade 2	79 69,90%	32 36,80%	111 55,50%	
Grade 3	12 10,60%	3 3%	15 7,50%	
Toplam	113 100,00%	87 100,00%	200 100,00%	

### 3.12. Hasta ve Kontrol Gruplarının Hipokampus Grade'leri Açısından Dağılımı

Hasta ve kontrol grupları cinsiyet ayırt etmeksizin incelendiğinde hipokampus grade'lenmeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (  $p=0,034$  )

**Tablo 3.12.**Hasta ve Kontrol Gruplarının Hipokampus Grade'leri Açısından Dağılımı

Hipokampus	Hasta	Kontrol	Toplam	p değeri
<b>Grade 1</b>	69	51	120	p=0,034
	61,10%	58,60%	60,00%	
<b>Grade 2</b>	44	35	79	
	38,90%	40,20%	39,50%	
<b>Grade 3</b>	0	1	1	
	0,00%	1%	0,50%	
<b>Toplam</b>	100,00%	100,00%	100,00%	

### 3.13.Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

Kadın hasta grubu incelendiğinde yaşla birlikte beyaz cevher grade'lenmesinin de arttığı tespit edildi ve yaş grubu ile beyaz cevher grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0,05$ )

**Tablo 3.13.**Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

Yaş Grubu	Hasta Kadın			Beyaz Cevher		Toplam	p değeri
	Grade 1	Grade 2	Grade 3				
18-30	12 40,00%	18 60,00%	0 0,00%			30 100%	p<0,05
31-40	1 7,70%	12 92,30%	0 0,00%			13 100%	
41-50	1 12,50%	6 75%	1 12,50%			8 100%	
51-65	0 0,00%	3 42,90%	4 57,10%			7 100%	
<b>Toplam</b>	14 24%	39 67%	5 9%			58 100%	

### 3.14.Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

Kadın hasta grubu incelendiğinde yaşla birlikte bazal ganglion grade'lenmesinin de arttığı tespit edildi ve yaş grubu ile bazal ganglion grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(  $p<0,05$ )

**Tablo 3.14.**Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

		Hasta Kadın				Bazal Ganglion			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam		p değeri
18-30	11		19		0		30		p<0,05
	36,70%		63,30%		0,00%		100%		
31-40	0		11		2		13		
	0,00%		84,60%		15,40%		100%		
41-50	1		7		0		8		
	12,50%		87,50%		0,00%		100%		
51-65	0		3		4		7		
	0,00%		42,90%		57,10%		100%		
<b>Toplam</b>	12		40		6		58		
	21%		69%		10%		100%		

### 3.15.Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

Kadın hasta grubu incelendiğinde yaşla birlikte hipokampüs grade'lenmesinin de arttığı tespit edildi ve yaş grubu ile hipokampüs grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (  $p < 0,05$  )

**Tablo 3.15.**Hasta Kadınlarda Yaş Grubu İle Hipokampüs Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

			Hasta Kadın			Hipokampüs			
Yaş Grubu		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam	p değeri
18-30		28		2		0		30	p<0,05
		93,30%		6,70%		0,00%		100%	
31-40		7		6		0		13	
		53,80%		46,20%		0,00%		100%	
41-50		4		4		0		8	
		50,00%		50%		0,00%		100%	
51-65		0		7		0		7	
		0,00%		100,00%		0,00%		100%	
<b>Toplam</b>		39		19		0		58	
		67%		33%		0,00%		100%	



### 3.16.Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

Erkek hasta grubu incelendiğinde yaşla birlikte beyaz cevher grade'lenmesinin de arttığı tespit edildi ve yaş grubu ile beyaz cevher grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (  $p < 0,05$  )

**Tablo 3.16.**Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Beyaz Cevher Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

		Hasta Erkek				Beyaz Cevher			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam		p değeri
18-30	11		7		0		18		p<0,05
	61,10%		38,90%		0,00%		100%		
31-40	1		15		0		16		
	6,20%		93,80%		0,00%		100%		
41-50	1		7		3		11		
	9,10%		64%		27,30%		100%		
51-65	0		2		8		10		
	0,00%		20,00%		80,00%		100%		
<b>Toplam</b>	13		31		11		55		
	24%		56%		20%		100%		

### 3.17.Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

Erkek hasta grubu incelendiğinde yaşla birlikte bazal ganglion grade'lenmesinin de arttığı tespit edildi ve yaş grubu ile bazal ganglion grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (  $p=0,001$  )

**Tablo 3.17.**Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Bazal Ganglion Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

		Hasta Erkek				Bazal Ganglion			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam		p değeri
18-30	6 33,30%		12 66,70%		0 0,00%		18 100%		p=0,001
31-40	3 18,80%		13 81,20%		0 0,00%		16 100%		
41-50	1 9,10%		9 82%		1 9,10%		11 100%		
51-65	0 0,00%		5 50,00%		5 50,00%		10 100%		
<b>Toplam</b>	10 18%		39 71%		6 11%		55 100%		

### 3.18. Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Hipokampus Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

Erkek hasta grubu incelendiğinde yaşla birlikte hipokampus grade'lenmesinin de arttığı tespit edildi ve yaş grubu ile hipokampus grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(  $p < 0,05$  )

**Tablo 3.18.**Hasta Erkeklerde Yaş Grubu İle Hipokampus Grade'lenmeleri Arasındaki İlişki

		Hasta Erkek			Hipokampus				
Yaş Grubu	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	p değeri				
18-30	16 88,90%	2 11,10%	0 0,00%	18 100%	p<0,05				
31-40	9 56,20%	7 43,80%	0 0,00%	16 100%					
41-50	5 45,50%	6 54,50%	0 0,00%	11 100%					
51-65	0 0,00%	10 100%	0 0,00%	10 100%					
<b>Toplam</b>	30	25	0	55					
	54,50%	45,50%	0,00%	100%					

### 3.19.Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Beyaz Cevher Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

Kadın kontrol grubu incelendiğinde yaşla birlikte beyaz cevher grade'lenmesinin kısmende olsa arttığı tespit edildi ancak yaş grubu ile beyaz cevher grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (  $p=0,227$  )

**Tablo 3.19.**Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Beyaz Cevher Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

			Kontrol Kadın			Beyaz Cevher			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam		p değeri
18-30	6		3		0		9		p=0,227
	66,70%		33,30%		0,00%		100%		
31-40	12		3		3		18		
	66,70%		16,70%		16,70%		100%		
41-50	2		5		1		8		
	25,00%		63%		12,50%		100%		
51-65	5		6		1		12		
	41,70%		50,00%		8,30%		100%		
<b>Toplam</b>	25		17		5		47		
	53%		36%		11%		100%		

### 3.20. Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Bazal Ganglion Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

Kadın kontrol grubu incelendiğinde yaşla birlikte bazal ganglion grade'lenmesinin kısmende olsa arttığı tespit edildi ancak yaş grubu ile bazal ganglion grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (  $p=0,395$  )

**Tablo 3.20.**Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Bazal Ganglion Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

		Kontrol Kadın				Bazal Ganglion			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam		p değeri
18-30	5		3		1		9		p=0,395
	55,60%		33,30%		11,10%		100%		
31-40	12		5		1		18		
	66,70%		27,80%		5,60%		100%		
41-50	4		4		0		8		
	50,00%		50%		0,00%		100%		
51-65	3		8		1		12		
	25,00%		66,70%		8,30%		100%		
<b>Toplam</b>	24		20		3		47		
	51%		43%		6%		100%		

### 3.21. Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Hipokampüs Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

Kadın kontrol grubu incelendiğinde yaşla birlikte hipokampüs grade'lenmesinin kısmende olsa arttığı tespit edildi ancak yaş grubu ile hipokampüs grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (  $p=0,515$  )

**Tablo 3.21.**Kadın Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Hipokampüs Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

		Kontrol Kadın			Hipokampüs		
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2	Grade 3		Toplam	p değeri
18-30	7		2	0		9	p=0,515
	77,80%		22,20%	0,00%		100%	
31-40	10		8	0		18	
	55,60%		44,40%	0,00%		100%	
41-50	5		3	0		8	
	62,50%		38%	0,00%		100%	
51-65	5		6	1		12	
	41,70%		50,00%	8,30%		100%	
<b>Toplam</b>	27		19	1		47	
	57,40%		40,40%	2,10%		100%	

### 3.22. Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Beyaz Cevher Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

Erkek kontrol grubu incelendiğinde yaşla birlikte beyaz cevher grade'lenmesinin kısmende olsa arttığı tespit edildi ancak yaş grubu ile beyaz cevher grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (  $p=0,769$  )

**Tablo 3.22.**Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Beyaz Cevher Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

		Kontrol Erkek			Beyaz Cevher			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam	p değeri
18-30	5		6		1		12	p=0,769
	41,70%		50,00%		8,30%		100%	
31-40	6		6		0		12	
	50,00%		50,00%		0,00%		100%	
41-50	2		0		0		2	
	100,00%		0%		0,00%		100%	
51-65	7		6		1		14	
	50,00%		42,90%		7,10%		100%	
<b>Toplam</b>	20		18		2		40	
	50%		45%		5%		100%	

### 3.23. Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Bazal Ganglion Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

Erkek kontrol grubu incelendiğinde yaşla birlikte bazal ganglion grade'lenmesinin kısmende olsa arttığı tespit edildi ancak yaş grubu ile bazal ganglion grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (  $p=0,06$  )

**Tablo 3.23.** Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Bazal Ganglion Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

			Kontrol Erkek			Bazal Ganglion			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam		p değeri
18-30	12		0		0		12		p=0,06
	100%		0,00%		0,00%		100%		
31-40	7		5		0		12		
	58,30%		41,70%		0,00%		100%		
41-50	1		1		0		2		
	50,00%		50%		0,00%		100%		
51-65	8		6		0		14		
	57,10%		42,90%		0,00%		100%		
<b>Toplam</b>	28		12		0		40		
	70%		30%		0%		100%		



### 3.24. Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Hipokampüs Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

Erkek kontrol grubu incelendiğinde yaşla birlikte hipokampüs grade'lenmesinin kısmende olsa arttığı tespit edildi ancak yaş grubu ile hipokampüs grade'lenmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (  $p=0,975$  )

**Tablo 3.24.** Erkek Kontrol Grubunda Yaş Grubuyla Hipokampüs Grade'lenmesi Arasındaki İlişki

			Kontrol Erkek			Hipokampüs			
Yaş Grubu	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Toplam		p değeri
18-30	7		5		0		12		p=0,975
	58,30%		41,70 %		0,00%		100%		
31-40	7		5		0		12		
	58,30%		41,70 %		0,00%		100%		
41-50	1		1		0		2		
	50,00%		50%		0,00%		100%		
51-65	9		5		0		14		
	64,30%		35,70 %		0,00%		100%		
<b>Toplam</b>	24		16		0		40		
	60%		40%		0,00%		100%		

#### 4. TARTIŞMA

Epilepsi; kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarj sonucu ortaya çıkan, ani, tekrarlayıcı, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize birdurumdur. Metabolik, toksik, yapısal, enfeksiyöz ve de inflamatuvar nedenlerle gerçekleşen, akut santral sinir sistemi (SSS) hasarı nedeni ile ortaya çıkan nöbetler ise akut semptomatik nöbetler olarak adlandırılır ve geçicidir. Epilepsi, çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülen nörolojik hastalık olarak belirtilmektedir. Ayırıcı tanıda nörojenik ve kardiyojenik senkop, psikojenik nonepileptik olaylar ve diğer hastalıklar yer almaktadır (Akdağ ve ark., 2016).

Beyin yüzeyini delerek beyin parankimine giren arter ve venlerin etrafını saran subaraknoid perivasküler boşluklarsa “Virchow Robin Boşlukları ” olarak tanımlanır. Virchow Robin Boşlukları (VRB) beyin dokusuna ulaşan perforan arter ve arteriyollerin etrafını saran intertisyel sıvı ile dolu yaklaşık 1-2mm çapında boşluklardır. Dışı pial glia limitans ile, iç yüzü ise kan damarının dış yüzeyi ile sınırlıdır (Çelik ve ark., 2015).

Genişlemiş VRB her yaşta görülebilir; yaşla birlikte boyutları ve sayıları artma eğilimindedir. Literatürde genişlemiş VRB ve otizm, demans, mental retardasyon, travmatik beyin hasarı, psikotik bozukluk birlikteliği üzerine yayınlar bulunmaktadır (Karagöz ve ark., 2013).

Virchow-Robin mesafeleri sıklıkla bazal ganglionlar seviyesinde özellikle comissura anterior civarında görülür. Sık görüldüğü diğer lokalizasyonlarsa orta beyin, derin beyaz cevher ve subinsular kortekstir. Ayrıca talamus, nucleus dentatus,

corpus callosum ve gyrus cingulide bulunabilir .VRB'lerin etyolojisi belli olmasa da; demanslı, epilepsili, kafa travmalı, yüksek kan basınçlı hastalarda saptanmıştır. Tipik MRG bulguları; oval ya da yuvarlak iyi sınırlı, düzgün konturlu, BOS ile izointens ve kontrastlanmayan görünüm olmalarıdır. Ayırıcı tanısı laküner infarkt, tümör, demyelinizasyon ve vaskülit içerir. Atipik olarak hidrosefaliye de neden olabilecekleri bildirilmiştir (Tok ve ark., 2014).

Çalışmamızdaki epilepsi hastalarında bazal ganglion, beyaz cevher ve hipokampus seviyeleri hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmiş olup 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Çalışmamızda kadın hasta ve kontrol grubuyla erkek hasta ve kontrol grubu birbirinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde 3 seviyede de hasta grubu lehine sayıca fazla dVRB tespit edildi. Cinsiyet ayırt etmeksizin yapılan karşılaştırmada 3 seviyede de hasta grubu lehine sayıca fazla dVRB tespit edildi. Kadın ve erkek hasta gruplarında 3 seviyede de yaşla beraber dVRB sayısının arttığı görüldü.

Kadın ve erkek kontrol gruplarındaysa 3 seviyede de yaşla beraber dVRB sayısının kısmen de olsa arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Bu bilgiler ışığında çalışmamız literatürdeki çalışmalarla genel anlamda paralellik gösterdi.

Epilepsi hastalarında VRB çalışmamızın nedeni, epilepside nörojenik inflamasyon (vasodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışı) olarak tanımlanan, tanı koymada veya onaylamada bir seçenek olarak, artmış VRB sayımını önermeyi hedeflememizdir.

Sayımların, beynin beyaz maddesini, bazal ganglionları ve hipokampusu içeren MRG'lerin enine kesitlerinden alınmasının nedeni, Zhang ve ark.nın çalışmasına dayanan VRB'yi teknik açıdan daha iyi görselleştirme yeteneği ve daha yüksek kalite olasılığıdır.

Karagöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada,18 yıldır şizofreni tanısı ile takipli, VRB'li bir olgu ele alınmış, şizofreni ve genişlemiş VRB birlikteliğinin etyolojik açıdan anlamlılığının kötü prognozla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu olguda özellikle gyrus cinguli bölgesinde sayıca fazla VRB saptanmış ve olanzapin tedavisine iyi yanıt alınmıştır. Bizim çalışmamızda da; gyrus cinguli'nin dahil olduğu hipokampus bölgesinde epilepsi hastalığı olan grupta kontrol grubuna nazaran anlamlı düzeyde dVRB artışı tespit edilmiştir. Bu çalışmadaki şizofreni hastalarında ve bizim çalışmamızdaki epilepsi hastalarında ortak bir bölgede sayıca artmış dVRB tespit edilmesinin sebebinin; şizofreninin nörogelişimsel bir süreç olarak tanımlanması ve aynı epilepsideki gibi genetik etkenlerden ve/veya obstetrik komplikasyonlar gibi çevresel stresörlerin beyinde meydana getirdiği değişikliklerden kaynaklanıyor olabilmesinden ileri geldiğini düşünmekteyiz (Karagöz ve ark., 2013).

Çelik ve Ubur'un yaptığı bir çalışmada genişlemiş VRB vakaları nörolojik yönden en çok vasküler parkinsonizm ve hidrosefali olguları olarak bildirilmiş ancak vasküler parkinsonizm ve VRB birebir ilişkisi tam olarak açıklanamamıştır.Parkinsonizm olgularında etyolojide mi rol oynadığı yoksa tesadüfen mi dVRB gözlendiği saptanamamış, ancak ganglionları kortekse bağlayan subkortikal bölgelerde ve nukleus lentiformiste yoğunlaşan VRB'lerin vasküler parkinsonizme yol açabileceği düşünülmüştür (Çelik ve Ubur., 2017).

Değirmenci ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; MRG incelemelerinde T2 ağırlıklı sekanslarda, bazal gangliyonlar ve substansiya nigrada çift taraflı lokalize sinyal artışı olduğu görülmüş; lezyonların düzgün sınırlı olmaları, kontrast tutmamaları ve kitle etkisi yaratmamaları nedeniyle genişlemiş dVRB olduğu

düşünülmüştür. Literatür bilgileri ışığında bu olgu, bazal gangliyon ve substansiya nigrada yerleşik yaygın dVRB'ye bağlı olarak ortaya çıkan bir vasküler parkinsonizm olgusu olarak sunulmaya değer bulunmuştur (Değirmenci ve ark., 2012).

Bizim çalışmamızda da aynı Çelik ve Ubur'un çalışmasında olduğu gibi nucleus lentiformisi de içeren bazal ganglion bölgesinde dVRB miktarında sayıca anlamlı artış tespit edilmiştir. Keza benzeri durum Değirmenci ve ark.'nın yaptığı çalışma için de geçerlidir. Bu çalışmalardaki ortak noktanın tıpkı vasküler parkinsonizmde olduğu gibi; epilepside de putamen ve nucleus caudatus'ta(bazal ganglion) monoaminerjik nörotransmitter dopamin konsantrasyonunda belirgin azalma meydana gelmesi ve kısmende olsa substantia nigra'daki pigmente nöronların striatuma projekte olmasının sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Demans ve VRB ilişkisi spesifik olarak üzerinde çok çalışmanın yapılmadığı bir konudur. Buerge ve ark. İlerleyici unutkanlığı, hemianopsi ve sol tarafta piramidal bulguları olan bir hastada görüntüleme sağ hemisfer temporal lobda corpus amygdaloideum'da çok sayıda dVRB saptamış ve olguda VRB'ye ikincil lobar tip demans düşünmüşlerdir (Buerge ve ark., 2010).

Vital ve Julien ise erken başlangıçlı bir demans olgusunda her iki hemisferde yaygın ve sayıca fazla dVRB saptamış, iskemik bulgu ve beyin atrofisi olmaması ve bakılan VRB'ye biyopside histolojik anormallik saptanmaması nedeni ile VRB'nin neden olduğu vasküler bir lökoensefalopatiji demansın etyolojisinde sorumlu tutmuşlardır (Vital ve Julien., 2011).

Kim ve arkadaşları beş aydır ilerleyici özellikle belleğin etkilendiği bilişsel bozukluk ve tremorun belirgin olmadığı parkinsonizm ve denge bozuklukları olan 67 yaşında bir erkek hastanın görüntülemesinde bilateral yaygın genişlemiş VRB

saptamış ve bu duruma ek olarak demans bulguları saptamışlar,. bunun akabinde hastayı dopaminerjik ajanlar ve kolinesteraz inhibitörü ile tedavi etmişlerdir (Kim ve ark., 2012).

Mathias ve arkadaşlarının tek taraflı yaygın şiddetli VRB saptadığı iki asemptomatik hastada fonksiyonel MRG (fMRG) ve traktografi ile yaptıkları çalışmada, hastaların fMRG'lerinde verilen görevler sırasında sağlam hemisfer ile VRB olan taraf arasında fark saptanmamış, traktografide ise kistik genişlemenin olduğu tarafta beyaz cevher liflerinde basıya ikincil azalma olduğu gösterilmiştir.Bu aksonal hasarın çok sayıda VRB'si olan hastalarda görülen subkortikal demans tablosunda katkısı olabileceği düşünülmüştür (Mathias ve ark., 2011).

Ayrıca Tufail ve ark. 75 demans tanılı hasta ve 35 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada genişlemiş yaygın VRB'lerin vasküler demans hastalarında görülen mikrovasküler patolojilerin potansiyel bir öncüsü olabileceği ve vasküler demansı diğer dejeneratif demanslardan ayırmaya yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak demans ve genişlemiş VRB ilişkisini tam olarak gösterememişlerdir (Tufail ve ark., 2009).

Coughart ve arkadaşlarının yaptığı olgu sunumunda ise; demans, parkinsonizm bulguları ile dVRB'nin ilişkilendirilebileceği ve genişlemiş yaygın perivasküler mesafelerin subkortikal bölgede yol açtığı muhtemel fonksiyonel hasarın gelişen vasküler parkinsonizm ve subkortikal demansla bağlantısı olabileceği sonucuna varılmıştır (Coughart ve ark., 2007).

Patankar ve ark. vasküler demanslı hastalara yönelik yaptıkları çalışmada özellikle nucleus caudatus, nucleus lentiformis gibi bazal gangliyon bölgelerinde görülen dVRB'nin kontrol grubuna göre sayıca artmış olduğunu tespit etmişler hatta

dVRB'lerin hastalığın patofizyolojik mekanizmalarının temeli olabileceğini iddia etmişlerdir (Patankar ve ark., 2005).

Demans hastaları ve VRB ilişkisinin saptanmaya çalışıldığı bu çalışmalar referans alınarak bizim çalışmamızda da demans hastalığının lezyon bölgesi olduğu düşünülen hippocampus'te ve vasküler parkinsonizm'in lezyon bölgesi olduğu düşünülen bazal ganglion'larda kontrol grubuna göre sayıca artmış dVRB tespit ettik. Bu çalışmalarda ortak noktanın demans hastaları ve epilepsi hastalarında görülebilen; vasküler ensefalopatiler sonucu tetiklenme, dopaminerjik ajanlar ve kolinesteraz inhibitörlerinin baskılanması, subkortikal bölge hasarı, kolinerjik eksiklik ve glutamat toksitesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Chen ve ark.'nın yaptığı MRG çalışmasında Alzheimer hastalarında dVRB'nin formatio hippocampi bölgesinde yaygın olduğu sonucuna varılmış, VRB'nin Alzheimer hastalığının karakteristik bir özelliği olan beta amiloid plakların oluşumunda rol aldığı hipotezi ileri sürülmüştür (Chen ve ark., 2008). Pollock ve ark. yaptığı bir başka çalışma ise Chen ve ark.'nın yaptığı bu çalışmayı desteklemiş ve amiloid- $\beta$  (A $\beta$ ) peptitleri yani proteinlerinin kendileri ile birleşmesi sonucu oluşan oligomerler ve amiloid liflerinin gelişiminde problem ortaya çıkması sonucu kortikal nöronların baskılanıp Alzheimer hastalığının tetiklendiği düşünülmüştür (Pollock ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda Chen ve ark. ile Pollock ve ark.'nın yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir. Alzheimer hastalığında corpus amygdaloideum'un (hippokampus) birincil olarak etkilendiği bilinmektedir. Epilepsi hastalarında da nöbet kontrol mekanizmasında beta amiloid plaklara indirekt müdahale edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda hippocampüste kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış dVRB tespit edildiği için epilepsi ve Alzheimer'daki beta amiloid plak lezyonlarının dVRB ile ilişkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Davis ve ark. yaptığı araştırmada VRB'nin hipertansiyon ve demans ile ilişkili olsa bile daha çok ileri yaş ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Yaşlılarda görülen dVRB sıklığına karşın gençlerde ve sağlıklı bireylerde de dVRB izlenebildiği gözlemlenmiştir (Davis ve ark., 2011). Bizim çalışmamızdaki veriler de Davis ve ark.nın yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir.

VRB dilatasyonunun demansa ve eşlik edebilen nörodejeneratif hastalıklara ilişkin kesin etyolojisi bilinmemektedir. Dilatasyon sebepleri ile ilgili çalışmalarda beyin dokusundaki büzüşme veya atrofi sonucu ex vacuo fenomeni, perivasküler myelin kaybı, hipertansiyonun sebep olduğu pulsasyon, arter duvarındaki permeabilite değişiklikleri, lenfatik drenaj yollarında obstrüksiyon veya fibrozis gibi faktörler üzerinde durulmuştur (Emrah şeker., 2015).

Sayıca artmış dVRB'nin serebrovasküler hastalıklarda sık görüldüğünü kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Selvarajah ve ark. tarafından yapılan 31 hastanın alındığı bir çalışmada anormal dilate olmuş VRB'nin inme için risk faktörü olduğu gösterilmiş ve özellikle hemorajik inme için sayıca artmış dVRB'nin biyolojik bir belirteç olabileceği düşünölmüştür (Selvarajah ve ark.,2003). Epilepsi hastalığının anormal kortikal nöron dejenerasyonu sonucu inme riskini ortalama 2 ile 3 kat artırdığını gösteren çalışmaların mevcut olduğu düşünöldüğünde; bizim çalışmamız ile Selvarajah ve ark.nın yaptığı çalışmanın paralel olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde dVRB'yi farklı koşullarda ve farklı mekanizmalar ile araştıran makaleler bulunmaktadır.Akar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada B ve T hücrelerinin sayıca artış gösteren VRB'lerde biriktiği ve beyinde immün reaksiyoneden olabildiği gösterilmiştir. Bu immünolojik cevap sayesinde, VRB'nin, ensefalit ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarda rol oynayabileceği kanısına varılmıştır. Multipl skleroz hastaları ile Marshall ve ark.ları tarafından yapılan bir diğer çalışmada, VRB'nin, lentikülostriat arterler ve lenfatik sistem



arasındaki drenaj için gerekli bir yol olduğu ve bu yoldaki kan-beyin bariyer anormallikleri ile bu iltihabın dVRB için temel oluşturduğu gösterilmiştir.Yine aynı çalışmada dVRB'lerin beyaz cevher seviyesinde sayıca artış gösterdiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızla bu çalışmaların ortak noktası ise epilepsi nöbetlerinin kan beyin bariyeri anomalileriyle ve otoimmün reaksiyonlar sonucu tetiklenebildiğini ispatlayan çalışmaların mevcudiyetidir. Nitekim çalışmamızda beyaz cevher seviyesinde erkek ve kadınlarda epilepsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dVRB fazlalığı tespit edildi.

Saldır ve ark. göre; kistik neoplazmalar, parazitik kistler, kistik infarktlar, HIV ensefalopati, nörosarkoidoz, neoplastik olmayan nöroepitelyal kistler ve mukopolisakkaridoz gibi depo hastalıkları, dVRB'nin ayırıcı tanısında yer alır. Aynı çalışmada hastalarda sıklıkla beyaz cevher bölgesinde sayıca artmış dVRB olduğu vurgulanmıştır.

Gözke ve arkadaşlarının çocukluk çağı grubundaki hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, miyelin hastalıkları teşhisi konan bireylerde, gerilim tipi baş ağrısı olanların, baş ağrısı olmayanlara göre yaygın dilate VRB'lere daha çok sahip olduğu ifade edilmiştir. Migren ve dilate VRB ilişkisini araştıran Taşdemir ve ark. çalışmasındaysa, hastaların %40'ında MRG'de dVRB saptanırken, kontrol grubunun sadece %7.1'inde dVRB saptanmıştır.

Machado ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dVRB'nin migren hastaları ve kontrol grubu denekleri arasında anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur.Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı yaş farkının olmadığı bu ölçümlerde dVRB'nin arttığı saptanmıştır. Bu fark, VRB'ye immün stimülasyonun bir sonucu olarak enflamatuar hücrelerin birikmesine bağlanmıştır.

Eser ve arkadaşlarının yaptığı vaka çalışmasında ise mesensefalotalamik bölgede gelişen yaygın bir VRB'nin paramedial mezensefalo-talamik arter ile birlikte beyaz cevherde yoğunlaştığı tespit edilmiş, aqueductus sylvii ve üçüncü ventrikülün sıkışması nedeniyle hidrosefalinin gelişebileceği ve cerrahi girişimin gerekebileceği sonucuna varılmıştır. Ancak mevcut hastada hidrosefali gelişimi olmamış, hasta sıralı MRG incelemeleri ile takip edilmiş ve baş ağrısının sıklığında veya şiddetinde bir artış bildirilmemiştir. Bu çalışmaların bizim çalışmamızla ortak yönü ise migren ve epilepsideki ortak patofizyolojik mekanizma olabilir. Her iki hastalık grubunda da vasküler geçirgenlik ve interstisyel sıvının geri emiliminde bozukluk olması dVRB sayısının sağlıklı gruba göre artmış olmasının nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaplangı ve ark.larının ateroskleroz hastaları ile yaptığı bir çalışmada, arteriyel duvarların geçirgenliğinin artmasına neden olan lokal nekrotizan angiitin, interstisyel sıvının hücreler arası bölgeden pial boşluğa yavaş sızması sonucu dVRB'ye neden olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada dVRB'nin sayıca yoğunlaştığı bölgenin MS hastalarının lezyon bölgesi olan beyaz cevher olduğu savunulmuş ve MS ile ateroskleroz arasındaki ortak histopatolojik mekanizmaları araştırarak çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Ek olarak, VRB ile sıkça karşılaşan miyotonik distrofisi olan hastalarda dilatasyon için zemin hazırlayan birkaç kan damarı anomalisi ve vasküler risk faktörünün bulunduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu açıdan bakıldığında Kaplangı ve ark.larının çalışmasıyla uyumludur. Epilepsi hastalarında kontrol grubuna nazaran beyaz cevherde anlamlı düzeyde yaygın dVRB bulmamızın ateroskleroz hastalarıyla ortak yönünün kan damarları anomalileri vasküler risk faktörleri olabileceğini düşünmekteyiz.

Heier ve arkadaşlarının epilepsili hastalarda yaptığı çalışmada, yaş, yüksek kan basıncı, ve tesadüfi beyaz cevher lezyonlarının sayıca artmış dVRB ile ilişkili olduğu görünmekle birlikte, lojistik regresyon analizi sonucunda bunlardan sadece yaşın anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır. Song ve arkadaşlarının epileptik hastalarda yaptığı başka bir çalışma ise medial temporal lob epilepsisi olan hastalarda corpus

amygdaloideum'da sayıca artmış dVRB'nin hastalığın etmeni olabileceği savunulmuştur.

İlişkili diğer çalışmalarda, epilepsili hastalara mikrovasküler anormalliklerin eşlik ettiği yolunda veriler elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da 3 bölgede de hasta grubunda kontrol grubuna nazaran sayıca artmış dVRB tespit edildi. Aynı zamanda yaşla birlikte dVRB sayısının hem hasta hem kontrol grubunda arttığı; ancak kontrol grubundaki artışın anlamlı düzeyde olmadığı saptandı.

Zhang ve ark.ının 1090 iskemik inme hastasında yaptığı çalışmada, kardiyembolik olmayan iskemik inme hastalarında dVRB sıklığının (% 100) olduğu gösterilmiştir. dVRB'nin, en sık bazal ganglion'da daha sonra sırasıyla beyaz cevher ve hipokampus'te görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaysa dVRB en sık beyaz cevherde daha sonra sırasıyla bazal ganglion ve hipokampüste görülmüştür.

Ancak, çok değişkenli ordinal lojistik regresyon analizi dVRB'nin risk faktörlerinin bölgelere göre değiştiğini göstermiştir. Artan yaş, bazal ganglion'da sadece dVRB ile anlamlı olarak ilişkiliyken; hipertansiyonun, beyaz cevher'de dVRB için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmış, ancak bazal ganglion ve hipokampus için bir risk faktörü olmadığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda risk faktörleri değerlendirilmesede yaşla birlikte beyaz cevher bazal ganglion ve hipokampüsteki dVRB sayısının arttığı gözlenmiştir.

Erkeklerde beyaz cevher'de şiddetli dVRB riski daha yüksek iken, kadınlarda Hipokampus'te nispeten şiddetli dVRB riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiş; lacune varlığının, bazal ganglion'da daha şiddetli dVRB ile pozitif olarak ilişkili olduğu, ancak beyaz cevher veya hipokampus'te böyle bir pozitif ilişkinin saptanmadığı verilerle ortaya konmuştur. SVO alt tipi inmeninse, sadece

hippokampus'teki daha ciddi dVRB ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise epilepsili erkeklerde ve kadınlarda beyaz cevherdeki dVRB şiddetinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu konuda bölgesel farklılıkların cinsiyet değişkenine bağlı olup olmadığını gösteren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, artan yaşın cerebral amiloid anjiyopati(CAA) için önemli bir risk faktörü olduğu hipertansiyonun ise fibrohyalin kalınlaşmasının ve lipohyalinozun ana nedeni olduğu ifade edilmiştir. Bu faktörler, çeşitli beyin bölgelerinde dVRB'nin risk faktörlerindeki farklılığın olası bir nedeni olabileceği ve dVRB'nin kesin mekanizmalarının hala bilinmediği belirtilmiştir.

Rouhl ve arkadaşları , bazal ganglion'daki dVRB şiddetinin, lökoaraiozis(LA) ciddiyeti ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca şiddetli LA'nın bazal ganglion ve hipokampus'te dVRB için bağımsız bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. Kan-beyin bariyeri disfonksiyonunun olası bir LA mekanizması olduğunu ,bu disfonksiyon sonucu interstisyel sıvının pial boşluğa kademeli olarak sızıp şiddetli dVRB'yi tetiklediğini düşünmüşlerdir. Bu durum, LA ve dVRB'nin patoloji çalışmalarında sıklıkla bir arada bulunmasının ve MRG'lerde anlamlı olmasının nedeni olabileceğini belirtmişlerdir.

Wang ve ark.ları dVRB ve lakune arasındaki ilişkinin bazal ganglion'da beyaz cevher'den daha güçlü görüldüğünü, ayrıca lakune varlığının bazal ganglion'da daha şiddetli dVRB ile pozitif olarak korele olduğunu bulmuşlardır. Arteriyoskleroz, patolojide lakunun önemli bir sonucudur ve dVRB' de arteriyosklerozun varlığı ile ilişkili olabilir. Ayrıca lakuner inme ve dVRB'nin yaygın kan-beyin bariyeri disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bu nedenle, arteriyoskleroz ve kan-beyin bariyeri disfonksiyonu, lakune ve dVRB'nin ortak mekanizmaları olabilir ve bunlar arasında anlamlı korelasyona yol açabilir.

Zhao ve ark.ları çalışmalarında özellikle dVRB ile iskemik inmenin etiyolojik alt tipi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve SVO alt tipi inmenin hippokampüsteki daha şiddetli dVRB ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır.Sonuç ayrıca, dVRB'nin damar hastalıklarının başka bir göstergesi olduğunu desteklemektedir.

Chen ve ark.nın; Rouhl ve ark.nın, Wang ve ark.nın ve Zhao ve ark.nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Çünkü epilepsinin damar hastalıklarıyla ortak olan patolojik mekanizmaları mevcuttur. Bu mekanizmalar farklı risk faktörleri içersede bu risk faktörlerine odaklanarak ortak patofizyolojik mekanizmaları tespit etmenin doğru olacağı kanısındayız. Bu faktörlerin; mikrovasküler düzeydeki fibrohiyalin kalınlaşması,bu durumun damar duvarının geçirgenliğini etkileyip dVRB'nin çeşitli beyin bölgelerinde etkisinin değişmesi, akabinde kan beyin bariyeri disfonksiyonu ve interstisyel sıvı geçirgenliğindeki etkilenimler olması olasıdır.Bu sebeple, farklı beyin bölgelerinde dVRB'nin altında yatan mikrovasküler patolojik değişikliklerin farklı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Bu bilgiler ışığında epilepsi ile dVRB arasında bir ilişki olduğuna ancak bu ilişkinin neden ve sonuçları açısından daha farklı ve ileri çalışmalara ihtiyaç olacağına inanmaktayız.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız bu bulgular ışığında literatürdeki çalışmaların önemli çoğunluğuyla paralellik göstermiştir. Epilepsi hastalarında kontrol grubuna göre erkeklerde,kadınlarda ve cinsiyet ayırt etmeksizin 3 seviyede dVRB sayısında anlamlı farklılık tespit ettik.Aynı şekilde yaşla birlikte hem kontrol hem de epilepsi grubunda sayıca artış saptadık ancak kontrol grubundaki artışın anlamlı olmadığı sonucuna vardık. Bu sonuçlarımızda literatürde nörodejeneratif ve nörogelişimsel hastalık gruplarıyla spesifik ve komplike olarak yapılan çalışmalarla uyumluydu.

Epilepsi hastaları özelinde dVRB çalışmalarının az olması veya çeşitli hastalık gruplarında yapılan dVRB çalışmalarında,dVRB'nin şiddetinden çok hacmine odaklanması bizim çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktaydı.

Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü, titizlikle standartlaştırılmış araştırma yöntemlerinin ve geniş bir örneklem büyüklüğünün kullanımını içermesiydi. Bununla beraber çalışmamızın bazı sınırlılıkları da vardı. Bu sınırlılıklardan ilki, MR görüntülerinin kalitesinin düşük olması nedeniyle, bazı hastaların değerlendirilememesiydi. İkincisi, bazı hastaların klinik bilgileri eksik olduğu için, hastaların tamamını analiz etmemizin mümkün olmamasıydı.Üçüncüsü ise, çalışmamızın kesit çalışması olmasının bir risk faktörü oluşturmamasıydı.

Epilepsi ile dVRB arasındaki neden-sonuç ilişkisini doğrulamak için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. dVRB ile ilgili patolojik çalışmalar çok az ve sınırlı

olduğundan, dVRB'nin risk faktörlerindeki bölgesel farklılıkları hesaba katmak adına histopatolojik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Yaptığımız çalışma, epilepsi tanısında klinisyenlere yol gösterici olabilir. Ayrıca, epilepsi ve dVRB arasındaki bağlantı patogenetik çalışmalar tarafından desteklendiğinde, epilepsi tedavisinde olumlu sonuçlar alınabileceğine inanıyoruz.



## ÖZET

### MR Görüntüleme ile Epilepsi Hastalarında Virchow-Robin Boşluklarının Analizi

Epilepsi hastalarında VRB çalışmamızın nedeni, epilepside nörojenik inflamasyon (vasodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışı) olarak tanımlanan, tanı koymada veya onaylamada bir seçenek olarak, artmış VRB sayımını önermeyi hedeflememizdir.

Sayımların, beynin beyaz maddesini, bazal ganglionları ve hipokampusu içeren MRG'lerin enine kesitlerinden alınmasının nedeni, Zhang ve ark.nın çalışmasına dayanan VRB'yi teknik açıdan daha iyi görselleştirme yeteneği ve daha yüksek kalite olasılığıdır.

Çalışmamıza Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine müracaat eden, MRG'si çekilen ve epilepsi tanısı konmuş, 18-65 yaş aralığındaki 113 kişilik (58 kadın,55 erkek) hasta grubu ile herhangi bir nedenle MRG'leri çekilen ancak patolojik bulguya rastlanmayan 18-65 yaş aralığındaki 87 kişilik(47 kadın,40 erkek) kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları 18-30, 31-40, 41-50 ve 51-65 yaş aralığı olmak üzere 4 farklı yaş grubuna ayrılmıştır.

Çalışmamızdaki epilepsi hastalarında bazal ganglion,beyaz cevher ve hipokampus seviyeleri hasta ve kontrol gruplarında ayrı ayrı değerlendirilmiş olup 3 grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.Çalışmamızda kadın hasta ve kontrol grubuyla erkek hasta ve kontrol grubu birbirinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde 3 seviyede de hasta grubu lehine sayıca fazla dVRB tespit edilmiştir.Cinsiyet ayırt etmeksizin yapılan karşılaştırmada 3 seviyede de hasta grubu lehine sayıca fazla dVRB tespit edilmiştir.

Kadın ve erkek hasta gruplarında 3 seviyede de yaşla beraber dVRB sayısının arttığı görülmüştür.Kadın ve erkek kontrol gruplarındaysa 3 seviyede de yaşla beraber dVRB sayısının kısmen de olsa arttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.Bu bilgiler ışığında çalışmamız literatürdeki çalışmalarla genel anlamda paralellik göstermiştir.



Epilepsi ile dVRB arasındaki neden-sonuç ilişkisini doğrulamak için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. dVRB ile ilgili patolojik çalışmalar çok az ve sınırlı olduğundan, dVRB'nin risk faktörlerindeki bölgesel farklılıkları hesaba katmak adına histopatolojik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Yaptığımız çalışma, epilepsi tanısında klinisyenlere yol gösterici olabilir. Ayrıca, epilepsi ve dVRB arasındaki bağlantı patogenetik çalışmalar tarafından desteklendiğinde, epilepsi tedavisinde olumlu sonuçlar alınabileceğine inanıyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Virchow-Robin Boşlukları, Epilepsi, Beyaz Cevher, Bazal Ganglion, Hipokampus



## SUMMARY

### Analysis of Virchow-Robin Spaces in Epilepsy Patients by MRI

The reason for our VRB study in epilepsy patients is that we aim to recommend increased VRB count as an option in diagnosis or confirmation, defined as neurogenic inflammation (vasodilatation and increased vascular permeability) in epilepsy.

The counts were taken from cross-sections of MRIs containing white matter of the brain, basal ganglia and hippocampus, because of the better technical ability to visualize VRB based on the study of Zhang et al.

A total of 113 patients (58 females, 55 males) aged 18-65 years who were admitted to the Neurology Outpatient Clinic of Afyon Health Sciences University Medical Faculty with MRI and diagnosed as epilepsy were included in this study. A control group of 87 (47 females, 40 males) aged between -65 years was included. Patient and control groups were divided into 4 different age groups as 18-30, 31-40, 41-50 and 51-65 years.

In our study, basal ganglia, white matter and hippocampus levels were evaluated separately in the patient and control groups in epilepsy patients, and statistically significant difference was found in the 3 groups. In our study, when the female patient and the control group and the male patient and the control group were evaluated independently, they In comparison with gender, more dVRB was detected in favor of patient group at 3 levels.

In female and male patient groups, the number of dVRBs increased with age at 3 levels. In female and male control groups, the number of dVRBs increased with age at 3 levels, but this was not statistically significant. In the light of this information, our study showed parallelism with the literature.

Future studies are needed to confirm the cause-effect relationship between epilepsy and dVRB. Since pathological studies on dVRB are very few and limited, histopathological studies are needed to take into account the regional differences in dVRB risk factors. Our study may guide clinicians in the diagnosis of epilepsy. Moreover, we believe that positive results can be obtained in the treatment of epilepsy when the connection between epilepsy and dVRB is supported by pathogenetic studies.

**Key words:** Virchow-Robin Spaces, Epilepsy, White Matter, Basal Ganglion, Hippocampus

## KAYNAKLAR

ACHIRON, A.; FAIBEL, M. (2002). "Sandlike appearance of Virchow–Robin spaces in early multiple sclerosis: a novel neuroradiologic marker". *American Journal of Neuroradiology*. 23(3): 376–80. PMID 11901003.

AGNATI, L.F.; GENEDANI, S.; LENZI, P.L.; LEO, G.; MORA, F.; FERRÉ, S.; FUXE, K. (2005). "Energy gradients for the homeostatic control of brain ECF composition and for VT signal migration: introduction of the tide hypothesis". *Journal of Neural Transmission*. 112 (1): 45–63. doi:10.1007/s00702-004-0180-5. PMID 15599604.

AKHTAR MJ (March 2002). "All seizures are not epilepsy: many have a cardiovascular cause". *JPMMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 52 (3): 116–20. PMID 12071066.

ARIDA RM, CAVALHEIRO EA, DA SILVA AC, SCORZA FA (2008). "Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits". *Sports Medicine*. 38 (7): 607–15. doi:10.2165/00007256-200838070-00006. PMID 18557661.

ARIDA RM, SCORZA FA, SCORZA CA, CAVALHEIRO EA (March 2009). "Is physical activity beneficial for recovery in temporal lobe epilepsy? Evidences from animal studies". *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 33 (3): 422–31. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.11.002. PMID 19059282.

BAGARY M (April 2011). "Epilepsy, antiepileptic drugs and suicidality". *Current Opinion in Neurology*. 24 (2): 177–82. doi:10.1097/WCO.0b013e328344533e. PMID 21293270.

BECHMANN, INGO; GALEA, IAN; PERRY, V HUGH (2007). "What is the blood–brain barrier (not)?" (PDF). *Trends in Immunology*. 28 (1): 5–11. doi:10.1016/j.it.2006.11.007. PMID 17140851.

BERG AT (2008). "Risk of recurrence after a first unprovoked seizure". *Epilepsia*. 49 Suppl 1: 13–8. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x. PMID 18184149.

BERG AT, BERKOVÍČ SF, BRODIE MJ, BUCHHALTER J, CROSS JH, VAN EMDE BOAS W, ENGEL J, FRENCH J, GLAUSER TA, MATHERN GW, MOSHÉ SL, NORDLI D, PLOUIN P, SCHEFFER IE (April 2010). "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009". *Epilepsia*. 51 (4): 676–85. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. PMID 20196795.

BERGEY GK (June 2013). "Neurostimulation in the treatment of epilepsy". *Experimental Neurology*. 244: 87–95. doi:10.1016/j.expneurol.2013.04.004. PMID 23583414.

BERKOVÍČ SF, MULLEY JC, SCHEFFER IE, PETROU S (2006). "Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors". *Trends in Neurosciences*. 29 (7): 391–7. doi:10.1016/j.tins.2006.05.009. PMID 16769131.

BHALLA D, GODET B, DRUET-CABANAC M, PREUX PM (June 2011). "Etiologies of epilepsy: a comprehensive review". *Expert Review of Neurotherapeutics*. 11(6): 861–76. doi:10.1586/ern.11.51. PMID 21651333.

BIRBECK GL, HAYS RD, CUIX, VICKREY BG (May 2002). "Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy". *Epilepsia*. 43 (5): 535–8. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.32201.x. PMID 12027916.

BISULLI F, VIGNATELLI L, PROVINI F, LETA C, LUGARESI E, TINUPER P (December 2011). "Parasomnias and nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE): lights and shadows--controversial points in the differential diagnosis". *Sleep Medicine*. 12 Suppl 2 (Suppl2): S27–32. doi:10.1016/j.sleep.2011.10.008. PMID 22136895.

BLUMENFELD H (2005). "Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures". *Epilepsia*. 46 Suppl 9 (Suppl.9): 21–33. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00311.x. PMID 16302873.

BOR R (2012). *Aviation Mental Health: Psychological Implications for Air Transportation*. Ashgate Publishing. p. 148. ISBN 978-1-4094-8491-2.

BRADLEY WG (2012). "67". *Bradley's neurology in clinical practice* (6th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4377-0434-1.

BRIGO F, IGWE SC, DEL FELICE A (August 2016). "Melatonin as add-on treatment for epilepsy". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (8): CD006967. doi:10.1002/14651858.CD006967.pub4. PMID 27513702.

BRODIE MJ, ELDER AT, KWAN P (November 2009). "Epilepsy in later life". *The Lancet Neurology*. 8 (11): 1019–30. doi:10.1016/S1474-4422(09)70240-6. PMID 19800848.

BRODTKORB E (2013). "Common imitators of epilepsy". *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*. 127 (196): 5–10. doi:10.1111/ane.12043. PMID 23190285.

BROMFIELD EB (2006). *An Introduction to Epilepsy*. American Epilepsy Society.

CARAVATI EM (2004). *Medical toxicology* (3rd ed.). Philadelphia [u.a.]: Lippincott Williams & Wilkins. p. 789. ISBN 978-0-7817-2845-4.

CARNEY PR, MYERS S, GEYER JD (December 2011). "Seizure prediction: methods". *Epilepsy & Behavior*. 22 Suppl 1: S94–101. doi:10.1016/j.yebeh.2011.09.001. PMC 3233702. PMID 22078526.

CARVILL GL, HEAVIN SB, YENDLE SC, MCMAHON JM, O'ROAK BJ, COOK J, KHAN A, DORSCHNER MO, WEAVER M, CALVERT S, MALONE S, WALLACE G, STANLEY T, BYE AM, BLEASEL A, HOWELL KB, KIVITY S, MACKAY MT, RODRIGUEZ-CASERO V, WEBSTER R, KORCZYN A, AFAWI Z, ZELNICK N, LERMAN-SAGIE T, LEV D, MØLLER RS, GILL D, ANDRADE DM, FREEMAN JL, SADLEIR LG, SHENDURE J, BERKOVIC SF, SCHEFFER IE, MEFFORD HC. (July 2013). "Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1". *Nature Genetics*. 45 (7): 825–30. doi:10.1038/ng.2646. PMC 3704157. PMID 23708187.

CHANG BS, LOWENSTEIN DH (September 2003). "Epilepsy". *The New England Journal of Medicine*. 349 (13): 1257–66. doi:10.1056/NEJMra022308. PMID 14507951.

CHEN DK, SO YT, FISHER RS (2005). "Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology". *Neurology*. 65 (5): 668–75. doi:10.1212/01.wnl.0000178391.96957.d0. PMID 16157897.

CHEN, W.; SONG, X.; ZHANG, Y. (2011). "Assessment of the Virchow–Robin Spaces in Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Aging, Using High-Field MR Imaging". *American Journal of Neuroradiology*. 32 (8): 1490–5. doi:10.3174/ajnr.A2541. PMID 21757525.

CHÉNIER S, YOON G, ARGIROPOULOS B, LAUZON J, LAFRAMBOISE R, AHN JW, OGILVIE CM, LIONEL AC, MARSHALL CR, VAAGS AK, HASHEMI B, BOISVERT K, MATHONNET G, TIHY F, SO J, SCHERER SW, LEMYRE E, STAVROPOULOS DJ. (2014). "CHD2 haploinsufficiency is associated with developmental delay, intellectual disability, epilepsy and neurobehavioural problems". *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 6(1): 9. doi:10.1186/1866-1955-6-9. PMC 4022362. PMID 24834135.

CHEUK DK, WONG V (May 2014). "Acupuncture for epilepsy". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 5 (5): CD005062. doi:10.1002/14651858.CD005062.pub4. PMID 24801225.

CUMURCIUC, R.; GUICHARD, J.-P.; REIZINE, D.; GRAY, F.; BOUSSER, M. G.; CHABRIAT, H. (2006). "Dilation of Virchow–Robin spaces in CADASIL". *European Journal of Neurology*. 13 (2): 187–190. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01113.x. PMID 16490051.

DAVIS, PATRICIA C.; MİRRA, SUZANNE S.; ALAZRAKI, NAOMI(1994-06-01). "The brain in older persons with and without dementia: Findings on MR, PET, and SPECT images". *American Journal of Roentgenology*. 162 (6): 1267–78. doi:10.2214/ajr.162.6.8191980. PMID 8191980.

DE BOER HM (December 2010). "Epilepsy stigma: moving from a global problem to global solutions". *Seizure*. 19 (10): 630–6. doi:10.1016/j.seizure.2010.10.017. PMID 21075013.

DHAVENDRA KUMAR, ed. (2008). *Genomics and clinical medicine*. Oxford: Oxford University Press. p. 279. ISBN 978-0-19-972005-7. Archived from the original on 21 May 2016.

DI VITO L, NALDI I, MOSTACCI B, LICCHETTA L, BISULLI F, TINUPER P (June 2010). "A seizure response dog: video recording of reacting behaviour during repetitive prolonged seizures". *Epileptic Disorders*. 12 (2): 142–5. doi:10.1684/epd.2010.0313. PMID 20472528. Archived from the original on 6 October 2014.

DOHERTY MJ, HALTINER AM (January 2007). "Wag the dog: skepticism on seizure alert canines". *Neurology*. 68 (4): 309. CiteSeerX 10.1.1.1003.1543. doi:10.1212/01.wnl.0000252369.82956.a3. PMID 17242343.

DUNCAN JS (April 2007). "Epilepsy surgery". *Clinical Medicine*. 7 (2): 137–42. doi:10.7861/clinmedicine.7-2-137. PMC 4951827. PMID 17491501.


DUNCAN JS, SANDER JW, SISODIYA SM, WALKER MC (April 2006). "Adult epilepsy". *Lancet*. 367 (9516): 1087–1100. doi:10.1016/S0140-6736(06)68477-8. PMID 16581409.

DUNCAN JS, SANDER JW, SISODIYA SM, WALKER MC (April 2006). "Adult epilepsy"(PDF). *Lancet*. 367 (9516): 1087–1100. doi:10.1016/S0140-6736(06)68477-8. PMID 16581409. Archived (PDF) from the original on 24 March 2013.

EADIE MJ (December 2012). "Shortcomings in the current treatment of epilepsy". *Expert Review of Neurotherapeutics*. 12 (12): 1419–27. doi:10.1586/ern.12.129. PMID 23237349.

EADIE MJ, BLADIN PF (2001). *A Disease Once Sacred: A History of the Medical Understanding of Epilepsy*. John Libbey Eurotext. ISBN 978-0-86196-607-3.

EDELMAN, E. R; NUGENT, M. A; KARNOVSKY, M. J (1993). "Perivascular and intravenous administration of basic fibroblast growth factor: Vascular and solid organ deposition". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 90 (4): 1513–1517. doi:10.1073/pnas.90.4.1513. PMC 45904. PMID 8434012.

EDWARDS CA, KOUZANI A, LEE KH, ROSS EK (September 2017). "Neurostimulation Devices for the Treatment of Neurologic Disorders". *Mayo Clinic Proceedings*. 92 (9): 1427–1444. doi:10.1016/j.mayocp.2017.05.005. PMID 28870357. 

ENGEL J (2008). *Epilepsy : a comprehensive textbook* (2nd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 2797. ISBN 978-0-7817-5777-5. Archived from the original on 20 May 2016.

ESIRI, MM; GAY, D (1990). "Immunological and neuropathological significance of the Virchow–Robin space". *Journal of the Neurological Sciences*. 100 (1–2): 3–8. doi:10.1016/0022-510X(90)90004-7. PMID 2089138.

ETEMADIFAR, M.; HEKMATNIA, A.; TAYARI, N.; KAZEMI, M.; GHAZAVI, A.; AKBARI, M.; MAGHZI, A. (2011). "Features of Virchow–Robin spaces in newly diagnosed multiple sclerosis patients". *European Journal of Radiology*. 80 (2): 104–8. doi:10.1016/j.ejrad.2010.05.018. PMID 20650586.

*EuroEPINOMICS-RES Consortium* (October 2014). "De novo mutations in synaptic transmission genes including DNMI cause epileptic encephalopathies". *American Journal of Human Genetics*. 95 (4): 360–70. doi:10.1016/j.ajhg.2014.08.013. PMC 4185114. PMID 25262651.

FAYEYE, O; PETTORINI, BENEDETTA L; FOSTER, K; RODRIGUES, DESIDERIO (2010). "Mesencephalic enlarged Virchow–Robin spaces in a 6-year-old boy: a case-based update". *Child's Nervous System*. 26 (9): 1155–1160. doi:10.1007/s00381-010-1164-4. PMID 20437240.

FISHER R, VAN EMDE BOAS W, BLUME W, ELGER C, GENTON P, LEE P, ENGEL J (2005). "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)". *Epilepsia*. 46 (4): 470–2. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x. PMID 15816939.

FISHER RS, ACEVEDO C, ARZÍMANOGLU A, BOGACZ A, CROSS JH, ELGER CE, ENGEL J, FORSGREN L, FRENCH JA, GLYNN M, HESDORFFER DC, LEE BI, MATHERN GW, MOSHÉ SL, PERUCCA E, SCHEFFER IE, TOMSON T, WATANABE M, WIEBE S (April 2014). "ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy" (PDF). *Epilepsia*. 55 (4): 475–82. doi:10.1111/epi.12550. PMID 24730690. Archived from the original (PDF) on 9 June 2014.

FLANAGAN SR, ZARETSKY H, MOROZ A, eds. (2010). *Medical aspects of disability; a handbook for the rehabilitation professional* (4th ed.). New York: Springer. p. 182. ISBN 978-0-8261-2784-6.

*GBD 2013 Mortality Causes of Death Collaborators* (January 2015). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013". *Lancet*. 385 (9963): 117–71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2. PMC 4340604. PMID 25530442.

GOLDBERG EM, COULTER DA (May 2013). "Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction". *Nature Reviews. Neuroscience*. 14 (5): 337–49. doi:10.1038/nrn3482. PMC 3982383. PMID 23595016.

GROESCHEL, S.; CHONG, WK.; SURTEES, R.; HANEFELD, F. (2006). "Virchow–Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature". *Neuroradiology*. 48 (10): 745–754. doi:10.1007/s00234-006-0112-1. PMID 16896908.

GROSS PM, WEINDL A (1987). "Peering through the windows of the brain (Review)". *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 7 (6): 663–72. doi:10.1038/jcbfm.1987.120. PMID 2891718.

GROSSMAN G (April 2008). "Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence?". *Practical Neurology*. 8 (2): 77–89. doi:10.1136/jnnp.2007.139717. PMID 18344378.

HADJIPANAYIS A, HADJICHRISTODOULOU C, YOUROUKOS S (October 1997). "Epilepsy in patients with cerebral palsy". *Developmental Medicine and Child Neurology*. 39 (10): 659–63. doi:10.1111/j.1469-8749.1997.tb07359.x. PMID 9352726.

HAMMER GD, MCPHEE SJ, eds. (2010). "7". *Pathophysiology of disease : an introduction to clinical medicine* (6th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 978-0-07-162167-0.

HARDING GF, JEAUVONS PM (1994). *Photosensitive Epilepsy*. Cambridge University Press. p. 2. ISBN 9781898683025.

HATTON, G. I (1988). "Pituicytes, glia and control of terminal secretion" (PDF). *The Journal of Experimental Biology*. 139: 67–79. PMID 3062122.

HEINZEN EL, DEPOND C, CAVALLERI GL, RUZZO EK, WALLEY NM, NEED AC, GE D, HE M, CIRULLI ET, ZHAO Q, CRONIN KD, GUMBS CE, CAMPBELL CR, HONG LK, MAIA JM, SHIANN K, MCCORMACK M, RADTKE RA, O'CONNOR GD, MIKATI MA, GALLENTINE WB, HUSAIN AM, SINHA SR, CHINTHAPALLI K, PURANAM RS, MCNAMARA JO, OTTMAN R, SISODIYA SM, DELANTY N, GOLDSTEIN DB. (August 2012). "Exome sequencing followed by large-scale genotyping fails to identify single rare variants of large effect in idiopathic generalized epilepsy". *American Journal of Human Genetics*. 91 (2): 293–302. doi:10.1016/j.ajhg.2012.06.016. PMC 3415540. PMID 22863189.

HELMERS SL, KOBAN R, SAJATOVIC M, JOBST BC, PRIVITERA M, DEVINSKY O, LABINER D, ESCOFFERY C, BEGLEY CE, SHEGOG R, PANDEY D, FRASER RT, JOHNSON EK, THOMPSON NJ, HORVATH KJ (March 2017). "Self-management in epilepsy: Why and how you should incorporate self-management in your practice". *Epilepsy & Behavior*. 68: 220–224. doi:10.1016/j.yebeh.2016.11.015. PMC 5381244. PMID 28202408.

HIRTZ D, THURMAN DJ, GWINN-HARDY K, MOHAMED M, CHAUDHURI AR, ZALUTSKY R (January 2007). "How common are the "common" neurologic disorders?". *Neurology*. 68 (5): 326–37. doi:10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3. PMID 17261678.

HITIRIS N, MOHANRAJ R, NORRIE J, BRODIE MJ (May 2007). "Mortality in epilepsy". *Epilepsy & Behavior*. 10 (3): 363–76. doi:10.1016/j.yebeh.2007.01.005. PMID 17337248.

HOLMES TR (2008). *Handbook of epilepsy* (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 34. ISBN 978-0-7817-7397-3.

HOLMES TR, BROWNE GL (2008). Handbook of epilepsy (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 7. ISBN 978-0-7817-7397-3.

HUGHES, JR (August 2009). "Absence seizures: a review of recent reports with new concepts". *Epilepsy & Behavior*. 15 (4): 404–12. doi:10.1016/j.yebeh.2009.06.007. PMID 19632158.

ILANGARATNE NB, MANNAKKARA NN, BELL GS, SANDER JW (December 2012). "Phenobarbital: missing in action". *Bulletin of the World Health Organization*. 90 (12): 871–871A. doi:10.2471/BLT.12.113183. PMC 3524964. PMID 23284189.

ILLES J (11 October 2011). *Encyclopedia of Mystics, Saints & Sages*. HarperCollins. p. 1238. ISBN 978-0-06-209854-2. Archived from the original on 11 January 2014. Retrieved 26 February 2013. Saint Valentine is invoked for healing as well as love. He protects against fainting and is requested to heal epilepsy and other seizure disorders. In northern Italy, epilepsy was once traditionally known as Saint Valentine's Malady.

JACKSON JR, EATON WW, CASCELLA NG, FASANO A, KELLY DL (March 2012). "Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity". *The Psychiatric Quarterly*. 83 (1): 91–102. doi:10.1007/s11126-011-9186-y. PMC 3641836. PMID 21877216.

JEROME E (2013). *Seizures and epilepsy* (2nd ed.). New York: Oxford University Press. p. 462. ISBN 9780195328547.

JILEK-AALL L (March 1999). "Morbus sacer in Africa: some religious aspects of epilepsy in traditional cultures". *Epilepsia*. 40 (3): 382–6. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00723.x. PMID 10080524.

KAMYAR M, VARNER M (June 2013). "Epilepsy in pregnancy". *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 56 (2): 330–41. doi:10.1097/GRF.0b013e31828f2436. PMID 23563876.

KAPLAN PW (November 2011). "Obsessive-compulsive disorder in chronic epilepsy". *Epilepsy & Behavior*. 22 (3): 428–32. doi:10.1016/j.yebeh.2011.07.029. PMID 21889913.

KENDALL, M. D (1989). "The morphology of perivascular spaces in the thymus". *Thymus*. 13(3–4): 157–64. PMID 2694455.

KIRTON A, WINTER A, WIRRELL E, SNEAD OC (October 2008). "Seizure response dogs: evaluation of a formal training program". *Epilepsy & Behavior*. 13 (3): 499–504. doi:10.1016/j.yebeh.2008.05.011. PMID 18595778.

KWAN P (2012). *Fast facts : epilepsy* (5th ed.). Abingdon, Oxford, UK: Health Press. p. 10. ISBN 978-1-908541-12-3.

KWEE, ROBERT M.; KWEE, THOMAS C. (2007). "Virchow–Robin Spaces at MR Imaging". *RadioGraphics*. 27 (4): 1071–1086. doi:10.1148/rg.274065722. PMID 17620468.

LARNER AJ (2010). *A dictionary of neurological signs* (3rd ed.). New York: Springer. p. 348. ISBN 978-1-4419-7095-4.

LAWRENCE S. NEINSTEIN, ed. (2008). *Adolescent health care : a practical guide* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 335. ISBN 978-0-7817-9256-1.



LE VAN QUYEN M, NAVARRO V, MARTINERIE J, BAULAC M, VARELA FJ (2003). "Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis". *Epilepsia*. 44 Suppl 12 (Suppl.12): 30–43. doi:10.1111/j.0013-9580.2003.12007.x. PMID 14641559.

LEVISOHN PM (2007). "The autism-epilepsy connection". *Epilepsia*. 48 Suppl 9 (Suppl 9): 33–5. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01399.x. PMID 18047599.

LONGO DL (2012). "369 Seizures and Epilepsy". *Harrison's principles of internal medicine (18th ed.)*. McGraw-Hill. p. 3258. ISBN 978-0-07-174887-2.

LOPES DA SILVA F, BLANES W, KALITZIN SN, PARRA J, SUFFCZYNSKI P, VELIS DN (2003). "Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity". *Epilepsia*. 44 Suppl 12 (Suppl.12): 72–83. doi:10.1111/j.0013-9580.2003.12005.x. PMID 14641563.

LUEF, G (October 2010). "Hormonal alterations following seizures". *Epilepsy & Behavior*. 19 (2): 131–3. doi:10.1016/j.yebeh.2010.06.026. PMID 20696621.

MAGIORKINIS E, SIDIROPOULOU K, DIAMANTIS A (January 2010). "Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity". *Epilepsy & Behavior*. 17 (1): 103–8. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.023. PMID 19963440.

MALOW BA (November 2005). "Sleep and epilepsy". *Neurologic Clinics*. 23 (4): 1127–47. doi:10.1016/j.ncl.2005.07.002. PMID 16243619.

MARIA BL, ed. (2009). *Current management in child neurology (4th ed.)*. Hamilton, Ont.: BC Decker. p. 180. ISBN 978-1-60795-000-4. Archived from the original on 24 June 2016.

MARTIN K, JACKSON CF, LEVY RG, COOPER PN (February 2016). "Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2: CD001903. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub3. PMID 26859528.

MARTINDALE JL, GOLDSTEIN JN, PALLIN DJ (February 2011). "Emergency department seizure epidemiology". *Emergency Medicine Clinics of North America*. 29 (1): 15–27. doi:10.1016/j.emc.2010.08.002. PMID 21109099.

MARX JA, ed. (2010). *Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice (7th ed.)*. Philadelphia: Mosby/Elsevier. p. 2228. ISBN 978-0-323-05472-0. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP (July 2000). "Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause". *Journal of the American College of Cardiology*. 36 (1): 181–4. doi:10.1016/S0735-1097(00)00700-2. PMID 10898432.

MICHAEL GE, O'CONNOR RE (February 2011). "The diagnosis and management of seizures and status epilepticus in the prehospital setting". *Emergency Medicine Clinics of North America*. 29 (1): 29–39. doi:10.1016/j.emc.2010.08.003. PMID 21109100.

MICHAELIS R, TANG V, WAGNER JL, MODI AC, LAFRANCE JR WC, GOLDSTEIN LH, LUNDGREN T, REUBER M (October 2017). "Psychological treatments for people with epilepsy". *Cochrane Database of Systematic Reviews* (10). Unknown parameter `|dot=` ignored (help)

MILLS, S.; CAIN, J.; PURANDARE, N.; JACKSON, A. (2007). "Biomarkers of cerebrovascular disease in dementia". *British Journal of Radiology*. 80: S128–S145. doi:10.1259/bjr/79217686. PMID 18445743.

MORRISON, S. J; SCADDEN, D. T (2014). "The bone marrow niche for haematopoietic stem cells". *Nature*. 505 (7483): 327–334. doi:10.1038/nature12984. PMC 4514480. PMID 24429631.

MULA M, SANDER JW (August 2013). "Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs". *Bipolar Disorders*. 15 (5): 622–7. doi:10.1111/bdi.12091. PMID 23755740.

*National Clinical Guideline Centre* (January 2012). *The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care* (PDF). National Institute for Health and Clinical Excellence. pp. 21–153. Archived (PDF) from the original on 16 December 2013.

NELIGAN A, HAUSER WA, SANDER JW (2012). "The epidemiology of the epilepsies". *Epilepsy. Handbook of Clinical Neurology*. 107. pp. 113–33. doi:10.1016/B978-0-444-52898-8.00006-9. ISBN 978-0-444-52898-8. PMID 22938966.

NEVITT SJ, MARSON AG, WESTON J, TUDUR SMITH C (February 2017). "Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2: CD001911. doi:10.1002/14651858.CD001911.pub3. PMID 28240353.

NEWTON CR, GARCÍA HH (September 2012). "Epilepsy in poor regions of the world". *Lancet*. 380 (9848): 1193–201. doi:10.1016/S0140-6736(12)61381-6. PMID 23021288.

NOEBELS JL, AVOLIM (29 June 2012). *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Oxford University Press. pp. 466, 470. ISBN 9780199746545. Retrieved 16 October 2014.

NOLAN SJ, MARSON AG, WESTON J, TUDUR SMITH C (April 2016). "Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4: CD001769. doi:10.1002/14651858.CD001769.pub3. PMID 27123830.

NORDLI DR (October 2012). "Epileptic encephalopathies in infants and children". *Journal of Clinical Neurophysiology*. 29 (5): 420–4. doi:10.1097/WNP.0b013e31826bd961. PMID 23027099.

OBY E, JANIGRO D (November 2006). "The blood-brain barrier and epilepsy". *Epilepsia*. 47(11): 1761–74. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x. PMID 17116015.

PANAYIOTOPOULOS CP (2010). *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines* (Rev. 2nd ed.). London: Springer. p. 445. ISBN 978-1-84628-644-5.

PANAYIOTOPOULOS, CP (December 2011). "The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution". *Epilepsia*. 52 (12): 2155–60. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03288.x. PMID 22004554.

PANDOLFO, M. (November 2011). "Genetics of epilepsy". *Seminars in Neurology*. 31 (5): 506–18. doi:10.1055/s-0031-1299789. PMID 22266888.

PANEBIANCO M, RIGBY A, WESTON J, MARSON AG (April 2015). "Vagus nerve stimulation for partial seizures". *The American Epilepsy Society Choosing Wisely*. www.choosingwisely.org. Retrieved 30 August 2018.

PANTONI, L (2010). "Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges". *Lancet Neurol.* 9 (7): 689–701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6. PMID 20610345.

PATANKAR, TOUFAIL F.; MITRA, DIPAYAN; VARMA, ANOOP; SNOWDEN, JULIE; NEARY, DAVID; JACKSON, ALAN (2005). "Dilation of the Virchow–Robin Space Is a Sensitive Indicator of Cerebral Microvascular Disease: Study in Elderly Patients with Dementia". *American Journal of Neuroradiology.* 26 (6): 1512–1520. PMID 15956523.

PERUCCA P, GILLIAM FG (September 2012). "Adverse effects of antiepileptic drugs". *The Lancet. Neurology.* 11 (9): 792–802. doi:10.1016/S1474-4422(12)70153-9. PMID 22832500.

PLIOPLYS S, DUNN DW, CAPLAN R (November 2007). "10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 46 (11): 1389–402. doi:10.1097/chi.0b013e31815597fc. PMID 18049289.

POLLOCK, H.; HUTCHINGS, M.; WELLER, R.O.; ZHANG, E.T. (1997). "Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain :their relationship to lacunes". *Journal of Anatomy.* 191 (3): 337–346. doi:10.1046/j.1469-7580.1997.19130337.x. PMC 1467691. PMID 9418990.

POWELL G, SAUNDERS M, RIGBY A, MARSON AG (December 2016). "Immediate-release versus controlled-release carbamazepine in the treatment of epilepsy". *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 12: CD007124. doi:10.1002/14651858.CD007124.pub5. PMID 27933615.

QUIGG M, ROLSTON J, BARBARO NM (January 2012). "Radiosurgery for epilepsy: clinical experience and potential antiepileptic mechanisms". *Epilepsia.* 53 (1): 7–15. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03339.x. PMC 3519388. PMID 22191545.

RANA A, MUSTO AE (May 2018). "The role of inflammation in the development of epilepsy". *Journal of Neuroinflammation.* 15 (1): 144. doi:10.1186/s12974-018-1192-7. PMC 5952578. PMID 29764485.

RANGANATHAN LN, RAMARATNAM S (April 2005). "Vitamins for epilepsy". *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD004304. doi:10.1002/14651858.CD004304.pub2. PMID 15846704.

REILLY CJ (May – June 2011). "Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood epilepsy". *Research in Developmental Disabilities.* 32 (3): 883–93. doi:10.1016/j.ridd.2011.01.019. PMID 21310586.

RUNDFELDT C, LOSCHER W (January 2014). "The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy". *CNS Drugs.* 28(1): 29–43. doi:10.1007/s40263-013-0129-z. PMID 24357084.

RYVLIN P, NASHEF L, TOMSON T (May 2013). "Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal?". *Epilepsia.* 54 Suppl 2: 23–8. doi:10.1111/epi.12180. PMID 23646967.

SANDER JW (April 2003). "The epidemiology of epilepsy revisited". *Current Opinion in Neurology.* 16 (2): 165–70. doi:10.1097/00019052-200304000-00008. PMID 12644744.

SARACENO B, AVANZINI G, LEE P, eds. (2005). *Atlas: Epilepsy Care in the World* (PDF). World Health Organization. ISBN 978-92-4-156303-1. Retrieved 20 December 2013.

SCHRAG, M; MCAULEY, G; POMAKIAN, J; JIFFRY, A; TUNG, S; MUELLER, C; VINTERS, HV; HAACKE, EM; HOLSHOUSER, B; KIDO, D; KIRSCH, WM (2010). "Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study". *European Radiology*. 119 (3): 291–302. doi:10.1007/s00401-009-0615-z. PMC 2916065. PMID 19937043.

SELLNER J, TRINKA E (October 2012). "Seizures and epilepsy in herpes simplex virus encephalitis: current concepts and future directions of pathogenesis and management". *Journal of Neurology*. 259 (10): 2019–30. doi:10.1007/s00415-012-6494-6. PMID 22527234.

SELVARAJAH, J; SCOTT, M; STIVAROS, S; HULME, S; GEORGIU, R; ROTHWELL, N; TYRRELL, P; JACKSON, A (2008). "Potential surrogate markers of cerebral microvascular angiopathy in asymptomatic subjects at risk of stroke". *European Radiology*. 19 (4): 1011–1018. doi:10.1007/s00330-008-1202-8. PMID 18987865.

SHAVER, SW; PANG, JJ; WAINMAN, DS; WALL, KM; GROSS, PM (1992). "Morphology and function of capillary networks in subregions of the rat tuber cinereum". *Cell and Tissue Research*. 267 (3): 437–48. doi:10.1007/bf00319366. PMID 1571958.

SHEARER P. "Seizures and Status Epilepticus: Diagnosis and Management in the Emergency Department". *Emergency Medicine Practice*. Archived from the original on 30 December 2010.

SHORVON S, PERUCCA E, ENGEL J, eds. (2009). *The treatment of epilepsy* (3rd ed.). Chichester, UK: Wiley-Blackwell. p. 28. ISBN 978-1-4443-1667-4. Archived from the original on 10 June 2016.

SHORVON S, PERUCCA E, ENGEL JR J, eds. (2009). *The treatment of epilepsy* (3rd ed.). Chichester, UK: Wiley-Blackwell. p. 587. ISBN 9781444316674. Archived from the original on 21 May 2016.

SHORVON SD (2011). *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children*. Cambridge University Press. p. 467. ISBN 978-1-139-49578-3.

SHORVON SD (June 2011). "The etiologic classification of epilepsy". *Epilepsia*. 52(6): 1052–7. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x. PMID 21449936.

SIMON DA, GREENBERG MJ, AMINOFF RP (2012). "12". *Clinical neurology* (8th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 978-0-07-175905-2.

SOMJEN GG (2004). *Ions in the Brain Normal Function, Seizures, and Stroke*. New York: Oxford University Press. p. 167. ISBN 978-0-19-803459-9.

STEFAN H (2012). *Epilepsy Part I: Basic Principles and Diagnosis E-Book: Handbook of Clinical Neurology* (Volume 107 of *Handbook of Clinical Neurology* ed.). Newnes. p. 471. ISBN 978-0-444-53505-4.

STEVEN C. SCHACHTER, ed. (2008). *Behavioral aspects of epilepsy: principles and practice* ([Online-Ausg.] ed.). New York: Demos. p. 125. ISBN 978-1-933864-04-4.

STOCKINGS E, ZAGIC D, CAMPBELL G, WEIER M, HALL WD, NIELSEN S, HERKES GK, FARRELL M, DEGENHARDT L (July 2018). "Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 89 (7): 741–753. doi:10.1136/jnnp-2017-317168. PMID 29511052.

SULS A, JAEHN JA, KECSKÉS A, WEBER Y, WECKHUYSEN S, CRAIU DC, SIEKIERSKA A, DJÉMIÉ T, AFRIKANOVA T, GORMLEY P, VON SPICZAK S, KLUGER G, ILIESCU CM, TALVIK T, TALVIK I, MERAL C, CAGLAYAN HS, GIRALDEZ BG, SERRATOSA J, LEMKE JR, HOFFMAN-ZACHARSKA D, SZCZEPANIK E, BARISIC N, KOMAREK V, HJALGRIM H, MØLLER RS, LINNANKIVI T, DIMOVA P, STRIANO P, ZARA F, MARINI C, GUERRINI R, DEPIENNE C, BAULAC S, KUHNENBÄUMER G, CRAWFORD AD, LEHESJOKI AE, DE WITTE PA, PALOTIE A, LERCHE H, ESGUERRA CV, DE JONGHE P, HELBIG I; EuroEPINOMICS RES Consortium. (November 2013). "De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome". *American Journal of Human Genetics*. 93 (5): 967–75. doi:10.1016/j.ajhg.2013.09.017. PMC 3824114. PMID 24207121.

TAN G, THORNBY J, HAMMOND DC, STREHL U, CANADY B, ARNEMANN K, KAISER DA (July 2009). "Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy". *Clinical EEG and Neuroscience*. 40 (3): 173–9. doi:10.1177/155005940904000310. PMID 19715180.

TEMKIN O (1 March 1994). *The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*. JHU Press. p. Section 1. ISBN 9781421400532.

THOMAS WB (January 2010). "Idiopathic epilepsy in dogs and cats". *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 40 (1): 161–79. doi:10.1016/j.cvsm.2009.09.004. PMID 19942062.

THURMAN DJ, BEGHI E, BEGLEY CE, BERG AT, BUCHHALTER JR, DING D, HESDORFFER DC, HAUSER WA, KAZIS L, KOBAYASHI R, KRONER B, LABINER D, LIOW K, LOGROSCINO G, MEDINA MT, NEWTON CR, PARKO K, PASCHAL A, PREUX PM, SANDER JW, SELASSIE A, THEODORE W, TOMSON T, WIEBE S, ILAE Commission on Epidemiology (September 2011). "Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy". *Epilepsia*. 52 Suppl 7: 2–26. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x. PMID 21899536.

TINUPER P, PROVINI F, BISULLI F, VIGNATELLI L, PLAZZI G, VETRUGNO R, MONTAGNA P, LUGARESI E (August 2007). "Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep". *Sleep Medicine Reviews*. 11 (4): 255–67. doi:10.1016/j.smrv.2007.01.001. PMID 17379548.

UCHINO, A.; TAKASE, Y.; NOMIYAMA, K.; EGASHIRA, R.; KUDO, S. (2005). "Acquired lesions of the corpus callosum: MR imaging". *European Radiology*. 16 (4): 905–14. doi:10.1007/s00330-005-0037-9. PMID 16284771.

VAN DER REE M, WIJNBERG I (2012). "A review on epilepsy in the horse and the potential of Ambulatory EEG as a diagnostic tool". *The Veterinary Quarterly*. 32 (3–4): 159–67. doi:10.1080/01652176.2012.744496. PMID 23163553.

VERROTTI A, TOCCO AM, SALLADINI C, LATINI G, CHIARELLI F (November 2005). "Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment". *European Journal of Neurology*. 12(11): 828–41. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01085.x. PMID 16241971.

WALKER L, PIRMOHAMED M, MARSON AG (June 2013). "Immunomodulatory interventions for focal epilepsy syndromes". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6 (6): CD009945. doi:10.1002/14651858.CD009945.pub2. PMID 23803963.

WALKER MC, SCHORGE S, KULLMANN DM, WYKES RC, HEEROMA JH, MANTOAN L (September 2013). "Gene therapy in status epilepticus" (PDF). *Epilepsia*. 54 Suppl 6: 43–5. doi:10.1111/epi.12275. PMID 24001071.

WALLACE SJ, FARRELL K, eds. (2004). *Epilepsy in children* (2nd ed.). London: Arnold. p. 354. ISBN 978-0-340-80814-6.

WHELESS JW, ed. (2009). *Advanced therapy in epilepsy*. Shelton, Conn.: People's Medical Pub. House. p. 443. ISBN 978-1-60795-004-2.

WHELESS JW, WILLMORE J, BRUMBACK RA (2009). *Advanced therapy in epilepsy*. Shelton, Conn.: People's Medical Pub. House. p. 144. ISBN 9781607950042.

WILDEN JA, COHEN-GADOL AA (August 2012). "Evaluation of first nonfebrile seizures". *American Family Physician*. 86 (4): 334–40. PMID 22963022.

WILNER AN (2008). *Epilepsy 199 answers : a doctor responds to his patients' questions*(3rd ed.). New York: Demos Health. p. 52. ISBN 978-1-934559-96-3. Archived from the original on 17 May 2016.

WYLLIE E (2012). *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins. p. 187. ISBN 978-1-4511-5348-4.

*Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice* (5th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2010. ISBN 978-1-58255-937-7. Archived from the original on 24 June 2016.

ZHANG, E.T.; INMAN, C.B.; WELLER, R.O. (1990). "Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow–Robin) spaces in the human cerebrum". *Journal of Anatomy*. 170: 111–123. PMC 1257067. PMID 2254158.

ZHOU JQ, ZHOU LM, FANG ZY, WANG Q, CHEN ZY, YANG LB, CHEN SD, CAI XD (January 2011). "Analyzing clinical and electrophysiological characteristics of Paroxysmal Dyskinesia". *Journal of Research in Medical Sciences*. 16 (1): 110–4. PMC 3063430. PMID 21448393

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı :** Enes KARA

**Doğum Yeri ve Tarihi :** 21.11.1993 - Bornova/İZMİR

**Yabancı Dil :** İngilizce

**İletişim :** 0546 797 41 05

### **Eğitim Durumu :**

- |               |   |
|---------------|---|
| Lise          | - Afyonkarahisar Anadolu Öğretmen Lisesi                    |
| Lisans        | - Afyon Kocatepe Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon |
| Yüksek Lisans | - Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Anatomi AD            |

**Çalıştığı Kurum / Kurumlar :** - İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi -  
- Sağlık Bilimleri Fakültesi - Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü -  
Araştırma Görevlisi - **(21.07.2016 -- devam ediyor...)**

**Yayımlar ( SCI ve Diğer ) :**

**Diğer :**