



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

**BİLİNÇ BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA EEG MİKRODURUM
ANALİZİ VE KLİNİK İLE İLİŞKİSİ**

Dr. EREN TOPLUTAŞ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL - 2021



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL UNIVERSITY
MEDICINE FACULTY

MASTER THESIS

**EEG MICROSTATE ANALYSIS AND ITS CLINICAL RELATIONS IN
PATIENTS WITH DISORDERS OF CONSCIOUSNESS**

EREN TOPLUTAŞ, M.D.

NEUROLOGY

SUPERVISORS

Prof. LÜTFÜ HANOĞLU, M.D.

İSTANBUL - 2021

BEYAN

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

Dr. Eren Toplutaş



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteğini esirgemeyen, başta sayın hocalarım Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu, Doç. Dr. Fikret Aysal olmak üzere; Prof. Dr. Erkingül Birday, Doç. Dr. Ebru Erbayat, Doç. Dr. Nesrin Helvacı Yılmaz, Doç. Dr. Özge Arıcı Düz, Dr. Öğr. Üyesi Burcu Polat, Dr. Öğr. Üyesi Elmir Khanmammadov, Dr. Öğr. Üyesi Şeyma Kılıç'a

Yetişmemde büyük emeği olan, her türlü sorunlarımıza çözüm arayan, tez yazma süresince her türlü desteği veren, asistanlık süresince de her ihtiyacımda yardımını esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Nöroloji asistan doktor arkadaşlarıma,

Uzun yıllar beraber çalıştığımız ve çalışmaktan mutluluk duyduğum, sınırsız desteklerinden ötürü, tüm elektrofizyoloji teknik ekibine,

Çalışmada yardımlarını esirgemeyen Yoğun Bakım Ekibi doktorlarına, hemşirelerine ve personeline,

Bana EEG çekimlerinde ve verilerin toplanmasında büyük destek olan sinirbilim yüksek lisans öğrencisi Fatma Aydın'a,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan aileme ve motivasyon kaynağım olan sevgili eşim Kübra Nur Toplutaş'a

Teşekkür ederim

Dr. Eren Toplutaş

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1 Bilinç.....	5
4.2 Klinik Tanımlamalar	6
4.2.1 Beyin ölümü	6
4.2.2 Koma	7
4.2.3 Vejetatif durum / Tepkisiz uyanıklık sendromu (VD/TUS).....	7
4.2.4 Minimal bilinçlilik durumu (MBD).....	8
4.2.5 Locked-in sendromu	10
4.3 Klinik Muayene ve Davranışsal Değerlendirme.....	10
4.3.1 Coma Recovery Scale-Revised	12
4.3.2 Simplified Evaluation of Consciousness Disorders	13
4.4 Bilinç Bozukluklarında Nörogörüntüleme	14
4.4.1 Pozitron Emisyon Tomografisi	14
4.4.2 Fonksiyonel MRG	15

4.5 Bilinç Bozukluklarında Elektrofizyoloji	15
4.5.1 Güç spektrumu analizi.....	18
4.5.2 Mikrodurum analizi.....	19
5. METOT VE MATERYAL	24
5.1 Katılımcılar	24
5.2 CRS-R ve SECONDS.....	24
5.3 EEG Kaydı.....	24
5.4 EEG İşlenmesi	25
5.5 Mikrodurum Analizi	25
5.6 İstatistiksel Analiz	26
6. BULGULAR	28
6.1 Demografik veriler	28
6.2 Mikrodurum Topografileri	29
6.3 Mikrodurum Parametreleri	30
6.4 Beklenen Geçiş Olasılıkları	36
6.5 Klinik Ölçekler ile Korelasyon.....	39
7. TARTIŞMA	43
8. SONUÇ.....	48
9. KAYNAKLAR	49
10. EKLER.....	59
11. ETİK KURUL ONAYI.....	63
12. ÖZGEÇMİŞ.....	65

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

aRAS:	Asendan retiküler aktive edici sistemi
BB:	Bilinç Bozuklukları
BDH:	Beyin damar hastalıkları
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CRS-R:	“Coma Recovery Scale-Revised”
DDA:	Dinlenim durumu ağları
EEG:	Elektroensefalografi
fMRG:	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
FOUR:	“Full Outline of Unresponsiveness”
GKS:	Glasgow koma skalası
HBH:	Hipoksik beyin hasarı
MBD:	Minimal bilinç durumu
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
ODA:	Olağan durum Ağrı
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
SECONDS:	“Simplified Evaluation of Consciousness Disorders”
TBH:	Travmatik beyin hasarı
TUS:	Tepkisiz uyanıklık sendromu
VD:	Vejetatif durum

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Bilinç Bozukluklarının davranışsal özelliklerinin karşılaştırılması.....	9
Tablo 4.2. Coma Recovery Scale-Revised.....	13
Tablo 4.3. SECONDS skoru puanlama ve ilişkili tanılar	14
Tablo 6.1. Çalışmaya alınan grupların özellikleri.....	29
Tablo 6.2. Grupların mikrodurum parametreleri değerleri.	31
Tablo 6.3. Grupların mikrodurum haritaları arasındaki beklenen geçiş olasılıkları.	36



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Bilinç Düzlemi.....	9
Şekil 4.2. Kafatası üzerine yerleştirilen EEG elektrotlarının pozisyonları.....	17
Şekil 6.1. Çalışmaya alınan grupların ortalama mikrodurum topografileri.....	30
Şekil 6.2. Sağlıklı kontrol ve BB hastalarının mikrodurum parametrelerinden açıklanan varyans, ortalama süre ve toplam sıklıklarının kutu grafikleri.....	32
Şekil 6.3. Sağlıklı kontrol ve BB hastalarının; Mikrodurum A, B ve C parametrelerinin kutu grafikleri.....	34
Şekil 6.4. Mikrodurum D parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırıldığı kutu grafikleri.....	35
Şekil 6.5. Sağlıklı kontroller ve BB hastaları arasında mikrodurum haritalarının geçiş olasılıklarının karşılaştırıldığı kutu grafikleri.....	37
Şekil 6.6. Geçiş olasılıklarının gruplar arasında karşılaştırıldığı kutu grafikleri.....	38
Şekil 6.7. BB hastalarında tercih edilen geçişler.....	39
Şekil 6.8. Mikrodurum D parametreleri ile klinik değerlendirme ölçeklerinin arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrileri.....	40
Şekil 6.9. Geçiş olasılıkları ($A>B$, $B>A$, $C>D$) ile klinik değerlendirme ölçeklerinin arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrileri.....	41
Şekil 6.10. Geçiş olasılıkları ($D>B$, $D>C$) ile klinik değerlendirme ölçeklerinin arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrileri.....	42

1. ÖZET

BİLİNÇ BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA EEG MİKRODURUM ANALİZİ VE KLİNİK İLE İLİŞKİSİ

Bilinç Bozuklukları olan hastalar; koma, vejetatif durum ve minimal bilinç durumu olmak üzere, üç ana durumda sınıflandırılırlar. Bu hastalarda, davranış testleri, sınırlamaları olsa da tanı ve prognoz için altın standarttır. Bununla birlikte, yatakbaşı klinik değerlendirmenin zorlukları vardır; uzmanlık gerektirir ve değerlendiricinin öznelliğine bağlı olabilir. Bu nedenle vejetatif durum ve minimal bilinç durumu hastalarının doğru teşhisine izin veren nesnel ölçümlere ihtiyaç vardır. Farklı nörogörüntüleme ve nörofizyolojik araçların bu amaçla kullanımları bir araştırma konusudur. Mikrodurum analizi, elektrot dizisi üzerindeki elektriksel potansiyellerin topografik haritalarını ve bu topografilerin zamansal evrimini analiz eden mekansal-zamansal bir kantitatif EEG analizi yöntemidir. Bu yöntemde, çok kanallı EEG verileri esasen bir dizi elektriksel alan topografisi olarak kabul edilip analiz edilir. Mikrodurum analizi vejetatif durum ve minimal bilinç durumu hastalarının doğru teşhis edilmesine olanak sağlayarak farklı bilinç durumlarındaki, beyin dinlenme durumu aktivitelerinin araştırılmasında başarılı olabileceğini düşündüğümüz, umut verici bir yöntemdir. Ayrıca, bu tür analizler, farklı şiddetlerde bilinç bozukluğu durumlarına sahip hastaların dinlenme durumu aktivitelerindeki önemli farklılıkları anlamamıza ve davranışsal testlerle tespit edemediğimiz farkındalık seviyelerini tespit etmemize de yardımcı olabilir. Bu yüzden biz de, Bilinç Bozuklukları olan hastaların dinlenme durumu EEG'lerini mikrodurum analizi üzerinden değerlendirmeyi ve klinik değerlendirme ölçekleriyle mikrodurum parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık. Prospektif gözlemsel olan çalışmamıza Bilinç Bozuklukları tanısı almış 30 hasta dahil edildi. Çalışmamıza hasta grupla uyumlu yaş ve cinsiyet ortalamasına sahip 18 adet sağlıklı bireyin daha önce alınmış EEG verisi kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastalara davranış ölçekleri uygulanarak klinik değerlendirmeleri sağlandı. EEG çekimleri de mikrodurum analizi ile kantitatif olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bilinç Bozuklukları hastalarının dinlenme durumu EEG'lerinin mikrodurum analizini yaptığımız bu çalışmamızda, mikrodurum parametreleri ile (özellikle Mikrodurum D) hastalığın şiddeti arasında ilişkiyi başarılı bir şekilde saptadık. Lehmann tarafından düşüncenin atomları olarak sunulan mikrodurumlardan mikrodurum D, bilinçliliği yansıtan en iyi parametre olarak tespit edildi. Çalışmamız bu alandaki yapılan az sayıda çalışmadan biridir ve bu yönüyle literatüre ışık tutmaktadır. Tekrarlanan EEG'ler ile Mikrodurum D'nin parametre değişimlerinin değerlendirilmesi, hastanın takibinde kullanılabilir klinik bir işaret olabilir. İleride Bilinç Bozuklukları hastalarının tayini, takibi ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde mikrodurum analizi güçlü bir yöntem olmaya aday gibi görünmektedir. Gelecekte uzunlamasına takiplerle birlikte yapılacak yeni çalışmalara ve verilerimizin doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Bilinç Bozuklukları, Vejetatif Durum, Minimal Bilinç Durumu, CRS-R, SECONDS, Kantitatif EEG, Mikrodurum Analizi

2. ABSTRACT

EEG MICROSTATE ANALYSIS AND ITS CLINICAL RELATIONS IN PATIENTS WITH DISORDERS OF CONSCIOUSNESS

Patients with Disorders of Consciousness; It is classified into three main states: coma, vegetative state, and minimally consciousness state. In these patients, behavioral testing is the gold standard for diagnosis and prognosis, although it has limitations. However, bedside clinical assessment is difficult, requires expertise, and may depend on the subjectivity of the practitioner. Therefore, there is a need for objective measurements that allow accurate diagnosis of vegetative state and minimally consciousness state patients. The use of different neuroimaging and neurophysiological tools for this purpose is a research topic. Microstate analysis is a spatial-temporal quantitative EEG analysis method that analyzes topographic maps of electrical potentials on the electrode array and the temporal evolution of these topographies. In this method, multi-channel EEG data is essentially considered and analyzed as a series of electrical field topography. Microstate analysis is a promising method that we think can be successful in investigating the resting state networks of the brain in different states of consciousness by enabling the correct diagnosis of vegetative state and minimally consciousness state patients. In addition, such analyzes can help us to understand the significant differences in the resting state activities of patients with different degrees of impaired consciousness and to detect levels of awareness that we cannot detect with behavioral tests. Therefore, we aimed to evaluate the resting state EEGs of patients with Disorders of Consciousness through microstate analysis and to compare clinical assessment scales and microstate parameters. Thirty patients diagnosed with Disorders of Consciousness were included in our prospective observational study. EEG data of 18 healthy individuals with an average age and gender compatible with the patient group were included in our study as the control group. Behavior scales were tested on the patients and their clinical evaluations were provided. EEG recordings were also evaluated quantitatively by microstate analysis and compared statistically. In this study, in which we conducted microstate analysis of resting state EEGs of patients with Disorders of Consciousness, we successfully determined the relationship between microstate parameters (especially Microstate D) and the severity of the disease. Among the microstates presented by Lehmann as atoms of thought, microstate D was identified as the best parameter reflecting consciousness. Our study is one of the few studies in this field and sheds light on the literature in this respect. Evaluation of parameter changes of Microstate D with repeated EEGs can be a clinical sign that can be used in the follow-up of the patient. Microstate analysis seems to be a strong candidate for the identification, follow-up and treatment response of patients with Disorders of Consciousness in the future. Future studies with longitudinal follow-ups and confirmation of our data are needed.

Keywords: Disorders of consciousness, Vegetative state, Minimally conscious state, CRS-R, SECONDS, Quantitative EEG, Microstate Analysis

3. GİRİŞ

Son yıllarda, nörolojik yoğun bakım ve genel tıbbi bakım önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu nedenle, daha fazla sayıda insan ciddi beyin yaralanmasından sağ kurtulmaktadır (1). Bununla birlikte, tüm insanlar tamamen iyileşmez ve birçok hasta, akut durumda, uyanıklık ve farkındalığın yokluğundaki durum olarak tanımlanan uzun süreli komada kalır ve hayatta kalanların önemli bir kısmında (%10-15) da bilinç bozuklukları (BB) olmaktadır (2). BB olan hastalar; koma, vejetatif durum (VD) ve minimal bilinç durumu (MBD) olmak üzere, üç ana durumda sınıflandırılır (3). VD'deki hastalar gözlerini spontan olarak açarlar ancak dış uyaranlara yanıt vermezler. MBD'deki hastalar, farkındalıkları dalgalanma gösterse de kendileri veya çevreleri hakkında farkındalık kanıtı gösterirler (3).

Yıllar boyunca, BB hastalarını kategorize etmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir, Bugün akut durum sonrasındaki evrede komayı değerlendirmek için kullanılan en son ve tercih edilen ölçek, “*Coma Recovery Scale-Revised*” (CRS-R) dir (4).

Doğru tanı, klinik yaklaşımın ve tedavi seçiminin ilk adımıdır. Doğru tedavi ancak eldeki doğru teşhis ile mümkün olur. Davranış testleri, sınırlamaları olsa da tanı ve prognoz için altın standarttır (5). Bununla birlikte, klinik değerlendirmenin zorlukları vardır; uzmanlık gerektirir ve değerlendiricinin öznelliğine bağlı olabilir. Bu nedenle VD ve MBD hastalarının doğru teşhisine izin veren nesnel ölçümlere ihtiyaç vardır (6). Farklı nörogörüntüleme ve nörofizyolojik araçların bu amaçla kullanımları bir araştırma konusudur.

Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği, Kantitatif Elektroensefalografi'yi (EEG) “belirli dalga biçimi bileşenlerini vurgulamak, EEG'yi ilgili bilgileri açıklayan bir biçime veya alana dönüştürmek için dijital olarak kaydedilmiş EEG verilerinin matematiksel olarak işlenmesi veya sonraki inceleme/karşılaştırma için sayısal sonuçların EEG verileriyle ilişkilendirilmesi” şeklinde tanımlamıştır (7).

Kantitatif EEG, diğer değerlendirme metotları olan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) dışında, non-

invaziv, daha az pahalı, yaygın olarak uygulanabilir ve hasta başı ölçümü olması üstünlükleri vardır.

Mikrodurum analizi, elektrot dizisi üzerindeki elektriksel potansiyellerin topografik haritalarını ve bu topografilerin zamansal evrimini analiz eden mekansal-zamansal bir kantitatif EEG analizi yöntemidir. Bu yöntemde, çok kanallı EEG verileri esasen bir dizi elektriksel alan topografisi olarak kabul edilip analiz edilir (8,9).

Mikrodurum analizi VD ve MBD hastalarının doğru teşhis edilmesine olanak sağlayarak farklı bilinç durumlarındaki, beynin dinlenme durumu aktivitelerinin araştırılmasında başarılı olabileceğini düşündüğümüz umut verici bir yöntemdir. Ayrıca, bu tür analizler, farklı şiddetlerde bilinç bozukluğu durumlarına sahip hastaların dinlenme durumu aktivitelerindeki önemli farklılıkları anlamamıza ve davranışsal testlerle tespit edemediğimiz farkındalık seviyelerini tespit etmemize de yardımcı olabilir. Bu yüzden biz de, BB olan hastaların dinlenme durum EEG'lerini mikrodurum analizi üzerinden değerlendirmeyi ve klinik değerlendirme ölçekleriyle mikrodurum parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

BB; koma, VD ve MBD olarak kategorize edilebilen, şiddetli bir beyin hasarı sonrası azalmış bilinç durumlarını açıklayan ortak bir tanımlamadır. BB'nin teşhis ve tedavisi çoğu zaman zor olup, aileler, hastaneler ve bakım merkezleri için artan bakım yüküne neden olmaktadır (10).

4.1 Bilinç

Tarihsel olarak, "insan bilinci" kavramının hem felsefi hem de bilimsel düzeyde tanımlanması zor olmuştur. Bilinç üretiminden sorumlu olan yapılar belirsizdir; ancak, bilinç için gerekli olan birçok yapının işlevi tespit edilmiştir. Bu belirsizlik, şu anda bilinçle ilgili var olan tartışmaların çoğunu şekillendirmektedir (10). Bilinç, Plum ve Posner'ın 1966'da önerdiği tanıma göre, kendine ve çevreye dair bir uyanıklık ve farkındalık halidir (11). BB, uyanık olma ve farkında olma kapasitesini etkileyebilen veya ortadan kaldıracı patolojilerden kaynaklanmaktadır. Modern tıptaki son gelişmeler, beyin hasarı gelişen hastaların hayatta kalma şansını artırmış ve bilincin nöronal bağıntıları hakkında daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır.

Klinik olarak, bilinci bilinçsizlikten ayıran iki bileşen, uyanıklık ve farkındalıktır. Uyanıklık, göz açma ve beyin sapı tepkilerinin varlığı ile değerlendirilebilen bir uyarılma halidir. Uyanıklığın derinliği Glasgow Koma Skalası (GKS) gibi ölçümler kullanılarak objektif olarak değerlendirilebilir (12). Nöroanatomik düzeyde, uyanıklık üst beyin sapının asendan retiküler aktive edici sistemi (aRAS) tarafından sağlanır. ARAS, uyarılma ve uyanıklıktan sorumludur. Uyanma kapasitesinin bilincin temel bileşenlerinden biri olduğu düşünüldüğünde, aRAS'ın bütünlüğü ve işlevi bilinç için bir ön koşul olarak düşünülebilir. Şiddetli bir beyin hasarından sonraki meydana gelen koma, genellikle bu sisteme verilen hasar sonucu olduğu düşünülmektedir. Serebral korteksin aktivasyonu, retikülotalamokortikal ve ekstralamik yollar yoluyla üst beyin sapından duyuusal bilginin geçişi ile gerçekleşir. Nörobiyolojik bir perspektiften, bilinçli uyanıklık durumu, kortikotalamik sistemdeki yüksek enerji talebi ve elektriksel aktivite ile ilişkilidir. Bu, artan uyarılma seviyelerinin serebral kortekste artan elektriksel aktivite

sıklığı ile ilişkili olduğunu gösteren EEG kayıtları ile de desteklenmektedir (12). Kortikotalamik ağların global olarak bozulması ve zarar görmesi, ciddi beyin yaralanmalarında görülen uyanıklıktaki işlev bozukluğunu açıklayabilir (13). Öte yandan farkındalık, bireyin hem dış hem de iç uyaranlara bütünleşik bir şekilde yanıt verme yeteneğini ifade eder. Farkındalık, bilateral serebral kortekslerin, talamusların ve bunlarla beyin sapı arasındaki bağlantıların bütünlüğüne dayanan daha karmaşık bir nöronal yapıya sahiptir. Komut takibi ve nörodavranışsal değerlendirmeler ile anlaşılır (14). Nöroanatomik düzeyde, frontoparietal bölgelerin ve talamusun bağlanabilirliği, bilincin korunmasında rol oynuyor gibi görünmektedir (15). Bu, BB olan hastalarda frontoparietal ağların yaygın alanlarında serebral bağlantıların azaldığını öne süren fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları ile desteklenmektedir (16). Sağlıklı bir bireyde, uyanıklıktaki artış, bilinçli durumların sürekliliği boyunca lineer bir biçimde farkındalığın artmasıyla ilişkilidir. VD ve MBD gibi patolojik durumlarda bilincin bu iki bileşeninin ayrışması görülür (17). Klinik uygulamada ve araştırmalarda, bu sistemleri sorgulamak için, bilincin farkındalığını tanımlama ve bununla ilgili çalışan alt tabakaları tespit etme potansiyeli olabilecek, klinik, nörogörüntüleme ve nörofizyolojik yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanılmaktadır.

4.2 Klinik Tanımlamalar

4.2.1 Beyin ölümü

Beyin fonksiyonlarının geri dönüşsüz olarak yitirilmesini ifade eden bir tanımdır. 1995 yılında, Amerikan Nöroloji Akademisi, beyin ölümünün belirlenmesi için uygulama kılavuzları oluşturulmuştur (18). Bu kılavuzlarda, beyin fonksiyonunun durduğunu gösteren üç klinik bulguyu vurgulanmaktadır. Bunlar; bilinen bir nedene bağlı olan koma hali, beyin sapı reflekslerinin yokluğu ve apnedir. Tanı konmadan önce, şok/hipotansiyon, hipotermi, merkezi sinir sistemi depresanı ilaç kullanımı, omurilik yaralanması ve elektrolit ve/veya endokrin anormallikler dahil olmak üzere beyin sapı disfonksiyonunun diğer nedenleri dışlanmış olmalıdır. Kesin tanı için, iyileşme olasılığını dışlamak için, seri değerlendirmeler yapılmalıdır (19).

4.2.2 Koma

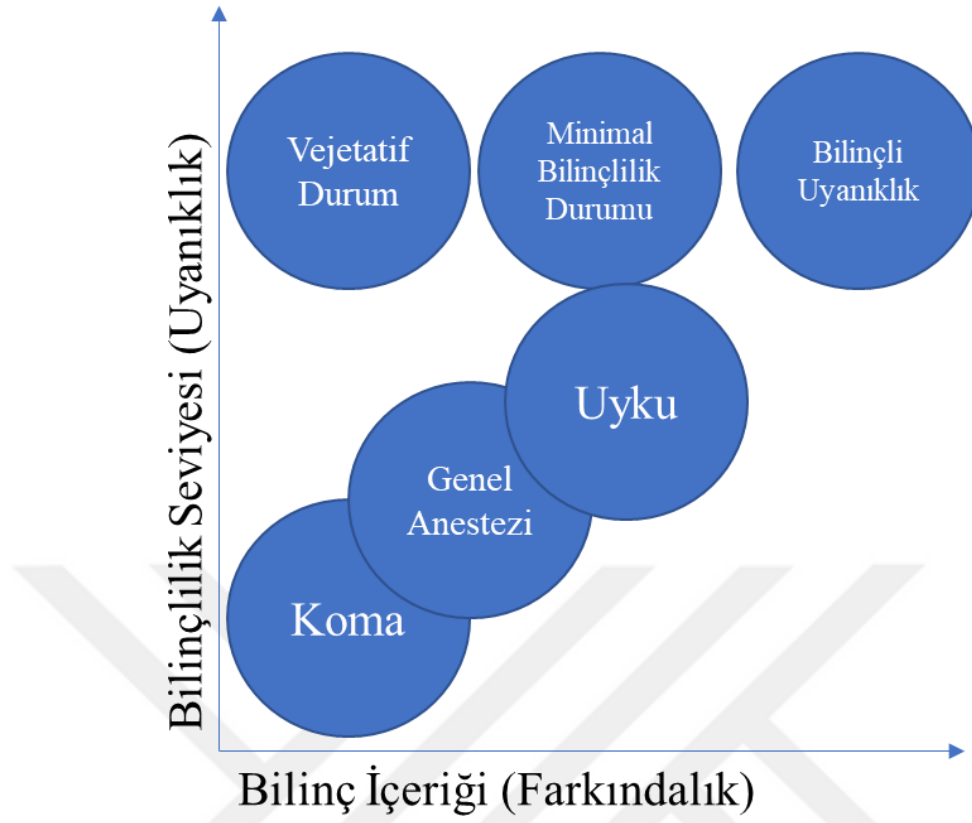
Koma, uyanıklık ve farkındalık eksikliği ile karakterize bir bilinçsizlik durumudur. Komanın ayırt edici özelliği, göz açılmasının olmaması (kendiliğinden veya uyarıdan sonra) ile birlikte motor ve sözel yanıtın olmamasıdır. Manuel göz açıldıktan sonra bile gözlerin fiksasyonu ya da görsel takip yoktur (13). EEG testi bu hastalarda uyku-uyanıklık döngülerinin olmadığını ortaya çıkarır. Yapısal lezyonlar genellikle yaygın kortikal veya beyaz cevher hasarını veya beyin sapı lezyonlarını içerir (14). Uzamış koma nadirdir, en fazla 2-4 hafta sürmesi beklenir ve hasta bu durumdan kurtulabilirse, çoğunlukla VD veya MBD'ye dönüşür (20).

4.2.3 Vejetatif durum / Tepkisiz uyanıklık sendromu (VD/TUS)

1972'de VD, ilk olarak Jennet ve Plum tarafından "büyüme ve gelişme yeteneğine sahip, ancak duyu ve düşünceden yoksun organik bir beden" olarak tanımlanmıştır (21). Bu klinik terim, yoğun bakım ünitelerinde yapay solunum tekniklerinin uygulanmasını takiben ortaya çıkmıştır. O zamandan beri, gelişen teknolojiyle birlikte bu hastaların sayısı ve bu hastalar üzerinde yapılan bilimsel çalışmaların sayısı giderek artmıştır. VD, bilinçsiz, farkındalık olmadan bir uyanıklık hali olarak düşünülür. Hastanın gözleri kendiliğinden açılır ve EEG testi uyku-uyanıklık döngülerinin varlığını gösterebilir. Hastalar dış uyaranlarla uyarılabilir, ancak bilinçli algı veya kasıtlı eylem belirtisi göstermezler. İlginç bir şekilde, bu hastalar esneme, çiğneme, ağlama, gülümseme veya inleme gibi refleks davranışlar sergileyebilirler, ancak bunlar amaca yönelik değildir (14). Uyanıklığın varlığı, korunmuş beyin sapı işlevine, ancak farkındalık eksikliği, altta yatan bir kortikal işlev bozukluğuna işaret eder. Benzer şekilde, fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, duyu uyaranların birincil kortikal alanları aktive edebildiğini, ancak farkındalık için gerekli olduğu düşünülen yüksek dereceli kortikal alanları etkinleştirmediklerini göstermiştir (12). Uygun tıbbi bakımla, VD'deki bir hasta uzun yıllar hayatta kalabilir. Vejetatif Durum teriminin olumsuz çağrışımı göz önüne alındığında, Avrupa Bilinç Bozuklukları Çalışma Grubu "tepkisiz uyanıklık sendromu (TUS)" gibi daha tarafsız ve tanımlayıcı bir terim kullanılmasını önermektedir (22).

4.2.4 Minimal bilinçlilik durumu (MBD)

MBD; VD ve komadan çok daha yakın bir zamanda tanımlanmıştır (3). Bu durum, uyanıklık ve kısmi farkındalığın korunduğuna dair kanıtlarla birlikte ciddi bir bilinç bozukluğu ile karakterizedir. VD/TUS'dan farklı olarak, refleksif davranıştan ayırt edilebilecek, amaçlı davranışlar vardır. VD'den MBD'ye geçiş yapan hastalar hala uyanıktır, bunun yanında görsel takip gibi odaklı davranışlar göstermeye başlarlar (Şekil 4.1). Başlangıçta, bu hastalar VD olarak kategorize edilmiş, ancak bu hasta gruplarının iyileşmeye daha yatkın olduklarına yönelik kanıtlar artmaya başlamıştır. Bu nedenle, 2002'de Aspen Nörodavranış Konferansı Çalışma Grubu, MBD için kılavuzlar oluşturmuştur. MBD'nin ayırt edici özelliği tutarsız ancak tekrarlanabilir, komut takibi olmasıdır. MBD hastalarındaki bilinç belirtilerini gözlemlemek zor olabilir, çünkü uyanıklık dalgalanmaları nedeniyle zaman içinde tutarsızlık gösterebilirler. Doğru bir teşhis konmadan önce seri muayenelerin yapılması gereklidir. Kortikotalamik bağlantıların korunması, MBD'deki hastaların neden bilişsel işleme kapasitesini koruduğunu açıklayabilir. Hasta uygun çevresel uyaranlara görsel takip, duygusal tepkiler ve jestler sergileyebilir, ancak düşüncelerini veya duygularını işlevsel olarak iletmez. MBD son zamanlarda, MBD (+) ve MBD (-) olarak alt gruplara ayrılmıştır (23). MBD (+) ve MBD (-) kriterlerini yerine getirmek için gereken spesifik davranışlar tartışma konusudur ve klinik uygulamaya dahil edilmeden önce daha fazla deneysel araştırmaya ihtiyaç vardır. MBD'den kurtulma; güvenilir ve tutarlı iletişimin (konuşma, yazma, evet/ hayır) veya fonksiyonel bir nesne kullanımının yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanır (3) (Tablo 4.1). MBD hastaları gelişme gösterebilir, bir kısmı için ise bu durum kalıcı olabilir. MBD için resmi prognostik kılavuzlar mevcut değildir. Bununla birlikte, MBD hastaları VD/TUS'daki hastalardan daha hızlı iyileşir ve fonksiyonel iyileşme beklentileri daha yüksektir (24–26).



Şekil 4.1. Bilinç Düzlemi

Tablo 4.1. Bilinç Bozukluklarının (Koma, VD, MBD-, MBD+, MBD'den kurtulma) davranışsal özelliklerinin karşılaştırılması (27)

	Koma	VD	MBD -	MBD +	MBD'den Kurtulma
Göz açma	Yok	Spontan	Spontan	Spontan	Spontan
Hareket	Yok	Refleksif	Otomatik/ obje manipülasyonu	Otomatik/ obje manipülasyonu	Fonksiyonel obje kullanımı
Ağrıya yanıt	Postural yanıt / yok	Postural yanıt / fleksiyon çekilme	Lokelize etme	Lokelize etme	X
Görsel cevap	Yok	Göz Kırpma	Obje lokalizasyonu / takip / fiksasyon	Objeleri tanıma	Objeleri tanıma
Duygusal cevap	Yok	Rastgele	Muhtemel	Muhtemel	Muhtemel
Komuta cevap	Yok	Yok	Yok	Tekrarlanabilir	Tutarlı / tekrarlanabilir
Sözlü ifade	Yok	Yok	Rastgele / vokalizasyon / yok	Anlaşılır kelimeler	Anlaşılır kelimeler
İletişim	Yok	Yok	Güvenilir değil	Güvenilir değil	Güvenilir

4.2.5 Locked-in sendromu

Locked-in sendromu, genelde sağlam bilinç ve bilişle birlikte, anartri ve kuadripleji ile karakterize nadir bir durumdur (28). Çoğunlukla beyin sapı ile iletişim kuran ventral pons ve kortikospinal/kortikobulbar yollardaki hasardan kaynaklanır (13). Hastaların duyuları sağlamdır ve vertikal göz hareketleri korunarak bakışa dayalı iletişim genelde mümkündür. Zamanla, bazı hastalar parmakların veya başın kontrolünü bir miktar geri kazanabilir. Konuşma ve motor kontrolün kaybıyla karakterize bu atipik durum, bu hastaları yanlışlıkla BB olarak tanınması riskine sokar.

4.3 Klinik Muayene ve Davranışsal Değerlendirme

Başlangıç zamanına göre BB, ilk 28 gün akut bilinç bozukluğu olarak adlandırılır. Eğer 28 günden uzun süren bir bilinç bozukluğu söz konusu ise bu durum uzamış bilinç bozukluğu olarak adlandırılır. Etyolojik olarak, travmatik beyin hasarı durumunda prognoz biraz daha iyi olduğundan 12 aya kadar bu durum sürebilir. Anoksik beyin hasarında ise uzamış bilinç bozukluğu süresi 3 aydır. Bu sürelerden uzun bilinç bozuklukları kronik olarak tanımlanır. Etyolojik olarak en sık görülen BB nedenleri; hipoksik beyin hasarı (HBH), travmatik beyin hasarı (TBH) ve beyin damar hastalıklarıdır (BDH) (29).

Herhangi bir davranışsal bilinç belirtisi gösteremeyen ancak aktif nörogörüntüleme veya elektrofizyolojik paradigmalara mental olarak yanıt verebilen farklı bir hasta grubu daha yakın zamanda tanımlanmıştır. 2006 yılında Owen ve arkadaşları, ciddi beyin hasarı olan, iletişim kuramayan genç bir kadın bildirmişlerdir ve bu hastanın mental görsel bir paradigmadaki beyin aktivitesi, sağlıklı kontrollerde gözlenen aktiviteye benzer bulunmuştur (30). Bu çalışmanın ardından Monti ve arkadaşları aynı paradigmayı kullanarak 54 hastayı test etmişlerdir. VD tanısı konan iki hasta ve MBD tanısı konan üç hasta bu görevi gerçekleştirebilmiştir (grubun %9'u) (31). O zamandan beri, VD'de olduğu teşhis edilen hastalarda, tutarlı beyin aktivitelerinin saptanması, yukarıda tanımlanan örtük bilinçli (*covert cognition*) hastaların varlığını doğrulayan bir dizi çalışma yayınlanmıştır (32). Yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre örtük bilinç, VD vakalarının %14'ünde görülebileceği bildirilmiştir (32).

MBD hastaları genellikle tedavilere daha iyi yanıt verir ve bu nedenle daha iyi prognozlandıkları (33,34). Doğru tanı hem nörorehabilitasyon planlamasını hem bakıcının rollerini ve hedeflerini, hem de tedaviyi etkilemektedir (33). Etik açıdan, hasta yönetimi açısından ve ekonomik nedenlerle, teşhisi ve prognozu mümkün olduğunca erken, güvenilir ve duyarlı bir şekilde tahmin etmek önemlidir.

BB hastaları arasında ayırım yapmak için titizlikle uygulanan bir klinik muayene esastır. Spesifik olarak; uyku-uyanıklık döngüleri, farkındalık, motor beceriler, işitsel işlev, görsel işlev, iletişim ve duygusal bütünlüğü içeren 7 alan test edilmelidir (3). Aralıklı göz açılmasının gözlemlenmesiyle tespit edilen tek başına uyku-uyanıklık döngüleri, VD'deki birini komada olan birinden ayırt etmeye yardımcı olacaktır. Farkındalığın varlığı, MBD'deki birini VD'de olanlardan ayırt edecektir.

Hastalardaki bilinç durumunu test ederken, dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. İlk olarak, evet/hayır yanıtları doğrudan sözlü iletişim yoluyla veya el işareti gibi hareketlerle verilebilir. Bu cevaplar, sorulan sorular açısından yanlış olabilir, ancak tekrarlanabilir olmalıdır. İkincisi, davranışsal tepkiler, uyaranlar ile kesin bir ilişki göstermelidir, yani, refleksif aktivite gerçek bir tepki anlamına gelmez. Uygun davranışsal tepkilere; nesnelere veya kişilerin görsel olarak izlenmesi, ilgi çekici içeriğe uygun duygusal tepkiler ve nesnelere ulaşma veya nesnelere kavrama ve manipüle etme, gibi örnekler verilebilir. Hastanın yetenekleri dahilinde çok çeşitli davranışsal tepkileri test etmek ve doğruluğu sağlamak için seri muayeneler yapmak önemlidir. Son olarak, sedatif ilaçların etkileri, afazi, apraksi, motor bozukluklar veya duygusal eksiklikler dahil olmak üzere, uygun tanıyı engelleyebilecek herhangi bir durumu her zaman göz önünde bulundurmaya amacıyla tam bir fizik muayene yapılması zorunludur (3).

Bir hastada MBD'den kurtulma iki farklı davranışla kanıtlanabilir. Birincisi, ardışık iki değerlendirilmede altı durumsal soruya verilen doğru yanıtları gösteren işlevsel etkili bir iletişimin olmasıdır. Bu tür sorulara örnek olarak; “Şu anda yataktaymı yatıyorsun?” veya “Elimde kalem mi tutuyorum?” verilebilir. Yine, cevaplar jestsel, yazılı veya sözlü olabilir. İkinci davranış, doğrulanabilen iki farklı nesnenin işlevsel kullanımınıdır. Örnekler arasında hastanın ağızına diş fırçası getirmesi veya uzaktan kumandayı televizyona doğrultması sayılabilir (3).

MBD ve VD/TUS ayırıcı tanısını yapmak ve örtük bilinçli hastaları tespit etmek bilim adamları ve klinisyenler için önemli bir sorundur. Hastanın bilişsel farkındalığının değişkenliği nedeniyle, VD ve MBD arasındaki klinik yanlış tanı oranı yüksektir, yapılan bir çalışmaya göre bu oranın %40 civarında olduğu tespit edilmiştir. Ancak, standart davranışsal bir ölçeğin kullanılması tanı doğruluğunu iyileştirebilir (35). Bu anlamda klinikte sıkça kullanılan GKS ve “*Full Outline of Unresponsiveness*” (FOUR) skoru bu hastaları tespit etmekte yeterince sensitif değildir (36,37). Özellikle MBD ve VD ayırıcı tanısını yapabilecek şekilde dizayn edilmemişlerdir.

BB teşhisi klinik gözlemlere ve standartlaştırılmış nörodavranışsal değerlendirmelere dayanmaktadır. Nörodavranışsal değerlendirme ölçekleri, standartlaştırılmış puanlama ve bilinç belirtilerini hassas bir biçimde tespit etme özelliklerine sahip olması gerekir. BB hastalarını değerlendirmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. 2010 yılında, Amerikan Rehabilitasyon Tıbbı Bilinç Bozuklukları Özel İlgi Grubu Kongresinde, 6'sının bilinçli farkındalığı tespit etmek için hassas olduğu kanıtlanan 13 ölçek gözden geçirilmiştir. Bu 6 ölçekten, “*Coma Recovery Scale-Revised*” (CRS-R), Aspen kriterlerine göre en güçlü içeriğe sahip bulunmuştur. CRS-R, VD/TUS ile MBD ayırıcı tanısını yapabilecek şekilde tasarlanmıştır (4). 2018 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi, 2020 yılında ise Avrupa Nöroloji Akademisi tarafından yayınlanan kılavuzlarda da BB hastalarında kullanılması önerilen değerlendirme ölçeği CRS-R'dir (29,38). Her şeye rağmen özellikle örtük bilinç durumunda olan hastaların bilinç durumlarını davranışsal ölçeklerle tespit etmek her zaman mümkün değildir. Bu anlamda daha objektif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

4.3.1 Coma Recovery Scale-Revised

“*Coma Recovery Scale*” ilk olarak 1991'de tanımlanmış ve 2004'te yenilenmiştir (39) (Tablo 4.2). BB olan hastalarda teşhis ve ilerlemenin izlenmesinde duyarlılığını ve güvenilirliğini kanıtlayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. CRS-R, maddeleri refleks davranışlardan, bilişsel aracılı süreçlere kadar hiyerarşik olarak düzenlenmiş 6 alt ölçekten oluşan 23 maddelik bir ölçektir. Alt ölçekler görsel, işitsel, motor, oromotor, iletişim ve uyanıklık kategorilerini ele alır. Bilinçlilik kriterleri iletişim (evet/hayır doğruluğu) ve motor alt ölçekleri (işlevsel nesne kullanımı) ile değerlendirilir (4,39). Duyarlılığı ve geçerliliği nedeniyle şu anda kılavuzlarda

önerilen ölçektir. Uygulayıcının deneyimi; değerlendiriciler arası güvenilirliği ve test-retest güvenilirliğini artırır.

Tablo 4.2. Coma Recovery Scale-Revised (*MBD bulgusu, + MBD'den kurtulma bulgusu)

İşitsel Fonksiyon Skalası	Oromotor/Sözel Fonksiyon Skalası
4-Komuta Uyumlu Hareket * 3-Komuta Tekrarlanabilir Hareket * 2-Sese Lokalizasyon 1-İşitsel İrkilme 0-Hiçbiri	3-Anlaşılır Şekilde İfade Etme * 2-Seslendirme/ Ağız Hareketi 1-Refleksif Ağız Hareketi 0-Hiçbiri
Görsel Fonksiyon Skalası	İletişim Skalası
5-Nesne Tanıma * 4-Nesne Lokalizasyonu: Ulaşma * 3-Görsel Takip * 2-Fiksasyon * 1-Görsel İrkilme 0-Hiçbiri	2-Fonksiyonel: Doğru + 1-Fonksiyonel Olmayan: İstemli * 0-Hiçbiri
Motor Fonksiyon Skalası	Uyarılma Skalası
6-Fonksiyonel Nesne Kullanımı + 5-Otomatik Motor Cevap * 4-Nesne Manipülasyonu * 3-Zararlı Uyarıya Lokalizasyon * 2-Fleksiyon Geri Çekilmesi 1-Anormal Duruş 0-Hiçbiri/ Gevşek	3-Dikkat 2-Uyarı Olmadan Göz Açma 1-Uyarıyla Göz Açma 0-Uyarılamayan

4.3.2 Simplified Evaluation of Consciousness Disorders

CRS-R önerilen tanı ölçeği olmasına rağmen, uygulaması uzun sürer, deneyim gerektirir. Son tavsiyelerin CRS-R değerlendirmelerinin tekrarlanmasının önemini vurguladığı göz önüne alındığında, değerlendirme süresi daha da büyük bir sorun haline gelmektedir. “*Simplified Evaluation of Consciousness Disorders*” (SECONDS), ağır beyin hasarı olan bireylerde bilinç düzeyini belirlemek için günlük uygulamada kolayca uygulanabilecek yeni bir kısa değerlendirme aracı olarak sunulmuştur (Tablo 4.3). Uygulamasının CRS-R'den daha hızlı ve basitleştirilmiş olması en önemli avantajlarıdır. SECONDS, BB olan bireylerde bilinç düzeyini değerlendirmek için hızlı, umut verici ve kullanışlı bir araçtır. Yanlış tanıyı azaltmak ve sonuç olarak bu hastalarda tedavi kararlarını optimize etmek için klinik ve araştırma ortamlarında kolayca uygulanabilir (40,41).

Tablo 4.3. SECONDSs skoru puanlama ve ilişkili tanılar.

Tanı	Skor	Davranışsal Maddeler
MBD'den kurtulma	8	İletişim
MBD +	7	
MBD -	6	Komut takibi
	5	Oryante davranışlar
	4	Görsel takip
	3	Görsel fiksasyon
VD / TUS	2	Ağrı lokalizasyonu
	1	Uyanıklık
Koma	0	

4.4 Bilinç Bozukluklarında Nörogörüntüleme

Daha önce bahsedildiği gibi BB'de yanlış teşhis olasılığı yüksektir ve bu da nörogörüntüleme yoluyla yapılan objektif ölçümlere bir ihtiyaç yaratır (31). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aracılığıyla yapılan yapısal nörogörüntülemeler, ilk değerlendirmede veya akut nörolojik bozulma durumunda; hasarın derecelendirilmesi, serebral hematomların gelişiminin izlenmesinde veya beyin atrofisinin izlenmesinde yardımcı olabilir (42). Öte yandan, çeşitli çalışmalarda kullanılan gelişmiş nörogörüntüleme teknikleri ile VD'deki hastalarla MBD'deki hastalar karşılaştırılarak, farklılıkları başarı bir şekilde ortaya konulmuştur.

4.4.1 Pozitron Emisyon Tomografisi

Laureys ve meslektaşları, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullandıkları bir çalışmada, işitsel bir uyarının, MBD olan hastalarda farkındalık ile ilişkili olduğu düşünülen ikincil beyin bölgelerini aktive ettiğini, ancak VD'de olduğu düşünülen hastalarda bu bölgelerin inaktif kaldığını göstermiştir (43). Benzer şekilde, 2008'de

Boly ve meslektaşları, MBD, VD ve kontrol gruplarında korteks ve talamustaki ağrı merkezlerinin aktivasyonunu gözlemlemek için PET taramasını kullanmışlardır (44). Çalışmada MBD ve kontrol grubunda eşdeğer olan nöronal aktivite seviyelerini yansıtan değerler, VD grubunda önemli ölçüde düşük bulunmuştur.

Bunlarla birlikte tartışmalı olarak, 2010'da Fisher ve Appelbaum, görünür bir davranış olmadan beyin aktivitesi ölçümlerinin artmış bulunması, belirli bir bilişsel görevin gerçekten yapıldığı veya yapılmaya çalışıldığı anlamına gelmediğini savunmuşlardır (45).

4.4.2 Fonksiyonel MRG

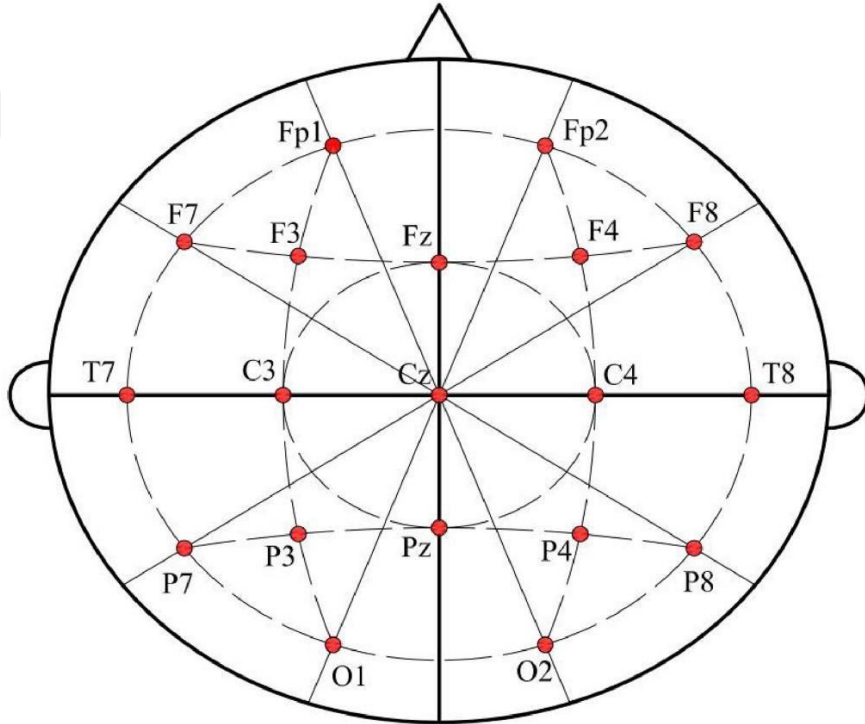
Fonksiyonel MRG, BB hastaları için tanıda tamamlayıcı rolü olabilecek başka bir modalitedir. Bu yöntemin ek bir avantajı da radyasyon maruziyetinin olmamasıdır. 2010 yılında, Monti ve meslektaşları, BB olan hastalarda zihinsel imgeler yaratmaya yönelik istemli yeteneği incelemek için fMRG'yi kullanmışlardır. VD olduğu teşhis edilen 23 hastadan 4'ü, klinik tanıların sorgulatacak şekilde, isteğe bağlı imgeleme görevlerini gerçekleştirebilmişlerdir (31). Farklı paradigmlarla fMRG kullanan diğer benzer çalışmalar da umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Bu yöntemin teşhis ve belki de hastalarla iletişim amaçlı kullanılabilirlik açısından değerlendirilmesi için bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.5 Bilinç Bozukluklarında Elektrofizyoloji

Yeni nörogörüntüleme tekniklerinin uygulanması, yeni teşhis araçları ortaya çıkarmaktadır (46,47). Bu bağlamda EEG serebral aktivite ile ilgili veri toplamak için en popüler yaklaşımlardan biridir (48). Yüksek zamansal çözünürlüğü, hasta başında uygulanabiliyor oluşu, düşük maliyeti ve güvenliği gibi avantajlı tarafları, VD ve MBD olan hastaların ayırıcı tanısında kullanılmasında etkili olmuştur (34,49–51). Herhangi bir uyarın veya paradigma olmadan hastaların dinlenme durumu EEG'si incelenerek, beyin elektriksel aktivitesinin değerlendirilmesi yapılabilir (34).

EEG, kafatasının yüzeyine yerleştirilen elektrotları kullanarak beyin elektriksel aktivitesinin ölçülmesidir. Yüksek bir zamansal çözünürlük ile nöronal aktiviteyi doğrudan yansıtır. Bununla birlikte, uzaysal çözünürlük; elektrotlar arası

mesafenin sınırlı olması ve volüm kondüksiyon etkisi (her sensör farklı beyin kaynaklarının toplamını ölçer; dolayısıyla sensörlerin her birinin birbiriyle ilişkili bir sinyalleri vardır) nedeniyle zayıftır. Kullanılan elektrot sayısı uygulamaya bağlıdır. Örneğin, anestezi seviyesini izlerken, elektroensefalografik veri elde etmek için sadece iki elektrot yeterliyken, klinik uygulamada en az on elektrot kullanılır. Araştırmalarda, 256 elektrot gibi yüksek elektrot sayılarına çıkılabilir (52). Kranial yüzeyde elektrot konumlandırması, yüzeyin çoğunu homojen bir şekilde kaplamayı amaçlayan uluslararası isimlendirmelere (19 elektrot için 10-20 sistemi ve 19'dan fazla elektrot için 10-10 sistemi gibi) göre yapılır (53). Elektrotlar kafa derisi üzerindeki konumlarına göre adlandırılır: frontal için F harfi, merkez için C, parietal için P, oksipital için O, frontal ile merkez arasındaki bir konum için FC harfleri gibi. Ek olarak, bu harfleri, sağ hemisferdeki elektrotlar için çift sayı, sol hemisferdeki elektrotlar için tek sayı ve orta hattaki elektrotlar için Z harfi takip eder (örneğin F3, frontal ve sol taraftaki bir konumu ifade eder) (52) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kafatası üzerine yerleştirilen EEG elektrotlarının pozisyonları (54).

Ölçülen sinyal, iki elektrot arasındaki potansiyel farktan kaynaklanır. Bu nedenle, sadece bir elektrot kullanmak mümkün değildir. İki montaj şekli vardır: elektrotların ikişer ikişer eşleştirildiği bipolar montajlar ve tüm elektrotların referans

adı verilen tek bir elektroda bağlandığı referans montajlar. Bipolar montajda, kaydedilen sinyalin iki elektrot arasında bulunan hayali bir konumdan kaynaklandığı düşünülebilir. Referans montajda ise, referans ilgili bir sinyalin kaydedilmesi gereken bir bölgede bulunmamalıdır. Referans için sık kullanılan pozisyonlar kulak memeleridir; alternatif olarak mastoid çıkıntı, burun veya orta hatta bir nokta kullanılabilir. Bipolar montajlar artefaktlara karşı daha az duyarlıdır, ancak iki eşleşmiş elektrotta ortak olan olayları tespit edemez. Referans montajın böyle bir dezavantajı yoktur, ancak referans montaj da artefaktlara karşı daha duyarlıdır (52,55).

EEG yalnızca serebral aktivite tarafından üretilen elektrik alanlarını değil, aynı zamanda göz veya göz kapağı hareketleri gibi kas aktivitesi tarafından üretilen alanları veya elektrikli cihaz tarafından üretilen elektriksel alanları da tespit eder. BB olan hastalar genellikle hayati işlevlerinin kontrolü, bakımı ve tedavisi için birçok farklı elektronik ekipmanla çevrilidir. Kısıtlı hareket ve terleme ile birlikte oluşabilecek artefaktlar da bu hastalarda EEG çekimi sırasında karşımıza çıkabilecek zorluklardandır. EEG sinyallerinde değişikliğe neden olabileceğinden dolayı, hastanın kullandığı tüm ilaçlar hakkında tam bir bilgiye sahip olmak da önemlidir. Bazı artefaktlar filtreleme ile ortadan kaldırılabilir. Örneğin çentik filtresi, 50 Hz şebeke gürültüsünü ortadan kaldırır (Amerika Birleşik Devletleri'nde 60 Hz). EEG spektrumu, 1 Hz'den birkaç 100 Hz'e kadar değişen frekansları kapsar. Bu nedenle filtrelerin kullanımı, ilgilenilen frekans bantlarına bağlı olmalıdır. Düşük frekansların çok fazla filtrelenmesi yavaş dalga aktivitesini gizlerken, yüksek frekansların filtrelenmesi keskin ve diken dalgalarını gizleyebilir. Aşırı filtreleme, temiz bir EEG dizisi ile sonuçlanır, ancak ilgilenilen sinyalin bir kısmını kaldırabilir. Bu hususlar göz önünde bulundurularak, EEG sinyali genellikle 1-30 Hz arasında filtre uygulandıktan sonra incelenir. Bu sınırlar daha sonra daha fazla frekans içerecek şekilde ayarlanabilir (52,55).

EEG yoğun bakım ünitelerinde uzun süredir kullanımda olan yardımcı bir tekniktir. Komadaki hastalarda ve VD/TUS olan hastalarda EEG anormallikleri hakkında iyi belgelenmiş bir literatür vardır (56). MBD olan hastalarda ise EEG aktivitesi hakkında daha az şey bilinmektedir. EEG'nin geleneksel olarak görsel incelenmesinin yanı sıra olaya ilişkin potansiyellerle (OİP) birlikte değerlendirilmesi

de giderek artan sıklıkta yapılmaktadır. Buna paralel olarak, araştırmacılar daha yüksek bilişsel işlevleri incelemek için yeni paradigmlar geliştirmektedirler. Bunun yanında, EEG'nin yorumlanmasını kolaylaştırmak için yeni nicel araçlar da geliştirilmektedir (52).

BB'de kullanılabilen mevcut EEG teknikleri; OİP (57–59), Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS)/EEG (60) ve transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDAS)/EEG (61) yöntemleri sayılabilir. Ayrıca, uygun kantitatif yöntemlerle analiz edilmiş dinlenim durumu EEG'si, tanı ve prognozda subjektif hatalardan kaçınarak, objektif klinik değerlendirme ve tedavi yanıtının izlenmesine olanak sağlar (51,61–66).

Kantitatif EEG, EEG traselerinin görsel incelemesini basitleştirebilecek ve buna nesnel bilgiler ekleyebilecek algoritmaların kullanılmasından oluşur. Örneğin, zemin ritmlerini tespit etmek, epileptiform aktiviteleri otomatik olarak tespit etmek veya olaya ilişkin potansiyellerin varlığını tespit etmek için her elektrot konumundaki sinyalin güç spektral yoğunluğunu hesaplayabilir. Nitekim, kantitatif EEG, ham EEG sinyallerinin görsel analizinden daha nesnel ve görsel skorlamadan daha iyi geçerlilik sağladığı gösterilmiştir (52,67). Bu anlamda yatak başı, dinlenim durumunda EEG kayıtlamasının verileriyle, kantitatif analizlerin yapıldığı çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

4.5.1 Güç spektrumu analizi

Spektral analiz, iyi tanımlanmış kantitatif EEG sinyal analizi yöntemlerinden biridir. Güç spektrumu, sinyalin frekans içeriğini, başka bir deyişle sinyal gücünün frekans değerleri üzerindeki dağılımını yansıtır. Spesifik spektral güç frekansları (yani alfa, delta ve teta frekansları) ve farkındalık arasındaki iyi bilinen ilişkiler, BB hastalarının teşhisini desteklemek için yararlı olabileceği gösterilmiştir. Örneğin, BB hastalarının alfa frekansı aralığında azalmış güç sergilediği, delta ve teta frekansları aralığında artan güç sergilediği bildirilmiş ve VD'de bu farkın daha tutarlı olduğu gösterilmiştir (66,68).

4.5.2 Mikrodurum analizi

Mikrodurum analizi, EEG’de çok kanallı elektrot dizisi üzerindeki elektriksel potansiyellerin topografik olarak tanımlandığı, milisaniyeler düzeyinde zamansal çözünürlükte bilgi sağlayan bir yöntemdir. Lehmann ve arkadaşları 1987 yılında dinlenme durumu EEG sinyallerinin sınırlı sayıda, farklı yarı kararlı durumlara ayrıştırılabileceğini göstermiştir (9). "Mikrodurumlar" olarak adlandırılan bu farklı topografiler, kafa derisi üzerinden çok kanallı bir dizide kaydedilen ve değişmeden önce 80-120 ms boyunca sabit kalan elektrik potansiyellerinin topografileridir. Mikrodurum analizi, beyindeki işlevsel durumun global bir temsilini oluşturmak için tüm elektrotlardan gelen sinyali aynı anda analiz eder, bu yapısı sayesinde, EEG sinyalini potansiyel bir nörofizyolojik parametre olarak kullanmamıza olanak verir (69). Birçok çalışma, EEG mikrodurum zaman serilerinin özelliklerinin, davranış durumlarına, kişilik tiplerine ve nöropsikiyatrik bozukluklara göre değiştiğini göstermiştir (70–72). Çalışmalar, mikrodurum zaman serilerinin dinlenme durumundaki beyin sinirsel aktivitesi hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir. EEG mikrodurum analizi, beyin normalde ve hastalık durumunda global fonksiyonel durumlarını incelemek ve değerlendirmek için güçlü, ucuz ve klinikte kolay uygulanabilir nörofizyolojik bir yöntem olabilir (73). Dinlenim durumu EEG verisinin yanı sıra, OİP de mikrodurum analizi ile incelenebilir (69).

Global beyin aktivitesi, elektrotlar boyunca anlık potansiyellerin, tüm elektrotlardaki potansiyel ortalamasına olan farkın, karesinin ortalamasının kökü olan “global field power (GFP)” ile tanımlanabilir (74). GFP, her an beyindeki elektrik alanın gücünü temsil eder ve bu nedenle, bir olaya global beyin tepkisini ölçmek veya beyin aktivitesindeki hızlı değişiklikleri karakterize etmek için kullanılabilir. GFP eğrisinin yerel maksimum değerleri, en güçlü alan kuvveti ve en yüksek topografik sinyal-gürültü oranı olan değerlerdir. Mikrodurum analizinde, GFP eğrisinin yerel maksimumlarındaki elektrik alanın topografileri, EEG'nin farklı mikrodurumları olarak kabul edilir ve bu sinyallerin evölüsyonu boyunca geçen süre bu mikrodurumda geçen süre olarak kabul edilir. Yapılan bu analizle EEG kaydı bir dizi topografik harita serisine dönüştürülmüş olur. İlk çalışmalarda, analizde alfa frekans bandı (8-13 Hz) incelenirken artık birçok mikrodurum çalışması 2-20 Hz veya 1-30 Hz frekans bantları

arasını incelemeye dahil etmektedir (75,76). Buradaki bir önemli nokta, çok kanallı kayıta çok sayıda olası harita olmasına rağmen, sinyalin çoğunluğu (genellikle toplam topografik varyansın >% 70'i) sadece birkaç harita ile gösterilebiliyor olmasıdır. İlginç bir şekilde, dinlenme durumu EEG'sini inceleyen çoğu çalışma, global topografik varyansın çoğunu açıklayan aynı “dört mikrodurum” rapor etmiştir (77). Bu dört haritada, sağ-ön sol-arka, sol-ön sağ-arka, orta hat frontalden oksipitale doğru ve orta hat daha çok frontal topografileri vardır ve bunlar sırasıyla A, B, C ve D olarak etiketlenmiştir. Bir harita başka bir haritaya geçmeden önce yaklaşık 80–120 ms boyunca baskın kalır, tekli haritaların bu yarı kararlılık dönemlerine mikrodurumlar denir (9). EEG, zaman içinde gelişen elektrik potansiyellerinin bir topografisi olarak düşünüldüğünde, EEG sinyallerinin tamamı kendi aralarında farklı aralıklarla değişen küçük bir topografik harita seti ile temsil edilebilir (78).

İlk araştırmacılar, mikrodurumların genel ortalama uzunluğu ve genel topografik özelliklerine ilişkin gözlem yapmışlar, ancak bu topografileri sınıflandırmamışlardır (9). 1995 yılında Pascual-Marqui ve arkadaşları kümeleme analizi yöntemini geliştirmiştir (8). Kümeleme analizinde, tüm GFP piklerindeki topografiler eşzamanlı olarak değerlendirilip, topografik benzerliğe dayalı bir kümeleme algoritmasına uygulanır. Her GFP pikinin topografisi, bu sınıflardan biri olarak etiketlenir ve EEG sinyali, bir mikrodurum sınıfları dizisi olarak yeniden ifade edilir. Zaman içinde birçok kümeleme analizi metodu geliştirilmiştir. En sık kullanılan yöntem k-means yöntemidir, buna alternatif olarak “agglomerative hierarchical clustering (AAHC)”, “principal component analysis (PCA)”, “independent component analysis (ICA)” yöntemleri örnek verilebilir (8,73,79–81).

Mikrodurum zaman serileri, zengin parametreleriyle nörofizyolojik ilişkileri gösterme potansiyeline sahiptir. Her mikrodurumun ortalama süresi veya ömrü, belirli bir mikrodurumun görüldüğünde sabit kaldığı ortalama süre, olarak ifade edilir. Her mikrodurumun ortaya çıkma sıklığı/frekansı, kayıt süresi boyunca bir mikrodurumun saniyedeki sıklığını ifade eder. Bir mikrodurumun kapsamı/oranı, mikrodurumun baskın olduğu toplam kayıt süresinin toplam süreye oranını ifade eder (9). Dört mikrodurum haritasının (A, B, C ve D) topografik şekli de araştırmalardaki gruplar arasında karşılaştırılabilir (73). Her mikrodurumun amplitüdü, mikrodurumbaskınlığı

sırasındaki ortalama GFP'dir (82). Mikrodurumların global olarak açıklanan varyansı, belirli mikrodurumlar tarafından açıklanan toplam varyansın yüzdesidir (83). Bir mikrodurumun diğerine geçiş olasılıkları da rastgele değildir ve mikrodurumlar arasındaki geçiş sırası da potansiyel olarak önemlidir (84). Bu parametrelerin hepsi de inceleme alanına girebilir. Mikrodurum analizinde, beyin durumundaki değişiklikler, bu parametrelerdeki değişiklikler ile açıklanmaya çalışılır.

Mikrodurumları üreten sinirsel faaliyetlerin doğasını araştırmak, insanlarda çeşitli davranış ve hastalık durumlarını anlamada potansiyel öneme sahiptir. Mikrodurumlar, korteksin geniş alanlarına yayılan, global bir sinyal tutarlılığı modeline yol açan nöral toplulukların koordineli faaliyetinden ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, EEG'nin mikrodurum analizinin işlevsel yorumu, beyindeki farklı sinir topluluklarının koordineli aktivitesi ile farklı haritaların üretildiği fikrine dayanabilir. Kaydedilen potansiyellerin topografik haritasındaki bir değişiklik, beyindeki topografiyi oluşturan altta yatan aktif sinyalin dağılımındaki veya yönelimindeki bir değişikliği temsil eder (69). Mikrodurumlar arasındaki geçişler, farklı sinir ağlarının sıralı aktivasyonunu temsil edecek şekilde yorumlanabilir ve dinlenme durumunun EEG'sindeki mikrodurumların zaman serileri, bize beyin dinlenme halindeki sinir yapılarının aktiviteleri arasındaki hızlı geçişi yansıtır olabilir (9,69).

Mikrodurum zaman serisinin yapısı, altta yatan sinir aktiviteleri hakkında önemli bilgiler içerir. Örneğin, bir mikrodurumun ortalama ömrü/süresi, altta yatan sinir yapılarının kararlılığını yansıması şeklinde yorumlanır. Belirli bir mikrodurumun ortaya çıkma sıklığı/frekansı, altta yatan sinirsel yapının aktive olma eğilimini yansıtır olabilir. Bir mikrodurumun kapsamı/oranı ve global açıklanan varyans, diğerlerine kıyasla altta yatan sinir yapısının göreceli zaman kapsamını yansıması şeklinde yorumlanır. Belirli bir mikrodurumun amplitüdü, altta yatan sinir yapılarında nöronların gücünü veya koordinasyon derecesini yansıtabilir. Son olarak, her bir mikrodurumdan diğerine rastgele olmayan geçiş olasılıkları, genellikle mikrodurumları üreten sinir gruplarının kodlanmış sıralı bir aktivasyonunu gösteriyor olabilir (69,73).

Dinlenme durumu EEG'deki zengin mikrodurum yapısı, bazı sinirsel toplulukların dinlenme durumunda aktif olduğunu gösterir. Dinlenme durumu nöronal deşarjları, en eski elektrofizyolojik çalışmalardan beri kaydedilmiştir, ancak daha yeni kanıtlar, dinlenme durumu aktivitesinin büyük nöral popülasyonlarda tutarlı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir (85). Bu, tüm beyin ağlarının dinlenme halinde devam eden aktivitesini gösterir. Peki bu nöron topluluklarının doğası ve sahip oldukları işlevsel rol nedir? Bir teoriye göre, mikrodurumların bilinçli zihniyete, yani kendiliğinden zihinsel aktiviteye yol açmak için bir araya gelen ayrı zihinsel işlemleri temsil ettiği öne sürülmektedir. Mikrodurumlar bu nedenle Lehmann tarafından "düşünce atomları (atoms of thought)" olarak anılmıştır (86). Düşünce atomları hipotezi, belirli bir mikrodurum sırasında aktive olan ağların bilinçli zihnin farklı durumlarını temsil ettiğini ve her mikrodurumun, birlikte bilinçli durumu oluşturan farklı bir sınıfla ilişkili olduğunu varsaymıştır. Dinlenme halindeki EEG'deki ilişkileri göstermeye çalışan bir çalışmada, katılımcılardan, rastgele aralıklarla son bilinçli düşüncelerini bildirmeleri istenmiş; görsel imgeleme ilişkili düşünceler, soyut düşünceyle ilişkili olanlardan farklı mikrodurumlarla ilişkilendirilmiştir (86). Bir dış uyaranın ortaya çıktığı andaki mikrodurumun beyindeki bu uyaranın işlenmesini etkilediği de defalarca gösterilmiştir (87). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar, bireysel mikrodurumların belirli zihinsel sınıflara karşılık gelebileceğini ve bu devam eden zihinsel süreçlerin, gelen bilginin nasıl işlendiğini ve buna nasıl tepki verildiğini etkilediğini göstermektedir.

Dinlenme durumu EEG mikrodurumları, "task negatif" durumdaki nöronal aktiviteyi yansıtır. Fonksiyonel MRG'de istirahat halindeki EEG kaydıyla benzer şekilde, endojen nöron fonksiyonuna hemodinamik yanıtı saptayarak beynin içsel aktivitesini incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmalar ayrıca, nöronal aktivitenin "fonksiyonel bağlantı" olarak adlandırılan ayrı alanlarda zamansal korelasyonu ile karakterize, zengin bir dinlenme durumu aktivitesi karmaşıklığı tespit etmiştir (88). Fonksiyonel bağlanabilirlik sergileyen beyin bölgelerinin, farklı işlevlerle ilişkili ayrı ağlar halinde organize edildiği düşünülmektedir. Bunlar arasında, dinlenme durumunda aktif olan işlevsel olarak bağlı alanları temsil eden bir dizi dinlenme durumu ağları (DDA) vardır. Böyle bir ağ, dinlenme durumunda aktif olan ancak çok çeşitli bilişsel görevlerde devre dışı bırakılan "olağan durum ağı (ODA)"

dır (89). DDA'lar ayrıca görsel, işitsel, yürütücü işlevler, bellek ve diğer işlevlerle ilişkilendirilmiştir (90,91).

Birçok çalışma, fMRG tarafından tanımlanan DDA ve EEG mikrodurumları arasında bir bağlantı olduğunu ileri sürmüştür ve bu da fMRG'nin DDA'larının mikrodurumlara yol açanlarla aynı olabileceğini düşündürmektedir. Mikrodurum zaman serisi, dinlenme durumu fMRG sinyali ile birleştirildiğinde, bireysel mikrodurum haritaları belirli DDA'nın aktivitesi ile ilişkilendirilir (92–95). Özellikle Britz ve arkadaşları 2010 yılında, mikrodurum A, B, C ve D'nin sırasıyla işitsel işleme, görsel ağ, dikkat çekme (*saliency*) ağı ve dikkat ağı ile ilişkili olarak tanımlanan DDA'lara karşılık geldiğini göstermiştir (95).

2018 yılında Stefan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 62 BB hastasının (MBD ve VD) yüksek rezolüsyonlu (256 kanallı) dinlenme durumu EEG'sinin mikrodurum analizi yapılmıştır. EEG verileri mikrodurum analiziyle değerlendirildiğinde, iki hasta grubunun alfa frekansında mikrodurum D'de geçirilen zaman yüzdesinde belirgin bir fark bulunmuştur. Ayrıca mikrodurum A'nın görülme sıklığı ile prognoz arasında da ilişki bulunmuştur (66). Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla BB hastalarında yapılan tek ayrıntılı mikrodurum analizi çalışmasıdır.

5. METOT VE MATERYAL

5.1 Katılımcılar

Bu çalışma için; İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 17.09.2020 tarih ve 711 sayılı karar numaralı yazısı ile onay alınmıştır.

Prospektif gözlemsel olan çalışmamıza kriterlere göre BB tanısı alan 18-80 yaş arası 30 hasta dâhil edildi (96). Çalışma hakkında hasta yakınları önceden bilgilendirildi ve yasal vasiden yazılı onamları alındı. Değerlendirme öncesinde hastaların kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar öğrenildi. Tıbbi durumu stabil olmayan, sedatif/hipnotik ilaç kullanan, ileri derecede kalp, akciğer, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan, daha önce bilinen fonksiyonel yetersizliğe neden olacak major psikiyatrik, gelişimsel veya nörolojik hastalık öyküsü olan, kontrol altına alınamayan epileptik nöbetleri olan, uyanıklığı olmayan (koma) ve beyin ölümü teşhisi konmuş olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza hasta gruplarla uyumlu yaş ve cinsiyet ortalamasına sahip 18 adet sağlıklı bireyin daha önceden çeşitli amaçlarla kaydedilmiş EEG verisi kontrol grubu olarak dahil edildi.

5.2 CRS-R ve SECONDS

Çalışmaya alınan hastalara gün içerisinde farklı zaman dilimlerinde birkaç kez CRS-R (Tablo 4.2) ve SECONDS (Tablo 4.3) ölçekleri nöroloji doktoru tarafından uygulanarak klinik değerlendirmeleri sağlandı (97). EEG çekimi öncesi hastaların uyanıklığının sağlanması için sözel ve taktik uyarılar CRS-R ölçeğinde belirtildiği gibi uygulandı (4).

5.3 EEG Kaydı

EEG çekimi, hasta başında Neurosoft NEURON-SPECTRUM 5 cihazı ve Neurosoft neuron-spectrum.net yazılımı yardımıyla, 10-20 sistemine göre dizayn edilmiş Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2 olarak adlandırılan 19 kanaldan, 256 Hz örneklem hızıyla dijital olarak 20-30 dakika boyunca elde edildi. Kayıtlama için Ag-AgCl halka elektrotlar kullanıldı. İletkenliğin

sağlanması için cilt temizleyici pasta ve elektrot yapıştırıcı pasta kullanıldı. Temiz bir EEG kaydı için elektrot empedansları 10 k Ω altında tutuldu. Dijital EEG kayıtları “European Data Formatında (EDF)” taşınabilir hard-disk yardımıyla, MATLAB (R2021b) programı yüklü bir bilgisayara işlenmek üzere aktarıldı.

5.4 EEG İşlenmesi

EEG verilerini ön işlemden geçirmek için MATLAB (2021b) programı üzerinden çalışan EEGLAB (2021.0) araç kutusu kullanıldı. Analiz için hasta grubun EEG verisinin tamamı, sağlıklı kontrol grubunun ise uyanık dinlenme durumu kaydı olan 20 dakikalık periyotlar kullanıldı. Verilerin örneklem hızları 128 Hz olarak düzenlendi. Ham veriler ortalama referans alınarak, düşük ve yüksek bant-pass filtreleri (mikrodurum analizi için uygun olan 2-20Hz) ve 50Hz çentik filtresi uygulanarak düzenlendi. Artefaktlar öncelikle otomatik olarak “*Artefact Subspace Reconstruction (Max acceptable 0.5 second window std dev 10)*” uygulanarak temizlendi (98). Göz hareketi ve kas artefaktları, *independent component analizi* (ICA) kullanılarak, veri üzerinde otomatik olarak düzeltildi (99). Daha sonra, eğer varsa kalan artefaktlar elle temizlendi. Son olarak EEG verilerinin her birinden 2 saniyeden kısa intervaller temizlenip, temiz 120 saniyelik kısımlar seçildi.

5.5 Mikrodurum Analizi

Mikrodurum analizi, MATLAB (2021b) üzerinden çalışan EEGLAB araç kutusu için oluşturulmuş mikrodurum analizi uyumlu ek yazılımı (Version 1.2; http://www.thomaskoenig.ch/Download/EEGLAB_Microstates/) kullanılarak gerçekleştirildi. İlk olarak standart prosedüre uygun olarak GFP'nin (optimum sinyal-gürültü oranının zaman noktalarında, tüm elektrotlardaki maksimum voltaj değerleri) anlık piklerindeki topografik haritalar belirlendi ve her katılımcı için ayrı mikrodurum haritaları, k-means kümeleme yöntemi kullanılarak hesaplandı. Daha önce bildirilmiş dört mikrodurum sınıfı hasta gruplarda ve sağlıklılarda EEG veri varyansının büyük bir bölümünü açıkladığı için ve önceki çalışmalarla karşılaştırılabilirlik açısından, küme sayısı önceden dört olarak belirlendi. Böylece her bir katılımcıdaki en baskın dört küme haritası, uygulanan kümeleme analizi ile belirlendi. Grup model haritaları, hastalar arası ortak varyansı minimize eden bir permütasyon algoritması kullanılarak

her bir grup için (VD, MBD, Sağlıklı) ayrı ayrı hesaplandı. Sınıflar Koenig ve arkadaşları tarafından yayınlanan norm model haritalarına göre mikrodurum A-B-C-D olarak sıralandı (76). Sıralanmış grup model haritalarından sağlıklı kontrollerin ortalamasından belirlenen harita tüm bireysel mikrodurum haritaları için şablon olarak kullanıldı. Mikrodurum verilerinden şu parametreler çıkartıldı: Mikrodurumların açıkladığı toplam global varyans oranı, Kapsama/oran (bir mikrodurum sınıfının kapsadığı toplam sürenin yüzdesi), Süre/ömür (bir mikrodurum sınıfının milisaniye cinsinden geçici olarak kararlı kaldığı ortalama süre), Oluşum/sıklık (Bir mikrodurum sınıfının ortaya çıkma frekansı), ağlar arasındaki iletişimi ortaya çıkarmak için hesaplanan bir mikrodurum sınıfından diğerine gözlemlenen beklenen geçişlerin yüzdesi (mikrodurum geçişleri). Mikrodurum sınıflarının (A, B, C, D) gruplar arasındaki topografik farklılıklarını değerlendirmek için de topografik varyans analizi (TANOVA) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemi uygulamak için Ragu uygulamasından faydalanıldı (www.thomaskoenig.ch/Ragu_src.zip).

5.6 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi JAMOVİ 1.8.4 programı ile yapıldı. İstatistiksel tanımlar, kategorik değişkenler için yüzde (%), frekans), sürekli değişkenler için normal dağılım durumuna göre ortanca (en düşük – en yüksek) ya da ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, histogram ve grafikler gibi görsel ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Verilerin türü ve belirli varsayımların sağlanma durumuna göre değişkenler arası korelasyonlar, uygun korelasyon katsayıları ile hesaplandı. Mikrodurum parametreleri ile klinik değerlendirme ölçeklerinin ilişkisi ve istatistiksel anlamlılıkları Spearman korelasyon analizi kullanılarak hesaplandı. Sağlıklı ve hasta olarak iki grup incelendiğinde, bağımsız değişkenlerin karşılaştırmasında normal dağılım gösteren parametrelerde Student's t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta grup klinik değerlendirme ölçeklerine göre kategorize edildiğinde ise çoklu gruplar karşılaştırmasında normal dağılım gösteren parametrelerde ANOVA; normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlı bulunan parametrelerde post-hoc Games-Howell testi

ile gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



6. BULGULAR

6.1 Demografik veriler

İki hasta EEG verilerinin artefaktlı olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan toplam 28 BB hastasının 12'si VD/TUS, 11'i MBD-, 5'i MBD+ idi.

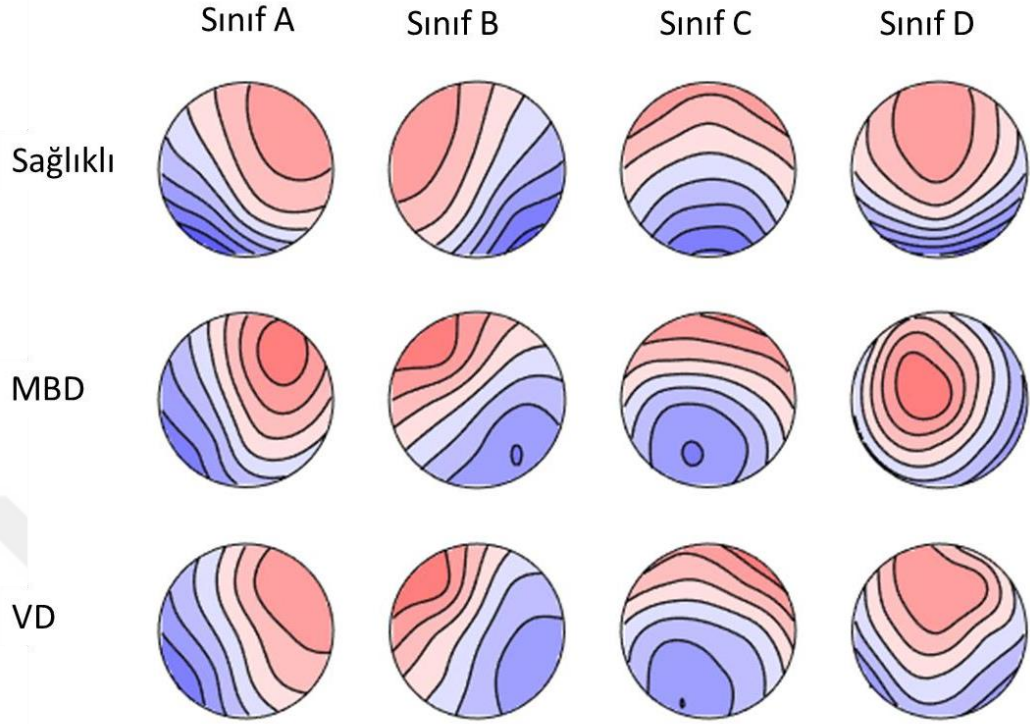
Çalışmaya alınan 18 sağlıklı kontrolün 12'si erkek, 6'sı kadın; 12 VD/TUS hastanın 10'u erkek, 2'si kadın; 11 MBD- hastanın 8'i erkek, 3'ü kadın; 5 MBD+ hastanın 4'ü erkek, 1'i kadındı. Gruplar arası cinsiyet farkı yoktu ($p=0.766$). Yaş ortalamaları; VD/TUS hastalarının 57.0 ± 17.3 , MBD- hastalarının 44.6 ± 19.3 , MBD+ hastalarının 58.4 ± 17.4 , sağlıklı kontrollerin ise 51.7 ± 15.3 idi. Gruplar arası yaş farkı yoktu ($p=0.421$). Hastalık sürelerine göre, VD/TUS hastalarının 4'ü akut, 2'si uzamış, 6'sı kronik; MBD- hastalarının 3'si akut, 3'i uzamış, 5'si kronik; MBD+ hastalarının 1'si akut, 2'i uzamış, 2'si kronik idi. Hastalık etyolojilerine göre, VD/TUS hastalarının 10'u HBH, 2'si BDH; MBD- hastalarının 5'i HBH, 3'ü BDH, 3'ü TBH; MBD+ hastalarının 3'ü HBH, 1'i BDH, 1'i TBH idi. Hastaların CRS-R skorları ortalamaları, VD/TUS grubunda 5.67 ± 1.83 , MBD- grubunda 10.4 ± 2.50 , MBD+ grubunda 16.6 ± 2.51 idi. Hastaların SECONDS skorları ortalamaları; VD/TUS grubunda 1 ± 0 , MBD- grubunda 3.73 ± 1.10 , MBD+ grubunda 6.8 ± 0.45 idi (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Çalışmaya alınan grupların özellikleri

Özellik	VD	MBD-	MBD+	BB (Toplam)	Sağlıklı Kontrol
Kişi Sayısı	12	11	5	28	18
Erkek:Kadın	10:2	8:3	4:1	22:6	12:6
Yaş	57.0 ± 7.3	44.6 ± 19.3	58.4 ± 17.4	52.4 ± 18.6	51.7 ± 15.3
CRS-R	5.67 ± 1.83	10.4 ± 2.50	16.6 ± 2.51	9.46 ± 4.56	
SECONDS	1 ± 0	3.73 ± 1.10	6.8 ± 0.45	3.11 ± 2.27	
Etyoloji					
HBH	10	5	3	18	
BDH	2	3	1	6	
TBH	0	3	1	4	
Süre					
Akut	4	3	1	8	
Uzamış	2	3	2	7	
Kronik	6	5	2	13	
Değerler «ortalama ± standart sapma ve kişi sayısı» şeklindedir.					

6.2 Mikrodurum Topografileri

Mikrodurum sınıflarının topografileri TANOVA yöntemi ile incelendiğinde gruplar (sağlıklı, MBD, VD) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.237$). Sağlıklı kontrollerin mikrodurum topografileri literatürle benzer olduğu görüldü (76) (Şekil 6.1).



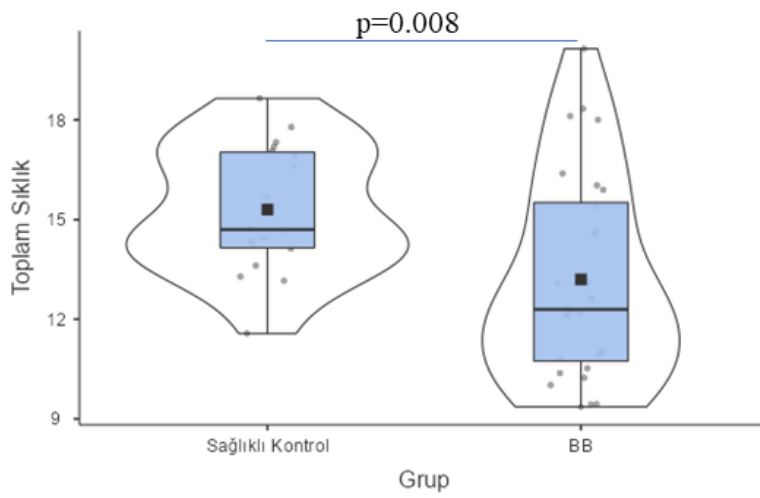
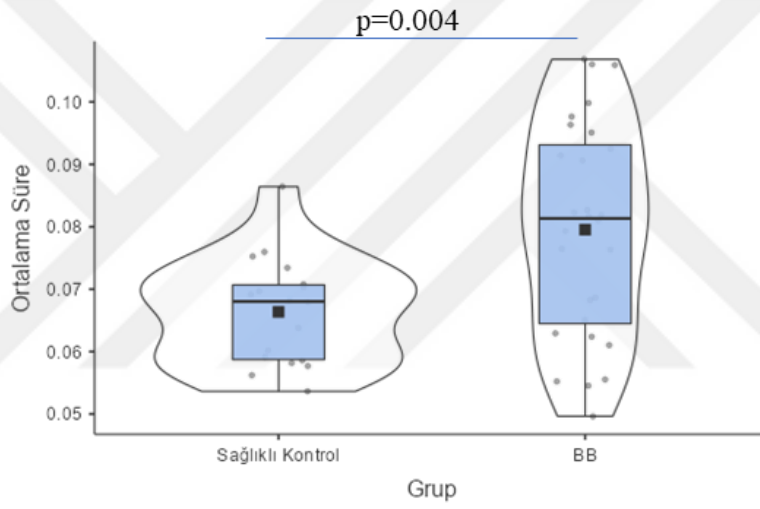
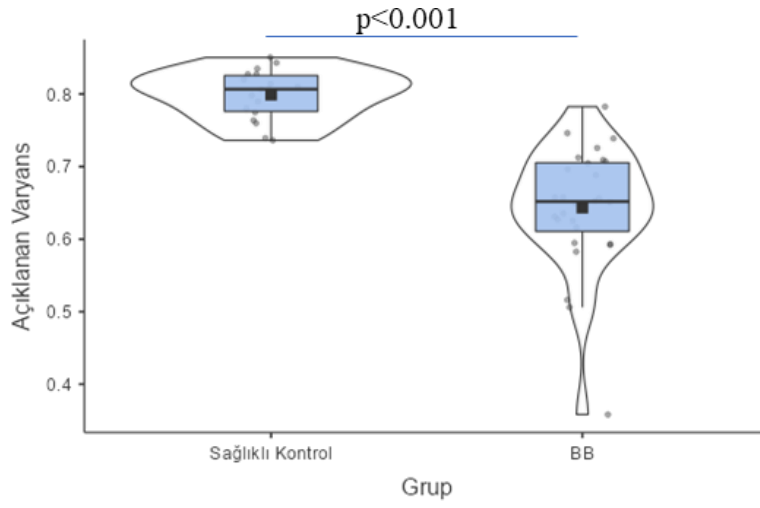
Şekil 6.1. Çalışmaya alınan grupların ortalama mikrodurum topografileri.

6.3 Mikrodurum Parametreleri

Gruplar arası mikrodurum parametreleri karşılaştırmalı olarak incelendi (Tablo 6.2). Açıklanan varyans sağlıklı kontrollerde, bilinç bozuklukları grubuna göre anlamlı derece daha yüksekti ($p < 0.001$). Hasta gruplar arası açıklanan varyansta anlamlı fark yoktu. Mikrodurumların ortalama süreleri BB hastalarında daha yüksekti ($p = 0.004$). Mikrodurumların görülme frekansları ise daha düşüktü ($p = 0.008$). Hasta gruplar arasında mikrodurumların ortalama süreleri ve görülme frekansları açısından anlamlı fark yoktu (Şekil 6.2).

Tablo 6.2. Grupların mikrodurum parametreleri değerleri

Mikrodurum Parametreleri	VD	MBD-	MBD+	BB (Toplam)	Sağlıklı Kontrol
Açıklanan Varyans (%)	62.6 ± 12.1	64.9 ± 5.02	67.4 ± 2.69	64.3 ± 8.55	79.9 ± 3.41
Ortalama Süre (s)	0.0790 ± 0.0176	0.0833 ± 0.0168	0.0726 ± 0.0182	0.0795 ± 0.0172	0.0664 ± 0.00857
Toplam Frekans (hz)	13.3 ± 3.35	12.5 ± 2.74	14.4 ± 3.27	13.2 ± 3.07	15.3 ± 1.92
Mikrodurum A					
Süre (s)	0.0813 ± 0.0228	0.0858 ± 0.0210	0.0716 ± 0.133	0.0813 ± 0.0207	0.0687 ± 0.00899
Sıklık (hz)	3.61 ± 0.952	3.25 ± 0.817	3.34 ± 1.18	3.42 ± 0.924	4.07 ± 0.864
Yüzde (%)	28.3 ± 7.4	27 ± 6.88	23.2 ± 7.95	26.9 ± 7.25	28.1 ± 7.17
Mikrodurum B					
Süre (s)	0.0888 ± 0.0241	0.0776 ± 0.0148	0.0787 ± 0.0218	0.0826 ± 0.0205	0.0590 ± 0.00941
Sıklık (hz)	3.99±1.15	2.99 ± 1.03	4.06 ± 1.06	3.61 ± 1.17	3.34 ± 0.681
Yüzde (%)	34.6±10.6	23.3 ± 9.97	31.1 ± 8.30	29.6 ± 11	19.8 ± 5.37
Mikrodurum C					
Süre (s)	0.0724 ± 0.0181	0.0872 ± 0.0250	0.0719 ± 0.0240	0.0781 ± 0.0225	0.0592 ± 0.00919
Sıklık	3.33 ± 1.26	3.51 ± 0.848	3.67 ± 0.682	3.46 ± 0.999	3.67 ± 0.763
Yüzde (%)	23.6 ± 8.75	29.8 ± 7.37	25.4 ± 5.43	26.4 ± 8	21.8 ± 6.14
Mikrodurum D					
Süre (s)	0.0586 ± 0.0166	0.0735 ± 0.0183	0.0632 ± 0.0200	0.0653 ± 0.0185	0.0719 ± 0.0189
Sıklık (hz)	2.39 ± 0.685	2.75 ± 0.916	3.35 ± 0.663	2.70 ± 0.830	4.23 ± 0.647
Yüzde (%)	13.5 ± 4.12	19.8 ± 7.12	20.3 ± 3.09	17.2 ± 6.16	30.3 ± 8.63
Değerler «ortalama ± standart sapma» şeklindedir.					



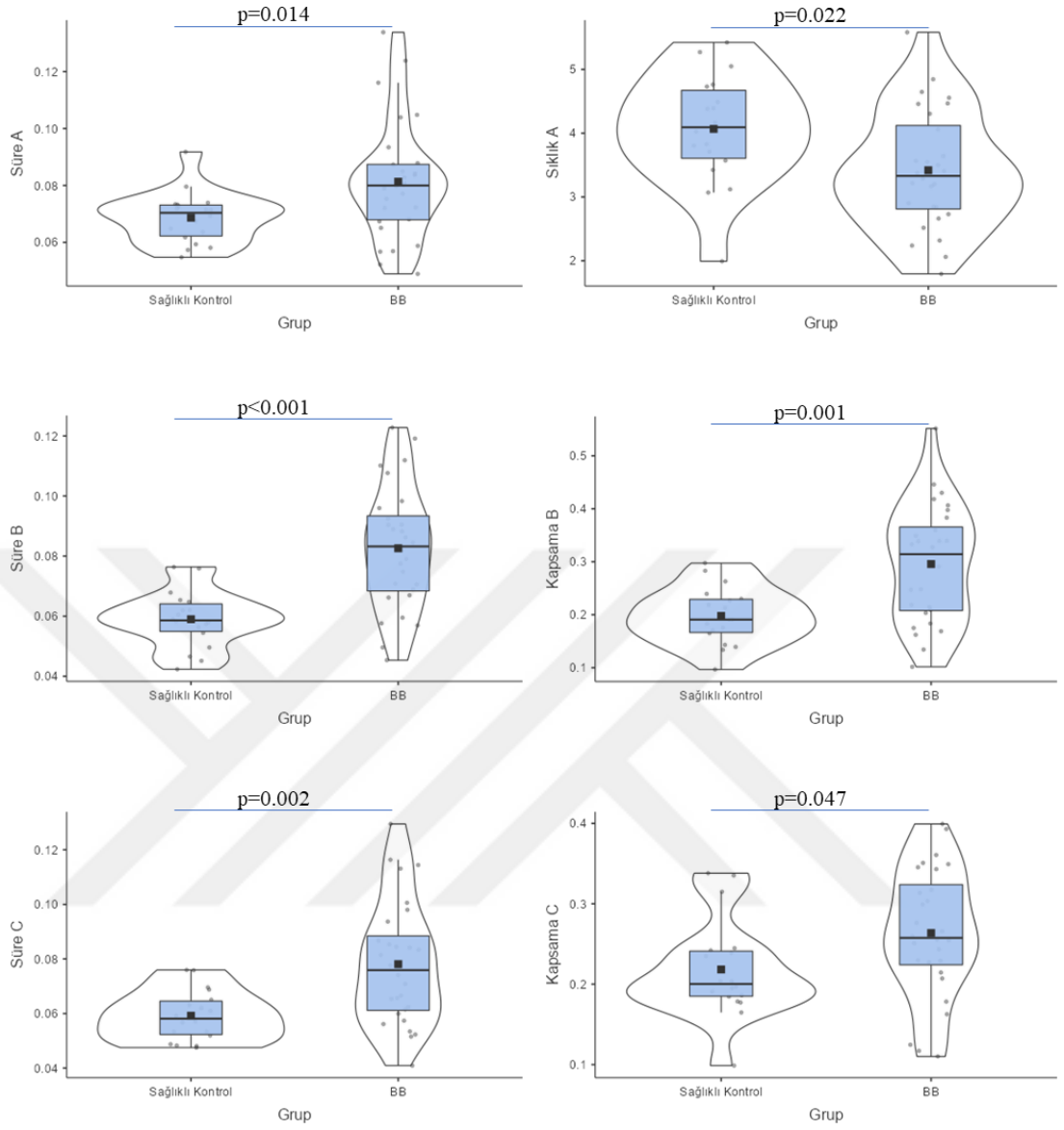
Şekil 6.2. Sağlıklı kontrol ve BB hastalarının mikrodurum parametrelerinden açıklanan varyans, ortalama süre ve toplam sıklıklarının kutu grafikleri.

BB hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, Mikrodurum A'nın ortalama süresi uzamış ($p=0.014$), görölme frekansı azalmıştı ($p=0.022$). Gruplar arasında mikrodurum A parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu.

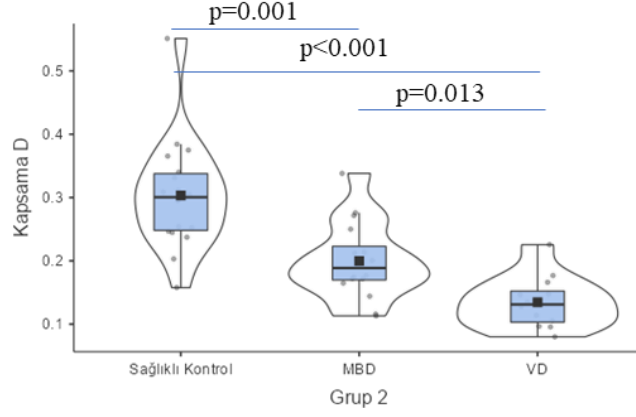
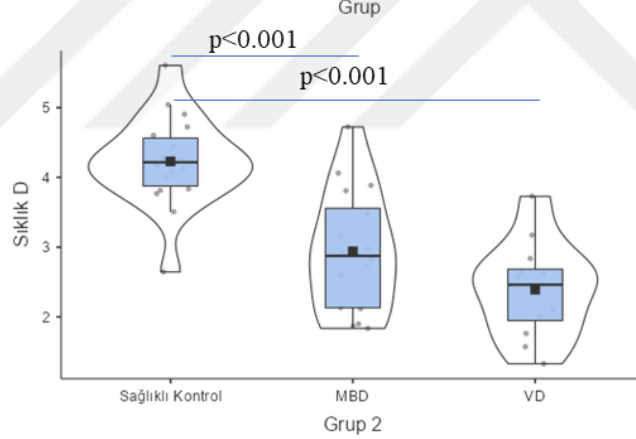
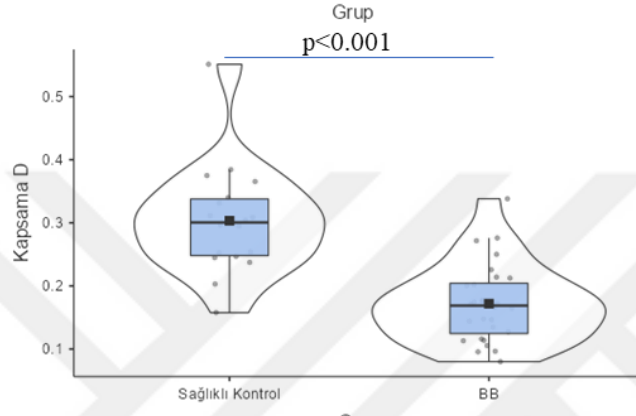
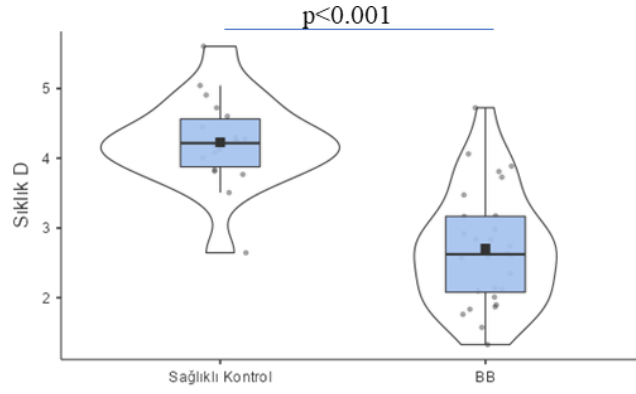
Mikrodurum B'nin ortalama süresi uzamış ($p<0.001$), kapsamı artmıştı ($p=0.001$). Gruplar arasında mikrodurum B parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu.

Mikrodurum C'nin ortalama süresi uzamış ($p=0.002$), kapsamı artmıştı ($p=0.047$). Gruplar arasında mikrodurum C parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu.

Mikrodurum D'nin görölme frekansı azalmış ($p<0.001$), kapsamı da azalmıştı ($p<0.001$). Gruplar arasında sağlıklı kontrollerin mikrodurum D kapsamı hem MBD hastalarından hem de VD/TUS hastalarından daha fazlaydı ($p<0.001$), MBD hastalarında ise VD/TUS hastalarına göre daha fazlaydı ($p=0.013$). MBD+ ve MBD- hastalar arasında anlamlı fark yoktu.



Şekil 6.3. Sağlıklı kontrol ve BB hastalarının; Mikrodurum A, B ve C parametrelerinin kutu grafikleri (istatistiksel olarak anlamlı olanlar gösterilmiştir.)



Şekil 6.4. Mikrodurum D parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırıldığı kutu grafikleri (istatistiksel olarak anlamlı olanlar gösterilmiştir.)

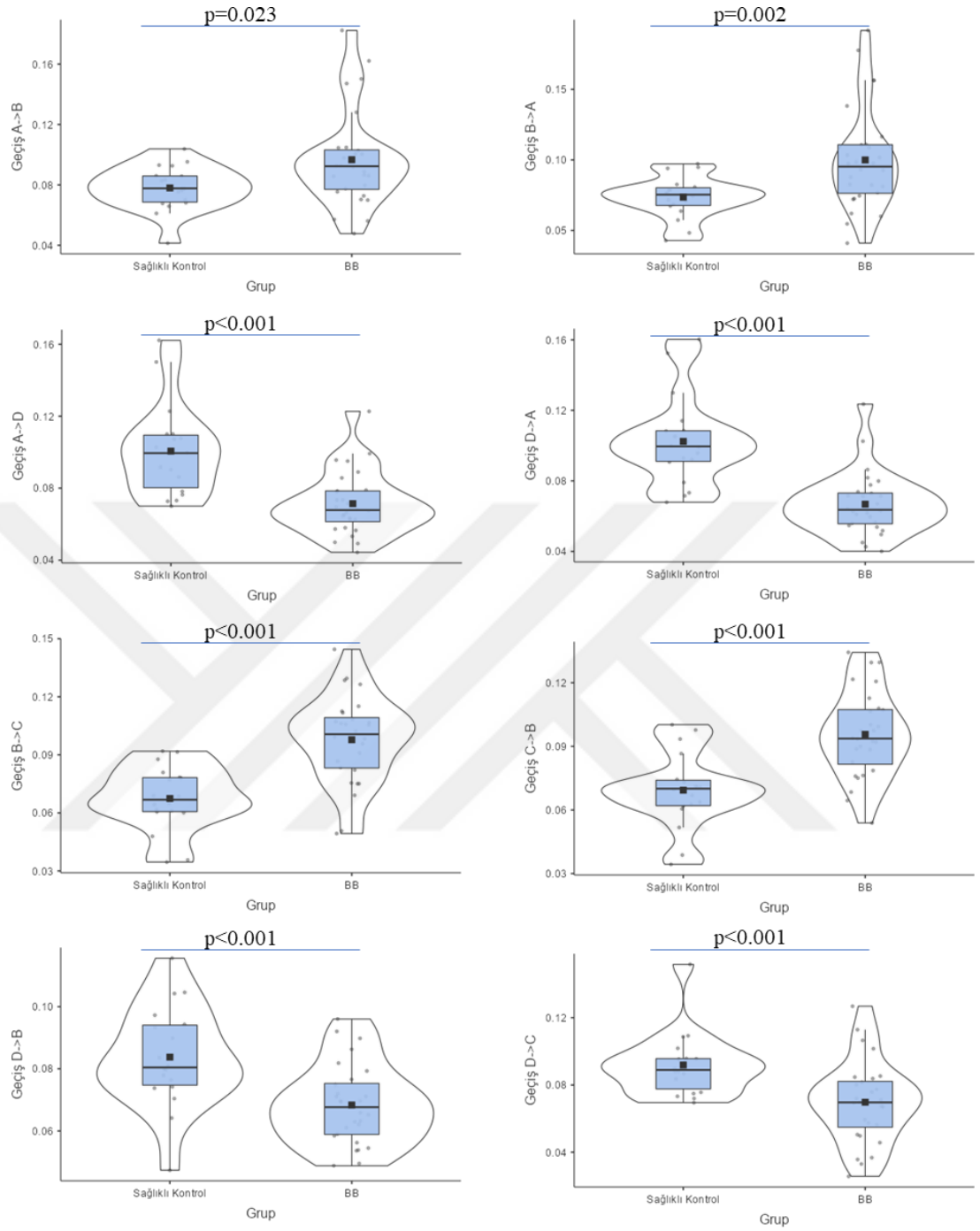
6.4 Beklenen Geçiş Olasılıkları

Gruplar arası mikrodurum topografilerinin zamansal geçişleri de karşılaştırıldı (Tablo 6.3). BB hastalarında, beklenen geçiş olasılığı Mikrodurum A'dan B'ye daha fazla ($p=0.023$), A'dan D'ye daha azdı ($p<0.001$). BB hastalarında Mikrodurum B'den A'ya ($p=0.002$), B'den C'ye ($p<0.001$), C'den B'ye ($p<0.001$) daha fazla geçiş olasılığı gözlenmişti. Mikrodurum D'den A'ya ($p<0.001$), D'den B'ye ($p<0.001$) ve D'den C'ye ($p<0.001$) geçiş olasılıkları sağlıklı kontrollerde daha fazlaydı (Şekil 6.5).

Tablo 6.3. Grupların mikrodurum haritaları arasındaki beklenen geçiş olasılıkları

Geçiş Olasılıkları (%)	VD	MBD-	MBD+	BB (Toplam)	Sağlıklı Kontrol
A>B	11.45 ± 3.35	8.36 ± 2.67	8.27 ± 1.74	9.67 ± 3.18	7.80 ± 1.46
A>C	9.08 ± 1.61	9.85 ± 1.47	7.55 ± 1.56	9.11 ± 1.70	8.56 ± 1.71
A>D	6.69 ± 1.29	7.73 ± 2.17	6.91 ± 1.59	7.14 ± 1.74	10.06 ± 2.54
B>A	12.03 ± 3.76	8.30 ± 3.18	8.84 ± 1.56	9.99 ± 3.62	7.35 ± 1.46
B>C	10.45 ± 1.82	8.91 ± 2.76	10.09 ± 1.60	9.78 ± 2.25	6.74 ± 1.67
B>D	7.71 ± 1.50	6.61 ± 1.23	9.19 ± 1.43	7.54 ± 1.62	7.75 ± 1.60
C>A	8.86 ± 2.01	10.19 ± 1.50	7.78 ± 1.02	9.19 ± 1.86	8.29 ± 1.79
C>B	9.74 ± 2.06	9.30 ± 2.34	9.75 ± 1.47	9.57 ± 2.03	6.93 ± 1.78
C>D	6.05 ± 2.03	8.82 ± 2.67	8.21 ± 1.82	7.52 ± 2.56	8.70 ± 1.65
D>A	5.93 ± 1.13	7.40 ± 2.32	6.89 ± 1.06	6.68 ± 1.78	10.24 ± 2.52
D>B	6.52 ± 1.11	6.39 ± 0.86	8.59 ± 1.04	6.84 ± 1.28	8.38 ± 1.63
D>C	5.50 ± 1.77	8.14 ± 2.62	7.93 ± 1.58	6.97 ± 2.42	9.18 ± 1.92

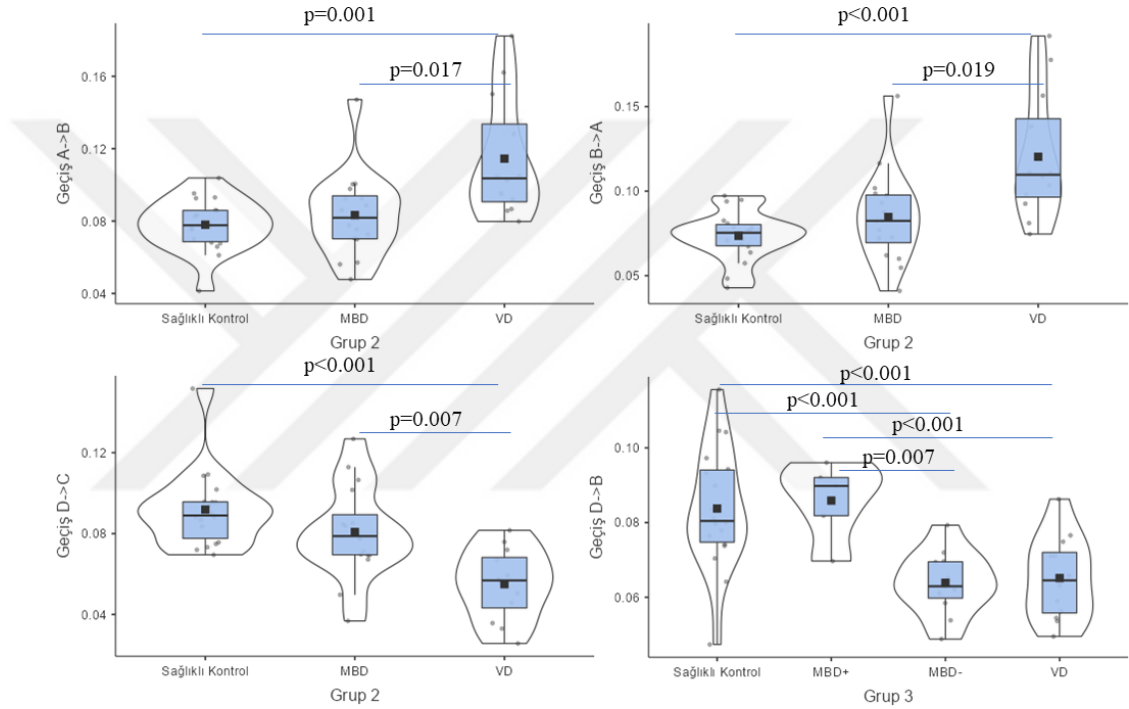
Değerler «ortalama ± standart sapma» şeklindedir.



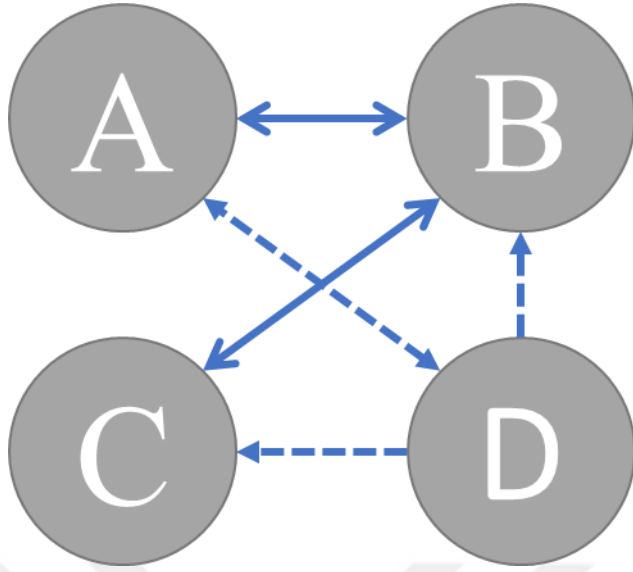
Şekil 6.5. Sağlıklı kontroller ve BB hastaları arasında mikrodurum haritalarının geçiş olasılıklarının karşılaştırıldığı kutu grafikleri (istatistiksel olarak anlamlı olanlar gösterilmiştir.)

Gruplar arası karşılaştırılma yapıldığında; A'dan D'ye, B'den C'ye, C'den B'ye, D'den A'ya, D'den B'ye beklenen geçiş olasılıkları hem VD/TUS grubunda hem MBD grubunda sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede farklıydı. A'dan B'ye, B'den

A'ya ve D'den C'ye geçiş olasılıkları incelendiğinde ise, VD/TUS ve MBD hastaları arasında anlamlı derecede fark olduğu ancak MBD ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. MBD+ ve MBD- hasta grupları karşılaştırıldığında ise mikrodurum D'den B'ye beklenen geçiş olasılıkları MBD+ grubunda sağlıklı kontrollerle benzer olduğu ve MBD- hastalarla arasında anlamlı derecede fark olduğu görüldü ($p=0.020$) (Şekil 6.6, 6.7).



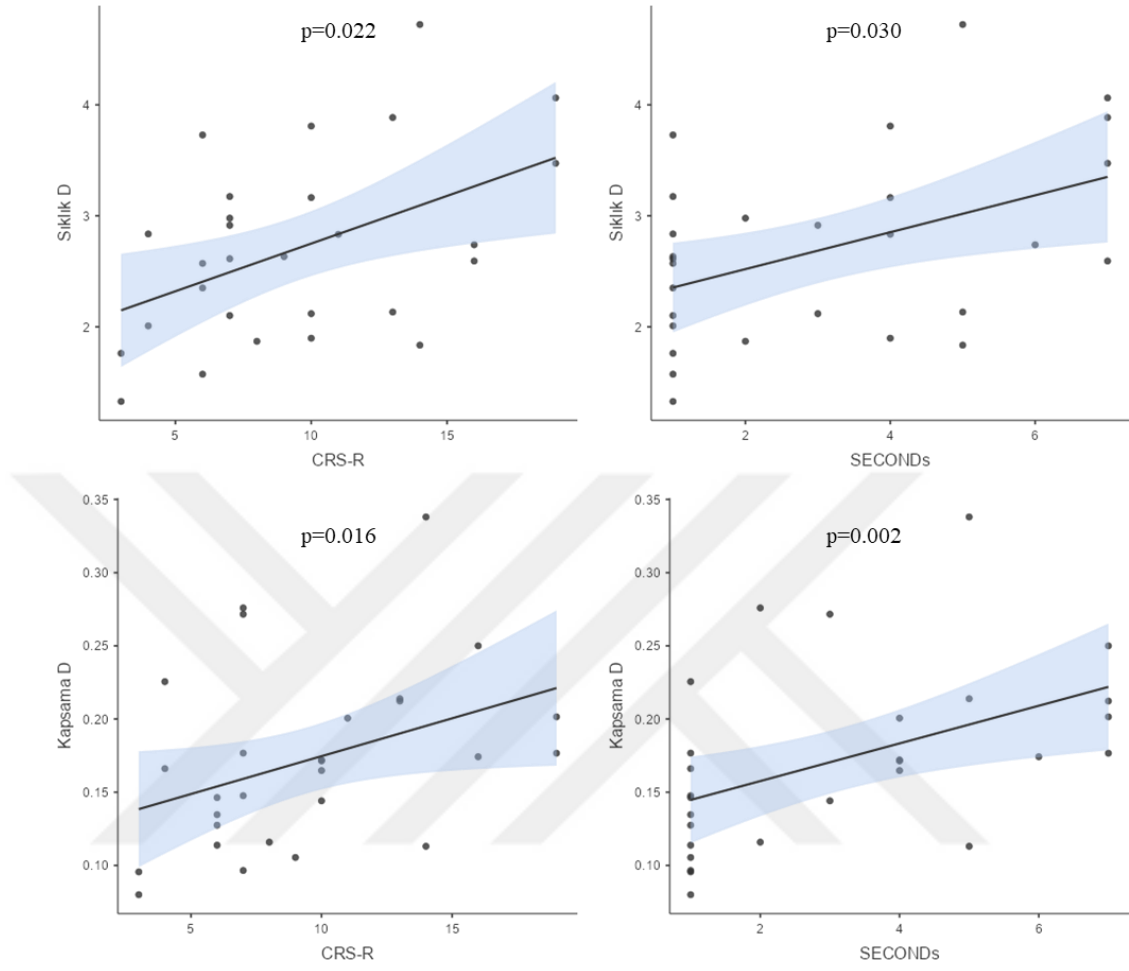
Şekil 6.6. Geçiş olasılıklarının gruplar arasında karşılaştırıldığı kutu grafikleri (istatistiksel olarak anlamlı olanlar gösterilmiştir.)



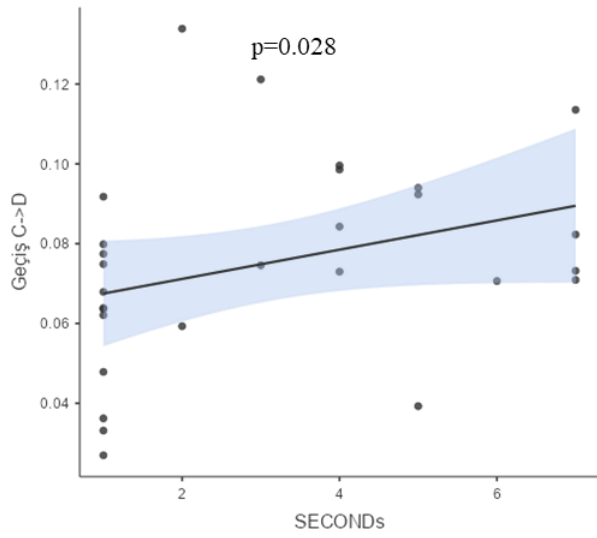
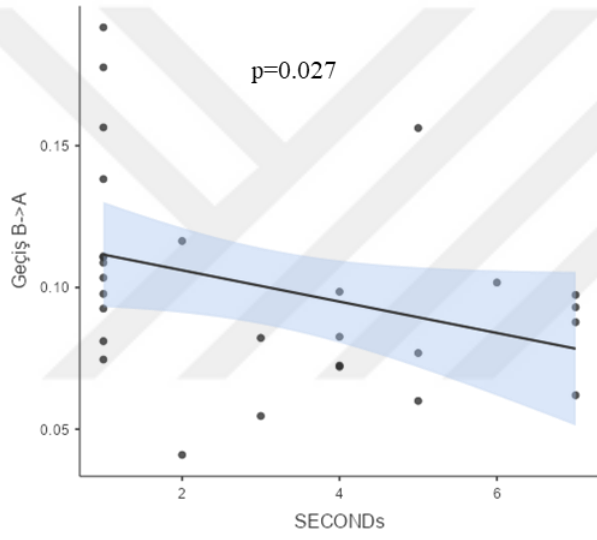
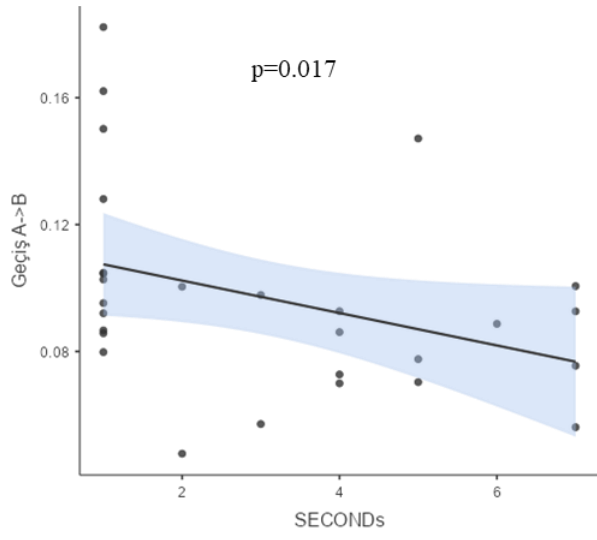
Şekil 6.7. BB hastalarında tercih edilen geçişler (kesik çizgiler daha az tercih edilen geçişler, sürekli çizgiler daha fazla tercih edilen geçişleri temsil etmektedir)

6.5 Klinik Ölçekler ile Korelasyon

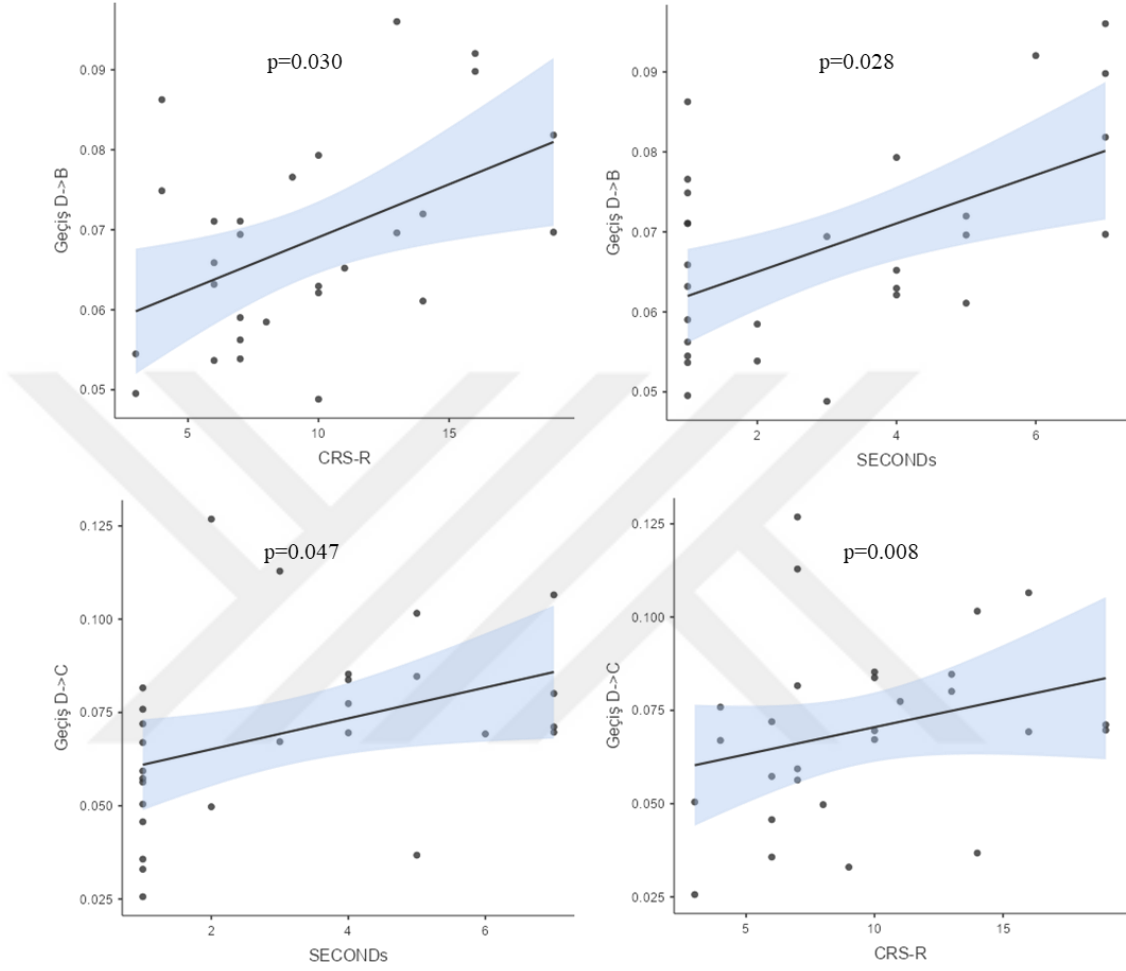
CRS-R ve SECONDS skorları ile mikrodurum D nin görülme frekansı/sıklığı ve kapsamı/oranı pozitif korelasyon gösterdi. Mikrodurum B'den A'ya, A'dan B'ye beklenen geçiş olasılıkları ile SECONDS skoru negatif korelasyon gösterdi. Mikrodurum C'den D'ye geçiş olasılığı ile SECONDS skoru arasında pozitif korelasyon bulundu. Mikrodurum D'den B'ye ve D'den C'ye geçiş olasılıkları ile hem CRS-R hem de SECONDS skorları arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Şekil 6.8, 6.9, 6.10).



Şekil 6.8. Mikrodurum D parametreleri ile klinik değerlendirme ölçeklerinin arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrileri.



Şekil 6.9. Geçiş olasılıkları (A>B, B>A, C>D) ile klinik değerlendirme ölçeklerinin arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrileri.



Şekil 6.10. Geçiş olasılıkları (D>B, D>C) ile klinik değerlendirme ölçeklerinin arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrileri.

7. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızın amacı bilinç bozukluğu hastalarında mikrodurum parametrelerini araştırıp, bu parametrelerin bilinçlilik seviyesi ve klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisini değerlendirmektir. Bu amaçla VD, MBD- ve MBD+ hastalarının ve sağlıklı kontrollerin dinlenme durumu EEG'lerinin mikrodurum analizlerini inceleyip karşılaştırdık. Bu çalışma bilinç bozukluğu hastalarının mikrodurum parametrelerinin incelendiği az sayıdaki çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızın sonuçlarında bilinç bozukluğu hastalarının mikrodurum parametrelerindeki değişikliklerle sağlıklı kontrollerden ayrıldığını tespit ettik. Özellikle mikrodurum D parametrelerinin ve bazı mikrodurum haritalarının geçiş olasılıklarının ($A>B$, $B>A$, $D>B$, $C>D$, $D>C$) bilinçlilik seviyesi ve klinik değerlendirme ölçekleriyle korelasyon gösterdiğini saptadık. Bulgularımızın bilinç bozuklukları ve mikrodurum analizi literatürlerine katkıları olacağı görüşündeyiz.

VD, MBD ve sağlıklı kontrollerin dinlenme durumu EEG verilerini, dört mikrodurum haritasına ayırıp inceledik. Her bir grubun ortalama mikrodurum haritaları arasında topografik olarak anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrollerin topografik haritaları literatür ile uyumluydu (69,73,76). Bu durum, literatür ile karşılaştırılabilirlik açısından önem teşkil etmektedir.

Mikrodurum parametreleri incelenirken tüm gruplarda şablon olarak kendi normallerimizi oluşturan sağlıklı kontrol verilerimizin ortalama topografik haritalarını kullandık. Buna göre; bilinç bozukluğu grubunda dört mikrodurum haritasının toplam açıklanan varyansı beklediğimiz şekilde anlamlı derecede düşüktü. Literatürde sağlıklı kontrollerde yapılan çalışmalarda dört mikrodurum haritasının toplam açıklanan varyans oranı %70'in üzerindeki seviyelerde olduğu defalarca bildirilmiştir (69,73,76). Hasta grupta açıklanan varyansın düşmesi beyin salınımlarının sağlıklı kontrollere göre değiştiğini gösteren bir bulgudur. Ancak MBD ve VD grupları arasında anlamlı fark bulamadık, bu nedenle açıklanan varyans oranının bilinç bozukluklarını göstermede genel bir parametre olduğu ancak yeterince hassas bir gösterge olmadığı düşüncesindeyiz.

BB hastalarında mikrodurumların ortalama süreleri anlamlı derece uzun, görülme frekansları ise anlamlı derecede seyrek. Literatürde yaşla birlikte ortalama mikrodurum sürelerinin uzadığı, frekansların seyreltiği bildirilmiştir (76). 2012 yılında yapılan bir çalışmada da derin uyku sırasında (NREM 3) ortalama mikrodurum sürelerinin uzadığı tespit edilmiştir (83). Ayrıca yakın tarihli bir çalışmada Lewy cisimcikli demans hastalarında ortalama mikrodurum sürelerinin uzadığı, bu uzamanın bazal ganglionlar ağının ve talamik ağın fonksiyonel bağlanabilirliğı ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir; bu durumun zihinsel faaliyetlerde yavaşlama ile ilişkili olabileceğı vurgulanmıştır (70). Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki Alzheimer hastalarında da ortalama mikrodurum parametreleri uzamaktadır (100). Artmış ortalama süre mikrodurum parametrelerinin birbirlerine dönüşümlerinin yavaşladığını gösteren, bilişsel zayıflamayı yansıtan bir bulgu olarak öne sürülmüştür (100). Bizim hasta ve sağlıklı gruplarımız arasında yaş farkı yoktu. Ortalama süre ve toplam frekans değerleri VD, MBD ayrımını başarılı bir şekilde yapmadı. Açıklanan varyans oranıyla benzer şekilde, bu parametrelerin de bilinç bozukluğu hastalarında ortaya çıkan mikrodurumlar arası geçişin yavaşladığını dolayısıyla beyin salınımlarının da yavaşladığını gösteren genel bir bulgu olduğunu ancak hastalığın şiddetini göstermede yeterince hassas olmadığını düşünüyoruz.

BB hastalarında Mikrodurum A'nın ortalama süresi uzamış, görülme frekansı azalmıştı. 2018 yılında yapılan bir çalışmada Mikrodurum A'nın görülme frekansının BB hastalarının prognozunu yansıtan bir bulgu olduğu öne sürülmüştü (66). Mikrodurum A işitsel ağ ile ilişkilendirilmiş bir ağ olarak tanımlanmıştır. İlişkili bulunduğu işitsel ağda, bilateral süperior ve orta temporal girus, sol orta frontal girus bölgeleri fonksiyonel olarak bağlanabilirlik göstermektedir (95). Mikrodurum A'nın parametrelerinde gördüğümüz değişiklikler bu bölgelerin BB hastalarında etkilenmesinin bir sonucu olabilir. Bunun yanında Mikrodurum A parametreleri de VD-MBD ayrımını hassas bir şekilde yapmadı, hastalığın şiddetini göstermede hassas bir parametre değildi.

Mikrodurum B'nin BB hastalarında ortalama süresinin uzadığını ve kapsamının arttığını tespit ettik. Daha önce Parkinson hastalığı ve Lewy cisimcikli demans hastalarında B'nin süresinin veya kapsamının arttığını, şizofreni hastalarında

süresinin azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (54,70,82). Mikrodurum B görsel ağ ile ilişkilendirilmiş bir ağ konumundadır. Bu ağda bilateral oksipital alanlar ve ilişkili subkortikal yapılar fonksiyonel olarak bağlanabilirlik göstermektedir (95). B'deki değişimler bu alanların BB hastalarında etkilendiğini gösteren bir bulgu olabilir. Bu parametre de hastalığın şiddetini göstermede yeterince hassas bulunmamıştır.

Mikrodurum C'de de B ile benzer şekilde BB hastalarında ortalama sürenin uzadığı ve kapsamının arttığı tespit edildi. Mikrodurum C *saliency* ağı ile ilişkilendirilmiş bir haritadır. Anterior singulat korteks, medial singulat girus, sol inferior frontal girus, sol klastrum, sağ inferior frontal girus ve sağ amigdala bu tanımlanan ağda fonksiyonel bağlanabilirlik göstermektedir (95). Bu parametrede bulduğumuz değişiklikler de bu alanların etkilenmesini yansıtan bir bulgu olmasının yanı sıra, yine de hastalığın şiddetini gösterebilecek hassasiyette bulunmamıştır.

Mikrodurum D haritaları ile ilgili parametreleri incelediğimizde görülme oranının ve frekansının azaldığını bulduk. Bu parametreler aynı zamanda MBD ve VD arasında da anlamlı fark göstermekteydi, üstelik klinik değerlendirme ölçekleri ile de korelasyon gösteriyordu. 2018 yılında yapılan bir çalışmada mikrodurum D'nin oranının/kapsamının VD ve MBD hastalarını ayırmada en hassas parametre olduğu bildirilmiştir (66). Mikrodurum D'de geçirilen toplam sürenin oranının uzun olması hastalığın şiddetini gösteren bir parametre olarak sunulmuştur. Şaşırtıcı olarak bizim çalışmamızda mikrodurum D'de geçirilen toplam sürenin oranı yüksek klinik skorlarla yani artmış farkındalıkla ilişkiliydi. Bu farklılık metodolojik değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir, biz 2-20 Hz frekans bandını inceledik ancak literatürde bulunan sonuç yalnızca alfa frekans bandındaydı. 2012 yılında yapılan uyku mikrodurumlar ilişkisini inceleyen bir çalışmada da Mikrodurum D'nin görülme oranının ve frekansının uyku derinleştikçe azaldığı bildirilmiştir (83). Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığında da mikrodurum D'nin topografisinin ve parametrelerinin etkilendiğine dair yayınlar bulunmaktadır (54,100–102). Mikrodurum D, frontoparietal ağ, işleyen bellek ağı ve dikkat ağı ile ilişkilendirilmiş bir haritadır (95). Özellikle sağa lateralize olan, sağ üst ve orta frontal girus ile sağ üst ve alt parietal lobülleri kapsayan alanlar bu ağda fonksiyonel bağlanabilirlik göstermektedir.

Frontoparietal ağ ile ilişkili olduğu gösterilen bu haritanın sıklığı ve oranı, BB hastalarını ayırt etmede ve hastalığın şiddetini göstermede en hassas parametreler olduğunu düşünüyoruz. BB hastalarında daha önce yapılan DDA çalışmalarının sonuçları, frontoparietal ağın orta hattı (yani, internal farkındalık veya kendiyile ilgili süreçlerle ilişkili ön singulat korteks-mesiofrontal ve posterior singulat korteks) ve lateral hat (yani, çevre farkındalığıyla ilişkili prefrontal ve posterior parietal alan) gibi birleştirici korteksleri kapsayan yaygın bir bozukluğunun birlikteliğini vurgulamaktadır (103–109). ODA olarak da adlandırılan orta hat frontoparietal korteks içindeki bağlantının BB hastalarının bilinç düzeyini yansıttığı gösterilmiştir (110). Mikrodurum haritalarında ODA'yı yansıtan bir harita Britz ve arkadaşları tarafından bildirilmemiştir, ancak Mikrodurum D daha çok lateral frontoparietal ağ ile ilişkilendirilmiş olsa da, çalışmamızda BB hastalarında hassas bir şekilde etkilendiğini gösterdiğimiz bu harita ODA'yı yansıtıyor da olabilir.

Mikrodurum haritaları arasındaki geçiş olasılıklarını inceleyip, BB hastalarının özellikle Mikrodurum B üzerinden olan geçişleri daha fazla tercih etme olasılığı varken, Mikrodurum D üzerinden olan geçişleri daha az tercih etme olasılığı olduğu tespit edildi. Özellikle $A>B$, $B>A$, $D>B$, $D>C$, $C>D$ geçişlerinin klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkili olduğunu tespit ettik. Mikrodurumlar arası geçişlerin rastgele olmadığı düşünülmektedir (69). Bu geçiş olasılıkları ile fonksiyonel ağlar arasında bağlantı kurulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç var. Çalışmamız BB hastalarında mikrodurum geçiş olasılıklarının incelendiği ve klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma durumundadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızda yapısal bir beyin görüntülemesi yöntemi kullanmadık. İncelediğimiz hasta grupları çok heterojen yapıdadır. Hipoksi, Travma veya beyin damar hastalığına sekonder farklı beyin bölgeleri etkilenmiş olabilir. Sonraki çalışmalarda yapısal beyin görüntülemeleri de kullanılıp grupların homojenitesi daha iyi sağlanabilir. Çalışmamızda, daha önce belirtildiği gibi literatürde en fazla sayıda çalışılmış olan 2-20 hz aralığındaki dört mikrodurum topografisini inceledik. Frekans aralıkları delta, teta, alfa, beta frekanslarına ayrılıp daha ayrıntılı alt analizler yapılabilir ve dörtten fazla topografi incelemeye alınabilir; böylece daha hassas ölçümler mümkün

kılınabilir. Son olarak çalışmamızda uzunlamasına takip yapmadık. Bundan sonraki çalışmalarda uzunlamasına takip yapılıp hastaların prognozu ile mikrodurum parametreleri karşılaştırılıp, prognoz tayininde de mikrodurum parametrelerinin hassasiyeti araştırılabilir.



8. SONUÇ

Bilinç bozuklukları hastalarının dinlenme durumu EEG'lerinin mikrodurum analizini yaptığımız bu çalışmamızda, mikrodurum parametreleri ile (özellikle Mikrodurum D) hastalığın şiddeti arasında ilişkiyi başarılı bir şekilde saptadık. Lehmann tarafından düşüncenin atomları olarak sunulan mikrodurumlardan mikrodurum D, bilinçliliği yansıtan en iyi parametre olarak tespit edildi. Çalışmamız bu alandaki yapılan az sayıda çalışmadan biridir ve bu yönüyle literatüre ışık tutmaktadır. Tekrarlanan EEG'ler ile Mikrodurum D'nin parametre değişimlerinin değerlendirilmesi, hastanın takibinde kullanılabilir klinik bir işaret olabilir. Bilinç Bozuklukları hastalarının tayini, takibi ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde mikrodurum analizi güçlü bir yöntem olmaya aday gibi görünmektedir. Gelecekte uzunlamasına takiplerle birlikte yapılacak yeni çalışmalara ve verilerimizin doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Wutzl B, Golaszewski SM, Leibnitz K, Langthaler PB, Kunz AB, Leis S, et al. Narrative Review: Quantitative EEG in Disorders of Consciousness. *Brain Sciences* [Internet]. 2021 May 25 [cited 2021 Jun 11];11(6):697. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/6/697>
2. Xie Q, Ni X, Yu R, Li Y, Huang R. Chronic disorders of consciousness (Review) [Internet]. Vol. 14, *Experimental and Therapeutic Medicine*. Spandidos Publications; 2017 [cited 2021 Jun 8]. p. 1277–83. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.4639/abstract>
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* [Internet]. 2002 Feb 12 [cited 2021 Jun 8];58(3):349–53. Available from: <https://n.neurology.org/content/58/3/349>
4. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2004;
5. Giacino JT, Schnakers C, Rodriguez-Moreno D, Kalmar K, Schiff N, Hirsch J. Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool's gold? Vol. 177, *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2009. p. 33–48.
6. Luauté J, Maucourt-Boulch D, Tell L, Quelard F, Sarraf T, Iwaz J, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* [Internet]. 2010 Jul 20 [cited 2021 Jun 8];75(3):246–52. Available from: <https://n.neurology.org/content/75/3/246>
7. Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2021 Jun 8];49(1):277–92. Available from: <https://n.neurology.org/content/49/1/277>
8. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Segmentation of Brain Electrical Activity into Microstates; Model Estimation and Validation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1995;42(7):658–65.
9. Lehmann D, Ozaki H, Pal I. EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1987 Sep 1;67(3):271–88.
10. Eapen BC, Georgekutty J, Subbarao B, Bavishi S, Cifu DX. Disorders of Consciousness. Vol. 28, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 245–58.
11. Posner J, Plum F, Saper C, Schiff N. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma [Internet]. 2007 [cited 2021 Jun 7]. Available from: [https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=AggSDAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR9&dq=Posner,+J.+B.,+Saper,+C.+B.,+Schiff,+N.,+%26+Plum,+F.+\(2008\).+Plum+and+Posner%E2%80%99s+Diagnosis+of+Stupor+and+Coma.+Oxford+University+Press.+https://doi.org/10.1093/med/9780195321319.001.0001+&ots=Cq7vSmPZp_&sig=BNGqtRs0ho7clG3xFHtO2cU3TZU](https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=AggSDAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR9&dq=Posner,+J.+B.,+Saper,+C.+B.,+Schiff,+N.,+%26+Plum,+F.+(2008).+Plum+and+Posner%E2%80%99s+Diagnosis+of+Stupor+and+Coma.+Oxford+University+Press.+https://doi.org/10.1093/med/9780195321319.001.0001+&ots=Cq7vSmPZp_&sig=BNGqtRs0ho7clG3xFHtO2cU3TZU)

12. Cavanna AE, Shah S, Eddy CM, Williams A, Rickards H. Consciousness: A neurological perspective. *Behavioural Neurology* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 7];24:107–16. Available from: <https://content.iospress.com/articles/behavioural-neurology/ben00322>
13. Family F, Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature Publishing Group* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 7];10:99–114. Available from: www.nature.com/nrneurol
14. Zasler N, Katz D, Zafonte R. *Brain injury medicine: principles and practice* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jun 7]. Available from: https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=1gM7XfAA_FEC&oi=fnd&pg=PP1&dq=6.+Zasler+ND,+Katz+DI,+Zafonte+RD,+editors.+Brain+injury+medicine:+principles+and+practice.+2nd+edition.+New+York:+Demos+Medical+Pub%3B+2013.&ots=s-FXqoSKUv&sig=ij57_jOoIPsSj9JHv51mdicDpR0
15. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state. Vol. 9, *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Ltd; 2005. p. 556–9.
16. Crone JS, Soddu A, Höller Y, Vanhaudenhuyse A, Schurz M, Bergmann J, et al. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *NeuroImage: Clinical*. 2014 Jan 1;4:240–8.
17. Cavanna AE, Ali F. Epilepsy: The quintessential pathology of consciousness. *Behavioural Neurology*. 2011 Jan 1;24(1):3–10.
18. Wijdicks EFM. Determining brain death in adults. *Neurology* [Internet]. 1995 May 1 [cited 2021 Jun 7];45(5):1003–11. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7746373>
19. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2010 Jun 8 [cited 2021 Jun 7];74(23):1911–8. Available from: www.neurology.org
20. *Medical Aspects of the Persistent Vegetative State*. *New England Journal of Medicine*. 1994 May 26;330(21):1499–508.
21. Jennett B, Plum F. PERSISTENT VEGETATIVE STATE AFTER BRAIN DAMAGE. A Syndrome in Search of a Name. *The Lancet*. 1972 Apr 1;299(7753):734–7.
22. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine* [Internet]. 2010 Jan 11 [cited 2021 Jun 7];8(1):1–4. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/68>
23. Bruno MA, Majerus S, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Gosseries O, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *Journal of Neurology* [Internet]. 2012 Jun 12 [cited 2021 Jun 7];259(6):1087–98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-011-6303-7>

24. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Santoro L, Trojano L. Clinical and neuropsychological long-term outcomes after late recovery of responsiveness: A case series. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2014 Apr 1;95(4):711–6.
25. Whyte J, Nakase-Richardson R, Hammond FM, McNamee S, Giacino JT, Kalmar K, et al. Functional outcomes in traumatic disorders of consciousness: 5-year outcomes from the National Institute on Disability and Rehabilitation Research traumatic brain injury model systems. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013 Oct 1;94(10):1855–60.
26. Katz DI, Polyak M, Coughlan D, Nichols M, Roche A. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. Vol. 177, *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2009. p. 73–88.
27. Schnakers C, Majerus S. Behavioral assessment and diagnosis of disorders of consciousness. In: *Coma and Disorders of Consciousness: Second Edition* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Jun 8]. p. 1–16. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-55964-3_1
28. Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of the locked-in syndrome. *Journal of Neurology* [Internet]. 1979 Aug [cited 2021 Jun 8];221(2):77–91. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00313105>
29. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology*. 2018 Sep 1;91(10):450–60.
30. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* [Internet]. 2006 Sep 8 [cited 2021 Jun 8];313(5792):1402. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/313/5792/1402>
31. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, et al. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Feb 18 [cited 2021 Jun 8];362(7):579–89. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0905370>
32. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, Fabricius M, Møller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: Systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 87, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2016 [cited 2021 Jun 8]. p. 485–92. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/87/5/485>
33. Estraneo A, Trojano L. Prognosis in disorders of consciousness. In: *Coma and Disorders of Consciousness: Second Edition* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Jun 8]. p. 17–36. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-55964-3_2
34. Bai Y, Xia X, Li X. A review of resting-state electroencephalography analysis in disorders of consciousness [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2017 [cited 2021 Jun 8]. p. 471. Available from: www.frontiersin.org

35. Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Hustinx R, Majerus S, Moonen G, et al. Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: An active event-related paradigm. *Neurocase* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Jun 8];15(4):271–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=nncs20>
36. Bruno MA, Bernheim JL, Ledoux D, Pellas F, Demertzi A, Laureys S. A survey on self-Assessed well-being in a cohort of chronic locked-in syndrome patients: Happy majority, miserable minority [Internet]. Vol. 1, *BMJ Open*. British Medical Journal Publishing Group; 2011 [cited 2021 Jun 8]. p. e000039. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
37. Schnakers Bs C, Giacino Phd J, Kalmar Phd K, Piret S, Lopez E, Boly M, et al. DOES THE FOUR SCORE CORRECTLY DIAGNOSE THE VEGETATIVE AND MINIMALLY CONSCIOUS STATES? 2006;60:744–5.
38. Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jun 8];27(5):741–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.14151>
39. Kalmar K, Giacino JT. The JFK Coma Recovery Scale - Revised. In: *Neuropsychological Rehabilitation* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jun 8]. p. 454–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=pnrh20>
40. Aubinet C, Cassol H, Bodart O, Sanz LRD, Wannez S, Martial C, et al. Simplified Evaluation of CONsciousness Disorders (SECONDS) in individuals with severe brain injury: a validation study. *Annals of physical and rehabilitation medicine* [Internet]. 2020 Sep 26 [cited 2021 Jun 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32992025>
41. Sanz LRD, Aubinet C, Cassol H, Bodart O, Wannez S, Bonin EAC, et al. Seconds administration guidelines: A fast tool to assess consciousness in brain-injured patients. *Journal of Visualized Experiments* [Internet]. 2021 Feb 6 [cited 2021 Jun 8];2021(168):1–18. Available from: <https://www.jove.com/v/61968/seconds-administration-guidelines-fast-tool-to-assess-consciousness>
42. Bernat JL. Chronic consciousness disorders [Internet]. Vol. 60, *Annual Review of Medicine*. Annual Reviews ; 2009 [cited 2021 Jun 8]. p. 381–92. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.med.60.060107.091250>
43. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Vol. 3, *Lancet Neurology*. Elsevier; 2004. p. 537–46.
44. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *The Lancet Neurology*. 2008 Nov 1;7(11):1013–20.
45. Fisher CE, Appelbaum PS. Diagnosing consciousness: Neuroimaging, law, and the vegetative state. *Journal of Law, Medicine and Ethics* [Internet]. 2010

- Jun 1 [cited 2021 Jun 8];38(2):374–85. Available from:
<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1748-720X.2010.00496.x>
46. Tan X, Zhou Z, Gao J, Meng F, Yu Y, Zhang J, et al. Structural connectome alterations in patients with disorders of consciousness revealed by 7-tesla magnetic resonance imaging. *NeuroImage: Clinical*. 2019 Jan 1;22:101702.
 47. Gosseries O, Schnakers C, Laureys S. Editorial: Between theory and clinic: Between contribution of neuroimaging in the field of consciousness disorders [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2019 [cited 2021 Jun 8]. p. 165. Available from: www.frontiersin.org
 48. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, Boccagni C, Galardi G. The value of spontaneous EEG oscillations in distinguishing patients in vegetative and minimally conscious states. In: *Supplements to Clinical Neurophysiology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 81–99.
 49. Bender A, Jox RJ, Grill E, Straube A, Lulé D. Wachkoma und minimaler Bewusstseinszustand: Systematisches Review und Metaanalyse zu diagnostischen Verfahren. *Deutsches Arzteblatt International* [Internet]. 2015 Apr 3 [cited 2021 Jun 8];112(14):235–42. Available from: [/pmc/articles/PMC4413244/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24413244/)
 50. Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Prestandrea C, Mazzilli R, Galardi G. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation. *Clinical Neurophysiology*. 2015 May 1;126(5):959–66.
 51. Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, Masotta O, Fiorenza S, Chirico G, et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017 Apr 15;375:464–70.
 52. Chatelle C, Lesenfants D, Noirhomme Q. Electrophysiology in disorders of consciousness: From conventional EEG visual analysis to brain computer interfaces. In: *Coma and Disorders of Consciousness: Second Edition* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Jun 8]. p. 51–75. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-55964-3_4
 53. Lesser RP. Guideline seven: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology* [Internet]. 1986 [cited 2021 Jun 8];3(3 SUPPL. 1):26–33. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/guideline-seven-a-proposal-for-standard-montages-to-be-used-in-cl-4>
 54. Chu C, Wang X, Cai L, Zhang L, Wang J, Liu C, et al. Spatiotemporal EEG microstate analysis in drug-free patients with Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*. 2020 Jan 1;25:102132.
 55. Ghearing GR. THE JOHNS HOPKINS ATLAS OF DIGITAL EEG: AN INTERACTIVE TRAINING GUIDE. *Neurology* [Internet]. 2008 Feb 5 [cited 2021 Jun 8];70(6):494–494. Available from: <https://n.neurology.org/content/70/6/494>
 56. Chatelle C, Lesenfants D, Noirhomme Q. Electrophysiology in disorders of consciousness: From conventional EEG visual analysis to brain computer

- interfaces. In: *Coma and Disorders of Consciousness: Second Edition* [Internet]. Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Jun 8]. p. 51–75. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-55964-3_4
57. Signorino M, D’Acunto S, Angeleri F, Pietropaoli P. Eliciting P300 in comatose patients [Internet]. Vol. 345, *The Lancet*. 1995 [cited 2021 Jun 8]. p. 255–6. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7823734>
 58. Morlet D, Fischer C. MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: A review [Internet]. Vol. 27, *Brain Topography*. Springer New York LLC; 2014 [cited 2021 Jun 8]. p. 467–79. Available from: [/pmc/articles/PMC5034015/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034015/)
 59. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, Bekinschtein TA, Galanaud D, Puybasset L, et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* [Internet]. 2011 Jul 19 [cited 2021 Jun 8];77(3):264–8. Available from: <https://n.neurology.org/content/77/3/264>
 60. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, Boly M, Sarasso S, Casali KR, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior [Internet]. Vol. 5, *Science Translational Medicine*. American Association for the Advancement of Science; 2013 [cited 2021 Jun 8]. p. 198ra105-198ra105. Available from: <https://stm.sciencemag.org/content/5/198/198ra105>
 61. Bai Y, Xia X, Li X, Wang Y, Yang Y, Liu Y, et al. Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally consciousness state. *Neuroscience*. 2017 Mar 27;346:247–54.
 62. He F, Wu M, Meng F, Hu Y, Gao J, Chen Z, et al. Effects of 20Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness: A resting-state electroencephalography study. *Neural Plasticity*. 2018;2018.
 63. Bai Y, Xia X, Wang Y, Guo Y, Yang Y, He J, et al. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness. *International Journal of Neuroscience* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2021 Jun 8];128(7):587–94. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ines20>
 64. Sitt JD, King JR, el Karoui I, Rohaut B, Faugeras F, Gramfort A, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2021 Jun 8];137(8):2258–70. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/137/8/2258/2848092>
 65. Chennu S, Annen J, Wannez S, Thibaut A, Chatelle C, Cassol H, et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jun 8];140(8):2120–32. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/140/8/2120/3896394>
 66. Stefan S, Schorr B, Lopez-Rolon A, Kolassa IT, Shock JP, Rosenfelder M, et al. Consciousness Indexing and Outcome Prediction with Resting-State EEG in Severe Disorders of Consciousness. *Brain Topography* [Internet]. 2018

- Sep 1 [cited 2021 Jun 8];31(5):848–62. Available from:
<https://doi.org/10.1007/s10548-018-0643-x>
67. Thatcher RW. Validity and reliability of quantitative electroencephalography. *Journal of Neurotherapy* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jun 8];14(2):122–52. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10874201003773500>
 68. Bai Y, Xia X, Li X. A review of resting-state electroencephalography analysis in disorders of consciousness [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2017 [cited 2021 Mar 27]. p. 471. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955295/>
 69. Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, Farzan F. Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions. Vol. 49, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2015. p. 105–13.
 70. Schumacher J, Peraza LR, Firbank M, Thomas AJ, Kaiser M, Gallagher P, et al. Dysfunctional brain dynamics and their origin in Lewy body dementia. *Brain* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jun 8];142(6):1767–82. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/142/6/1767/5425360>
 71. Kikuchi M, Koenig T, Munesue T, Hanaoka A, Strik W, Dierks T, et al. EEG microstate analysis in Drug-Naive patients with panic disorder. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 8];6(7):22912. Available from: www.plosone.org
 72. Lehmann D, Pascual-Marqui RD, Strik WK, Koenig T. Core networks for visual-concrete and abstract thought content: A brain electric microstate analysis. *NeuroImage*. 2010 Jan 1;49(1):1073–9.
 73. Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. Vol. 180, *NeuroImage*. Academic Press Inc.; 2018. p. 577–93.
 74. Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1980 Jun 1;48(6):609–21.
 75. van de Ville D, Britz J, Michel CM. EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2010 Oct 19 [cited 2021 Jun 8];107(42):18179–84. Available from:
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1007841107
 76. Koenig T, Prichep L, Lehmann D, Sosa PV, Braeker E, Kleinlogel H, et al. Millisecond by millisecond, year by year: Normative EEG microstates and developmental stages. *NeuroImage*. 2002 May 1;16(1):41–8.
 77. Lehmann D, Pascual-Marqui R, Michel C. EEG microstates. *Scholarpedia*. 2009;4(3):7632.
 78. Wackermann J, Lehmann D, Michel CM, Strik WK. Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates. *International Journal of Psychophysiology*. 1993 May 1;14(3):269–83.
 79. Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004 May 1;8(5):204–10.

80. Pourtois G, Delplanque S, Michel C, Vuilleumier P. Beyond conventional event-related brain potential (ERP): Exploring the time-course of visual emotion processing using topographic and principal component analyses. *Brain Topography*. 2008 Jun;20(4):265–77.
81. Murray MM, Brunet D, Michel CM. Topographic ERP analyses: A step-by-step tutorial review [Internet]. Vol. 20, *Brain Topography*. 2008 [cited 2021 Jun 8]. p. 249–64. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18347966>
82. Nishida K, Morishima Y, Yoshimura M, Isotani T, Irisawa S, Jann K, et al. EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*. 2013 Jun 1;124(6):1106–14.
83. Brodbeck V, Kuhn A, von Wegner F, Morzelewski A, Tagliazucchi E, Borisov S, et al. EEG microstates of wakefulness and NREM sleep. *NeuroImage*. 2012 Sep 1;62(3):2129–39.
84. Lehmann D, Faber PL, Galderisi S, Herrmann WM, Kinoshita T, Koukkou M, et al. EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naïve, first-episode schizophrenia: A multi-center study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*. 2005 Feb 28;138(2):141–56.
85. Leopold DA, Murayama Y, Logothetis NK. Very slow activity fluctuations in monkey visual cortex: Implications for functional brain imaging. *Cerebral Cortex* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2021 Jun 8];13(4):422–33. Available from: <https://academic.oup.com/cercor/article/13/4/422/315719>
86. Lehmann D, Strik WK, Henggeler B, Koenig T, Koukkou M. Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts. *International Journal of Psychophysiology*. 1998 Jun 1;29(1):1–11.
87. Britz J, Michel CM. State-dependent visual processing. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2011 Dec 16 [cited 2021 Jun 8];2(DEC):370. Available from: www.frontiersin.org
88. Aertsen AMHJ, Gerstein GL, Habib MK, Palm G. Dynamics of neuronal firing correlation: Modulation of “effective connectivity.” *Journal of Neurophysiology* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jun 8];61(5). Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1989.61.5.900>
89. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2003 Jan 7 [cited 2021 Jun 8];100(1):253–8. Available from: www.pnas.org.
90. Snyder AZ, Raichle ME. A brief history of the resting state: The Washington University perspective. Vol. 62, *NeuroImage*. Academic Press; 2012. p. 902–10.
91. Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America [Internet]. 2006 Sep 12 [cited 2021 Jun 8];103(37):13848–53. Available from: www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0601417103
92. Custo A, van de Ville D, Wells WM, Tomescu MI, Brunet D, Michel CM. Electroencephalographic Resting-State Networks: Source Localization of Microstates. *Brain Connectivity* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jun 8];7(10):671–82. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/brain.2016.0476>
 93. Yuan H, Zotev V, Phillips R, Drevets WC, Bodurka J. Spatiotemporal dynamics of the brain at rest - Exploring EEG microstates as electrophysiological signatures of BOLD resting state networks. *NeuroImage*. 2012 May 1;60(4):2062–72.
 94. Musso F, Brinkmeyer J, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G. Spontaneous brain activity and EEG microstates. A novel EEG/fMRI analysis approach to explore resting-state networks. Vol. 52, *NeuroImage*. Academic Press Inc.; 2010. p. 1149–61.
 95. Britz J, van de Ville D, Michel CM. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. Vol. 52, *NeuroImage*. Academic Press Inc.; 2010. p. 1162–70.
 96. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness. *Neurology* [Internet]. 2018 Sep [cited 2021 Mar 27];91(10):450–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089618/>
 97. Tanrıverdi N. JFK KOMA İYİLEŞME SKALASI-GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ (CRSR) TESTİNİN TÜRKÇE UYARLAMASININ GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI. 2021.
 98. Chang CY, Hsu SH, Pion-Tonachini L, Jung TP. Evaluation of Artifact Subspace Reconstruction for Automatic EEG Artifact Removal. In: *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2018. p. 1242–5.
 99. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 2004 Mar 15;134(1):9–21.
 100. Tait L, Tamagnini F, Stothart G, Barvas E, Monaldini C, Frusciante R, et al. EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer’s disease. *Scientific Reports* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jun 16];10(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74790-7>
 101. Pal A, Behari M, Goyal V, Sharma R. Study of EEG microstates in Parkinson’s disease: a potential biomarker? *Cognitive Neurodynamics* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Jun 16];15(3):463–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11571-020-09643-0>
 102. Ignacio Serrano J, del Castillo MD, Cortés V, Mendes N, Arroyo A, Andreo J, et al. EEG microstates change in response to increase in dopaminergic stimulation in typical Parkinson’s disease patients. *Frontiers in Neuroscience*

- [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2021 Jun 16];12(OCT):714. Available from: www.frontiersin.org
103. Beuthien-baumann B, Handrick W, Schmidt T, Burchert W, Oehme L, Kropp J, et al. Persistent vegetative state: evaluation of brain metabolism and brain perfusion with pet and spect. *Nuclear Medicine Communications*. 2003;
 104. Juengling FD, Kassubek J, Huppertz HJ, Krause T, Els T. Separating functional and structural damage in persistent vegetative state using combined voxel-based analysis of 3-D MRI and FDG-PET. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005;
 105. Laureys S, Goldman S, Phillips C, van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. *NeuroImage*. 1999;
 106. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness [1]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1999.
 107. Lull N, Noé E, Lull JJ, García-Panach J, Chirivella J, Ferri J, et al. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: Relationship with consciousness and cognition. *Brain Injury*. 2010;
 108. Nakao S, Takata S, Uemura H, Kashihara M, Osawa T, Komatsu K, et al. Relationship between Barthel Index scores during the acute phase of rehabilitation and subsequent ADL in stroke patients. *Journal of Medical Investigation*. 2010;
 109. Silva S, Alacoque X, Fourcade O, Samii K, Marque P, Woods R, et al. Wakefulness and loss of awareness: Brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*. 2010;
 110. Vanhauzenhuysse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJF, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*. 2010;

10. EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Yapılan çalışma Bilinç kaybı olan hastalarda yapılan bir araştırma çalışmasıdır.

Bu araştırmanın amacı bilinç kaybı olan hastaların beyin aktivitelerinin düzeyini ölçmek ve bu hasta grubunu daha iyi anlayıp ileride bu hastalara yardımcı olabilecek yöntemlerin önünü açmaktır.

Bu çalışmada hastaya herhangi bir ilaç verilmeyecek, yalnızca kafa derisi üzerinden çok düşük ve güvenli bir dozda, hastanın hissetmeyeceği seviyede elektrik akımı verilir, beyin elektriksel aktivitesinin ölçümü yapılacaktır.

Bu çalışmada tüm katılımcılara aynı yöntemle uyarım verilir öncesinde ve sonrasında ölçüm yapılacaktır.

Araştırma sırasında hastanın muayenesi uzman doktorlar tarafından yapılacak, sonrasında Elektroensefalogram (EEG) adı verilen elektronik cihazla hastanın beyin aktivitelerinin ölçümü yapılacaktır. Ölçüm yapıldıktan sonra hastaya stimilatör bir cihaz yardımıyla transkranyal alternatif akım uygulaması (tACS) yapılacak, yani çok düşük (hissedebileceğimizden çok daha düşük seviyede) elektrik akımı kafa derisi üzerinden 20 dakika süreyle uygulanacaktır. Uygulama sonrasında hastanın muayenesi yeniden yapılarak, yeniden EEG cihazıyla beyin aktivitesinin ölçümü yapılacaktır.

Bilinç bozukluğu tanısı koyduğumuz hastanın yasal varislerinden birinin onay vermesi halinde, hasta çalışmaya alınacak ve elde ettiğimiz veriler çalışmamızda kullanılacaktır. Hastanın yasal varisinin yazılı olarak bize onay verdiğini belirtmesi gerekir.

Elde ettiğimiz beyin aktivitesi verileri bilgisayar ortamında analiz edilip hastanın klinik durumuyla ilişkisine bakılacaktır.

Çalışmamızda gönüllülerin maruz kalacağı herhangi bir risk veya rahatsızlık öngörülmemektedir.

Araştırmamız bir tedavi çalışması değildir. Gönüllüye uygulanan beyin aktiviteleri ölçüm yöntemlerinin klinik olarak yararı olmayabilir.

tACS uygulamasının beyin aktivitelerinde artış görülmesi bazı çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen, bu uygulamanın amacı hastanın tedavisi değildir. Yalnızca beyin dalgaları hakkında araştırma yapılmaktadır. Bu uygulamanın hastaya beklenen bir zararı bulunmamaktadır. Hasta uygulama sırasında (bilinç açık birine uygulandığında bile) herhangi bir şey hissetmez.

Gönüllülerden bu aktivite ölçümü karşılığında herhangi bir ücret alınmayacaktır. Bütün işlemler ücretsiz olarak gerçekleştirilecektir.

Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır. Hastanın araştırmaya katılmasının uygun görülmediği durumda veya araştırma esnasında hasta araştırmadan çekilebilir. Bu durumda herhangi bir ceza veya yaptırım uygulanmaz, hasta hiçbir hakkını kaybetmez.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimi bulunur, ancak bu bilgiler gizli tutulur. Yazılı bilgilendirilmiş olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilci söz konusu erişime izin vermiş olur.

İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırmanın sonuçlarının yayınlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili, gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün yasal temsilcisinin araştırma, hastanın hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişilerin isimleri ile bunların günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları verilecektir.

Hasta eğer tıbbi olarak stabil değilse veya bilinç bozukluğunun yanı sıra ciddi organ yetmezliği durumu varsa çalışmaya alınmayacaktır.

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi gereken süre, EEG çekim ve muayeneleri kapsayan yaklaşık 2 saattir.

Araştırmaya yaklaşık 60 gönüllü alınması planlanmaktadır.

Gönüllülerden herhangi bir biyolojik materyal (Kan, idrar vb.) alınmayacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı Soyadı:

Gönüllünün yasal temsilcisinin;

Adı Soyadı:

Yakınlık derecesi:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının;

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

EK 2: Coma Recovery Scale-Revised

İşitsel Fonksiyon Skalası		
4-Komuta Uyumlu Hareket *		
3-Komuta Tekrarlanabilir Hareket *		
2-Sese Lokalizasyon		
1-İşitsel İrkilme		
0-Hiçbiri		
Görsel Fonksiyon Skalası		
5-Nesne Tanıma *		
4-Nesne Lokalizasyonu: Ulaşma *		
3-Görsel Takip *		
2-Fiksasyon *		
1-Görsel İrkilme		
0-Hiçbiri		
Motor Fonksiyon Skalası		
6-Fonksiyonel Nesne Kullanımı +		
5-Otomatik Motor Cevap *		
4-Nesne Manipülasyonu *		
3-Zararlı Uyarıya Lokalizasyon *		
2-Fleksiyon Geri Çekilmesi		
1-Anormal Duruş		
0-Hiçbiri/ Gevşek		
Oromotor/Sözel Fonksiyon Skalası		
3-Anlaşılır Şekilde İfade Etme *		
2-Seslendirme/ Ağız Hareketi		
1-Refleksif Ağız Hareketi		
0-Hiçbiri		
İletişim Skalası		
2-Fonksiyonel: Doğru +		
1-Fonksiyonel Olmayan: İstemli *		
0-Hiçbiri		
Uyarılma Skalası		
3-Dikkat		
2-Uyarı Olmadan Göz Açma		
1-Uyarıyla Göz Açma		
0-Uyarılamayan		
Toplam Puan		

11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bilinç Bozukluğu Olan Hastalarda EEG Mikrodurum Analizi ve Klinik ile İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Eren TOPLUTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji Asistan Doktoru			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 711		Tarih: 17/09/2020			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlnur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Devrim TARAĞCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Eren	Soyadı	Toplutaş
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	İstanbul Medipol Üniversitesi, Nöroloji	2021
Lisans	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	2016
Lise	Bursa Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	İstanbul Medipol Üniversitesi, Nöroloji	(2017-2021)
2. Pratisyen Hekim	Bursa Harmancık İlçe Devlet Hastanesi	(2016-2017)

Yabancı Dil: İngilizce

Katıldığı Bilimsel Aktiviteler

Uluslararası:

1. 17th European Congress on Clinical Neurophysiology in Warsaw, Poland, 5-8 June 2019 (poster presentation)
2. 6th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual, 23-26 May 2020 (eposter presentation)

Ulusal:

1. 54. National Neurology Congress, 30 Nov-06 Dec 2018, Antalya, Turkey (oral presentation)
2. 55. National Neurology Congress, 15-21 Nov 2019, Antalya, Turkey (e-poster presentation)
3. 1. National Clinical Neurophysiology EEG-EMG Virtual Congress, 20-22 Nov 2020 (oral presentation)
4. 16. National Neuroscience Congress, 20-23 May 2018, Istanbul, Turkey (attendee).
5. 17. National Neuroscience Congress, 4-7 April 2019, Trabzon, Turkey (attendee).
6. 8. National Cerebrovascular Diseases Congress, 3-6 May 2018, İzmir, Turkey (attendee).

Katıldığı Kurslar

1. Certification of Experimental Animal Usage, MEDITAM, Istanbul Medipol University, 29 Jan-7 Feb 2018